



HAL
open science

Traitement de données d'IRM CEST in vivo

Tareq El Fadili

► **To cite this version:**

| Tareq El Fadili. Traitement de données d'IRM CEST in vivo. Imagerie médicale. 2021. hal-03330539

HAL Id: hal-03330539

<https://hal.inrae.fr/hal-03330539>

Submitted on 1 Sep 2021

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

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



Master 2 - Mathématique pour l'Ingénierie Algorithmique et Statistique

Présenté par :

TAREQ EL FADILI

Traitement de données d'IRM CEST in vivo

soutenu le : 01 Septembre 2021

Tuteurs : **M^r Guilhem PAGÈS**
M^{me} Leslie MAZUEL

Encadrant : **M^r Franz CHOULY**

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2020/2021

Remerciements

Il est agréable de m'acquitter d'une dette de reconnaissance auprès de toutes les personnes, dont l'intervention au cours de ce travail, a favorisé son aboutissement.

Tout d'abord, je voudrais adresser toute ma reconnaissance à mon tuteur de stage M. GUILHEM PAGES pour les moments partagés au bureau et pour sa grande participation à mon intégration. Son enthousiasme m'a poussé à me surpasser et sa présence attentive couplée à sa bienveillante disponibilité et surtout à ses judicieux conseils ont contribué à alimenter ma réflexion. Je tiens donc à lui témoigner mon estime, ma considération et ma reconnaissance.

Je remercie aussi M. JEAN-MARIE BONNY pour sa patience, son soutien, et son suivi continu et surtout ses remarques pertinentes qui ont contribué par grande efficacité à l'avancement du projet.

J'aimerais aussi remercier MME. LESLIE MAZUEL pour sa confiance durant toute la période de mon stage, son soutien moral et intellectuel et surtout ses explications inestimables sur l'application biologique du travail.

Je désire aussi remercier M. FRANZ CHOULY pour son suivi, ses conseils et son temps pour évaluer ce travail.

Je tiens à remercier également toute l'équipe AgroResonance, pour leurs bienveillance et leur aide ce qui a facilité mon insertion au sein de l'équipe.

Table des matières

1	Introduction	3
2	Présentation de l'INRAE	4
2.1	Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE)	4
2.2	Centre Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes	4
2.3	Unité QuaPA	5
2.4	AgroResonance	6
3	Contexte	7
3.1	Présentation de IRM	7
3.2	Présentation du contraste par échange chimique CEST	8
3.2.1	Principe	8
3.2.2	Déterminer la fréquence de résonance de l'eau	9
3.3	Quelques exemples d'utilisation de l'IRM CEST	11
4	Objectif du stage	13
5	Matériels & Méthodes	14
6	Résultats et discussion	16
6.1	Mesure de la fréquence de résonance de l'eau	17
6.1.1	Recherche de la fréquence de résonance de l'eau par maximum de symétrie	17
6.1.2	Recherche de la fréquence de résonance de l'eau par un ajustement des données	19
6.1.3	Comparaison des deux méthodes permettant de déterminer la fréquence de résonance de l'eau	23
6.2	Correction des spectres CEST et estimation de l'effet CEST	23
6.2.1	Correction des fréquences des spectres Z dans les expériences CEST	23
6.2.2	Quantification de l'effet CEST et estimation des erreurs dues aux incertitudes	25
7	Conclusion	29

INTRODUCTION

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une des techniques de choix pour imager de manière non-invasive un objet ou un être vivant. Les images obtenues sont, la plupart du temps, des images des molécules d'eau pondérées par une de ses propriétés. Il est donc difficile par IRM d'obtenir une information sur le métabolisme. Le contraste par transfert de saturation par échange chimique (CEST) est un mécanisme récemment apparu permettant la détection d'espèces normalement invisibles en IRM. L'IRM CEST peut être utilisé pour caractériser des tumeurs ou pour fournir des informations moléculaires permettant de comprendre le métabolisme cellulaire et d'évaluer l'efficacité des traitements. La difficulté de l'IRM CEST réside dans le traitement des images. En effet, il est indispensable de connaître précisément la fréquence de résonance de l'eau pour chacun des voxels de l'image. Or, cette fréquence va varier en fonction des inhomogénéités du champ magnétique. Des méthodes de correction à posteriori ont été proposées pour corriger de l'effet de ses inhomogénéités. Cependant, l'efficacité de ces méthodes n'est pas garantie sur l'ensemble de l'image.

L'objectif de mon stage est donc d'améliorer cette correction de la fréquence de résonance de l'eau et d'évaluer l'effet du décalage sur la quantification des images.

PRÉSENTATION DE L'INRAE

2.1 Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE)

INRAE, l'institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement est né le 1er janvier 2020. Il est issu de la fusion entre l'INRA, Institut national de la recherche agronomique et IRSTEA, Institut national de recherche en sciences et technologies pour l'environnement et l'agriculture. INRAE est au service de la connaissance, de l'innovation, de l'expertise et de l'appui aux politiques publiques. Son organisation est originale avec une structuration à la fois par thématiques scientifiques mais également régionales. L'institut est donc composé, d'une part, de 18 centres de recherche qui sont au cœur des dynamiques de recherche régionales et d'autre part de 14 départements scientifiques animant des communautés de recherche pluridisciplinaires.

INRAE est le premier organisme de recherche français spécialisé sur ses trois domaines scientifiques et un des tout premier mondial. Son rôle consiste à relever les défis liés à l'agriculture, l'environnement et l'alimentation en proposant par la recherche, l'innovation et l'appui aux politiques publiques de nouvelles orientations ayant pour finalité de permettre l'émergence de systèmes agricoles et alimentaires durables.

2.2 Centre Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes

INRAE a, en région Auvergne-Rhône-Alpes, l'une de ses plus fortes représentations, avec près de 1400 agents. De par son ampleur, il est organisé en 2 centres de recherche, le Centre Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes, dans lequel j'ai réalisé mon stage, et le Centre Lyon-Grenoble Auvergne-Rhône-Alpes. Le Centre Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes, rassemble les unités situées sur le territoire auvergnat, du Bourbonnais à Aurillac en passant par Clermont-Ferrand. Ce centre est composé de 12 unités de recherche ainsi que de 2 unités expérimentales (liées à l'élevage et à la culture céréalière). Le centre compte environ 840 agents titulaires ou contractuels. Situé au cœur des terres fertiles de Limagne et des pâturages du Massif central, le Centre Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes est un des sites historiques de l'insti-

tut. Des recherches de pointe sont menés dans des secteurs clés des thématiques de l'institut. Nous pouvons citer en exemple la nutrition humaine préventive, la production de céréales, la qualité des produits, l'élevage à l'herbe ou encore la robotique appliquée à l'agriculture.

Le Centre est intégré dans un écosystème particulièrement dynamique, au sein de la seconde région française en matière de recherche et de développement. De nombreux partenariats tant au niveau local, national, qu'international sont élaborés annuellement. A titre d'exemple, près de 300 conventions de partenariat étaient en gestion en 2020.

2.3 Unité QuaPA

L'unité Qualité des Produits Animaux, QuaPA, est rattachée au département TRANSFORM (Processus de transformation de matières organiques en aliments et produits bio-sourcés ; valorisation des résidus de l'activité humaine) et est située sur le site de Theix du Centre INRAE Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes. Elle comprend 36 permanents et accueille une vingtaine d'étudiants et CDD par an, dont la moitié environ sont des doctorants ou post-doctorants. Elle est structurée en trois équipes de recherche disciplinaires : Biochimie et Protéines du Muscle (BPM), Imagerie et Transferts (IT), Microcontaminants, Arômes et Sciences Séparatives (MASS) et deux plateformes : AgroResonance et la composante protéomique de la plateforme d'exploration du métabolisme (PFEMcp).

Les objectifs scientifiques de l'unité s'inscrivent dans les défis sociétaux, à savoir anticiper les adaptations nécessaires à la transition alimentaire mondiale, en particulier aux besoins en protéines ainsi qu'à un meilleur équilibre entre leurs différentes sources, à la durabilité des systèmes de production et des procédés de transformation et de conservation, et aux besoins de certaines populations ciblées (séniors, sportifs...). Pour répondre à ces objectifs, l'unité QuaPA concentre ses recherches selon deux axes :

- (1) La conception raisonnée d'aliments carnés spécifiques. Ceci demande de tenir compte de leur acceptabilité et de leur devenir après ingestion selon des approches système modèle et directement chez l'Homme. La conception raisonnée de nouveaux aliments intègre le développement de procédés ad hoc avec un focus sur la structuration des assemblages de protéines de différentes sources et leur modélisation *in silico*.
- (2) L'amélioration de la durabilité des systèmes alimentaires dans un contexte de

transition. Cette amélioration est réalisée au travers des recherches de l'unité sur la sécurité chimique des produits, la limitation des pertes en produits d'origine animale au cours des procédés et la valorisation de la biomasse issue des coproduits animaux.

2.4 AgroResonance

La résonance magnétique nucléaire (RMN) se distingue par sa versatilité puisqu'elle offre un éventail très large de méthodes analytiques capables, pour les plus remarquables, d'identifier la structure chimique de divers composés, de quantifier la dynamique de petites molécules ou de caractériser l'agencement des constituants de la matière à différentes échelles. Sous la forme de spectres ou d'images, la RMN fournit des informations précieuses sur la composition et la structure des tissus ou matériaux, ainsi que sur le fonctionnement du vivant.

La plateforme AgroResonance est une plateforme du centre INRAE Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes au service de la communauté scientifique et industrielle. Elle est située sur le site de Theix. Elle réunit des compétences et un parc technologique de haut niveau pour proposer analyses et développements afin de répondre par la RMN et l'IRM à des questions variées dans les domaines de l'agro-alimentaire, du végétal, de la nutrition et de la santé.

AgroResonance est certifiée ISO9001 et labellisée infrastructure scientifique collective (ISC) par la commission nationale des outils collectifs (CNOC) d'INRAE. En outre, AgroResonance est membre fondateur de la plateforme régionale multimodale In Vivo Imaging in Auvergne (IVIA), plateforme labellisée par IBiSA, l'instance nationale de référence qui labellise les infrastructures en biologie, santé et agronomie. AgroResonance a donc un accès facilité à la plupart des autres modalités d'imagerie in vivo clermontoises depuis l'animal jusqu'à l'homme.

CONTEXTE

3.1 Présentation de IRM

L'IRM n'est qu'un cas particulier de la résonance magnétique nucléaire (RMN). Pour expliquer le principe, je me focaliserai sur ce qui est utilisé en IRM. Certains atomes, comme l'hydrogène également appelé proton, présentent des propriétés magnétiques ; ils ont un spin non nul. L'IRM consiste à imager les protons des molécules d'eau présentes dans l'objet. Lorsque ces atomes sont insérés dans un aimant, ils s'alignent (parallèlement ou antiparallèlement) avec le champ magnétique de celui-ci et une aimantation macroscopique est obtenue. Cette aimantation peut ensuite être manipulée comme pour d'autres techniques de spectroscopie. Les noyaux peuvent être excités et le retour à leur état d'équilibre va donner lieu à l'émission d'une onde qui donnera une information sur l'environnement du noyau. C'est le signal IRM. Pour obtenir une image, il est nécessaire de localiser ce signal dans l'espace. Cette opération est réalisée à l'aide de gradients de champs magnétique (ce sont eux qui font du bruit lors d'une IRM!). Leur rôle est de créer une relation entre la fréquence de résonance des molécules et leur position spatiale.

En jouant sur les paramètres permettant d'observer le signal IRM, il est possible de générer différents contrastes, de mettre en évidence des choses différentes. Une image IRM peut, par exemple, être contrastée en fonction de la concentration en eau (contraste par densité de noyau), d'un des temps de relaxation des molécules d'eau (T1 ou T2) ou encore de la diffusion des molécules d'eau. Même si l'IRM est une technique peu sensible, le fait d'imager les molécules d'eau qui sont présentes en fortes concentration dans le vivant (typiquement entre 30 et 50 mol L⁻¹ chez l'homme en fonction des tissus) et qui de plus possède deux atomes d'hydrogène sur chaque molécule permet de dépasser cette limitation.

3.2 Présentation du contraste par échange chimique CEST

3.2.1 Principe

L'IRM contrastée par transfert de saturation par échange chimique (CEST) "Chemical Exchange Saturation Transfer" est une approche relativement récente [2-3]. Ce contraste permet d'imager les protons qui s'échangent entre un groupement chimique et l'eau. Le principe du CEST est expliqué schématiquement sur la figure 3.1. Deux populations de protons sont représentées. La première est une population de faible concentration contenant comme protons échangeables des fonctions amines (-NH) tandis que la seconde est la population majoritaire des molécules d'eau dont les atomes d'hydrogène peuvent s'échanger. En IRM, il est possible de saturer, c'est-à-dire de rendre « invisible » d'un point de vue IRM, sélectivement des protons. Il est donc possible de saturer uniquement les protons des fonctions amines (colorés en bleu en haut à gauche de la Figure 3.1). Comme ces protons s'échangent avec ceux de l'eau, des protons saturés (toujours en bleu) se retrouvent sur les molécules d'eau. La Figure 3.1 A en bas est une représentation théorique de ce qui se passe d'un point de vue IRM. Tandis qu'avant saturation, un signal faible est observé à 8,25 ppm pour les protons des amines, ce signal n'est plus visible après saturation et une diminution de l'intensité du signal de l'eau est observée. Cette diminution est due à la présence de protons qui ont été saturés sur les fonctions amines puis se sont échangés avec ceux de l'eau pour se retrouver sur cette dernière lorsque le signal a été enregistré.

Pour diverses raisons, il est indispensable de saturer le signal IRM à différentes fréquences pour pouvoir caractériser l'effet CEST. En général, plusieurs images sont enregistrées avec différentes fréquences de saturation couvrant une fenêtre spectrale entre + et - 5 ppm par rapport à la fréquence de résonance de l'eau. Ainsi pour chaque voxel de l'image, nous pouvons tracer l'intensité du signal IRM de l'eau en fonction de la fréquence de saturation (Figure 3.1 B haut). Un tel graphe est nommé spectre-Z. Ce spectre présente plusieurs traits caractéristiques. Tout d'abord, l'intensité du signal IRM est nulle lorsque la fréquence de saturation est à 0 ppm. En effet, à cette fréquence, les protons des molécules d'eau sont saturés (pour rappel, ceci équivaut à les rendre « invisible » d'un point de vue IRM) et donc l'image ne contient pas de signal. Lorsque nous sommes éloignés de cette fréquence, le signal RMN atteint un plateau correspondant à l'intensité maximale de l'image. Nous pouvons également remarquer une atténuation supplémentaire du signal à 3.5 ppm. Cette perte de signal RMN caractérise l'échange entre les fonctions amines et l'eau ; il s'agit donc de l'effet CEST. Pour quantifier cet effet

CEST, la méthode la plus simple consiste à faire l'hypothèse que le signal obtenu aux fréquences négatives ne contient aucun effet CEST et est donc le signal de référence. Une simple différence entre le signal obtenu à une fréquence négative et le même signal obtenu à la fréquence positive permet d'obtenir l'intensité de l'effet CEST, nous parlons d'une analyse par ratio d'asymétrie du transfert d'aimantation (MTR_{asym} ; Figure 3.1 B bas). L'analyse de données CEST est donc particulièrement sensible au fait que la fréquence de résonance de l'eau doit bien être à 0 Hz.

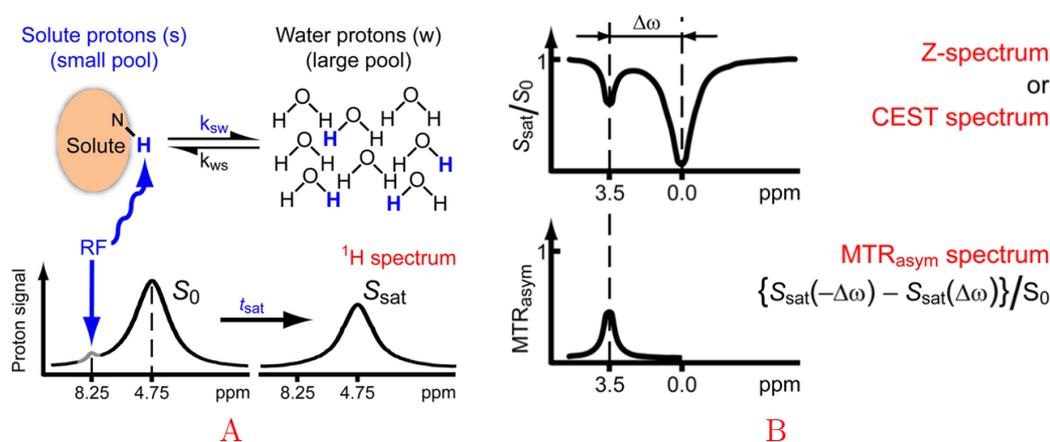


FIGURE 3.1 – Principe de l'imagerie CEST. (A) : les protons du soluté sont saturés puis transférés aux molécules d'eau Ceci se traduit sur le spectre RMN par une diminution de l'intensité du signal de l'eau. (B) : mesure du signal IRM de l'eau (S_{sat}/S_0) en fonction de la fréquence de saturation (spectre-z). La perte de signal à 3,5 ppm est caractéristique de la présence d'un proton échangeable. L'analyse du spectre-z par l'approche asymétrique est représentée en dessous du spectre-z.

3.2.2 Déterminer la fréquence de résonance de l'eau

En IRM, les fréquences de résonance sont sensibles aux inhomogénéités du champ magnétique. En fonction du tissu et de ses propriétés, de la présence de bulles d'air, d'interfaces, ... de faibles variations locales dans l'intensité du champ magnétique (se traduisant par une variation de la fréquence de résonance) ressenti par les spins peuvent exister. Or, ces variations sont en général de l'ordre de grandeur de la résolution souhaitée, de l'ordre de quelques dixièmes de ppm. Il est donc indispensable de prendre en compte ces variations locales du champ magnétique pour pouvoir obtenir un spectre Z dans lequel la fréquence de résonance de l'eau sera à la bonne valeur, c'est-à-dire 0 ppm.

Deux approches ont été décrites dans la littérature pour mesurer la fréquence de

résonance de l'eau pour chacun des voxels de l'image. Ces deux approches ne diffèrent que par la méthode d'analyse, les données expérimentales étant identiques. Pour déterminer la fréquence de résonance de l'eau, une expérience CEST est enregistrée mais en adaptant les conditions. Tout d'abord, le spectre Z n'est enregistré que sur les fréquences proches de celle de l'eau, soit entre $-$ et $+$ 1 ppm, voire moins. Ensuite, les conditions de saturation sont adaptées pour n'observer sur le spectre Z que les effets de la saturation directe de l'eau et donc aucun effet de l'échange chimique. Ces conditions sont atteintes en général pour des saturations courtes et de faibles puissances. Pour ces données, deux approches ont été décrites :

Par maximum de symétrie

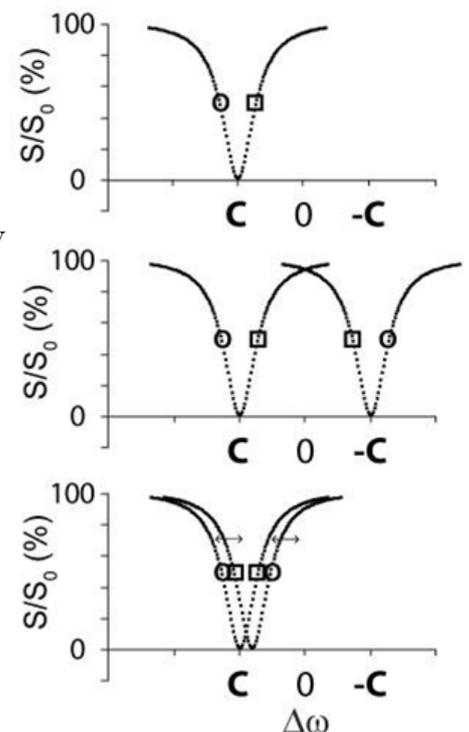
Le spectre Z de la saturation directe de l'eau doit être un spectre symétrique avec pour minimum la fréquence de résonance de l'eau que nous cherchons à mesurer. La première approche consiste donc à rechercher la fréquence permettant d'obtenir la meilleure symétrie du spectre Z. Cette approche est connue sous le nom de "WATER Saturation Shift Referencing" (WASSR) [1].

D'un point de vue mathématique, la recherche du maximum de symétrie de la fonction consiste à résoudre le problème d'optimisation suivant :

$$\begin{cases} MSCF = \underset{C}{\operatorname{argmin}} \|S(\omega_i) - S^{\sim}(2C - \omega_i)\|_2 \\ \omega_{(1)} \leq 2C - \omega_i \leq \omega_{(N)} \end{cases}$$

- MSCF : maximum-symmetry center frequency
- $S(\omega_i)$: Le signal IRM enregistré à la fréquence ω_i
- N : Le nombre de point de notre échantillon
- $S^{\sim}(2C - \omega_i)$: le signal reflété et interpolé
- C : Estimé la fréquence du centre de notre signal original

L'estimation de la fréquence de résonance de l'eau revient à estimer le minimum de la fonction MSCF pour garantir la symétrie de la fonction. Le problème se résout par la méthode de Nelder-Mead (Algorithme de simplex qui s'applique aux problèmes d'optimisation non linéaires).



Par ajustement d'un modèle

Le spectre Z d'un type de saturation peut facilement être modélisé par une Lorentzienne [6-8]. Il a donc été proposé d'ajuster le spectre Z de la saturation directe de l'eau avec le modèle de Mulkern-Williams :

Dans cette méthode on cherche à ajuster un modèle permettant de modéliser le lien entre deux variables (les fréquences et leurs images de signal) décrivant les données initiales par une fonction de 3 paramètres (f, a, l) permettant de prévoir la valeur du signal en fonction de n'importe quelle fréquence, pour objectif dans notre problème de prévoir la fréquence de résonance de l'eau. On utilisera pour cela l'algorithme de Liu [6] basé sur l'ajustement du modèle de Mulkern-Williams :

$$M(\omega) = \frac{a}{1 + \frac{l}{(\omega - f)^2}}$$

avec :

- f : Fréquence du centre d'asymétrie maximum
- a : Amplitude du signal au décalage de fréquence maximal
- l : Largeur de raie
- $M(\omega)$: le signal IRM enregistré avec une saturation à la fréquence ω
- ω : Fréquence du spectre Z

Le paramètre f correspond à la fréquence de résonance de l'eau dans le voxel étudié.

3.3 Quelques exemples d'utilisation de l'IRM CEST

Les premières applications de l'IRM CEST ont été réalisées lors d'études cliniques ou précliniques pour caractériser, en général, des pathologies. Les principales fonctions d'intérêts sont les fonctions hydroxyles (-OH) permettant de caractériser soit les sucres soit le cartilages, les fonctions amines (-NH₂) et guanidyles (=NH) pour imager des métabolites et les fonctions amides (CO-NH) des macromolécules comme indicateur du pH.

L'IRM CEST a démontré sa pertinence pour l'évaluation quantitative et la cartographie des protéoglycanes dans les tissus cartilagineux en évaluant l'échange chimique de protons saturables avec les fonctions hydroxyles (c'est-à-dire autour de 1,0 ppm) des molécules de glycosaminoglycanes (GAG) dans des situations physiologiques et pathologiques. En outre, il a été démontré que l'IRM CEST est

sensible aux variations de pH, révélant indirectement des informations sur le changement métabolique en réponse à l'hypoxie. Plusieurs études ont démontré que les variations de pH ont un impact sur le taux d'échange chimique des fonctions guanidyle et amide. La modification du taux d'échange chimique en fonction du pH entraîne une variation de l'intensité du CEST à des fréquences d'environ 2,0 et 3,5 ppm pour le CEST du guanidyle et du transfert de protons de l'amide (APT), respectivement. Par conséquent, la combinaison du guanidyl et de l'APT CEST a été proposée comme une méthode très sensible pour explorer l'acidification du pH extracellulaire dans les tumeurs. [7]

Des applications de l'IRM CEST commence à apparaitre sur des thématiques agroalimentaires. Nous pouvons par exemple citer l'imagerie de l'asparagine dans la prune [4] ou la caractérisation des métabolites de la tomate [5].

OBJECTIF DU STAGE

La construction des images IRM CEST dépend de la caractérisation de la fonction MTR_{asym} . Or, cette dernière étant basée sur une analyse d'asymétrie, il est critique de bien positionner son axe. En d'autres termes, de déterminer correctement la fréquence de résonance de l'eau. Le but de mon travail est donc (1) d'optimiser et comparer les méthodes permettant de mesurer la fréquence de résonance de l'eau et (2) d'estimer les incertitudes sur les mesures de l'effet CEST.

Pour estimer la fréquence de résonance de l'eau, deux approches seront comparées : la recherche du maximum de symétrie et l'ajustement des données par un modèle.

Grâce à mon premier travail, je connaîtrai l'incertitude sur la fréquence de résonance de l'eau. J'évaluerai donc l'incertitude introduite sur la mesure de l'effet CEST à cause de l'incertitude sur la valeur de la fréquence de résonance de l'eau. Ce travail sera réalisé sur les différentes fonctions d'intérêt.

MATÉRIELS & MÉTHODES

Les données d'IRM CEST ont été acquises avant mon arrivée en stage sur des modèles animaux présentant un chondrosarcome, un type de cancer du cartilage. Le protocole d'enregistrement des données consistait en : réaliser une image pour localiser la tumeur et choisir une coupe puis obtenir les images permettant de (1) corriger la fréquence de résonance de l'eau et (2) obtenir le contraste CEST. La taille des images est de 64x64 points. Le jeu de données permettant de corriger la fréquence de l'eau contient 102 images avec des saturations comprises entre + et - 5 ppm. Pour le contraste CEST, 102 images sont prises en compte couvrant une gamme de fréquence allant de - à + 5 ppm. Toutes les images sont normalisées par rapport à l'intensité du signal obtenu avec une saturation à + 20 ppm, fréquence à laquelle aucun effet d'échange n'est attendu. Les images obtenues au format constructeur sont converties en Nifti. Les images Nifti avaient 5 dimensions : x,y,z puis une dimension temps ensuite les différentes fréquences de saturation. Dans le cas de mes données, la dimensions z (coupe) et temps étaient de 1.

Les données ont été analysées sous Matlab19b à partir de codes déjà écrit. Ces codes ont été modifiés pour répondre à mes besoins.

Numériquement, les données CEST (resp. WASSR) sont regroupées pour n'avoir qu'une matrice de 3 dimensions (CEST $\in \mathcal{M}_{n,m,p}(\mathbb{R})$ (resp. WASSR $\in \mathcal{M}_{n,m,q}(\mathbb{R})$), où chaque pixel $[i, j]$ présente un signal IRM pour p (resp. q) fréquences.

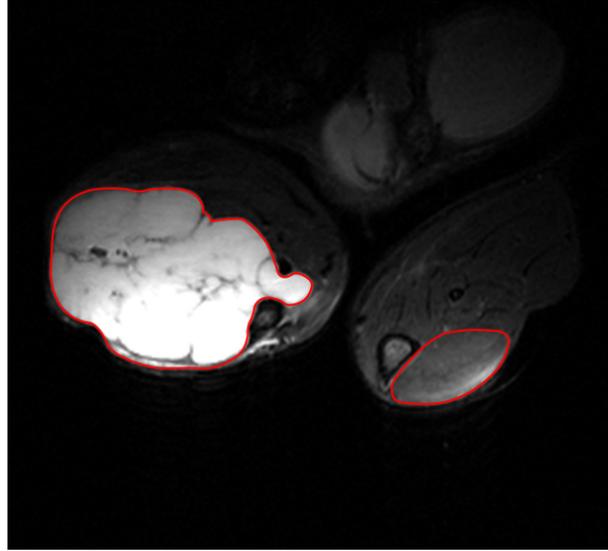


FIGURE 5.1 – représente l'image anatomique de la coupe qui sera étudiée tout au long de mon rapport. En hypersignal apparaît la tumeur sur une patte. La muscle de la seconde patte est utilisé comme tissu contrôle. Pour analyser uniquement les voxels d'intérêts en CEST, deux régions d'intérêts sont définis en rouge sur la figure.

L'image ci-dessus présente deux ROI (Region Of Interest), d'une coupe sur les genoux d'une souris, le ROI de droite représente le muscle de la souris, et celui de gauche représente le genou sur lequel la tumeur osseuse de chondrosarcome a été injectée.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

La quantification de l'effet CEST est sensible au bon positionnement de la fréquence de résonance de l'eau. Il est donc primordial d'avoir une méthode efficace pour mesurer la fréquence de l'eau, de pouvoir estimer l'incertitude sur la mesure et également de pouvoir détecter rapidement des voxels pour lesquels il pourrait y avoir un problème. Dans cette première partie, je vais donc améliorer et comparer les deux approches permettant de mesurer la fréquence de résonance de l'eau. Actuellement, pour détecter les voxels pouvant poser problème, une image présentant la fréquence pour laquelle le signal minimal est obtenu sur les données CEST était tracée (Figure 6.1). Dans le cas idéal, tous les voxels devraient avoir une valeur proche de 0. Sur la Figure 6.1, nous pouvons remarquer qu'un grand nombre de voxels présente des valeurs supérieures à 50 Hz, supérieure à la résolution expérimentale. La question est donc de savoir s'il est possible de corriger ces erreurs grâce à l'amélioration de la méthode permettant d'analyser la fréquence de résonance de l'eau.

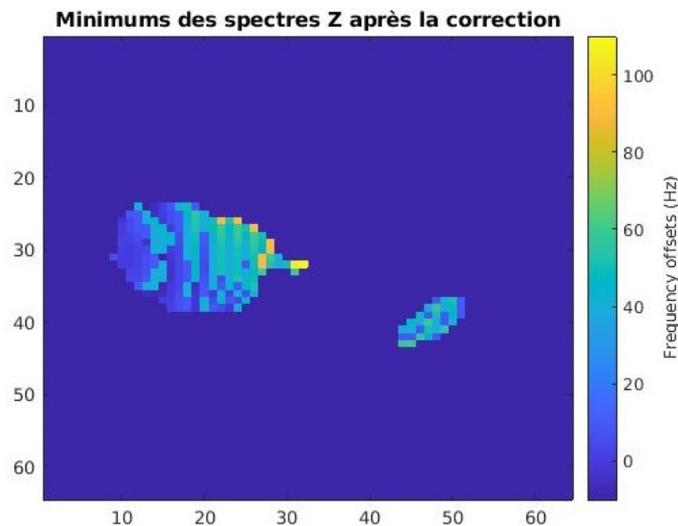


FIGURE 6.1 – Image représentant les minimums des données CEST après la correction des données par la fréquence de résonance de l'eau

6.1 Mesure de la fréquence de résonance de l'eau

Les données WASSR sont exploitées pour obtenir la fréquence de résonance de l'eau. Le décalage de fréquence obtenu peut ensuite être appliqué sur les données CEST pour corriger le décalage du spectre Z par rapport au 0. Le décalage du spectre Z des données CEST consiste à soustraire la fréquence de résonance de l'eau des valeurs d'abscisses des spectres Z associé à chaque pixel.

6.1.1 Recherche de la fréquence de résonance de l'eau par maximum de symétrie

Pour pouvoir estimer le maximum de symétrie du spectre Z , il est indispensable d'augmenter la résolution fréquentielle des spectres Z . Ceci passe donc par une interpolation des données. Cette méthode consiste à faire une augmentation du nombre de points de notre échantillon (passer d'un échantillonnage de 50Hz à un échantillonnage de 1Hz) qui nous permet d'avoir 50 fois plus de points prédits par un polynôme de degré aussi grand que nécessaire, pour estimer localement l'équation représentant la courbe afin de déterminer les valeurs entre les échantillons. Nous utiliserons une interpolation par un spline cubique :

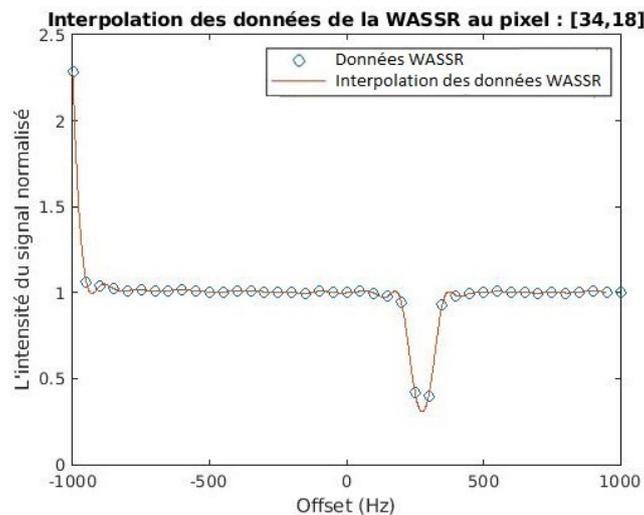


FIGURE 6.2 – Exemple de l'interpolation des données WASSR, les ronds bleus sont les données expérimentales tandis que la courbe rouge est l'interpolation avec un point tous les Hz.

Après avoir créé plus de points dans notre échantillon, on considère que la

fréquence de résonance de l'eau dans un voxel est la fréquence correspondant à l'argmin de la fonction de symétrie présentée en 3.2.2.

Le signal observé $S(\omega)$, est réfléchi (image miroir) par rapport à la fréquence de l'eau trouvée expérimentalement. Nous minimisons ensuite l'erreur quadratique moyenne entre les intensités mesurées (originales) et les intensités interpolées par spline cubique de la courbe réfléchi, avec le système suivant :

$$\begin{cases} MSCF = \underset{C}{\operatorname{argmin}} \|S(\omega_i) - S^{\sim}(2C - \omega_i)\|_2 \\ \omega_{(1)} \leq 2C - \omega_i \leq \omega_{(N)} \end{cases}$$

Avec :

C : La fréquence centrale estimée de la courbe d'origine

Le résultat est une carte présentant le décalage de la fréquence de résonance de l'eau par rapport à 0, aussi appelée carte B_0 . Ces valeurs sont stockées sous la forme d'une matrice de dimensions similaires à celle de l'image IRM. Cette carte est représentée sur la figure 6.3.

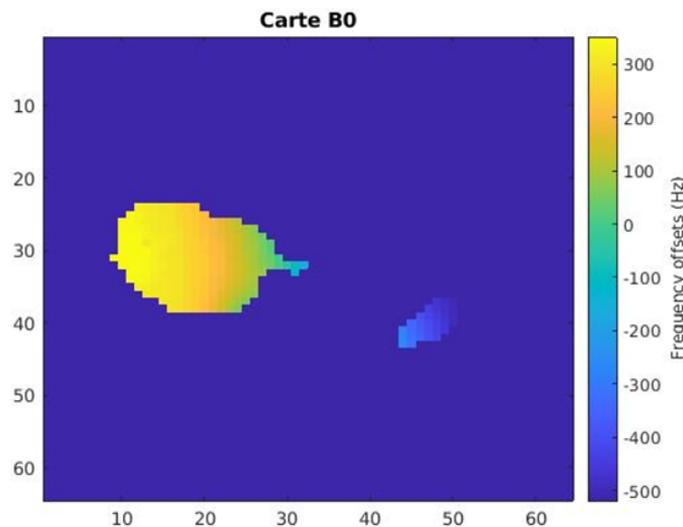


FIGURE 6.3 – Carte B_0 obtenue à partir de la recherche de symétrie.

La qualité de l'estimation de la fréquence de résonance de l'eau se fait par la vérification de 2 points :

1. La carte B_0 doit présenter des valeurs continues.
2. La fonction MSCF doit avoir un minimum unique.

Sur la Figure 6.3, nous n’observons pas de discontinuité sur l’image ce qui laisse supposer que le premier critère est rempli. L’évaluation de la fonction MSCF doit se faire voxel par voxel. La Figure 6.4 illustre la fonction sur 1 voxel particulier. Nous n’avons pas remarqué de voxel pour lequel la fonction MSCF ne présenterait pas une forte convexité.

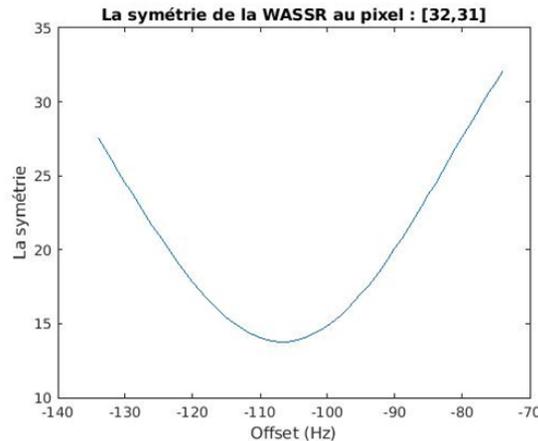


FIGURE 6.4 – Exemple de la fonction de symétrie MSCF pour le pixel [32,31] sur un intervalle d’amplitude 60 Hz centré sur le minimum de la fonction.

6.1.2 Recherche de la fréquence de résonance de l’eau par un ajustement des données

Une approche parallèle à la recherche de symétrie consiste à ajuster un modèle de Mulkern-Williams sur le spectre Z de l’eau. Pour rappel (3.2.2), le modèle est le suivant :

$$M(\omega) = \frac{a}{1 + \frac{t}{(\omega - f)^2}}$$

Pour ajuster ce modèle, la fonction ‘lsqcurvefit’ de Matlab est utilisée. En plus de retourner la valeur des paramètres, nous pouvons récupérer dans cette fonction les incertitudes sur chacun d’eux. L’incertitude est obtenue à partir de la fonction ‘nlparci’ sur Matlab basée sur la matrice jacobienne.

L'ajustement des données a été initialement réalisé avec tous les points expérimentaux disponibles et avec les conditions suivantes :

◦ *Initialisation* :

$f_1 = f_m$ avec f_m la fréquence du minimum des données initiales

$a_1 = 1$

$l_1 = 300$

◦ *Les bornes inférieures et supérieures des coefficients* :

$f_m - 100 \leq f_1 \leq f_m + 100$

$0.8 \leq a_1 \leq 1.2$

$1 \leq l_1 \leq 2000$

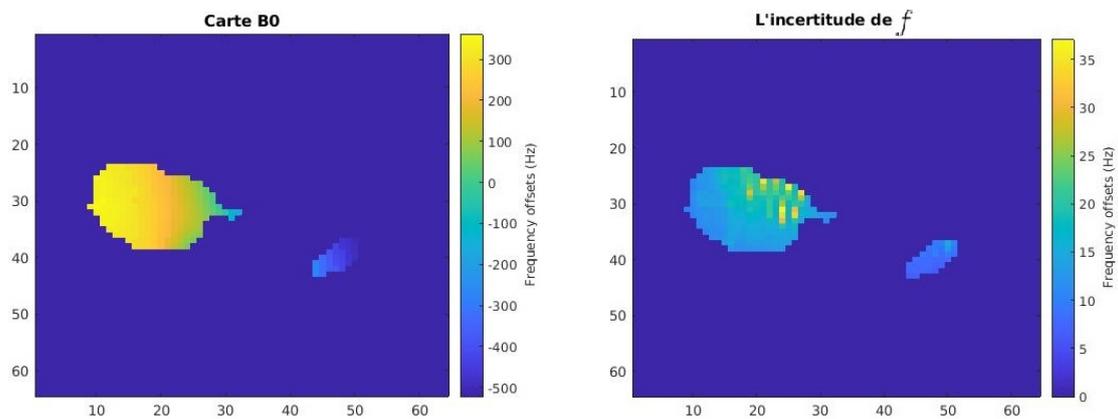


FIGURE 6.5 – La figure à gauche présente la carte B_0 obtenue par la méthode de l'ajustement : la fréquence de résonance de l'eau correspondant à la valeur f (premier coefficient du modèle). La figure à droite présente la carte des incertitudes sur f .

Les cartes B_0 ainsi que de l'incertitude sur les valeurs sont représentées sur la Figure 6.5. Nous pouvons remarquer que la carte B_0 est là encore continue. En revanche, sur la carte des incertitudes, nous pouvons remarquer que certains voxels présentent des incertitudes fortement élevées voire même un intervalle de confiance qui est supérieur à la résolution fréquentielle qui est de 50 Hz.

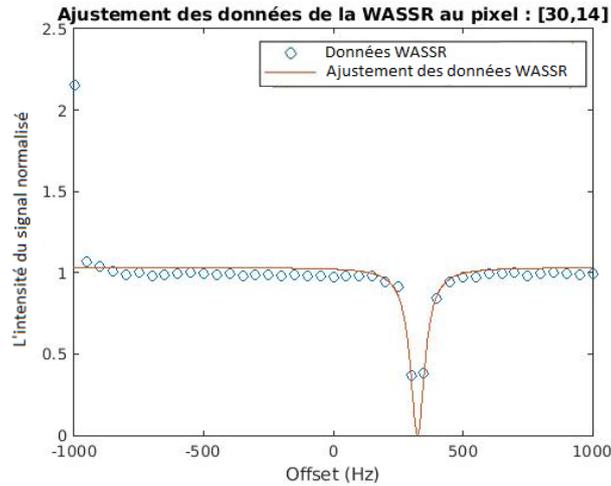


FIGURE 6.6 – Exemple d’ajustement des données WASSR.

La Figure 6.6 représente l’ajustement sur un des voxels présentant une incertitude élevée. Nous pouvons remarquer que la zone d’intérêt, c’est-à-dire le creux dans le spectre z , est plutôt bien ajusté mais que, à cause d’une mauvaise normalisation, le reste du spectre est moins bien ajusté. Dans ce modèle, trois paramètres sont ajustés. Or, les incertitudes sur chacun des paramètres ne sont pas indépendantes les uns des autres. C’est probablement la forte incertitude sur l’intensité du signal IRM qui entraîne une incertitude élevée sur le décalage de la fréquence de l’eau.

Pour dépasser cette limitation, j’ai décidé de réaliser un 2^{ème} ajustement mais en limitant les points utilisés à ceux se situant à proximité du creux du spectre Z . Les résultats du premier ajustement sont ainsi utilisés pour (1) déterminer la position du creux et (2) initialiser les paramètres de ce 2^{ème} ajustement. Seuls les points expérimentaux situés à $f_1 \pm 400$ Hz sont conservés.

◦ *Initialisation du 2^{ème} ajustement :*

$$f_2 = f_1$$

$$a_2 = a_1$$

$$l_2 = l_1$$

◦ *Les bornes inférieures et supérieures des coefficients sont :*

$$f_1 - 100 \leq f_2 \leq f_1 + 100$$

$$a_1 - 0.3 \leq a_2 \leq a_1 + 0.3$$

$$l_1 - 250 \leq l_2 \leq l_1 + 250$$

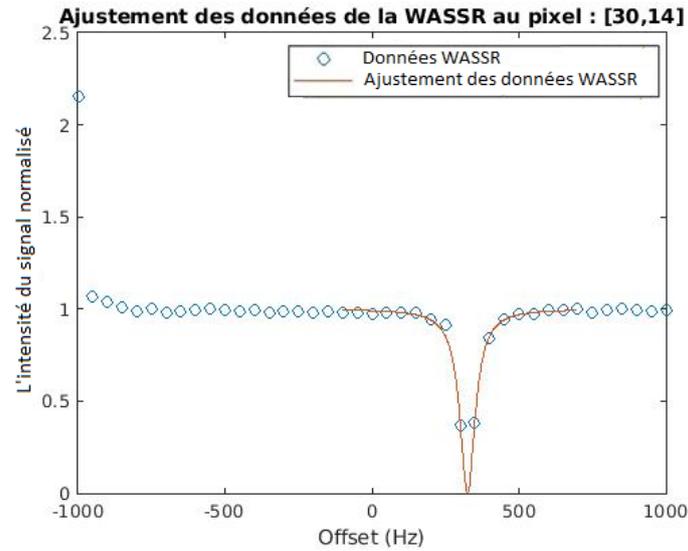


FIGURE 6.7 – Exemple du 2^{ème} ajustement des données WASSR

La figure 6.8 représente la carte B_0 ainsi que l'incertitude sur la détermination du décalage de fréquence. La carte de B_0 est proche de celle présentée Figure 6.5. Nous pouvons remarquer la continuité des valeurs. En revanche, la carte des incertitudes présente des valeurs beaucoup plus faibles qu'après un unique ajustement avec un intervalle de confiance maximal inférieur à 10 Hz et aucun point aberrant ;

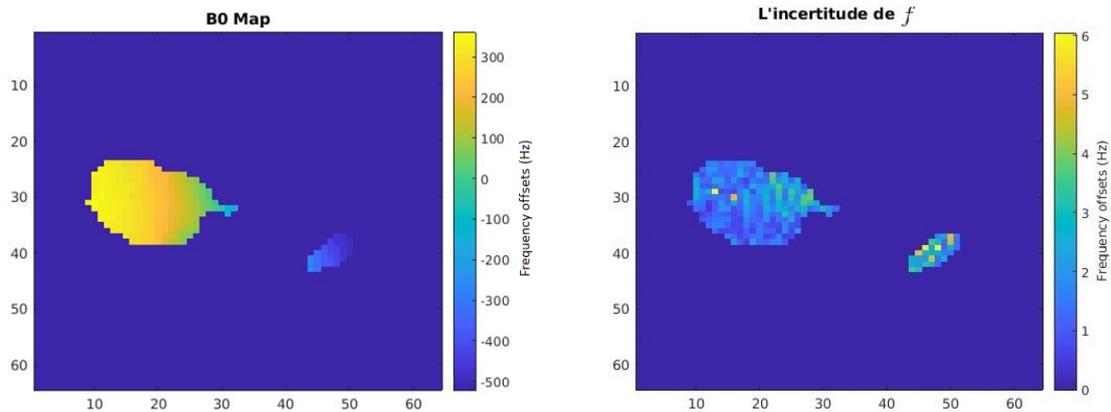


FIGURE 6.8 – La figure à gauche présente la carte B_0 obtenue par la méthode de l'ajustement : la fréquence de résonance de l'eau correspondant à la valeur f (premier coefficient du modèle). La figure à droite présente la carte des incertitudes produites par le modèle sur chaque pixel.

6.1.3 Comparaison des deux méthodes permettant de déterminer la fréquence de résonance de l'eau

La Figure 6.9 représente la différence entre la carte B_0 obtenue par maximum de symétrie et celle obtenue par ajustement des données. Nous pouvons remarquer que la plupart des valeurs entre les deux méthodes sont très proches puisque la différence est en général comprise entre ± 10 Hz. Bien que ce résultat était attendu, il était important de le confirmer. L'approche par ajustement présente l'avantage de pouvoir estimer l'incertitude de la valeur de la fréquence de résonance de l'eau. Ce paramètre peut à la fois servir d'indicateur pour détecter rapidement un voxel présentant un problème mais également être pris en compte dans le recalage du spectre Z et dans la quantification de l'effet CEST. C'est donc l'analyse des données par ajustement qui sera préférée.

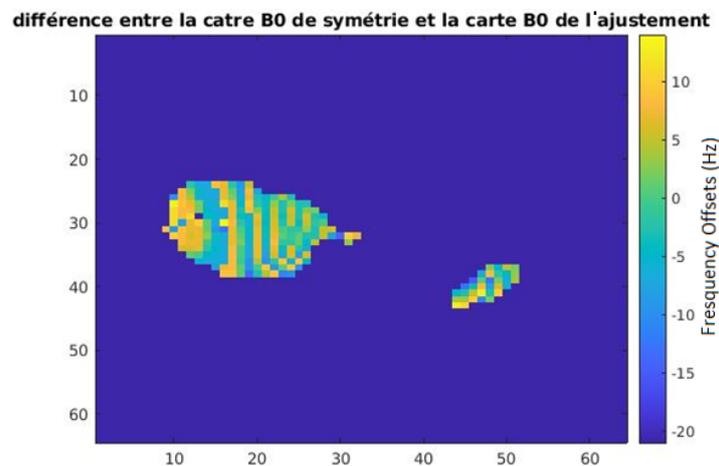


FIGURE 6.9 – Présentation de la différence entre les 2 matrices constituant la carte B_0 obtenue par la méthode du maximum de symétrie et celle obtenue par la méthode d'ajustement du modèle

6.2 Correction des spectres CEST et estimation de l'effet CEST

6.2.1 Correction des fréquences des spectres Z dans les expériences CEST

Maintenant que le travail d'optimisation de la mesure de la fréquence de résonance de l'eau a été réalisé et que j'ai pu vérifier que les résultats étaient corrects

sur l'ensemble des voxels, je vais m'intéresser à la correction des fréquences de résonance dans l'expérience CEST.

En effet, le décalage de la fréquence de l'eau déterminé dans les parties précédentes va également se retrouver sur les spectres Z de l'expérience CEST. Il faut donc décaler chaque voxel de l'image par la valeur négative de la fréquence de l'eau déterminée précédemment. Ainsi, le minimum du spectre Z devrait se retrouver à 0.

Par manque de temps, je n'ai pas optimisé la manière de déterminer l'efficacité de la correction de la fréquence. La Figure 6.10 représente donc la fréquence pour laquelle le signal minimal est obtenu après avoir corrigé la fréquence de résonance de l'eau (même approche que la figure 6.1 précédente). Idéalement, les valeurs devraient être proche de 0. Nous pouvons remarquer sur la carte qu'il existe toujours des décalages qui peuvent être importants. Cependant, grâce à mon travail, je peux affirmer que ces décalages ne sont pas dus à une mauvaise estimation de la fréquence de résonance de l'eau. Les spectres Z de l'expérience CEST ne présentant pas d'anomalies particulières, il est probable que le champ magnétique local à légèrement varié entraînant ce léger décalage. Cette hypothèse est d'autant plus probable que les fortes variations sont observées dans des régions proches.

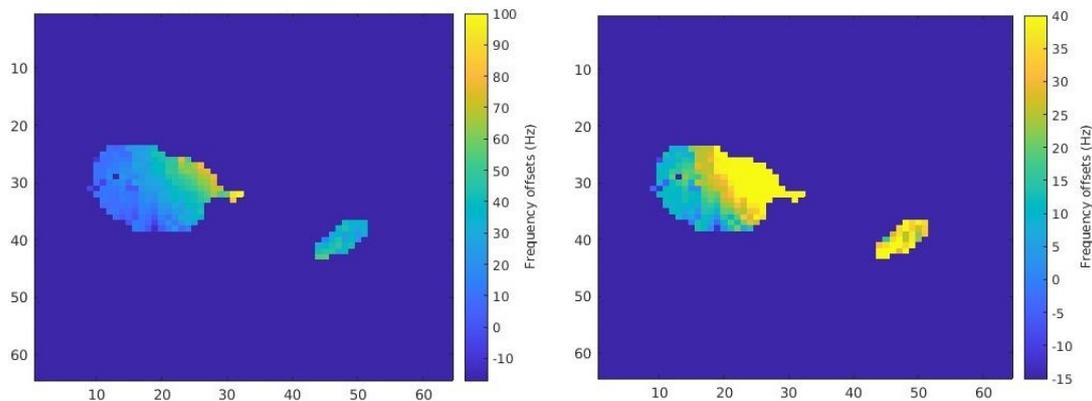


FIGURE 6.10 – Image représentant les minimums des données CEST après la correction des données par la fréquence de résonance de l'eau retrouvée par la méthode de l'ajustement. L'image à droite à une échelle réduite sur l'intervalle $[-15,45]$ par rapport à celle de gauche.

Nous pouvons également évaluer l'influence de ce travail d'optimisation en comparant la carte précédente avec celle obtenue initialement. La Figure 6.11 représente la différence de ces 2 cartes, qui nous permet de résumer l'amélioration que nous avons pu avoir grâce à l'approche par ajustement. On remarque que les fré-

quences de résonance de l'eau ont été corrigées par des valeurs qui sont en moyenne $\sim 25\text{Hz}$ et qui arrive au maximum aux environs de 40 Hz . Ces erreurs pourraient être encore plus diminuée en prenant en compte les incertitudes sur l'estimation de la fréquence de résonance de l'eau.

Même si ce travail n'a pas permis de réaligner complètement les données, j'ai choisi de continuer mon travail en évaluant quelle importance a l'incertitude sur la quantification du CEST.

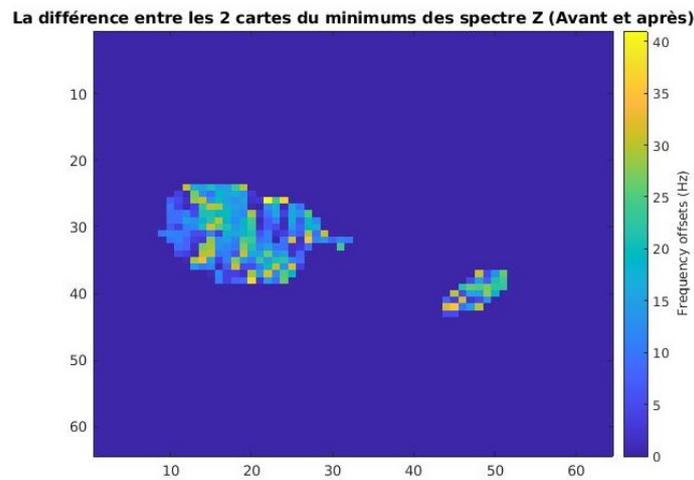


FIGURE 6.11 – Différence des deux cartes des minimums des données CEST (avant et après l'analyse)

6.2.2 Quantification de l'effet CEST et estimation des erreurs dues aux incertitudes

Pour quantifier l'effet CEST, j'ai utilisé l'approche par asymétrie. Dans cette approche, le signal IRM obtenu aux fréquences positives (contenant l'effet CEST) est soustrait à celui obtenu aux fréquences positives (ne contenant aucun effet d'échange). Pour les 3 fonctions d'intérêt, Hydroxyles, Guanidyles et Amides, l'intensité du signal CEST est estimée en calculant l'aire sous la courbe de la fonction dans les intervalles suivants (Figure 6.12) :

Hydroxyles	:	[10 Hz , 750 Hz]
Guanidyles	:	[830 Hz , 1165 Hz]
Amides	:	[1680 Hz , 1890 Hz]

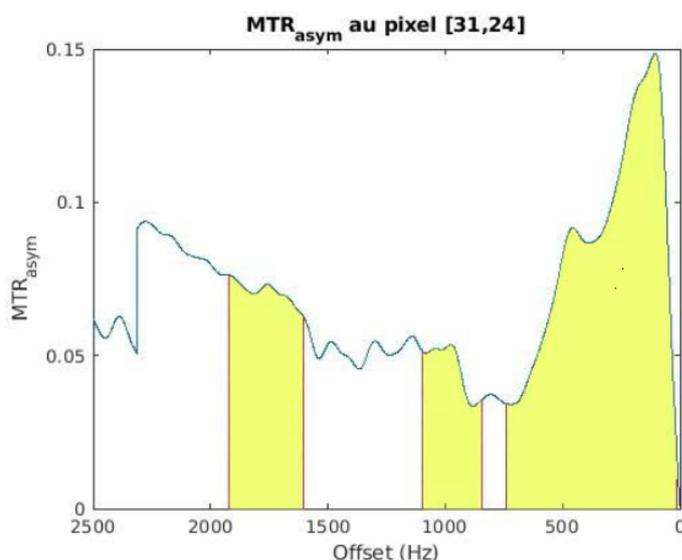


FIGURE 6.12 – Illustration du spectre MTR_{asym} sur un voxel. En fonction de la fréquence, l'effet CEST sera dû à une fonction chimique spécifique.

Quantifier l'effet CEST par MTR_{asym} rend la mesure fortement dépendante au recalage de la fréquence de résonance de l'eau. Or, il existe une incertitude sur la valeur de décalage de ces fréquences (résultats de la partie précédente). J'ai décidé de quantifier l'incertitude qu'il existait sur l'estimation de l'effet CEST en prenant en compte l'incertitude sur la mesure de la fréquence de résonance de l'eau. Ceci revient à :

$$Incertitude\ AUC = \frac{|AUC(f_r - incert) - AUC(f_r)| + |AUC(f_r) - AUC(f_r + incert)|}{2}$$

- AUC(x) : Aire sous la courbe calculée lorsque le spectre Z a été corrigé (translaté) d'une valeur x.
- f_r : fréquence de résonance de l'eau obtenue par le modèle.
- incert : Valeur de l'incertitude obtenue sur l'estimation de la fréquence de résonance de l'eau.

La Figure 6.13 représente pour chacun des groupements d'intérêt, à gauche, les AUC obtenues lorsque le spectre Z est corrigé de la valeur nominale. Et à droite, l'incertitude due aux potentiels décalage de la fréquence de résonance de l'eau. Nous pouvons remarquer que ces incertitudes sont négligeables pour les fonctions guanydils et amides (1 %). En revanche, elles sont plus élevées pour les fonctions

hydroxyles (5-10 %). Une des hypothèses permettant d'expliquer cette plus forte erreur réside dans le fait que les fonctions hydroxyles sont quantifiées aux environ de 1 ppm, c'est-à-dire, proche de la fréquence de résonance de l'eau. Aussi, à cette fréquence, la saturation directe de l'eau est toujours présente (le spectre Z présente une pente élevée) et une petite erreur dans le recalage du signal entraîne une forte erreur dans l'estimation de l'aire.

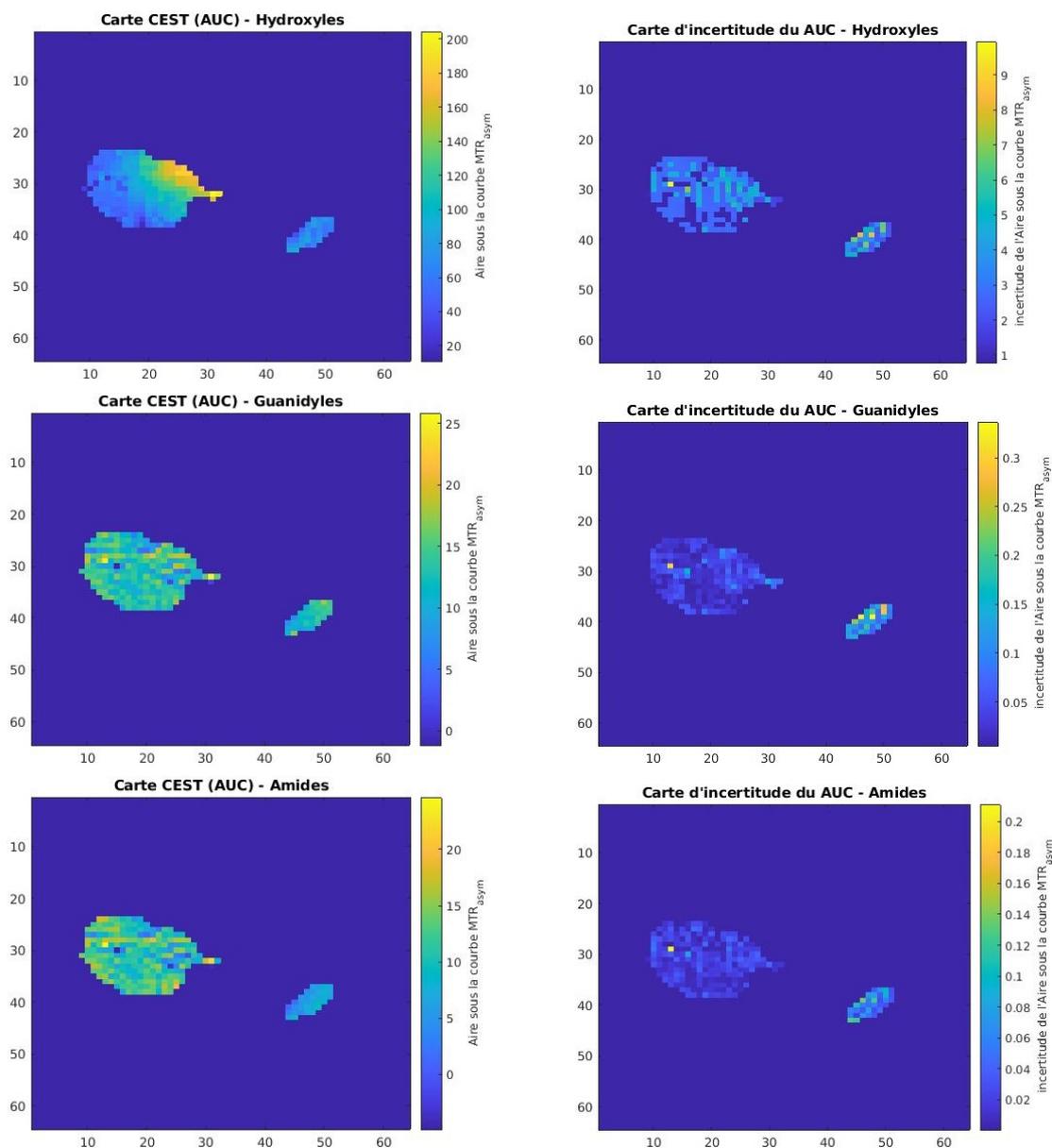


FIGURE 6.13 – Les images à gauche représente les valeurs de l’effet CEST lorsque le spectre Z est corrigé de la valeur trouvée lors de l’ajustement pour la fréquence de résonance de l’eau. Les images à droite représentent l’incertitude sur la mesure de l’effet CEST. Pour obtenir cette valeur, le spectre Z a été corrigé de la fréquence de résonance de l’eau \pm son incertitude puis l’effet CEST a été recalculé.

CONCLUSION

L'objectif de ce travail était d'améliorer la mesure de la fréquence de résonance de l'eau. Cette étape, souvent sous décrite dans la littérature, est critique pour l'analyse des images d'IRM CEST. En effet, toutes les analyses sont effectuées en se référant à cette fréquence de résonance de l'eau et une erreur sur celle-ci pourra fausser l'ensemble des images CEST et leur interprétation.

Les deux méthodes décrites dans la littérature pour mesurer la fréquence de résonance de l'eau ont été mise en œuvre et comparées. J'ai démontré que la méthode d'ajustement permettait à la fois de mesurer la fréquence de résonance de l'eau mais également d'estimer l'incertitude sur cette mesure. Grâce à mon travail d'optimisation, l'intervalle de confiance sur la fréquence de résonance de l'eau a été diminué à une dizaine d'Hertz.

Je me suis ensuite intéressé à l'influence de cette incertitude sur la quantification de l'effet CEST. J'ai démontré que la quantification de l'effet CEST des fonctions hydroxyles était beaucoup plus sensible à cette erreur que les deux autres groupements chimiques. Ceci s'explique par la fréquence de détection des fonctions hydroxyles qui est proche de celle de l'eau.

Par manque de temps, je n'ai pas développé d'outils permettant de prendre en compte l'incertitude de la fréquence de résonance de l'eau sur les analyses CEST. Ceci sera un des travaux à réaliser au cours du mois de stage qu'il me reste. Mon second travail sera d'introduire mes avancées dans le code servant à analyser les images CEST.

Ce travail dans un laboratoire de recherche public m'a montré comment les mathématiques pouvaient être appliquées à l'analyse d'images. J'ai également réalisé les larges compétences nécessaires pour mener à bien un projet scientifique. Ce travail implique des biologistes pour la mise en place des modèles animaux et la connaissance de la pathologie, des physiciens et chimistes pour la mise en œuvre de l'imagerie et enfin des programmeurs et mathématiciens pour analyser les images.

Bibliographie

- [1] Kim, M., Gillen, J., Landman, B.A., Zhou, J., and van Zijl, P.C.M. (2009). Water saturation shift referencing (WASSR) for chemical exchange saturation transfert (CEST) experiments. *Magn. Reson. Med.* 61, 1441-1450.
- [2] van Zijl, P.C.M., and Yadav, N.N. (2011). Chemical Exchange Saturation Transfert (CEST) : what is in a name and what isn't? *Magn. Reson. Med. Off J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 65,927-948.
- [3] Zhou, J., Heo, H.-Y., Knutsson, L., van Zijl, P.C. and Jiang, S. (2019), APT-weighted MRI : Techniques, current neuro applications, and challenging issues. *J. Magn. Reson. Imaging*, 50 : 347-364.
- [4] Podda, R., Delli Castelli, D., Digilio, G., Gullino, M. L., Aime, S. (2015). Asparagine in plums detected by CEST-MRI. *Food Chemistry*, 169(1-4). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.041>
- [5] Pagés, G., Deborde, C., Lemaire-Chamley, M., Moing, A., Bonny, J.-M. (2021). MRSI vs CEST MRI to understand tomato metabolism in ripening fruit : is there a better contrast ? *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 413(5), 1251-1257. [10.1007/s00216-020-03101-w](https://doi.org/10.1007/s00216-020-03101-w)
- [6] Liu G, Gilad AA, Bulte JW, van Zijl PC, McMahon MT. High-throughput screening of chemical exchange saturation transfer MR contrast agents. *Contrast Media Mol Imaging*. 2010 ;5(3) :162-170. doi :10.1002/cmml.383
- [7] Roxane Autissier, Leslie Mazuel, Elise Maubert, Jean-marie Bonny, Philippe Auzeloux, et al.. Simultaneous proteoglycans and hypoxia mapping of chondrosarcoma environment by frequency selective CEST MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, Wiley, In press.
- [8] Zaiss M, Schmitt B, Bachert P. Quantitative separation of CEST effect from magnetization transfer and spillover effects by Lorentzian-line-fit analysis of z-spectra. *J Magn Reson*. 2011 Aug ;211(2) :149-55.