

Mémoire présenté pour obtenir l'

HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES

(Discipline : Image, Sciences et Technologies de l'Information)

IRM QUANTITATIVE EN RECHERCHE BIOMEDICALE :

APPLICATIONS, DEFIS ET PERSPECTIVES

par

Paulo LOUREIRO de SOUSA

Janvier 2018

Contenu

I.	PRESENTATION DES ACTIVITES DE RECHERCHE	4
1.	INTRODUCTION.....	5
2.	IRMq ET MALADIES NEUROMUSCULAIRES	7
	Avant-propos	7
2.1.	Les maladies neuromusculaires	8
2.2.	Rôle de l'IRM comme outil d'évaluation des traitements	10
2.3.	Caractérisation de la dégénérescence musculaire chronique par IRM conventionnelle ...	11
2.4.	Caractérisation de la dégénérescence musculaire chronique par IRMq	12
2.5.	IRMq musculaire : études cliniques récentes	16
2.6.	La relaxation transverse (T2) : Un biomarqueur de l'activité de la maladie ?.....	18
2.7.	Interprétation des modifications de T2 dans les maladies neuromusculaires	19
2.8.	T2 global versus T2 de l'eau musculaire	20
2.9.	Cartographie du T2 de l'eau musculaire : problèmes méthodologiques	23
2.10.	Caractérisation de la fibrose musculaire	25
2.11.	Développements techniques récents	28
3.	IRMq ET LES MALADIES NEUROLOGIQUES	34
3.1.	Avant-propos	34
3.2.	Maladies neurologiques et IRMq.....	35
3.3.	Problèmes méthodologiques.....	38
3.4.	Recherche de biomarqueurs pour les maladies psychiatriques	43
3.5.	Imagerie de la myéline par IRM.....	44
4.	AUTRES TRAVAUX DE RECHERCHE EN IRM.....	50
5.	PROPRIETES ELECTRIQUES DES TISSUS BIOLOGIQUES.....	52
5.1.	Avant-propos	52
5.2.	Introduction	52
5.3.	Projet scientifique.....	56
5.4.	Opportunités par rapport au contexte local et possibles collaborations.....	58
5.5.	Retombées.....	59
6.	BIBLIOGRAPHIE	60
II.	CURRICULUM VITAE.....	69
	Informations personnelles	70
	Formation.....	70
	Parcours professionnel.....	70
	Mots clés	70
	Activités d'encadrement	71

Thèses encadrées	71
Contributions associées à des travaux de thèse	71
Encadrements d'ingénieurs.....	72
Encadrements de stages.....	73
Activités d'enseignement	74
Participation à des jurys et à des comités de suivi de thèse	74
Participation à des projets de recherche financés	76
Expertise	76
Brevets.....	77
Missions internationales (Groupes de travail)	77
Organisation de réunions scientifiques.....	77
Prix et distinctions	77
Publications de l'auteur.....	78
Communications internationales avec <i>proceedings</i>	81
III. PUBLICATIONS REPRESENTATIVES.....	85

I. PRESENTATION DES ACTIVITES DE RECHERCHE

1. INTRODUCTION

La rédaction de ce mémoire a été un exercice très particulier : la première difficulté à laquelle j'ai été confrontée a été de trouver une structure qui me semblait cohérente pour présenter mes activités de recherche. Comme le lecteur pourra l'apprécier, mes activités couvrent un spectre assez large. Il m'a semblé important, dans ce préambule, de donner quelques éléments qui permettront au lecteur de comprendre la structure de ce document.

Pour cela, nous pouvons prendre comme point de départ ma thèse de doctorat : à l'issue de ma formation universitaire en physique et d'une maîtrise de science en physique médicale, spécialisation en biomagnétisme, j'ai choisi de faire un doctorat en physique, avec une spécialisation en RMN/IRM.

Après la thèse, j'ai souhaité explorer d'autres possibilités dans le domaine de la RMN/IRM. Mes postdoctorats successifs m'ont donc permis de me familiariser avec ce domaine de recherche, à la fois dans ses aspects plus fondamentaux, comme au cours de mes travaux en imagerie multi-quanta intermoléculaire (iMQC), mais également dans des projets plus orientés biomédical et applicatif. J'y ai aussi découvert un thème qui allait être au cœur de mes activités à partir de là : l'IRM quantitative (IRMq).

Au cours des dernières années, les techniques d'IRMq ont gagné en popularité. Habituellement, en IRM, les valeurs d'une image sont caractérisées par des unités arbitraires. La différence relative des valeurs est perçue comme un contraste d'image et utilisée pour des applications médicales. L'imageur IRM est alors utilisé comme un "appareil photo" très sophistiqué, qui produit des images de l'intérieur du corps humain. En IRMq, non seulement le contraste, mais aussi son échelle absolue porte des informations sur les propriétés bio-physiques des tissus. L'imagerie quantitative représente un changement de paradigme vers l'utilisation de l'IRM comme instrument de mesure scientifique.

C'est dans ce contexte que j'ai rejoint en 2007 l'équipe de recherche dirigée par Pierre Carlier (Laboratoire de RMN, Institut de Myologie - IdM/CEA, à Paris). Cette équipe, constituée par d'experts en RMN/IRM, dans le traitement d'image médicale, des médecins et biologistes, a comme seul et unique thème de recherche l'exploration fonctionnelle, métabolique et structurelle des muscles par RMN/IRM. Intégrer cette équipe me semblait alors être une opportunité de travailler sur des projets

originaux en IRMq, chez l'Homme et chez l'animal, de façon efficace. La diversité, la qualité et l'impact des travaux réalisés en collaboration avec cette équipe démontrent que j'avais raison.

En 2011 j'ai intégré le CNRS et, par la suite, le laboratoire ICube, ayant comme projet d'y développer la thématique de recherche de l'IRMq appliquée au cerveau, tout en gardant mes collaborations avec l'IdM sur le volet « muscle ». Mon intégration au sein d'une équipe multidisciplinaire (IMIS) m'a permis de bénéficier d'un soutien important sur les aspects méthodologiques et applicatifs de mes projets. Mon activité comme responsable scientifique de la plate-forme IRIS m'a permis de mieux comprendre les besoins des médecins et chercheurs en neurosciences, et en conséquence orienter ma démarche.

Mes travaux de recherche depuis ces dix dernières années s'articulent ainsi autour de l'IRMq en deux axes thématiques : muscle squelettique et cerveau. Cette organisation est arbitraire, motivée par mon histoire personnelle ; dans les faits, ces deux thématiques sont connectées soit par le transfert de méthodologie (par exemple dans l'utilisation de séquences ou techniques initialement développées pour le cerveau et maintenant appliquées au muscle squelettique) soit par le besoin d'une compréhension plus globale de la maladie (par exemple dans l'utilisation récente de l'IRMq cérébrale dans la maladie de Duchenne, une maladie génétique musculaire).

La structure de ce document est donc la suivante : dans le chapitre 2, j'exposerai le contexte et l'état de l'art de l'IRMq musculaire et mes contributions dans ce domaine. Dans le chapitre 3, je décrirai mes travaux en cours en IRMq appliquée aux maladies neurologiques. Dans le chapitre 4 sont présentés autres de mes travaux, toujours dans le domaine de l'IRM (thèse, post-docs, collaborations, etc.). Dans le cinquième chapitre je présenterai mon projet de recherche pour les prochaines années. La partie II est un *curriculum vitae* étendu récapitulant mon parcours professionnel, mes activités d'encadrement, expertises, publications, etc. Enfin, dans la dernière partie, quatre de mes publications, les plus représentatives de la thématique IRMq, sont présentées.

2. IRMq ET MALADIES NEUROMUSCULAIRES

*I often say that when you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it; but when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meagre and unsatisfactory kind: it may be the beginning of knowledge, but you have scarcely, in your thoughts, advanced to the stage of **science**, whatever the matter may be.*

– LORD KELVIN (1824 - 1907)

Avant-propos

Au cours des dernières années, des techniques d'IRM ont gagné un intérêt accru de la communauté scientifique dans le domaine des maladies neuromusculaires. Cela est dû au potentiel de leurs applications en tant qu'outils d'investigation non-invasive pour l'étude de la composition chimique, de la physiologie et du métabolisme du muscle squelettique. Le développement assez récent des méthodes d'imagerie quantitative par RMN (IRMq) a offert la possibilité de déterminer des biomarqueurs qui pourront viabiliser le suivi de la progression de maladies et l'étude détaillée des essais thérapeutiques.

Ce chapitre détaille mes contributions dans le domaine de l'IRMq musculaire lors de mon séjour à l'Institut de Myologie (IdM), à Paris (de 2007 à 2011), et dans les années suivantes. Un des objectifs de mes travaux a été d'adapter des méthodes quantitatives existantes et de mettre au point de nouvelles méthodes pour la caractérisation des altérations du muscle squelettique dans les pathologies neuromusculaires. Ces travaux se sont focalisés essentiellement sur les questions liées à la sensibilité, la spécificité, la rapidité et la robustesse des séquences d'IRMq et sur leurs applications dans des protocoles de recherche préclinique et clinique. Je me suis aussi intéressé à l'interprétation biophysique de ces mesures pour la caractérisation de la structure et la composition du muscle malade.

Le bilan de mon activité de recherche en IRMq musculaire est, en chiffres : 13 publications et 21 communications internationales avec actes. J'ai aussi co-encadré (à 50%) la thèse d'Ericky C. de Araujo, aujourd'hui employé comme chargé de recherche à l'IdM. J'ai également assuré l'encadrement scientifique de 2 étudiants de licence.

J'ai participé au montage et à la réalisation du projet « Application de la Résonance Magnétique Nucléaire à l'étude des dystrophies musculaires » (CAPES-COFECUB : programme

binational France-Brésil). Ce projet a eu pour objectif principal l'établissement d'une collaboration scientifique entre le laboratoire Centro de Estudos do Genoma Humano (CEGH), Universidade de São Paulo, au Brésil, et le laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN-IdM/CEA/UPMC) de l'Institut de Myologie, en France. Le programme CAPES-COFECUB a soutenu des missions franco-brésiliennes liées au développement du projet des deux laboratoires, l'organisation d'un symposium international à São Paulo en 2011 (*Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Imaging Techniques for Functional Evaluation of Animal Models in Therapeutic Protocols*) et des stages doctoraux et postdoctoraux.

J'ai aussi contribué, comme expert au sein du réseau européen Treat-NMD (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease) et comme membre du Management Committee du programme COST (European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research), à l'effort de divulgation et d'harmonisation des protocoles d'IRMq dans le domaine des maladies neuromusculaires. Dans ce cadre nous avons organisé un atelier international *Muscle NMRI workshop* à Paris, en 2009. Nos recommandations en matière d'IRMq musculaire sont aujourd'hui suivies dans plusieurs protocoles de recherche multicentriques, principalement en Europe.

Dans ce chapitre j'exposerai le contexte et l'état de l'art de l'IRMq musculaire et mes contributions dans ce domaine, en particulier dans le développement de méthodologie pour la caractérisation tissulaire musculaire.

2.1. Les maladies neuromusculaires

Il ne s'agit pas d'une seule maladie mais de plus de 200 maladies différentes (source AFM-Téléthon) (Fig. 2.1). Ce sont des maladies qui atteignent les cellules nerveuses motrices de la moelle épinière ou motoneurons (amyotrophies spinales, sclérose latérale amyotrophique), les racines et les nerfs des membres (neuropathies périphériques), la jonction entre le nerf et le muscle (myasthénie) et le muscle (myopathies). Elles sont très différentes dans leurs causes, leur âge d'apparition (du nouveau-né au sujet âgé), leur sévérité et leurs conséquences évolutives, ainsi que dans leur prise en charge thérapeutique (qui dépend de la cause). Elles peuvent toucher la motricité des jambes ou des bras mais quelquefois aussi d'autres organes et fonctions qui dépendent des muscles (motricité des yeux ou du cœur, parole, déglutition, digestion, respiration).

La plupart de ces maladies sont d'origine génétique. L'anomalie génétique empêche la fabrication d'un constituant ou d'une enzyme indispensable au bon fonctionnement de la cellule musculaire (dystrophies musculaires, myopathies congénitales, myopathies métaboliques, canalopathies musculaires, etc.), de la jonction neuromusculaire (syndromes myasthéniques

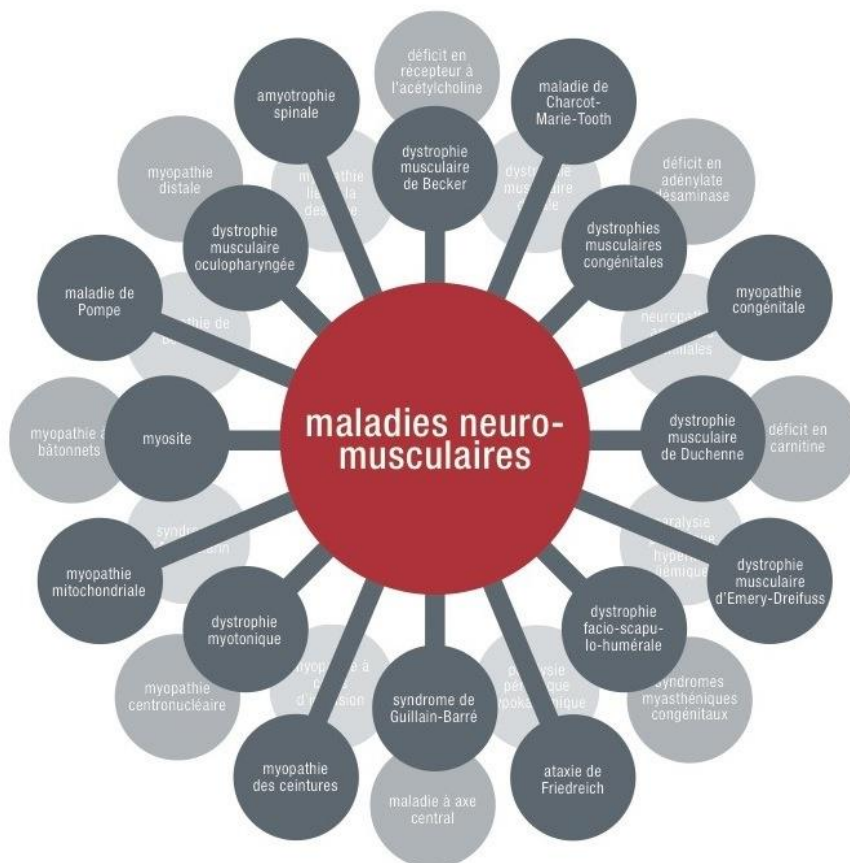


Figure 2.1 - Ce diagramme ne montre qu'une fraction des maladies neuromusculaires existantes. Les maladies inscrites dans les bulles gris foncé sont plus courantes que celles inscrites dans les bulles gris pâle (adaptée de www.muscle.ca).

congénitaux) ou encore de la cellule nerveuse motrice (amyotrophies spinales, maladie de Charcot-Marie-Tooth, etc.).

D'autres maladies neuromusculaires sont dues à un dysfonctionnement du système de défense de l'organisme (système immunitaire). Dans la myasthénie auto-immune, le système immunitaire neutralise certains constituants de la jonction neuromusculaire : l'ordre de contraction qui chemine le long des motoneurones a du mal à être transmis au muscle. Dans les myosites, la réponse immunitaire anormale entraîne une réaction inflammatoire au niveau des muscles.

Il existe bien d'autres causes possibles : toxicité médicamenteuse ou environnementale, carence vitaminique, maladies endocriniennes ou générales, infections.

Les traitements sont différents selon la cause de la maladie. Comme la majorité de ces pathologies est d'origine génétique, elles étaient jusqu'à présent peu curables. Les traitements disponibles étaient essentiellement de soutien ou palliatifs. Appartenant toutes à la catégorie des maladies rares, elles sont longtemps restées hors du champ de la recherche menée par l'industrie

pharmaceutique. Aujourd'hui, les maladies rares ont été repositionnées au cœur des préoccupations, avec d'importants programmes de recherche initiés et financés par des institutions publiques au niveau transnational. Plus déterminant encore, les progrès de la thérapie génique et de la pharmacogénétique (injection de micro-dystrophine, CRISPR Cas-9, saut d'exon, etc.) sont sur le point, si ce n'est déjà fait, de révolutionner l'impact de ces maladies sur la vie des patients.

2.2. Rôle de l'IRM comme outil d'évaluation des traitements

Suite à ces innovations thérapeutiques, de nouveaux besoins ont rapidement émergé, dont la nécessité de contrôler l'effet des traitements sur les muscles au cours du temps. Pour ce faire, de nouveaux outils de mesure sont devenus nécessaires, et qui seraient, idéalement, non-invasifs, peu coûteux et fournissant des résultats faciles à interpréter. On peut distinguer trois catégories : les outils fonctionnels, les biomarqueurs de fluides biologiques et l'imagerie.

Les études fonctionnelles sont au premier plan, avec une variété de dispositifs et de protocoles, dont beaucoup sont optimisés pour la mesure de mouvements spécifiques, et d'autres visant plutôt à une évaluation de l'activité globale du patient. Les marqueurs des fluides biologiques ont commencé à faire la preuve de leur utilité, en particulier depuis la découverte et l'exploitation des μ RNA (Hathout *et al.*, 2016). Enfin, troisième grande classe d'outils de mesure, l'imagerie est de plus en plus utilisée, bien qu'elle requière d'importants investissements en équipements – les appareils à ultra-sons les plus performants ne faisant pas exception. En outre, les méthodes tomographiques, la tomodensitométrie et l'IRM sont pénalisées par leur absence de portabilité. Néanmoins, l'IRM est la seule technique qui permet d'évaluer l'anatomie, la composition et la fonction du muscle au cours d'un même examen. Ces facultés de l'IRM sont aujourd'hui de mieux en mieux comprises et appréciées, comme en témoignent les recommandations en matière d'imagerie émises par les instances régulatrices (l'agence européenne des médicaments - EMA¹ et l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux - FDA²) pour l'homologation de nouveaux médicaments.

Par un parcours fort similaire à ce qui s'est passé pour la plupart des organes, l'IRM est devenue un acteur pivot dans l'imagerie quantitative des muscles squelettiques. Les variables et indices quantitatifs obtenus par imagerie et spectroscopie RMN sont les meilleurs candidats de l'imagerie médicale en vue d'une utilisation comme biomarqueur ou comme outils d'évaluation dans les essais cliniques dédiés aux pathologies musculaires (Bonati *et al.*, 2015a).

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500199239.pdf

² <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm268555.pdf>

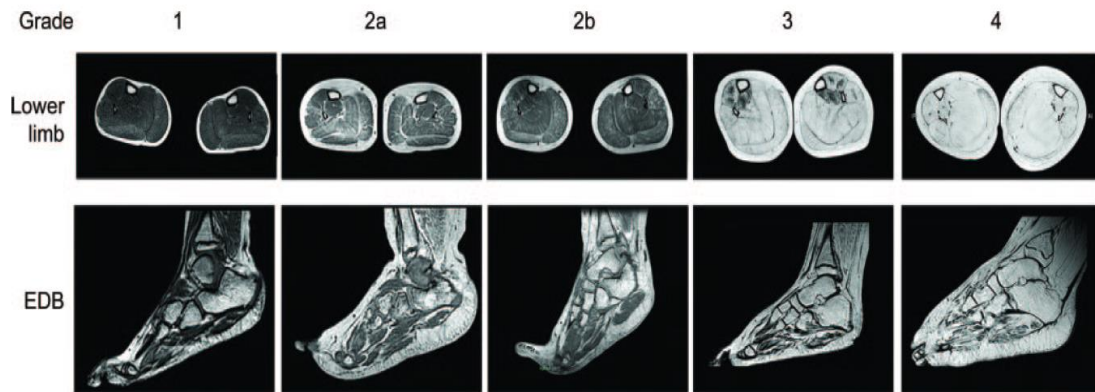


Figure 2.2 – Classification visuelle de l’infiltration graisseuses par l’échelle de Lamminen-Mercuri : Grade 0 – apparence normal, 1 - Petites zones dispersées en hyper-signal, 2a - Moins de 30% de zones de hyper-signal, 2b – plusieurs zones (entre 30 et 60%) en hyper-signal, 3 très peu de zones non remplacées par la graisse, 4 – remplacement total (Kinali et al., 2011).

L’imagerie et la spectroscopie par RMN peuvent générer une multitude d’informations pertinentes sur l’anatomie du muscle, sa structure ou sa composition, sa physiologie et sa biochimie. Bien qu’un nombre important de ces paramètres soient en cours d’évaluation et que leurs places comme biomarqueurs soit à l’étude, seuls trois d’entre ils sont communément acceptés, sinon totalement validés, pour le suivi longitudinal du muscle squelettique. Ils visent à évaluer :

- i. la trophicité du muscle, via les mesures de surface et de volume,
- ii. le degré de dégénérescence musculaire via la fraction de graisse,
- iii. l’activité de la maladie dans les pathologies évolutives, via le temps de relaxation T2 de l’eau musculaire.

Dans ce chapitre, je vais focaliser ma discussion sur les points (ii) et (iii), pour lesquels j’ai apporté des contributions.

2.3. Caractérisation de la dégénérescence musculaire chronique par IRM conventionnelle

Les dommages chroniques aux myocytes mais aussi les anomalies structurelles des fibres ont pour résultat à long terme le remplacement du tissu contractile par de la graisse et/ou du tissu conjonctif. L’imagerie de la fibrose reste une question épineuse, qui sera traitée un peu plus loin. À l’opposé, les changements dégénératifs graisseux sont facilement détectés et quantifiés par IRM, en tirant parti des différences entre les fréquences de résonance (déplacement chimique) ou encore entre les temps de relaxation T2 et T1 de l’eau et des lipides. Pour une revue exhaustive des techniques, voir Bley *et al.* ou Hu et Kan (Bley *et al.* 2010 ; Hu et Kan 2013).

Une classification visuelle de l’infiltration graisseuse sur des images pondérées en T1, par

exemple à l'aide de l'échelle de Lamminen-Mercuri (Lamminen 1990, Mercuri *et al.*, 2002) (Fig. 2.2), est suffisante à des fins diagnostiques mais est totalement inappropriée pour suivre la progression des lésions dégénératives, qui est considérablement plus subtile à apprécier. Une étude multicentrique récente (Willis *et al.* 2013) a démontré sans ambiguïté l'impossibilité d'évaluer au moyen de la classification de Lamminen-Mercuri la progression de la dystrophie musculaire des ceintures chez des patients adultes atteints de la forme I.

Des tentatives ont été faites il y a un certain temps (Leroy-Willig *et al.* 1997) mais aussi plus récemment (Pichiecchio *et al.* 2002 ; Mattei *et al.* 2006) pour séparer l'eau et la graisse par un seuillage appliqué à des images de routine pondérées en T1, en essayant de tirer avantage de l'apparente simplicité de cette approche. Certains travaux ont tenté de prendre en compte la possible coexistence de graisse et d'eau dans le même voxel et ont estimé la fraction grasseuse en utilisant une combinaison linéaire de signaux de graisse pure et de muscle pur (Leroy-Willig *et al.* 1997). Les études plus récentes ont juste opéré un classement binaire des voxels de la graisse et du muscle, ce qui est totalement inadapté à l'évaluation de l'infiltration grasseuse dans un contexte de maladie musculaire chronique (Pichiecchio *et al.* 2002 ; Mattei *et al.* 2006).

2.4. Caractérisation de la dégénérescence musculaire chronique par IRMq

Toutes ces approches basées sur l'utilisation d'images standards T1w supposent un émetteur radiofréquence ainsi qu'une réception parfaitement ou quasi-parfaitement homogènes, ce qui n'est jamais le cas. C'était un postulat à peu près acceptable par le passé lorsqu'il était habituel de travailler sur des imageurs à champ magnétique « faible », 0,5 tesla. Ce n'est plus le cas, pour les imageurs à haut champ, 3T ou plus, dû aux effets dits « diélectriques » (la longueur d'onde de RF devient de l'ordre des dimensions de l'objet à imager) (Fig. 2.3), ou quand la réception du signal s'effectue via un réseau d'antennes de surfaces. Il faut espérer qu'un jour des solutions techniques seront mises en œuvre et garantiront une très grande homogénéité d'émission et de réception et/ou

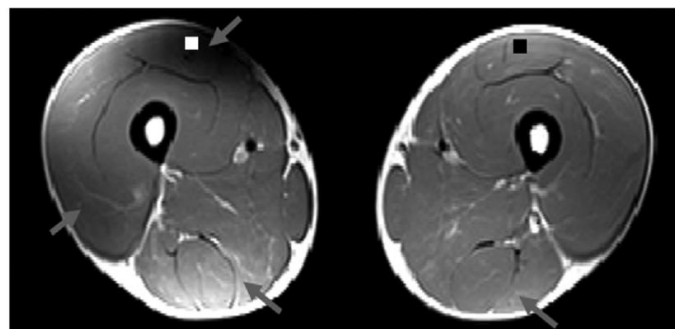


Figure 2.3 – Exemple d'image T2w musculaire à 3T, avec des zones de hyper- et hypo-signaux dues aux « effets diélectriques » (Marty *et al.*, 2016)

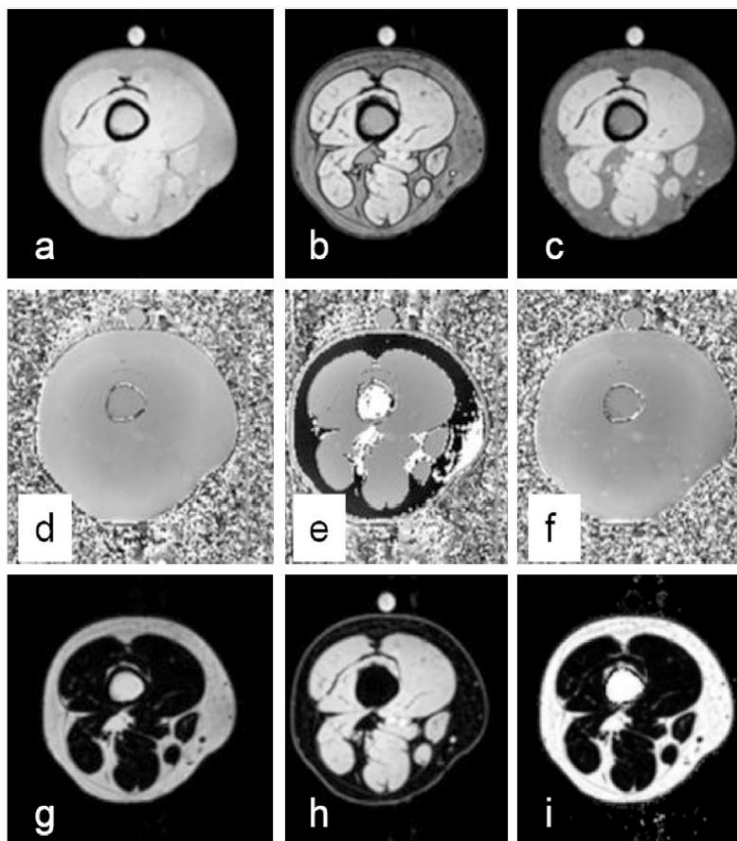


Figure 2.4 - Exemple d'acquisition Dixon à 3 points sur une cuisse saine. (a-c) : images d'amplitude correspondant à 3 TE différents (2,75, 3,95 et 5,15 ms); (d-f) images de phase respectives; (g et h) les images de graisse F et de l'eau W calculées à partir de (a-f); (i) le pourcentage de graisse $\% F = F / (F + W) \times 100$ (Hollingsworth et al., 2012).

des corrections parfaites de leurs imperfections en post-traitement.

Pour le suivi des changements dégénératifs chroniques musculaires, on préfère aujourd'hui les séquences d'imagerie eau-graisse, le plus souvent appelées séquences Dixon (Ma, 2008) (Figures. 2.4 et 2.5). Le principal avantage de cette approche est que la séparation de l'eau et des graisses est, au premier ordre, indépendante de l'homogénéité des champs magnétiques (B_0 et B_1+) et de la chaîne de réception. Une conséquence importante est, qu'avec cette technique, il est possible d'explorer sans difficulté de grands champs de vue, plus adaptés à l'imagerie du corps entier.

Après la publication de l'article séminale de Wren et collaborateurs (Wren *et al.*, 2008) qui ont suggéré l'utilisation de la méthode Dixon pour quantification de l'infiltration musculaire chez les patients DMD, la communauté scientifique neuromusculaire a décidé d'évaluer cette approche pour plusieurs types de myopathies.

Dans la technique d'origine proposée par Dixon en 1984 (Dixon, 1984), deux images d'écho de spin sont acquises avec des temps d'écho (TE_1 et TE_2) légèrement différents. Le décalage

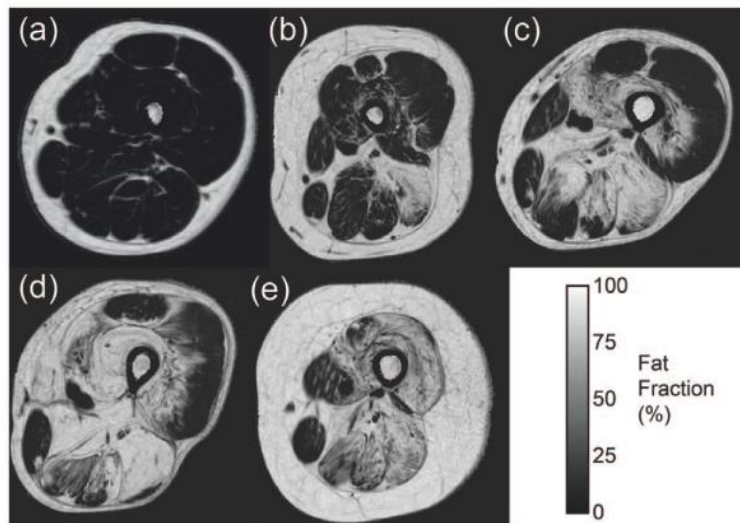


Figure 2.5 – Cartographie de la fraction de graisse chez les patients LGMD2I montrent une large gamme de sévérité dans le remplacement graisseux des muscles de la cuisse (Willis et al., 2013)

chimique du groupe méthylène des lipides (3,5 ppm = 440 Hz à 3 teslas) provoque un déphasage de signal, dépendant de TE. Les images à TE1 sont ainsi acquises avec le signal de l'eau et graisse en phase, autant que les images à TE2 sont en opposition de phase. Dixon a montré que les images complexes à TE1 et TE2 pouvaient être combinées de sorte que les images de graisse et d'eau seulement puissent être créées. Cette technique est cependant sensible à l'homogénéité de B₀, considéré comme parfait dans la publication originale. Une modification de cette méthode a été proposée avec l'utilisation d'un troisième TE pour résoudre ce problème (Glover et Schneider, 1991). Ces deux méthodes sont aujourd'hui connues comme Dixon à 2 et 3 points. Finalement, si les images sont acquises sans pondération en T1 (c'est-à-dire, avec TR >> T1) les images de graisse (F) peuvent être normalisées par l'intensité des images de l'eau et graisse combinées (W+F) de façon à estimer un rapport, la fraction volumique de graisse, exprimée en pourcentage ($\%F = 100 \times F / (W+F)$) (Fig. 5). Comme l'utilisation d'une séquence d'écho de spin avec TR >> T1 rend le temps d'acquisition prohibitif pour les applications cliniques, il est préférable d'utiliser les séquences d'écho de gradient (FLASH, SPGR, GE, ...), avec TR court et angle de bascule très faible, de façon à minimiser l'effet de la pondération en T1.

Dans le cadre du réseau européen Treat-NMD (*Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease*) nous avons mis au point et validé des protocoles utilisant la méthode Dixon à 3 points basée sur les séquences en écho de gradient, pour les applications en recherche neuromusculaire. Ce travail, réalisé en collaboration avec des collègues chercheurs du Newcastle Magnetic Resonance Centre (Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK), a eu comme objectif de proposer des paramètres de séquence

utilisables dans des imageurs IRM cliniques 1.5T et 3T, de différents constructeurs (Hollingsworth *et al.*, 2012).

Ignorer les autres résonances lipidiques génère un certain degré d'imprécision (Wokke *et al.* 2013). Celle-ci peut être réduite par une modélisation plus complète du spectre des lipides, habituellement avec 3 ou 4 résonances principales, ce qui nécessite la collecte de 6 échos. Cela implique en un allongement des temps de répétition et par conséquent, du temps total d'acquisition. Malgré ce fait, cette approche dénommée IDEAL (*Iterative Decomposition of water and fat with Echo Asymmetry and Least-squares estimation*), constitue la méthode la plus avancée actuellement disponible pour réaliser une imagerie eau-graisse. Elle possède la capacité d'identifier d'éventuelles modifications du spectre lipidique, que celles-ci soient induites par l'alimentation ou par une pathologie. Il y a peu d'indications que ce soit le cas au niveau du muscle strié squelettique, ou si ces différences existent, elles sont de faible amplitude et difficilement détectables dans les conditions habituelles.

Si les intensités relatives du spectre lipidique dans les muscles infiltrés peuvent être considérées comme étant indépendantes de l'état du patient, ce qui semble une hypothèse raisonnable, il n'est pas nécessaire de passer par une acquisition avec 6 échos. Un facteur de correction linéaire peut être appliqué au signal de la graisse et la fraction de graisse exacte sera obtenue à partir d'une mesure standard à 3 points (Azzabou *et al.* 2015b).

La façon d'exprimer la teneur en graisse musculaire peut également varier. On peut simplement regarder le pourcentage du signal RMN attribuable à la graisse dans le voxel ou dans le

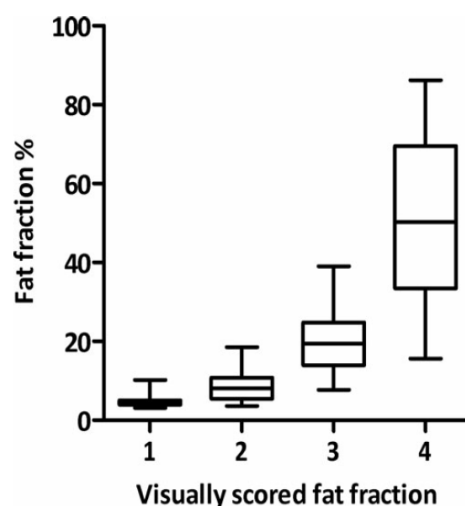


Figure 2.6 – Évaluations qualitatives (Mercuri) et quantitatives (Dixon) de la fraction de graisse chez les DMD : le classement visuel utilisé commence en 1 (apparence normale) et va jusqu'à 4 (gravement affecté) (Wokke *et al.*, 2013).

muscle. En fonction du temps de répétition des images et du temps d'écho choisis, des corrections pour les effets des pondérations T1 et T2 peuvent être appliquées. On peut aller plus loin et tenter d'exprimer le contenu graisseux en grammes de lipides par unité de masse ou de volume musculaire. Ces procédures ont été développées pour le foie et nécessitent des hypothèses supplémentaires ou des mesures de la composition en lipides du tissu (Longo *et al.* 1995).

Bien que la séparation eau-graisse basée sur la différence des déplacements chimiques soit la méthode acceptée suivant les règles de l'état de l'art pour évaluer l'infiltration graisseuse tissulaire, de nombreux groupes cliniques continuent à utiliser la décroissance mono-exponentielle du T2 musculaire (Garrood *et al.* 2009 ; Kim *et al.* 2010 ; Forbes *et al.* 2014 ; Willcocks *et al.* 2014 ; Kim *et al.* 2015). En l'absence de lipides mobiles dans les tissus, un T2 élevé indique une inflammation ou un œdème tissulaire. L'augmentation du T2 due à l'inflammation ou aux œdèmes dépasse rarement 5 à 10 ms. Mais lorsque des changements dégénératifs graisseux sont présents, le T2 des lipides étant très sensiblement plus long que celui de l'eau musculaire, l'ajustement mono-exponentiel de la décroissance du T2 musculaire est largement déterminé par le degré d'infiltration graisseuse et le T2 global du muscle devient essentiellement une mesure du contenu en lipides du muscle (Carlier 2014). On démontre l'étroite corrélation entre le T2 global et la fraction de graisse calculée à partir des images Dixon (Azzabou *et al.* 2015b) ou la fraction lipidique mesurée par une spectroscopie 1H localisée (Kim *et al.* 2015).

2.5. IRMq musculaire : études cliniques récentes

Qu'elle soit basée sur une véritable séparation eau-graisse ou qu'elle soit estimée à partir de changement global du T2, l'évaluation de l'étendue des changements dégénératifs chroniques musculaires peut être précisément réalisée, de même que l'évolution de la maladie et les réponses aux traitements peuvent être finement suivies. Cela a été démontré dans un grand nombre de maladies neuromusculaires.

Au niveau de la cuisse des patients atteints de la maladie de Duchenne, le taux moyen de progression des dégénérescences graisseuses a été mesuré à 5 % par an. Lorsque le pourcentage de graisse atteint 50 %, ce signe a une valeur prédictive élevée de la perte de la marche dans l'année (Fischmann *et al.* 2013).

En combinant les pourcentages de graisse avec une segmentation manuelle des muscles, on a pu déterminer des indices de perte de masse contractile chez les patients atteints de la maladie de Duchenne (Wokke *et al.* 2016). La confrontation des cartographies de pourcentage de graisses au classement de Lamminen-Mercuri a montré une surestimation systématique des changements dégénératifs avec les méthodes qualitatives (Fig. 2.6).

L'administration de corticostéroïdes pendant une année à de jeunes garçons qui sont atteints de la maladie de Duchenne a arrêté le processus d'infiltration de la graisse dans la cuisse et la jambe tandis que le taux annuel d'infiltration graisseuse était respectivement de 7 % et 3 % chez les enfants non-traités (Arpan *et al.* 2014). La gravité de la maladie a facilité la détection d'une progression des lésions dégénératives au bout de 18 mois, cette fois basée uniquement sur des mesures d'intensité d'une imagerie pondérée en T1, avec également la démonstration d'une grande variabilité interindividuelle et intermusculaire (Hollingsworth *et al.* 2013). Une telle approche est néanmoins obsolète au regard des capacités de l'imagerie quantitative et ne peut pas être recommandée pour de futurs protocoles. La même méthodologie avait été utilisée précédemment, en combinaison avec des mesures globales du T2 pour décrire les implications variables de différents territoires musculaires chez 5 patients atteints de la maladie de Duchenne (Garrod *et al.* 2009).

Une étude multicentrique qui a porté pendant un an sur des patients atteints d'une dystrophie musculaire des ceintures du type 1 (LGMD1, pour *Limb-Girdle Muscular Dystrophy, Autosomal Dominant*) a établi sans ambiguïté la supériorité de l'imagerie quantitative eau-graisse. Celle-ci a détecté des variations statistiquement significatives du contenu graisseux de l'ordre de 1 à 4 %, alors que la gradation par l'échelle de Lamminen-Mercuri n'a mis en évidence aucun changement et l'évaluation fonctionnelle standard n'a montré qu'une tendance à la dégradation, sans atteindre le seuil de signification statistique, à l'exception des tests respiratoires (Willis *et al.* 2013).

Chez les patients atteints de dystrophie fascio-scapulo-humérale, l'imagerie quantitative eau-graisse a révélé une distribution bimodale particulière des lésions dégénératives au sein de leurs muscles, ainsi qu'une progression allant de distal en proximal pour les muscles affectés (Janssen *et al.* 2014). Il a été montré chez les malades atteints de dystrophie musculaire oculo-pharyngée que le contenu en graisse des membres inférieurs pouvait augmenter jusqu'à 15 % en 13 mois, alors qu'il restait inchangé chez les sujets contrôles d'âge équivalent (Fischmann *et al.* 2012). Ni l'évaluation fonctionnelle standard exhaustive, ni le score visuel des images ne détectait le moindre changement durant la même période d'observation.

Le pouvoir discriminant extrêmement élevé des méthodes Dixon a été confirmé chez des patients adultes atteints de la maladie de Pompe. Chez la plupart d'entre eux, les lésions dégénératives musculaires progressent lentement, à un rythme considérablement ralenti par rapport à celui observé dans les dystrophinopathies. Au niveau des membres inférieurs de ces patients, le taux annuel moyen d'infiltration graisseuse s'est révélé être inférieur à 1 % mais a été détecté avec un haut degré de signification statistique (Carlier *et al.* 2015).

Le suivi à un an de patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth 1A a montré un accroissement significatif de la fraction grasseuse au niveau du mollet (1,2 %) mais pas au niveau de la cuisse (0,2 %) alors que chez les patients souffrant de myosite à inclusions, la progression était de 2,6 % au niveau des mollets et de 3,3 % au niveau des cuisses (Morrow *et al.* 2016).

Semblables observations ont également été faites dans des pathologies qui affectent secondairement le muscle strié squelettique. Chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, une augmentation significative du T2 global des muscles des jambes a été notée au terme d'une période d'observation de 4 mois, signe de la progression des dégénérescences grasseuses. Le déclin de la contraction isométrique volontaire maximale lors d'une dorsiflexion du pied était corrélé à celle-ci (Bryan *et al.* 1998).

Alors que le contenu total en graisse des muscles de la jambe n'était pas affecté, les diabétiques de type 2 présentaient une distribution préférentielle des lipides en intramusculaire (Karampinos *et al.* 2012). L'imagerie Dixon corps entier a identifié un contenu musculaire en graisse accru en cas de paralysie périodique hyperkaliémique (Lee *et al.* 2015).

Des changements dans la composition des muscles striés squelettiques ont été systématiquement et régulièrement constatés chez les sujets âgés, même s'ils restent d'une amplitude limitée jusqu'à un âge très avancé. Le pourcentage du signal lipidique intramusculaire double généralement, de 2 à 4%, entre la deuxième et la septième décennie (Schwenzer *et al.* 2009 ; Alizai *et al.* 2012 ; Csapo *et al.* 2014 ; Morrow *et al.* 2014 ; Azzabou *et al.* 2015a). Pour l'essentiel, cette augmentation représente un véritable accroissement de la teneur lipidique du muscle et elle ne reflète qu'accessoirement la perte de tissu contractile avec l'âge (Csapo *et al.* 2014).

2.6. La relaxation transverse (T2) : Un biomarqueur de l'activité de la maladie ?

Des études sur des modèles murins de dystrophie musculaire ont montré il y a déjà presque vingt ans que les tissus musculaires pathologiques présentaient des T2 élevés (McIntosh *et al.* 1998 ; Tardif-de Géry *et al.* 2000). La même observation a été réalisée chez le GRMD (*Golden retriever muscular dystrophy*), un modèle canin de la myopathie de Duchenne, plus proche du phénotype humain (Thibaud *et al.* 2007 ; Thibaud *et al.* 2012 ; Wang *et al.* 2013). De façon très intéressante, le T2 musculaire a tendance à se normaliser lorsqu'une thérapie génique restaure efficacement la protéine défective (Walter *et al.* 2005 ; Pacak *et al.* 2007 ; Yokota *et al.* 2009).

Plus récemment, plusieurs travaux ont confirmé ces observations, et ont amélioré notre compréhension des processus d'altération du T2 sur ces modèles animaux de dystrophie musculaire. L'évolution temporelle du T2 musculaire a été précisément décrite chez la souris mdx. Un pic

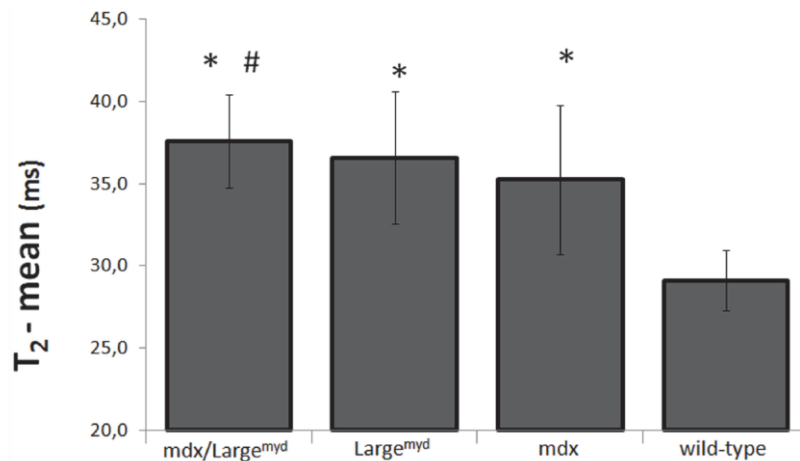


Figure 2.7 – Augmentation du T2 musculaire observée chez trois modèles rongeur de dystrophie musculaire (Martins-Bach *et al.*, 2105)

d'élévation du T2 est systématiquement observé entre 4 et 8 mois, suivi d'une baisse progressive (Pratt *et al.* 2013 ; Heier *et al.* 2014 ; Vohra *et al.* 2016). Des anomalies du T2 ont également été décrites dans d'autres modèles de dystrophie (Vohra *et al.* 2015 ; Martins-Bach *et al.* 2015), avec des différences notables dans leur distribution à l'intérieur des muscles impliqués, notamment entre les souris Large et les souris mdx (Fig. 2.7). Les muscles dystrophiques sont aussi caractérisés par une sensibilité plus importante à l'exercice excentrique. Cela a été illustré par une élévation anormalement importante du T2 de la souris mdx soumise à un exercice de course en descente (Mathur *et al.* 2011).

Des mesures quantitatives du T2 ont également été réalisées au cours de différents essais thérapeutiques sur ces modèles animaux. Après l'expression du gène de la micro-dystrophine chez la souris mdx, la cartographie du T2 a démontré un pouvoir discriminant supérieur à celui de l'imagerie de transfert d'aimantation et de l'imagerie du tenseur de diffusion (Park *et al.* 2015). Un autre essai, par saut d'exon U7, mené avec succès chez le chien GRMD a été accompagné d'une baisse significative du T2 dans les membres traités (Le Guiner *et al.* 2014). Enfin, un traitement au Losartan a démontré un effet de normalisation du T2 musculaire sur un modèle murin de dystrophie congénitale lié au gène de la laminine (Vohra *et al.* 2015).

2.7. Interprétation des modifications de T2 dans les maladies neuromusculaires

Le T2, ou temps de relaxation spin-spin des molécules d'eau du muscle squelettique, peut ainsi être interprété comme un indicateur de l'activité de la maladie. Ce terme est intentionnellement vague étant donné qu'une variation de T2 est un processus non spécifique qui peut être engendré par différents mécanismes tels que l'inflammation, la nécrose, la dystrophie musculaire, la dénervation aiguë, ou toute autre situation pouvant être accompagnée par un œdème

intracellulaire, extracellulaire, ou mixte. Cela a été montré de façon extensive sur des modèles animaux (Wishnia *et al.* 2001 ; Heemskerk *et al.* 2007 ; Bryant *et al.* 2014 ; Ha *et al.* 2015) ainsi que chez l'Homme.

L'exercice physique d'intensité modérée a comme conséquence une augmentation du T2 musculaire par un mécanisme d'accumulation d'eau dans les myocytes impliqués. Ce processus est transitoire, et contrairement à une élévation pathologique du T2, les valeurs de T2 se normalisent au bout de quelques heures. On comprend donc que les résultats d'une imagerie réalisée peu après un exercice physique pourront être faussés à cause de ce phénomène.

Les modèles pathologiques animaux ne développent que très rarement des infiltrations graisseuses au niveau des tissus musculaires. De ce fait, une augmentation globale de T2 mesurée par un ajustement mono-exponentiel de la décroissance du signal RMN sera interprétée de manière non ambiguë par une augmentation du T2 de l'eau musculaire. Chez l'Homme, par contre, une infiltration graisseuse est très fréquemment observée chez des patients atteints de pathologies neuromusculaires chroniques. Les protons des lipides ayant des temps de relaxation T2 beaucoup plus élevés que les protons de l'eau, la présence de graisse dans les tissus musculaires, même à hauteur de quelques pourcents, augmentera de façon significative le T2 global mesuré avec un modèle monoexponentiel, vers des valeurs comparables à celles observées pour des tissus musculaires enflammés ou endommagés. De nombreuses équipes ont mesuré le T2 des muscles infiltrés de graisse des patients Duchenne. Certaines ont observé une augmentation du T2 global avec l'âge des patients (Garrood *et al.* 2009 ; Kim *et al.* 2010; Arpan *et al.* 2013 ; Forbes *et al.* 2014 ; Willcocks *et al.* 2014 ; Kim *et al.* 2015), alors que d'autres, au contraire, ont observé une diminution du T2 musculaire au cours du temps chez les patients Duchenne et chez des modèles souris (Wary *et al.* 2015). Ces résultats, apparemment contradictoires, ont de quoi mettre en cause l'utilité de l'IRMq. L'explication réside dans le fait que les premiers ont déterminé le T2 global, son augmentation reflétant alors principalement les changements dégénératifs liés aux infiltrations graisseuses. Nous avons montré que cette information est donc redondante avec celle fournie par les séquences de type Dixon, les résultats obtenus avec ces deux techniques étant fortement corrélés (Azzabou *et al.* 2015b). Les seconds ont mesuré spécifiquement le T2 de l'eau musculaire.

La diminution progressive du T2 observée pourrait soit être due à la croissance, comme cela a déjà été montré chez des individus sains, au moins chez le chien (Thibaud *et al.* 2012), ou alors à l'épuisement progressif des capacités régénératives du muscle dystrophique.

2.8. T2 global versus T2 de l'eau musculaire

Par souci de clarté, il est essentiel de faire la distinction entre le T2 global, dont les

altérations reflètent principalement les changements dégénératifs liés à l'infiltration graisseuse, et le T2 de l'eau musculaire, qui évalue plus spécifiquement l'implication du tissu musculaire à proprement parler dans le processus pathologique (Carlier 2014). L'utilisation de l'évaluation du T2 global dans des muscles infiltrés de graisse ne permet pas de séparer clairement les deux processus pathologiques évoqués. Cela génère, en outre, une ambiguïté qui peut être levée par l'utilisation de méthodes d'analyse plus sophistiquées pour l'étude de la décroissance T2 du muscle (voir section 2.12).

L'utilisation du T2 de l'eau musculaire comme indicateur d'activité de la maladie est non seulement possible chez l'Homme, mais elle constitue une variable pertinente, au moins autant que dans les modèles animaux. Le T2 de l'eau est anormalement élevé dans les muscles des enfants Duchenne (Arpan *et al.* 2013 ; Forbes *et al.* 2014 ; Wary *et al.* 2015 ; Wokke *et al.* 2016), mais pas chez les patients Becker (Wokke *et al.* 2016). Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, environ un tiers des muscles examinés présentent une augmentation modérée du T2 de l'eau (Carlier *et al.* 2015). Dans les myopathies inflammatoires, le T2 de l'eau musculaire est systématiquement augmenté (Park *et al.* 1990 ; Maillard *et al.* 2004 ; Yao et Gai 2012). En imagerie diagnostique, l'inflammation liée à la pathologie est généralement détectée grâce à des séquences pondérées en T2 combinées avec une suppression de graisse (Walker 2008 ; Degardin *et al.* 2010). Chez les patients atteints de dystrophie musculaire fascio-scapulo-humérale (DMFSH), certains muscles sont STIR positifs (c'est-à-dire, ils présentent des zones de hyper-signal dans une séquence T2w avec suppression du signal de la graisse) et comportent des signes inflammatoires à la biopsie (Tasca *et al.* 2012). Néanmoins, cette évaluation qualitative permet uniquement de détecter des contrastes entre des muscles sains et muscles altérés. Si tous les muscles d'un membre sont atteints, cet examen standard ne détectera aucune anomalie. Une telle situation s'est présentée chez des patients atteints de dermatomyosite juvénile (Carlier *et al.* 2013). Pour éviter ces faux-négatifs il serait plus judicieux d'utiliser systématiquement la quantification du T2 de l'eau pour l'évaluation et la réponse aux traitements des myopathies inflammatoires.

Outre le manque de spécificité du T2, il reste également difficile d'établir avec certitude des liens temporels entre les événements pathologiques et ces modifications de T2. Existe-t-il un délai entre les deux et si oui, quelle est sa durée ? Par exemple, chez certains patients atteints de myopathies inflammatoires, il peut y avoir discordance entre les mesures de T2 et le statut clinique. La fluctuation naturelle du T2 au cours des dystrophies musculaires n'est encore que très peu documentée.

De manière intéressante, il a été montré que le T2 de l'eau musculaire pouvait être élevé dans les myopathies congénitales, tout au moins dans des modèles animaux avec des mutations du

gène de la nébuline, ACTA1 ou encore de la dynamine. Cela tend à démontrer qu'un certain degré de désorganisation cellulaire peut altérer suffisamment les mouvements intracellulaires, et notamment ceux des molécules d'eau pour avoir un effet sur le T2. Le fait d'avoir observé une augmentation du T2 de l'eau chez des patients atteints d'une myopathie stable représente tout de même une limitation à l'utilisation généralisée de ce biomarqueur comme indicateur absolu de l'activité de la maladie. Dans le même ordre d'idées, les modifications du T2 de l'eau observées à la suite d'une dénervation sont dues à l'augmentation relative de l'espace extracellulaire qui accompagne l'atrophie du tissu musculaire, ce qui reflète davantage une réorganisation structurelle du muscle que l'activité de la maladie au sens strict.

Il serait dès lors plus prudent de restreindre l'utilisation du T2 de l'eau musculaire au suivi de l'activité de la maladie dans des conditions maîtrisées, où l'on sait que les valeurs seront modifiées par des processus pathologiques destructifs, au moins pendant certaines périodes de leur évolution. Dans ces cas, la quantification du T2 de l'eau musculaire fournit indubitablement un biomarqueur représentatif de la progression de la pathologie ainsi que de la réponse à un traitement. De nombreuses études cliniques ont maintenant confirmé toutes les observations réalisées sur les modèles animaux. Il a été montré que la valeur du T2 avait une valeur prédictive quant à la vitesse de progression des altérations dégénératives chroniques. Chez les enfants Duchenne, l'instauration d'une corticothérapie est accompagnée rapidement d'une réduction de quelques ms du T2 au niveau des jambes, qui est suivie d'une stabilisation du processus d'infiltration graisseuse (Arpan *et al.* 2014). Comme mentionné précédemment, chez les patients adultes atteints de la maladie de Pompe, un tiers des muscles des membres inférieurs présente des altérations du T2 de l'eau, légères à modérées, sur au moins un des deux examens réalisés à un an d'intervalle. Dans ces muscles, le taux d'infiltration graisseuse a en moyenne augmenté 35 % plus rapidement que dans les muscles présentant des T2 normaux (Carlier *et al.* 2015). Pour l'ensemble des muscles, cette étude a démontré une corrélation significative entre la valeur moyenne du T2 et le taux moyen d'infiltration graisseuse entre les deux visites. Chez les patients souffrant d'une dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, les muscles qui présentaient des hyperintensités dans des images T2w avec saturation de graisse étaient ceux qui subissaient les plus fortes augmentations d'infiltrations graisseuses entre deux examens successifs (Janssen *et al.* 2014). Ces résultats sont cruciaux et prouvent l'utilité du T2 de l'eau musculaire en tant que biomarqueur de l'activité de la maladie dans les pathologies neuromusculaires.

De nombreuses zones d'ombre restent cependant à éclaircir. Par exemple, quel sera le rôle du T2 de l'eau pour étudier la réponse à l'expression du gène de la dystrophine chez des patients Duchenne déjà sous traitement stéroïdien ? Les stéroïdes normalisant quasiment les valeurs de T2, il

n'est dès lors pas certain que l'expression partielle du gène de la dystrophine, dans des proportions identiques à celles obtenues dans les essais thérapeutiques de saut d'exon s'accompagnera d'une nouvelle baisse significative du T2.

2.9. Cartographie du T2 de l'eau musculaire : problèmes méthodologiques

Différents problèmes méthodologiques et expérimentaux compliquent la détermination précise du T2. Nous avons déjà évoqué en détail les difficultés engendrées par l'infiltration et le remplacement graisseux des muscles. Il est extrêmement difficile d'obtenir une suppression parfaite du signal RMN des lipides, et leur présence, même à hauteur de quelques pourcents suffit déjà à perturber la mesure du T2 de l'eau. Les méthodes les plus efficaces à ce jour ne visent pas à minimiser ou éliminer totalement le signal de la graisse, mais plutôt à séparer, à l'acquisition ou à la reconstruction, les contributions de l'eau et des lipides en tirant profit du déplacement chimique entre les deux espèces de protons, ou encore de la différence entre leurs temps de relaxation T1 et T2. Ces méthodes sophistiquées ne sont pas nombreuses, et les plus populaires sont basées sur l'acquisition d'échos de spin multiples, couvrant une large gamme de temps d'échos.

Le moyen le plus simple (et le plus long) d'évaluer T2 en IRM consiste à utiliser une seule séquence spin-écho (SE) et acquérir un ensemble d'images à différentes valeurs de temps d'écho (TE). Le temps d'acquisition peut être réduit en utilisant une séquence multi-spin écho (MSE). Dans cette séquence, un train d'échos est appliqué après une impulsion d'excitation de 90°, et chaque écho est utilisé pour générer une image. Il s'agit d'un moyen très efficace de mesurer T2 dans une IRM clinique avec des séquences standard. Une acquisition entrelacée pendant le temps de récupération (TR) peut être utilisée pour les mesures de T2 multi-coupes. Augmenter le nombre de coupes peut augmenter le TR, si un long train d'écho est utilisé. En conséquence, le prix payé pour l'acquisition de plusieurs valeurs de TE est un manque de couverture de volume.

Les normes limitant la quantité d'énergie radiofréquence maximale déposée dans le patient (SAR) peuvent avoir un impact sur le nombre d'échos, le nombre de coupes et le TR, en particulier à 3T si l'antenne corps est utilisée comme antenne d'émission. Cela conduit des nombreux fabricants à spécifier un angle de bascule inférieur à 180° par défaut, pour les impulsions de refocalisation. Pour être exacte, la mesure du T2 exige une méthodologie rigoureuse. Dans une séquence d'échos de spin multiples (MSE), les impulsions d'excitation et de refocalisation doivent être idéalement ajustées à 90° et 180°. Si les angles de bascule s'écartent de ces valeurs nominales, la décroissance du signal RMN va être trop rapide dans le cas où des gradients de déphasage efficaces sont appliqués (ce qui est rarement le cas sur des systèmes cliniques), ou trop lente, dans le cas contraire où des échos stimulés vont se former et s'ajouter aux échos de spin (Lebel et Wilman, 2010).

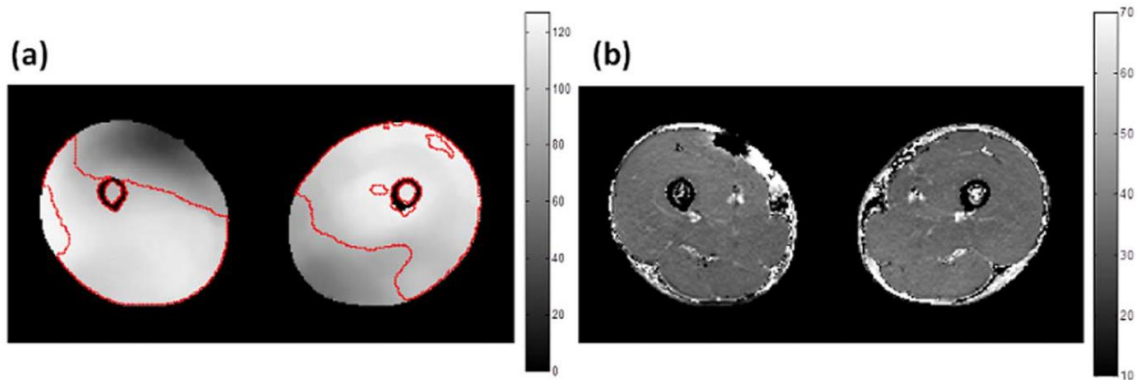


Figure 2.8 - Cartes de B1+ relatif (en %) et du T2 de l'eau musculaire (en ms). Les aires délimitées par les lignes rouges correspondent à une distribution de B1+ relatif entre 85% et 130% (Azzabou et al., 2015b)

Une approche pratique consiste à utiliser, en plus de la séquence MSE, une autre séquence pour cartographier le champ magnétique B1+, et connaître exactement l'angle de bascule appliqué à chaque voxel du volume d'intérêt. Lorsque celui-ci s'écarte significativement de la valeur prescrite, le voxel en question est retiré de l'analyse T2 (Azzabou *et al.* 2015b). Cette méthode est simple et efficace, mais elle a le désavantage d'éliminer un grand nombre de voxels dans les zones où le B1+ n'est pas homogène (Fig. 2.8).

D'autres solutions plus efficaces ont été proposées et commencent à être implémentées dans des protocoles de recherche clinique. Des modèles plus réalistes que de simples exponentielles peuvent être utilisés pour décrire précisément la formation des échos de spins et des échos stimulés, et permettent de s'affranchir de l'acquisition de la séquence de cartographie de B1+. Une option logique est d'utiliser un modèle basé sur les équations de Bloch et ainsi gérer les effets des inhomogénéités des champs B0 et B1+ et des échos stimulés (Ben-Eliezer *et al.*, 2015). Nous avons appliqué cette technique pour améliorer l'estimation du T1 du muscle cardiaque à 3T (Marty *et al.*, 2015). Bien qu'elle soit plus réaliste, cette approche est très demandeuse en temps calcul. Une autre approche, plus efficace, est basée sur le formalisme EPG (pour *Extended Phase Graph*) et sera

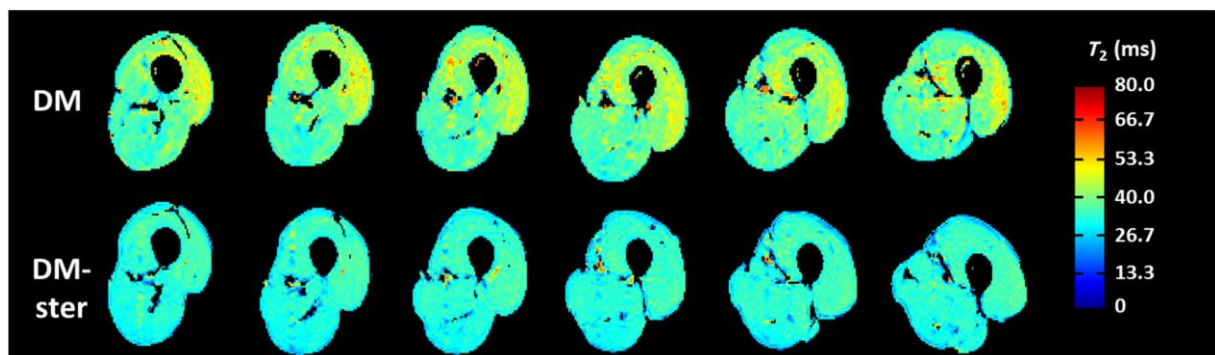


Figure 2.9 - Cartes du T2 de l'eau musculaire (utilisant la méthode T2-EPG) d'un patient de 12 ans souffrant de dermatomyosite juvénile (DM) avant et après 3 mois de traitement par stéroïdes (DM-ster) (Marty et al., 2016).

expliqué en détail dans la section 2.12. Nous avons utilisé cette approche pour évaluer l'efficacité d'un traitement par les stéroïdes chez des patients diagnostiqués avec dermatomyosite juvénile (Marty *et al.*, 2016). La réduction du T2 de l'eau musculaire suite au traitement par stéroïdes, a pu confirmer la réduction des processus d'inflammation dans les tissus musculaires (fig. 2.9).

2.10. Caractérisation de la fibrose musculaire

Le remplacement du muscle squelettique strié par du tissu conjonctif, majoritairement du collagène, constitue l'autre forme de transformation dégénérative chronique qui affecte les tissus musculaires pathologiques (Klingler *et al.* 2012). Plus encore que l'infiltration graisseuse, dont les effets délétères sont indirects et liés à la perte de tissu contractile associée, la fibrose impacte directement la fonction musculaire. La fibrose endomysiale est fortement corrélée à la perte de fonction motrice chez les patients atteints de la maladie de Duchenne (Desguerre *et al.* 2009). C'est pourquoi une partie de la recherche thérapeutique vise à bloquer, voire à rendre réversible, l'accumulation pathologique de tissu conjonctif (Zhou et Lu 2010). Si l'imagerie pouvait amener des biomarqueurs de la fibrose, ceux-ci constitueraient une aide cruciale à l'évaluation de l'efficacité de ces agents anti-fibrotiques. Malheureusement, si la détection et la quantification des infiltrations graisseuses sont facilement accessibles par des méthodes dédiées d'imagerie RMN, l'évaluation de la fibrose interstitielle par RMN reste jusqu'à présent un défi majeur à relever.

Le grand nombre de méthodes RMN qui ont été, et sont encore, proposées afin de détecter la fibrose reflète avant tout le fait qu'aucune d'entre elles ne donne pour le moment entière satisfaction. Le collagène, les autres macromolécules de l'espace interstitiel, mais également leurs molécules d'eau d'hydratation ont des T2s très courts, de l'ordre d'un à quelques centaines de μ s (Edzes et Samulski 1978 ; Siu *et al.* 2015). Avec des séquences standards ou même dites « rapides », acquises à des TE de quelques ms, le signal RMN de ces spins est totalement déphasé au moment de la réception et ne contribue plus à l'image. Les tissus conjonctifs denses, comme les tendons ou les tissus cicatriciels apparaissent comme des plages dépourvues de signal, et sont facilement détectables en imagerie standard. La fibrose interstitielle devrait également abaisser l'intensité du signal du voxel et contribuer aux distributions d'intensité de signal observées dans des muscles profondément remodelés par une pathologie. L'hétérogénéité du signal musculaire, en particulier sur les images pondérées en T2, est possiblement une caractéristique reproductible du muscle dystrophique et très probablement un reflet de la fibrose locale, dans une proportion difficile à quantifier pour le moment (Thibaud *et al.* 2012 ; Wary *et al.* 2015).

Les expériences de transfert d'aimantation sont bien adaptées à l'étude des échanges entre spins ; que ce soit à travers des interactions dipôle-dipôle, ou des échanges chimiques entre des

groupes de spins mobiles ou semi-mobiles. En pratique, sur des tissus biologiques, elles permettent de mesurer les taux d'échange entre l'eau libre et les macromolécules, ainsi que les concentrations relatives de ces différents groupes de protons (Henkelman *et al.* 2001). Par le passé, de nombreuses études ont essayé d'établir un lien entre le contraste de transfert d'aimantation et la concentration en collagène tissulaire, en particulier au niveau du foie, mais n'ont généré que des résultats mitigés. Très récemment, des séquences d'imagerie rapide avec des schémas de saturation optimisés ont donné des résultats encourageants avec une bonne corrélation entre le contraste de transfert d'aimantation et le taux de fibrose dans le foie (Yarnykh *et al.* 2015). Le contraste de transfert d'aimantation est élevé dans le muscle squelettique et son origine et les mécanismes sous-jacents ont été étudiés par plusieurs groupes dans le muscle normal, vieillissant, et pathologique, avec une attention particulière sur son lien avec la fibrose, qui reste toujours insuffisamment compris (Schwenzer *et al.* 2009 ; Sinclair *et al.* 2010 ; Sinclair *et al.* 2012 ; Morrow *et al.* 2014 ; Li *et al.* 2014 ; Li *et al.* 2015). La corrélation négative entre le contraste de transfert d'aimantation et l'âge dans une cohorte d'individus sains est par exemple, relativement déroutante (Morrow *et al.* 2014). Ces résultats ont cependant été obtenus pour une fréquence et une puissance d'irradiation particulière et ne peuvent donc pas être extrapolés facilement à d'autres conditions de saturation. L'effet négatif de l'infiltration graisseuse sur le contraste de transfert d'aimantation a également été évalué (Li *et al.* 2015). Des expériences de transfert d'aimantation combinées à du filtrage double quantum et de l'imagerie à temps d'écho très court (UTE) ont également été réalisées dans le but d'améliorer la spécificité de cette technique au collagène (Kusmia *et al.* 2013 ; Eliav *et al.* 2014). Les résultats sont encourageants mais doivent pour le moment être considérés comme préliminaires.

Le développement de séquences à temps d'écho « ultra court » (UTE) représente, de loin, la méthode la plus prometteuse pour une imagerie directe de la fibrose. Ces séquences opèrent à des TEs très inférieurs à 1 ms. Elles sont alors capables de collecter le signal RMN des spins ayant un T2 très court, jusqu'à quelques μ s (Robson *et al.* 2003). Les composantes à T2 court peuvent être mises en évidence par simple soustraction d'une image de référence obtenue à un TE plus long, par une saturation double-bande, un module d'inversion adiabatique ou, encore mieux, par extraction de la fraction à T2 très court grâce à un ajustement multi-exponentiel du signal obtenu avec ces séquences à différents TEs, et reconstruction de cartes paramétriques qui peuvent corriger les effets de relaxation T2*, mais aussi les effets dus à la présence de lipides (Wang *et al.* 2010 ; CA Araujo *et al.* 2017).

L'imagerie UTE a démontré sa capacité à visualiser de manière non ambiguë l'os cortical, les couches profondes des cartilages, les tendons et les aponévroses (Robson et Bydder 2006 ; Du *et al.* 2009 ; Du *et al.* 2011). La visualisation directe de l'infarctus du myocarde a également été établie

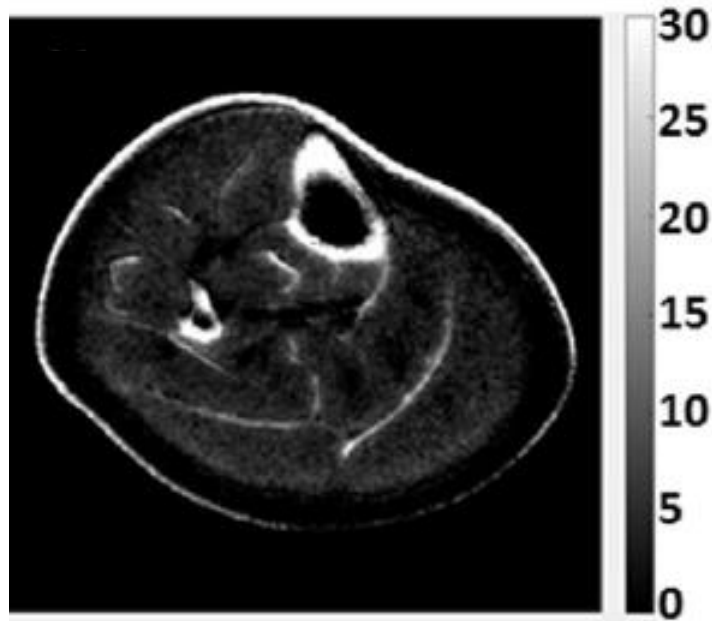


Figure 2.10 – Fraction (%) de la composante à T2 ultra court (CA Araujo et al. 2017)

avec cette technique (de Jong *et al.* 2011). Concernant le muscle squelettique, la visualisation des tissus conjonctifs ainsi que des tentatives de quantification ont déjà été réalisées sur des sujets normaux, sur des groupes de personnes âgées, ainsi que chez des patients myopathes (Vignaud *et al.* 2014 ; Csapo *et al.* 2014 ; Caldas de A. Araujo *et al.* 2017) (Fig. 2.10). De nombreux problèmes restent tout de même à élucider, en particulier la possible superposition d'une composante lipidique à T2 ultra-court. Néanmoins, le défi le plus important sera d'isoler la fraction de molécules à T2 très court représentatifs du tissu conjonctif. La même problématique concerne également les autres approches, en particulier les expériences de transfert d'aimantation, pour lesquelles une part significative du contraste provient des protéines de l'appareil contractile. Comme mentionné précédemment, la combinaison du filtrage double quantum, de transfert d'aimantation et des séquences UTE pourrait représenter une solution pour isoler plus spécifiquement le signal provenant du collagène (Kusmia *et al.* 2013 ; Eliav *et al.* 2014). L'utilisation de l'UTE et du transfert d'aimantation quantitatif pour la détection de la fibrose musculaire sont deux voies que nous souhaitons explorer dans notre collaboration avec l'IdM.

Le signal RMN peut être sensibilisé au mouvement à une échelle submillimétrique et cela peut servir à suivre la propagation des ondes de pression. La vitesse de propagation des ondes de pression augmente avec la rigidité du milieu traversé. Ce marqueur peut donc être utilisé pour estimer les propriétés viscoélastiques d'un tissu (Glaser *et al.* 2012). Ce phénomène est la base de l'élastographie par IRM (ERM), qui est une méthode validée pour la quantification de la fibrose hépatique. Cette technique a été transposée au domaine du muscle squelettique et un certain

nombre de situations ont été évaluées (Hirsch *et al.*, 2017 ; Ringleb *et al.* 2007). Le muscle squelettique constitue un ensemble structural hautement différencié, lui-même au sein d'un environnement complexe. Il ne semble dès lors pas trivial d'établir un lien direct entre la vitesse de propagation d'une onde de pression à une position donnée et la structure tissulaire du muscle en ce même point. L'environnement global des éléments contractiles et non-contractiles doit avoir un impact et contrôler la vitesse des ondes de pression en tout point du muscle. En particulier, les effets des dépôts de graisse sont susceptibles d'être non négligeables sur la vitesse de propagation des ondes de pression. Il en est de même pour les œdèmes et autres phénomènes inflammatoires (McCullough *et al.* 2011). Encore une fois, cette technique peut manquer de spécificité. Il est également à noter que les propriétés visco-élastiques des tissus peuvent également être évaluées par des méthodes ultrasonores, avec des résultats comparables à la RMN mais un net avantage en termes de facilité d'implémentation (Drakonaki *et al.* 2012).

Dans le cadre d'un projet collaboratif (API ICube - 2017 - *Elastography for Multi-modality Muscular Imaging*, porteur du projet : Simon Chatelin), la technique MRE couplée à différentes modalités d'IRMq sera évaluée pour l'investigation de la fibrose dans les muscles squelettiques.

2.11. Développements techniques récents

La quantité d'information additionnelle sur la structure et la fonction du muscle que la RMN/IRM sera capable de fournir dans le futur, et qu'elle est déjà largement capable de générer, ainsi que la multiplicité des sites anatomiques à étudier amènent une difficulté majeure : le temps nécessaire à la réalisation de ces mesures. Le problème est double : à la fois économique, au travers du coût accru de l'examen, et pratique ainsi qu'éthique, de par l'obligation pour les patients d'avoir à supporter des acquisitions de plus d'une heure. Ce dernier aspect est particulièrement pénalisant en pédiatrie. Afin de limiter le temps d'acquisition, des efforts considérables ont été consacrés, et continueront de l'être, vers 1) une accélération des acquisitions, 2) une collecte simultanée de plusieurs variables RMN et d'autant de potentiels biomarqueurs au cours d'une acquisition unique. Ces deux objectifs peuvent être poursuivis conjointement dans de nombreux cas, comme nous allons voir dans la suite.

a. *Toujours plus rapide ...*

Plus spécifiquement pour la cartographie T2, nous avons proposé des nouvelles stratégies d'acquisition rapide, en 3D, dérivées de séquences en précession libre en régime stationnaire (SSFP) (de Sousa *et al.* 2012). Une de ces approches utilise la méthode T2-pSSFP initialement proposée par Bieri et collaborateurs (Bieri *et al.* 2011). La méthode T2-pSSFP est basée sur le fait que la suppression de l'aimantation transverse par les impulsions de RF (RF *spoiling*) est dépendent du T2

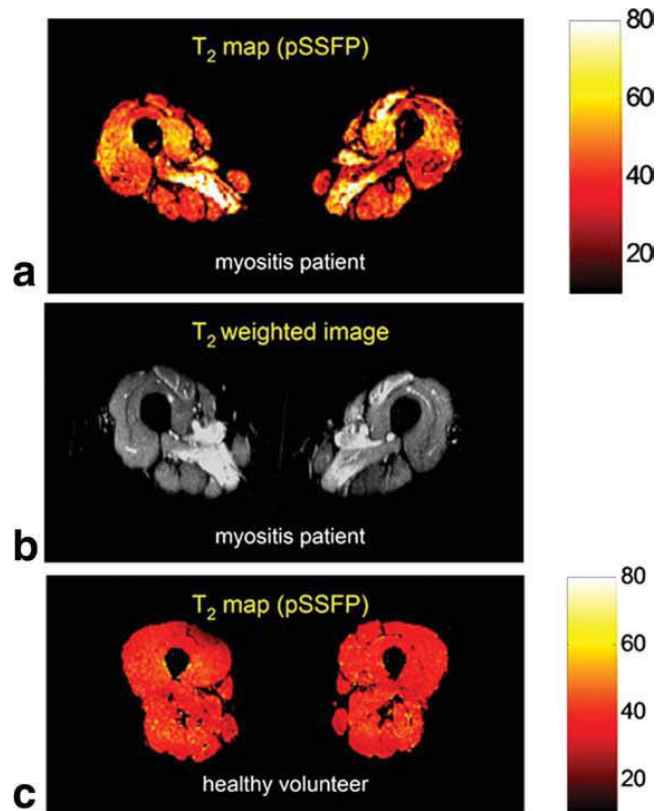


Figure 2.11 - Image T2w et cartes de T2-pSSFP chez un sujet sain et chez un patient atteint d'une maladie musculaire inflammatoire (de Sousa et al, 2011)

(Ganter, 2006). Plus long est le T2 (par rapport au TR), plus l'effet du RF *spoiling* est important. Si le T2 est court l'effet du RF *spoiling* est négligeable. Une solution analytique récursive a été dérivée pour le signal pSSFP en fonction du T1 et T2 et des paramètres de séquence (Ganter, 2006). Ainsi, à partir de cette équation et d'au moins deux images, acquises à des conditions différentes de RF *spoiling* il est possible d'estimer le T2. Par rapport aux méthodes basées sur la séquence bSSFP (*balanced* SSFP ou TrueFISP), comme la DESPOT2 (Deoni *et al.*, 2005), la T2-pSSFP est insensible aux inhomogénéités de B0 et très peu sensible au T1. Comme pour la DESPOT2, les inhomogénéités du champ de RF sont facilement traitables par une correction de la valeur de l'angle de l'impulsion de RF, à partir d'une mesure de B1+ (de Sousa *et al.* 2012).

Nous avons effectué une analyse théorique complète et une optimisation de la méthode T2-pSSFP pour les applications en imagerie neuromusculaire. Nous avons démontré que la méthode T2-pSSFP était suffisamment sensible pour détecter des altérations du T2 de l'eau musculaire à longue durée et les variations de T2 après un exercice excentrique, comme une conséquence de la dégénérescence tissulaire suivi par une réaction inflammatoire réparatrice (de Sousa *et al.* 2012). T2-pSSFP a également été utilisé pour évaluer les dégâts de muscle dans une forme sévère de la myopathie nécrosante (Fig. 2.11). Les régions marquées par une inflammation sévère et/ou œdèmes,

qui ont bien été détectées par l'imagerie pondérée en T2 avec suppression de graisse, ont été confirmées par la cartographie T2-pSSFP. Toutefois, d'autres zones dans le muscle, dans lequel T2-pSSFP a signalé des augmentations significatives du T2, n'ont pas été détectées dans les images pondérées en T2. Il s'agit ici d'un exemple typique de nombreuses situations où l'évaluation quantitative du T2 offre plus de sensibilité dans la détection d'une lésion musculaire que l'évaluation subjective des images en T2.

b. ... et plus de paramètres

Dans le domaine de la caractérisation tissulaire musculaire, l'acquisition simultanée de cartographies pour plusieurs variables est une direction prometteuse, toujours dans l'objectif d'accélérer les évaluations quantitatives. Nous avons étudié la faisabilité d'une imagerie multiparamétrique rapide, avec des temps d'acquisition de 2 secondes par coupe. Elle a permis de suivre les adaptations rapides du muscle squelettique à divers stimuli physiologiques et métaboliques (de Sousa *et al.* 2011)(Fig. 2.12). La séquence utilisée dans cette étude est constituée d'une impulsion d'inversion suivie de l'acquisition de plusieurs images en régime SSFP équilibré (bSSFP) pendant que le signal s'approche d'un état stationnaire (Schmitt *et al.* 2004). Les valeurs de T1, T2 et M0 (la densité relative de protons) peuvent alors être déduites d'une régression mono-exponentielle à trois paramètres sur la série d'images.

La trajectoire du signal en IR-bSSFP peut être modélisée plus précisément à partir des équations de Bloch ou du formalisme EPG afin de prendre en compte certaines erreurs d'instrumentation (les inhomogénéités de B1+ et B0, l'efficacité d'inversion et les profils de coupes non-idéaux) (Hennig *et al.* 2004 ; Weigel 2015 ; Marty *et al.* 2015) et la composition des tissus (les composantes eau/graisse).

Comme discuté précédemment, la fraction grasseuse et le T2 de l'eau sont les deux biomarqueurs RMN les plus matures et s'affirment comme les plus utiles pour les études musculaires. Parvenir à extraire d'une même séquence l'information nécessaire à la création de

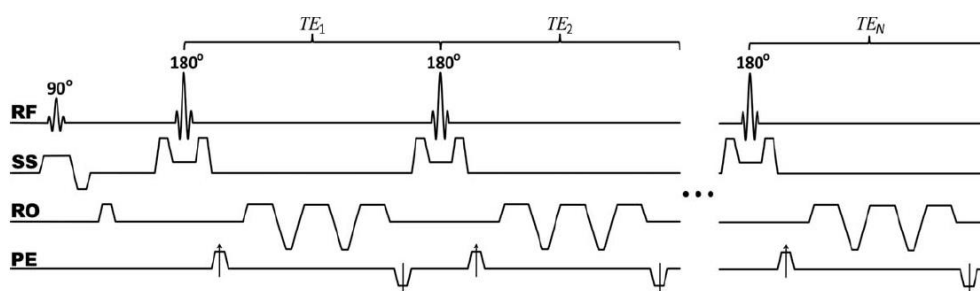


Figure 2.12 - Séquence IDEAL-CPMG (Janiczek *et al.* 2011)

cartographies de fraction grasseuse et de T2 représentera un gain de temps considérable. Une méthode appelée IDEAL-CPMG, combinant l’algorithme IDEAL avec une séquence de Carr-Purcell-Meiboom-Gill a récemment été proposée (Janiczek *et al.* 2011) (Fig. 2.13). Les images produites sont séparées en eau et grasse pour chaque écho. On procède ensuite à une régression exponentielle sur chaque décroissance pour quantifier le T2 de l’eau et celui de la grasse. La fraction grasseuse est calculée à partir des images en densité de proton de l’eau et de la grasse obtenues via la méthode de reconstruction IDEAL. Néanmoins, des formes d’impulsion RF imparfaites et un champ RF inhomogène peuvent donner lieu à la génération d’échos stimulés et rendre l’estimation du T2 très incertaine avec des modèles purement exponentiels. De plus, la conception de cette séquence d’impulsions impose l’utilisation d’une large bande passante de lecture, ce qui abaisse le rapport signal sur bruit des images produites.

Une originalité de notre travail a été d’exploiter une séquence standard MSE, existante dans la plupart des appareils IRM récents, pour extraire simultanément la fraction de grasse et le T2 de l’eau. Initialement, nous avons proposé de procéder à une régression multi-composante sur les données acquises avec la séquence MSE en tirant partie des différences de temps de relaxation T1 et T2 entre les protons de l’eau et de la grasse, pour séparer les deux composantes (Azzabou *et al.* 2015b). Cette méthode, basée sur une séquence standard, est simple et efficace mais elle a le désavantage d’être sensible aux inhomogénéités de B1+. Plus récemment, nous avons proposé une autre méthode pour extraire simultanément la fraction de grasse et le T2 de l’eau à partir d’une séquence MSE, mais plus robuste face aux inhomogénéités de B1+ et B0 (Marty *et al.* 2016)(Fig.

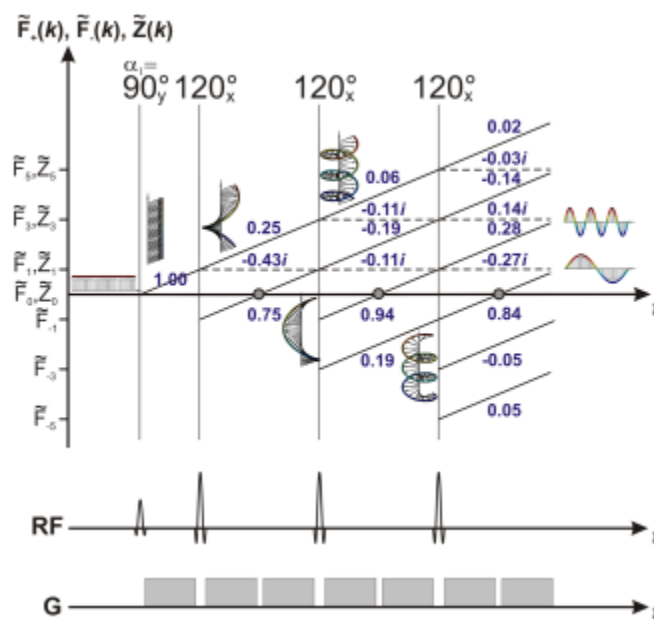


Figure 2.13 - Diagramme EPG pour une séquence multi-spin écho avec un pulse de refocalisation de 120° (Weigel 2015).

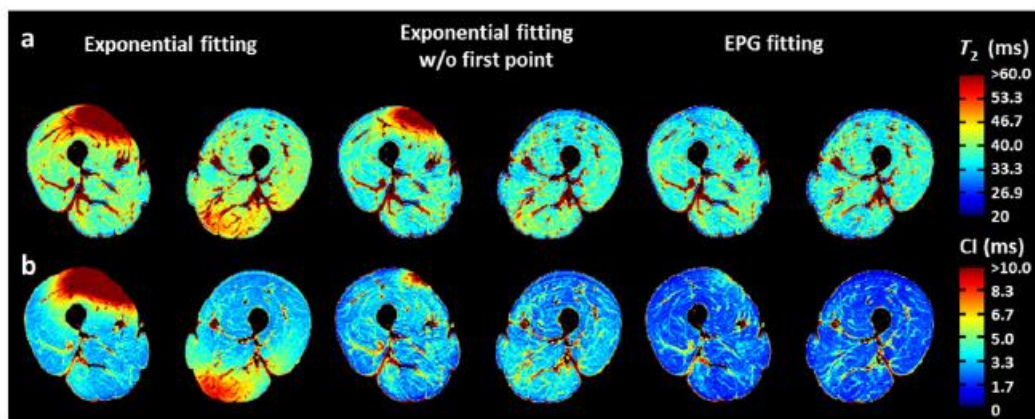


Figure 2.14 - Cartes de T₂ de l'eau musculaire obtenues à partir de trois modèles du signal RMN, dont le nôtre, basé sur l'EPG (Marty et al. 2016)

2.15). Cette méthode, basée sur un modèle EPG, sera expliquée ensuite.

Le concept d'EPG peut être compris comme une solution de l'équation de Bloch en utilisant sa représentation dans l'espace-k (Weigel 2015). Cette méthode assume que le déphasage de l'aimantation transverse induit par un gradient est égal à 2π à l'intérieur d'un voxel. L'aimantation transversale peut être alors écrite comme la somme de deux états déphasés, à savoir : un état F_n^+ et un état F_n^- . L'indice n représente le nombre de multiples de 2π dans le voxel, induits et accumulés à chaque nouvelle application du gradient (Fig. 2.14). L'effet d'une impulsion de RF est de mélanger l'aimantation transverse et l'aimantation longitudinale, représentée par ses coefficients Z_n . Nous pouvons alors définir une base, où chaque coefficient représente un « état de configuration », défini par les coefficients F_n^+ , F_n^- et Z_n . L'effet des gradients, des impulsions radiofréquences (RF), des phénomènes de relaxation et de mouvement (diffusion moléculaire) pendant la séquence d'IRM est caractérisé comme l'action de quelques opérations matricielles sur ces états de configuration. Ainsi, la méthode EPG permet une quantification rapide et précise des intensités des échos, même si plusieurs gradients et impulsions RF sont appliqués. Les diagrammes EPG aident à la compréhension de différents types d'échos et à leur temps d'écho correspondant.

Lebel et Wilman ont été les premiers à modéliser le signal obtenu par la séquence MSE avec le formalisme EPG afin d'estimer précisément le T₂ dans des zones présentant des échos stimulés (Lebel et Wilman, 2010). Il a depuis été suggéré que cette méthode pouvait être utilisée pour améliorer la précision et la concordance des mesures du T₂ musculaire, en absence de graisse (Rooney *et al.*, 2011). Par la suite, nous avons montré que les différences dans les valeurs de T₁ et T₂ de l'eau et de la graisse permettent l'utilisation de l'EPG pour séparer les signaux de ces deux composantes, y compris dans des régions de forte inhomogénéité de B₁₊ (Marty *et al.* 2016). Ce travail a été récompensé par deux prix à la conférence ISMRM 23rd Annual Meeting and Exhibition

2015 (International Society for Magnetic Resonance in Medicine), et a fait la couverture du journal NMR in Biomedicine en 2016. Plus important, cette méthode commence à être utilisée dans plusieurs études en Europe.

3. IRMq ET LES MALADIES NEUROLOGIQUES

3.1. Avant-propos

Cette thématique a démarré avec mon arrivée à Strasbourg, notamment via l'immersion dans le milieu de la neurologie et des neurosciences. Elle est devenue un deuxième axe de recherche pour moi, parallèlement à l'axe historique sur l'IRMq musculaire.

Un domaine d'activité dans ce thème qui m'intéresse en particulier est l'extraction de données quantitatives en ayant comme objectif la caractérisation tissulaire chez l'Homme et chez les modèles murins. La recherche de nouveaux biomarqueurs en imagerie est un des thèmes de l'équipe « Imagerie Multimodale Intégrative en Santé » (IMIS). Pour mieux comprendre les relations entre les structures et les fonctions cérébrales, nous nous intéressons tout particulièrement aux paramètres associés à la quantité de myéline dans la substance blanche, à la quantité de fer dans les tissus, ainsi qu'à leurs microarchitectures. Nous étudions de plus la corrélation entre les altérations physiologiques et les paramètres dérivés de l'IRMq, tels que les relaxivités longitudinale et transversale, la susceptibilité magnétique (χ_m) et la fraction de protons liés aux macromolécules (MPF).

L'originalité de notre projet repose sur l'exploration de l'IRM multiparamétrique (IRM quantitative et fonctionnelle) combinée à d'autres marqueurs phénotypiques (histologiques, physiologiques, sensoriels, cognitifs et comportementaux) chez l'Homme et dans des modèles murins. Cette approche est particulièrement pertinente dans le cas de pathologies neurodégénératives, neuro-psychiatriques, et neuro-développementales, pour lesquelles le besoin de nouveaux biomarqueurs diagnostiques et le besoin de traitements neuro-protecteurs et/ou neuro-réparateurs sont particulièrement prégnants.

À ce jour, plusieurs études en cours, menées par des chercheurs du laboratoire ICube, utilisent l'IRMq pour évaluer les altérations de la microstructure cérébrale. Ces derniers portent sur la maladie à corps de Lewy, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, la schizophrénie, les dépressions résistantes et sur les anomalies de développement cérébral chez les fœtus. La finalité de ces études est d'évaluer l'utilisation de ces paramètres comme marqueurs de substitution (*surrogate markers*) pour l'indication de l'état biologique ou physiologique du tissu.

Le bilan de mon activité en IRMq cérébrale, à ce jour : 4 publications acceptées, 1 publication soumise et 5 communications internationales avec *proceedings*. J'encadre (à 80%) la thèse de Lucas Soustelle. J'ai également co-encadré (avec Jack Foucher) le master recherche "Neuropsychologie et

Neurosciences cliniques" de Mathilde Roser et sa thèse de médecine.

Dans ce chapitre j'exposerai brièvement le contexte de l'IRMq appliquée au cerveau, des problèmes méthodologiques rencontrés et mes travaux en cours à Strasbourg dans ce domaine.

3.2. Maladies neurologiques et IRMq

Des centaines de millions de personnes dans le monde sont atteintes de troubles neurologiques. La démence affecte 1 personne sur 14 à partir de 65 ans, et 1 personne sur 6 après 80 ans – elle touche 35,6 millions de malades dans le monde. La maladie d'Alzheimer est la cause la plus courante de démence et serait à l'origine de jusqu'à 70 % des cas. Elle touche environ 900 000 personnes en France 3, plus de 4,9 millions de personnes en Europe 2 et environ 25 millions de personnes dans le monde. Ces chiffres devraient doubler d'ici à 2030 pour atteindre 50 millions dans le monde, et plus que tripler d'ici à 2050 pour atteindre 80,78 millions. En France, avec 220 000 nouveaux cas par an, le nombre de malade devrait dépasser les 1,3 millions en 2020 compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie. Elle touche 1 personne sur 20 à partir de 65 ans, et plus d'1 personne sur 8 après 80 ans. Les pathologies du système nerveux représentent 1/3 du coût humain des maladies en Europe. Toutes les maladies et troubles liés au système nerveux et au cerveau ont coûté près 800 milliards d'euros pour l'Europe en 2010 (Sources : OMS, EBC (European Brain Council), INSERM, ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière), FRC (Fédération pour la Recherche sur le Cerveau)).

Un obstacle majeur à la mise au point de nouveaux traitements pour les troubles neurologiques est la faible quantité d'indicateurs quantitatifs (biomarqueurs) permettant un diagnostic clinique plus précoce de ces maladies et la surveillance de l'efficacité thérapeutique. Il est donc essentiel d'établir des biomarqueurs statistiquement significatifs qui permettent d'obtenir des économies substantielles et d'accroître la faisabilité des essais cliniques.

Des efforts considérables ont été déployés au cours des dernières décennies pour identifier les paramètres d'imagerie IRM les plus pertinents et sensibles pour leur utilisation dans les études en neurologie. Cependant, à ce jour, peu de ces paramètres se sont révélés cliniquement utiles. Ce relatif échec s'explique par de nombreux facteurs, dont la difficulté technique de réaliser une image quantitative précise et reproductible en IRM et le manque de sensibilité et de spécificité des paramètres dérivés de l'IRM.

Des exemples actuels de paramètres d'IRMq utilisés dans des études cliniques multi-centres sont la volumétrie et le débit sanguin. D'autres paramètres, dérivés de la relaxométrie, de la diffusométrie, de l'imagerie du transfert d'aimantation et de l'imagerie quantitative de susceptibilité magnétique (QSM) sont en cours d'évaluation.

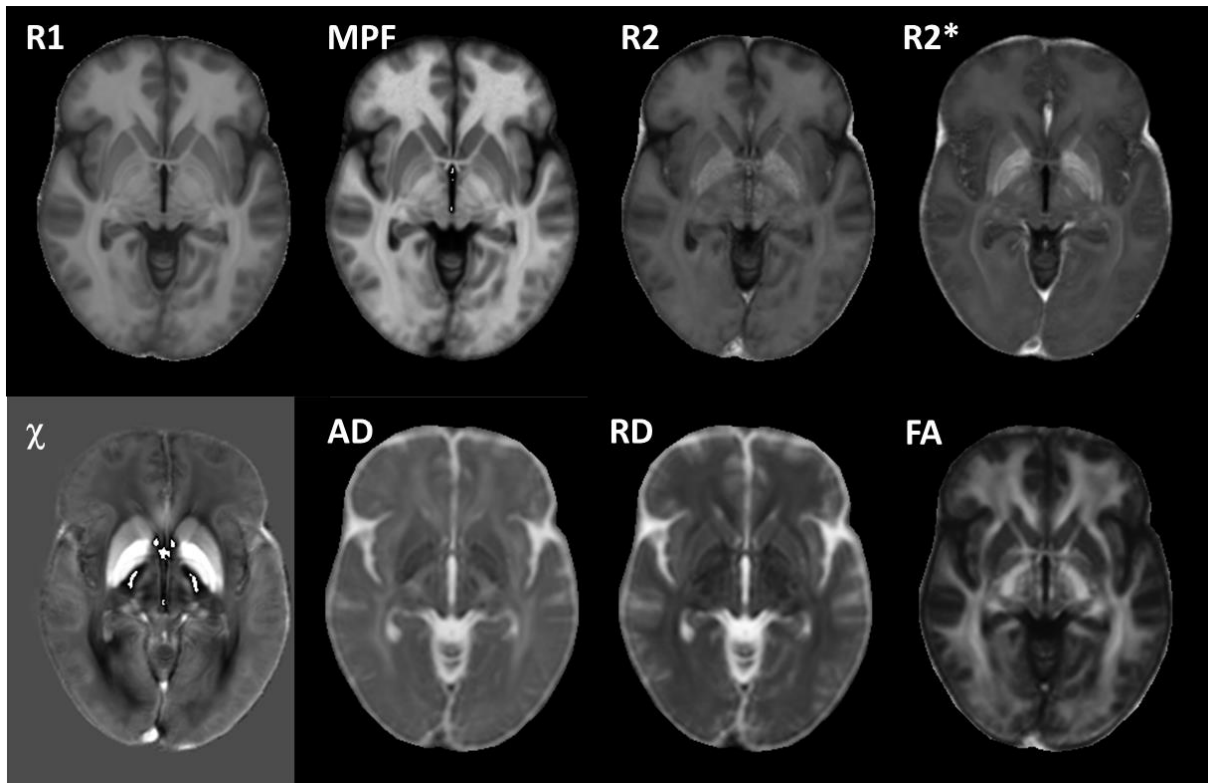


Figure 3.1 - Exemples d'images paramétriques moyennes acquises au cours d'une même séance d'IRM sur des sujets sains (stage de M. Bouhaha, collaboration avec S.Faisan, V.Noblet et J.Foucher (ICube)).

En pratique, les métriques quantitatives d'IRM sont extraites en acquérant des images multiples de la même modalité, en utilisant différents paramètres expérimentaux (par exemple, la direction des gradients, pour l'IRM du tenseur de diffusion). En modélisant le changement de signal en fonction de ces paramètres, on peut extraire des informations quantitatives.

Bien que les différentes informations soient habituellement exploitées séparément, des mesures complémentaires de l'IRM peuvent également être combinées pour extraire des informations complètes et spécifiques sur le tissu, ce qui peut aider au diagnostic et au pronostic des troubles neurodégénératifs (Groeschel *et al.*, 2016). Combiner plusieurs paramètres obtenus en IRMq a pour but de pratiquer une « pseudohistologie » in vivo à partir des différentes propriétés physiques des tissus de la même façon que les colorations histologiques sont fondées sur leurs propriétés chimiques (Weiskopf *et al.*, 2015).

Plusieurs paramètres sont aujourd'hui utilisés de façon unique ou combinés à d'autres pour évaluer la richesse en macromolécules, la quantité de fer dans les tissus ainsi que leurs microarchitectures : la relaxivité longitudinale ($R1 = 1/T1$), la relaxivité transversale ($T2 = 1/T2$), la relaxivité transversale apparente ($R2^* = 1/T2^*$), la susceptibilité magnétique (χ_m), la fraction de protons liés à des macromolécules (MPF), le coefficient moyen de diffusion (ADC), la fraction

d'anisotropie (FA), entre autres (Fig. 3.1). Ces paramètres, utilisés dans plusieurs de nos études cliniques, sont décrits brièvement ci-dessous.

Le transfert d'aimantation (MT) en IRM a été largement utilisé dans la recherche sur la sclérose en plaques au cours des deux dernières décennies. L'approche la plus répandue, et techniquement la plus simple, est l'estimation d'un rapport (le MTR) qui reflète une réduction relative de l'intensité du signal, provoquée par le phénomène de transfert d'aimantation consécutif à l'application d'une impulsion de saturation hors-résonance. La principale limitation de cette approche est liée à une dépendance complexe du MTR à plusieurs paramètres influençant l'effet du transfert d'aimantation.

Dans le modèle utilisé pour décrire le signal en présence de MT, la dynamique de l'aimantation relie la relaxation croisée entre l'eau et les protons macromoléculaires et les processus de relaxation au sein de chaque groupe de protons. Les paramètres de relaxation et de relaxation croisée contribuent au rapport MT, souvent avec des effets opposés, ce qui limite sa spécificité pathologique et sa gamme dynamique de changements liés à la maladie

Des méthodes plus complexes pour la cartographie quantitative des paramètres de MT ont été proposées et testées, notamment dans les études sur la SEP. La limitation commune de ces méthodes est la longue durée d'acquisition de données en raison de la nécessité de collecter un grand nombre d'images pondérées en MT avec différents paramètres de saturation (amplitude et fréquence de l'impulsion). Récemment, une nouvelle méthode a été développée pour la cartographie de la fraction de protons macromoléculaires (MPF) sur le cerveau entier (Yarnykh, 2016 ; Yarnykh, 2012). Ce paramètre a été très positivement corrélé avec les mesures histologiques de la densité de la myéline chez les modèles animaux (Khodanovich *et al.*, 2017). Une étude récente a montré que la cartographie de la fraction de proton macromoléculaire du cerveau entier permet une évaluation quantitative de la démyélinisation dans la substance blanche et grise d'apparence normale et est mieux corrélée à l'état clinique de la SEP que le MTR et la cartographie de R1 (Yarnykh *et al.*, 2014).

La susceptibilité magnétique (χ_m) est la capacité intrinsèque d'un matériau à s'aimanter sous l'action d'un champ magnétique extérieur. On parle de paramagnétisme lorsque l'aimantation induite se fait dans le même sens que le champ magnétique et de diamagnétisme quand l'aimantation s'oppose au champ appliqué. Dans les tissus cérébraux le facteur majeur de paramagnétisme est le fer complexé présent par exemple dans la transferrine ou l'hémosidérine, alors que les éléments diamagnétiques majeurs sont les phospholipides et donc de la myéline (Liu *et al.*, 2015 ; Wang & Liu, 2015). Les effets de susceptibilité magnétique de la myéline et du fer ont tendance à se contrebalancer, d'où l'intérêt de combiner cette mesure avec d'autres (MPF, R1,

diffusion) pour pouvoir en interpréter les résultats (Stüber *et al.*, 2014).

Les paramètres de relaxométrie (R1, R2 et R2*) varient en fonction du compartiment dans lequel se trouvent les spins (intra / extracellulaires), et de l'environnement moléculaire avec des sensibilités variables en fonction de la concentration locale en macromolécules et en ions ferriques.

Les paramètres dérivés de la mesure de la diffusion de l'eau moléculaire sont sensibles aux propriétés microstructurales des tissus. Si ces paramètres sont correctement interprétés (à partir d'un modèle réaliste), les mesures macroscopiques d'imagerie par diffusion peuvent donner un aperçu de plusieurs aspects de la microstructure tissulaire. Le modèle le plus couramment appliqué pour quantifier la diffusion dans le cerveau est le modèle du tenseur, qui constitue la base de l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI). À partir de ce modèle on peut évaluer différents paramètres qui caractérisent la diffusion le long (diffusivité axiale) d'une fibre ou perpendiculairement (diffusivité radiale) à une fibre. D'autres modèles prometteurs, comme le modèle NODDI (*neurite orientation dispersion and density imaging*), ont été introduits et commencent à être validés par l'histologie (Zhang *et al.*, 2012).

Ces paramètres sont multi-déterminés et varient en fonction de plusieurs facteurs biophysiques. Par exemple, une variation de la quantité de myéline retentira sur le MPF, le R1 ainsi que sur le R2. Si celle-ci s'accompagne de modifications microstructurales, ce seront les paramètres de diffusion qui seront impactés en même temps (Stikov *et al.*, 2011).

Pour mieux comprendre comment l'environnement chimique complexe influence ces mesures quantitatives, plusieurs équipes essayent de modéliser le rapport entre la microstructure du tissu cérébral et le signal d'IRM généré (Duval *et al.*, 2016). En utilisant ces modèles, il est alors possible d'extraire des indices significatifs, tels que la taille et la densité des fibres de tissu, la concentration de myéline ou de fer dans un voxel et l'épaisseur de la gaine de myéline entourant les axones. Ces mesures microstructurales sont habituellement appelées "métriques quantitatives basées sur un modèle" par opposition à "métriques quantitatives physiques" (par exemple, les temps de relaxation T1, T2, T2*). La capacité d'évaluer quantitativement de nombreux paramètres différents et de les intégrer dans un modèle unique permettrait une caractérisation plus complète du tissu cérébral, de sa composition à sa microstructure.

3.3. Problèmes méthodologiques

Si d'une part la combinaison de plusieurs paramètres permet d'améliorer notre compréhension de la microstructure et de renforcer la sensibilité et la puissance statistique des biomarqueurs pour les essais cliniques, elle comporte le désavantage d'augmenter la durée des examens, ainsi que leur coût. La durée des séquences impacte aussi sur la qualité des images, du fait

de la fatigue des patients, qui finissent par bouger pendant les acquisitions. Des adaptations importantes sont ainsi nécessaires pour arriver à des séquences rapides, capables de fournir des images quantitatives en 3D (ou 2D jointives), une résolution isotropique proche de 1 mm, peu ou pas sensibles à l'inhomogénéité des champs magnétiques, etc. Une partie importante de mon activité de recherche à Strasbourg a été d'évaluer différentes méthodologies en IRMq cérébrale et de les mettre en place dans des études cliniques. De façon à réduire le temps d'acquisition nous avons privilégié lorsque c'était possible l'utilisation de séquences rapides en régime stationnaire.

Pour la cartographie T1 nous utilisons la méthode *variable flip angle* (VFA ou DESPOT1) (Cheng *et al.*, 2006 ; Deoni *et al.*, 2005). Cette méthode est basée sur l'acquisition d'au moins deux images SPGR (*spoiled gradient echo sequence*) avec des angles de bascule différents. Dans la version originale de cette méthode, une expression analytique (équation d'Ernst) est utilisée pour décrire le signal collecté. Cette expression suppose que le *spoiling* de l'aimantation transverse est parfait. En pratique, ce n'est jamais le cas, avec les séquences utilisées dans les IRM cliniques (Yarnykh, 2010 ; Nehrke, 2009 ; Preibisch & Deichmann, 2009). Nous avons mis en place des corrections permettant de compenser l'effet du *spoiling* incomplet et les inhomogénéités de B1+ dans les estimations de T1 utilisant les séquences SPGR (Heule *et al.*, 2016 ; Preibisch & Deichmann, 2009). Pour la cartographie du champ de RF, nous utilisons les techniques *Actual Flip Angle* (AFI) (Yarnykh, 2007) et *multiple transmission multi-slice B1-mapping technique with Echo Planar readout* (XFL)(Amadon *et al.*, 2010), les deux séquences programmées par nos collaborateurs de NeuroSpin et SIEMENS.

En collaboration avec Mathieu Santin (ICM, Paris) et Ludovic de Rochefort (CRMBM, Marseille) nous avons mis en œuvre des séquences et méthodes de reconstruction pour la quantification de la susceptibilité magnétique (QSM). Nous avons exploré la possibilité de reconstruire les cartes de QSM et de T1 à partir des mêmes données de façon à extraire des

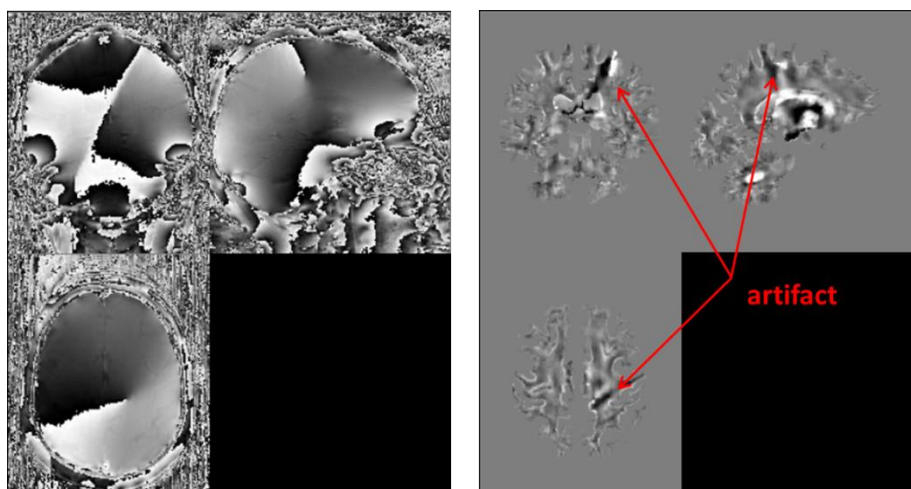


Figure 3.2 - Image de phase combinée par la méthode *adaptive combine* (SIEMENS) et carte de susceptibilité magnétique correspondant.

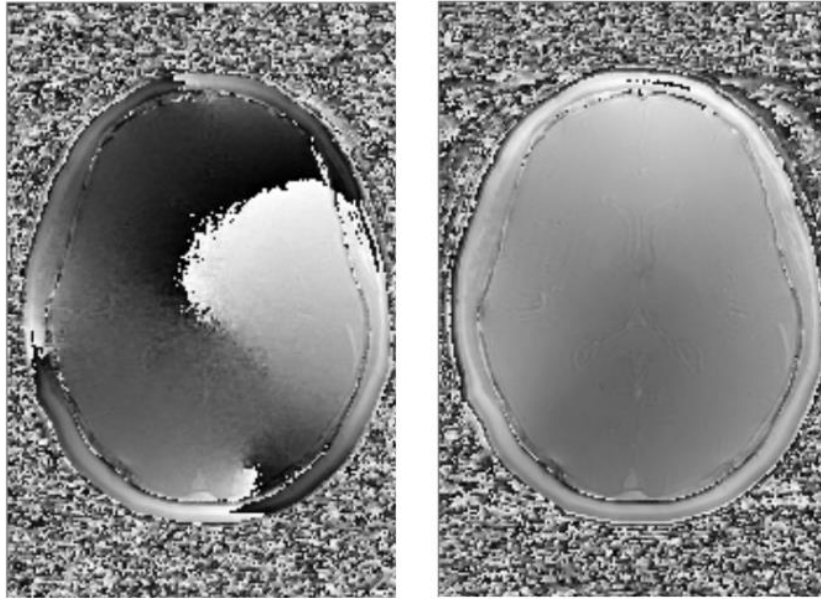


Figure 3.3 – Reconstruction d’images de phase : (gauche) *adaptive combine* (SIEMENS), (droite) notre méthode (Santini et al., 2016).

informations de la microstructure cérébrale (abstract ISMRM 2013). Nous avons aussi proposé une nouvelle méthode de reconstruction des images de phase (abstract ISMRM 2016), comme discuté dans la suite.

En QSM, plusieurs images complexes sont acquises à des valeurs de temps d’écho différents. La qualité de l’estimation de χ_m dépend de la qualité des images de phase ainsi collectées. Quand une antenne multi-éléments est utilisée, les différentes bobines réceptrices ont différentes sensibilités de phase en raison de leur géométrie, et les données complexes doivent être manipulées avant la combinaison afin d’éviter les interférences destructrices. Bien que plusieurs méthodes aient été publiées (Robinson *et al.*, 2017), une combinaison de phase précise n’est pas encore proposée par le pipeline de reconstruction générique des imageurs SIEMENS. Par conséquent les images de phase et les cartes de susceptibilité sont alors corrompues par les interférences destructrices si une reconstruction par défaut (*adaptive combine*) est utilisée (Figs. 3.2 et 3.3).

En collaboration avec Mathieu Santin (ICM, Paris), et Francesco Santini (Universitätsspital Basel) nous avons mis en place une nouvelle méthode de combinaison de phase (Santini *et al.*, 2016). L’efficacité de cette méthode a été démontrée pour des antennes de 12 à 64 canaux, sur des imageurs 3T SIEMENS (Verio et Prisma), pour l’imagerie du cerveau et abdominale. Cette nouvelle méthode est une extension logique des travaux précédents de Parker (Parker *et al.*, 2014) et de Santini (Santini *et al.*, 2015). Parker avait proposé de rephaser les images complexes de chaque canal (pour un TE donné), à partir d’une valeur de référence. Cela correspond à attribuer une valeur arbitraire de phase (par exemple, zéro) à un voxel représentatif, c’est-à-dire, un voxel visible par tous

les éléments d'antenne. Les phases de chaque canal sont alors « synchronisées » en conséquence. Ensuite, ces images rephasées sont combinées (somme complexe, pondérée par leur amplitude) pour former une image d'une « bobine virtuelle ». Cette première étape élimine une grande partie des différences de phase entre les images de chaque bobine, mais son efficacité dépend de la sensibilité des éléments d'antenne au voxel de référence. Si le voxel choisi n'est pas bien détecté par un ou plusieurs éléments d'antenne, la correction de phase apportée à l'image du canal correspondant ne sera pas correcte. La méthode de Parker va donc comparer la phase de l'image du « *virtual coil* » avec les images rephasées de chaque canal. La différence entre les images sera alors lissée pour éliminer l'effet du bruit, et cette carte de différences sera utilisée pour corriger à nouveau les images de phase de chaque canal.

Santini avait proposé de rephaser les images sans une référence générique (Santini *et al.*, 2015). Il va traiter le problème de combinaison de phases comme un problème d'optimisation : on veut maximiser le signal total combiné. Les valeurs d'offset de phase de chaque canal correspondent à la solution du problème d'optimisation $\max_{\varphi_c} \sum_r \left\| \sum_c I_c(r) e^{i\varphi_c(r)} \right\|$. En première approximation, si on considère que les décalages de phase sont indépendants de la position, soit $\varphi_c(r) = \varphi_{c,0}$, alors la solution est $\varphi_{c,0} = -\frac{1}{N} \sum_r \arg(I_c(r))$, c'est-à-dire que la valeur du décalage correspond à la phase conjuguée de la moyenne du signal complexe de chaque bobine (N voxels). Cette approche, nommée GRPC (pour *Generic Referenceless Phase Combination*) évite le problème du choix arbitraire d'un voxel de référence mais elle est aussi dépendante du rapport signal-bruit.

Dans notre abstract ISMRM de 2016 nous avons proposé de combiner les deux approches : nous utilisons la méthode GRPC pour calculer l'image du « *virtual coil* », qui sera ensuite utilisée pour estimer les corrections de phase de chaque canal, comme dans la méthode de Parker. Cette solution a ensuite été adoptée pour nos études sur les maladies psychiatriques.

Plus spécifiquement pour la cartographie T2, avec Alexandre Vignaud (NeuroSpin) nous avons évalué des nouvelles stratégies d'acquisition dérivées de séquences en précession libre en régime stationnaire (SSFP pour *Steady State Free Precession*) (de Sousa *et al.* 2012). Dans le cadre d'une collaboration avec NeuroSpin, nous avons montré que les séquences pSSFP peuvent être utilisées pour l'estimation du T2 chez l'Homme à 7T même en présence d'une importante inhomogénéité de B0 et de B1+ (abstract ISMRM 2013) (Fig. 3.4).

Cependant, ces séquences sont extrêmement sensibles au flux et au mouvement, en raison des très importants gradients de spoiling (Santini *et al.*, 2008). L'état stationnaire est perturbé par le mouvement des isochromats et ce phénomène peut entraîner des artefacts et des pertes de signal, principalement pour les tissus avec T2 long comme le liquide cérébro-spinal (Fig. 3.5).

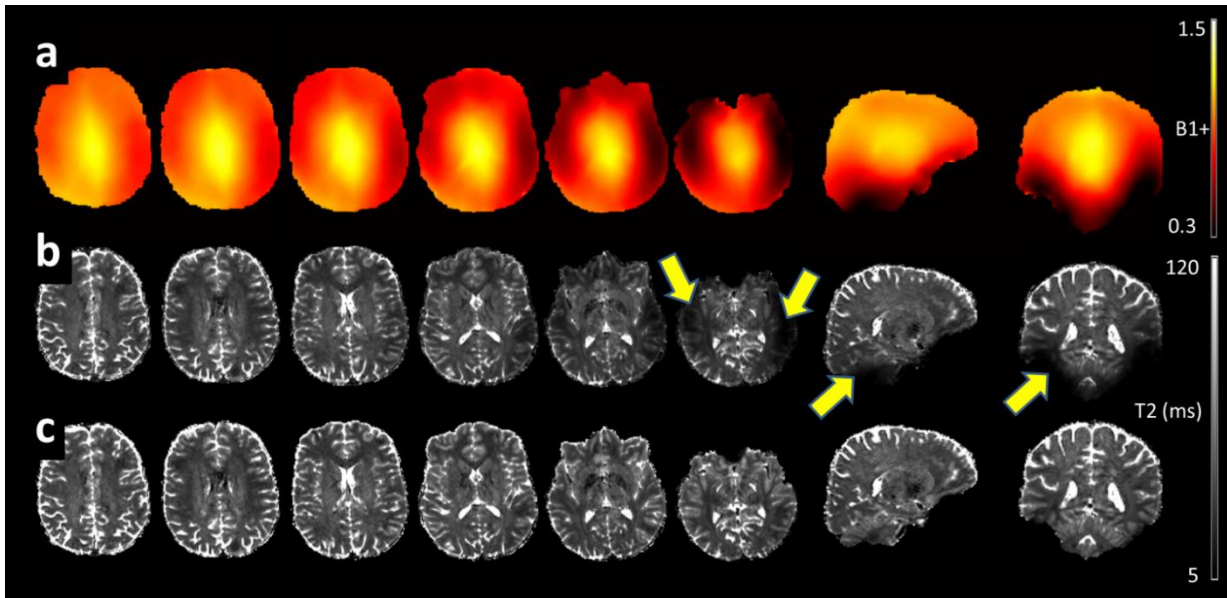


Figure 3.4 – Cartes de T2 chez un sujet sain à 7T (NeuroSpin) : (b) méthode T2-pSSFP utilisant la solution approximée proposée dans Bieri et al. (2011), (c) notre méthode basée sur l’EPG et (a) les cartes de B1+ (de Sousa et al., 2014). Les flèches indiquent les régions de très forte variation de B1+.

Une alternative à pSSFP est la séquence bSSFP, qui a un moment de gradient nul et est donc moins sensible au flux et au mouvement. Une méthode de cartographie rapide de T2 (DESPOT2) basée sur la bSSFP a été proposée il y a plusieurs années, mais elle n’est pas encore très utilisée à 3T, car cette séquence est sensible aux inhomogénéités de B0 et aux effets de transfert d’aimantation (Deoni *et al.*, 2005). Récemment, une nouvelle solution analytique a été proposée pour la combinaison des images bSSFP acquises avec différentes phases de pulse de RF (Jutras *et al.*, 2016). Cette méthode permet une acquisition et reconstruction rapide et robuste des cartes de T2, avec correction des inhomogénéités de B0 et B1+. C’est la solution que nous avons retenue pour la cartographie du T2 sur le cerveau entier.

Plusieurs méthodes d’IRMq cérébrale ont été mises en place et sont couramment utilisées dans des études chez l’Homme à Strasbourg. Dans la suite de ce chapitre j’évoquerai une étude

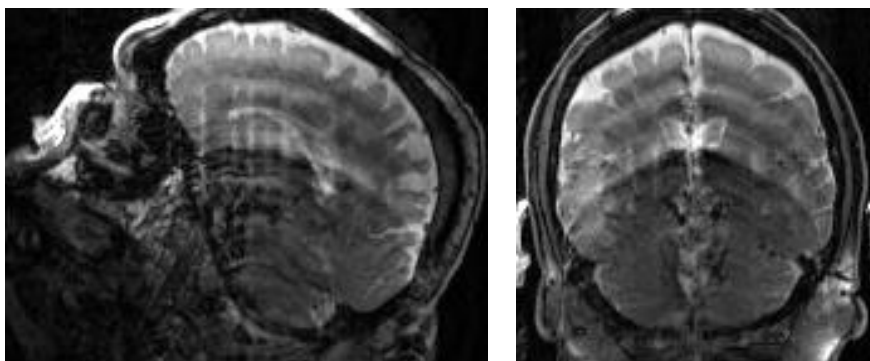


Figure 3.5 – artefacts de mouvement du LCR observé chez des patients Alzheimer, avec les séquences pSSFP, à 3T.

portant sur les maladies psychiatriques, pour lequel j'ai apporté des contributions.

3.4. Recherche de biomarqueurs pour les maladies psychiatriques

La santé mentale, composante essentielle de la santé est un état de bien-être, une aptitude de l'esprit à fonctionner normalement et répondre de manière appropriée aux stimuli de l'environnement. On parle alors de troubles mentaux lorsque cet état de bien-être est perturbé par des affections spécifiques (dépression, schizophrénie, troubles bipolaires). L'individu est alors dans l'incapacité de s'adapter aux situations difficiles voire douloureuses et de maintenir son équilibre psychique.

Les troubles les plus fréquemment rencontrés sont la dépression, les troubles bipolaires, la schizophrénie, les troubles anxieux et les addictions. En France, les troubles psychiatriques touchent plus d'un adulte sur quatre soit 27% de la population française. La schizophrénie touche elle seule 21 millions d'individus dans le monde, soit environ 7 personnes sur 1000. On dénombre 600 000 cas en France (source ICM).

Encore mal compris, les troubles du comportement peuvent être l'expression symptomatique de certaines maladies du cerveau. Le concept médical de maladie regroupe les patients non sur la base de leurs symptômes, mais sur celle de l'étiologie (cause) ou de la physiopathologie. La psychiatrie peine à s'inscrire dans ce schéma. À l'heure actuelle, le diagnostic de schizophrénie repose uniquement sur des manifestations cliniques. La disponibilité d'une mesure plus objective pourrait aider les psychiatres dans le processus de diagnostic et augmenter sa fiabilité. En outre, une mesure objective pourrait servir de base au diagnostic à un stade précoce, ce qui pourrait conduire à un meilleur traitement.

Les thérapies courantes de la schizophrénie utilisent essentiellement les neuroleptiques, des médicaments qui permettent de contrôler les symptômes "positifs", comme le délire et les hallucinations, et "négatifs", comme l'émoussement affectif et émotionnel, mais qui ne sont pas efficaces contre les déficits "cognitifs", caractérisés par la désorganisation de la pensée. De plus, jusqu'à un tiers de patients ne répondent pas à ces thérapies. Ainsi, des nouvelles cibles thérapeutiques sont activement recherchées pour améliorer le traitement de cette maladie et particulièrement les déficits cognitifs.

La physiopathologie de cette maladie reste mal connue, ce qui est un obstacle à la mise au point de nouvelles thérapies. Ce que les manuels de classification internationaux appellent « schizophrénie » ne correspond pas à un phénotype unitaire. Une de ces formes, la catatonie périodique, est un phénotype de psychose dont l'expression clinique s'étale entre des manifestations bipolaires et schizophréniques. Cette forme de psychose est caractérisée par une atteinte de la

psychomotricité, c'est-à-dire l'ensemble des processus mentaux qui vont de la prise de décision à la programmation, à l'initiation et à la réalisation de l'action. Cette pathologie débute en moyenne vers 20-25 ans, et touche autant les hommes que les femmes. Ce phénotype est relativement fréquent puisqu'il correspond à environ 20% des troubles schizo-affectifs et schizophréniques.

Dans une étude en cours pilotée par Jack Foucher (ICube et CEMNIS) nous évaluons l'utilisation de l'imagerie multiparamétrique (IRM quantitative et fonctionnelle) comme outil de diagnostic pour la catatonie périodique. Les premiers résultats de cette étude, sur une petite cohorte constituée de 14 patients atteints de catatonie périodique stabilisée et 26 sujets sains, montrent qu'au niveau du cortex, l'aire motrice cingulaire présente une susceptibilité magnétique (χ_m) augmentée. Dans cette région, la valeur de χ_m est corrélée avec la symptomatologie catatonique et la sévérité des symptômes (PANSS) sans être corrélée à la symptomatologie dépressive, au traitement antipsychotique ou à la durée d'évolution de la pathologie.

Au niveau de la substance blanche, celle présente sous le cortex cingulaire antérieur est caractérisée par une diminution bilatérale de R1 et une augmentation de χ_m chez les patients, ce qui suggère un défaut de myélinisation. Il en est de même pour la substance blanche sous-corticale du cortex prémoteur, avec une diminution bilatérale de R1. Enfin, la substance blanche sous le sillon temporal supérieur est altérée de façon bilatérale en termes de myélinisation (diminution du R1, diminution du R2 et du MPF) et d'organisation des faisceaux de fibres (exprimée par une diminution de la FA).

En résumé, les altérations bilatérales de l'aire motrice cingulaire antérieure, de par sa corrélation avec la symptomatologie et la concordance anatomo-clinique, sont de bons candidats pour expliquer la physiopathologie de la catatonie périodique. Il existe en effet une bonne concordance entre les symptômes spécifiques de ce phénotype et les symptômes rapportés en cas d'atteinte de cette région. Les anomalies de la substance grise du sillon temporal supérieur gauche sont concordantes avec certaines données de la littérature mais ne pourraient expliquer qu'une partie de la symptomatologie de nos patients. Ces premiers résultats restent à confirmer sur un échantillon plus large. Ce travail a été récompensé par un prix de meilleur poster au Congrès Français de Psychiatrie, en 2016 (travail présenté par Mathilde Roser).

3.5. Imagerie de la myéline par IRM

La gaine de myéline est une membrane lipoprotéique qui entoure l'axone. Son rôle principal est de faciliter la transmission des signaux nerveux au niveau du système nerveux central. Dans la plupart des cas, la destruction de la myéline (démélinisation) génère une large gamme de dysfonctionnements du système nerveux.

L'imagerie du tenseur de diffusion a été largement utilisée comme outil de recherche pour comprendre les changements structuraux associés à la pathologie de la substance blanche. D'autres techniques, comme l'imagerie quantitative du transfert d'aimantation (qMTI), et l'imagerie de la fraction d'eau piégée entre les bicouches lipidiques de la myéline (MWF) ont aussi démontré leur sensibilité à la myéline. Ces techniques (DTI, qMTI et MWF) ont permis d'approfondir notre compréhension du développement, des dégâts et des réparations de la myéline (Song *et al.*, 2002 ; Harsan *et al.*, 2006; Laule *et al.*, 2006; Laule *et al.*, 2007 ; Ou *et al.*, 2009, Levesque *et al.*, 2010 ; Alonso-Ortiz *et al.*, 2015).

Le point commun entre ces techniques est l'utilisation du proton de l'eau comme source du signal RMN. Ces séquences reflètent l'interaction des protons de la membrane lipoprotéique avec les protons de l'eau libre (intra et extra cellulaire). Cette détection indirecte a l'avantage de se servir du fort signal de l'eau pour créer une image de bonne qualité, mais rend ces techniques intrinsèquement non-spécifiques de la myéline. La détection directe de la myéline par IRM est évoquée clairement dès 2011, dans un article publié dans MRM (Horch *et al.*, 2011), même si des images à temps d'écho très court (UTE pour *ultrashort TE*) sur le cerveau humain ont été réalisées bien avant (ex. : Waldman *et al.*, 2003). Horch et collaborateurs ont montré que dans les nerfs myélinisés des amphibiens et des mammifères, le signal RMN présente une composante avec des valeurs de T2 comprises majoritairement entre 50 μ s et 1 ms. Ils ont aussi montré que ces signaux à T2 ultra-court proviennent principalement des protons du groupe méthylène dans les membranes de

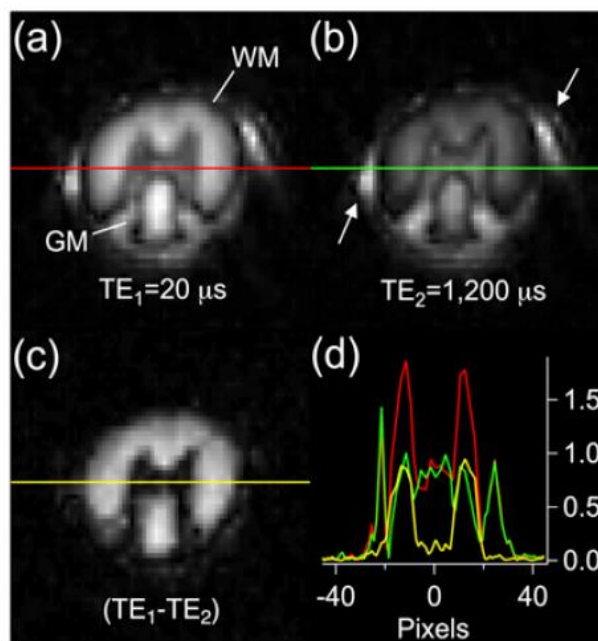


Figure 3.6 – Images UTE *ex vivo* de la moelle épinière d'un rat, acquises à deux TE et image de différence (Wilhelm *et al.*, 2012).

myéline, et ont suggéré que la mesure directe des signaux avec $T_2 < 1$ ms pourrait être utilisée comme nouvelle méthode de cartographie quantitative de la myéline.

Dans un autre article plus récent, publié dans PNAS, Wilhelm et collaborateurs ont montré que le spectre RMN à 400 MHz du proton dans l'extrait de myéline bovine se compose d'une résonance étroite de l'eau, superposée à une large enveloppe décalée à $\sim 3,5$ ppm, suggérant la présence de protons méthyléniques (Wilhelm *et al.*, 2012). Ce signal est composé par des spectres superposés de groupes fonctionnels correspondants aux déplacements chimiques des constituants de la myéline (lipides) et peut être modélisé comme une somme de super-Lorentziennes avec une distribution de T_2 couvrant un large éventail de valeurs entre $8 \mu\text{s}$ et 26 ms. À 37°C 44,8% du signal RMN de la myéline bovine a un T_2 inférieur à $1 \mu\text{s}$ et 86,3% est inférieur à 1 ms (Wilhelm *et al.*, 2012). À l'aide d'une séquence 3D-UTE, avec une combinaison d'inversion adiabatique et de soustraction d'écho, ces auteurs ont démontré la faisabilité de l'imagerie directe de la myéline *ex vivo* sur la moelle épinière de rat (Fig. 3.6).

Dans le cadre de la thèse de Lucas Soustelle, nous évaluons l'hypothèse que la détection directe de la myéline du cerveau de la souris (voire sa quantification) est possible par IRM-UTE, sous condition de suppression du signal de l'eau. Le choix de l'utilisation d'un modèle murin pour cette étude est lié au besoin d'une validation histologique de la méthode et la possibilité d'avoir un modèle de démyélinisation, comme discuté dans ce qui suit.

Comme l'ont remarqué précédemment d'autres auteurs (Laule *et al.*, 2007) une difficulté avec l'imagerie de la myéline par UTE est précisément l'élimination du signal de contamination de l'eau libre, majoritaire. La méthode de choix la plus triviale pour la suppression du signal de l'eau en UTE repose sur le phénomène d'inversion-récupération (IR) du signal de la composante à T_2 long, et sur l'hypothèse d'une aimantation longitudinale théoriquement nulle après un délai approprié entre

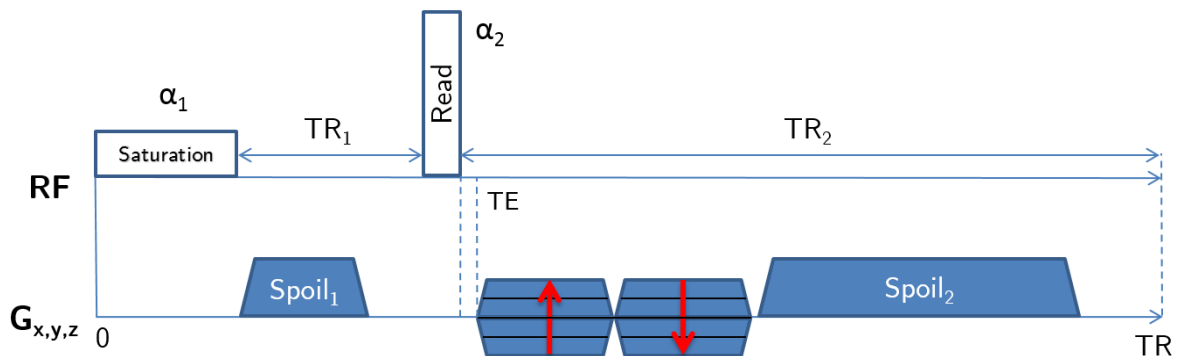


Figure 3.7 – Séquence 3D Diff-UTE. Le signal à T_2 court est collecté après l'impulsion α_2 . Les gradients de spoil et les impulsions α_1 et α_2 contribuent à suppression du signal à T_2 long.

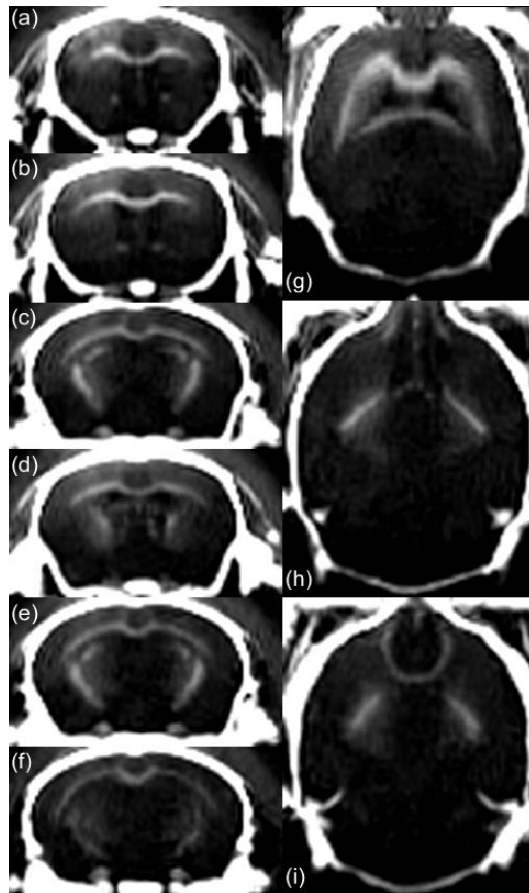


Figure 3.8– Images Diff-UTE d’une tête de souris fixée, démontrant un contraste important dans l’os cortical et au sein des régions fortement myélinisées.

l’excitation et l’inversion. Cependant, l’impulsion d’inversion (adiabatique) en IR-UTE peut saturer l’aimantation d’une composante à T2 court : l’aimantation maximale exploitable de la composante d’intérêt est donc celle ayant récupéré durant le temps d’inversion estimé pour la suppression du signal de la composante à T2 long.

Afin de répondre à cette limitation, nous avons proposé une méthode alternative et originale, basée sur des mécanismes d’atténuation du signal de la composante à T2 long, par diffusion et relaxation, dans une séquence radiale UTE en régime stationnaire (Diff-UTE) (Soustelle *et al.*, 2017a) (Fig. 3.7). Le signal de la composante aqueuse dans la Diff-UTE peut être décrit par le formalisme EPG. Comme discuté précédemment (section 2.12), ce formalisme EPG modélise le signal en termes d’états de configuration (composantes de Fourier du signal RMN, créées par la répétition des impulsions de gradient et de radiofréquence). De par un choix optimal des paramètres de séquence (amplitude et phase des impulsions RF, moments de gradients et délais), il est alors possible de moduler la population des différents états de configuration de façon à aboutir à une combinaison destructive du signal à T2 long. En évitant l’utilisation d’un module d’inversion, cette séquence permet la réduction du TR, tout en générant un contraste théoriquement plus important.

L'efficacité de cette méthode a été démontrée sur des fantômes et sur une tête de souris *ex vivo* (Soustelle *et al.*, 2017a-b) (Fig. 3.8).

À l'aide d'une autre séquence UTE en 2D, nous avons essayé de caractériser les temps de relaxation transverse dans le corps calleux d'un cerveau de souris (travail soumis à l'ISMRM 2018). Les résultats montrent deux composantes : une avec T2 de ~13 ms, probablement de l'eau piégée entre les bicouches lipidiques de la myéline, et une autre composante, avec T2 ~150 μ s (Fig. 3.9). Ces deux composantes sont séparées en fréquence de 3,1 ppm, ce qui suggère que la composante à T2 ~150 μ s pourrait être constituée par de protons de méthylène à longue chaîne.

En collaboration avec Cristina Antal (Université de Strasbourg, Faculté de médecine/Institut d'histologie et ICube) nous avons mis en place une étude visant à établir la sensibilité et la sélectivité du contraste généré par la Diff-UTE, en utilisant un modèle murin de démyélinisation (par ingestion de cuprizone). Les premiers résultats, *ex vivo*, montrent que la séquence Diff-UTE est sensible à la démyélinisation dans le corps calleux et dans la capsule externe, chez les animaux traités par la cuprizone (Fig. 3.10). Ce travail a été soumis à l'ISMRM 2018. Par la suite, le marquage immunohistochimique de la protéine basique de la myéline nous permettra d'évaluer, chez ces

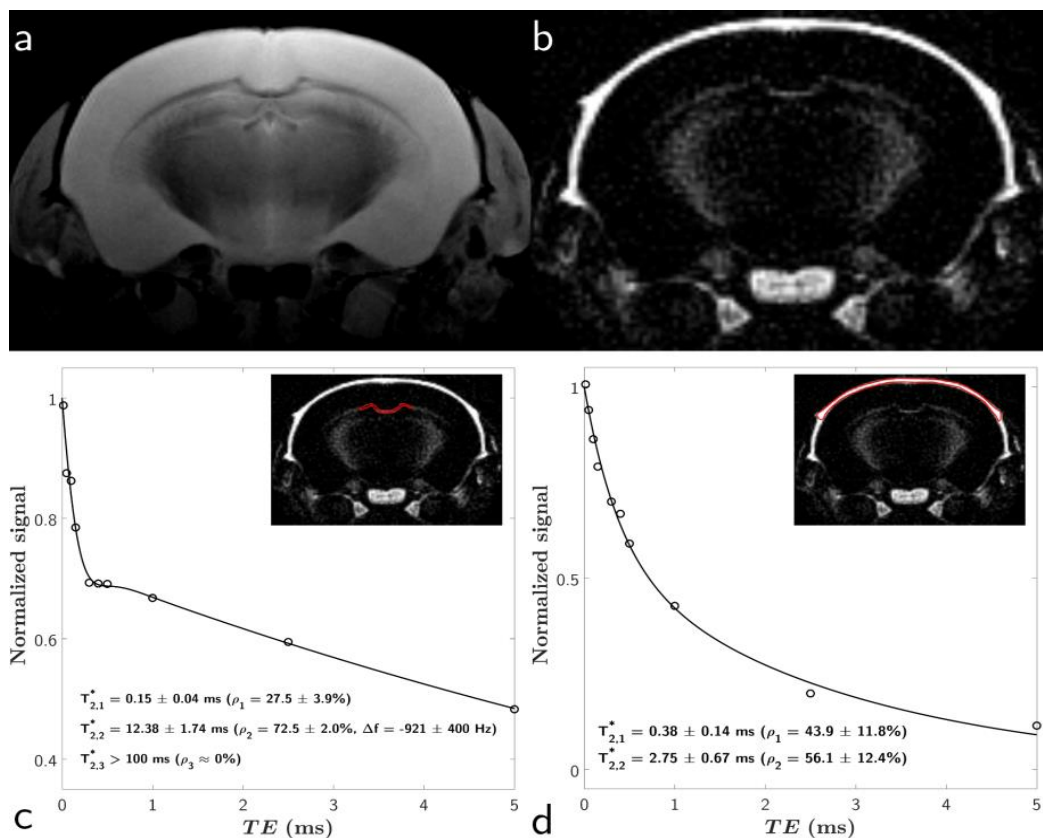


Figure 3.9 – Mesure *ex vivo* du T2* UTE sur le corps calleux et sur la boîte crânienne d'une souris, sous condition de suppression du signal de la composante aqueuse.

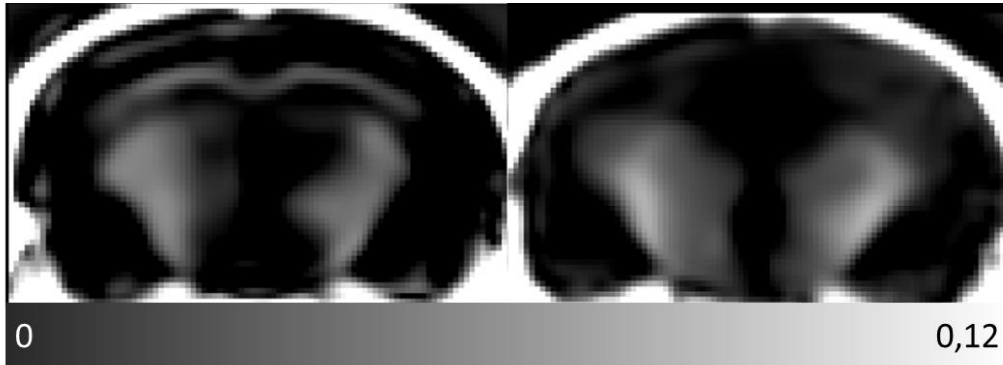


Figure 3.10- Images paramétriques Diff-UTE chez une souris contrôle (gauche) et une souris traitée par la cuprizone. Un effet de la démyélinisation est évident dans le corps calleux. Les images sont normalisées par le signal UTE d'une référence placée à côté de la tête (un morceau de gomme – $T_2 \sim 0,5$ ms).

animaux, la spécificité du contraste générée par Diff-UTE.

Ce travail de thèse ouvre des perspectives intéressantes pour l'application de l'UTE dans la recherche clinique et pose aussi quelques nouvelles questions : les sources de signaux à T2- court en Diff-UTE proviennent-ils de protons lipidiques? Comment la valeur du T2 de la composante à $T_2 < 1$ ms reflète-t-elle la structure et l'organisation de la myéline ? Quel est le rapport entre le signal en Diff-UTE et les métriques dérivées de l'imagerie du transfert d'aimantation (y compris la nouvelle méthode ihMT (Varma *et al.*, 2015)) ? Ces questions ne pourront pas être examinées à partir d'un modèle souris et sur un imageur préclinique, en raison du faible signal UTE et de la faible quantité de myéline chez le rongeur. La transposition de la séquence Diff-UTE sur un IRM clinique 3T, et son évaluation chez l'Homme, est la prochaine étape de notre projet. Une demande de partenariat scientifique a été déposée auprès de SIEMENS, pour support dans la programmation de cette séquence sur un imageur clinique.

Le bilan de ce projet, à ce jour : 1 publication en revue internationale (MRM), 1 publication en préparation (NMR in Biomed.), 4 communications internationales avec proceedings (1 ISMRM 2016, 3 ISMRM 2017), 5 soumissions à l'ISMRM 2018. Un dépôt de brevet en rapport avec la méthode Diff-UTE a été effectué à l'Office Européen des Brevets.

4. AUTRES TRAVAUX DE RECHERCHE EN IRM

En complément des travaux de recherches présentés ci-dessus, j'ai été à l'origine ou associé à différents projets, dans le domaine de l'IRM, le long de mon parcours scientifique. Afin de retracer l'histoire de ces travaux, dans la suite du texte j'ai choisi de les présenter par ordre chronologique inversée et par laboratoire d'accueil.

ICube, Strasbourg, France

Caractérisation d'un nouvel agent de contraste IRM. Travail réalisé dans le cadre d'une collaboration avec le Laboratoire de Synthèse des Assemblages Moléculaires Multifonctionnels, à Strasbourg. Pour ce projet j'ai mis en œuvre un protocole de mesure de la relaxivité de l'agent de contraste *in vitro* à 3T et 7T. Travail publié en 2016 dans *Inorganic Chemistry*.

Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), CNRS, Orléans, France

Phénotypage d'un modèle murin de malaria cérébrale. Travail réalisé dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire « Immunologie et Embryologie Moléculaire » (IEM, UMR 6218, CNRS, Orléans). Pour ce projet j'ai mis en œuvre un protocole d'imagerie du cerveau de souris, sur un 9.4T Bruker Biospec, pour la détection de lésions et/ou altérations dans le réseau vasculaire. Travail publié en 2008 dans *PloS One*.

Phénotypage d'un modèle murin de la trisomie 21. Travail réalisé dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe d'Y. Hérault (IEM, UMR 6218, CNRS, Orléans), actuellement directeur de l'Institut Clinique de la Souris (ICS), à Illkirch. Pour ce projet, j'ai mis en œuvre (a) la méthode MEMRI (*Manganese Enhanced MRI*) pour l'étude du cerveau de souris, sur un 9.4T Bruker Biospec, (b) un protocole d'imagerie cardiaque chez la souris adulte (« *in vivo* », à 9.4T) et (c) un protocole d'imagerie cardiaque chez l'embryon de souris « *in vitro* », sur un 17.6T Bruker (au laboratoire CEMHTI, UPR3079, CNRS, Orléans).

Caractérisation « *in vivo* » d'un nouvel agent de contraste IRM. Travail réalisé dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe d'E. Toth (CBM, CNRS), à Orléans. Pour ce projet j'ai mis au point un protocole de mesure rapide de la relaxivité de l'agent de contraste chez la souris (avec l'appui de W. Même, du Laboratoire de Neurobiologie, Université d'Orléans). Travail publié en 2008 dans *Contrast Media and Molecular Imaging*.

Grupo de Espectroscopia e Imagens por RMN, UFPE, Recife, Brésil

Évaluation de l'impact d'une agression physiologique (nutritionnelle ou pharmacologique) pendant la période critique de développement du système nerveux central chez le rat : Travail réalisé dans le cadre d'une collaboration entre chercheurs de l'Universidade Federal de Pernambuco (UFPE, Recife, Brésil) et du Laboratory of Functional and Molecular Imaging, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (Bethesda, EUA). Comme partie de cette étude, j'ai mis en œuvre un protocole d'imagerie quantitative du cerveau de rat, marqués par un agent de contraste neuronal Mn, à différents âges (11 à 31 jours). Travail publié en 2007 dans *J. Mag. Resonance Imaging*.

Étude de la diffusion anormale de l'eau dans les matériaux structurés : Travail réalisé dans le cadre d'une collaboration entre chercheurs du laboratoire RMN (DF, UFPE) et de l'Universidade

de Campinas (UNICAMP, Campinas, Brésil). Pour cette étude, j'ai mis en œuvre un protocole d'imagerie pour la mesure du profil de pénétration de l'eau dans des échantillons de zéolites synthétiques. Travail publié en 2006 dans le journal Physical Review E.

Institut de Physique Biologique (IPB, UMR 7004–CNRS/ULP/IFR 37, CNRS), Université Louis Pasteur, Strasbourg, France

Imagerie du tenseur de diffusion (DTI) : Dans le cadre d'un projet d'application de l'IRM pour l'étude de maladies du système nerveux chez les modèles murins (travail de thèse de Laura Harsan), j'ai apporté des modifications à une séquence existante sur le 4.7T SMIS, pour permettre la détermination du tenseur de diffusion de l'eau dans le cerveau de souris. Cette étude a permis de démontrer que la technique DTI est un outil sensible pour l'évaluation de la démyélinisation et remyélinisation. Travail publié en 2006 dans Journal of Neuroscience Research.

iMQC imaging : Nouvelle méthode de contraste par IRM, basée sur la détection de cohérences intermoléculaires multi-quanta (iMQC). Méthode potentiellement sensible aux modifications de la structure ou de l'activité du cerveau dans une échelle microscopique. Différents résultats de ma recherche dans ce domaine ont été publiés entre 2003 et 2004 dans J. Mag. Res. Imaging, J. Mag. Res. et CRC. Des résultats préliminaires chez le rat obtenus à l'IPB, en 2005.

RMN du Xénon : Dans le cadre d'un projet d'utilisation « in vivo » du xénon hyperpolarisé (travail de thèse d'Alain Oregioni, à l'IPB), j'ai proposé une nouvelle méthode de caractérisation de l'efficacité des agents transporteurs du xénon. Ce travail a été publié en 2003 dans Mag. Res. Medicine.

Laboratoire DCSO, École Polytechnique, Palaiseau, France

Projet : **Développement d'une méthode rapide pour la mesure du coefficient de diffusion de liquides ou gaz dans des milieux poreux**, dans le cadre d'une collaboration avec le Laboratoire de Physique de la Matière Condensée (École Polytechnique, Palaiseau). Travail publié en 2001 dans Chemical Physics Letters.

5. PROPRIETES ELECTRIQUES DES TISSUS BIOLOGIQUES

5.1. Avant-propos

Ce projet de recherche est une suite logique de mes travaux précédents dans le domaine de l'IRMq. Comme discuté dans les chapitres précédents, l'IRM est une modalité d'imagerie polyvalente qui permet de collecter des informations sur différentes propriétés tissulaires, comme les relaxivités longitudinale et transversale, la diffusivité, la fraction de protons liés aux macromolécules, la fraction de graisse dans le muscle, les propriétés viscoélastiques et magnétiques (la susceptibilité), etc. Nous avons montré que, par sa polyvalence, l'IRMq peut jouer un rôle important dans la recherche clinique. C'est pour cela que nous cherchons toujours à identifier des nouveaux paramètres potentiellement utiles. La cartographie des propriétés électriques est une technique émergente qui utilise un imageur IRM pour obtenir des informations non invasives sur les propriétés électriques des tissus telles que la conductivité et la permittivité. Comme cela sera exposé par la suite, nous pensons que des telles propriétés peuvent fournir des informations complémentaires sur la structure et la composition des tissus, et ainsi peuvent servir de bon complément aux informations fournies par les méthodes d'IRM traditionnelles.

5.2. Introduction

La conductivité électrique (σ) caractérise l'aptitude d'un matériau ou d'une solution à laisser les charges électriques se déplacer librement et donc permettre le passage d'un courant électrique. La permittivité (ϵ) est directement liée à l'effet de la polarisation électrique qui se produit lorsque les charges électriques des molécules se séparent pour contrecarrer le champ électrique externe. Dans les tissus biologiques sous l'influence d'un champ électrique oscillant de fréquence angulaire ω , l'admittance $\kappa = \sigma + i\omega\epsilon$ (parfois appelée conductivité complexe) est déterminée par les concentrations ioniques dans les fluides intracellulaires et extracellulaires, la structure et la densité cellulaire, les compositions moléculaires, les caractéristiques membranaires et d'autres facteurs.

Alors que les concentrations et les mobilités des ions et des molécules affectent la valeur de la conductivité, les membranes cellulaires contribuent principalement à la permittivité. Les spectres d'admittance de divers tissus biologiques montrent des changements de conductivité et de permittivité dépendants de la fréquence. Pour la plupart des tissus biologiques, $\kappa \approx \sigma$ aux basses fréquences inférieures à 1 kHz, alors que le terme $\omega\epsilon$ n'est pas négligeable au-dessus de 10 kHz en raison des structures membranaires abondantes dans les organismes. Ceci implique que les spectres de fréquence de la conductivité véhiculent des informations différentes sur la composition et

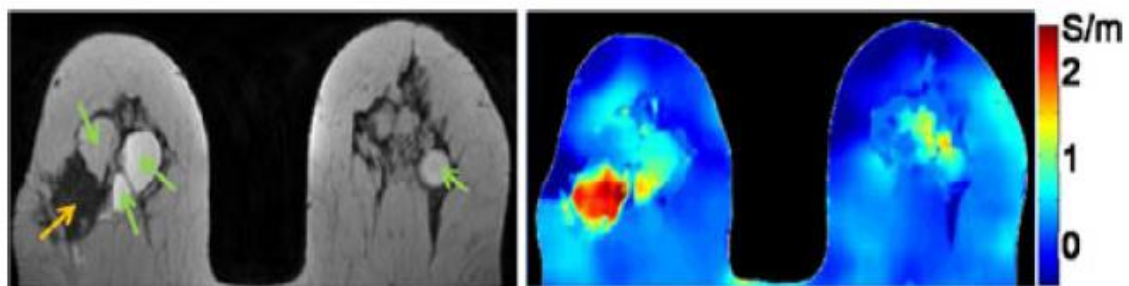


Figure 5.1 - Image T2w et carte de conductivité des seins. Les flèches verte et orange correspondent à des kystes et une tumeur, respectivement. Adapté de Zhang et al., 2014.

l'organisation tissulaire. Puisque les valeurs d'admittance des tissus et des organes changent avec leurs conditions physiologiques et pathologiques, elles fournissent des informations diagnostiques utiles (Fig. 5.1).

Les propriétés électriques peuvent potentiellement être utilisées comme biomarqueurs indiquant l'état de santé du tissu. Plusieurs travaux ont montré que diverses maladies provoquent des changements locaux des propriétés électriques par rapport aux tissus sains voisins. Des études *ex vivo* suggèrent une valeur diagnostique des propriétés électriques dans le domaine de la viabilité du muscle cardiaque après un infarctus du myocarde (Schaefer *et al.* 2002). Des changements significatifs de conductivité et de permittivité ont également été rapportés dans des études *ex vivo* sur le tissu cérébral en relation avec un AVC (Liu *et al.*, 2006). L'ischémie locale et le gonflement des cellules qui se produisent en raison d'une crise focale pendant l'épilepsie peuvent également modifier les propriétés électriques (Lux *et al.*, 1986). Une étude récente a révélé de fortes différences dans la conductivité *in vivo* des tissus contenant des cellules tumorales et des tissus sains, et entre les tumeurs bénignes et malignes dans le sein (Shin *et al.*, 2015). Ces résultats suggèrent que la conductivité électrique tissulaire pourrait être un marqueur pronostique du cancer du sein. Dans le domaine des maladies neuromusculaires, plusieurs études ont montré que les propriétés électriques musculaires sont altérées par la maladie et que ces propriétés peuvent être utilisées comme biomarqueurs pour le suivi thérapeutique (Sanchez & Rutkove, 2016).

Dans la recherche biomédicale, la caractérisation des propriétés électriques est nécessaire : pour la localisation précise des sources électriques internes dans l'électroencéphalographie (EEG) et l'électrocardiographie (ECG) ; pour l'estimation de la quantité d'énergie absorbée par l'utilisateur d'un téléphone portable ou IRM ; pour le monitoring de la thermoablation par radiofréquence dans le traitement du cancer ; pour la planification des thérapies basées sur la neuromodulation électromagnétique, comme la stimulation cérébrale profonde (DBS) utilisé pour atténuer les symptômes de la maladie de Parkinson, et la stimulation transcrânienne magnétique (TMS) ou à

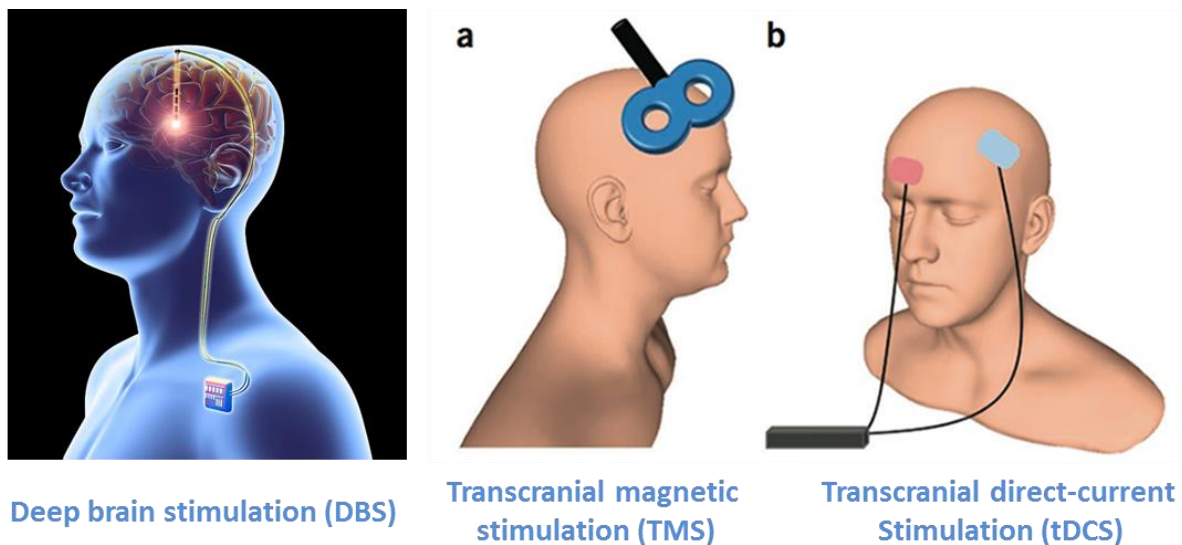


Figure 5.2 – Illustration des méthodes de neuromodulation électromagnétique, DBS, TMS et tDCS.

courant continu (tDCS), toutes deux utilisées en neuropsychiatrie (Fig. 5.2).

Bien que les méthodes de neuromodulation électromagnétique soient à différents stades de développement, le principe physique qui sous-tend ces techniques est similaire. À savoir, un champ électrique est induit dans certaines structures spécifiques du cerveau soit par injection de courant à travers des électrodes posées sur le cuir chevelu (tDCS), ou implantées (DBS), soit par induction électromagnétique (TMS). Dans les trois cas, le champ électrique induit module les potentiels transmembranaires neuronaux et, de ce fait, l'excitabilité ou l'activité neuronale.

La connaissance de la distribution du champ électrique induit est fondamentale pour évaluer la localisation, l'intensité et l'étendue de la stimulation. Étant donné qu'il est très difficile, sinon impossible, de visualiser directement le champ électrique induit par ces techniques, des modèles computationnels sont utilisés pour prédire les effets physiques de la neuromodulation et ainsi guider la pratique clinique (Klooster *et al.*, 2016 ; Windhoff *et al.*, 2013 ; Opitz *et al.*, 2011 ; Thielscher *et al.*, 2011). La nécessité d'un calcul précis a conduit à l'élaboration de modèles électriques du cerveau de plus en plus réalistes, partant de simples sphères homogènes jusqu'à des modèles spécifiques au patient. Ces derniers sont obtenus à partir de la segmentation d'un nombre limité de tissus et de structures, sur des images anatomiques (par exemple la substance blanche, la substance grise et le liquide céphalo-rachidien, parfois la boîte crânienne et la peau). Dans ces modèles, les tissus sont très souvent considérés comme homogènes et isotropes en termes de propriétés électriques. Ceci est évidemment trop simpliste et pourrait expliquer pourquoi certains patients ne répondent pas au traitement. Des études récentes suggèrent que les ventricules, la topologie du cortex et l'anisotropie de conductivité électrique de la substance blanche peuvent déformer le champ électrique induit

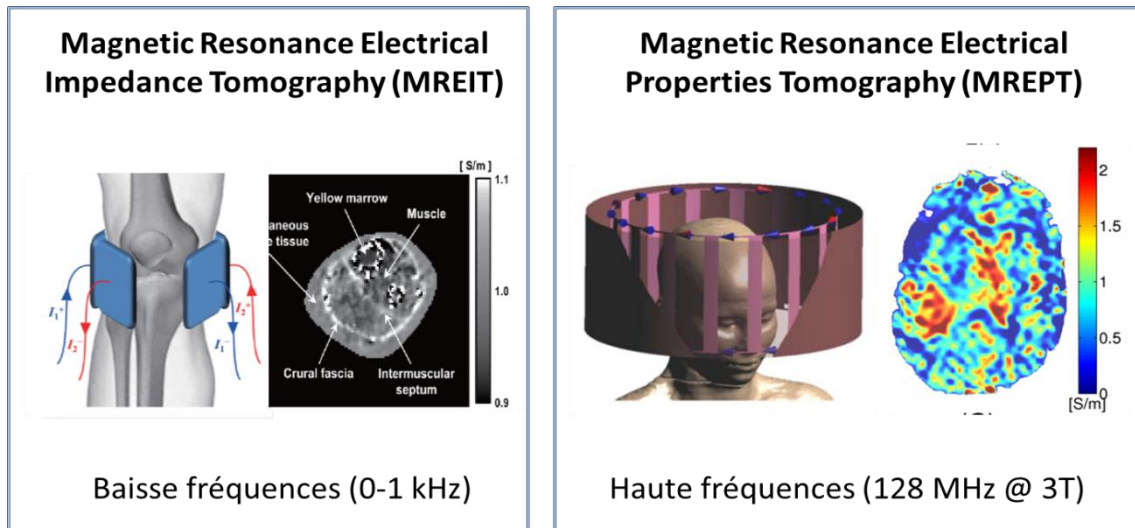


Figure 5.3 – Illustration des méthodes MREIT et MREPT, et exemple de cartes de conductivité.

d'une manière non triviale (Opitz *et al.*, 2015 ; Thielscher *et al.*, 2011). Les modifications structurelles du cerveau lors du vieillissement ou au cours d'une maladie (atrophie, lésions corticales, tumeurs, démyélinisation, etc.) ont également un impact sur la distribution des champs électriques.

De plus, les valeurs des propriétés électriques des tissus du cerveau utilisées dans les simulations numériques sont généralement estimées à partir des données expérimentales *ex vivo* chez d'autres espèces animales (Huang *et al.*, 2017) et sont sujettes à caution. Par exemple, les valeurs de la conductivité électrique publiées pour la substance blanche varient entre 0.090 et 0.290 S/m (Schmidt *et al.*, 2015). Cette incertitude résulte principalement des difficultés associées au procédé de mesure, à l'inhomogénéité et à l'anisotropie des structures étudiées et des variations interindividuelles. Pour arriver à une planification efficace des thérapies basées sur la neuromodulation électromagnétique, il est donc essentiel de pouvoir caractériser individuellement, pour chaque patient, les propriétés électriques du cerveau.

En raison de ses principes électromagnétiques sous-jacents, l'IRM est une approche logique pour cartographier les propriétés électriques tissulaires *in vivo* et chez l'Homme (Haacke *et al.*, 1991). À l'heure actuelle, deux stratégies sont proposées pour étudier les propriétés électriques en milieu vivant par IRM (Fig. 5.3) : la première, MREIT (*magnetic resonance electrical impedance tomography*) repose sur l'injection d'un courant électrique sur le corps à imager (Seo and Woo, 2011), et la seconde, MREPT (*magnetic resonance electrical properties tomography*) utilise le champ de radiofréquence de l'IRM pour estimer la conductivité et la permittivité (Zhang *et al.*, 2014 ; Voigt *et al.*, 2011). Ces deux méthodes fournissent des informations sur les propriétés électriques du corps humain à différentes gammes de fréquences. MREIT fournit des cartes de conductivité aux basses fréquences en dessous de 1 kHz, tandis que MREPT fournit des cartes à la fréquence de Larmor (128

MHz à 3 teslas pour le proton). Étant donné que les tissus biologiques présentent un spectre de conductivité dépendant de la fréquence, MREIT et MREPT peuvent fournir des informations différentes et complémentaires : les membranes cellulaires se comportent comme isolants électriques pour les basses fréquences. Les courants ne pouvant pas passer à travers l'intérieur des cellules, la conductivité reflète plutôt la mobilité des ions dans le volume extracellulaire, qui dépend de la distribution et forme des cellules. Pour les fréquences élevées (comme dans la MREPT) l'effet résistif de la membrane disparaît, et le courant pénètre dans les cellules.

À ce jour, la méthode MREIT a été restreinte à des preuves de concept sur des objets-test et sur des animaux (rat, chien et porc) (ex. : Oh *et al.*, 2015). Chez l'Homme, dû aux difficultés associées à l'injection d'un courant électrique, quelques rares exemples d'imagerie musculaire ont été publiés (Jeong *et al.*, 2014). Concernant la méthode MREPT, des preuves de concept ont été réalisées sur des objets-test, sur des cœurs isolés, sur des animaux et chez l'Homme (cerveau, sein, foie et pelvis).

5.3. **Projet scientifique**

Mon projet scientifique consiste en l'investigation des propriétés électriques tissulaires pour les applications en recherche clinique neuromusculaire et neurologique.

Ce projet s'articule autour de deux axes fondamentaux : d'un côté, ce projet a pour objectif de développer des méthodes d'acquisition (y compris l'instrumentation électronique et les séquences IRM) et de traitement des données pour obtenir les propriétés électriques du muscle squelettique et du cerveau humain par IRM. D'un autre, ce projet a pour objectif de mieux comprendre la relation entre les changements tissulaires et cellulaires et les propriétés électriques, mesurées à différentes fréquences. Ce projet a également un versant translationnel, en appliquant les développements prometteurs des deux axes précédents dans des essais cliniques.

Axe n°1 : Développement de méthodes d'acquisition et de traitement du signal pour l'imagerie des propriétés électriques

L'objectif de cet axe est de rechercher les méthodes les mieux adaptées et les plus innovantes pour cartographier les propriétés électriques des tissus à différentes fréquences et d'adapter ces méthodes aux contraintes de la recherche clinique. En plus du développement de l'instrumentation électronique et de son interfaçage avec l'IRM, deux autres aspects doivent être distingués : les méthodes d'acquisition et les méthodes de traitement du signal.

Concernant le premier point, il est essentiel que 1) un nombre limité d'images soit acquis très rapidement de façon à éviter l'influence des mouvements du sujet sur la qualité des images ; 2) que

la séquence d'impulsions soit optimisée en termes de sensibilité aux variations de phase, permettant ainsi d'une part de diminuer l'amplitude du courant injecté (pour la MREIT) et, d'autre part d'améliorer la qualité et la robustesse de la reconstruction des images. Le développement de nouvelles séquences d'IRM, préférentiellement en 3D, plus rapides et optimisées en termes de sensibilité aux variations du champ magnétique local, permettrait d'une part de diminuer l'amplitude du courant injecté dans la MREPT et, d'autre part d'améliorer la qualité des images.

Concernant le second point, des nouvelles stratégies seront utilisées pour améliorer la stabilité et la robustesse de reconstructions des cartes des paramètres électriques, comme l'intégration de connaissances a priori. Une des options envisagée est l'utilisation conjointe des images morphologiques et des images paramétriques comme a priori pour guider le calcul des cartes de conductivité.

Une autre approche élégante qui sera évaluée dans ce projet est l'utilisation de séquences « hybrides », c'est-à-dire des séquences d'IRM pouvant acquérir simultanément des cartes de conductivité à basse et à haute fréquence (Kim *et al.*, 2014a), ou des cartes de conductivité et de susceptibilité magnétique (Kim *et al.*, 2014b). En plus de la réduction du temps total d'acquisition, cette approche facilite la comparaison entre les deux cartes, car elles partagent la même géométrie (résolution spatiale et couverture).

À terme, la réduction du temps d'acquisition des images et l'amélioration de la qualité et de la sensibilité des cartes de propriétés électriques devront permettre la réalisation d'études chez des volontaires sains, à différentes âges et conditions physiques, afin d'établir des valeurs de référence.

Axe n°2 : Investigation des interactions entre le tissu biologique et les champs électromagnétiques

L'extraction de données quantitatives en imagerie et leur traduction en termes de modifications microstructurales sont dépendantes du modèle biophysique utilisé et présentent des biais et des limitations liés aux hypothèses adoptées. Afin de pouvoir interpréter de façon plus réaliste les données et résultats dérivés, il est nécessaire d'atteindre une compréhension physique plus profonde pour comprendre quels paramètres biophysiques impactent sur les propriétés électriques et sur le signal IRM.

L'objectif de cet axe de recherche est donc d'étudier le lien entre la biologie, la physiologie et les propriétés électriques du tissu musculaire. Nous nous intéresserons particulièrement aux liens entre le spectre de conductivité électrique et la composition, la texture et l'architecture musculaire (comme la taille des myofibrilles, l'œdème, l'infiltration graisseuse et la fibrose). Pour cela, des

modèles biophysiques seront développés pour expliquer la relation entre les propriétés électriques du tissu, sa structure et sa composition. Ces modèles seront alimentés par des données issues de l'histologie, et par des informations microstructurales obtenues à partir d'autres techniques d'IRM quantitative, chez l'Homme et chez l'animal. Les facteurs physiologiques et structurels responsables des modifications des propriétés électriques dans les maladies neuromusculaires seront identifiés en collaboration avec l'Institut de Myologie, à Paris, grâce à l'utilisation de modèles animaux, comme le modèle GRMD, pour lequel nous avons une large expérience dans l'interprétation des données d'imagerie.

Axe n°3 : Translation vers la clinique

Les implications sociales sont au centre des préoccupations de ce projet avec une ambition de contribuer à la surveillance de l'efficacité des thérapies. Sur le plan physiopathologique, nous souhaitons étudier les pathologies musculaires, pour lesquelles l'absence de traitement efficace est particulièrement prégnante, comme la maladie de Duchenne. Sur le plan thérapeutique, la modélisation des effets de thérapies basées sur la neuromodulation électrique ou magnétique pourra nous aider à mieux comprendre les effets physiologiques induits par ces techniques. Au-delà d'une meilleure réponse thérapeutique, on s'attend à ce que cette approche réduise également le risque d'effets indésirables.

L'objectif de cet axe est de regrouper les compétences nécessaires à une recherche translationnelle efficace et innovante pour à la fois assurer la bonne conduite des projets en cours, définir les projets scientifiques de demain, obtenir les financements de recherche et créer les collaborations nécessaires à une science orientée vers une utilité clinique.

5.4. Opportunités par rapport au contexte local et possibles collaborations

Strasbourg offre une infrastructure optimale permettant d'associer scientifiques et professionnels de santé grâce à une forte interaction des centres de recherche avec l'hôpital, via la plate-forme IRIS (ICube), le Centre de neuro-Modulation Non-Invasive de Strasbourg (CEMNIS), le Centre d'Investigation Clinique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, et la Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS). L'implantation des équipes de recherche à l'Hôpital Civil de Strasbourg et la présence de praticiens hospitaliers au sein de l'équipe IMIS permettront un transfert efficace des preuves de concept de la recherche vers la clinique.

Ce projet pourra s'appuyer sur l'expertise et les infrastructures du Laboratoire ICube, qui regroupe les compétences et les moyens nécessaires à son accomplissement, en particulier au sein

des équipes de recherche IMIS, AVR, IMAGeS et SMH et la plate-forme IRIS. Ce projet pourra aussi compter sur les collaborations déjà bien établies avec l'Institut de Myologie et NeuroSpin (à Paris), l'Universitätsspital Basel (à Bâle), et sur les nouvelles collaborations, à niveau régional, avec l'IADI, à Nancy et l'Université de Reims.

Pour finir, le montage d'un projet de collaboration avec le Danish Research Center for Magnetic Resonance - DRCMR (Hvidovre, Danemark) est en cours, via le programme de coopération international Åsgard. Un des axes de recherche du DRCMR est justement la modélisation des champs électriques induits par la TMS.

5.5. Retombées

La mise en place d'une méthode rapide pour la quantification in vivo de la conductivité électrique des tissus biologiques permettrait de compléter le portfolio de techniques d'IRMq proposées par la plate-forme IRIS (ICube). La modélisation de la conductivité musculaire et cérébrale nous permettrait de faire le lien entre les altérations des propriétés électriques et les modifications de la microstructure dans le cas de pathologies. À terme, ces résultats nous diront si la conductivité électrique pourrait être utilisée comme un biomarqueur pour ces pathologies.

Ce projet ouvre de plus de nombreuses perspectives autour des techniques de neuro-modulation. La connaissance de la répartition du champ électrique dans le cerveau pourra nous aider à mieux comprendre les effets physiologiques induits par ces techniques. Au-delà d'une meilleure réponse thérapeutique, on s'attend à ce que cette approche réduise également le risque d'effets indésirables cognitifs par rapport aux protocoles thérapeutiques basés sur des modèles plus simplistes.

6. BIBLIOGRAPHIE

- Alizai, H., Nardo, L., Karampinos, D. C., Joseph, G. B., Yap, S. P., Baum, T., ... & Link, T. M. (2012). Comparison of clinical semi-quantitative assessment of muscle fat infiltration with quantitative assessment using chemical shift-based water/fat separation in MR studies of the calf of post-menopausal women. *European radiology*, 22(7), 1592-1600.
- Alonso-Ortiz, E., Levesque, I. R., & Pike, G. B. (2015). MRI-based myelin water imaging: A technical review. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(1), 70-81.
- Amadon, A., Boulant, N., Cloos, M. A., Giacomini, E., Wiggins, C. J., Luong, M., ... & Fautz, H. P. (2010). B1-mapping of an 8-channel TX-array over a human-head-like volume in less than 2 minutes: The XEP sequence. In *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med* (Vol. 18, p. 2828).
- Arpan, I., Forbes, S. C., Lott, D. J., Senesac, C. R., Daniels, M. J., Triplett, W. T., ... & Vandendorpe, K. (2013). T2 mapping provides multiple approaches for the characterization of muscle involvement in neuromuscular diseases: a cross-sectional study of lower leg muscles in 5–15-year-old boys with Duchenne muscular dystrophy. *NMR in Biomedicine*, 26(3), 320-328.
- Arpan, I., Willcocks, R. J., Forbes, S. C., Finkel, R. S., Lott, D. J., Rooney, W. D., ... & Finanger, E. L. (2014). Examination of effects of corticosteroids on skeletal muscles of boys with DMD using MRI and MRS. *Neurology*, 83(11), 974-980.
- Azzabou, N., Hogrel, J. Y., & Carlier, P. G. (2015a). NMR based biomarkers to study age-related changes in the human quadriceps. *Experimental gerontology*, 70, 54-60.
- Azzabou, N., Loureiro de Sousa, P., Caldas, E., & Carlier, P. G. (2015b). Validation of a generic approach to muscle water T2 determination at 3T in fat-infiltrated skeletal muscle. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 41(3), 645-653.
- Ben-Eliezer, N., Sodickson, D. K., & Block, K. T. (2015). Rapid and accurate T2 mapping from multi-spin-echo data using Bloch-simulation-based reconstruction. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(2), 809-817.
- Bieri, O., Scheffler, K., Welsch, G. H., Trattning, S., Mamisch, T. C., & Ganter, C. (2011). Quantitative mapping of T2 using partial spoiling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(2), 410-418.
- Bley, T. A., Wieben, O., François, C. J., Brittain, J. H., & Reeder, S. B. (2010). Fat and water magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1), 4-18.
- Bonati, U., Hafner, P., Schädelin, S., Schmid, M., Devasia, A. N., Schroeder, J., ... & Sinnreich, M. (2015a). Quantitative muscle MRI: a powerful surrogate outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 25(9), 679-685.
- Bonati, U., Schmid, M., Hafner, P., Haas, T., Bieri, O., Gloor, M., ... & Fischer, D. (2015b). Longitudinal 2-point dixon muscle magnetic resonance imaging in becker muscular dystrophy. *Muscle & nerve*, 51(6), 918-921.
- Bryan, W. W., Reisch, J. S., McDonald, G., Herbelin, L. L., Barohn, R. J., & Fleckenstein, J. L. (1998). Magnetic resonance imaging of muscle in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 51(1), 110-113.
- Bryant, N. D., Li, K., Does, M. D., Barnes, S., Gochberg, D. F., Yankeelov, T. E., ... & Damon, B. M. (2014). Multi-parametric MRI characterization of inflammation in murine skeletal muscle. *NMR in biomedicine*, 27(6), 716-725.
- CA Araujo, E., Azzabou, N., Vignaud, A., Guillot, G., & Carlier, P. G. (2017). Quantitative ultrashort TE imaging of the short-T2 components in skeletal muscle using an extended echo-subtraction method. *Magnetic Resonance in Medicine*, 78(3), 997-1008.
- Carlier, P. G., Azzabou, N., de Sousa, P. L., Florkin, B., Deprez, E., Romero, N. B., ... & Servais, L. (2013). P. 14.4 Diagnostic role of quantitative NMR imaging exemplified by 3 cases of juvenile dermatomyositis. *Neuromuscular Disorders*, 23(9), 814.
- Carlier, P. G. (2014). Global T2 versus water T2 in NMR imaging of fatty infiltrated muscles: different methodology, different information and different implications. *Neuromuscular Disorders*, 24(5), 390-392.

- Carlier, P. G., Azzabou, N., de Sousa, P. L., Hicks, A., Boisserie, J. M., Amadon, A., ... & Laforêt, P. (2015). Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. *Journal of inherited metabolic disease*, 38(3), 565-572.
- Cheng, H. L. M., & Wright, G. A. (2006). Rapid high-resolution T1 mapping by variable flip angles: Accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity. *Magnetic Resonance in Medicine*, 55(3), 566-574.
- Csapo, R., Malis, V., Sinha, U., Du, J., & Sinha, S. (2014). Age-associated differences in triceps surae muscle composition and strength—an MRI-based cross-sectional comparison of contractile, adipose and connective tissue. *BMC musculoskeletal disorders*, 15(1), 209.
- Degardin, A., Morillon, D., Lacour, A., Cotten, A., Vermersch, P., & Stojkovic, T. (2010). Morphologic imaging in muscular dystrophies and inflammatory myopathies. *Skeletal radiology*, 39(12), 1219-1227.
- de Jong, S., Zwanenburg, J. J., Visser, F., van der Nagel, R., van Rijen, H. V., Vos, M. A., ... & Luijten, P. R. (2011). Direct detection of myocardial fibrosis by MRI. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 51(6), 974-979.
- de Sousa, P. L., Vignaud, A., Fleury, S., & Carlier, P. G. (2011). Fast monitoring of T1, T2, and relative proton density (M0) changes in skeletal muscles using an IR-TrueFISP sequence. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 33(4), 921-930.
- de Sousa, P. L., Vignaud, A., Caldas de Almeida Araújo, E., & Carlier, P. G. (2012). Factors controlling T2 mapping from partially spoiled SSFP sequence: Optimization for skeletal muscle characterization. *Magnetic Resonance in Medicine*, 67(5), 1379-1390.
- Deoni, S. C., Peters, T. M., & Rutt, B. K. (2005). High-resolution T1 and T2 mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT1 and DESPOT2. *Magnetic resonance in medicine*, 53(1), 237-241.
- Desguerre, I., Mayer, M., Leturcq, F., Barbet, J. P., Gherardi, R. K., & Christov, C. (2009). Endomysial fibrosis in Duchenne muscular dystrophy: a marker of poor outcome associated with macrophage alternative activation. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 68(7), 762-773.
- Dixon, W. T. (1984). Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*, 153(1), 189-194.
- Drakonaki, E., Allen, G. M., & Wilson, D. J. (2012). Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *The British journal of radiology*, 85(1019), 1435-1445.
- Du, J., Takahashi, A. M., & Chung, C. B. (2009). Ultrashort TE spectroscopic imaging (UTESI): application to the imaging of short T2 relaxation tissues in the musculoskeletal system. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 29(2), 412-421.
- Du, J., Bydder, M., Takahashi, A. M., Carl, M., Chung, C. B., & Bydder, G. M. (2011). Short T2 contrast with three-dimensional ultrashort echo time imaging. *Magnetic resonance imaging*, 29(4), 470-482.
- Duval, T., Stikov, N., & Cohen-Adad, J. (2016). Modeling white matter microstructure. *Functional neurology*, 31(4), 217.
- Edzes, H. T., & Samulski, E. T. (1978). The measurement of cross-relaxation effects in the proton NMR spin-lattice relaxation of water in biological systems: hydrated collagen and muscle. *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 31(2), 207-229.
- Eliav, U., Komlosh, M. E., Bassar, P. J., & Navon, G. (2014). Collagen Composition and Content-Dependent Contrast in Porcine Annulus Fibrosus Achieved by Using Double Quantum and Magnetization Transfer Filtered UTE MRI. *Magnetic resonance in medicine*, 71(1), 388-393.
- Fischmann, A., Hafner, P., Fasler, S., Gloor, M., Bieri, O., Studler, U., & Fischer, D. (2012). Quantitative MRI can detect subclinical disease progression in muscular dystrophy. *Journal of neurology*, 259(8), 1648-1654.
- Fischmann, A., Hafner, P., Gloor, M., Schmid, M., Klein, A., Pohlman, U., ... & Fischer, D. (2013). Quantitative MRI and loss of free ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of neurology*, 260(4), 969-974.
- Forbes, S. C., Willcocks, R. J., Triplett, W. T., Rooney, W. D., Lott, D. J., Wang, D. J., ... & Russman, B. S. (2014). Magnetic resonance imaging and spectroscopy assessment of lower extremity skeletal muscles in boys with Duchenne muscular dystrophy: a multicenter cross sectional study. *PLoS one*, 9(9), e106435.
- Ganter, C. (2006). Steady state of gradient echo sequences with radiofrequency phase cycling: analytical solution, contrast enhancement with partial spoiling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 55(1), 98-107.

- Garrood, P., Hollingsworth, K. G., Eagle, M., Aribisala, B. S., Birchall, D., Bushby, K., & Straub, V. (2009). MR imaging in duchenne muscular dystrophy: quantification of T1-weighted signal, contrast uptake, and the effects of exercise. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 30(5), 1130-1138.
- Glaser, K. J., Manduca, A., & Ehman, R. L. (2012). Review of MR elastography applications and recent developments. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36(4), 757-774.
- Glover, G. H., & Schneider, E. (1991). Three-point dixon technique for true water/fat decomposition with B0 inhomogeneity correction. *Magnetic resonance in medicine*, 18(2), 371-383.
- Groeschel, S., Hagberg, G. E., Schultz, T., Balla, D. Z., Klose, U., Hauser, T. K., ... & Krägeloh-Mann, I. (2016). Assessing white matter microstructure in brain regions with different myelin architecture using MRI. *PloS one*, 11(11), e0167274.
- Ha, D. H., Choi, S., Kang, E. J., & Park, H. T. (2015). Diffusion tensor imaging and T2 mapping in early denervated skeletal muscle in rats. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(3), 617-623.
- Haacke, E. M., Petropoulos, L. S., Nilges, E. W., & Wu, D. H. (1991). Extraction of conductivity and permittivity using magnetic resonance imaging. *Physics in medicine and biology*, 36(6), 723.
- Harsan, L. A., Poulet, P., Guignard, B., Steibel, J., Parizel, N., Loureiro de Sousa, P., ... & Ghandour, M. S. (2006). Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of neuroscience research*, 83(3), 392-402.
- Hathout, Y., Seol, H., Han, M. H. J., Zhang, A., Brown, K. J., & Hoffman, E. P. (2016). Clinical utility of serum biomarkers in Duchenne muscular dystrophy. *Clinical proteomics*, 13(1), 9.
- Heemskerk, A. M., Strijkers, G. J., Drost, M. R., van Bochove, G. S., & Nicolay, K. (2007). Skeletal muscle degeneration and regeneration after femoral artery ligation in mice: monitoring with diffusion MR imaging. *Radiology*, 243(2), 413-421.
- Heier, C. R., Guerron, A. D., Korotcov, A., Lin, S., Gordish-Dressman, H., Fricke, S., ... & Nagaraju, K. (2014). Non-invasive MRI and spectroscopy of mdx mice reveal temporal changes in dystrophic muscle imaging and in energy deficits. *PloS one*, 9(11), e112477.
- Henkelman, R. M., Stanisz, G. J., & Graham, S. J. (2001). Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR in Biomedicine*, 14(2), 57-64.
- Hennig, J., Weigel, M., & Scheffler, K. (2004). Calculation of flip angles for echo trains with predefined amplitudes with the extended phase graph (EPG)-algorithm: principles and applications to hyperecho and TRAPS sequences. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(1), 68-80.
- Heule, R., Ganter, C., & Bieri, O. (2016). Variable flip angle T1 mapping in the human brain with reduced t2 sensitivity using fast radiofrequency-spoiled gradient echo imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 75(4), 1413-1422.
- Hirsch, S., Braun, J., & Sack, I. (2017). MRE of Skeletal Muscle. *Magnetic Resonance Elastography: Physical Background And Medical Applications*, 325-332.
- Hollingsworth, K. G., de Sousa, P. L., Straub, V., & Carlier, P. G. (2012). Towards harmonization of protocols for MRI outcome measures in skeletal muscle studies: consensus recommendations from two TREAT-NMD NMR workshops, 2 May 2010, Stockholm, Sweden, 1–2 October 2009, Paris, France. *Neuromuscular Disorders*, 22, S54-S67.
- Hollingsworth, K. G., Garrood, P., Eagle, M., Bushby, K., & Straub, V. (2013). Magnetic resonance imaging in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal assessment of natural history over 18 months. *Muscle & nerve*, 48(4), 586-588.
- Horch, R. A., Gore, J. C., & Does, M. D. (2011). Origins of the ultrashort-T21H NMR signals in myelinated nerve: A direct measure of myelin content?. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(1), 24-31.
- Hu, H. H., Börnert, P., Hernando, D., Kellman, P., Ma, J., Reeder, S., & Sirlin, C. (2012). ISMRM workshop on fat–water separation: insights, applications and progress in MRI. *Magnetic resonance in medicine*, 68(2), 378-388.
- Hu, H. H., & Kan, H. E. (2013). Quantitative proton MR techniques for measuring fat. *NMR in biomedicine*, 26(12), 1609-1629.

- Huang, Y., Liu, A. A., Lafon, B., Friedman, D., Dayan, M., Wang, X., ... & Parra, L. C. (2017). Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation. *Elife*, 6, e18834.
- Janiczek, R. L., Gambarota, G., Sinclair, C. D., Yousry, T. A., Thornton, J. S., Golay, X., & Newbould, R. D. (2011). Simultaneous T2 and lipid quantitation using IDEAL-CPMG. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(5), 1293-1302.
- Janssen, B. H., Voet, N. B., Nabuurs, C. I., Kan, H. E., de Rooy, J. W., Geurts, A. C., ... & Heerschap, A. (2014). Distinct disease phases in muscles of facioscapulohumeral dystrophy patients identified by MR detected fat infiltration. *PLoS One*, 9(1), e85416.
- Jeong, W. C., Meng, Z. J., Kim, H. J., Kwon, O. I., & Woo, E. J. (2014). Experimental validations of in vivo human musculoskeletal tissue conductivity images using MR-based electrical impedance tomography. *Bioelectromagnetics*, 35(5), 363-372.
- Jutras, J. D., Wachowicz, K., & Zanche, N. (2016). Analytical corrections of banding artifacts in driven equilibrium single pulse observation of T2 (DESPOT2). *Magnetic Resonance in Medicine*, 76(6), 1790-1804.
- Karampinos, D. C., Baum, T., Nardo, L., Alizai, H., Yu, H., Carballido-Gamio, J., ... & Majumdar, S. (2012). Characterization of the regional distribution of skeletal muscle adipose tissue in type 2 diabetes using chemical shift-based water/fat separation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 35(4), 899-907.
- Kim, H. J., Jeong, W. C., Sajib, S. Z., Kim, M. O., Kwon, O. I., Je Woo, E., & Kim, D. H. (2014a). Simultaneous imaging of dual-frequency electrical conductivity using a combination of MREIT and MREPT. *Magnetic resonance in medicine*, 71(1), 200-208.
- Kim, D. H., Choi, N., Gho, S. M., Shin, J., & Liu, C. (2014b). Simultaneous imaging of in vivo conductivity and susceptibility. *Magnetic Resonance in Medicine*, 71(3), 1144-1150.
- Kim, H. K., Laor, T., Horn, P. S., Racadio, J. M., Wong, B., & Dardzinski, B. J. (2010). T2 mapping in Duchenne muscular dystrophy: distribution of disease activity and correlation with clinical assessments. *Radiology*, 255(3), 899-908.
- Kim, H. K., Serai, S., Lindquist, D., Merrow, A. C., Horn, P. S., Kim, D. H., & Wong, B. L. (2015). Quantitative skeletal muscle MRI: part 2, MR spectroscopy and T2 relaxation time mapping—comparison between boys with Duchenne muscular dystrophy and healthy boys. *American Journal of Roentgenology*, 205(2), W216-W223.
- Kinali, M., Arechavala-Gomez, V., Cirak, S., Glover, A., Guglieri, M., Feng, L., ... & Quinlivan, R. M. (2011). Muscle histology vs MRI in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 76(4), 346-353.
- Klingler, W., Jurkat-Rott, K., Lehmann-Horn, F., & Schleip, R. (2012). The role of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myologica*, 31(3), 184.
- Lamminen, A. E. (1990). Magnetic resonance imaging of primary skeletal muscle diseases: patterns of distribution and severity of involvement. *The British journal of radiology*, 63(756), 946-950.
- Khodanovich, M. Y., Sorokina, I. V., Glazacheva, V. Y., Akulov, A. E., Nemirovich-Danchenko, N. M., Romashchenko, A. V., ... & Yarnykh, V. L. (2017). Histological validation of fast macromolecular proton fraction mapping as a quantitative myelin imaging method in the cuprizone demyelination model. *Scientific Reports*, 7.
- Klooster, D. C., de Louw, A. J., Aldenkamp, A. P., Besseling, R. M. H., Mestrom, R. M. C., Carrette, S., ... & Carrette, E. (2016). Technical aspects of neurostimulation: focus on equipment, electric field modeling, and stimulation protocols. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 65, 113-141.
- Kusmia, S., Eliav, U., Navon, G., & Guillot, G. (2013). DQF-MT MRI of connective tissues: application to tendon and muscle. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 26(2), 203-214.
- Lamminen, A. E. (1990). Magnetic resonance imaging of primary skeletal muscle diseases: patterns of distribution and severity of involvement. *The British journal of radiology*, 63(756), 946-950.
- Laule, C., Leung, E., Li, D. K., Traboulsee, A. L., Paty, D. W., MacKay, A. L., & Moore, G. R. (2006). Myelin water imaging in multiple sclerosis: quantitative correlations with histopathology. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(6), 747-753.
- Laule, C., Vavasour, I. M., Kolind, S. H., Li, D. K., Traboulsee, T. L., Moore, G. W., & MacKay, A. L. (2007). Magnetic resonance imaging of myelin. *Neurotherapeutics*, 4(3), 460-484.
- Lebel, R. M., & Wilman, A. H. (2010). Transverse relaxometry with stimulated echo compensation. *Magnetic resonance in medicine*, 64(4), 1005-1014.

- Lee, Y. H., Lee, H. S., Lee, H. E., Hahn, S., Nam, T. S., Shin, H. Y., ... & Kim, S. M. (2015). Whole-body muscle MRI in patients with hyperkalemic periodic paralysis carrying the SCN4A mutation T704M: Evidence for chronic progressive myopathy with selective muscle involvement. *Journal of Clinical Neurology*, 11(4), 331-338.
- Le Guiner, C., Montus, M., Servais, L., Cherel, Y., Francois, V., Thibaud, J. L., ... & Dutilleul, M. (2014). Forelimb treatment in a large cohort of dystrophic dogs supports delivery of a recombinant AAV for exon skipping in Duchenne patients. *Molecular Therapy*, 22(11), 1923-1935.
- Levesque, I. R., Giacomini, P. S., Narayanan, S., Ribeiro, L. T., Sled, J. G., Arnold, D. L., & Pike, G. B. (2010). Quantitative magnetization transfer and myelin water imaging of the evolution of acute multiple sclerosis lesions. *Magnetic resonance in medicine*, 63(3), 633-640.
- Leroy-Willig, A., Willig, T. N., Henry-Feugeas, M. C., Frouin, V., Marinier, E., Boulier, A., ... & Syrota, A. (1997). Body composition determined with MR in patients with Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, and normal subjects. *Magnetic resonance imaging*, 15(7), 737-744.
- Li, K., Dortch, R. D., Welch, E. B., Bryant, N. D., Buck, A. K., Towse, T. F., ... & Park, J. H. (2014). Multi-parametric MRI characterization of healthy human thigh muscles at 3.0 T—relaxation, magnetization transfer, fat/water, and diffusion tensor imaging. *NMR in Biomedicine*, 27(9), 1070-1084.
- Li, K., Dortch, R. D., Kroop, S. F., Huston, J. W., Gochberg, D. F., Park, J. H., & Damon, B. M. (2015). A rapid approach for quantitative magnetization transfer imaging in thigh muscles using the pulsed saturation method. *Magnetic Resonance Imaging*, 33(6), 709-717.
- Liu, L., Dong, W., Ji, X., Chen, L., Chen, L., He, W., & Jia, J. (2006). A new method of noninvasive brain-edema monitoring in stroke: cerebral electrical impedance measurement. *Neurological research*, 28(1), 31-37.
- Liu, C., Li, W., Tong, K. A., Yeom, K. W., & Kuzminski, S. (2015). Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(1), 23-41.
- Longo, R., Pollesello, P., Ricci, C., Masutti, F., Kvam, B. J., Bercich, L., ... & Tiribelli, C. (1995). Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 5(3), 281-285.
- Lux, H. D., Heinemann, U., & Dietzel, I. (1986). Ionic changes and alterations in the size of the extracellular space during epileptic activity. *Advances in neurology*, 44, 619-639.
- Ma, J. (2008). Dixon techniques for water and fat imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 28(3), 543-558.
- Maillard, S. M., Jones, R., Owens, C., Pilkington, C., Woo, P., Wedderburn, L. R., & Murray, K. J. (2004). Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*, 43(5), 603-608.
- Martins-Bach, A. B., Malheiros, J., Matot, B., Martins, P. C., Almeida, C. F., Caldeira, W., ... & Carlier, P. G. (2015). Quantitative T2 combined with texture analysis of nuclear magnetic resonance images identify different degrees of muscle involvement in three mouse models of muscle dystrophy: mdx, Largemyd and mdx/Largemyd. *PLoS one*, 10(2), e0117835.
- Marty, B., Vignaud, A., Greiser, A., Robert, B., de Sousa, P. L., & Carlier, P. G. (2015). BLOCH equations-based reconstruction of myocardium t1 maps from modified look-locker inversion recovery sequence. *PLoS one*, 10(5), e0126766.
- Marty, B., Baudin, P. Y., Reyngoudt, H., Azzabou, N., Araujo, E. C., Carlier, P. G., & Sousa, P. L. (2016). Simultaneous muscle water T2 and fat fraction mapping using transverse relaxometry with stimulated echo compensation. *NMR in biomedicine*, 29(4), 431-443.
- Mathur, S., Vohra, R. S., Germain, S. A., Forbes, S., Bryant, N. D., Vandenborne, K., & Walter, G. A. (2011). Changes in muscle T2 and tissue damage after downhill running in mdx mice. *Muscle & nerve*, 43(6), 878-886.
- Mattei, J. P., Fur, Y. L., Cuge, N., Guis, S., Cozzone, P. J., & Bendahan, D. (2006). Segmentation of fascias, fat and muscle from magnetic resonance images in humans: the DISPIMAG software. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 19(5), 275-279.
- McCullough, M. B., Domire, Z. J., Reed, A. M., Amin, S., Ytterberg, S. R., Chen, Q., & An, K. N. (2011). Evaluation of muscles affected by myositis using magnetic resonance elastography. *Muscle & nerve*, 43(4), 585-590.

- McIntosh, L. M., Baker, R. E., & Anderson, J. E. (1998). Magnetic resonance imaging of regenerating and dystrophic mouse muscle. *Biochemistry and Cell Biology*, 76(2-3), 532-541.
- Mercuri, E., Pichiecchio, A., Counsell, S., Allsop, J., Cini, C., Jungbluth, H., ... & Bydder, G. (2002). A short protocol for muscle MRI in children with muscular dystrophies. *European Journal of Paediatric Neurology*, 6(6), 305-307.
- Morrow, J. M., Sinclair, C. D., Fischmann, A., Reilly, M. M., Hanna, M. G., Yousry, T. A., & Thornton, J. S. (2014). Reproducibility, and age, body-weight and gender dependency of candidate skeletal muscle MRI outcome measures in healthy volunteers. *European radiology*, 24(7), 1610-1620.
- Morrow, J. M., Sinclair, C. D., Fischmann, A., Machado, P. M., Reilly, M. M., Yousry, T. A., ... & Hanna, M. G. (2016). MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: a prospective observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 15(1), 65-77.
- Nehrke, K. (2009). On the steady-state properties of actual flip angle imaging (AFI). *Magnetic resonance in medicine*, 61(1), 84-92.
- Oh, T. I., Kim, H. B., Jeong, W. C., Sajib, S. Z., Kyung, E. J., Kim, H. J., ... & Woo, E. J. (2015). Sub-millimeter resolution electrical conductivity images of brain tissues using magnetic resonance-based electrical impedance tomography. *Applied Physics Letters*, 107(2), 023701.
- Opitz, A., Windhoff, M., Heidemann, R. M., Turner, R., & Thielscher, A. (2011). How the brain tissue shapes the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, 58(3), 849-859.
- Ou, X., Sun, S. W., Liang, H. F., Song, S. K., & Gochberg, D. F. (2009). The MT pool size ratio and the DTI radial diffusivity may reflect the myelination in shiverer and control mice. *NMR in biomedicine*, 22(5), 480-487.
- Pacak, C. A., Walter, G. A., Gaidosh, G., Bryant, N., Lewis, M. A., Germain, S., ... & Byrne, B. J. (2007). Long-term skeletal muscle protection after gene transfer in a mouse model of LGMD-2D. *Molecular Therapy*, 15(10), 1775-1781.
- Park, J. H., Vansant, J. P., Kumar, N. G., Gibbs, S. J., Curvin, M. S., Price, R. R., ... & James Jr, A. E. (1990). Dermatomyositis: correlative MR imaging and P-31 MR spectroscopy for quantitative characterization of inflammatory disease. *Radiology*, 177(2), 473-479.
- Park, J., Wicki, J., Knoblauch, S. E., Chamberlain, J. S., & Lee, D. (2015). Multi-parametric MRI at 14T for muscular dystrophy mice treated with AAV vector-mediated gene therapy. *PLoS one*, 10(4), e0124914.
- Parker, D. L., Payne, A., Todd, N., & Hadley, J. R. (2014). Phase reconstruction from multiple coil data using a virtual reference coil. *Magnetic Resonance in Medicine*, 72(2), 563-569.
- Pichiecchio, A., Uggetti, C., Egitto, M., Berardinelli, A., Orcesi, S., Gorni, K., ... & Tagliabue, A. (2002). Quantitative MR evaluation of body composition in patients with Duchenne muscular dystrophy. *European radiology*, 12(11), 2704-2709.
- Pratt, S. J., Xu, S., Mullins, R. J., & Lovering, R. M. (2013). Temporal changes in magnetic resonance imaging in the mdx mouse. *BMC research notes*, 6(1), 262.
- Preibisch, C., & Deichmann, R. (2009). Influence of RF spoiling on the stability and accuracy of T1 mapping based on spoiled FLASH with varying flip angles. *Magnetic resonance in medicine*, 61(1), 125-135.
- Ringleb, S. I., Bensamoun, S. F., Chen, Q., Manduca, A., An, K. N., & Ehman, R. L. (2007). Applications of magnetic resonance elastography to healthy and pathologic skeletal muscle. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 25(2), 301-309.
- Robinson, S. D., Bredies, K., Khabipova, D., Dymerska, B., Marques, J. P., & Schweser, F. (2017). An illustrated comparison of processing methods for MR phase imaging and QSM: combining array coil signals and phase unwrapping. *NMR in Biomedicine*, 30(4).
- Robson, M. D., Gatehouse, P. D., Bydder, M., & Bydder, G. M. (2003). Magnetic resonance: an introduction to ultrashort TE (UTE) imaging. *Journal of computer assisted tomography*, 27(6), 825-846.
- Robson, M. D., & Bydder, G. M. (2006). Clinical ultrashort echo time imaging of bone and other connective tissues. *NMR in Biomedicine*, 19(7), 765-780.
- Rooney, W. D., Pollaro, J., Forbes, S. C., Wang, D. J., Vandenborne, K., & Walter, G. A. (2011). Application of the extended phase graph technique to improve T2 quantitation across sites. In *Proc Intl Soc Mag Reson Med* (Vol. 19, p. 138).

- Sanchez, B., & Rutkove, S. B. (2016). Electrical impedance myography and its applications in neuromuscular disorders. *Neurotherapeutics*, 1-12.
- Santini, F., Bieri, O., & Scheffler, K. (2008). Flow compensation in non-balanced SSFP. In *Proceedings of the 16th Annual Meeting of ISMRM*, Toronto, Canada (p. 3124).
- Santini, F., Ganter, C., Ehses, P., Scheffler, K., & Bieri, O. (2015). A Generic Referenceless Phase Combination (GRPC) Method: Application at High and Ultra-High Fields. In *23rd Annual Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2015)*, Toronto, Canada.
- Santini, F., Santin, M., de Sousa, PL and Bieri O. (2016) “Combination (GRPC) for accurate phase image reconstruction from multiple receiver coils,” in *24th ISMRM Annual Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2016)*, Singapore.
- Schaefer, M., Gross, W., Ackemann, J., & Gebhard, M. M. (2002). The complex dielectric spectrum of heart tissue during ischemia. *Bioelectrochemistry*, 58(2), 171-180.
- Schmidt, C., Wagner, S., Burger, M., van Rienen, U., & Wolters, C. H. (2015). Impact of uncertain head tissue conductivity in the optimization of transcranial direct current stimulation for an auditory target. *Journal of neural engineering*, 12(4), 046028.
- Schmitt, P., Griswold, M. A., Jakob, P. M., Kotas, M., Gulani, V., Flentje, M., & Haase, A. (2004). Inversion recovery TrueFISP: quantification of T1, T2, and spin density. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(4), 661-667.
- Schwenzer, N. F., Martirosian, P., Machann, J., Schraml, C., Steidle, G., Claussen, C. D., & Schick, F. (2009). Aging effects on human calf muscle properties assessed by MRI at 3 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 29(6), 1346-1354.
- Seo, J. K., & Woo, E. J. (2011). Magnetic resonance electrical impedance tomography (MREIT). *SIAM review*, 53(1), 40-68.
- Shin, J., Kim, M. J., Lee, J., Nam, Y., Kim, M. O., Choi, N., ... & Kim, D. H. (2015). Initial study on in vivo conductivity mapping of breast cancer using MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(2), 371-378.
- Sinclair, C. D., Samson, R. S., Thomas, D. L., Weiskopf, N., Lutti, A., Thornton, J. S., & Golay, X. (2010). Quantitative magnetization transfer in in vivo healthy human skeletal muscle at 3 T. *Magnetic resonance in medicine*, 64(6), 1739-1748.
- Sinclair, C. D. J., Morrow, J. M., Miranda, M. A., Davagnanam, I., Cowley, P. C., Mehta, H., ... & Thornton, J. S. (2012). Skeletal muscle MRI magnetisation transfer ratio reflects clinical severity in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(1), 29-32.
- Siu, A. G., Ramadeen, A., Hu, X., Morikawa, L., Zhang, L., Lau, J. Y., ... & Wright, G. A. (2015). Characterization of the ultrashort-TE (UTE) MR collagen signal. *NMR in Biomedicine*, 28(10), 1236-1244.
- Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, 17(3), 1429-1436.
- Soustelle, L., Lamy, J., de Sousa, P. L., Rousseau, F., Armspach, J-P (2017a). , “Long-T2 Suppression Based on Saturation and Diffusion in a Steady-State 3D-UTE Sequence”, in 25th ISMRM meeting, Honolulu, USA, 2017, p. 4031.
- Soustelle, L., de Sousa, P. L., Lamy, J., Santin, M., Rousseau, F., Armspach, J-P (2017b), “Myelin and Cortical Bone Short-T2 Quantification Using Saturation and Diffusion-Based Long-T2 Suppression in a Steady-State 3D-UTE Sequence”, in 25th ISMRM meeting, Honolulu, USA, 2017, p. 4030.
- Stikov, N., Perry, L. M., Mezer, A., Rykhlevskaia, E., Wandell, B. A., Pauly, J. M., & Dougherty, R. F. (2011). Bound pool fractions complement diffusion measures to describe white matter micro and macrostructure. *Neuroimage*, 54(2), 1112-1121.
- Stüber, C., Morawski, M., Schäfer, A., Labadie, C., Wähnert, M., Leuze, C., ... & Spemann, D. (2014). Myelin and iron concentration in the human brain: a quantitative study of MRI contrast. *Neuroimage*, 93, 95-106.
- Tardif-de Géry, S., Vilquin, J. T., Carlier, P., Raynaud, J. S., Wary, C., Schwartz, K., & Leroy-Willig, A. (2000). Muscular transverse relaxation time measurement by magnetic resonance imaging at 4 Tesla in normal and dystrophic *dy/dy* and *dy2j/dy2j* mice. *Neuromuscular Disorders*, 10(7), 507-513.

- Tasca, G., Pescatori, M., Monforte, M., Mirabella, M., Iannaccone, E., Frusciante, R., ... & Ricci, E. (2012). Different molecular signatures in magnetic resonance imaging-staged facioscapulohumeral muscular dystrophy muscles. *PLoS one*, 7(6), e38779.
- Thibaud, J. L., Monnet, A., Bertoldi, D., Barthelemy, I., Blot, S., & Carlier, P. G. (2007). Characterization of dystrophic muscle in golden retriever muscular dystrophy dogs by nuclear magnetic resonance imaging. *Neuromuscular disorders*, 17(7), 575-584.
- Thibaud, J. L., Azzabou, N., Barthelemy, I., Fleury, S., Cabrol, L., Blot, S., & Carlier, P. G. (2012). Comprehensive longitudinal characterization of canine muscular dystrophy by serial NMR imaging of GRMD dogs. *Neuromuscular Disorders*, 22, S85-S99.
- Thielscher, A., Opitz, A., & Windhoff, M. (2011). Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, 54(1), 234-243.
- Varma, G., Duhamel, G., de Bazelaire, C., & Alsop, D. C. (2015). Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines: a potential marker for myelin. *Magnetic resonance in medicine*, 73(2), 614-622.
- Vignaud, A., Guillot, G., Araujo, E. C. A., & Carlier, P. G. (2014). GP 123. *Neuromuscular Disorders*, 24(9), 837.
- Vohra, R., Accorsi, A., Kumar, A., Walter, G., & Girgenrath, M. (2015). Magnetic resonance imaging is sensitive to pathological amelioration in a model for laminin-deficient congenital muscular dystrophy (MDC1A). *PLoS one*, 10(9), e0138254.
- Vohra, R. S., Mathur, S., Bryant, N. D., Forbes, S. C., Vandenborne, K., & Walter, G. A. (2016). Age-related T2 changes in hindlimb muscles of mdx mice. *Muscle & nerve*, 53(1), 84-90.
- Voigt, T., Katscher, U., & Doessel, O. (2011). Quantitative conductivity and permittivity imaging of the human brain using electric properties tomography. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(2), 456-466.
- Waldman, A., Rees, J. H., Brock, C. S., Robson, M. D., Gatehouse, P. D., & Bydder, G. M. (2003). MRI of the brain with ultra-short echo-time pulse sequences. *Neuroradiology*, 45(12), 887-892.
- Walker, U. A. (2008). Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Current opinion in rheumatology*, 20(6), 656-661.
- Walter, G., Cordier, L., Bloy, D., & Lee Sweeney, H. (2005). Noninvasive monitoring of gene correction in dystrophic muscle. *Magnetic resonance in medicine*, 54(6), 1369-1376.
- Wang, K., Yu, H., Brittain, J. H., Reeder, S. B., & Du, J. (2010). k-space water-fat decomposition with T2* estimation and multifrequency fat spectrum modeling for ultrashort echo time imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(4), 1027-1034.
- Wang, J., Fan, Z., Vandenborne, K., Walter, G., Shiloh-Malawsky, Y., An, H., ... & Styner, M. A. (2013). A computerized MRI biomarker quantification scheme for a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 8(5), 763-774.
- Wang, Y., & Liu, T. (2015). Quantitative susceptibility mapping (QSM): decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magnetic resonance in medicine*, 73(1), 82-101.
- Wary, C., Azzabou, N., Giraudeau, C., Le Louër, J., Montus, M., Voit, T., ... & Carlier, P. (2015). Quantitative NMRI and NMRS identify augmented disease progression after loss of ambulation in forearms of boys with Duchenne muscular dystrophy. *NMR in biomedicine*, 28(9), 1150-1162.
- Walker, U. A. (2008). Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Current opinion in rheumatology*, 20(6), 656-661.
- Weigel, M. (2015). Extended phase graphs: dephasing, RF pulses, and echoes-pure and simple. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 41(2), 266-295.
- Weiskopf, N., Mohammadi, S., Lutti, A., & Callaghan, M. F. (2015). Advances in MRI-based computational neuroanatomy: from morphometry to in-vivo histology. *Current opinion in neurology*, 28(4), 313-322.
- Willcocks, R. J., Arpan, I. A., Forbes, S. C., Lott, D. J., Senesac, C. R., Senesac, E., ... & Sweeney, H. L. (2014). Longitudinal measurements of MRI-T 2 in boys with Duchenne muscular dystrophy: Effects of age and disease progression. *Neuromuscular Disorders*, 24(5), 393-401.
- Wilhelm, M. J., Ong, H. H., Wehrli, S. L., Li, C., Tsai, P. H., Hackney, D. B., & Wehrli, F. W. (2012). Direct magnetic resonance detection of myelin and prospects for quantitative imaging of myelin density. *Proceedings of*

the National Academy of Sciences, 109(24), 9605-9610.

Willis, T. A., Hollingsworth, K. G., Coombs, A., Sveen, M. L., Andersen, S., Stojkovic, T., ... & Morrow, J. M. (2013). Quantitative muscle MRI as an assessment tool for monitoring disease progression in LGMD2I: a multicentre longitudinal study. *PloS one*, 8(8), e70993.

Windhoff, M., Opitz, A., & Thielscher, A. (2013). Electric field calculations in brain stimulation based on finite elements: an optimized processing pipeline for the generation and usage of accurate individual head models. *Human brain mapping*, 34(4), 923-935.

Wishnia, A., Alameddine, H., de Géry, S. T., & Leroy-Willig, A. (2001). Use of magnetic resonance imaging for noninvasive characterization and follow-up of an experimental injury to normal mouse muscles. *Neuromuscular Disorders*, 11(1), 50-55.

Wokke, B. H., Bos, C., Reijnierse, M., Rijswijk, C. S., Eggers, H., Webb, A., ... & Kan, H. E. (2013). Comparison of dixon and T1-weighted MR methods to assess the degree of fat infiltration in duchenne muscular dystrophy patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(3), 619-624.

Wokke, B. H., Van Den Bergen, J. C., Hooijmans, M. T., Verschuuren, J. J., Niks, E. H., & Kan, H. E. (2016). T2 relaxation times are increased in skeletal muscle of DMD but not BMD patients. *Muscle & nerve*, 53(1), 38-43.

Wren, T. A., Bluml, S., Tseng-Ong, L., & Gilsanz, V. (2008). Three-point technique of fat quantification of muscle tissue as a marker of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: preliminary study. *American Journal of Roentgenology*, 190(1), W8-W12.

Yao, L., & Gai, N. (2012). Fat-corrected T2 measurement as a marker of active muscle disease in inflammatory myopathy. *American Journal of Roentgenology*, 198(5), W475-W481.

Yarnykh, V. L. (2007). 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*, 57(1), 192-200.

Yarnykh, V. L. (2010). Optimal radiofrequency and gradient spoiling for improved accuracy of T1 and B1 measurements using fast steady-state techniques. *Magnetic resonance in medicine*, 63(6), 1610-1626.

Yarnykh, V. L. (2012). Fast macromolecular proton fraction mapping from a single off-resonance magnetization transfer measurement. *Magnetic resonance in medicine*, 68(1), 166-178.

Yarnykh, V. L., Bowen, J. D., Samsonov, A., Repovic, P., Mayadev, A., Qian, P., ... & Jung Henson, L. K. (2014). Fast whole-brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping in multiple sclerosis. *Radiology*, 274(1), 210-220.

Yarnykh, V. L., Tartaglione, E. V., & Ioannou, G. N. (2015). Fast macromolecular proton fraction mapping of the human liver in vivo for quantitative assessment of hepatic fibrosis. *NMR in Biomedicine*, 28(12), 1716-1725.

Yarnykh, V. L. (2016). Time-efficient, high-resolution, whole brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping. *Magnetic resonance in medicine*, 75(5), 2100-2106.

Yokota, T., Lu, Q. L., Partridge, T., Kobayashi, M., Nakamura, A., Takeda, S., & Hoffman, E. (2009). Efficacy of systemic morpholino exon-skipping in duchenne dystrophy dogs. *Annals of neurology*, 65(6), 667-676.

Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A., & Alexander, D. C. (2012). NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage*, 61(4), 1000-1016.

Zhang, X., Liu, J., & He, B. (2014). Magnetic-resonance-based electrical properties tomography: a review. *IEEE reviews in biomedical engineering*, 7, 87-96.

Zhou, L., & Lu, H. (2010). Targeting fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 69(8), 771-776.

II. CURRICULUM VITAE

Informations personnelles

Paulo LOUREIRO DE SOUSA

Ingénieur de recherche, CNRS

Responsable scientifique de la plate-forme IRIS (ICube)

Laboratoire ICube, Université de Strasbourg/CNRS, France

Date et lieu de naissance : 13/07/1966, à Campo Grande (Brésil).

e-mail : ploureiro@unistra.fr

Téléphone : 03.68.85.40.76

Formation

1999, Ph.D. - Physique/RMN, Universidade de Pernambuco (UFPE), Recife (Brésil)

1995, M.Sc. - Physique Médicale, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (Brésil)

1993, B. Sc. - Physique, Universidade de São Paulo (USP), São Carlos (Brésil)

Parcours professionnel

2011 à présent : Ingénieur de recherche, CNRS - IR1, BAP C (ICube, UMR 7357).

2007 à 2011 : Responsable méthodologie, Laboratoire de RMN, Institut de Myologie - IdM/CEA, Paris

2005 à 2007 : Chercheur associé, Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), CNRS, Orléans

2003 à 2005 : Chercheur associé, Grupo de Espectroscopia e Imagens por RMN (UFPE), Récife (Brésil)

2001 à 2003 : Post-doctorant, Institut de Physique Biologique, Université Louis Pasteur, Strasbourg

1999 à 2001 : Post-doctorant, Laboratoire de Synthèse Organique, École Polytechnique, Palaiseau

Mots clés

IRM quantitative (IRMq), imagerie médicale, IRM musculaire, IRM du cerveau, imagerie multiparamétrique, imagerie rapide.

Activités d'encadrement

Thèses encadrées

- **2014 – en cours** : Lucas Soustelle, Université de Strasbourg, École doctorale : Mathématiques, Sciences de l'Information et de l'Ingénieur (MSII).
Titre : « *Imagerie de la myéline par IRM à temps d'écho ultra-court* ».
Encadrement à 80 % avec Jean-Paul Armspach et François Rousseau (Directeur et co-directeur de thèse, respectivement).
Production scientifique : 1 publication en revue internationale (Magn. Res. Med.), 1 publication en préparation (NMR in Biomed.), 4 communications internationales avec actes (1 ISMRM 2016, 3 ISMRM 2017), 5 soumissions à l'ISMRM 2018.
Valorisation : Un dépôt de brevet.
- **2010 - 2014** : Ericky Caldas de Almeida Araujo, Université Paris-Sud, École doctorale : Sciences et Technologies de L'Information des Télécommunications et des Systèmes (STITS). Thèse soutenue en mai 2014, à Paris.
Titre : « *Adaptation of Proof of Concepts Into Quantitative NMR Methods: Clinical Application for the Characterization of Alterations Observed in the Skeletal Muscle Tissue in Neuromuscular Disorders* ».
Encadrement : 50 % avec Pierre Carlier, (Directeur de thèse, Lab. de RMN, IdM/CEA).
Production scientifique : 2 publications en revues internationales, 4 conférences internationales.
Suivi : Après un post-doctorat au Support Center for Advanced Neuroimaging (SCAN), Institute of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital, à Bern, Suisse, Ericky C. de A. Araujo est actuellement chargé de recherche à l'IdM, à Paris.
- **2016 – 2017** : Mathilde Roser, Thèse de médecine, Faculté de Médecine de Strasbourg. Soutenue en octobre 2017, à Strasbourg.
Titre : « *La catatonie périodique. Une étude exploratoire en IRM quantitative multiparamétrique* ».
Encadrement à 50 % avec Jack Foucher (ICube).
Production scientifique : 3 conférences internationales, 2 publications soumises (PLoS One et European Psychiatry).

Contributions associées à des travaux de thèse

- **2010 - 2015** : Aurea B. Martins-Bach, Centro de Estudos do Genoma Humano, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo (USP), Campus de São Paulo et Lab. de RMN, Institut de Myologie, Paris. Dans le cadre du projet CAPES-COFECUB.
Titre : « *Non-invasive evaluation of murine models for genetic muscle diseases* ». Thèse en cotutelle avec l'Université Paris-Sud, soutenue en 2015, à São Paulo, Brésil.
Production scientifique : 2 publications en revues internationales, 1 conférence internationale.
- **2005 - 2009** : Eduardo N. de Azevedo, Departamento de Física, Universidade Federal de Pernambuco, Universidade de Pernambuco (UFPE), Recife, Brésil. Dans le cadre d'une collaboration avec le Grupo de Espectroscopia e Imagens por RMN (UFPE).
Titre : « *Difusão e Transporte em Meios Porosos e Colóides. Um Estudo Através de Imagens por Ressonância Magnética Nuclear* ». Thèse soutenue en 2009, à Recife, Brésil.
Production scientifique : 1 publication en revue internationale.

- **2005 - 2007** : Dieudonnée Togbe, Université de Orléans et CNRS, Molecular Immunology and Embryology UMR6218, Orléans, France. Dans le cadre de mon activité comme Chercheur Associé, au Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), CNRS, Orléans, de 2005 à 2007.
- **Titre** : « *Récepteurs Toll (TLRs) et leurs voies de signalisation : rôles dans les réponses innée et acquise aux antigènes de la tuberculose et du paludisme (malaria)* ». Thèse soutenue en novembre 2007, à Orléans.
Production scientifique : 1 publication en revue internationale.
- **2005 - 2007** : Patricia L. Pereira, Université de Orléans et CNRS, Molecular Immunology and Embryology UMR6218, Orleans, France. Dans le cadre de mon activité comme Chercheur Associé, au Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), CNRS, Orléans, de 2005 à 2007.
Titre : « *Analyse phénotypique de modèles murins monosomique et trisomique pour la région Abcg1-U2af1 associée au chromosome 21 humain* ». Thèse soutenue en décembre 2007, à Orléans.
Production scientifique : 1 conférence internationale.
- **2002 - 2005** : Sandra L. de Souza, Departamento de Anatomia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Recife, Brésil. Dans le cadre de mon activité comme Chercheur Associé, au Grupo de Espectroscopia e Imagens por RMN (UFPE), entre 2003 et 2005.
Titre : « *Sistema serotoninérgico : estudo comportamental e neuroanatômico por manipulação farmacologica e nutricional em ratos neonatos* ». Thèse soutenue en 2005, à Recife, Brésil.
Production scientifique : 1 publication en revue internationale.
- **2000 - 2004** : Wilson Barros Jr., Departamento de Física, Universidade Federal de Pernambuco, Universidade de Pernambuco (UFPE), Recife, Brésil. Dans le cadre de mon activité comme Chercheur Associé, au Grupo de Espectroscopia e Imagens por RMN (UFPE), entre 2003 et 2005.
Titre : « *Difusão e transporte na presença de macromoléculas. Imagens e espectroscopia por RMN* ». Thèse soutenue en 2004, à Recife, Brésil.
Production scientifique : 1 publication en revue internationale.
- **2001 - 2003** : Alain Oregioni, Institut de Physique Biologique, Université Louis Pasteur, Strasbourg. Dans le cadre de mon activité comme Post-doctorant, à l'Institut de Physique Biologique, entre 2001 et 2003.
Titre : « *Résonance magnétique nucléaire du Xénon 129 polarisé pour des applications biomédicales ou dans des systèmes à faible densité de spins* ». Thèse soutenue en 2002, à Strasbourg.
Production scientifique : 1 publication en revue internationale, 1 conférence internationale.
- **2001 - 2003** : Laura A. Harsan, Institut de Physique Biologique, Université Louis Pasteur, Strasbourg. Dans le cadre de mon activité comme Post-doctorant, à l'Institut de Physique Biologique, entre 2001 et 2003.
Titre : « *Brain myelination abnormalities and recovery assessment by diffusion tensor magnetic resonance imaging (DT-MRI)* ». Thèse soutenue en mai 2006, à Strasbourg.
Production scientifique : 1 publication en revue internationale, 1 conférence internationale.

Encadrements d'ingénieurs

- **2011 à présent** : Corinne Marrer, Ingénieur d'étude de la plate-forme d'imagerie IRIS (ICube).
- **Octobre 2014 à septembre 2015** : Maya Delbany, Ingénieur de Recherche pour le projet ANR Vivabrain (Simulation d'angiographies virtuelles à partir de modèles vasculaires 3D et 3D+t).
Objectif du stage : mettre en place sur l'IRM 3T des séquences et protocoles d'IRM pour la mesure de flux in vitro (simulateur mécanique du flux vasculaire) et in vivo (cerveau, chez l'Homme).

Encadrements de stages

- **Octobre 2017 à Mai 2018** : Laure Pedrono, Paul Perronno et Laurie Heron, stage de première année, Technologies de l'Information pour la santé, Télécom physique Strasbourg, à Strasbourg (ICube).
Titre : " *Système de monitoring de température et humidité pour IRM* ".
Co-encadrement avec J. Lamy (ICube).
- **Mars 2017 à Aout 2017** : Rim Tounsi, dans le cadre de l'obtention de son diplôme national d'ingénieur en réseaux informatiques et télécommunications. Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie (INSAT), Tunis (Tunisie). Stage de 6 mois à Strasbourg (ICube).
Titre : " *Mise en place d'un logiciel de reconstruction d'images IRM*".
Co-encadrement avec J. Lamy (ICube).
- **Mars 2017 à Septembre 2017** : Mariem Bouhaha, dans le cadre de l'obtention de son diplôme national d'ingénieur en réseaux informatiques et télécommunications. Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie (INSAT), Tunis (Tunisie). Stage de 6 mois à Strasbourg (ICube).
Titre : " *Parcellisation in vivo des aires cérébrales du cortex humain en IRM multiparamétrique*".
Co-encadrement avec S.Faisan, V.Noblet et J.Foucher (ICube).
- **Décembre 2015 à Mai 2016** : Mathilde Roser, Master 2 recherche "Neuropsychologie et Neurosciences cliniques", co-organisé par les universités de Grenoble, Lyon 2 et Toulouse 3.
Titre : " *Etude de la catatonie périodique en IRM quantitative multiparamétrique*".
Co-encadrement avec Jack Foucher (ICube).
Production scientifique : 1 conférence internationale.
- **Octobre à décembre 2014** : Jeam Haroldo Oliveira Barbosa, doctorant à l'Universidade de São Paulo (USP), Campus de Ribeirão Preto. Stage de trois mois à Strasbourg (ICube). Dans le cadre d'une collaboration avec l'InBrain Lab (Ribeirão Preto – Brésil).
Objectif du stage : mettre en place sur l'IRM 7T des séquences et des protocoles d'IRM pour la mesure de la susceptibilité magnétique et l'analyse des données acquises sur l'IRM 3T.
- **Mars à Août 2013** : Yvan Dietrich, Master Ingénierie Biomédicale et Pharmaceutique, Parcours Imagerie Médicale, Filière Génie Biomédical, stage de 5ème année, à Strasbourg.
Titre : « *Mise en place d'une séquence IRM pour l'imagerie quantitative de la myéline sur un système Siemens Verio 3T* ».
- **Mai à Juillet 2009** : Jalil Agoumi, L3 Physique - Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), à Paris.
Titre : « *imagerie de la composition musculaire (caractérisation de l'infiltration de graisse)* ».
- **Mai à Juillet 2009** : Ruth Haiun, Licence de Physique appliquée aux Sciences de la Vie et de la Planète (PSVP), LP390 Imagerie biologique et médicale, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), à Paris.
Titre : « *imagerie de la composition musculaire (caractérisation de l'inflammation diffuse)* ».
- **Avril à Juin 2007** : Elhadji Barry, stage de 2ème année de cycle ingénieur Supélec Paris, Université d'Orléans, à Orléans.
Titre : « *Développement d'un plugin pour le logiciel ImageJ, pour le traitement des images quantitatives en IRM* ».
- **Avril à Juin 2006** : Lauren Savary, stage de 1ère année, Master Sciences et Technologies, Mention : Sciences du Vivant, Université d'Orléans, à Orléans.
Titre : « *Optimisation des conditions d'administration d'un agent de contraste intracellulaire : application à l'étude des structures cérébrales par IRM in vivo* ».

Activités d'enseignement

- **2008 à 2010** : Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Licence de Sciences et technologies. Mention : Physique, option LP390 : *Imagerie biologique et médicale RMN : bases physiques, principes d'imagerie et de spectroscopie et quelques applications*, Paris, France (6h/an).
- **2007 à 2010** : École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers (ENSAM), Mention : BIOST du Master des Arts et Métiers ParisTech : *L'imagerie par Résonance Magnétique: Principes physiques associés*, Paris, France (6h/an).
- **2003 à 2004** : Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Fisica, Licence en Chimie : *Fisica I*, Récife, Brésil (30h).

Participation à des jurys et à des comités de suivi de thèse

- **Avril 2018** : Rapporteur, au jury de thèse de Gaël Saïb, École doctorale Electrical, optical, bio-physics and engineering (Orsay, Essonne) , en partenariat avec Unité d'imagerie par IRM et de Spectroscopie (laboratoire) , IRM clinique à très haut champ et spectroscopie (équipe de recherche) et l'Université Paris-Sud.
Titre : « *Application de la transmission parallèle pour l'IRM du cerveau humain à Ultra Haut Champ* »
Direction de thèse : Alexis Amadon et de Laurent Le Brusquet.
- **Janvier 2018 et Décembre 2016** : Membre externe du comité de suivi de thèse d'Emilie Poirion, doctorante à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) à Paris, École doctorale Cerveau, Comportement et Cognition – ED3C, Équipe Lubetzki-Stankoff, Mécanismes de myélinisation et remyélinisation du système nerveux central.
Titre : « *Bases physiopathologiques de la neurodégénérescence corticale au cours de la Sclérose En Plaques combinant la tomographie par émission de positrons et l'IRM à très haut champ* ». Directeur de thèse : Bruno Stankof.
- **Novembre 2017** : Membre externe du comité de suivi de thèse de Paul Soullie, doctorant à l'IADI (Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle INSERM U947) à Nancy, Ecole Doctorale IAEM Lorraine.
Titre : « *Electrical Properties Tomography : Induction in MR* ». Directeurs de thèse : Jacques Felblinger et Freddy Odille.
- **Mars 2017** : Examineur externe, au jury de thèse de Alexandre Fortin, Ecole doctorale Sciences, technologies, santé (Reims, Marne), en partenariat avec (LMR) Laboratoire de Mathématiques de Reims (laboratoire) et de Equipe Modélisation stochastique et numérique - LMR (équipe de recherche), à Reims.
Titre : « *Simulation d'expériences d'angiographie cérébrale par résonance magnétique* » Direction de thèse : Stéphanie Salmon et Emmanuel Durand.
- **Décembre 2015** : Examineur externe, au jury de thèse de Takoua Kaaouana, Université Pierre et Marie Curie, à Paris.
Titre : « *Detection and characterization of cerebral microbleeds: Application in clinical imaging sequences on large populations of subjects* ». Directeur de thèse : Didier Dormont.
- **Décembre 2015** : Examineur externe, au jury de thèse de Khaoula Bouaziz-Verdier, Université Paris-Saclay, à Orsay.
Titre : « *Caractérisation de l'os cortical par IRM-UTE* ». Directeur de thèse : Geneviève Guillot.
- **Mai 2014** : Membre externe du comité de suivi de thèse de Nadège Corbin, Ecole Doctorale MSII, Université de Strasbourg, à Strasbourg.

Titre : « *L'élastographie par Résonance Magnétique (ERM) dédiée à la planification et au suivi des ablations thermiques* ». Directeur de thèse : Michel de Mathelin.

- **Décembre 2013 :** Membre externe du comité de suivi de thèse de Takoua Kaaouana, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, à Paris.

Titre : « *Analyse et segmentation automatique des micro-saignements cérébraux : application à des études cliniques multicentriques* ». Directeur de thèse : Didier Dormont.

Participation à des projets de recherche financés

- **2018 à 2020** : Projet «MARKKISE : BioMARKer of periodic catatonia (K) using imaging (I), and SEns cam.» (API ICube). Dans le cadre d'une collaboration avec le CEMNIS. Ce projet a pour objet la recherche de nouveaux biomarqueurs susceptibles de différencier les anomalies quantitatives en lien avec la prise de traitements neuroleptiques et celles qui seraient spécifiques de la désorganisation de la catatonie périodique. Coordinateur du projet : J. Foucher (montant 10 k€).
- **2017 à 2019** : Projet FLI WP4 «Développement de méthodes d'IRM quantitative innovantes». Projet de collaboration entre NeuroSpin (Saclay), ICM-CENIR (Paris), CRMBM (Marseille), IR4M (Orsay) et ICube (Strasbourg). Ce projet est à mi-chemin entre une action exploratoire sur des méthodes innovantes d'IRM quantitative et une mise en réseau d'équipes avancées complémentaires en méthodologie IRM pour permettre une dissémination rapide de ces méthodes et leur évaluation comme biomarqueurs potentiels. Coordinateur du projet : J. Lamy (ICube).
- **2015 à 2017** : Projet FLI WP2 «Développement conjoint de méthodes rapides d'IRM quantitatives multiparamétriques à haut et très haut champs (3T et 7T) ». Projet de collaboration entre NeuroSpin (Saclay) et ICube. Ce projet a pour objet le développement et l'évaluation des méthodes rapides d'IRM multiparamétrique à haut et très haut champs (3T et 7T). Coordinateur du projet : P. L. de Sousa (montant 20 k€).
- **2015 à 2016** : Projet « Développement de méthodes d'IRM quantitatives innovantes », FLI WP2. FLI WP2. Projet de collaboration entre le CRMBM (Marseille), NeuroSpin (Saclay), CENIR (Paris) IR4M (Orsay) et ICube. Ce projet a pour objet le développement et l'évaluation des nouvelles méthodes d'IRM multiparamétrique. Coordinateur du projet : L. de Rochefort.
- **2014 à 2016** : Projet « MorphoMouse » (API ICube). Dans le cadre d'une collaboration avec l'IGBMC (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire) et l'ICS (Institut Clinique de la Souris). Ce projet a pour objet mettre en place des protocoles d'acquisition IRM (sur le 7T petit animal Bruker) et des chaînes d'analyse automatique d'images permettant d'effectuer de la morphométrie cérébrale chez la souris. Porteurs du projet : P. L. de Sousa et V. Noblet (montant 10 k€).
- **2013 à 2016** : Projet « Vivabrain » (ANR Modèles numériques, 20%). Simulation d'angiographies virtuelles à partir de modèles vasculaires 3D et 3D+t. Porteur du projet : N. Passat.
- **2011 à 2014** : Projet «Application de la Résonance Magnétique Nucléaire à l'étude des dystrophies musculaires» (CAPES-COFECUB : Programme binational France-Brésil). Ce projet a eu pour objectif principal l'établissement d'une collaboration scientifique entre le laboratoire Centro de Estudos do Genoma Humano (CEGH), Universidade de São Paulo, au Brésil, et le laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN-IdM/CEA/UPMC) de l'Institut de Myologie, en France. Porteurs du projet: M. Vainzof et P.G. Carlier.

Expertise

- Relecteur pour des journaux internationaux : Scientific reports, Plos ONE, NMR in Biomedicine, JMRI, Sensors, Spectrochimica Acta.
- Relecteur pour des conférences internationales : ISMRM.
- Évaluateur pour l'INRIA : candidatures postes d'accueil.
- Évaluateur pour la Fondation ARSEP : Appel d'offres annuel.
- Évaluateur pour le Ministère des Affaires Étrangères français : Fonds France Berkeley.

Brevets

- Demande de brevet européen No. 17305421.4 – 1568 (7 avril 2017). Déposants : Université de Strasbourg et CNRS. Co-inventeurs : L. Soustelle, J. Lamy et P.L. de Sousa.

Missions internationales (Groupes de travail)

- **Depuis 2016** : Membre Electro-Magnetic Tissue Properties Study Group, coordonné par l'International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM);
- **Depuis 2014** : Membre du White Matter Study Group, coordonné par l'International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM);
- **2013 à 2017** : Membre du Management Committee du programme COST - European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research - Action BM1304, Applications of MR imaging and spectroscopy techniques in neuromuscular disease: collaboration on outcome measures and pattern recognition for diagnostics and therapy development;
- **2008 à 2011**: Expert au réseau européen TreatNMD (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease), Workpackage 9 (Outcome measures).

Organisation de réunions scientifiques

- **2019** : Président du comité local d'organisation du congrès de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM) en mai 2019, à Strasbourg.
- **2015** : Organisation du Workshop franco-suisse *"MRI and the early diagnosis of neurological diseases"*. Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe d'Oliver Bieri (Div. Radiological Physics, University Hospital Basel, Bâle, Suisse). En 9 mars 2015, à Strasbourg.
- **2013** : Membre du comité d'organisation du Workshop France Life Imaging (FLI), WP2 : *"Interventional Imaging & WP4 : Instrumentation"*. Du 20 au 22 novembre 2013, à Strasbourg.
- **2009** : Participation à l'organisation du *"Muscle NMRI workshop"*. En 30 septembre 2009, à l'Institut de Myologie, Paris.

Prix et distinctions

- **2016** : **1er Prix** Poster Biologie Psychopathologie Recherche pour le travail « P028 - La catatonie périodique, une atteinte de l'aire motrice cingulaire antérieure ? » auteurs : M.M. Roser, O. Mainberger, F. Berna, D. Gounot, J.Lamy, P.L. de Sousa, J.R. Foucher, présenté au Congrès Français de Psychiatrie - 8ème édition, qui s'est déroulé à Montpellier, du 23 au 26 novembre 2016.
- **2016** : Page de couverture du journal NMR in Biomedicine, vol. 29, no. 4.
- **2015** : **Summa cum laude** (plus grande distinction) et le **prix du 3^{ème} meilleur travail** présenté au Musculoskeletal Study Group pour "Simultaneous Muscle Water T2 and Fat Fraction Mapping using Transverse Relaxometry with Stimulated Echo Compensation", **ISMRM 23rd Annual Meeting and Exhibition 2015** (International Society for Magnetic Resonance in Medicine). À Toronto du 30 mai au 5 juin 2015. Travail réalisé en collaboration avec l'équipe de Pierre Carlier (Institut de Myologie-CEA, à Paris).

Publications de l'auteur

Travaux publiés

- [P1] J. Foucher, O. Mainberger, J. Lamy, M. Santin, A. Vignaud, M. Roser and P. L. de Sousa, "Multi-parametric quantitative MRI reveals three different white matter subtypes," **PLoS One** (2018) (accepted).
- [P2] J. Foucher, Y. F. Zhang, M. Roser, J. Lamy, P. L. de Sousa, S. Weibel, P. Vidailhet, O. Mainberger, F. Berna, "A Double Dissociation Between Two Psychotic Phenotypes: Periodic Catatonia and Cataphasia", **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry** (2018) (accepted).
- [P3] L. Soustelle, J. Lamy, F. Rousseau, J-P. Armspach, P. L. de Sousa, "A diffusion-based method for long-T2 suppression in steady state sequences: Validation and application for 3D-UTE imaging", **Magnetic Resonance in Medicine** (in press) DOI:10.1002/mrm.27057 (2017)
- [P4] D. Roquet., V. Noblet, P. Anthony, N. Philippi, C. Demuyneck, B. Cretin, C. Martin-Hunyadi, P. L. de Sousa, F. Blanc, "Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study". **Scientific Reports**, 7(1), 9437, (2017).
- [P5] M. D. Santin, M. Didier, R. Valabrègue, L. Yahia Cherif, D. García-Lorenzo, P. L. de Sousa, E. Bardinnet, and S. Lehericy, "Reproducibility of $R2^*$ and quantitative susceptibility mapping (QSM) reconstruction methods in the basal ganglia of healthy subjects," **NMR in Biomedicine**, vol. 30, no. 4, (2017).
- [P6] F. Blanc, S. Colloby, B. Cretin, P. L. de Sousa, C. Demuyneck, J.T. O'Brien, C. Martin-Hunyadi, I. McKeith I., N. Philippi, J-P. Taylor, "Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease", **Alzheimer's Research & Therapy**, vol. 8, no 1, p. 31, (2016).
- [P7] P. G. Carlier, B. Marty, O. Scheidegger, P. L. de Sousa, P.-Y. Baudin, E. Snezhko, and D. Vlodayets, "Skeletal Muscle Quantitative Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy as an Outcome Measure for Clinical Trials," **J. Neuromuscul. Dis.**, vol. 3, no. 1, pp. 1–28, (2016).
- [P8] B. Marty, P. Y. Baudin, H. Reyngoudt, N. Azzabou, E. C. A. Araújo, P. G. Carlier, and P. L. de Sousa, "Simultaneous muscle water T2 and fat fraction mapping using transverse relaxometry with stimulated echo compensation," **NMR in Biomedicine**, vol. 29, no. 4, pp. 431–443, (2016).
- [P9] A. Sour, S. Jenni, A. Ortí-Suárez, J. Schmitt, V. Heitz, F. Bolze, P. L. de Sousa, C. Po, C. S. Bonnet, A. Pallier, É. Tóth, and B. Ventura, "Four Gadolinium(III) Complexes Appended to a Porphyrin: A Water-Soluble Molecular Theranostic Agent with Remarkable Relaxivity Suited for MRI Tracking of the Photosensitizer", **Inorg. Chem.**, vol. 55, no. 9, pp. 4545–4554, May 2016.
- [P10] N. Azzabou, P. L. de Sousa, E. Caldas, and P. G. Carlier, "Validation of a generic approach to muscle water T2 determination at 3T in fat-infiltrated skeletal muscle," **J. Magn. Reson. Imaging**, vol. 41, no. 3, pp. 645–653, Mar. 2015.
- [P11] P. G. Carlier, N. Azzabou, P. L. de Sousa, A. Hicks, J. M. Boisserie, A. Amadon, R. Y. Carlier, C. Wary, D. Orlikowski, and P. Laforêt, "Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients," **J. Inherit. Metab. Dis.**, vol. 38, no. 3, pp. 565–572, May 2015.
- [P12] A. B. Martins-Bach, J. Malheiros, B. Matot, P. C. M. Martins, C. F. Almeida, W. Caldeira, A. F. Ribeiro, P. L. de Sousa, N. Azzabou, A. Tannús, P. G. Carlier, and M. Vainzof, "Quantitative T2 combined with texture analysis of nuclear magnetic resonance images identify different degrees of muscle involvement in three mouse models of muscle dystrophy: mdx, Large^{myd} and mdx/Large^{myd}," **PLoS One**, vol. 10, no. 2, p. e0117835, 2015.
- [P13] B. Marty, A. Vignaud, A. Greiser, B. Robert, P. L. de Sousa, and P. G. Carlier, "Bloch equations-based reconstruction of myocardium T1 maps from modified look-locker inversion recovery sequence," **PLoS One**, vol. 10, no. 5, p. e0126766, May 2015.

- [P14] T. A. Willis, K. G. Hollingsworth, A. Coombs, M.-L. Sveen, S. Andersen, T. Stojkovic, M. Eagle, A. Mayhew, P. L. de Sousa, L. Dewar, J. M. Morrow, C. D. J. Sinclair, J. S. Thornton, K. Bushby, H. Lochmuller, M. G. Hanna, J.-Y. Hogrel, P. G. Carlier, J. Vissing, and V. Straub, "Quantitative magnetic resonance imaging in limb-girdle muscular dystrophy 2I: a multinational cross-sectional study.," **PLoS One**, vol. 9, no. 2, p. e90377, Feb. 2014.
- [P15] P. C. M. Martins, D. Ayub-Guerrieri, A. B. Martins-Bach, P. Onofre-Oliveira, J. M. Malheiros, A. Tannus, P. L. de Sousa, P. G. Carlier, and M. Vainzof, "*Dmd^{mdx}/Large^{myd}*: a new mouse model of neuromuscular diseases useful for studying physiopathological mechanisms and testing therapies," **Dis. Model. Mech.**, vol. 6, no. 5, pp. 1167–1174, Sep. 2013.
- [P16] T. A. Willis, K. G. Hollingsworth, A. Coombs, M. L. Sveen, S. Andersen, T. Stojkovic, M. Eagle, A. Mayhew, P. L. de Sousa, L. Dewar, J. M. Morrow, C. D. J. Sinclair, J. S. Thornton, K. Bushby, H. Lochmüller, M. G. Hanna, J. Y. Hogrel, P. G. Carlier, J. Vissing, and V. Straub, "Quantitative Muscle MRI as an Assessment Tool for Monitoring Disease Progression in LGMD2I: A Multicentre Longitudinal Study," **PLoS One**, vol. 8, no. 8, p. e70993, Aug. 2013.
- [P17] P. L. de Sousa, A. Vignaud, E. C. A. Araújo, and P. G. Carlier, "Factors controlling T2 mapping from partially spoiled SSFP sequence: Optimization for skeletal muscle characterization," **Magn. Reson. Med.**, vol. 67, no. 5, pp. 1379–1390, May 2012.
- [P18] K. G. Hollingsworth, P. L. de Sousa, V. Straub and P. G. Carlier, "Towards harmonization of protocols for MRI outcome measures in skeletal muscle studies: Consensus recommendations from two TREAT-NMD NMR workshops, 2 May 2010, Stockholm, Sweden, 1–2 October 2009, Paris, France," **Neuromuscul. Disord.**, vol. 22, pp. S54–S67, 2012.
- [P19] P. L. de Sousa, A. Vignaud, S. Fleury, and P. G. Carlier, "Fast monitoring of T(1) , T(2) , and relative proton density (M(0)) changes in skeletal muscles using an IR-TrueFISP sequence.," **J. Magn. Reson. Imaging**, vol. 33, no. 4, pp. 921–30, Apr. 2011.
- [P20] D. Bertoldi, P. L. de Sousa, Y. Fromes, C. Wary, and P. G. Carlier, "Quantitative, dynamic and noninvasive determination of skeletal muscle perfusion in mouse leg by NMR arterial spin-labeled imaging.," **Magn. Reson. Imaging**, vol. 26, no. 9, pp. 1259–65, Nov. 2008.
- [P21] P. L. de Sousa, J. B. Livramento, L. Helm, A. E. Merbach, W. Môme, B.-T. Doan, J.-C. Beloeil, M. I. M. Prata, A. C. Santos, C. F. G. C. Geraldés, and E. Tóth, "In vivo MRI assessment of a novel GdIII-based contrast agent designed for high magnetic field applications.," **Contrast Media Mol. Imaging**, vol. 3, no. 2, pp. 78–85, 2008.
- [P22] D. Togbe, P. L. de Sousa, M. Fauconnier, V. Boissay, L. Fick, S. Scheu, K. Pfeffer, R. Menard, G. E. Grau, B.-T. Doan, J. C. Beloeil, L. Renia, A. M. Hansen, H. J. Ball, N. H. Hunt, B. Ryffel, and V. F. J. Quesniaux, "Both functional LTbeta receptor and TNF receptor 2 are required for the development of experimental cerebral malaria.," **PLoS One**, vol. 3, no. 7, p. e2608, Jan. 2008.
- [P23] P. L. de Sousa, S. L. de Souza, A. C. Silva, R. E. de Souza, and R. M. de Castro, "Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) of rat brain after systemic administration of MnCl2: changes in T1 relaxation times during postnatal development.," **J. Magn. Reson. Imaging**, vol. 25, no. 1, pp. 32–8, Jan. 2007.
- [P24] E. de Azevedo, P. L. de Sousa, R. de Souza, M. Engelsberg, M. De Miranda, and M. Silva, "Concentration-dependent diffusivity and anomalous diffusion: A magnetic resonance imaging study of water ingress in porous zeolite," **Phys. Rev. E**, vol. 73, no. 1, p. 011204, Jan. 2006.
- [P25] L. A. Harsan, P. Poulet, B. Guignard, J. Steibel, N. Parizel, P. L. de Sousa, N. Boehm, D. Grucker, and M. S. Ghandour, "Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging," **J. Neurosci. Res.**, vol. 83, no. 3, pp. 392–402, Feb. 2006.
- [P26] P. L. de Sousa, D. Gounot, and D. Grucker, "Observation of diffraction-like effects in Multiple Spin Echo (MSE) experiments in structured samples," **Comptes Rendus Chim.**, vol. 7, no. 3–4, pp. 311–319, Mar. 2004.

- [P27] W. Barros, P. L. de Sousa, and M. Engelsberg, "Low field intermolecular double-quantum coherence imaging via the Overhauser effect," **J. Magn. Reson.**, vol. 165, no. 1, pp. 175–179, Nov. 2003.
- [P28] P. L. de Sousa, D. Gounot, and D. Grucker, "Flow effects in long-range dipolar field MRI," **J. Magn. Reson.**, vol. 162, no. 2, pp. 356–363, Jun. 2003.
- [P29] A. Oregioni, N. Parizel, P. L. de Sousa, and D. Grucker, "Fast measurement of relaxation times by steady-state free precession of ^{129}Xe in carrier agents for hyperpolarized noble gases.," **Magn. Reson. Med.**, vol. 49, no. 6, pp. 1028–32, Jun. 2003.
- [P30] P. L. de Sousa, D. Abergel, and J. Lallemand, "Experimental time saving in NMR measurement of time dependent diffusion coefficients," **Chem. Phys. Lett.**, vol. 342, no. July, pp. 45–50, 2001.
- [P31] P. L. de Sousa and M. Engelsberg, "Monte Carlo simulations of non-Fickian water transport in a saturated porous gel.," **Phys. Rev. E.**, vol. 60, no. 6 Pt B, pp. 7541–9, 1999.
- [P32] P. L. de Sousa and M. Engelsberg, and F. G. Brady Moreira, "Tensile water transport in a porous gel.," **Phys. Rev. E.**, vol. 60, no. 2 Pt A, pp. R1174–7, 1999.
- [P33] P. L. de Sousa, R. E. de Souza, M. Engelsberg, and L. A. Colnago, "Mobility and free radical concentration effects in proton-electron double-resonance imaging.," **J. Magn. Reson.**, vol. 135, no. 1, pp. 118–25, 1998.
- [P34] P. L. de Sousa, M. Engelsberg, M. A. Matos, and L. A. Colnago, "Measurements of water transport in a gel by overhauser Magnetic Resonance Imaging," **Meas. Sci. Technol.**, vol. 9, no. 12, pp. 1982–1988, 1998.
- [P35] J. R. Miranda, R. B. Oliveira, P. L. de Sousa, F. J. Braga, and O. Baffa, "A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions.," **Phys. Med. Biol.**, vol. 42, no. 9, pp. 1791–1799, 1997.
- [P36] O. Baffa, R. T. Wakai, P. L. de Sousa, and R. M. Verzola, "Fetal heart rate monitoring by magnetocardiograms.," **Brazilian J. Med. Biol. Res.**, vol. 28, no. 11–12, pp. 1333–1337, 1995.
- [P37] R. M. Verzola, O. Baffa, R. T. Wakai, and P. L. de Sousa, "Magnetocardiography in normal subjects and in patients with right bundle branch block.," **Braz. J. Med. Biol. Res.**, vol. 28, no. 11–12, pp. 1327–1331, 1995.

Communications internationales avec *proceedings*

Travaux présentés ou acceptés

- [C1] L. Soustelle, E. Araujo, F. Rousseau, J-P. Armspach, P. Carlier, P. L. de Sousa, “On the use of frequency modulated pulses in sat-UTE”, in **26th ISMRM meeting**, Paris, France, 2018.
- [C2] L. Soustelle, E. Araujo, F. Rousseau, J-P. Armspach, P. Carlier, P. L. de Sousa, “Inversion-Recovery sat-UTE sequence for short-T2 structures positive contrast generation and quantification”, in **26th ISMRM meeting**, Paris, France, 2018.
- [C3] L. Soustelle, C. Antal, J. Lamy, F. Rousseau, J-P. Armspach, P. L. de Sousa, “A comparison of magnetization transfer, diffusion tensor imaging and ultrashort TE measurements in a murine model of demyelination”, in **26th ISMRM meeting**, Paris, France, 2018.
- [C4] L. Soustelle, J. Lamy, F. Rousseau, J-P. Armspach, P. L. de Sousa, “Inversion-Recovery UTE multispoke sequence: comparison of two excitation schemes”, in **26th ISMRM meeting**, Paris, France, 2018.
- [C5] L. Soustelle, P. L. de Sousa, J. Lamy, M. Santin, F. Rousseau, J-P. Armspach, “Myelin and Cortical Bone Short-T2 Quantification Using Saturation and Diffusion-Based Long-T2 Suppression in a Steady-State 3D-UTE Sequence”, in **25th ISMRM meeting**, Honolulu, USA, 2017, p. 4030.
- [C6] L. Soustelle, J. Lamy, P. L. de Sousa, F. Rousseau, J-P. Armspach, “Long-T2 Suppression Based on Saturation and Diffusion in a Steady-State 3D-UTE Sequence”, in **25th ISMRM meeting**, Honolulu, USA, 2017, p. 4031.
- [C7] L. Soustelle, J. Lamy, P. L. de Sousa, F. Rousseau, J-P. Armspach, “Inversion-Non-Recovery (InoR) Method for Long-T2 Suppression in a Steady-State 3D-UTE Sequence for Short-T2 Imaging”, in **25th ISMRM meeting**, Honolulu, USA, 2017, p. 4032.
- [C8] J. Foucher, Y. F. Zhang, M. Roser, J. Lamy, P. L. de Sousa, S. Weibel, P. Vidailhet, O. Mainberger, F. Berna, “A Double Dissociation Between Two Psychotic Phenotypes: Periodic Catatonia and Cataphasia”, **6th European Conference on Schizophrenia Research**, in Berlin, Germany, 14 – 16 September 2017.
- [C9] J. Foucher, M. Roser, O. Mainberger, F. Berna, D. Gounot, J. Lamy, P. L. de Sousa, “Quantitative multi-parametric MRI of periodic catatonia shows increasing iron in the cingulate area”, **OHBM Annual Meeting**, in Vancouver, Canada, , June 25-29, 2017.
- [C10] N. Passat, S. Salmon, J. Armspach, B. Naegel, C. Prudhomme, H. Talbot, A. Fortin, S. Garnotel, O. Merveille, O. Miraucourt, R. Tarabay, V. Chabannes, A. Dufour, A. Jezierska, O. Balédent, E. Durand, L. Najman, M. Szopos, A. Ancel, J. Baruthio, M. Delbany, S. Fall, G. Pagé, O. Genevoux, M. Ismail, P. L. de Sousa, M. Thiriet, and J. Jomier, “From Real MRA to Virtual MRA: Towards an Open-Source Framework,” in **19th MICCAI meeting**, Athens, Greece, 2016.
- [C11] J. Foucher, D. Gounot, M. Roser, M. Santin, A. Vignaud, and P. L. de Sousa, “Multi-Parametric Quantitative MRI Reveals Two Different Kinds of White Matter,” in **22nd Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping**, Geneva, Switzerland, June 26-30 2016.
- [C12] F. Santini, M. Santin, P. L. de Sousa, and O. Bieri, “Combination (GRPC) for accurate phase image reconstruction from multiple receiver coils,” in **24th ISMRM meeting**, Singapore, 2016, p. 1808.
- [C13] L. Soustelle, P. L. de Sousa, S. Koehler, C. Po, F. Rousseau, J. Armspach, “Minimum-Time VERSE Pulse Correction for Slice Selectivity Improvement in 2D-UTE Imaging,” in **24th ISMRM meeting**, Singapore, 2016, p. 1888.
- [C14] D. Gay, M. Chupin, J. Mangin, C. Poupon, H. Dary, T. Kaaouana, P. L. de Sousa, C. Delmaire, L. De Rochefort, J. Bonny, and A. Vignaud, “A standardised clinical multicentric whole brain T2* mapping protocol at 3T,” in **24th ISMRM meeting**, Singapore, 2016, p. 3305.
- [C15] A. Bouchon, V. Noblet, B. Cretin, B. Jung, N. Philippi, C. Heitz, P. L. de Sousa, J. Armspach, F. Heitz, and F. Blanc, “Diffusion MRI alterations in prodromal dementia with lewy bodies,” in **12th International Conference on Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases**, 2015.

- [C16] M. Santin, M. Didier, R. Valabrègue, D. Garcia-Lorenzo, P. L. de Sousa, E. Bardinnet, and S. Lehéricy, “Reproducibility of Different Brain Quantitative Susceptibility Mapping Techniques in Healthy Subjects,” in **23th ISMRM meeting**, Toronto, Canada, 2015.
- [C17] B. Marty, P. Baudin, N. Azzabou, E. Araujo, P. Carlier, P. L. de Sousa, Benjamin Marty, Pierre-Yves baudin, Noura Azzabou, Ericky C A Araujo, Pierre G Carlier, and P. de Sousa, “Simultaneous Muscle Water T2 and Fat Fraction Mapping using Transverse Relaxometry with Stimulated Echo,” in **23th ISMRM meeting**, Toronto, Canada, vol. 23, p. 2015, 2015.
- [C18] H. Reyngoudt, P-Y. Baudin, B. Marty, N. Azzabou, E.C. de Araujo, P. L. de Sousa, & P. G. Carlier, (2015). “Validation of a two-component EPG-model to estimate the muscle T2 water values by 1H-MRS” in **20th International Congress of The World Muscle Society**, 30 septembre – 4 octobre 2015, in Brighton, UK, in *Neuromuscular Disorders*, 25, S272-S273, 2015.
- [C19] N. Philippi, I. Wisniewki, V. Noblet, M. Seux, B. Cretin, E. Duron, C. Martin-Hunyadi, X. de Petigny, C. Demuynck, B. Jung, S. Kremer, C. Delmaire, P. L. de Sousa, J. Armspach, O. Hanon, and F. Blanc, “What do we assess using memory tests? A volumetric MRI study of the FCSRT and DMS48,” in **The 2014 Alzheimer’s Disease Congress**, 2014.
- [C20] P. Carlier, P. L. de Sousa, and R. Carlier, “Quantitative NMR Imaging in Pompe Patients to Monitor the Progression of Skeletal Muscle Alterations Without and with Enzyme Substitution Therapy,” in **Joint ISMRM-ESMRMB meeting**, Milano, Italy, 2014, p. 4011.
- [C21] P. Carlier, N. Azzabou, P. L. de Sousa, B. Florin, E. Deprez, N. Romero, V. Decostre, and L. Servais, “Quantitative Skeletal Muscle NMR Imaging of Juvenile Dermatomyositis Patients,” in **Joint ISMRM-ESMRMB meeting**, Milano, Italy, 2014, p. 1237.
- [C22] P. G. Carlier, N. Azzabou, P. L. de Sousa, B. Florin, E. Deprez, N. B. Romero, S. Denis, V. Decostre, and L. Servais, “P.14.4 Diagnostic role of quantitative NMR imaging exemplified by 3 cases of juvenile dermatomyositis,” **18th International Congress of The World Muscle Society**, 1-5 October 2013, Asilomar, California, USA, in *Neuromuscular Disorders*, vol. 23, no. 9–10, p. 814, 2013.
- [C23] P. L. de Sousa, A Grigis, A Amadon, D Le Bihan, and A Vignaud, “Whole brain T2 mapping at 7T with pSSFP and Extended Phase-Graph Data Fitting,” in **ESMRMB 2013**, Toulouse, 2013.
- [C24] A. B. Martins-Bach, J. Malheiros, P. C. Melo Machado, C. F. Almeida, B. Matot, P. L. de Sousa, A. Tannús, P. G. Carlier, and M. Vainzof, “P.1.18 NMR imaging comparison of dystrophic mouse models: mdx, Large, mdx/Large,” **18th International Congress of The World Muscle Society**, 1-5 October 2013, Asilomar, California, USA, in *Neuromuscular Disorders*, vol. 23, no. 9–10, p. 747, 2013.
- [C25] P. G. Carlier, N. Azzabou, P. L. de Sousa, R. Y. Carlier, J. M. Boisserie, C. Wary, D. Orlikowski, and P. Laforêt, “P.17.7 Quantitative NMR imaging of lower limb musculature in type II glycogenosis patients: Preliminary analysis of a 4-year follow-up,” **18th International Congress of The World Muscle Society**, 1-5 October 2013, Asilomar, California, USA, in *Neuromuscular Disorders*, vol. 23, no. 9–10, p. 828, 2013.
- [C26] L. de Rochefort, H. Wang, P. L. de Sousa, and J.-P. Armspach, “Efficient and Automatic Harmonic Field Pre-Filtering For Brain Quantitative Susceptibility Mapping,” in **21th ISMRM meeting**, Salt Lake City, USA, 2013, vol. 21, 7357, p. 170.
- [C27] P. L. de Sousa, P.G. Carlier, N. Azzabou, “D.O.6 Quantification of inflammation, necrosis or damages by NMR imaging in fatty infiltrated muscles: A practical approach,” **17th International Congress of The World Muscle Society**, Perth, Australia, 2012, vol. 22, no. 9–10, p. 807, 2012.
- [C28] E. C. A. Araujo, A. V. Vignaud, P. L. de Sousa, and P. G. Carlier, “mISIS-CPMG: a Method for Localized Multicomponent T2 Measurement Immune to Very Short T2 Relaxation Effects,” in **20th ISMRM meeting**, Melbourne, Australia, 2012, p. 75013.
- [C29] P. L. de Sousa, A. Vignaud, and J. Armspach, “Simultaneous B1+ and B0 Mapping Using Dual-Echo Bloch-Siegert (DEBS) Sequence,” in **20th ISMRM meeting**, Melbourne, Australia, 2012, p. 2505.
- [C30] N. Azzabou, P. L. de Sousa, and P. G. Carlier, “Validation of a Practical Approach to Muscle T2 Determination in Fatty-Infiltrated Skeletal Muscles,” in **20th ISMRM meeting**, Melbourne, Australia, 2012, p. 1430.

- [C31] N. Azzabou, P. L. de Sousa, and P. Carlier, "Evaluation of B1 Receive Non-Uniformity Correction Techniques for Quantitative Musculoskeletal NMR Imaging," in **19th ISMRM meeting**, Montréal, Québec, Canada, 2011, p. 1148.
- [C32] P. L. de Sousa, A. Vignaud, E. Araujo, and J. Carlier, "Partially spoiled SSFP NMR imaging: a novel approach to fast and reliable T2 mapping of inflamed and damaged skeletal muscle," in **4th International Congress of Myology**, Lille, France, 2011, p. 103.
- [C33] N. Azzabou, P. L. de Sousa, P. Carlier, N. Azzabou, P. de Sousa, and P G Carlier, "B1 receive non-uniformity correction: specific optimization for quantitative NMR imaging of skeletal muscle," in **4th International Congress of Myology**, Lille, France, 2011, p. 121.
- [C34] N. Azzabou, P. L. de Sousa, and P. G. Carlier, "Non-uniformity correction using cosine functions basis and total variation constraint," in **2010 7th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, ISBI 2010**, 2010, Rotterdam, The Netherlands, April 14-17, pp. 748–751.
- [C35] P. L. de Sousa, A. Vignaud, L. Cabrol, and P. G. Carlier, "Simultaneous T1 and T2 mappings using partially Spoiled Steady State Free Precession (pSSFP)," in **ISMRM-ESMRMB Joint meeting**, Stockholm, Sweden, 2010, p. 2968.
- [C36] N. Azzabou, P. L. de Sousa, and P. G. Carlier, "Non Uniformity Correction Using Cosine Functions and Total Variation Constraint in Musculoskeletal NMR Imaging," in **ISMRM-ESMRMB Joint meeting**, Stockholm, Sweden, 2010, p. 3098.
- [C37] P. L. de Sousa, A. Vignaud, S. Fleury, and P. G. Carlier, "Rapid and Simultaneous Measurements of T1, T2 and Relative Proton Density (M0) for Dynamic Musculoskeletal Studies," in **ISMRM-ESMRMB Joint meeting**, Stockholm, Sweden, 2010, p. 4984.
- [C38] B. Doan, E. Toth, A. Almhdie, P. Lopes-Pereira, P. L. de Sousa, S. Meme, F. Szeremeta, C. Colombier, V. Brault, C. Leger, R. Ledee, R. Harba, Y. Herault, and J. Beloeil, "Morphological study of mouse brain models with Down syndrome using MEMRI," **17th ISMRM meeting**, Hawaii, USA, 2009, p. 1283.
- [C39] P. L. de Sousa, N. Azzabou, and P. G. Carlier, "Quantitative assessment of skeletal muscle by NMR imaging: pitfalls and solutions," in **Treat-NMD/NIH International Conference: Bringing down the barriers in translational medicine in inherited neuromuscular diseases**, Brussels, Belgium, November 17-19, 2009, p. 68.
- [C40] P. L. de Sousa, 'Quantitative imaging: (almost) ready to be implemented. T2 mapping: pitfalls and solutions', **2nd NMR TreatNMD workshop, Work Package 9.1, Skeletal Muscle NMR Imaging: Advanced Quantitative Imaging, Image Registration and Segmentation, Texture Analysis, Pattern Recognition, Imaging Registries**, Paris, October 1-2, 2009.
- [C41] P. L. de Sousa, A. Vignaud, and P. G. Carlier, "Dynamic, multi-parameter NMR imaging quantification in human calf at rest and in conditions of reactive hyperemia," in **International Congress of Myology**, Marseille, 2008, p. 464.
- [C42] D. Togbe, P. L. de Sousa, M. Fauconnier, V. Boissay, L. Fick, S. Scheu, K. Pfeffer, R. Menard, G. Grau, L. Renia, B. Ryffel, V. Quesniaux, B.-T. Doan, and J.-C. Beloeil, "In vivo MRI and MRA at 9.4T show how (LT) α -TNF receptor 2 or LT β receptor deficiency on mutant mice affects the development of experimental malaria," in **16th ISMRM meeting**, 2008, Toronto, Canada, p. 2189.
- [C43] P. L. de Sousa, J. B. Livramento, W. M \hat{e} me, A. Merbach, L. Helm, B.-T. Doan, J.-C. Beloeil, and E. Toth, "In vivo assessment of a novel contrast agent with remarkable relaxivity at high magnetic field," in **ESMRMB 2006 - 23th Annual Scientific Meeting**, 2006, Warsaw, PL, September 21 - 23, 2006.
- [C44] L-H. Harsan, P. Poulet, B.Guignard, J. Steibel, N. Parizel, P. L. de Sousa, D. Grucker, S. Ghandour, 'Dysmyelination and remyelination study by diffusion tensor MRI in a transgenic mouse model', In: **NEUREX 2004 Meeting**, April 23, 2004, Freiburg, Germany.
- [C45] W. Barros, P. L. de Sousa, M. Engelsberg, 'Applications of low field Overhauser imaging', In: **The 45th ENC Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference**, April 18 – 23, 2004, Asilomar Conference Center, Pacific Grove, USA.

- [C46] A. Oregioni, P. L. de Sousa, N. Parizel, D. Grucker, 'Fast Measurement of ^{129}Xe relaxation times by SSFP technic: interest for the evaluation of carrier agents for Hyperpolarized noble gases'. In: **XXXI Congress Ampere, Poznan**, PL, 2002, p. 194.
- [C47] M. Engelsberg, P. L. de Sousa. 'Water Transport in a Porous Gel: A PEDRI Study'. In: **International Workshop of in vivo EPR and PEDRI**, 1999, Aberdeen, UK, p. 27.
- [C48] P. L. de Sousa, R.E. de Souza, M. Engelsberg, L.A. Colnago. 'DNP-Enhanced MRI in a 16 Mili-Tesla Whole-body Imager'. In: **38th ENC Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference**, 1997, Orlando – Florida, USA. p. 55.
- [C49] O. Baffa, R.B. Oliveira, R. Brandt, J.R. de A. Miranda, P. L. de Sousa, 'Mixing Power of Food in the Stomach Evaluated by a Biomagnetic Technique'. In: **9th International Conference on Biomagnetism**, Vienna, Austria, 1995. p. 753-756.

III. PUBLICATIONS REPRESENTATIVES

- 1 - Marty, B., Baudin, P. Y., Reyngoudt, H., Azzabou, N., Araujo, E. C., Carlier, P. G., & Sousa, P. L. (2016). *Simultaneous muscle water T2 and fat fraction mapping using transverse relaxometry with stimulated echo compensation*. **NMR in biomedicine**, 29(4), 431-443.
- 2 - de Sousa, P. L., Vignaud, A., Caldas de Almeida Araújo, E., & Carlier, P. G. (2012). *Factors controlling T2 mapping from partially spoiled SSFP sequence: Optimization for skeletal muscle characterization*. **Magnetic Resonance in Medicine**, 67(5), 1379-1390.
- 3 - Hollingsworth, K. G., de Sousa, P. L., Straub, V., & Carlier, P. G. (2012). *Towards harmonization of protocols for MRI outcome measures in skeletal muscle studies: consensus recommendations from two TREAT-NMD NMR workshops, 2 May 2010, Stockholm, Sweden, 1–2 October 2009, Paris, France*. **Neuromuscular Disorders**, 22, S54-S67.
- 4 - de Sousa, P. L., Vignaud, A., Fleury, S., & Carlier, P. G. (2011). *Fast monitoring of T1, T2, and relative proton density (M0) changes in skeletal muscles using an IR-TrueFISP sequence*. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, 33(4), 921-930.