



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Génie Biologique et Médical

Ecole doctorale VAS

présentée par

Amandine Coum

Préparée à l'unité de recherche LTSI - INSERM UMR1099
Laboratoire du Traitement du Signal et de l'Image
Informatique – Electronique - ISTIC

Intitulé de la thèse
Ex. : Développement
de méthodes de SRM
à 4,7 T pour l'étude *in*
***vivo* du métabolisme**
lipidique chez la
souris.

Thèse soutenue à Rennes
le 9 décembre 2015

devant le jury composé de :

Jean-Marc CONSTANS

PU-PH, Université de Picardie Jules Verne /
rapporteur

Laurence LE MOYEC

PU, Université d'Evry Val d'Essonne / *rapporteuse*

Bernard FROMENTY

DR INSERM, Université de Rennes 1 / *examineur*

Sandra MEME

CR CNRS, Université d'Orléans / *examinatrice*

Giulio GAMBAROTA

PU, Université de Rennes 1 / *directeur de thèse*

Fanny NOURY

MCU, Université de Rennes 1 / *co-directrice de*
thèse

Résumé

Motivées par l'observation mondiale de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité associées à des pathologies liées à l'obésité, dont la stéatose, les études pré-cliniques et cliniques s'intéressent à la recherche de nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic de la stéatose. Actuellement, la stéatose est diagnostiquée et gradée par des analyses histologiques à partir d'une biopsie du foie. Dans l'intérêt du patient, et afin de permettre un suivi de la stéatose lors d'un régime ou d'un traitement, il est apparu important de se tourner vers des modalités de diagnostic moins invasives. Dans ce cadre, la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), non-invasive et non-ionisante, est une méthode de choix pour le diagnostic de la stéatose par la mesure de la fraction lipidique hépatique. De plus, à partir des informations observables sur un spectre de SRM acquis au niveau hépatique, il est possible d'envisager une quantification de la composition en acides gras (AG) des lipides hépatiques, potentiel biomarqueur pour le suivi d'une stéatose.

Les travaux de cette thèse ont été réalisés à partir d'objets-tests, et dans le cadre d'études pré-cliniques (4,7 T) et cliniques (3,0 T). Une étude du protocole d'acquisition de spectres de SRM pour la quantification de la composition en AG des lipides a été réalisée, avec notamment un questionnement quant à la nécessité de l'utilisation d'un module de suppression du signal de l'eau. Un état de l'art des algorithmes de quantification de la composition en AG des lipides a été effectué, et des tests de validations de ces algorithmes ont été réalisés afin de déterminer le plus approprié à la problématique hépatique, dans nos conditions expérimentales. Enfin, toujours dans l'objectif de déterminer des nouveaux biomarqueurs de la stéatose, une méthode de mesure par SRM *in vivo* du T_1 de l'eau et de la résonance majeure des lipides hépatiques (LOREEDE pour *L*ongitudinal *R*elaxation time *E*valuation from *D*ynamic *E*quilibrium) a été développée, et validée au cours d'une étude préliminaire sur des objets-tests et *in vivo* sur modèle murin.

Abstract

In recent years, there has been an unprecedented increase in the morbidity and mortality associated with diseases such as the steatosis, linked to obesity. In this context, pre-clinical and clinical studies are of interest in the search for new biomarkers allowing the diagnosis of steatosis. Currently, steatosis is diagnosed and graded by histological analyzes from a liver biopsy. On the other hand, it is advantageous to use non-invasive diagnostic modalities, especially in longitudinal studies. In this context, magnetic resonance spectroscopy (MRS), as a non-invasive and non-ionizing approach, is an attractive alternative method for the diagnosis of steatosis by measuring the hepatic fat fraction. Moreover, from the MRS spectrum acquired in the liver, it is possible to quantify the fatty acids (FA) composition of the hepatic lipids, which could be a potential biomarker for the follow-up of steatosis.

The work of this thesis has been performed *in vitro* and *in vivo*, in the context of pre-clinical (4.7 T) and clinical (3.0 T) studies. An investigation of the optimal MRS acquisition protocol for the quantification of FA was carried out, with particular attention to the role of the water signal suppression module. Different quantification algorithms of the lipid composition were studied and validation of these algorithms was carried out *in vitro* and *in vivo*. Finally, still with the objective of determining new biomarkers of steatosis, a method (LOREEDE : *L*ongitudinal *R*elaxation time *E*valuation from *D*ynamic *E*quilibrium) for the measurement *in vivo* of the T_1 of the water resonance and the major lipid resonance, by MRS, was developed and validated in a preliminary study.