

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **21 mars 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur NAEGEL Antoine**

Titre de la thèse : « *Développement et optimisation d'approches spectroscopiques multi-noyaux (1H, 31P) combinées à des techniques d'IRM avancées pour l'exploration non-invasive du muscle squelettique in vivo* »



Résumé

Cette thèse propose des développements méthodologiques jusqu'à leurs applications sur sujets sains et patients dans le domaine de la Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (SRM) du métabolisme énergétique et lipidique du muscle squelettique. Nous avons travaillé plus précisément sur la spectroscopie du phosphore 31 (SRM-31P) qui permet de suivre, de façon non invasive, le métabolisme énergétique et les variations de concentrations de métabolites phosphorylés lors d'exercices physiques, offrant des informations pertinentes sur la capacité mitochondriale et oxydative du muscle. Nous avons également examiné le métabolisme lipidique, en utilisant conjointement la SRM, l'IRM et l'Imagerie Spectroscopique par Résonance Magnétique Nucléaire (ISRM) du 1H, qui enrichit cette analyse au niveau microstructural. Un des enjeux principaux auquel s'est attelée cette thèse fut de faciliter le transfert de développements de séquences de spectroscopie en contexte clinique; et ainsi de fournir des informations précieuses sur la biochimie des tissus -complémentaires de l'IRM lors de l'étude de troubles musculaires.

Le manuscrit détaille des avancées méthodologiques en SRM-31P et ISRM-1H, de leur conception à leurs applications cliniques, dans un environnement à 3T. La première partie du manuscrit rappelle les connaissances clés de l'anatomie et de la physiologie du muscle squelettique, ainsi que sur les techniques de SRM et d'IRM et présente l'état de l'art et les explorations du muscle squelettique associées rapportées dans la littérature.

La deuxième partie décrit séquentiellement les contributions originales de la thèse au domaine:

Le 1er chapitre présente le développement d'une méthode de contrôle qualité pour les données SRM-31P, incorporant l'aspect dynamique de l'acquisition. Cette méthode est illustrée dans deux articles : le premier sur l'implémentation du système de score de contrôle qualité (Quality Control Score QCS), et le second sur l'application du QCS dans deux contextes cliniques associant une fatigue musculaire : celle liée à la sclérose en plaques et celle liée à l'infection à la COVID19. L'étude clinique montre l'impact significatif du QCS sur la puissance statistique et sur la mise en évidence d'altération du métabolisme énergétique dans ces deux cohortes (au regard de deux cohortes de référence appariées selon l'âge et le sexe), et publie les résultats des marqueurs SRM sur ces patients.

Le 2e chapitre explore l'impact d'une restriction calorique drastique (jeûne long de 12 jours) sur le muscle squelettique en utilisant la SRM-31P (incluant la méthode QCS), couplée à des techniques de SRM-1H et d'IRM par encodage du déplacement chimique (Chemical Shift Encoding CSE-MRI) pour examiner les réserves énergétiques lipidiques, ainsi qu'associée à des mesures de force (Maximum Voluntary Contraction MVC), de relaxométrie (T2) et de volume musculaire. Cette étude approfondie du muscle squelettique conclut à une absence d'altération du métabolisme musculaire et met en évidence des adaptations de celui-ci au jeûne de longue durée. L'élaboration de l'étude a également permis de scruter ces comportements en fonction du genre et de l'âge.

Les deux derniers chapitres (3 et 4) se focalisent sur l'ISRM-1H à encodage spiralé pour l'étude des lipides dans le muscle squelettique. Le chapitre 3 traite des artefacts liés à l'usage d'entrelacements temporels pour l'exploration haute résolution (spatiale et spectrale) par ISRM. La caractérisation des artefacts dans la dimension spectrale ainsi qu'une solution de traitement *a posteriori* permettant de réduire ces artefacts sont présentées. Nous concluons cette partie avec une discussion concernant l'optimisation des protocoles d'acquisition incorporant des entrelacements temporels.

Enfin, le chapitre 4 présente un nouvel indicateur du contenu apparent en lipides (Apparant Lipid Content Indicator ALCI) intramyocellulaires (IMCL), reposant sur l'analyse de la dimension spectrale des acquisitions ISRM-1H spiralé, et permettant de produire automatiquement des cartographies haute résolution (du point de vue d'un encodage par ISRM) du contenu apparent en IMCL. Le comportement de ce nouvel indicateur a été étudié sur un ensemble de sujet sains et a été comparé aux résultats d'une méthode quantitative classique (LCModel). Les résultats montrent une corrélation significative entre l'indicateur ALCI et son équivalent quantitatif. Il présente un fort potentiel à détecter des hétérogénéités locales et guider le choix de régions d'intérêt pour la quantification des IMCL.

Mots clés : IRM, spectroscopie, SRM, imagerie spectroscopique, quantification, imagerie multi-noyaux, métabolisme musculaire, muscle squelettique, fatigue