

# ➤ Reproductibilité en IRM quantitative

Hélène Ratiney<sup>1</sup> et Jean Marie Bonny<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univ Lyon, INSA-Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1,  
CNRS, Inserm, CREATIS UMR 5220, U1294, F-69621, LYON, France

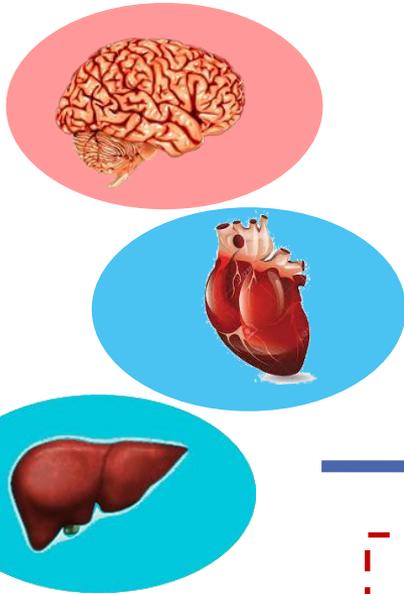
<sup>2</sup> INRAE, ISC AgroResonance, F-63122 Saint-Genès-Champanelle, France

## > IRM quantitative : Objectifs

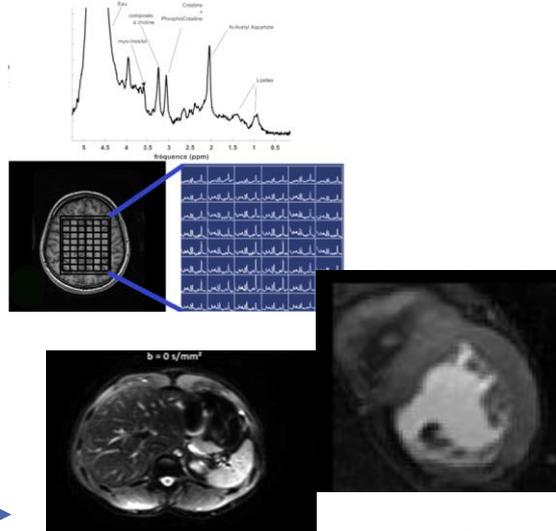
- **Mesurer un paramètre** physico-chimique
- Propre à l'échantillon
- A partir d'images produites par un instrument d'IRM
- IRM = imagerie par résonance magnétique nucléaire

# > Démarche générale

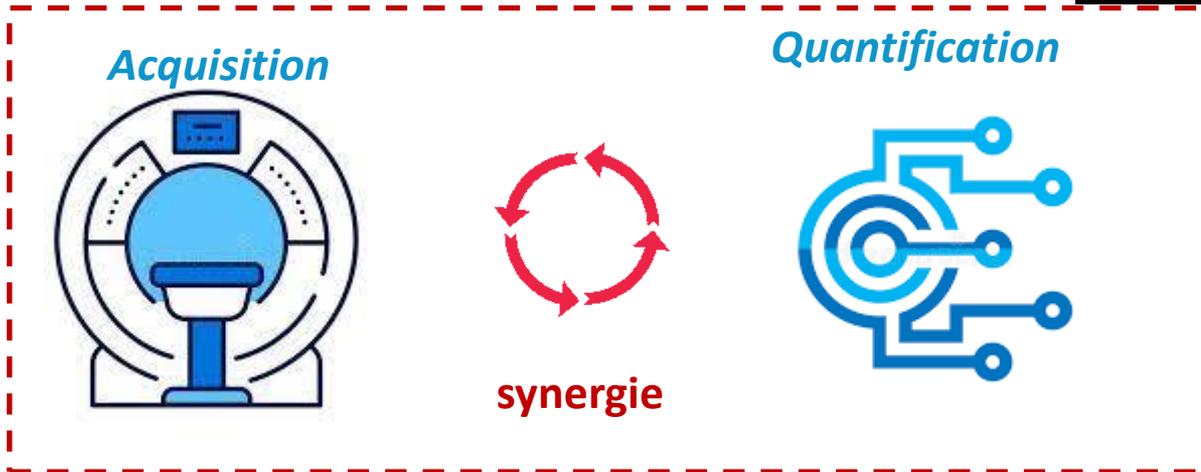
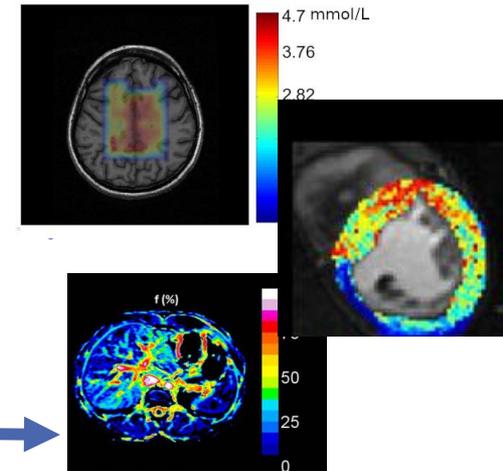
Organe/patient



Images/Spectres



Paramètres quantifiés



# > Exemples d'applications quantitatives

- Domaines applicatifs

  - Imagerie diagnostique

  - Imagerie interventionnelle

  - Planification de la radiothérapie

  - Imagerie fonctionnelle (...)

- Techniques / Paramètres

  - Relaxométrie

    - T1, T2, T2\*, T1rho

  - Spectrométrie

    - Proton, Phosphore, Sodium - Lipides - Métabolites

  - Diffusion

    - Coefficient apparent, anisotropie, directions (...)

  - Perfusion

    - Propriétés microvasculaires, électrique, magnétiques (...)

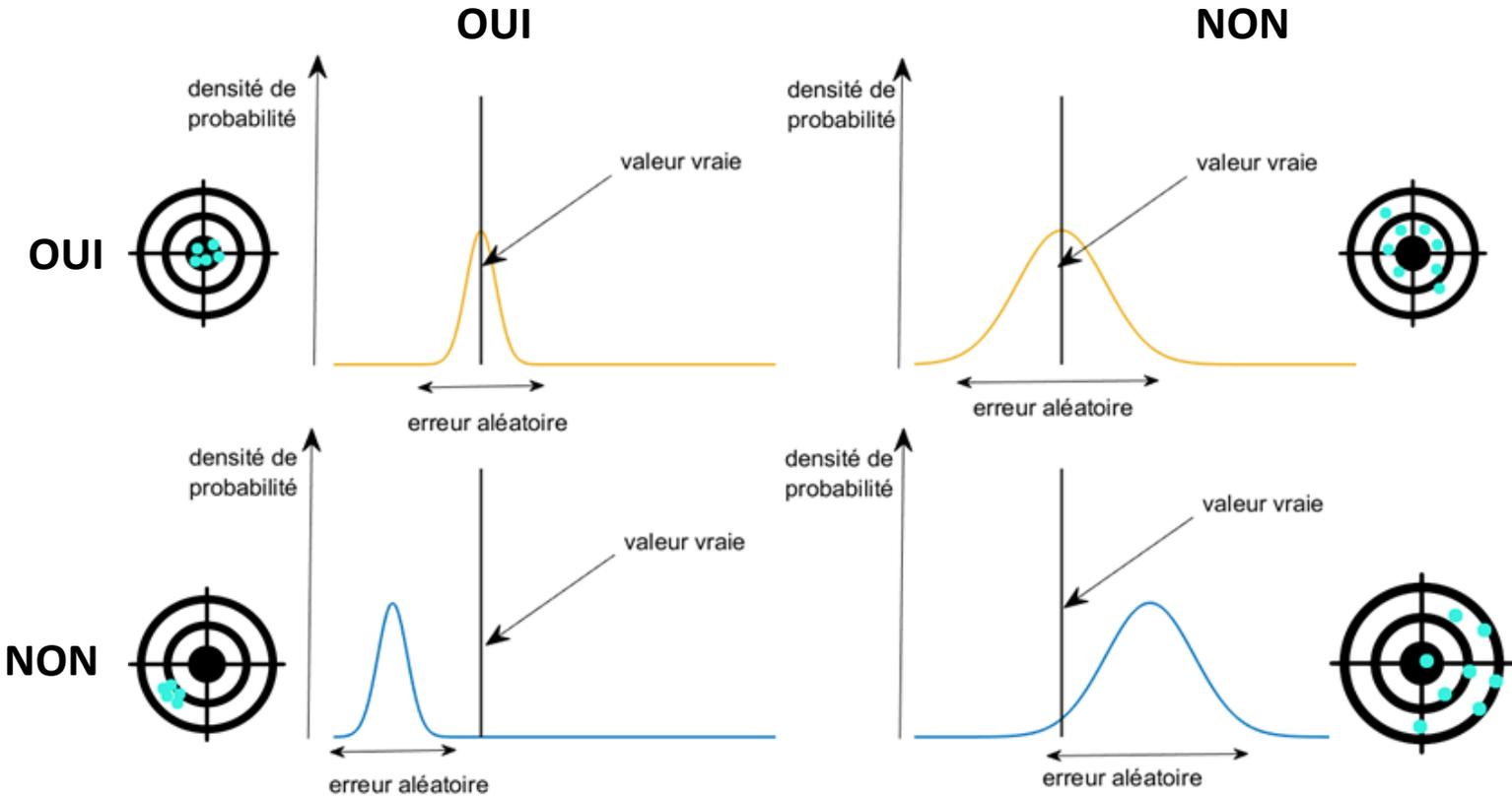
    - Différence de température

## > Reproductibilité

- Répéter la même mesure sur un même échantillon et **obtenir des mesures les plus proches possibles**, quelles que soient les conditions
- Condition = ensemble particulier de facteurs
- Exemple [opérateur, lieu, équipement d'IRM à un champ donné, système d'exploitation des systèmes informatiques, ...]

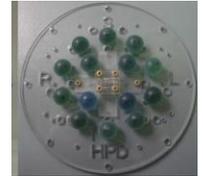
# Reproductibilité

Justesse



# > Mise en évidence de facteurs impactant la reproductibilité

- IRMq : Cartographie rapide du T1 chez l'homme
- Vérité de terrain
- Test/Retest : Indicateur de répétabilité



Scanner No.	Field (T)	Precision Error (%)	
		IR-SE	VFA
1	3	0.3 (0.7)	5.1 (5.7)
2	3	0.2 (0.5)	0.7 (1.4)
3	3	0.2 (0.2)	15.3 (3.5)
4	3	0.4 (0.2)	25.8 (2.3)
5	3	0.4 (0.2)	19.0 (1.2)
6	3	1.4 (1.3)	22.9 (5.8)
7	3	8.3 (12.3)	3.4 (1.5)
8	3	0.4 (0.4)	1.4 (1.3)
9	1.5	0.2 (0.2)	2.1 (1.0)
10	1.5	0.7 (0.9)	1.9 (0.9)

Effet site

Effet champ magnétique

Effet méthode

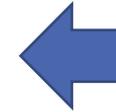
## Effets significatifs

- Méthode
- Champ magnétique
- Valeurs de T1 mesurées

# > Où et comment agir ?

## Equipement

- Aimant, Antennes, Ordinateurs (...)



Etudes multicentriques  
Normalisation

## Méthodes d'acquisition : Plan d'expérience

- Séquence
- Paramètre



Développement  
Optimisation

## Quantification

- Prétraitement
- Modélisation : Empirique / guidée par les données ou la physique
- Estimation



Développement  
Optimisation  
Simulations  
Etudes sur fantômes,  
modèles, groupes (...)

## Analyse - Diffusion

- Analyses statistiques de groupe
- Mise à disposition des données
- Description exhaustive de la chaine



Publications  
Data paper  
Bases de données  
publiques

## > En quête de reproductibilité : exemples

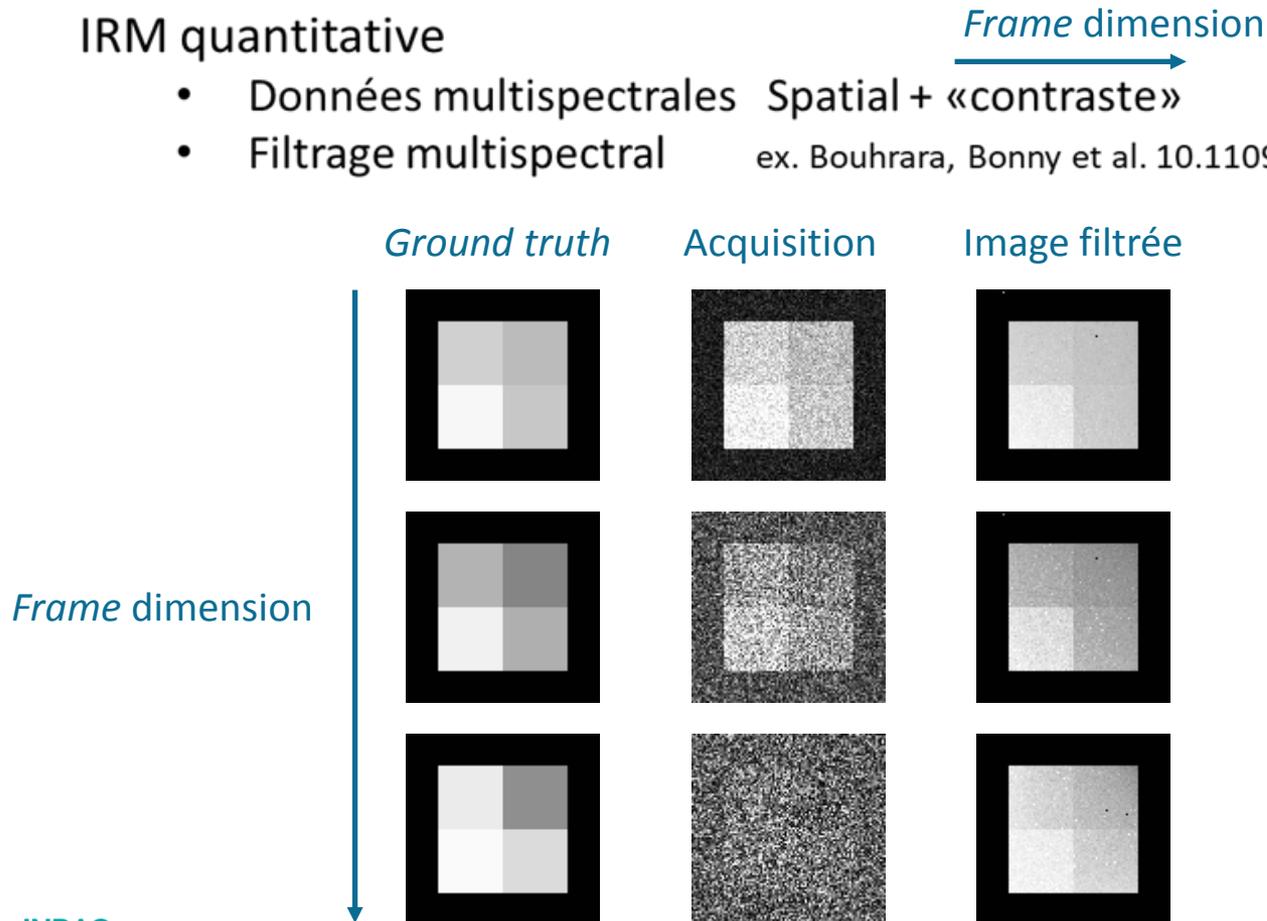
# > Filtrage quantitatif

Variance minimale des estimations  $\propto$  variance du bruit

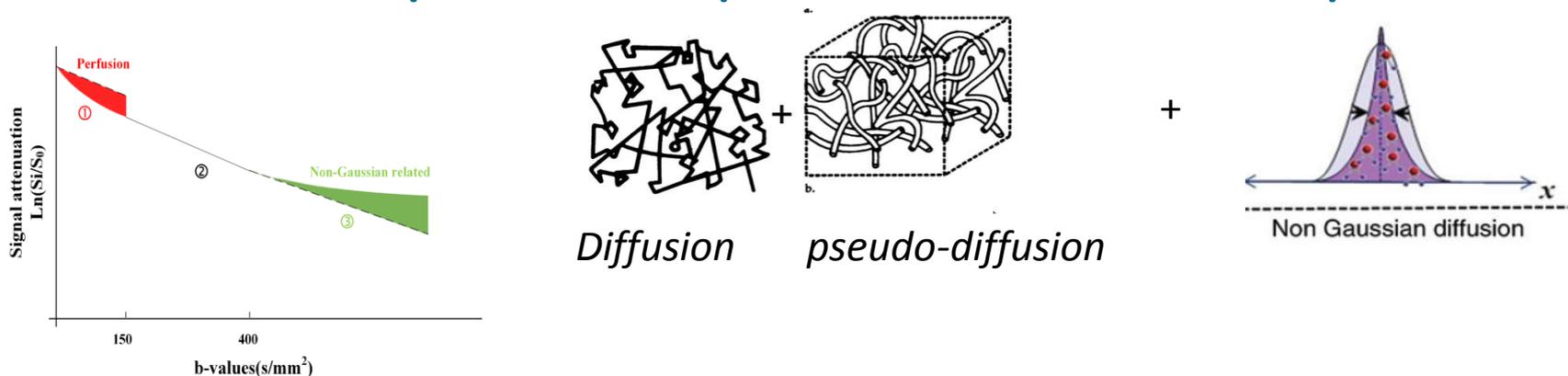
- Filtrage  $\rightarrow$  Atténuation du bruit  $\rightarrow$  Variance des estimations

IRM quantitative

- Données multispectrales Spatial + «contraste»
- Filtrage multispectral ex. Bouhrara, Bonny et al. 10.1109/TMI.2016.2601243



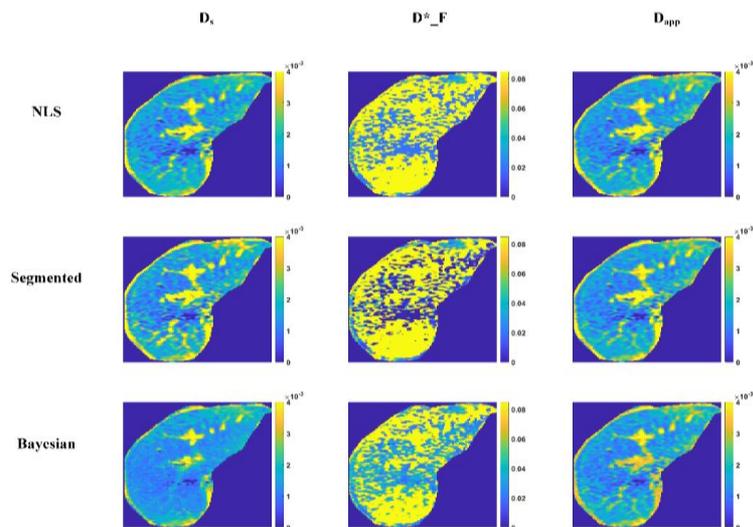
# ➤ Estimation paramétrique- maladies chronique du foie



➔ Différentes méthodes de résolutions : NLS, NLS, segmented, Estimation Bayésienne)

➔ Simulations pour comparer les modèles : variance et biais  
 Estimation Bayésienne : plus faible biais, Variance « contenue »

➔ « Validation »: corrélation avec des mesures réalisées sur biopsies -cohorte de patients



- > Emergence de l'enjeu de reproductibilité : vision « sociologique » ... et empirique

# > Classification en « périodes » chronologiques

- Découverte/Révélation
  - Enthousiasme
  - Neutralité
  - Incrédulité
- Développement/Diffusion
  - Multiplication des applications
  - Déclinaisons
- Questionnement
  - Validation
  - Prise en compte des biais, limites (...)
- Prise en charge collective/Définition de bonnes pratiques
  - Transparence
  - Standardisation
  - Partage des méthodes et des données

Reproductibilité

# > Cas de l'IRM fonctionnelle de type BOLD 1/4

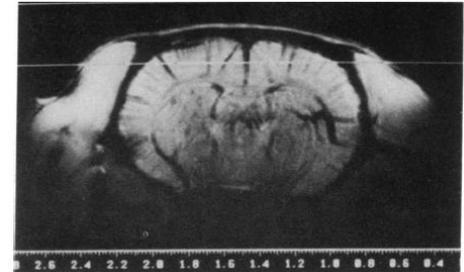
- Développement/Diffusion

Décembre 1990

Ogawa et al. 10.1073/pnas.87.24.9868

- Contraste BOLD
- Dépendance Signal/Oxygénation du sang

100% N<sub>2</sub>

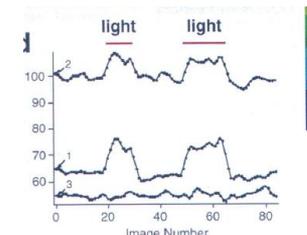
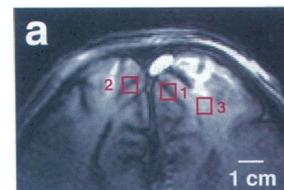


Juillet 1992

Ogawa et al. 10.1073/pnas.89.13.5951\*

- Application à l'homme
- Détection des changements d'oxygénation consécutifs à des stimulations lumineuses

\*Manuscrit soumis à Nature mais rejeté sans *peer review* avec la mention *not of general interest* !

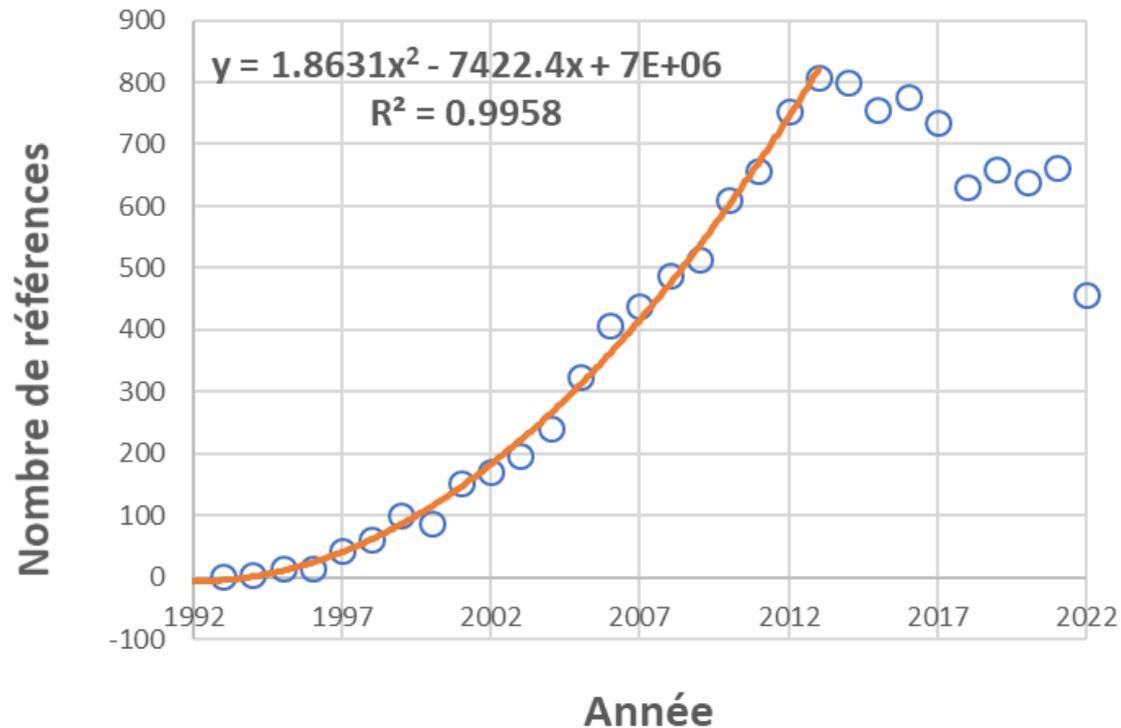


## > Cas de l'IRM fonctionnelle de type BOLD 2/4

- Développement/Diffusion

Recherche sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Termes BOLD+fMRI



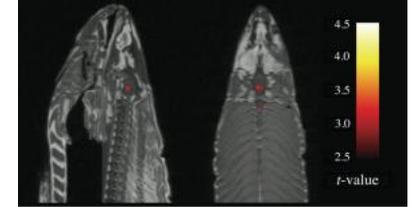
# > Cas de l'IRM fonctionnelle de type BOLD 3/4

- Questionnement

Juin 2009

## Erreurs dues à la répétition du test

Bennett et al. "L'expérience du saumon mort"  
Journal of **Serendipitous and Unexpected** Results (2001)



2009

## Déclarations exagérées associées à des corrélations dites « vaudous »

Vul et al. Voodoo correlations in social neuroscience, Perspectives on Psychological Science

Avril 2013

## Faible puissance des études d'IRMf

Button et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience  
10.1038/nrn3475

Mai 2016

## Distribution locale du signal non Gaussienne / Augmentation des faux positifs

Eklund et al. Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates  
10.1073/pnas.1602413113

# > Cas de l'IRM fonctionnelle de type BOLD 4/4

- Prise en charge / Définition de bonnes pratiques

Décembre 2015

## Transparence et partage

“**Only by sharing** experiments, data, metadata, derived data and analysis workflows will neuroimaging establish itself as a true data science.”

Pernet et Poline, Improving functional magnetic resonance imaging reproducibility  
10.1186/s13742-015-0055-8

Janvier 2017

## Synthèse de bonnes pratiques

“What we see **as a road map** for how neuroimaging researchers can overcome these problems, laying the groundwork for a scientific future that is transparent and reproducible.”

Poldrack et al. Scanning the horizon: towards transparent and reproducible neuroimaging research  
10.1038/nrn.2016.167

Décembre 2018

## Normalisation

“We introduce fMRIPrep, an analysis-**agnostic** tool that addresses the challenge of robust and reproducible preprocessing for fMRI data.”

Esteban et al., fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI 10.1038/nrn3475

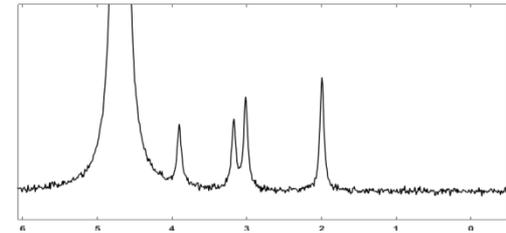
# > Cas de la SRM quantitative 1/2

- Développement/Diffusion

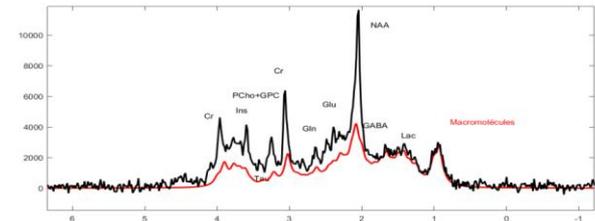
1988 Modelisation simple (raies lorentziennes/gaussienne)

*Van de Veen et al. MRM 1988-VARPRO*  
*Vanhamme, NMR in Biomed 1997,*

Modélisation « Sommes de métabolites » et  
 « background »



1993 **LCMODEL** (Provencher) – executable payant

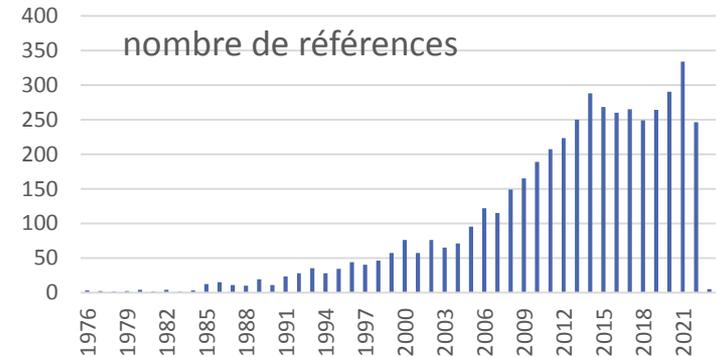


1998 Analyse dans le **domaine temporel vs fréquentiel**

*Soher et al., MRM 1998 - Ondelettes*  
*Ratiney et al. , NMR in Biomed 2004- QUEST*  
*Reynolds et al. , MRM, 2006 – TARQUIN*  
*Poulet et al., NMR in Biomed 2007 -AQSES*  
*Wilson et al., MRM 2011- TARQUIN*

**Macromolécules, forme de raie,  
 amélioration preprocessing, préclinique vs clinique**

**Package INSPECTOR (2016) , FSL-MRS (2020)**



Recherche sur  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>  
 Termes: MR Spectroscopy quantification

# > Cas de la SRM quantitative 2/2

- Questionnement ?

2016

**ISMIRM MRS study group- MRS fitting challenge**

2020

- Prise en charge / Définition de bonnes pratiques?

Transparence et partage

<https://mrshub.org/>

*Consensus papers –NMR in Biomed 2020*

2021

**GUIDELINES**

Magnetic Resonance in Medicine

**Results and interpretation of a fitting challenge for MR spectroscopy set up by the MRS study group of ISMRM**

Malgorzata Marjańska<sup>1</sup> | Dinesh K. Deelchand<sup>1</sup> | Roland Kreis<sup>2</sup> | the 2016 ISMRM MRS Study Group Fitting Challenge Team

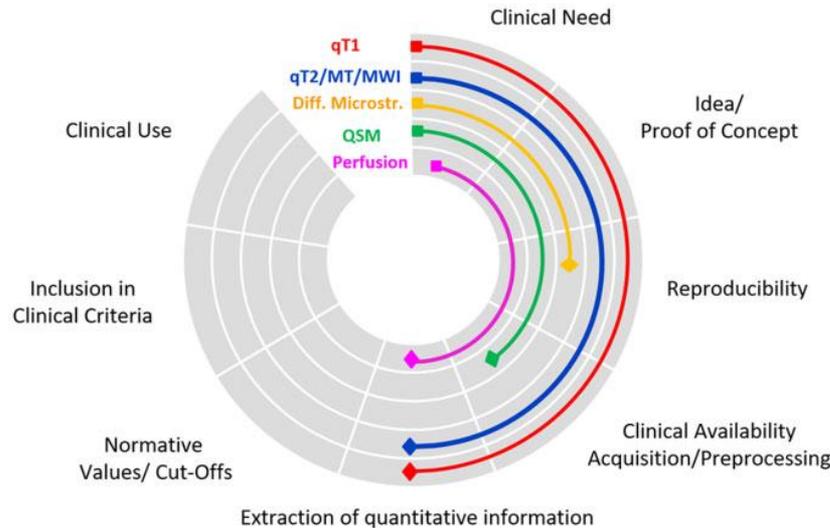
Comparaison des méthodes de quantification: Performance (biais/variance) et robustesse

28 jeux de données - Simulations - 26 contributeurs : LCMODEL, JMRUI-QUEST, cQUEST, VESPA, FITAID ...

→ Différences importantes en termes de justesse et précision entre les différents résultats obtenus par les différentes méthodes/packages

# > Conclusions

L'utilisation (pré)clinique de la RMN quantitative nécessite le franchissement d'étapes



Granziera et al (2021)  
doi:10.1093/brain/awab029

Méthode scientifique / Objectivité et réplication



Consensus

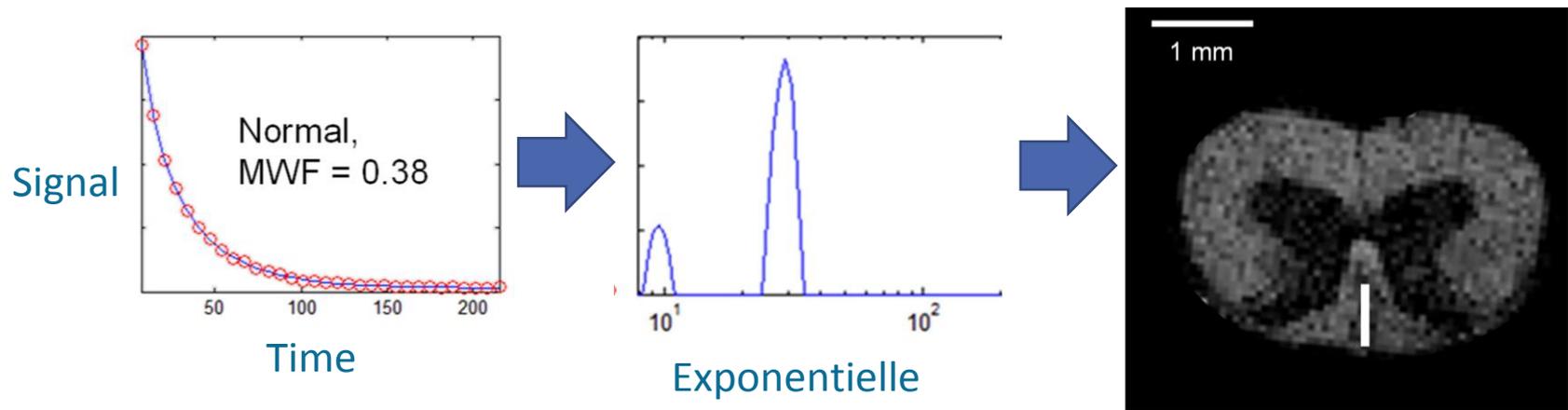
Apprécier le niveau de biais et d'incertitude est un enjeu majeur

Transparence sur les méthodes utilisées

Test/retest

Etudes multicentriques / Bases de données

> Exemple : Variabilité induite par un problème inverse mal posé



3D+t MRI data

Inversion  
Multiexponentielle

Intégrale du 1<sup>er</sup>  
mode

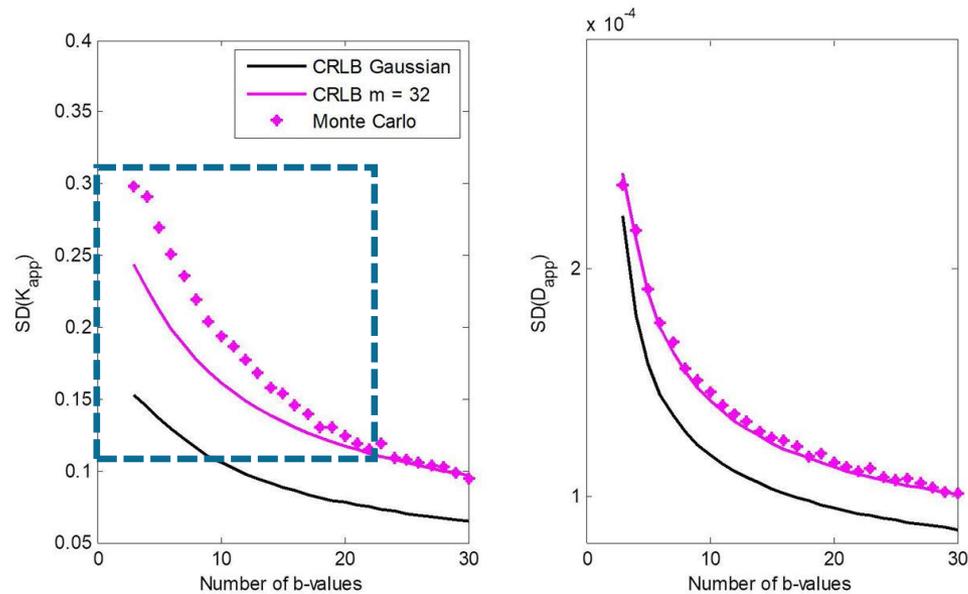
# > Optimisation du plan d'expérience

Modèle  $A(\mathbf{b}; K_{app}, D_{app})$  Paramètres à estimer

Densité de probabilité du bruit  $\chi^2$  non-centrale

Objectif Choisir le nombre de valeurs de  $b$  linéairement distribuées

Critère Borne minimale Cramér-Rao



Bouhrara et al., Magn Reson Med. 2018 doi:10.1002/mrm.26984.