



**HAL**  
open science

# La technique de contrastes synthétiques multiples basés sur le T I améliore l'imagerie de la sclérose en plaques et de l'épilepsie à ultra-haut-champ

Charlotte Seiler

## ► To cite this version:

Charlotte Seiler. La technique de contrastes synthétiques multiples basés sur le T I améliore l'imagerie de la sclérose en plaques et de l'épilepsie à ultra-haut-champ. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02923989

**HAL Id: dumas-02923989**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02923989>**

Submitted on 27 Aug 2020

**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.



Faculté  
de Médecine  
Aix-Marseille Université

**La technique de contrastes synthétiques multiples basés sur le T1  
améliore l'imagerie de la sclérose en plaques et de l'épilepsie à  
ultra-haut-champ**

## **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 20 Mars 2020**

**Par Madame Charlotte SEILER**

**Née le 23 avril 1990**

**à Paris, 14ème (75)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MÉDICALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur GIRARD Nadine**

**Président**

**Monsieur le Professeur GUYE Maxime**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur BARTOLI Jean-Michel**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BRUN Gilles**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Caroline MOUTTET
- \* Intérieur : Joëlle FAVREGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge  
 ALDIGHERI René  
 ALESSANDRINI Pierre  
 ALLIEZ Bernard  
 AQUARON Robert  
 ARGEME Maxime  
 ASSADOURIAN Robert  
 AUFFRAY Jean-Pierre  
 AUTILLO-TOUATI Amapola  
 AZORIN Jean-Michel  
 BAILLE Yves  
 BARDOT Jacques  
 BARDOT André  
 BERARD Pierre  
 BERGOIN Maurice  
 BERLAND Yvon  
 BERNARD Dominique  
 BERNARD Jean-Louis  
 BERNARD Pierre-Marie  
 BERTRAND Edmond  
 BISSET Jean-Pierre  
 BLANC Bernard  
 BLANC Jean-Louis  
 BOLLINI Gérard  
 BONGRAND Pierre  
 BONNEAU Henri  
 BONNOIT Jean  
 BORY Michel  
 BOTTA Alain  
 BOURGEADE Augustin  
 BOUVENOT Gilles  
 BOUYALA Jean-Marie  
 BREMOND Georges  
 BRICOT René  
 BRUNET Christian  
 BUREAU Henri  
 CAMBOULIVES Jean  
 CANNONI Maurice  
 CARTOUZOU Guy  
 CAU Pierre  
 CHABOT Jean-Michel  
 CHAMLIAN Albert  
 CHARPIN Denis  
 CHARREL Michel  
 CHAUVEL Patrick  
 CHOUX Maurice  
 CIANFARANI François  
 CLAVERIE Jean-Michel  
 CLEMENT Robert  
 COMBALBERT André  
 CONTE-DEVOLX Bernard  
 CORRIOL Jacques  
 COULANGE Christian  
 DALMAS Henri  
 DE MICO Philippe  
 DESSEIN Alain  
 DELARQUE Alain  
 DEVIN Robert  
 DEVRED Philippe  
 DJIANE Pierre  
 DONNET Vincent  
 DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel  
 DUMON Henri  
 ENJALBERT Alain  
 FAVRE Roger  
 FIECHI Marius  
 FARNARIER Georges  
 FIGARELLA Jacques  
 FONTES Michel  
 FRANCES Yves  
 FRANCOIS Georges  
 FUENTES Pierre  
 GABRIEL Bernard  
 GALINIER Louis  
 GALLAIS Hervé  
 GAMERRE Marc  
 GARCIN Michel  
 GARNIER Jean-Marc  
 GAUTHIER André  
 GERARD Raymond  
 GEROLAMI-SANTANDREA André  
 GIUDICELLI Roger  
 GIUDICELLI Sébastien  
 GOUDARD Alain  
 GOUIN François  
 GRILLO Jean-Marie  
 GRISOLI François  
 GROULIER Pierre  
 HADIDA/SAYAG Jacqueline  
 HASSOUN Jacques  
 HEIM Marc  
 HOUEL Jean  
 HUGUET Jean-François  
 JAQUET Philippe  
 JAMMES Yves  
 JOUVE Paulette  
 JUHAN Claude  
 JUIN Pierre  
 KAPHAN Gérard  
 KASBARIAN Michel  
 KLEISBAUER Jean-Pierre  
 LACHARD Jean  
 LAFFARGUE Pierre  
 LAUGIER René  
 LE TREUT Yves  
 LEVY Samuel  
 LOUCHET Edmond  
 LOUIS René  
 LUCIANI Jean-Marie  
 MAGALON Guy  
 MAGNAN Jacques  
 MALLAN- MANCINI Josette  
 MALMEJAC Claude  
 MARANINCHI Dominique  
 MARTIN Claude  
 MATTEI Jean François  
 MERCIER Claude  
 METGE Paul  
 MICHOTEY Georges  
 MILLET Yves  
 MIRANDA François  
 MONFORT Gérard  
 MONGES André

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONGIN Maurice  
MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## EMERITAT

### 2008

|                   |                   |            |
|-------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur  | LEVY Samuel       | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | PONCET Michel     | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | KASBARIAN Michel  | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | ROBERTOUX Pierre  | 31/08/2011 |

### 2009

|                  |                 |            |
|------------------|-----------------|------------|
| M. le Professeur | DJIANE Pierre   | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

### 2010

|                  |                |            |
|------------------|----------------|------------|
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|------------------|----------------|------------|

### 2011

|                  |                   |            |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre     | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique  | 31/08/2015 |

### 2012

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles      | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean     | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel      | 31/08/2015 |

### 2013

|                  |                            |            |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain          | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre             | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick            | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean               | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François        | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUF0 Marcel                | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard            | 31/08/2016 |

### 2014

|                  |                     |            |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre      | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc        | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy         | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

### 2015

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian   | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François     | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel      | 31/08/2016 |



## EMERITAT

### 2016

|                  |                   |            |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre   | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian  | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre        | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger       | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel     | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves       | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge    | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles    | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTES Bernard | 31/08/2019 |

### 2017

|                  |                     |            |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles     | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick     | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre      | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean        | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger         | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles      | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard    | 31/08/2018 |

### 2018

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles      | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre       | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean         | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2019 |

### 2019

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | BERLAND Yvon         | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis        | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves         | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CAU Pierre           | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick      | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean         | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FONTES Michel        | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy          | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge       | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean  | 31/08/2020 |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

|   |                                      |                                       |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert                       | CHOSSEGROS Cyrille                   | GUEDJ Eric                            |
| ALBANESE Jacques                                | COLLART Frédéric                     | GUIEU Régis                           |
| ALIMI Yves                                      | COSTELLO Régis                       | GUIS Sandrine                         |
| AMABILE Philippe                                | COURBIERE Blandine                   | GUYE Maxime                           |
| AMBROSI Pierre                                  | COWEN Didier                         | GUYOT Laurent                         |
| ANDRE Nicolas                                   | CRAVELLO Ludovic                     | <i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>    |
| ARGENSON Jean-Noël                              | CUISSET Thomas                       | HABIB Gilbert                         |
| ASTOUL Philippe                                 | <i>CURVALE Georges Surnombre</i>     | HARDWIGSEN Jean                       |
| ATTARIAN Shahram                                | DA FONSECA David                     | HARLE Jean-Robert                     |
| AUDOUIN Bertrand                                | DAHAN-ALCARAZ Laetitia               | <i>HOFFART Louis Disponibilité</i>    |
| AUQUIER Pascal                                  | DANIEL Laurent                       | HOUVENAEGHEL Gilles                   |
| AVIERINOS Jean-François                         | DARMON Patrice                       | JACQUIER Alexis                       |
| AZULAY Jean-Philippe                            | D'ERCOLE Claude                      | JOURDE-CHICHE Noémie                  |
| BAILLY Daniel                                   | D'JOURNO Xavier                      | JOUVE Jean-Luc                        |
| BARLESI Fabrice                                 | DEHARO Jean-Claude                   | KAPLANSKI Gilles                      |
| BARLIER-SETTI Anne                              | DELAPORTE Emmanuel                   | KARSENTY Gilles                       |
| BARTHET Marc                                    | <i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i> | KERBAUL François                      |
| BARTOLI Christophe                              | DENIS Danièle                        | KRAHN Martin                          |
| BARTOLI Jean-Michel                             | DISDIER Patrick                      | LAFFORGUE Pierre                      |
| BARTOLI Michel                                  | DODDOLI Christophe                   | LAGIER Jean-Christophe                |
| BARTOLOMEI Fabrice                              | DRANCOURT Michel                     | LAMBAUDIE Eric                        |
| BASTIDE Cyrille                                 | DUBUS Jean-Christophe                | LANCON Christophe                     |
| BENSOUSSAN Laurent                              | DUFFAUD Florence                     | LA SCOLA Bernard                      |
| BERBIS Philippe                                 | DUFOUR Henry                         | LAUNAY Franck                         |
| BERBIS Julie                                    | DURAND Jean-Marc                     | LAVIEILLE Jean-Pierre                 |
| BERDAH Stéphane                                 | DUSSOL Bertrand                      | LE CORROLLER Thomas                   |
| <i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i> | EBBO Mikaël                          | LECHEVALLIER Eric                     |
| BEROUD Christophe                               | EUSEBIO Alexandre                    | LEGRE Régis                           |
| BERTUCCI François                               | FAKHRY Nicolas                       | LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale         |
| BLAISE Didier                                   | <i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>      | LEONE Marc                            |
| BLIN Olivier                                    | FELICIAN Olivier                     | LEONETTI Georges                      |
| BLONDEL Benjamin                                | FENOLLAR Florence                    | LEPIDI Hubert                         |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie                          | FIGARELLA/BRANGER Dominique          | LEVY Nicolas                          |
| BONELLO Laurent                                 | FLECHER Xavier                       | MACE Loïc                             |
| BONNET Jean-Louis                               | FOURNIER Pierre-Edouard              | MAGNAN Pierre-Edouard                 |
| <i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>        | FRANCESCHI Frédéric                  | MANCINI Julien                        |
| <i>BOUBLI Léon Surnombre</i>                    | FUENTES Stéphane                     | <i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i> |
| BOUFI Mourad                                    | GABERT Jean                          | MEGE Jean-Louis                       |
| BOYER Laurent                                   | GABORIT Bénédicte                    | MERROT Thierry                        |
| BREGEON Fabienne                                | GAINNIER Marc                        | METZLER/GUILLEMAIN Catherine          |
| BRETELLE Florence                               | GARCIA Stéphane                      | MEYER/DUTOUR Anne                     |
| BROUQUI Philippe                                | GARIBOLDI Vlad                       | MICCALEF/ROLL Joëlle                  |
| BRUDER Nicolas                                  | GAUDART Jean                         | MICHEL Fabrice                        |
| BRUE Thierry                                    | GAUDY-MARQUESTE Caroline             | MICHEL Gérard                         |
| BRUNET Philippe                                 | GENTILE Stéphanie                    | MICHEL Justin                         |
| BURTEY Stéphane                                 | GERBEAUX Patrick                     | MICHELET Pierre                       |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier                         | GEROLAMI/SANTANDREA René             | MILH Mathieu                          |
| CASANOVA Dominique                              | GILBERT/ALESSI Marie-Christine       | MILLION Matthieu                      |
| CASTINETTI Frédéric                             | GIORGI Roch                          | MOAL Valérie                          |
| CECCALDI Mathieu                                | GIOVANNI Antoine                     | MORANGE Pierre-Emmanuel               |
| CHAGNAUD Christophe                             | GIRARD Nadine                        | MOULIN Guy                            |
| CHAMBOST Hervé                                  | GIRAUD/CHABROL Brigitte              | MOUTARDIER Vincent                    |
| CHAMPSAUR Pierre                                | GONCALVES Anthony                    | <i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>      |
| CHANEZ Pascal                                   | GRANEL/REY Brigitte                  | NAUDIN Jean                           |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle                    | GRANVAL Philippe                     | NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier         |
| CHARREL Rémi                                    | GREILLIER Laurent                    | NICOLLAS Richard                      |
| CHAUMOITRE Kathia                               | GRIMAUD Jean-Charles                 | OLIVE Daniel                          |
| CHIARONI Jacques                                | GROB Jean-Jacques                    | OUAFIK L'Houcine                      |
| CHINOT Olivier                                  |                                      | OVAERT-REGGIO Caroline                |



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

|   |                                |                         |
|---|--------------------------------|-------------------------|
| PAGANELLI Franck                        | ROCH Antoine                   | TRIGLIA Jean-Michel     |
| PANUEL Michel                           | ROCHWERGER Richard             | TROPIANO Patrick        |
| PAPAZIAN Laurent                        | ROLL Patrice                   | TSIMARATOS Michel       |
| PAROLA Philippe                         | ROSSI Dominique                | TURRINI Olivier         |
| <i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i> | ROSSI Pascal                   | VALERO René             |
| PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure            | ROUDIER Jean                   | VAROQUAUX Arthur Damien |
| PELLETIER Jean                          | SALAS Sébastien                | VELLY Lionel            |
| PERRIN Jeanne                           | <i>SAMBUC Roland Surnombre</i> | VEY Norbert             |
| PETIT Philippe                          | SARLES/PHILIP Nicole           | VIDAL Vincent           |
| PHAM Thao                               | SARLON-BARTOLI Gabrielle       | VIENS Patrice           |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique        | SCAVARDA Didier                | VILLANI Patrick         |
| PIQUET Philippe                         | SCHLEINITZ Nicolas             | VITON Jean-Michel       |
| PIRRO Nicolas                           | SEBAG Frédéric                 | VITTON Véronique        |
| POINSO François                         | SEITZ Jean-François            | VIEHWEGER Heide Elke    |
| RACCAH Denis                            | SIELEZNEFF Igor                | VIVIER Eric             |
| RANQUE Stéphane                         | SIMON Nicolas                  | XERRI Luc               |
| RAOULT Didier                           | STEIN Andréas                  |                         |
| REGIS Jean                              | TAIEB David                    |                         |
| REYNAUD/GAUBERT Martine                 | THIRION Xavier                 |                         |
| REYNAUD Rachel                          | THOMAS Pascal                  |                         |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth           | THUNY Franck                   |                         |
| ROCHE Pierre-Hugues                     | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès     |                         |

---

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

### PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

|   |                                      |   |
|---|--------------------------------------|---|
| AHERFI Sarah                                  | ELDIN Carole                         | NINOVE Laetitia                         |
| ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> ) | FABRE Alexandre                      | NOUGAIREDE Antoine                      |
| ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )      | FAURE Alice                          | OLLIVIER Matthieu                       |
| BARTHELEMY Pierre                             | FOLETTI Jean- Marc                   | PAULMYER/LACROIX Odile                  |
| BEGE Thierry                                  | FOUILLOUX Virginie                   | PESENTI Sébastien                       |
| BELIARD Sophie                                | FRANKEL Diane                        | RADULESCO Thomas                        |
| BENYAMINE Audrey                              | FROMNOT Julien                       | RESSEGUIER Noémie                       |
| BERGE-LEFRANC Jean-Louis                      | GASTALDI Marguerite                  | ROBERT Philippe                         |
| BERTRAND Baptiste                             | GELSI/BOYER Véronique                | ROMANET Pauline                         |
| BEYER-BERJOT Laura                            | GIUSIANO Bernard                     | SABATIER Renaud                         |
| BIRNBAUM David                                | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie          | SARI-MINODIER Irène                     |
| BONINI Francesca                              | GONZALEZ Jean-Michel                 | SAVEANU Alexandru                       |
| BOUCRAUT Joseph                               | GOURIET Frédérique                   | SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> ) |
| BOULAMERY Audrey                              | GRAILLON Thomas                      | STELLMANN Jan-Patrick                   |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine                        | GUERIN Carole                        | SUCHON Pierre                           |
| BOUSSEN Salah Michel                          | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné            | TABOURET Emeline                        |
| BUFFAT Christophe                             | GUIDON Catherine                     | TOGA Caroline                           |
| CAMILLERI Serge                               | GUIVARCH Jokthan                     | TOGA Isabelle                           |
| CARRON Romain                                 | HAUTIER/KRAHN Aurélie                | TOMASINI Pascale                        |
| CASSAGNE Carole                               | HRAIECH Sami                         | TOSELLO Barthélémy                      |
| CERMOLACCE Michel                             | KASPI-PEZZOLI Elise                  | TROUSSE Delphine                        |
| CHAUDET Hervé                                 | L'OLLIVIER Coralie                   | TUCHTAN-TORRENTS Lucile                 |
| CHRETIEN Anne-Sophie                          | LABIT-BOUVIER Corinne                | VELY Frédéric                           |
| COZE Carole                                   | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina     | VION-DURY Jean                          |
| CUNY Thomas                                   | LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> ) | ZATTARA/CANNONI Hélène                  |
| DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )      | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude     |   |
| DALES Jean-Philippe                           | LEVY/MOZZICONACCI Annie              |   |
| DAUMAS Aurélie                                | LOOSVELD Marie                       |   |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle                        | MAAROUF Adil                         |   |
| DELLIAUX Stéphane                             | MACAGNO Nicolas                      |   |
| DESPLAT/JEGO Sophie                           | MAUES DE PAULA André                 |   |
| DEVILLIER Raynier                             | MOTTOLA GHIGO Giovanna               |   |
| DUBOURG Grégory                               | NGUYEN PHONG Karine                  |   |
| DUCONSEIL Pauline                             |                                      |   |
| DUFOUR Jean-Charles                           |                                      |   |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

|                              |                              |                |
|------------------------------|------------------------------|----------------|
| ABU ZAINEH Mohammad          | DEGIOANNI/SALLE Anna         | POUGET Benoît  |
| BARBACARU/PERLES T. A.       | DESNUES Benoît               | RUEL Jérôme    |
| BERLAND/BENHAIM Caroline     | MARANINCHI Marie             | THOLLON Lionel |
| BOUCAULT/GARROUSTE Françoise | MERHEJ/CHAUVEAU Vicky        | THIRION Sylvie |
| BOYER Sylvie                 | MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte | VERNA Emeline  |
| COLSON Sébastien             | POGGI Marjorie               |                |

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

# MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

EVANS-VIALLAT Catherine  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
REVIS Joana  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)



GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCIN Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU-PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU-PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)



**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH) *retraite au 25/11/2019*  
 BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) *Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)  
 GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) *Surnombre*  
 BRETTELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

### IMMUNOLOGIE 4703

### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

### MEDECINE D'URGENCE 4805

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)  
 EBBO Mikael (MCU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

## NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

## NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

## NEUROLOGIE 4901

## ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

## OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

MAAROUF Adil (MCU-PH)

## PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

## OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

## PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Sumombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

## NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

## NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

## NEUROLOGIE 4901

## ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

## OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

## PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

## OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)



## Remerciements

Aux membres du jury,

**A Madame le Professeur Nadine Girard**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir fait partager votre passion pour la neuroradiologie, domaine dans lequel je m'appête à poursuivre mon apprentissage dans votre service pour mon plus grand plaisir.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Maxime Guye**, merci de m'avoir aidée et guidée dans ce travail durant ces 6 mois passés au CEMEREM, merci de votre implication et de vos précieux conseils. Travailler avec vous fut un honneur et un plaisir.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon immense respect.

**A Monsieur le Professeur Jean-Michel Bartoli**, vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et j'en suis touchée.

J'ai eu la chance de vous côtoyer dans votre service, votre expertise a toujours suscité mon admiration et mon respect.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon immense respect.

**A Monsieur le Docteur Gilles BRUN**, merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. Merci d'avoir accepté de participer à ce travail.

Merci de ton aide précieuse lors de mon stage de neuroradiologie, bientôt nous travaillerons ensemble et j'en suis ravie.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon immense respect.



## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABREVIATIONS</b> .....                            | <b>1</b>  |
| <b>1 INTRODUCTION</b> .....                          | <b>2</b>  |
| <b>2 MATERIEL ET METHODES</b> .....                  | <b>4</b>  |
| 2.1 Population .....                                 | 4         |
| 2.2 Techniques IRM .....                             | 4         |
| 2.3 MP2RAGE : Théorie synthétique .....              | 5         |
| 2.4 Traitement des images MP2RAGE synthétiques ..... | 6         |
| 2.5 Evaluation radiologique .....                    | 7         |
| 2.6 Statistiques .....                               | 7         |
| <b>3 RESULTATS</b> .....                             | <b>9</b>  |
| <b>4 DISCUSSION</b> .....                            | <b>17</b> |
| <b>5 CONCLUSION</b> .....                            | <b>20</b> |
| <b>6 ARTICLE SCIENTIFIQUE</b> .....                  | <b>21</b> |
| ABSTRACT .....                                       | 24        |
| INTRODUCTION .....                                   | 25        |
| MATERIALS AND METHODS .....                          | 27        |
| RESULTS .....  | 31        |
| DISCUSSION .....                                     | 38        |
| CONCLUSION .....                                     | 40        |
| <b>7 ANNEXES</b> .....                               | <b>41</b> |
| <b>8 REFERENCES</b> .....                            | <b>44</b> |

## **ABREVIATIONS**

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

EDGE: annulation du signal de l'interface SB/SG

FCD: Focal Cortical Dysplasia = dysplasia focale corticale

FLAWS: FLuid And White matter Suppression

GRE: Echo de gradient

mIP: minimum Intensity Pixel

MP2RAGE: Magnetization-Prepared two Rapid Acquisition Gradient Echoes

SEP : Sclérose En Plaques

UNI: image MP2RAGE composite pondérée en T1

# **LA TECHNIQUE DE CONTRASTES SYNTHETIQUES MULTIPLES BASES SUR LE T1 AMELIORE L'IMAGERIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES ET DE L'EPILEPSIE A ULTRA HAUT CHAMP**

## **1 INTRODUCTION**

L'un des principaux atouts de l'IRM à ultra-haut champ ( $\geq 7T$ ) est de fournir des images haute résolution sans précédent du cerveau humain sain et pathologique grâce à un rapport signal/bruit intrinsèque élevé. De récentes études ont confirmé les avantages cliniques de l'IRM 7T (1-5) et sa valeur ajoutée dans les maladies neurologiques en comparant les images obtenues à 1,5T, 3T et 7T (6-8). Cependant, de par l'augmentation de la fréquence des ondes radiofréquences utilisées, l'imagerie à 7T est soumise à des inhomogénéités accrues du champ  $B_1$  ainsi qu'à l'augmentation des taux d'absorption spécifiques (SAR), expliquant l'utilisation préférentielle de séquences en écho de gradient (GRE).

La séquence MP2RAGE (Magnetization-Prepared Two Rapid Acquisition Gradient Echoes) (9) a été récemment développée, avec un objectif double : fournir d'une part des images pondérées en  $T_1$  indemnes des inhomogénéités de champ  $B_1$  habituellement observées à 7T, et obtenir d'autre part une cartographie  $T_1$  fiable. Il s'agit d'une séquence 3D en inversion-récupération, fortement pondérée en  $T_1$ , durant laquelle deux volumes sont acquis en GRE à deux temps d'inversion différents et avec des angles de bascule distincts. La combinaison de ces deux volumes (inv1 et inv2) donne une image appelée UNI, immune aux inhomogénéités  $B_1$ , ainsi que la possibilité de produire des cartes quantitatives  $T_1$ . La séquence MP2RAGE s'est donc avérée supérieure à la MPRAGE couramment utilisée, permettant notamment une meilleure segmentation du cerveau non pathologique (9-11). Appliquée à la sclérose en plaques (SEP) à 3T (12) et à 7T (13-14), cette séquence MP2RAGE a montré une meilleure sensibilité dans le décompte des lésions en comparaison aux séquences de référence (notamment dans leur localisation corticale), ainsi qu'une meilleure détection et segmentation automatisées de celles-ci (15).

Par ailleurs, MP2RAGE s'est avérée être une séquence clé dans l'exploration à ultra-haut champ des patients présentant une épilepsie partielle (16-18), en fournissant

notamment un contraste cliniquement pertinent dans lequel un liseré noir délimite l'interface substance blanche (SB) / substance grise (SG) et améliore ainsi l'identification des malformations corticales (19), dont le diagnostic radiologique n'est pas toujours aisé.

Néanmoins, les paramètres initiaux de la séquence MP2RAGE pourraient encore être optimisés pour la visualisation détaillée des couches corticales et des structures profondes (20,21). C'est pourquoi une séquence MP2RAGE avec des temps d'inversion spécifiques, la FLuid And White matter Suppression (FLAWS) (22), a été introduite, idéale pour la visualisation du cortex et des noyaux gris centraux. L'image FLAWS correspond aux pixels d'intensité minimale (mIP) des deux temps d'inversion pour lesquels le signal de la SB et du liquide céphalo-rachidien (LCR) sont annulés : seuls le cortex et les noyaux gris apparaissent hyperintenses. La FLAWS a effectivement été jugée supérieure à 7T, ou du moins complémentaire de l'imagerie conventionnelle T<sub>2</sub> 3D, en permettant une meilleure visibilité des lésions de SEP (23) et des changements microstructuraux liés aux lésions épileptogènes (24), en particulier dans les cas où les IRM effectuées à plus faible champ étaient considérées comme normales (16).

Cependant, en raison de ses paramètres, la FLAWS perd les propriétés clés de MP2RAGE, à savoir une cartographie T<sub>1</sub> fiable et une immunité face aux inhomogénéités de champ B<sub>1</sub>. Globalement, il est pratiquement impossible d'obtenir une visualisation SB/SG optimale, des contrastes spécifiques cliniquement pertinents, et une cartographie T<sub>1</sub> précise en effectuant une seule acquisition MP2RAGE avec les paramétrages mentionnés ci-dessus (9,20,22). De surcroît, l'ajout d'une séquence FLAWS au protocole rallonge de façon non négligeable le temps d'acquisition, facteur limitant de son utilisation en pratique clinique. C'est pourquoi nous proposons dans ce travail de construire des images synthétiques homogènes MP2RAGE en se basant sur des contrastes à la demande cliniquement pertinents (dont les contrastes de la FLAWS), via une seule acquisition fiable de la cartographie T<sub>1</sub>, en réintégrant les équations du signal MP2RAGE.

La qualité des images synthétiques et leur valeur clinique ajoutée ont été comparées aux images conventionnelles acquises à 7T par 4 radiologues, sur des patients souffrant de SEP et d'épilepsie, deux pathologies cérébrales clés pour lesquelles les bénéfices cliniques des séquences MP2RAGE et FLAWS à 7T ont déjà été établis.

## **2 MATERIEL ET METHODES**

### **2.1 Population**

Vingt et un patients souffrant de différentes formes cliniques de SEP (1 syndrome clinique isolé, 18 formes rémittentes-récurrentes, 1 forme primaire progressive, et 1 forme secondairement progressive) (18 f, âge :  $32 \pm 7$  ans [20-47], durée d'évolution de la maladie :  $3 \pm 1$  ans [1-7] ; voir Tableau A dans les annexes) et 35 patients souffrant d'épilepsie partielle (20 f, âge moyen :  $36 \pm 10$  ans [21-57], durée d'évolution de la maladie :  $24 \pm 12$  ans [3-42]) ont été inclus dans cette étude rétrospective, d'octobre 2017 à décembre 2019. Tous les patients atteints de SEP présentaient des lésions visibles à l'IRM. Vingt et un patients épileptiques présentaient des lésions compatibles avec des lésions épileptogènes (avec différents types et différentes localisations des lésions ; voir Tableau B dans les annexes), tandis que 14 patients épileptiques avaient une IRM considérée comme normale. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique local et les consentements écrits de tous les patients ont été obtenus avant de pratiquer l'IRM.

### **2.2 Technique IRM**

Les acquisitions ont été réalisées à l'aide d'un système d'IRM 7T corps-entier (Siemens Healthineers, Erlangen, Allemagne), équipé d'une antenne tête 1Tx/32Rx (Nova Medical, Wilmington, MA, USA). Des cartographies  $B_1+$  à faible résolution ont été acquises à l'aide d'une séquence spin-écho. Les acquisitions MP2RAGE sagittales 3D du cerveau entier (cartographies  $T_1$  et FLAWS) ont été réalisées avec une résolution isotrope de  $(0,6 \text{ mm})^3$ , un champ de vision de 240 mm, un facteur d'accélération d'imagerie parallèle de 3 et un facteur Fourier partiel 6/8 dans les directions d'encodage de phase et de partition. Les paramètres détaillés de la séquence MP2RAGE acquise classiquement et des images synthétiques sont décrits dans le tableau 1.



**Tableau 1** : Paramètres des acquisitions MP2RAGE et protocoles synthétiques utilisés dans cette étude.

| <b>MP2RAG<br/>E<br/>protocols</b> | <b>TA</b><br>(min<br>s) | <b>TR<sub>MP2</sub></b><br>R<br>(s) | <b>α<sub>1</sub></b><br>(°) | <b>α<sub>2</sub></b><br>(°) | <b>TI<sub>1</sub></b><br>(ms) | <b>TI<sub>2</sub></b><br>(ms) | <b>TR</b><br>(ms) |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| <b>T<sub>1</sub><br/>mapping</b>  | 10.12                   | 5                                   | 6                           | 5                           | 900                           | 2750                          | 7.4               |
| <b>FLAWS</b>                      | 10.12                   | 5                                   | 4                           | 5                           | 650                           | 1700                          | 5.1               |
| <b>sEDGE</b>                      | -                       | 8                                   | 5                           | 5                           | 820                           | 1320                          | 2.5               |
| <b>sFLAWS<sub>1</sub></b>         | -                       | 8.25                                | 9                           | 5                           | 900                           | 3700                          | 7.5               |
| <b>sFLAWS<sub>2</sub></b>         | -                       | 5                                   | 5                           | 5                           | 200                           | 1200                          | 3.1               |

**sEDGE** : protocole MP2RAGE synthétique avec annulation du signal de l'interface SB/SG, similaire au contraste standard GRE<sub>TI1</sub> ; **sFLAWS** : protocole MP2RAGE synthétique imitant l'imagerie mIP FLAWS ; **sFLAWS1** : premier protocole MP2RAGE synthétique avec annulation du signal du LCR ; **sFLAWS2** : deuxième protocole MP2RAGE synthétique avec annulation du signal de la SB.

### 2.3 MP2RAGE, théorie synthétique

MP2RAGE est une séquence 3D en inversion-récupération où deux volumes en écho de gradient (GRE) sont acquis à deux temps d'inversion différents (TI<sub>1</sub> et TI<sub>2</sub>) et avec deux angles de bascule distincts (α<sub>1</sub> et α<sub>2</sub>). En combinant ces deux volumes GRE, on peut générer une image composite uniforme pondérée en T<sub>1</sub> (UNI) :

$$UNI = \text{real} \left( \frac{GRE_{TI_1}^* GRE_{TI_2}}{|GRE_{TI_1}|^2 + |GRE_{TI_2}|^2} \right) \alpha \text{ où } GRE_{TI_1} \text{ et } GRE_{TI_2} \text{ sont les intensités de signal}$$

complexes des volumes GRE acquis à TI<sub>1</sub> et TI<sub>2</sub> et \* est l'opérateur complexe conjugué.

Le signal UNI est contenu dans la plage [-0,5 ; +0,5] et est purement pondéré en T<sub>1</sub>, donc

une pondération en densité de protons presque nulle, et des dépendances  $T_2^*$  et  $B_1$ - qui sont annulées (9). En supposant une inversion parfaite, cette équation peut être réécrite afin de mettre en évidence que le signal UNI est uniquement fonction du  $T_1$  et de 7 paramètres :  $T_{11}$ ,  $T_{12}$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $n$ ,  $TR$  et  $TR_{MP2R}$  (avec  $TR_{MP2R}$  le temps de répétition de la séquence,  $n$  le nombre de pas de codage de la partition et  $TR$  le temps de répétition des modules GRE). En modifiant ces paramètres MP2RAGE et en réinjectant les valeurs du  $T_1$  dans l'équation du signal UNI, la dynamique de l'intensité du signal UNI par rapport aux valeurs du  $T_1$  peut être entièrement contrôlée pour modifier le contraste et générer rétrospectivement des images synthétiques.

## 2.4 Traitement des images MP2RAGE synthétiques

Le traitement des images synthétiques MP2RAGE nécessite d'abord une cartographie  $T_1$  robuste, avec paramétrisation MP2RAGE adaptée. L'estimation inexacte du  $T_1$  causée par les variations d'angle de bascule dans le volume à ultra-haut champ peut être corrigée rétrospectivement en acquérant des cartographies  $B_1+$  et en réinjectant les valeurs d'angle de bascule mesurées dans l'équation du signal pour chaque voxel (20,25,26). Pour ce faire, les cartes  $B_1+$  ont été coregistrées aux volumes MP2RAGE à l'aide de la fonction c3D (ITK-SNAP, UPENN, PA, USA) ; et la correction de l'homogénéité  $B_1+$  a été effectuée dans MATLAB (The Mathworks, Natick, MA, USA). Les cartes  $T_1$  ont été débruitées à l'aide d'un algorithme spécifique (25) pour compenser la propagation du bruit inhérent à l'image UNI (9). Enfin, les paramètres MP2RAGE ont été choisis empiriquement (voir tableau 1 et figure 1) pour obtenir deux contrastes synthétiques cliniquement pertinents :

- Le terme "sEDGE" est employé pour désigner les images EDGE synthétiques dans lesquelles on a annulé le signal des voxels contenant 50% de SB et 50% de SG, c'est-à-dire avec une valeur  $T_1$  d'environ 1600 ms à 7T (26). L'image résultante présente une bordure sombre délimitant l'interface entre la SB et la SG. Ce contraste est couramment obtenu sur l'image MP2RAGE correspondant au premier temps d'inversion ( $GRE_{T_{11}}$ ) (Tableau 1 : Protocole de cartographie  $T_1$ ).

- Le terme "sFLAWS" est employé pour désigner les images FLAWS synthétiques dans lesquelles on a annulé le signal des voxels qui contiennent soit principalement de la SB ( $T_1 \sim 1200$  ms) soit du LCR ( $T_1 > 3000$  ms). Pour ce faire, deux images synthétiques ont été générées : sFLAWS<sub>1</sub> (annulation du signal de la SB) et sFLAWS<sub>2</sub> (annulation du signal du LCR). Les deux images ont ensuite été fusionnées pour obtenir une image mIP (sFLAWS) dans laquelle seule la SG apparaît en hypersignal. Ce contraste est couramment obtenu sur le mIP FLAWS (Tableau 1 : protocole FLAWS).

## 2.5 Evaluation radiologique

Toutes les images ont été recadrées en utilisant BET afin d'effacer la boîte crânienne et le bruit, dans une optique de jugement en aveugle (FSL v4.1.3, FMRIB, Oxford, UK). Les images conventionnelles et synthétiques ont été interprétées par 4 radiologues qui avaient accès aux données cliniques des patients : 2 neuroradiologues seniors (GB et PL : 5 et 20 ans d'expérience) et 2 internes en radiologie (CS et AB : 5<sup>ème</sup> année d'internat de radiologie). Les images GRE<sub>T11</sub> ont été comparées aux images sEDGE, tandis que les images mIP FLAWS ont été comparées aux images sFLAWS. Pour chaque patient, les séries d'images originales et synthétiques ont été renommées de façon aléatoire afin d'éviter tout biais d'évaluation (" Technique A " ou " Technique B " pour GRE<sub>T11</sub>/sEDGE ; " Technique C " ou " Technique D " pour mIP FLAWS/sFLAWS). Les images ont été évaluées en fonction de trois critères qualitatifs : homogénéité du signal, contraste apparent entre les structures d'intérêt, et détection/caractérisation des lésions. Chez les patients épileptiques ne présentant pas de lésions visibles, le dernier critère n'a pas été évalué. Pour chaque critère, la qualité de la "Technique A/C" a toujours été évaluée par rapport à celle de la "Technique B/D", sur une échelle relative de cinq points allant de -2 à +2, avec : -2 = significativement moins bonne ; -1 = légèrement moins bonne ; 0 = équivalente ; +1 = légèrement meilleure ; +2 = significativement meilleure. Les notes ont été attribuées rétrospectivement pour évaluer les performances des images synthétiques en fonction des images originales.

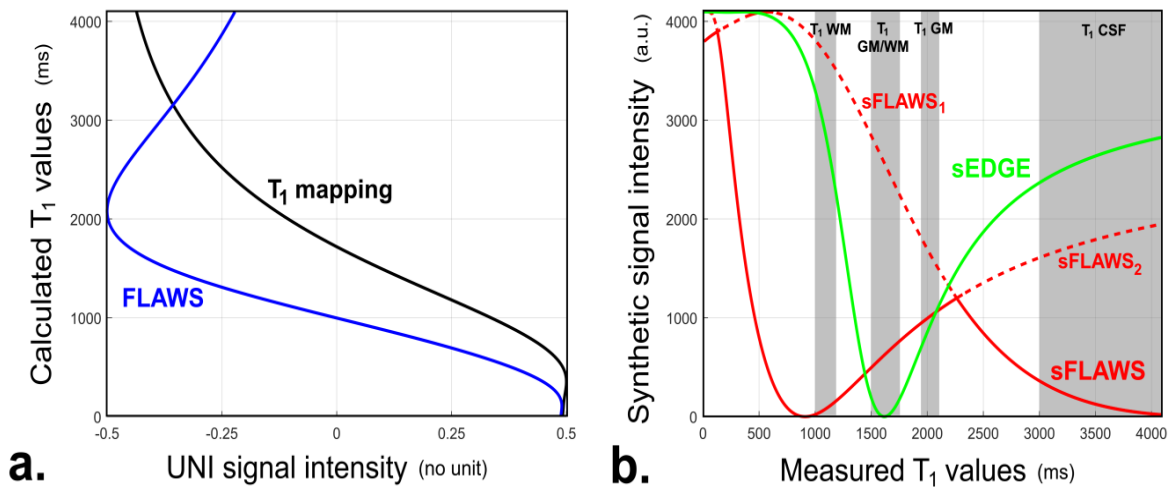
## 2.6 Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel JMP9 (SAS institute, Cary, NC, USA). Les comparaisons des scores de qualité ont été réalisées en utilisant les tests de rangs signés de Wilcoxon (les valeurs  $p < 0,05$  ont été considérées comme statistiquement significatives). Des comparaisons multiples ont été effectuées en utilisant une analyse de variance par paire suivie de tests post-hoc non paramétriques de Steel-Dwass. La reproductibilité intra-observateur a été évaluée à l'aide du coefficient Cohen de Kappa, l'évaluateur numéro 1 (CS) ayant réévalué toutes les images une seconde fois, avec un intervalle libre de 5 jours entre les deux analyses. Pour évaluer la fiabilité inter-observateurs, le coefficient de Kappa de Fleiss a été calculé en fusionnant l'échelle de 5 points en deux groupes : supérieur ou égal (+2/+1/0), et inférieur (-1/-2).

### 3 RESULTATS

La figure 1.a montre les relations entre les valeurs du  $T_1$  et les intensités des signaux UNI pour les protocoles MP2RAGE "  $T_1$  mapping (cartographie  $T_1$ ) " (noir) et " FLAWS " (bleu). La dérivée de la courbe noire est relativement constante, permettant d'obtenir une cartographie  $T_1$  fiable pour toute la gamme des  $T_1$ , alors que la courbe bleue ne peut pas fournir de valeurs de  $T_1$  précises pour la SG ( $T_1 \sim 2000$  ms). La figure 1.b montre la dynamique du signal en fonction des valeurs du  $T_1$  pour les protocoles MP2RAGE synthétiques : sEDGE (vert) et sFLAWS (rouge, le mIP entre sFLAWS<sub>1</sub> et sFLAWS<sub>2</sub> est illustré par des lignes pointillées). Le choix des paramètres MP2RAGE a permis d'obtenir les voxels de SB et de LCR présentant le signal le plus faible dans les images sFLAWS, et les voxels dans la plage [1500-1700 ms] présentant le signal le plus faible dans les images sEDGE, respectivement.





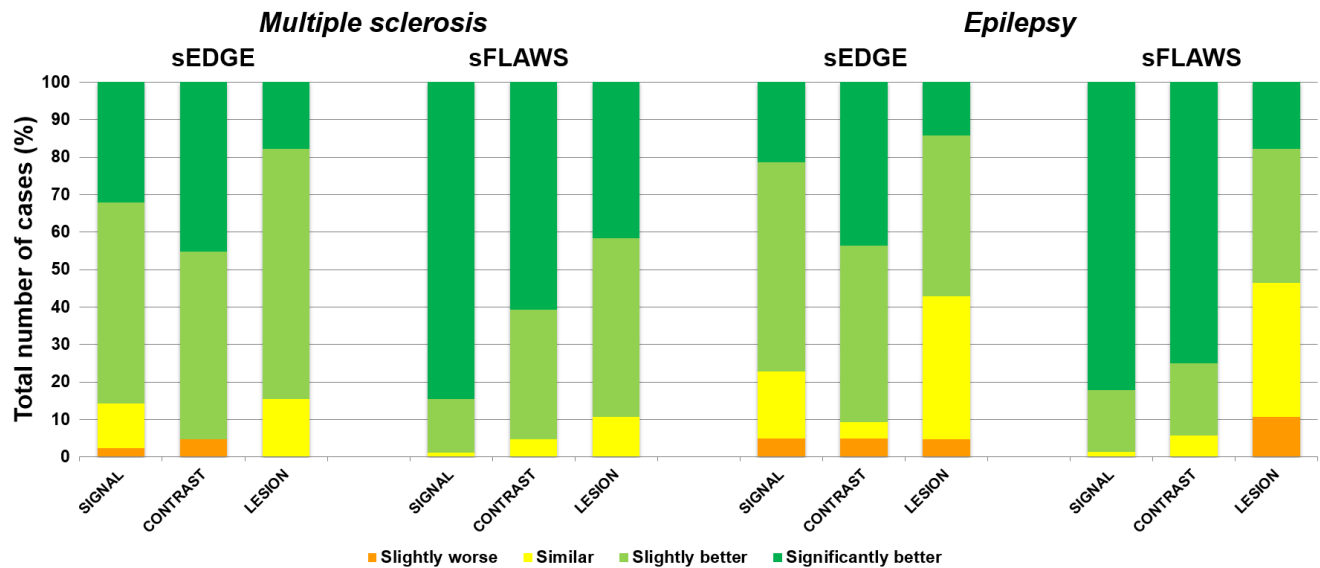
**Figure 1.** Dynamique du signal UNI par rapport aux valeurs du T<sub>1</sub> pour les protocoles MP2RAGE originaux et synthétiques. **a** : valeurs du T<sub>1</sub> en fonction de l'intensité du signal UNI pour les protocoles MP2RAGE 'T<sub>1</sub> mapping' (noir) et 'FLAWS' (bleu), tous deux acquis sur des patients. **b** : intensités du signal en fonction des valeurs du T<sub>1</sub> pour les protocoles MP2RAGE synthétiques : sEDGE (vert) et sFLAWS (rouge). Les plages approximatives du T<sub>1</sub> correspondant à la SB et à la SG du cerveau, ainsi qu'au LCR sont également illustrées par des zones grises.

En prenant l'ensemble des notes attribuées par les 4 radiologues, la qualité des images sEDGE était significativement plus élevée que celle des images GRE<sub>T11</sub> originales ( $p < 0,0001$ , test de Wilcoxon) pour les trois critères qualitatifs, à savoir l'homogénéité du signal (médiane : 1, étendue [-1 ; 2]), le contraste apparent (médiane : 2, étendue [-1 ; 2]) et la détection des lésions (médiane : 1, étendue [-1 ; 2]). Il en va de même pour les images synthétiques sFLAWS, significativement mieux notées que leurs homologues conventionnels mipFLAWS ( $p < 0,0001$ , test de Wilcoxon), concernant l'homogénéité du signal (médiane : 2, étendue [0 ; 2]), le contraste apparent (médiane : 2, intervalle [0 ; 2]) et la détection des lésions (médiane : 1, intervalle [-1 ; 2]). La figure 2 montre la répartition des notes relatives pour chaque pathologie et chaque critère.

Une analyse de variance par paires effectuée sur les scores relatifs a montré une interaction significative entre les notes attribuées et les différents critères ( $F=64,77$ ,

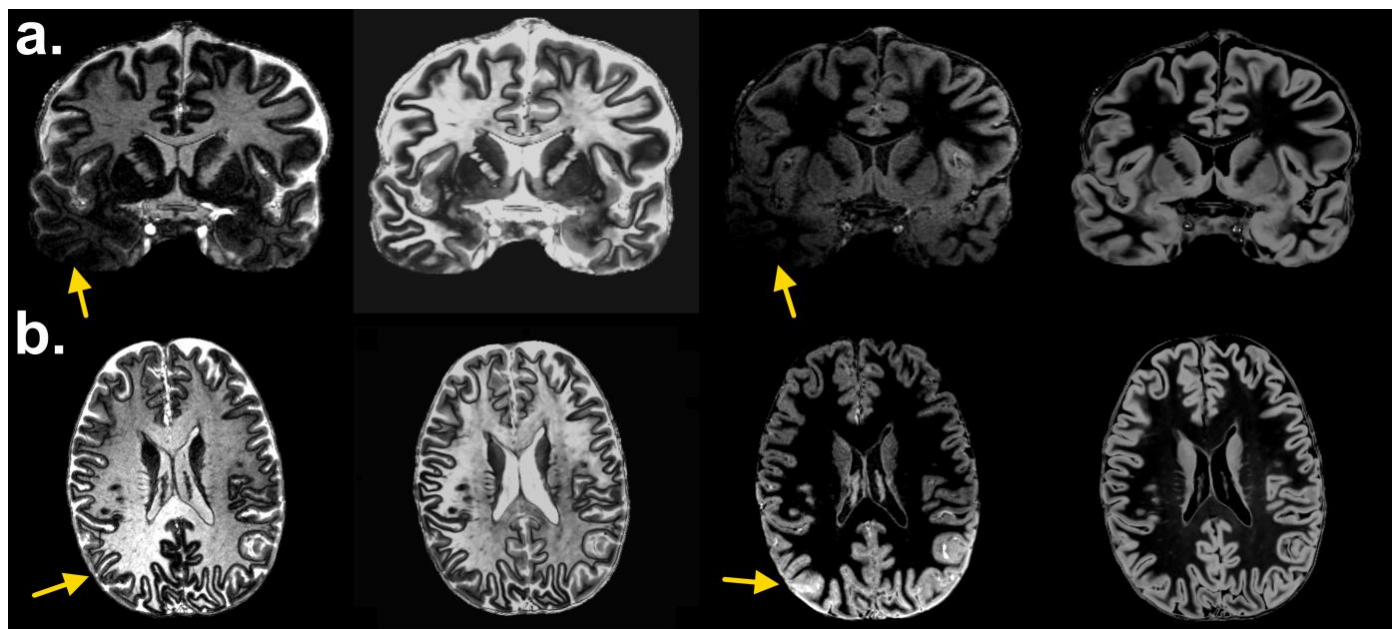
$p < 0,0001$ ), les différentes pathologies (SEP ou épilepsie) ( $F=8,52$ ,  $p < 0,0001$ ) et les différents radiologues ( $F=3,85$ ,  $p < 0,0001$ ). Bien que positifs pour les deux groupes, les tests post-hoc ont montré des scores significativement plus élevés pour la SEP par rapport à l'épilepsie focale lorsque l'on considère la délimitation des lésions (critère numéro 3) sur les FLAWS synthétiques (SEP : moyenne $\pm$ SD=1,31 $\pm$ 0,66, épilepsie : moyenne $\pm$ SD=0,61 $\pm$ 0,91,  $p=0,0006$ , corrigé pour les comparaisons multiples par Bonferroni) ; et sur les EDGE synthétiques (SEP : moyenne $\pm$ SD=1,02 $\pm$ 0,58, épilepsie : moyenne $\pm$ SD=0,67 $\pm$ 0,78,  $p=0,0066$ , Bonferroni corrigé pour les comparaisons multiples). En ce qui concerne les différences de notation entre radiologues dépendants, les accords intra- et inter-observateurs ont été calculés : Kintra : 0,81 et Kinter : 0,70, correspondant à des accords « presque parfait » et « fort » respectivement. De plus, il existait une différence significative de notation du critère contraste, jugé significativement moins bien par un radiologue par rapport à deux autres, pour la sFLAWS (1,39 $\pm$ 0,71 contre 1,75 $\pm$ 0,48 ( $p=0,0182$ ) et 1,82 $\pm$ 0,43 ( $p=0,0012$ ), test Steel-Dwass) et pour la sEDGE (1,23 $\pm$ 0,74 contre 1,55 $\pm$ 0,74 ( $p=0,0198$ ) et 1,55 $\pm$ 0,74 ( $p=0,0198$ ) test Steel-Dwass). Les deux radiologues ayant respectivement moins bien noté la sFLAWS et la sEDGE étaient deux personnes différentes (voir le Tableau C dans les annexes).

Cependant, malgré ces différentes interactions, dans la grande majorité des cas les images synthétiques ont été jugées supérieures aux images originales, quelles que soient les séquences, les pathologies ou les radiologues considérés, comme représenté dans la figure 2. Il est à noter qu'aucun des quatre radiologues n'a jugé une seule séquence synthétique "significativement moins bonne" (-2) qu'une séquence originale. Une séquence sEDGE et deux sFLAWS ont été unanimement jugées "légèrement moins bien" (-1) pour la visualisation des lésions épileptogènes, cependant dans tous les cas les lésions étaient visibles et le bon diagnostic pouvait être fait sur les images synthétiques (voir la figure 6 pour plus de détails).



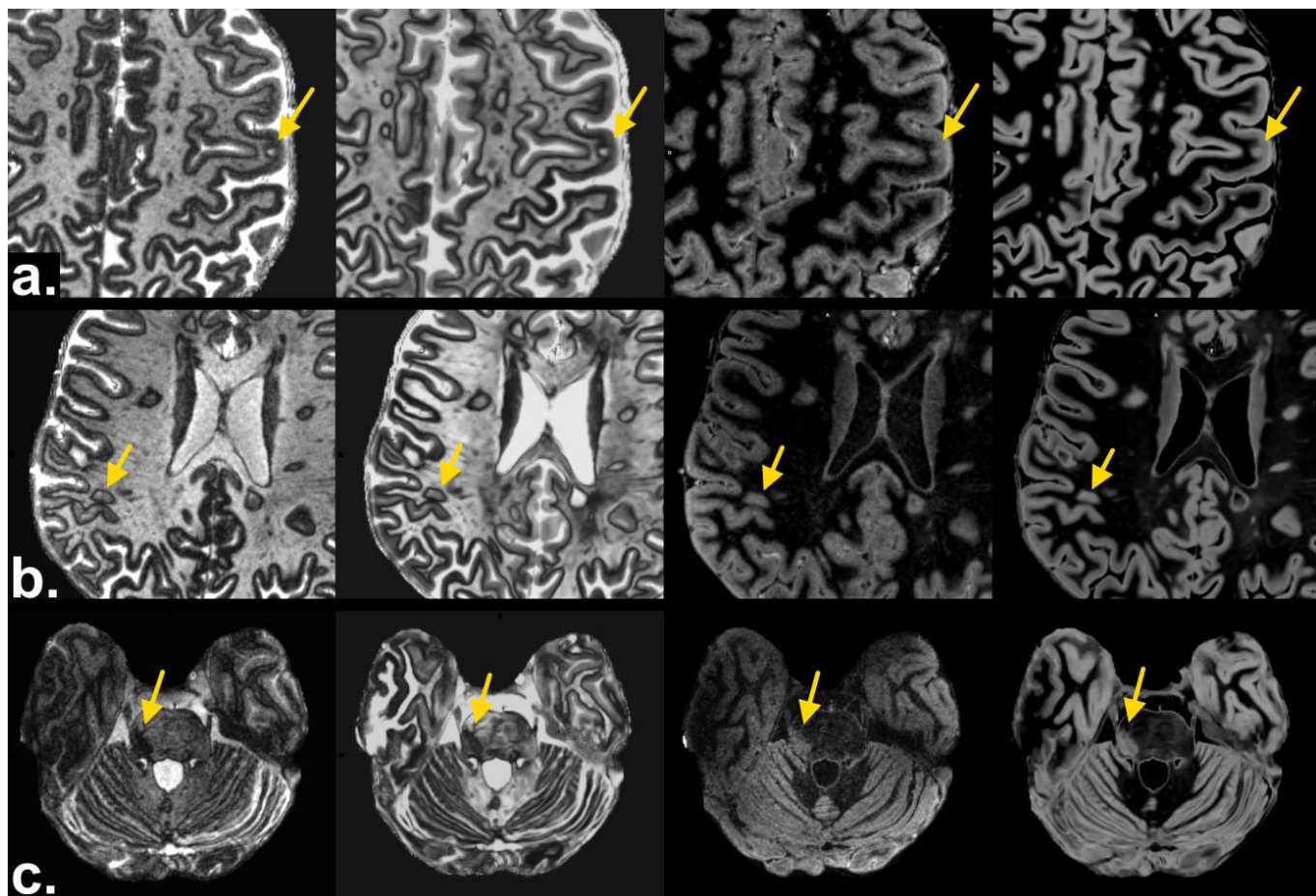
**Figure 2.** Résultats de la comparaison radiologique entre les images conventionnelles et les images synthétiques. Les taux sont affichés en distributions relatives (en pourcentage du nombre total de cas) pour les 3 critères (homogénéité du signal, intensité du contraste, visualisation des lésions). Pour chaque pathologie (sclérose en plaques et épilepsie) : cote sEDGE versus GRE<sub>T11</sub> (à gauche) ; cote sFLAWS versus mIP FLAWS (à droite).

La figure 3 illustre des cas représentatifs dans lesquels le contraste des images synthétiques et l'homogénéité du signal ont été jugés nettement meilleurs par les 4 radiologues (+2) par rapport aux images conventionnelles. Les images synthétiques étant des images uniformes formées à partir de cartes T<sub>1</sub> corrigées, le signal dans les lobes temporaux et la fosse postérieure est maintenu, contrairement aux images natives (figure 3a): les lésions situées dans ces régions étaient donc mieux visibles sur les images synthétiques. D'autre part, les images synthétiques étaient exemptes de biais de champ B<sub>1</sub> et présentaient donc un signal homogène notamment en région occipitale, contrairement aux images natives (voir figure 3). Quant au contraste de l'image, il est apparu également meilleur pour les images synthétiques : la SB présentait un signal plus hyperintense dans la sEDGE, ainsi qu'un liseré délimitant l'interface SB/SG plus sombre et plus net que GRE<sub>T11</sub>. Le contraste SB/SG dans la sFLAWS était plus marqué que dans la FLAWS conventionnelle, avec une annulation plus efficace du signal de la SB.



**Figure 3** : Amélioration de l'homogénéité du signal et de l'intensité du contraste sur les images synthétiques. **a** : absence de perte de signal dans les lobes temporaux (flèches jaunes, vues coronales). **b** : suppression de l'hypersignal en région occipitale sur les images synthétiques (flèches jaunes, vues axiales). Pour chaque cas, de gauche à droite : séquences GRE<sub>T11</sub>, sEDGE, mIP FLAWS et sFLAWS.

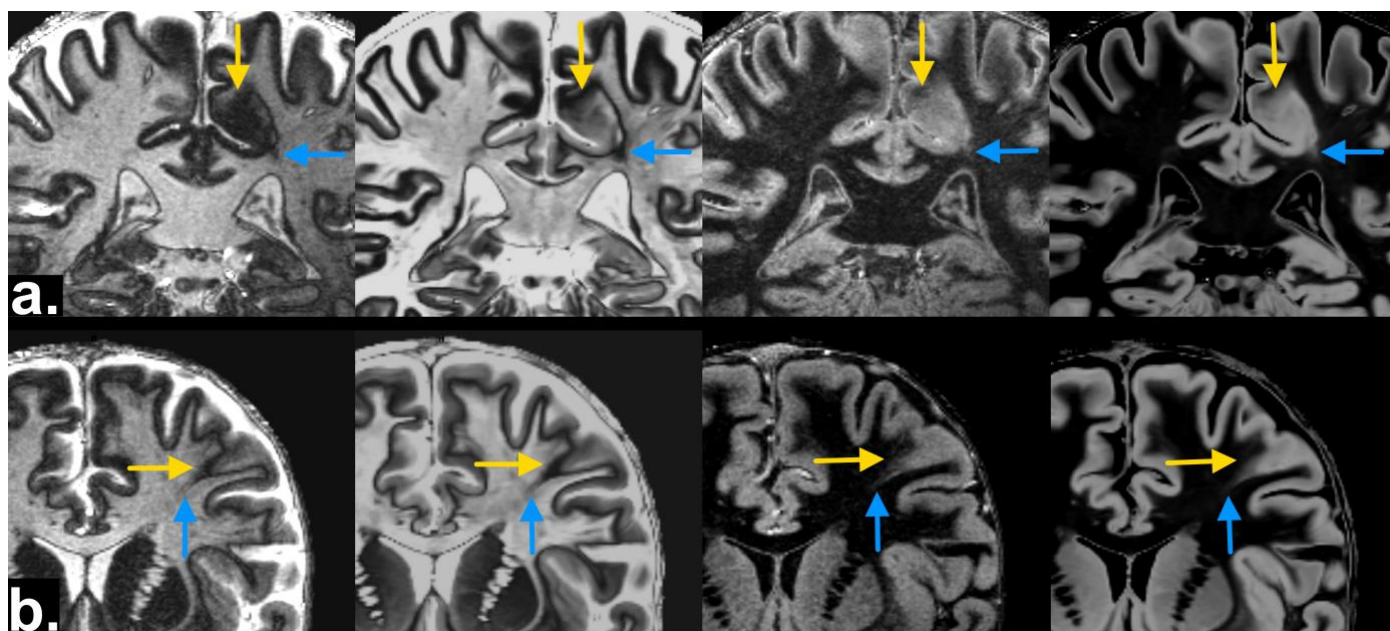
Des exemples représentatifs obtenus chez des patients atteints de SEP sont présentés dans la figure 4. La visualisation des plaques corticales, sous-corticales, ainsi que des lésions mixtes et de la SB a été améliorée par l'utilisation de contrastes synthétiques, par rapport à leurs équivalents conventionnels. La visualisation et la délimitation des lésions de SEP ont été optimisées sur les images synthétiques grâce à un meilleur contraste tissulaire et une meilleure homogénéité du signal, en particulier dans les localisations corticales et sous-corticales (figures 4a et 4b). Le gain de signal dans la fosse postérieure sur les images synthétiques a permis une meilleure visualisation de la lésion située sur le tronc cérébral, mal visualisée sur les images conventionnelles (figure 4c).



**Figure 4.** Imagerie de la sclérose en plaques à 7T en MP2RAGE, mettant en évidence une meilleure visualisation des lésions sur les images synthétiques, comparativement aux images conventionnelles. Exemples représentatifs de plaques : **a** : corticale, **b** : sous-corticale et **c** : lésion de SEP infra-tentorielle (flèches jaunes). Pour chaque cas, de gauche à droite : GRE<sub>T11</sub>, sEDGE, mIP FLAWS et sFLAWS.

Les exemples de deux patients épileptiques sont présentés dans la figure 5. La dysplasie focale corticale (FCD) présentait une interface SB/SG floue, une altération de l'épaisseur corticale et des anomalies de la giration associées à une plage de valeurs du T<sub>1</sub> anormale. Celle-ci était facilement visualisée sur les images synthétiques (flèches jaunes), considérées comme supérieures (figure 5a) ou équivalentes (figure 5b) aux images conventionnelles. Le "transmantle sign", caractéristique des FCD de type IIb, est représenté sur ces images (flèches bleues).

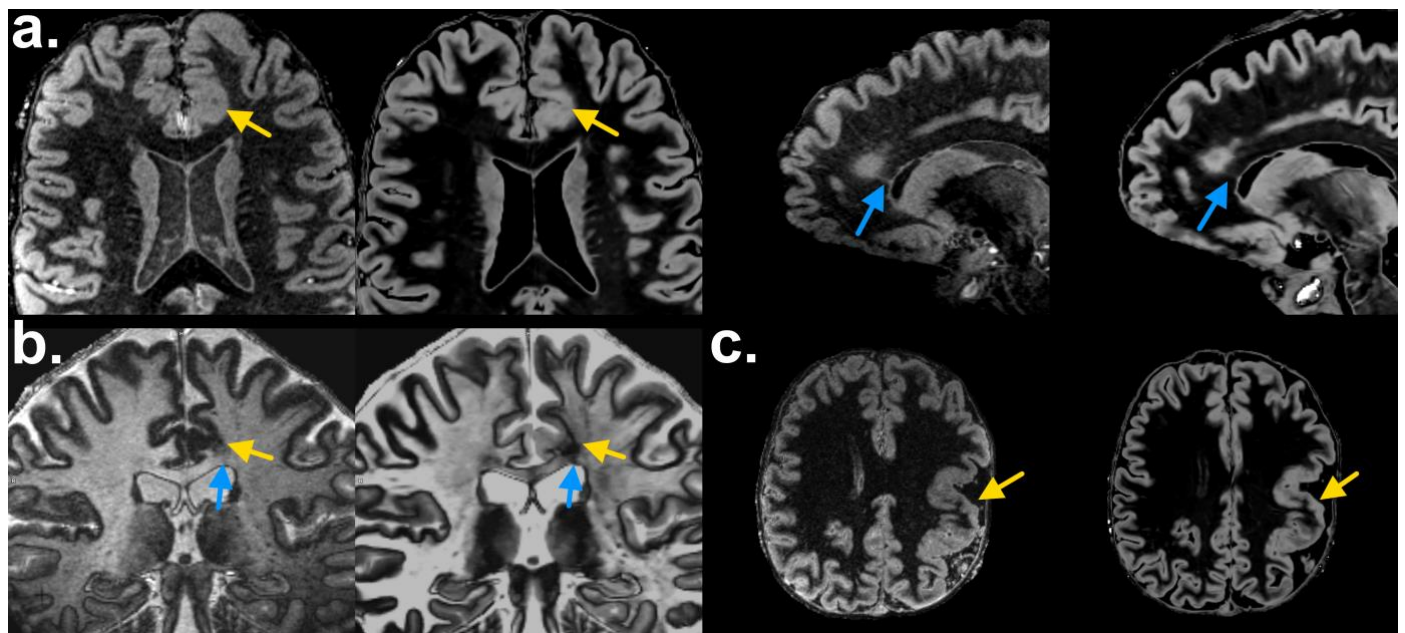




**Figure 5.** Imagerie de l'épilepsie à 7T en séquence MP2RAGE, mettant en évidence une meilleure visualisation de lésions épileptogènes (**a** : et **b** : FCD type IIb) sur les images synthétiques, par rapport aux images conventionnelles (voir flèches). Pour chaque patient, de gauche à droite : GRE<sub>T11</sub>, sEDGE, mIP FLAWS, et sFLAWS.

La figure 6 illustre quelques cas pour lesquels les images synthétiques ont été considérées légèrement moins informatives (-1) que leurs homologues originaux concernant la visualisation des lésions (critère numéro 3). La figure 6a illustre un cas de FCD de type IIb dans lequel l'épaississement cortical était moins évident sur l'image sFLAWS. L'information diagnostique est néanmoins maintenue, le "transmantle sign" étant bien visible sur la coupe sagittale. La figure 6b illustre un autre cas de FCD de type IIb dans lequel l'image sEDGE a été jugée légèrement inférieure en raison d'un contraste moins prononcé entre la lésion et la SB. Là encore, le "transmantle sign" est toujours visible sur l'image sEDGE. La figure 6c montre un patient souffrant de polymicrogyrie, où l'aspect tassé et compacté du parenchyme en sFLAWS a été jugé légèrement moins informatif visuellement que sur l'image mIP FLAWS originale. Néanmoins, tous les radiologues ont confirmé que la délimitation de la polymicrogyrie était cliniquement acceptable sur l'image sFLAWS et que l'information diagnostique était préservée.





**Figure 6** : Exemples de patients épileptiques chez lesquels les images synthétiques ont été considérées légèrement inférieures par rapport aux images conventionnelles pour la détection et la délimitation des lésions. **a** : FCD de type IIb avec un épaississement cortical moins évident (rangée du haut, sFLAWS). **b** : FCD de type IIb avec un contraste lésion/SB légèrement diminué (sEDGE). Le " transmantle sign " est cependant visible sur ces images synthétiques (flèches bleues). **c** : Exemple d'une polymicrogyrie avec aspect compacté du parenchyme pathologique (sFLAWS).

## 4 DISCUSSION

La séquence MP2RAGE est particulièrement bien adaptée à l'imagerie cérébrale à ultra haut champ, bénéficiant d'une co-registation volumique intrinsèque, d'une immunité relative au biais d'inhomogénéité de champ  $B_1$  et d'un faible taux d'absorption spécifique (9,20). Elle fournit également des mesures fiables du  $T_1$ , pouvant être utilisées comme biomarqueur in vivo des changements microstructuraux (29). Cependant, l'utilisation clinique des cartes  $T_1$  est jusqu'à présent relativement limitée en pratique courante, nécessitant d'intégrer davantage les pipelines de post-traitement afin d'aider les radiologues à comparer les valeurs pathologiques obtenues aux valeurs de référence chez des sujets sains. Afin de bénéficier de cette précieuse information tout en corrigeant les biais de signal et l'imperfection du contraste, la méthode développée dans ce travail appelée MP2RAGE synthétique a été introduite et validée pour générer des cartes  $T_1$  non-biaisées, et par conséquent un contraste et un signal  $T_1$  pur uniforme. En utilisant cette méthode synthétique proposée, le contraste tissulaire pourrait être contrôlé de façon non-linéaire (c'est à dire annulé, compressé, étendu, souligné) en accord avec des besoins cliniques spécifiques. Cette technique nécessite uniquement de changer de façon rétrospective (après l'acquisition) les paramètres MP2RAGE clés comme les temps d'inversion ou les angles de bascule, et de réintégrer les équations du signal de la séquence, et fournit ainsi un double avantage.

Tout d'abord, des images très contrastées et uniformes sont générées, avec un signal restauré dans les lobes temporaux, le tronc cérébral et la fosse postérieure, permettant de visualiser des lésions non facilement détectables sur des images acquises de manière conventionnelle. Deuxièmement, cette technique MP2RAGE synthétique permet de gagner les 10 minutes nécessaires à l'acquisition de la séquence FLAWS à résolution isotrope de 600  $\mu\text{m}$ , ce qui est un atout majeur en pratique clinique en imagerie haut-champ. Il est à noter que les paramètres du protocole synthétique ont été choisis empiriquement dans ce travail pour obtenir des contrastes extrêmement similaires aux images MP2RAGE et FLAWS conventionnelles considérées comme cliniquement pertinentes par rapport à la littérature (13-24) et à notre expérience. Cependant, d'autres approches telles que les algorithmes d'optimisation pourraient être utilisées à l'avenir afin

d'améliorer encore le contraste des images et leur potentiel diagnostique (30). En effet cette technique permet de moduler les paramètres de séquence pertinents par rapport à n'importe quelle question clinique comme par exemple la suppression du signal T<sub>1</sub> de la SB dans le cerveau en développement.

Les résultats obtenus dans cette étude soutiennent largement la supériorité des images synthétiques par rapport à l'imagerie « conventionnelle » à 7T en termes d'homogénéité de signal, d'intensité de contraste et de définition de lésions. Ils démontrent notamment l'amélioration de l'homogénéité du signal et du contraste dans les lobes temporaux, le tronc cérébral et la région infra-tentorielle, qui est une localisation fréquente et typique des lésions de SEP, incluse dans les critères de Mac Donald. De plus, 14 des 21 patients présentaient des lésions corticales de SEP. Or, on sait à présent que cette atteinte corticale est bien corrélée à la progression des troubles cognitifs et des déficits cliniques permanents (31) : la résolution spatiale accrue des images synthétiques MP2RAGE à 7T est donc un atout considérable dans le suivi de la pathologie. D'autre part, l'identification, la caractérisation et la délimitation des malformations du développement cortical est un enjeu majeur dans l'épilepsie focale pharmacorésistante, ainsi qu'une clé centrale du succès chirurgical (32). La cohorte de patients épileptiques examinée dans ce travail était représentative de la distribution habituelle des malformations du développement cortical, représentée par une majorité de FCD. La " jonction floue SB/SG ", qui définit habituellement la FCD à l'IRM (24), et le "transmantle sign" (particulièrement bien visible sur la séquence FLAWS) caractéristique de la FCD de type IIb (33), sous-type offrant un meilleur pronostic postopératoire pour la maîtrise des crises (34), ont tous deux été clairement identifiés sur les images synthétiques MP2RAGE. La technique synthétique proposée dans ce travail pourrait donc non seulement permettre de diminuer les temps d'acquisition (en supprimant la FLAWS), mais également d'améliorer et de faciliter l'interprétation radiologique des images à 7T dans la SEP et l'épilepsie.

Plusieurs limites de cette étude peuvent être soulevées, l'évaluation radiologique de la qualité des images étant intrinsèquement subjective. Par souci de simplicité et après consensus, les radiologues ont décidé de comparer les images originales et synthétiques selon une échelle d'évaluation relative en 5 points, plutôt que d'effectuer deux évaluations

indépendantes. Les calculs des coefficients de corrélation intra et inter-observateurs étaient en faveur d'une robustesse et d'une reproductibilité des résultats. Néanmoins, plusieurs différences significatives de notation entre les radiologues juniors et seniors ont été constatées, en particulier pour la technique sFLAWS, ce qui indique probablement que chaque évaluateur réagit différemment à ce nouveau contraste. Cependant ces différences de notation n'ont pas affecté les diagnostics. En ce qui concerne l'identification et la caractérisation des lésions par la technique synthétique MP2RAGE, seuls de rares cas ont été jugés légèrement moins satisfaisants sur l'ensemble de la cohorte. Bien qu'aucun score parfait n'ait été atteint, il est utile de préciser que les radiologues ont toujours considéré que les informations diagnostiques étaient conservées sur l'ensemble des images synthétiques, de sorte qu'aucune information cruciale n'ait été omise.

## 5 CONCLUSION

En conclusion, cette étude apporte de nouveaux arguments concernant l'utilité de la séquence MP2RAGE en neuroradiologie, notamment dans l'étude de la SEP et de l'épilepsie à ultra-haut-champ. Les protocoles d'acquisition 3D à haute résolution à 7T étant très longs, de nouvelles méthodes telles que la technique MP2RAGE synthétique présentée ici et l'adaptation des pratiques radiologiques sont toutes deux nécessaires pour réduire le temps total d'examen, tout en fournissant une meilleure qualité d'image. Sans temps d'acquisition supplémentaire et avec un post-traitement extrêmement rapide (le calcul de l'équation du signal ne prend que quelques secondes sur un ordinateur standard), la technique MP2RAGE synthétique fournit au radiologue des contrastes cliniquement pertinents pour une meilleure visualisation du cerveau pathologique.

## 6 ARTICLE SCIENTIFIQUE

### T<sub>1</sub>-based synthetic MR contrasts improve multiple sclerosis and focal epilepsy imaging at 7 Tesla

Aurélien Massire, PhD<sup>1,2,†</sup>, Charlotte Seiler<sup>1,2,†</sup>, Thomas Troalen, PhD<sup>3</sup>, Olivier M Girard, PhD<sup>1,2</sup>, Pierre Lehmann, MD<sup>1,2,4</sup>, Gilles Brun, MD<sup>1,2,4</sup>, Axel Bartoli<sup>1,2</sup>, Bertrand Audoin<sup>1,2,5</sup>, Fabrice Bartolomei<sup>6</sup>, Jean Pelletier<sup>1,2,5</sup>, Virginie Callot, PhD<sup>1,2</sup>, Bénédicte Maréchal, PhD<sup>7,8,9</sup>, Tobias Kober, PhD<sup>7,8,9</sup>, Jean-Philippe Ranjeva, PhD<sup>1,2</sup>, Maxime Guye, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Aix-Marseille Univ, CNRS, CRMBM, Marseille, France.

<sup>2</sup> APHM, Hôpital de la Timone, CEMEREM, Marseille, France.

<sup>3</sup> Siemens Healthcare SAS, Saint-Denis, France.

<sup>4</sup> APHM, Hôpital de la Timone, Pôle d'Imagerie, Service de Neuroradiologie, Marseille, France.

<sup>5</sup> APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, Marseille, France.

<sup>6</sup> APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurophysiologie, Marseille, France.

<sup>7</sup> Advanced Clinical Imaging Technology, Siemens Healthcare AG, Lausanne, Switzerland.

<sup>8</sup> Department of Radiology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland.

<sup>9</sup> Signal Processing Laboratory (LTS 5), École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Lausanne, Switzerland.

**† These authors have contributed equally to this work.**

#### **INSTITUTION:**

Aix-Marseille Université, CNRS, Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM), UMR 7339, Faculté de Médecine la Timone, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille, France.

#### **CORRESPONDING AUTHOR:**



**Maxime Guye**, +33491388464, [maxime.guye@univ-amu.fr](mailto:maxime.guye@univ-amu.fr), Aix-Marseille Université, CNRS, Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM), UMR 7339, Faculté de Médecine la Timone, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille, France.

#### **AUTHOR CONTRIBUTIONS:**

Guarantors of integrity of entire study, A.M., C.S., JP.R., M.G.; study concepts/study design or data acquisition or data analysis/interpretation, all authors; agrees to ensure any questions related to the work are appropriately resolved, all authors; literature research, all authors; clinical studies, A.M., C.S., P.L., G.B., A.B., B.A., F.B., J.P., JP.R., M.G.; experimental studies, A.M., T.T., O.M.G., V.C.; statistical analysis, C.S., JP.R.; manuscript drafting, editing and revision for important intellectual content, all authors; approval of final version of submitted manuscript, all authors.

#### **DISCLOSURE OF CONFLICT OF INTEREST:**

**C.S., O.M.G., P.L., G.B., A.B., B.A., F.B., J.P., V.C., JP.R., M.G.** disclosed no relevant relationships.

**A.M., T.T.** Activities related to the present article: disclosed no relevant relationships. Other relationships: is currently an employee of Siemens Healthcare SAS.

**B.M., T.K.** Activities related to the present article: disclosed no relevant relationships. Other relationships: is a current an employee and shareholder of Siemens Healthcare AG; holds patents filed by Siemens.

#### **FUNDING INFORMATION:**

Supported by the following funding sources: 7T-AMI ANR-11-EQPX-0001, A\*MIDEX-EI-13-07-130115-08.38-7T-AMISTART, Fondation ARSEP (Fondation pour l'Aide à la recherche sur la Sclérose en Plaques), and CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique).

#### **ACKNOWLEDGMENTS:**

The authors would like to thank Claire Costes, Véronique Gimenez, Lauriane Pini and Patrick Viout for study logistics, and Arnaud Le Troter for useful advices on post-processing.

**SUMMARY STATEMENT:**

**T<sub>1</sub>-based synthetic MRI with the MP2RAGE sequence provides on-demand contrasts and high-quality images to the radiologist, improving the clinical diagnosis of multiple sclerosis and focal epilepsy using ultra-high field imaging.**

**KEY RESULTS:**

- The synthetic MP2RAGE method allows mitigating ultra-high field MRI shortcomings by providing high-quality high-resolution T<sub>1</sub>-weighted images of the healthy and pathological brain.
- The synthetic MP2RAGE technique provides improved image diagnosis quality (signal homogeneity, contrast intensity and lesion depiction) in multiple sclerosis and focal epilepsy, while shortening total MR examination time at 7 Tesla.
- The synthetic MP2RAGE method allows for retrospectively changing sequence parameters to generate on-demand T<sub>1</sub>-based contrasts relevant to any clinical questioning.

**KEYWORDS:**

Ultra-high field MRI; Synthetic MRI; Neuroradiology; Epilepsy; Multiple sclerosis.

**ABBREVIATIONS:**

CSF: Cerebrospinal fluid

EDGE: GM/WM interface signal nulling

FCD: Focal cortical dysplasia

FLAWS: Fluid and white matter suppression

GRE: Gradient echo

mIP: minimum intensity pixel

MP2RAGE: Magnetization-prepared two rapid acquisition gradient echoes

MS: Multiple sclerosis

UHF: Ultra-high field

UNI: MP2RAGE composite uniform T<sub>1</sub>-weighted image

## **ABSTRACT:**

**Background:** Ultra-high field MRI ( $\geq 7T$ ) is a unique opportunity to improve the clinical diagnosis of brain pathologies, such as multiple sclerosis or focal epilepsy. However, several shortcomings of 7T MRI could hamper image quality and disrupt radiological interpretation. An adaptation of radiological practices compared to lower fields is therefore required.

**Purpose:** To present an original synthetic MRI method based on  $T_1$  mapping achieved with the MP2RAGE sequence and validate the radiological value of on-demand  $T_1$ -based contrasts generated by this technique in multiple sclerosis or focal epilepsy imaging at 7T.

**Materials and Methods:** This retrospective study was carried out from October 2017 to December 2019 and included 21 patients suffering from different phenotypes of multiple sclerosis and 35 patients suffering from focal epilepsy who underwent MRI brain exams using a whole-body investigative 7T MR system. The quality of two proposed synthetic contrast images were assessed and compared to conventional images acquired at 7T using the MP2RAGE sequence by four radiologists, evaluating three qualitative criteria: signal homogeneity, contrast intensity and lesion depiction. Statistical analyses were performed on reported quality scores using Wilcoxon rank tests and further multiple comparisons tests. Intra- and inter-observer reliabilities were calculated as well.

**Results:** Radiological quality scores were reported higher for synthetic images when compared to original images, whatever contrast, pathologies or raters were considered, with significant differences found for all three criteria ( $p < 0.0001$ , Wilcoxon rank test). None of the four radiologists ever rated a synthetic image 'significantly worse' than an original image. Only a handful of synthetic images were rated slightly less satisfying, without precluding lesion identification.

**Conclusion:** By providing an improved image quality at 7T,  $T_1$ -based synthetic contrast images built from the MP2RAGE sequence could facilitate lesion visualization in pathological brain, while reducing the MR exam total duration by removing an additional sequence.

## INTRODUCTION:

A core promise of ultra-high field (UHF) MRI ( $\geq 7T$ ) is to provide unparalleled high-resolution of normal and pathological anatomy of the human brain thanks to higher intrinsic signal-to-noise ratio. Recent studies confirmed the clinical benefits of 7T MRI (1–5) and the added value of UHF in neurological diseases by comparing images obtained at 1.5T, 3T and 7T (6–8). However, as UHF MRI is hampered by radiofrequency field inhomogeneities and specific absorption rate increase, gradient echo (GRE) sequences quickly became the workhorse of UHF structural imaging.

The magnetization-prepared two rapid acquisition gradient echoes (MP2RAGE) (9) was designed to provide field bias-free  $T_1$ -weighted imaging at UHF and jointly achieve reliable  $T_1$  mapping. MP2RAGE has consequently been shown superior to MPRAGE, providing better automated segmentation in normal brain (9–11). When used for multiple sclerosis imaging (MS) at 3T (12) and 7T (13,14), MP2RAGE images showed higher sensitivity to MS lesion count (especially in the cortex) when compared to reference MR sequences, while also enabling lesion automated detection and segmentation (15). Separately, MP2RAGE has also been identified as a key technique for UHF exploration of patients presenting focal epilepsy (16–18), notably by providing a so-called ‘tissue border enhancement’ clinically-relevant contrast, useful for GM/WM interface delineation and cortical malformations identification (19).

In addition, MP2RAGE parametrization could be improved for detailed visualization of cortical layers and deep structures (20,21). FLuid And White matter Suppression (FLAWS) (22), an MP2RAGE sequence with specifically chosen inversion times, was thus introduced to provide a contrast with improved cortex and deep GM structures visualization, by taking the minimum intensity pixel (mIP) of the two inversion images to suppress both WM and CSF signals. As a result, 7T FLAWS imaging was considered superior, or at least complementary, to conventional  $T_2$ -weighted 3D imaging for improved conspicuity of MS lesions (23) and structural changes compatible with epileptogenic lesions (24), particularly, but not exclusively, in cases of normal appearing conventional MR at lower fields (16).

However, a FLAWS parametrization loses MP2RAGE original key properties, e.g. reliable  $T_1$  mapping and immunity to field bias. More generally, obtaining optimal GM/WM visualization, clinically-relevant specific contrast(s) such as GM/WM interface nulling or mIP

FLAWS, and accurate  $T_1$  mapping only by running a single MP2RAGE acquisition with the aforementioned parametrizations (9,20,22) is practically not feasible. Moreover, adding a FLAWS acquisition extends exam time. Therefore, we propose in this work to build multiple *synthetic uniform* MP2RAGE images with on-demand clinically-relevant contrasts, based on a single reliable MP2RAGE  $T_1$  map acquisition by re-integrating MP2RAGE signal equations. Synthetic images quality and clinical-added value were compared to conventional images acquired at 7T by 4 radiologists, on patients suffering from MS and epilepsy, two key brain pathologies where 7T MP2RAGE and FLAWS clinical benefits were already established.

## **MATERIALS AND METHODS:**

### **Population and MR imaging:**

Twenty-one patients suffering from different phenotypes of MS (1 clinically isolated syndrome, 18 relapsing-remitting, 1 secondary progressive, 1 primary progressive) (18f, age:  $32\pm 7$  y.o [20-47], disease course:  $3\pm 1$  years [1-7], see Supplementary Material Table A) and 35 patients suffering from focal epilepsy (20f, mean age:  $36\pm 10$  y.o [21-57], disease course:  $24\pm 12$  years [3-42]) were included in this retrospective study, from October 2017 to December 2019. All MS patients had visible lesions on MRI. Twenty-one epilepsy patients had MRI abnormalities compatible with epileptogenic lesions (with diverse locations and lesion types, see Supplementary Material Table B), whereas 14 patients presented normal appearing MRI. The protocol was approved by the local Ethics Committee and written consents were obtained from all subjects prior to MR examinations.

Experiments were performed using a whole-body investigative 7T MR system (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), equipped with a 1Tx/32Rx head coil (Nova Medical, Wilmington, MA, USA). Low-resolution  $B_1^+$  maps were acquired using a spin-echo sequence. Whole brain 3D sagittal MP2RAGE acquisitions ( $T_1$  mapping and FLAWS) were performed with a  $(0.6\text{ mm})^3$  isotropic resolution, a field-of-view of 240 mm, a parallel imaging acceleration factor of 3, and Partial Fourier factors of 6/8 in both phase- and partition-encoding directions. MP2RAGE detailed parameters for the acquired and synthetic protocols are described in Table 1.



**Table 1:** Sequence parameters for MP2RAGE acquisitions and synthetic protocols used in this study.

| MP2RAGE protocols      | TA (min s) | TR <sub>MP2R</sub> (s) | α <sub>1</sub> (°) | α <sub>2</sub> (°) | TI <sub>1</sub> (ms) | TI <sub>2</sub> (ms) | TR (ms) |
|------------------------|------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------|
| T <sub>1</sub> mapping | 10.12      | 5                      | 6                  | 5                  | 900                  | 2750                 | 7.4     |
| FLAWS                  | 10.12      | 5                      | 4                  | 5                  | 650                  | 1700                 | 5.1     |
| sEDGE                  | -          | 8                      | 5                  | 5                  | 820                  | 1320                 | 2.5     |
| sFLAWS <sub>1</sub>    | -          | 8.25                   | 9                  | 5                  | 900                  | 3700                 | 7.5     |
| sFLAWS <sub>2</sub>    | -          | 5                      | 5                  | 5                  | 200                  | 1200                 | 3.1     |

**sEDGE:** synthetic MP2RAGE protocol with GM/WM interface signal nulling, similar to standard GRE<sub>TI1</sub> contrast; **sFLAWS:** synthetic MP2RAGE protocol mimicking mIP FLAWS imaging; **sFLAWS<sub>1</sub>:** first synthetic MP2RAGE protocol with CSF signal nulling; **sFLAWS<sub>2</sub>:** second synthetic MP2RAGE protocol with WM signal nulling.

### Synthetic MP2RAGE theory:

MP2RAGE is an inversion recovery-based 3D sequence where two GRE volumes are acquired at two different inversion times (TI<sub>1</sub> and TI<sub>2</sub>) with two different flip angles (α<sub>1</sub> and α<sub>2</sub>). By combining these two GRE volumes, a composite *uniform* T<sub>1</sub>-weighted image (UNI) can be generated:  $UNI = \text{real}\left(\frac{GRE_{TI1}^* GRE_{TI2}}{|GRE_{TI1}|^2 + |GRE_{TI2}|^2}\right)$ , where GRE<sub>TI1</sub> and GRE<sub>TI2</sub> are the complex signal intensities of the GRE volumes acquired at TI<sub>1</sub> and TI<sub>2</sub> and \* is the complex conjugate operator. UNI signal is bounded within the [-0.5; +0.5] range and is purely T<sub>1</sub>-weighted, i.e. with almost no proton density, T<sub>2</sub><sup>\*</sup> and B<sub>1</sub><sup>-</sup> dependencies, which are cancelled out (9). When expanding UNI equation, a direct relationship between UNI signal intensity and T<sub>1</sub> values is found for any given voxel (9). Assuming a perfect inversion, this equation can be rewritten to highlight that UNI signal is only a function of T<sub>1</sub> and of 7 parameters: TI<sub>1</sub>, TI<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, n, TR and TR<sub>MP2R</sub> (with TR<sub>MP2R</sub> the sequence repetition time, n the number of partition-encoding steps and TR the repetition time of GRE modules). By modifying these MP2RAGE parameters and re-injecting T<sub>1</sub> values into UNI signal equation, the dynamic of

UNI signal intensity with respect to  $T_1$  values can be fully controlled to change the contrast and retrospectively generate synthetic images.

### **Synthetic MP2RAGE processing:**

MP2RAGE synthetic images processing first requires robust  $T_1$  mapping, using an adapted MP2RAGE parametrization. Inaccurate  $T_1$  estimation caused by flip angle variations through the imaged volume at UHF could be retrospectively corrected by acquiring  $B_1^+$  maps and reinjecting measured flip angles values in signal equation for each voxel (20,25,26). To do so,  $B_1^+$  maps were registered to MP2RAGE volumes using the *c3D reslice-identity* function (ITK-SNAP, UPENN, PA, USA); and  $B_1^+$ -inhomogeneity correction was performed in *MATLAB* (The Mathworks, Natick, MA, USA).  $T_1$  maps were denoised using a block-matching and filtering algorithm (27) to compensate for inherent noise propagation within the UNI image (9). Lastly, MP2RAGE parameters were chosen empirically (see Table 1 and Figure 1) to obtain two clinically-relevant contrasts and generate synthetic images:

- 'sEDGE' stands for '*synthetic edge*'. It consists in nulling the signal of voxels which contain about 50/50% of GM/WM, i.e. with a  $T_1$  value of about 1600 ms at 7T (28). The resulting image exhibits a dark border between GM and WM. This contrast is commonly obtained on the MP2RAGE first inversion ( $GRE_{T_1}$ ) image (Table 1:  $T_1$  mapping protocol).
- 'sFLAWS' stands for '*synthetic FLAWS*'. It consists in nulling the signal of voxels which mainly contain either WM ( $T_1 \sim 1200$  ms) or CSF ( $T_1 > 3000$  ms). To do so, two synthetic images were generated: sFLAWS<sub>1</sub> (WM nulling) and sFLAWS<sub>2</sub> (CSF nulling). Both images are merged to obtain a mIP image (sFLAWS) with GM hyper-signal. This contrast is commonly obtained on the mIP FLAWS image (Table 1: FLAWS protocol).

### **Radiological assessment and clinical data analyses**

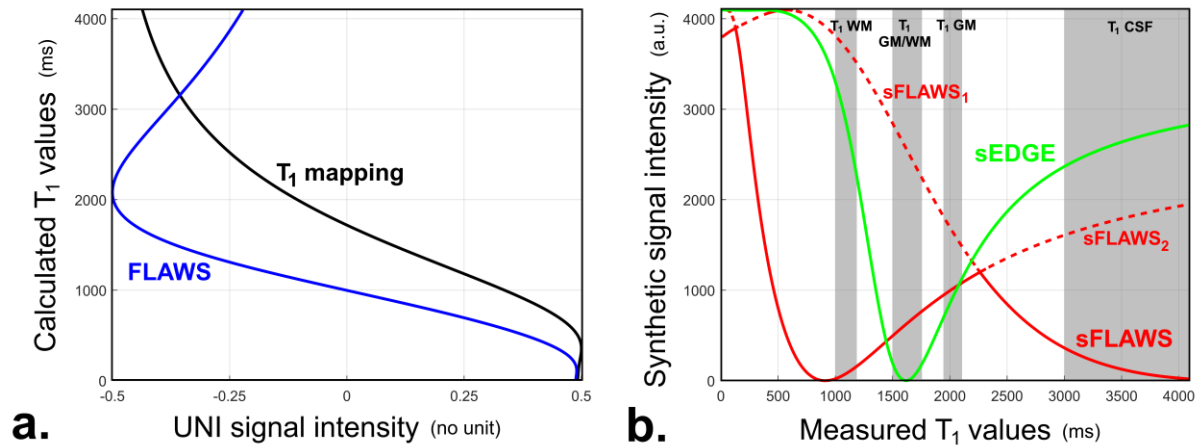
All images were skull-stripped using *BET* (FSL v4.1.3, FMRIB, Oxford, UK). Acquired and synthetic images were interpreted by 4 radiologists who had access to patient clinical

data: 2 senior neuroradiologists (GB and PL: 5 and 20 years of experience as registered neuroradiologists) and 2 residents (CS and AB, 5<sup>th</sup> year of radiological residency). GRE<sub>T11</sub> images were compared to sEDGE images, whereas mIP FLAWS images were compared to sFLAWS images. For each patient, original and synthetic series of images were randomly renamed in order to avoid evaluation bias (“Technique A” or “Technique B” for GRE<sub>T11</sub>/sEDGE; “Technique C” or “Technique D” for mIP FLAWS/sFLAWS). Images were rated by evaluating three qualitative criteria: signal homogeneity, apparent contrast between structures of interest, and proper depiction/delineation of pathological lesions/features. In epileptic patients without visible lesions, the last criterion was not rated. For each criterion, “Technique A/C” quality was always rated relatively to “Technique B/D”, using a five-point relative scale ranging from -2 to +2, with: -2 = significantly worse; -1 = slightly worse; 0 = equivalent; +1 = slightly better; +2 = significantly better. Grades were retrospectively sorted to rate synthetic images performances according to original images.

Statistical analyses were performed using *JMP9* (SAS institute, Cary, NC, USA). Quality scores comparisons were performed using Wilcoxon rank tests (p-values <0.05 were considered as statistically significant). Multiple comparisons were carried out using a one paired analysis of variance followed by post-hoc Steel-Dwass non-parametric tests. To evaluate inter-observer reliability, Fleiss Kappa coefficient was calculated merging the 5 points scale into two groups: superior or equal (+2/+1/0), and inferior (-1/-2). Intra-observer reproducibility was assessed using Cohen Kappa coefficient, with rater #1 (CS) interpreting all images a second time, with a period of 5 days between analyses.

## RESULTS:

Figure 1.a shows the relationships between  $T_1$  values and UNI signal intensities for ‘ $T_1$  mapping’ (black) and ‘FLAWS’ (blue) MP2RAGE protocols, both acquired on patients. The derivative of the black curve is relatively constant, granting reliable  $T_1$  mapping for the whole  $T_1$  range, whereas the blue curve could not provide accurate  $T_1$  values for GM ( $T_1 \sim 2000$  ms). Figure 1.b shows signal dynamics versus  $T_1$  values for synthetic MP2RAGE protocols: sEDGE (green) and sFLAWS (red, the mIP between sFLAWS<sub>1</sub> and sFLAWS<sub>2</sub> is illustrated with dashed lines). MP2RAGE parameters choice resulted in WM and CSF voxels exhibiting the lowest signal in sFLAWS images, and voxels in the [1500-1700 ms] range exhibiting the lowest signal in sEDGE images, respectively.



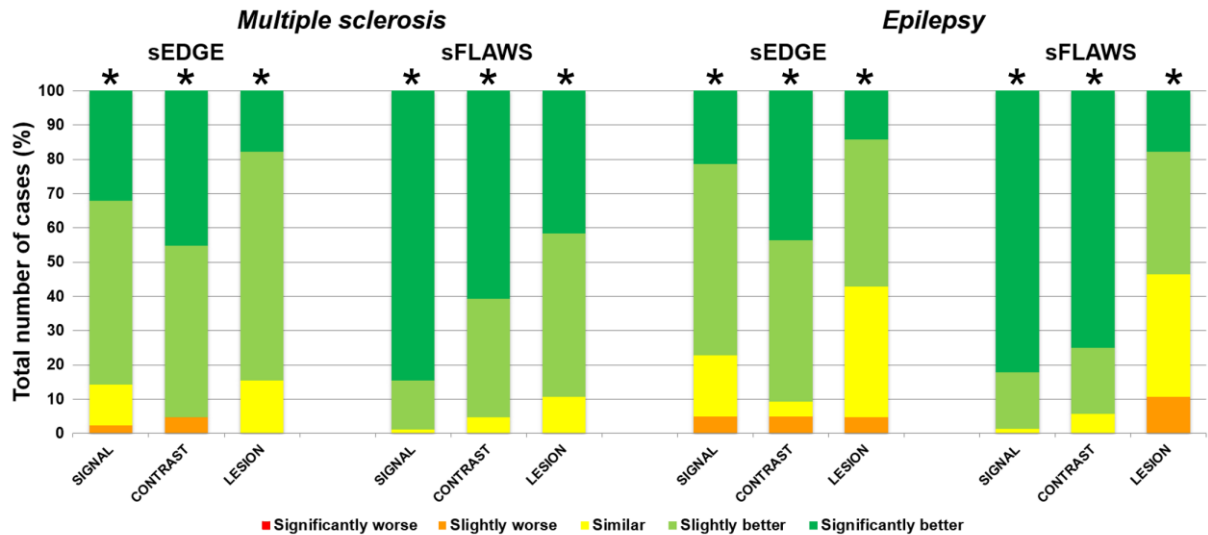
**Figure 1.** UNI signal dynamics with respect to  $T_1$  values for originally acquired and synthetic MP2RAGE protocols. **a:**  $T_1$  values versus UNI signal intensity for ‘ $T_1$  mapping’ (black) and ‘FLAWS’ (blue) MP2RAGE protocols, both acquired on patients. **b:** signal intensities versus  $T_1$  values for synthetic MP2RAGE protocols: sEDGE (green) and sFLAWS (red). Approximate  $T_1$  ranges corresponding to brain GM and WM, as well as CSF are also illustrated with gray areas.

When pooling rates from all raters and patients, quality scores of sEDGE images were significantly higher than original  $GRE_{T_1}$  images ( $p < 0.0001$ , Wilcoxon rank test) for the three qualitative criteria, namely signal homogeneity (median: 1 (slightly better), range [-1 (slightly worse); 2 (significantly better)]), apparent contrast (median: 2, range [-1; 2]), and

lesion delineation (median: 1, range [-1; 2]). Significantly higher quality ratings ( $p < 0.0001$ , Wilcoxon rank test) were also obtained for sFLAWS images compared to acquired mIP FLAWS images with median signal homogeneity scores of 2, range [0 (similar); 2], median apparent contrast scores of 2, range [0 ; 2] and median lesion delineation scores of 1, range [-1; 2]. Relative grades distributions for each pathology and contrast are displayed in Figure 2.

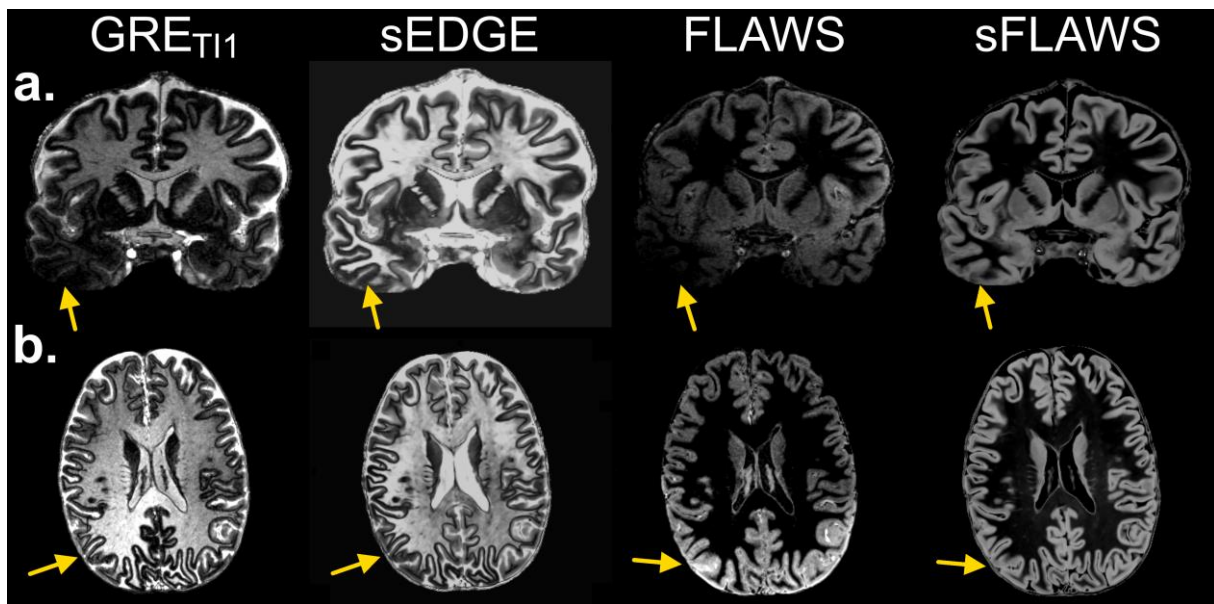
One paired analysis of variance conducted on all relative scores showed a significant effect of rating scores among criteria ( $F=64.77$ ,  $p < 0.0001$ ), a significant (scores \* pathology (MS or epilepsy)) interaction ( $F=8.52$ ,  $p < 0.0001$ ) and a significant (scores \* raters) interaction ( $F=3.85$ ,  $p < 0.0001$ ). Whether positive for both groups, post-hoc testing showed significantly higher scores for MS relative to focal epilepsy when considering lesion delineation on synthetic FLAWS (MS: mean $\pm$ SD=1.31 $\pm$ 0.66, epilepsy: mean $\pm$ SD=0.61 $\pm$ 0.91,  $p=0.0006$ , Bonferroni corrected for multiple comparisons); and on synthetic EDGE (MS: mean $\pm$ SD=1.02 $\pm$ 0.58, epilepsy: mean $\pm$ SD=0.67 $\pm$ 0.78,  $p=0.0066$ , Bonferroni corrected for multiple comparisons). Concerning the rater effect, calculated intra- and inter-observer agreements were:  $K_{intra}$ : 0.81 and  $K_{inter}$ : 0.70, respectively. In addition, post-hoc testing showed significantly lower contrast quality scores given by one rater compared to two others for sFLAWS (1.39 $\pm$ 0.71 vs 1.75 $\pm$ 0.48 ( $p=0.0182$ ) and 1.82 $\pm$ 0.43 ( $p=0.0012$ ), Steel-Dwass test) and for sEDGE (1.23 $\pm$ 0.74 vs 1.55 $\pm$ 0.74 ( $p=0.0198$ ) and 1.55 $\pm$ 0.74 ( $p=0.0198$ ) Steel-Dwass test). The rater with different scoring was not the same for the two different contrasts (see Supplementary Material Table C).

Overall, mean and median quality scores were higher for synthetic images when compared to original images, whatever images, pathologies or raters were considered. None of the 4 radiologists ever rated a synthetic image 'significantly worse' (-2) than an original image. However, one patient sEDGE image and two patients sFLAWS images were unanimously rated 'slightly worse' for epileptic lesion depiction (for all cases, lesions could still be depicted in synthetic images, see Figure 6 for details).



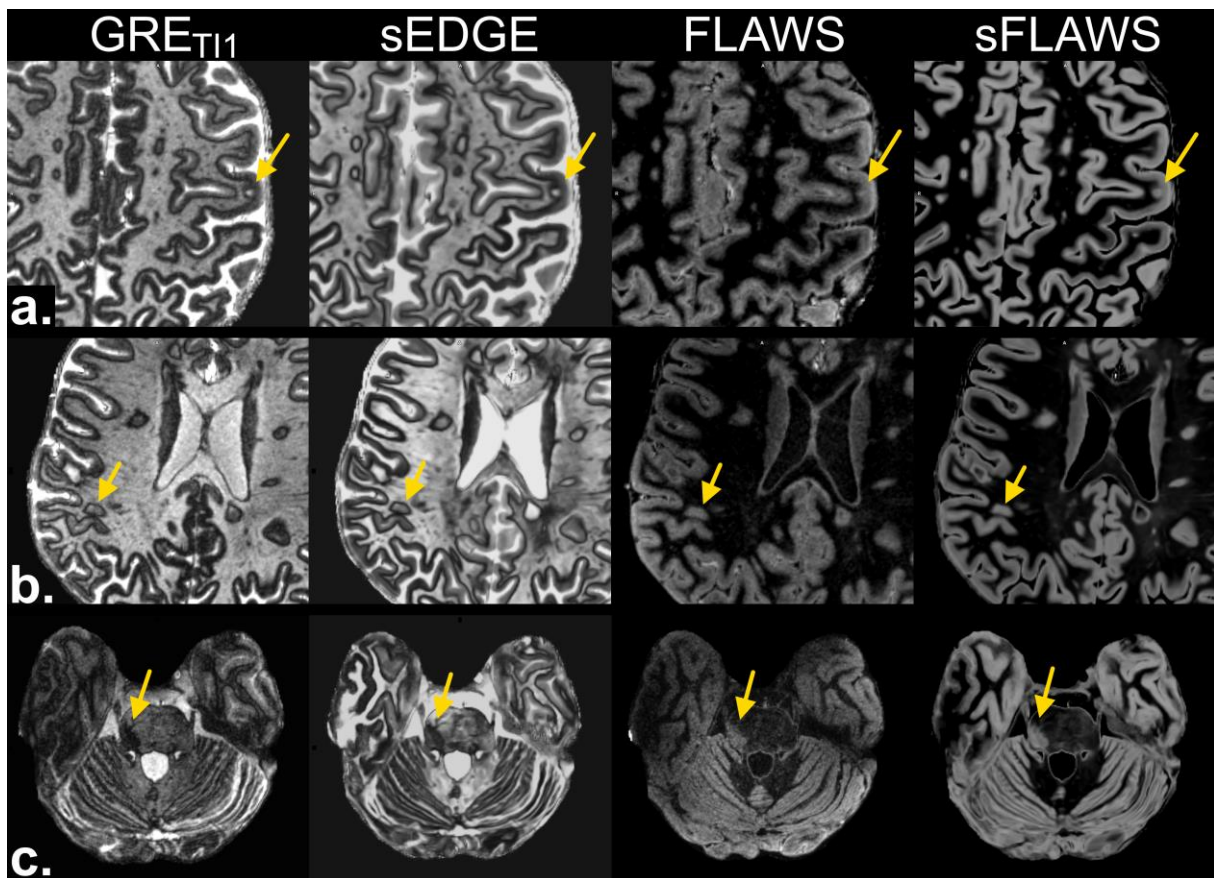
**Figure 2.** Results of the radiological comparison between originally acquired and synthetic images. Radiologists' rates were combined into relative distributions (in percent of total number of cases) for the 3 criteria (signal homogeneity, contrast intensity, lesion depiction). For each pathology (multiple sclerosis and epilepsy): sEDGE rating versus GRE<sub>T11</sub> (left); sFLAWS rating vs mIP FLAWS (right). Relative quality scores of synthetic images were significantly higher (marked with \*) than original images ( $p < 0.0001$ , Wilcoxon rank test) for the three qualitative criteria.

Figure 3 illustrates representative cases where synthetic image contrast intensity and signal homogeneity were considered significantly improved when compared to originally acquired images. Because synthetic images are uniform images computed from T<sub>1</sub> maps, signal is maintained in temporal lobes (Figure 3a), enabling improved visualization of pathological features in these regions. Uniform images are also B<sub>1</sub>-field bias-free, which is clearly visible in the occipital region in Figure 3b. As for image contrast, sEDGE exhibits brighter WM signal and sharper GM/WM signal nulling than GRE<sub>T11</sub>. GM/WM contrast in sFLAWS is increased compared to conventional FLAWS, with more efficient WM signal nulling.



**Figure 3:** Signal homogeneity and contrast intensity improvements of synthetic images. **a:** signal homogeneity improvements in temporal lobes (yellow arrows, coronal views). **b:** field bias suppressions in synthetic images (yellow arrows, axial views). For each case, from left to right: GRE<sub>T11</sub>, sEDGE, mIP FLAWS, and sFLAWS images.

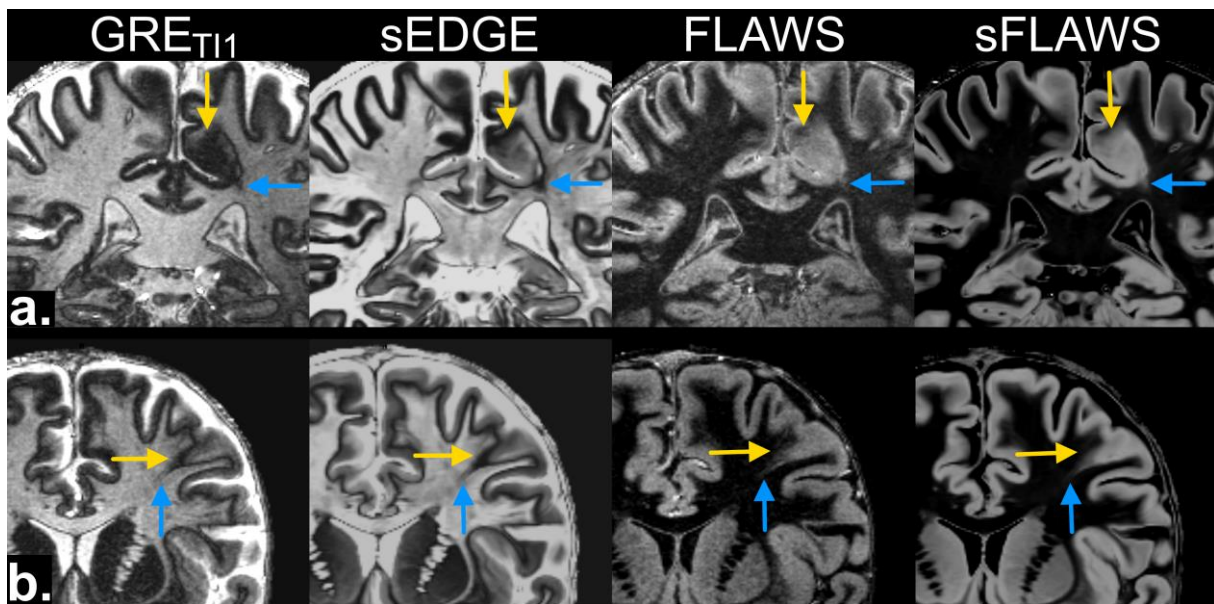
Representative images obtained on MS patients are shown in Figure 4. Visualization of cortical, subcortical and WM MS lesions was improved using synthetic contrasts, when compared to their originally acquired counterparts. MS lesions visualization and delineations were enhanced on synthetic images thanks to improved tissue contrast and signal homogeneity, especially at cortical and subcortical locations (Figure 4a and 4b). The signal gain on synthetic images in the posterior fossa allowed for an improved delineation of the MS lesion located on the brainstem, poorly visualized on conventional images (Figure 4c).



**Figure 4.** Multiple sclerosis 7T imaging using MP2RAGE, with improved visualization of MS lesions on synthetic images, when compared to originally acquired images. Representative examples of **a**: cortical, **b**: mixed and **c**: infratentorial MS lesions (yellow arrows). For each case, from left to right: GRE<sub>T11</sub>, sEDGE, mIP FLAWS, and sFLAWS images.

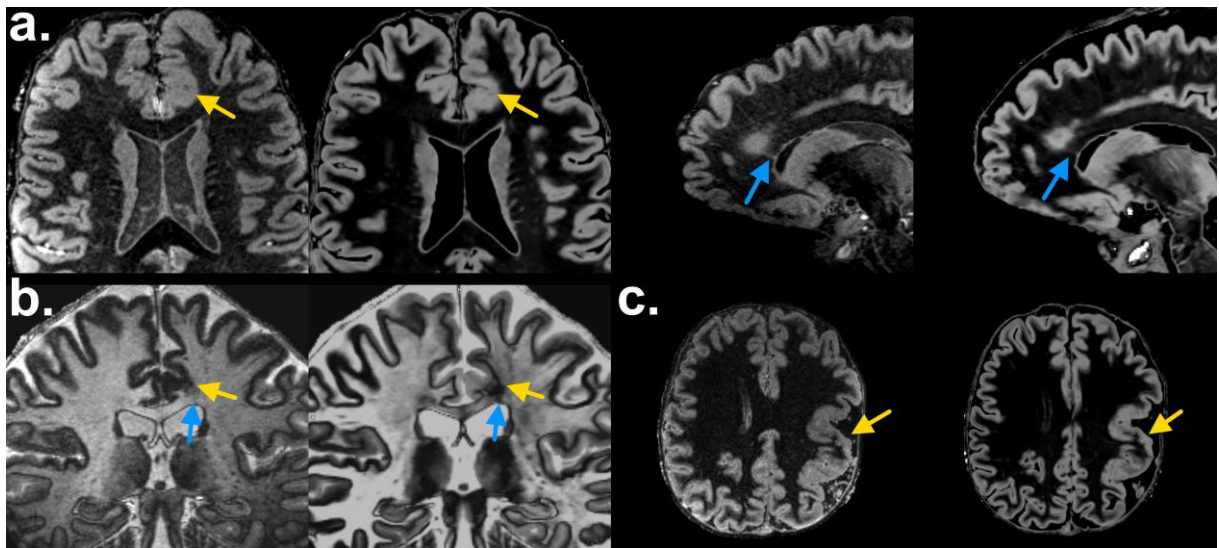
Resulting images for two representative epilepsy patients are shown in Figure 5. In epilepsy, focal cortical dysplasia (FCD), associated to abnormal T<sub>1</sub> value range, exhibited blurred WM/GM junction, cortical thickness alterations and gyration anomalies. FCD could be easily depicted on synthetic images (yellow arrows), which were considered superior (Figure 5a), or equivalent (Figure 5b) to conventional images. The ‘transmantle sign’, characteristic of FCD type IIb, is visible on these images (blue arrows).





**Figure 5.** 7T imaging of epilepsy using the MP2RAGE sequence, with improved visualization of epileptic structural focuses (**a:** and **b:** FCD type IIb) on synthetic images, when compared to originally acquired images (see arrows). For each patient, from left to right: GRE<sub>T11</sub>, sEDGE, mIP FLAWS, and sFLAWS images.

Figure 6 shows individual cases where synthetic images were considered slightly inferior than their original counterparts for lesion depiction. Figure 6a illustrates a case of a type IIb FCD with less obvious cortical thickening in sFLAWS image. The diagnosis information is nonetheless maintained in sFLAWS, as the transmante sign is visible on the sagittal view. Figure 6b illustrates another FCD IIb where sEDGE image was rated slightly inferior for WM-lesion contrast. Again, the transmante sign is still visible in sEDGE. Figure 6c shows a patient suffering from polymicrogyria, where the compacted aspect of the parenchyma in sFLAWS image was considered slightly less visually informative than in original mIP FLAWS image. Still, all radiologists confirmed that the polymicrogyria delineation was clinically acceptable in sFLAWS and that the diagnosis information was preserved.



**Figure 6:** Illustrated examples of epilepsy patient data where synthetic images were considered slightly inferior than originally acquired images for lesion depiction and delineation. **a:** FCD type IIb with less obvious cortical thickening (top row, mIP FLAWS vs sFLAWS). **b:** FCD type IIb with slightly worse lesion-to-WM contrast (GRE<sub>T11</sub> vs sEDGE). The ‘transmantle sign’ is still visible on these synthetic images (blue arrows). **c:** Example of a compacted aspect of the parenchyma involved in polymicrogyria (mIP FLAWS vs sFLAWS).

## DISCUSSION:

The MP2RAGE sequence is well-suited for UHF brain imaging, benefiting from intrinsic volume co-registration, relative immunity to inhomogeneous field bias and low specific absorption rate (9,20). It also provides reliable  $T_1$  measurements as a surrogate *in vivo* biomarker of microstructural changes (29). Still, the radiological use of  $T_1$  maps is so far relatively restricted, as more integrated post-processing pipelines are required to help the radiologists comparing obtained pathological values to healthy baseline values. In order to still benefit from this valuable quantitative information and to correct all images for signal bias and imperfect contrast, a new technique called synthetic MP2RAGE was introduced and validated to generate images derived from unbiased  $T_1$  maps and which consequently exhibited uniform, purely  $T_1$ -based signal and contrast in the brain. Using the proposed synthetic framework, tissue contrast could be non-linearly controllable (i.e. nulled, compressed, extended or highlighted) according to any specific clinical need. This technique only requires changing retrospectively MP2RAGE key parameters, such as inversion times or flip angles, and re-integrating sequence signal equations, so as to provide a twofold benefit. Firstly, highly-contrasted and uniform images are generated, with restored signal in temporal lobes, brainstem and posterior fossa, allowing the visualization of potential lesions which cannot be easily visible on conventionally acquired images. Secondly, this synthetic MP2RAGE framework allows shortening the MRI examination time by saving the 10-minutes duration of a 600- $\mu\text{m}$  isotropic resolution FLAWS acquisition (now superfluous), which is a significant asset to consider for UHF high-resolution examination design. It should be noted that synthetic protocol parameters were empirically chosen in this study to obtain contrasts extremely similar to conventionally acquired MP2RAGE and FLAWS images, considered as clinically-relevant based on current literature (13–24) and authors own experience. However, further approaches such as profit functions could be used in the future to further improve image contrast and diagnosis potential (30), as this method allows changing sequence parameters relevant to any clinical question, such for instance WM  $T_1$  signal suppression in developing brain.

The results obtained in this study largely supported the superiority of synthetic images over 'conventional' imaging in most cases, in terms of signal homogeneity, contrast intensity and lesion depiction. Improvement in signal homogeneity and contrast within the

infra-tentorial region, which is a frequent and typical location of MS lesion included in the Mac Donald criteria, was demonstrated. Additionally, 14 out of 21 patients exhibited cortical MS lesions. As cortical involvement in MS is correlated with the progression of cognitive disorders and clinical deficits and related to irreversible clinical damage (31), the increased spatial resolution of UHF synthetic MP2RAGE images is a major asset to characterize the pathology. On the other hand, malformations of cortical development identification and characterization is a major issue in drug-resistant focal epilepsy, as well as a central key to surgical success (32). The epilepsy cohort examined in this work was representative of the usual distribution of malformations of cortical development, with a majority of FCD. The 'blurred GM/WM junction' (particularly visible on GRE<sub>T11</sub>/sEDGE), which is a typical feature of FCD on MRI (24), and the 'transmantle sign' (particularly visible on mIP FLAWS/sFLAWS), which are typical of FCD type IIb (33) and have better post-operative prognosis for seizure control (34), were both clearly identified on synthetic MP2RAGE images. Thus, the proposed method could be used not only to shorten scanning time but also to improve radiological interpretation of 7T images, both in MS and focal epilepsy.

Several limitations of this study could be acknowledged, as image quality radiological assessment is inherently subjective. For the sake of simplicity and after a consensus, the radiologists decided to compare original and synthetic images with a 5-points relative rating scale, rather than performing two independent ratings. An overall strong agreement was found between the radiologists, as well as a high intra-observer reproducibility. However, several significant differences in scoring between junior and senior raters were found especially for the sFLAWS technique, which likely indicates that each rater reacts differently to this contrast. Nevertheless, this rating difference did not affect the diagnosis. With regards to possible lesion identification and characterization missing using the synthetic MP2RAGE technique, only a handful of cases were judged slightly less satisfying than originally acquired images on the whole cohort. While no perfect score was indeed reached, it should be noted that synthetic images clinical interpretation (i.e. lesion identification and characterization) was always considered possible by the radiologists.

## **CONCLUSION :**

In conclusion, this study provides new evidences on MP2RAGE sequence usefulness in neuroradiology, while studying MS and focal epilepsy at UHF. As UHF 3D acquisitions with high isotropic spatial resolution are usually very long, new methods such as the herein presented synthetic MP2RAGE technique and subsequent adaptation of radiological practices are both required to reduce total examination time, while trying to provide improved image diagnosis quality. With no extra acquisition time and fast image post-processing (signal equation calculation to produce synthetic images takes only few seconds on a standard computer), synthetic MP2RAGE successfully provided clinically-relevant T<sub>1</sub>-based contrasts to the radiologist for improved pathological brain visualization.

## ANNEXES / SUPPLEMENTARY MATERIALS

**Table A:** Clinical profiles of patient suffering from MS.

| <b>Sex</b> | <b>Age (y)</b> | <b>Course (y)</b> | <b>Disease type</b> | <b>EDSS</b> | <b>Lesion(s)</b> |
|------------|----------------|-------------------|---------------------|-------------|------------------|
| M          | 21             | 4                 | RR                  | 0           | WM               |
| F          | 31             | 2                 | RR                  | 0           | WM/cortical      |
| F          | 36             | 4                 | RR                  | 0           | WM               |
| F          | 29             | 3                 | RR                  | 1           | WM/cortical      |
| F          | 41             | 3                 | PP                  | 1           | WM/cortical      |
| F          | 20             | 2                 | RR                  | 0           | WM/cortical      |
| F          | 38             | 1                 | RR                  | 0           | WM/cortical      |
| M          | 34             | 2                 | CIS                 | 0           | WM               |
| F          | 22             | 6                 | RR                  | 3           | WM/cortical      |
| F          | 29             | 2                 | RR                  | 3           | WM/cortical      |
| F          | 36             | 7                 | RR                  | 2           | WM/cortical      |
| F          | 47             | 4                 | SP                  | 5           | WM/cortical      |
| F          | 42             | 4                 | RR                  | 0           | WM/cortical      |
| F          | 31             | 2                 | RR                  | 0           | WM               |
| F          | 25             | 2                 | RR                  | 0           | WM/cortical      |
| F          | 35             | 4                 | RR                  | 0           | WM               |
| F          | 38             | 1                 | RR                  | 2           | WM/cortical      |
| F          | 32             | 5                 | RR                  | 0           | WM               |
| F          | 29             | 1                 | RR                  | 2           | WM/cortical      |
| F          | 25             | 5                 | RR                  | 0           | WM/cortical      |
| M          | 27             | 2                 | RR                  | 0           | WM               |

**RR:** relapsing-remitting; **PP:** primary-progressive; **CIS:** clinically-isolated syndrome; **SP:** secondary-progressive; **EDSS:** expanded disability status scale.

**Table B:** Clinical profiles of patient suffering from epilepsy.

| <b>Sex</b> | <b>Age (y)</b> | <b>Course (y)</b> | <b>Disease type</b>     | <b>Lesion</b>              |
|------------|----------------|-------------------|-------------------------|----------------------------|
| F          | 45             | 26                | Insula                  | FCD                        |
| M          | 30             | 26                | Mesial                  | Hippocampal atrophy        |
| F          | 40             | 27                | Fontal                  | Oligodendroglioma          |
| M          | 25             | 24                | Temporal lateral        | -                          |
| F          | 22             | 12                | Parietal                | Craniostenosis             |
| M          | 36             | 32                | Temporal occipital      | FCD                        |
| M          | 36             | 31                | Insula                  | -                          |
| F          | 57             | 26                | Mesial                  | FCD                        |
| M          | 47             | 42                | Frontal mesial          | FCD                        |
| F          | 29             | 29                | Frontal                 | FCD                        |
| M          | 24             | 11                | Temporal mesial         | -                          |
| F          | 49             | 37                | Temporal mesial         | Scars                      |
| F          | 37             | 27                | Temporal                | -                          |
| M          | 41             | 36                | Insula, frontal         | -                          |
| F          | 28             | 24                | Frontal mesial          | FCD                        |
| F          | 34             | 9                 | Temporal mesial         | Hippocampal atrophy        |
| M          | 25             | 14                | Temporal                | -                          |
| F          | 24             | 3                 | Temporal                | -                          |
| F          | 48             | 42                | Frontal temporal mesial | -                          |
| M          | 44             | 40                | Frontal temporal        | -                          |
| M          | 22             | 15                | Insula                  | -                          |
| M          | 50             | 45                | Frontal                 | FCD                        |
| M          | 41             | 23                | Frontal                 | Post-traumatic scars       |
| F          | 22             | 18                | Frontal                 | -                          |
| F          | 22             | 7                 | Parietal                | FCD                        |
| F          | 28             | 28                | Temporal                | FCD                        |
| F          | 27             | 9                 | Temporal                | Hippocampal atrophy        |
| F          | 56             | 32                | Temporal                | FCD                        |
| F          | 49             | 9                 | Temporal                | -                          |
| M          | 34             | 22                | Temporal                | -                          |
| F          | 49             | 39                | Frontal temporal        | Polymicrogyria             |
| M          | 21             | 12                | Temporal                | -                          |
| M          | 40             | 6                 | Temporal                | FCD                        |
| F          | 31             | 22                | Frontal                 | FCD                        |
| F          | 38             | 25                | Temporal lateral        | Arteriovenous malformation |

**FCD:** Focal cortical dysplasia



**Table C:** Detailed relative scores (mean, standard deviation, median, range) of synthetic images for each radiologist, pathology and quality criteria.

|                | Multiple sclerosis                 |           |             |             |             | Epilepsy    |             |             |             |             | All Patients |             |             |             |             |             |             |
|----------------|------------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                | R1                                 | R2        | R3          | R4          | all         | R1          | R2          | R3          | R4          | all         | R1           | R2          | R3          | R4          | all         |             |             |
|                |                                    |           |             |             |             |             |             |             |             |             |              |             |             |             |             |             |             |
| <b>sFLAWS</b>  | Relative signal scores             | Mean (SD) | 2 (0)       | 1.86 (0.48) | 1.76 (0.44) | 1.71 (0.46) | 1.83 (0.41) | 1.89 (0.32) | 1.80 (0.41) | 1.80 (0.47) | 1.77 (0.49)  | 1.81 (0.43) | 1.82 (0.43) | 1.79 (0.46) | 1.75 (0.48) | 1.82 (0.42) |             |
|                | Median [range]                     | 2 [2:2]   | 2 [0:2]     | 2 [1:2]     | 2 [1:2]     | 2 [1:2]     | 2 [0:2]     | 2 [1:2]     | 2 [1:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]      | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     |             |
|                | Relative contrast scores           | Mean (SD) | 1.14 (0.65) | 1.57 (0.60) | 1.71 (0.46) | 1.81 (0.40) | 1.56 (0.59) | 1.54 (0.70) | 1.63 (0.60) | 1.63 (0.60) | 1.77 (0.49)  | 1.83 (0.45) | 1.69 (0.57) | 1.61 (0.59) | 1.75 (0.48) | 1.82 (0.43) | 1.64 (0.58) |
|                | Median [range]                     | 1 [0:2]   | 2 [0:2]     | 2 [1:2]     | 2 [1:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]      | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     | 2 [0:2]     |
|                | Relative lesion delineation scores | Mean (SD) | 1.19 (0.75) | 1.48 (0.60) | 1.33 (0.66) | 1.24 (0.62) | 1.31 (0.66) | 0.67 (1.01) | 0.67 (0.72) | 0.90 (0.82) | 0.52 (0.87)  | 0.33 (0.73) | 0.61 (0.90) | 1.19 (0.83) | 0.93 (0.87) | 0.79 (0.81) | 0.96 (0.86) |
| Median [range] | 1 [0:2]                            | 2 [0:2]   | 1 [0:2]     | 1 [0:2]     | 1 [0:2]     | 1 [0:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 0 [1:2]     | 0 [1:2]      | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     |             |
| <b>sEDGE</b>   | Relative signal scores             | Mean (SD) | 0.90 (0.89) | 1.29 (0.72) | 1.14 (0.57) | 1.29 (0.64) | 1.15 (0.72) | 0.88 (0.72) | 0.97 (0.82) | 0.94 (0.64) | 0.94 (0.91)  | 0.94 (0.77) | 0.89 (0.78) | 1.09 (0.62) | 1.07 (0.83) | 1.02 (0.76) |             |
|                | Median [range]                     | 1 [-1:2]  | 1 [0:2]     | 1 [0:2]     | 1 [0:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]      | 2 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     |             |
|                | Relative contrast scores           | Mean (SD) | 1.29 (0.72) | 1.71 (0.72) | 1.71 (0.72) | 1.24 (0.70) | 1.49 (0.74) | 1.37 (0.84) | 1.46 (0.74) | 1.46 (0.74) | 1.46 (0.74)  | 1.23 (0.77) | 1.38 (0.77) | 1.34 (0.79) | 1.55 (0.74) | 1.23 (0.74) | 1.42 (0.76) |
|                | Median [range]                     | 1 [-1:2]  | 2 [-1:2]    | 2 [-1:2]    | 1 [-1:2]    | 2 [-1:2]    | 2 [-1:2]    | 2 [-1:2]    | 2 [-1:2]    | 2 [-1:2]    | 1 [-1:2]     | 1 [-1:2]    | 2 [-1:2]    | 2 [-1:2]    | 2 [-1:2]    | 2 [-1:2]    | 2 [-1:2]    |
|                | Relative lesion delineation scores | Mean (SD) | 1.19 (0.51) | 1.05 (0.59) | 0.95 (0.50) | 0.90 (0.70) | 1.02 (0.58) | 0.67 (0.80) | 0.67 (0.77) | 0.76 (0.77) | 0.62 (0.74)  | 0.62 (0.86) | 0.67 (0.78) | 0.93 (0.71) | 0.79 (0.64) | 0.76 (0.79) | 0.85 (0.71) |
| Median [range] | 1 [0:2]                            | 1 [0:2]   | 1 [0:2]     | 1 [0:2]     | 1 [0:2]     | 1 [0:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 0 [1:2]      | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     | 1 [1:2]     |             |

## REFERENCES:

1. Kraff O, Fischer A, Nagel AM, Mönninghoff C, Ladd ME. MRI at 7 tesla and above: Demonstrated and potential capabilities. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(1):13–33.
2. Trattnig S, Bogner W, Gruber S, et al. Clinical applications at ultrahigh field (7T). Where does it make the difference? *NMR Biomed*. 2015;10.1002/nbm.3272.
3. van der Kolk AG, Hendrikse J, Zwanenburg JJM, Visser F, Luijten PR. Clinical applications of 7T MRI in the brain. *Eur J Radiol*. 2013;82(5):708–718.
4. Trattnig S, Springer E, Bogner W, et al. Key clinical benefits of neuroimaging at 7T. *NeuroImage*. 2018;168:477–489.
5. Düzel E, Acosta-Cabronero J, Berron D, et al. European Ultrahigh-Field Imaging Network for Neurodegenerative Diseases (EUFIND). *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2019;11:538–549.
6. Obusez EC, Lowe M, Oh S-H, et al. 7T MR of intracranial pathology: Preliminary observations and comparisons to 3T and 1.5T. *NeuroImage*. 2018;168:459–476.
7. Springer E, Dymerska B, Cardoso PL, et al. Comparison of Routine Brain Imaging at 3 T and 7 T. *Invest Radiol*. 2016;51(8):469–482.
8. Kollia K, Maderwald S, Putzki N, et al. First clinical study on ultra-high-field MR imaging in patients with multiple sclerosis: comparison of 1.5T and 7T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(4):699–702.
9. Marques JP, Kober T, Krueger G, van der Zwaag W, Van de Moortele P-F, Gruetter R. MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *NeuroImage*. 2010;49(2):1271–1281.
10. Choi U-S, Kawaguchi H, Matsuoka Y, Kober T, Kida I. Brain tissue segmentation based on MP2RAGE multi-contrast images in 7 T MRI. *PLOS ONE*. 2019;14(2):e0210803.
11. O'Brien KR, Kober T, Hagmann P, et al. Robust T1-weighted structural brain imaging and morphometry at 7T using MP2RAGE. *PloS One*. 2014;9(6):e99676.
12. Kober T, Granziera C, Ribes D, et al. MP2RAGE Multiple Sclerosis Magnetic Resonance Imaging at 3 T. *Invest Radiol*. 2012;47(6):346.
13. Beck ES, Sati P, Sethi V, et al. Improved Visualization of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis Using 7T MP2RAGE. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(3):459–466.
14. Kolber P, Droby A, Roebroek A, et al. A “kissing lesion”: In-vivo 7T evidence of meningeal inflammation in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23(8):1167–1169.

15. Fartaria MJ, Sati P, Todea A, et al. Automated Detection and Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions Using Ultra-High-Field MP2RAGE. *Invest Radiol*. 2019;54(6):356–364.
16. Guye M, Bartolomei F, Ranjeva J-P. Malformations of cortical development: The role of 7-Tesla magnetic resonance imaging in diagnosis.
17. Feldman RE, Delman BN, Pawha PS, et al. 7T MRI in epilepsy patients with previously normal clinical MRI exams compared against healthy controls. *PLOS ONE*. 2019;14(3):e0213642.
18. Pittau F, Baud MO, Jorge J, et al. MP2RAGE and Susceptibility-Weighted Imaging in Lesional Epilepsy at 7T. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2018;28(4):365–369.
19. Costagli M, Kelley DAC, Symms MR, et al. Tissue Border Enhancement by inversion recovery MRI at 7.0 Tesla. *Neuroradiology*. 2014;56(7):517–523.
20. Marques JP, Gruetter R. New Developments and Applications of the MP2RAGE Sequence - Focusing the Contrast and High Spatial Resolution R1 Mapping. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e69294.
21. Sudhyadhom A, Haq IU, Foote KD, Okun MS, Bova FJ. A high resolution and high contrast MRI for differentiation of subcortical structures for DBS targeting: the Fast Gray Matter Acquisition T1 Inversion Recovery (FGATIR). *NeuroImage*. 2009;47 Suppl 2:T44-52.
22. Tanner M, Gambarota G, Kober T, et al. Fluid and white matter suppression with the MP2RAGE sequence. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2012;35(5):1063–1070.
23. Urushibata Y, Kuribayashi H, Fujimoto K, et al. Advantages of fluid and white matter suppression (FLAWS) with MP2RAGE compared with double inversion recovery turbo spin echo (DIR-TSE) at 7T. *Eur J Radiol*. 2019;116:160–164.
24. Chen X, Qian T, Kober T, et al. Gray-matter-specific MR imaging improves the detection of epileptogenic zones in focal cortical dysplasia: A new sequence called fluid and white matter suppression (FLAWS). *NeuroImage Clin*. 2018;20:388–397.
25. Haast RAM, Ivanov D, Uludağ K. The impact of B1+ correction on MP2RAGE cortical T1 and apparent cortical thickness at 7T. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(6):2412–2425.
26. Massire A, Taso M, Besson P, Guye M, Ranjeva J-P, Callot V. High-resolution multi-parametric quantitative magnetic resonance imaging of the human cervical spinal cord at 7T. *NeuroImage*. 2016;143:58–69.

27. Maggioni M, Katkovnik V, Egiazarian K, Foi A. Nonlocal transform-domain filter for volumetric data denoising and reconstruction. *IEEE Trans Image Process Publ IEEE Signal Process Soc.* 2013;22(1):119–133.
28. Caan MWA, Bazin P-L, Marques JP, Hollander G de, Dumoulin SO, Zwaag W van der. MP2RAGEME: T1, T2\*, and QSM mapping in one sequence at 7 tesla. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(6):1786–1798.
29. Simioni S, Amarù F, Bonnier G, et al. MP2RAGE provides new clinically-compatible correlates of mild cognitive deficits in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2014;261(8):1606–1613.
30. Beaumont J, Saint-Jalmes H, Acosta O, et al. Multi T1-weighted contrast MRI with fluid and white matter suppression at 1.5 T. *Magn Reson Imaging.* 2019;63:217–225.
31. Louapre C, Bodini B, Lubetzki C, Freeman L, Stankoff B. Imaging markers of multiple sclerosis prognosis. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):231–236.
32. Oluigbo CO, Wang J, Whitehead MT, et al. The influence of lesion volume, perilesion resection volume, and completeness of resection on seizure outcome after resective epilepsy surgery for cortical dysplasia in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;15(6):644–650.
33. Mellerio C, Labeyrie M-A, Chassoux F, et al. Optimizing MR imaging detection of type 2 focal cortical dysplasia: best criteria for clinical practice. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(10):1932–1938.
34. Wang DD, Deans AE, Barkovich AJ, et al. Transmantle sign in focal cortical dysplasia: a unique radiological entity with excellent prognosis for seizure control. *J Neurosurg.* 2013;118(2):337–344.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



