



**HAL**  
open science

# Apport d'antennes miniatures en matériau supraconducteur en Imagerie par Résonance Magnétique du ciblage moléculaire et cellulaire chez le petit animal

Olivier M. Girard

► **To cite this version:**

Olivier M. Girard. Apport d'antennes miniatures en matériau supraconducteur en Imagerie par Résonance Magnétique du ciblage moléculaire et cellulaire chez le petit animal. Physique [physics]. Université Paris-Sud 11, 2008. Français. NNT : 2008PA112037 . tel-02370858

**HAL Id: tel-02370858**

**<https://amu.hal.science/tel-02370858>**

Submitted on 19 Nov 2019

**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.



**THÈSE DE DOCTORAT**

**SPECIALITE : PHYSIQUE**

*Ecole Doctorale « Sciences et Technologies de l'Information des  
Télécommunications et des Systèmes »*

Présentée par : **Olivier GIRARD**

Sujet :

**Apport d'antennes miniatures en matériau supraconducteur  
en Imagerie par Résonance Magnétique  
du ciblage moléculaire et cellulaire chez le petit animal**

Soutenue le 6 février 2008 devant les membres du jury :

M. DARRASSE Luc	Directeur de thèse
M. DOLABDJIAN Christophe	Rapporteur
M. LE BIHAN Denis	
M. MOONEN Chrit	Président du jury
M. MULLER Robert	Rapporteur
M. ROBERT Philippe	



*“ La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. Ici, nous avons réuni théorie et pratique : Rien ne fonctionne... et personne ne sait pourquoi ! ”*

Albert Einstein



# Remerciements

Ce manuscrit présente l'aboutissement d'un travail de trois ans et demi, qui s'est déroulé à l'Unité de Recherche en Résonance Magnétique Médicale (U2R2M), unité mixte de recherche (UMR 8081) du CNRS et de l'Université Paris-Sud. Ce travail a été financé par une bourse BDI du CNRS, en collaboration avec la société Guerbet, spécialiste des produits de contraste pour l'Imagerie par Résonance Magnétique. Je souhaite ici remercier tous ceux qui ont permis à cette collaboration de voir le jour, et plus particulièrement Luc Darrasse et Philippe Robert, qui m'ont fait confiance pour mener à bien ce projet. J'adresse également mes remerciements à Jacques Bittoun et Claire Corot, bienveillants directeurs de l'U2R2M et de la recherche Guerbet pour leur soutien dans ce travail.

Au cours de cette thèse, j'ai eu l'occasion de combiner les points de vue académique et industriel sur un thème de recherche résolument pluridisciplinaire. J'ai beaucoup apprécié le double contexte de cette thèse, avec une forte préoccupation de recherche théorique et méthodologique du côté du laboratoire de l'U2R2M et une vision d'une recherche plus appliquée, orientée vers la finalité de la pratique clinique, pour Guerbet. Ce travail a pu bénéficier de l'expertise conjointe de ces deux acteurs complémentaires de la recherche en IRM, et d'un point de vue personnel cela m'a apporté un plus grand soutien.

Luc Darrasse a dirigé cette thèse. Je le remercie très chaleureusement pour m'avoir transmis le goût de la recherche, pour son infailible soutien et pour ses conseils éclairés tout au long des quatre années que j'ai passées au laboratoire. Je me souviens de nombreuses discussions, parfois vives, toujours plus intéressantes les unes que les autres, et j'en garde un très bon souvenir. J'ai beaucoup appris en travaillant dans son équipe et je témoigne ici de toute ma reconnaissance.

J'adresse également des remerciements particuliers à Philippe Robert pour son aide précieuse durant cette thèse, et notamment pour toutes les occasions qu'il a su créer, à Guerbet comme ailleurs, pour discuter de mes résultats avec un grand nombre d'experts. Par ailleurs j'ai beaucoup apprécié sa pédagogie pour m'initier aux méthodes de travail de l'industrie.

Je remercie Robert Muller pour m'avoir permis d'accéder à sa base de données relaxométriques. Une partie de ce travail n'aurait pu être possible sans cette aide et je lui en suis reconnaissant, ainsi qu'à toute son équipe du laboratoire de RMN à Mons (Belgique). Je le remercie, ainsi que Christophe Dolabdjian, pour m'avoir fait l'honneur de rapporter ce travail. Merci également à tous les membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail et pour m'avoir permis de donner le maximum lors de la soutenance publique.

L'U2R2M compte beaucoup de chercheurs et ingénieurs, qui ont contribué de près ou de loin à ce travail. Je remercie tout particulièrement Patrick Gonord - le gardien du temple de l'électronique, Jean-Christophe Ginefri - futur gardien du temple, Marie Poirier-Quinot pour sa science heureuse, Rose-Marie Dubuisson pour son aide précieuse devant la console d'IRM, Geneviève Guillot - fine experte du traitement d'image, Jean-Pierre Ruaud - expert en mécanique, et George Willoquet notre indispensable cyber-master. Je pense également à Anne Leroy-Wilig, notre bienveillante bibliothécaire, à Emmanuel Durand, heureux concepteur de sonde, et à Xavier Maître pour sa science poétique.

Merci à Adela Kabaklija, Florence Lebailly et Dominique Gluton pour leur soutien logistique et leur sens de l'accueil dans la bonne humeur.

Je tiens également à remercier toute l'équipe de Guerbet avec qui j'ai apprécié travailler, plus particulièrement Jean-Sébastien Raynaud pour ses conseils avisés en manip, Sabin Carme – catalyseur de traitement d'image, Isabelle Raynal pour sa grande maîtrise de la relaxation, et Xavier Violas pour son amour des souris.

Je pense bien évidemment à tous mes compagnons de labeur, thésards accomplis ou en devenir ; Marie Poirier-Quinot pour son stoïcisme à toute épreuve, et son soutien presque quotidien (merci msn !) dans les durs moments de rédaction. Elmar Laitsler et Dayane Habib pour les bons moments passés ensemble. J'ai également une pensée pour Simon Lambert qui nous a rejoints lorsque le thésard devenait une espèce en voie de disparition... Ludovic De Rochefort et Alexandre Vignaud pour leurs conseils avisés sur le devenir des doctorants et pour la voie qu'ils ont tracée outre-atlantique. Je pense également aux stagiaires qui se sont succédés, plus particulièrement pendant les mois ensoleillés, et qui ont contribué à perpétuer une ambiance de travail détendue.

Il y aurait très certainement de nombreuses coquilles dans ce manuscrit sans la relecture assidue et désintéressée de nombreuses personnes, en particulier Françoise et Jean-René Girard (Thanks mum & dad !) et Vincent Pitoun (ben ouais, 230 pages quand même ! merci à toi) ; à tous, je vous remercie au nom des futurs lecteurs...

Le CESFO m'a permis de manger équilibré au moins une fois par jour. Ces déjeuners, rythmés par un savant mélange de ponctualité, de bonne humeur et de débats en tous genres étaient des moments précieux. Une pensée également aux producteurs de café, très loin d'ici, qui m'ont permis de profiter de délicieuses pauses salutaires.

À mes amis, de Paris et d'ailleurs, pour leur soutien sans faille et pour m'avoir rappelé qu'il existait autre chose que la thèse et les IRM.

À la famille. À mes frères, qui sont une source de motivation et d'équilibre. À mes parents pour m'avoir enseigné la patience et la curiosité.

À Clémence, pour son écoute et son épaule fidèle.

À notre nouvelle vie...



# Sommaire détaillé

<b>Remerciements .....</b>	<b>3</b>
<b>Introduction générale.....</b>	<b>11</b>
<b>I. Chapitre I : Le contraste en IRM, vers l'imagerie moléculaire et cellulaire ? .....</b>	<b>17</b>
A. Origine du contraste .....	18
1. Le contraste endogène .....	19
2. Les Agents de Contraste paramagnétiques.....	21
a) Relaxivité .....	21
b) Mécanismes de relaxation des AC paramagnétiques .....	22
(1) Relaxation « inner sphere » (IS).....	23
(2) Relaxation « outer sphere » (OS) .....	25
(3) Relaxation «second sphere» SS.....	26
c) Profils d'efficacité des AC .....	27
3. Distribution du produit dans le tissu cible.....	29
a) Modèles de Compartiments.....	30
b) Voxels et effets de volumes partiels.....	32
B. Sensibilité de l'IRM .....	32
1. Détection radiofréquence .....	33
a) Signal capté par l'antenne de réception.....	33
b) Formulation générale du bruit de la détection.....	34
c) Modèle de bruit des tissus .....	36
(1) Couplage magnétique .....	36
(2) Couplage capacitif.....	37
d) Le RSB intrinsèque .....	37
2. Pondération par la séquence .....	38
3. Formulation générale du RSB .....	41
4. Contraste sur bruit et seuil de détectabilité .....	44
C. Vers l'imagerie moléculaire et cellulaire ?.....	45
1. Limite de sensibilité en IRM.....	45
2. Problématique du ciblage spécifique.....	46
3. Autres type d'Agents de Contraste.....	48
D. Objectifs .....	49
<b>II. Chapitre II : État de l'art des antennes supraconductrices miniatures pour l'imagerie biomédicale .....</b>	<b>51</b>
A. Miniaturisation des antennes .....	52
B. Réduction du bruit du capteur .....	54
1. Modèle d'antenne en IRM.....	54
2. Pertes de l'antenne et domaines de bruit .....	56
3. Domaines de prédominance de bruit .....	58
C. Conception et mise en œuvre des antennes HTS .....	61
1. Principes de conception.....	61
2. Mise en œuvre au laboratoire à 1,5 T .....	63
a) Antenne et cryostat.....	63
b) Interactions électromagnétiques dans l'aimant .....	64
c) Position de l'antenne dans l'aimant .....	64
d) Accord et couplage de l'antenne .....	65
D. Exemples d'applications .....	67

1.	<i>Ex vivo</i> à haut champ.....	67
2.	In vivo sur un imageur clinique.....	68
E.	Limitations .....	70
1.	Cryogénie .....	71
2.	Contrainte d'une électronique faible bruit .....	71
3.	Difficultés de quantification.....	72
a)	Inhomogénéités .....	73
(1)	Antennes de surface : inhomogénéités spatiales .....	73
(2)	Antennes très sensibles : inhomogénéités fréquentielles .....	75
b)	Découplage.....	75
c)	Nonlinéarités .....	77
F.	Apports spécifiques de ce travail de thèse .....	78
<b>III. Chapitre III : Etude de l'efficacité des Agents de Contraste paramagnétiques en fonction du champ magnétique directeur .....</b>		<b>81</b>
A.	Étude par simulation.....	82
1.	Méthode.....	82
a)	Hypothèses et modèles .....	82
b)	Types d'Agents de Contraste étudiés .....	85
c)	Grandeurs calculées.....	88
d)	Séquence utilisée .....	89
(1)	Choix du type de séquence.....	89
(2)	Optimisation des paramètres d'imagerie.....	90
2.	Résultats théoriques.....	93
a)	Agents de Contraste non spécifiques .....	93
b)	Agents de Contraste spécifiques .....	96
3.	Discussion .....	105
B.	Validation expérimentale .....	109
1.	Matériel et méthode.....	109
a)	Types de contraste étudiés.....	109
b)	Préparation des échantillons.....	110
c)	Profils NMRD .....	111
d)	IRM aux différents champs .....	116
(1)	Hardware (antennes et champ).....	116
(2)	Séquences et paramètres utilisés .....	116
e)	Méthode de comparaison expérimentale.....	118
(1)	Mesures de RSB .....	118
(2)	Procédure d'ajustement .....	118
(3)	Corrections appliquées .....	118
(4)	Calibration Radio Fréquence.....	119
2.	Résultats .....	120
a)	Mesures de RSB et procédure d'ajustement .....	120
b)	Contraste en $T_1$ .....	124
(1)	Contraste $T_1$ par rapport à la solution diamagnétique de référence .....	124
(2)	Contraste $T_1$ entre les formes libre et lié .....	125
c)	Contraste image.....	126
(1)	Contraste relatif par rapport à la solution diamagnétique de référence.....	126
(2)	Contraste relatif entre les formes libre et lié .....	127
(3)	Contraste sur bruit quantitatif.....	128
3.	Discussion .....	128
C.	Conclusion du chapitre.....	130

<b>IV. Chapitre IV : Mise en œuvre instrumentale d' antennes supraconductrices sur un appareil clinique à 1,5 T .....</b>	<b>133</b>
A. Optimisation de la réception : couplage de l'antenne au préamplificateur .....	134
1. Couplage inductif .....	134
a) Intérêt du couplage inductif.....	134
b) Modélisation électrique .....	135
2. Étude des facteurs de bruit .....	137
a) Coupleur .....	137
b) Préamplificateur .....	141
c) Facteur de bruit total .....	148
3. Gain de la réception.....	150
4. Comparaison avec l'expérience.....	151
5. Discussion .....	154
B. Concentration de champ à l'émission .....	155
1. Motivations.....	155
2. Modélisation.....	156
3. Méthode de mesure .....	160
a) Méthode générale .....	160
b) Contraintes liées aux nonlinéarités de l'antenne .....	160
c) Protocole de mesure .....	161
4. Résultats .....	163
a) Antenne linéaire en cuivre.....	163
b) Antenne Supraconductrice .....	164
5. Discussion .....	165
C. Caractérisation des nonlinéarités.....	166
1. Théorie et méthode.....	166
a) Généralités.....	166
b) Dispositif de mesure.....	167
c) Limites de l'analyse fréquentielle .....	171
d) Caractérisation d'antennes en régime nonlinéaire.....	173
e) Mesure du champ magnétique émis par l'antenne .....	174
2. Mise en oeuvre .....	176
a) Dispositif de mesure.....	176
b) Antennes étudiées.....	177
3. Résultats .....	178
a) Test sur cuivre .....	178
b) Antenne supraconductrice .....	178
4. Discussion .....	181
a) Portée de la méthode de caractérisation présentée .....	181
b) Comparaison des résultats avec l'imagerie .....	183
D. Conclusion et perspectives .....	185
<b>V. Chapitre V : Imagerie de ciblage sur le petit animal à 1,5 T .....</b>	<b>187</b>
A. Modèles biologiques et AC étudiés.....	187
1. Ciblage du récepteur à l'acide folique.....	187
2. Modèle de tumeur.....	189
3. Type de souris .....	190
4. Produits de contraste utilisés .....	191
B. Première campagne .....	193
1. Matériels et méthodes.....	193
a) Préparations des animaux.....	193

b)	Protocole expérimental.....	194
(1)	Injections .....	194
(2)	Imagerie.....	194
(3)	Etude du rehaussement.....	196
(4)	Histologie .....	196
2.	Résultats .....	197
a)	Imagerie.....	197
(1)	Cotation qualitative du rehaussement : .....	197
(2)	Analyse quantitative des images .....	199
b)	Co-localisation IRM/Histologie .....	200
3.	Discussion .....	200
C.	Seconde campagne .....	202
1.	Matériels et méthodes.....	203
a)	Préparations des animaux.....	203
b)	Protocole expérimental.....	203
(1)	Injections .....	203
(2)	Imagerie.....	203
(3)	Histologie et dosage .....	204
2.	Résultats .....	205
(1)	Analyse quantitative des images .....	207
(2)	Histologie .....	208
3.	Discussion .....	209
D.	Conclusion des études et perspectives .....	211
	<b>Conclusion générale .....</b>	<b>215</b>
	<b>Index des tableaux et figures .....</b>	<b>219</b>
	<b>Annexes aux études .....</b>	<b>221</b>
A.	Notions d'aimantation nucléaire .....	221
1.	Généralités.....	221
2.	Aimantation à l'équilibre thermique de Boltzmann.....	222
B.	Pharmacocinétique d'association .....	223
C.	Relaxométrie .....	224
D.	Accord, adaptation, et mesure de $Q_A$ en imagerie.....	228
E.	Précision de la caractérisation sur table .....	229
1.	Précision des mesures en régime linéaire.....	229
2.	Modèle de propagation des erreurs pour l'étude des nonlinéarités.....	229
F.	Calibration du pont de réflectométrie.....	232
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>235</b>

# Introduction générale

La technique de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) s'intéresse à une information particulière, contenue dans l'aimantation nucléaire, caractéristique de l'environnement physico-chimique des spins nucléaires. Cette information est représentative des propriétés de l'échantillon observé et peut être modulée en fonction d'un grand nombre de paramètres <sup>[1]</sup>. Elle peut être codée dans l'espace (en Imagerie par Résonance Magnétique - IRM) ou en fréquence (en spectroscopie) pour être ensuite décodée de façon appropriée. La séquence d'acquisition constitue l'organe de codage de l'information, pour la rendre accessible à la détection RMN. La partie instrumentale, en particulier l'intensité du champ magnétique directeur et les antennes (utilisées pour exciter les spins nucléaires et pour recueillir leur signal de retour à l'équilibre thermique), conditionne la qualité de l'observation. Enfin, une étape de traitement permet de décoder l'information pour la rendre intelligible à l'examineur<sup>1</sup>. Chacune de ces étapes influence de façon générale le résultat final, et elles constituent donc autant de voies de recherche intéressantes. La sensibilité globale d'une expérience dépend ainsi d'une multitude de paramètres qu'il convient d'étudier et d'optimiser selon le type d'applications visées.

Un atout principal de la RMN est sa grande sensibilité physico-chimique qui la rend particulièrement attrayante pour l'étude des matériaux, tant du point de vue fondamental (physique, chimie, biologie) qu'appliqué (pratique clinique, ingénierie). L'environnement chimique des noyaux étant particulièrement dépendant de l'anatomie et de la physiopathologie, l'IRM est ainsi devenue une technique de choix en pratique clinique. Le contraste obtenu sur l'image en IRM est alors représentatif de telle ou telle propriété et ainsi rapidement interprétable par l'œil du radiologue.

Malgré cette bonne sensibilité à l'environnement physico-chimique, le contraste endogène (i.e. le contraste propre induit par les tissus biologiques, habituellement décrit par les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ ) ne suffit pas à caractériser certaines pathologies, telles que le cancer ou les maladies dégénératives <sup>[3]</sup>. En effet, les mécanismes sous-jacents sont trop complexes pour rendre l'information spécifique. Cet aspect a largement motivé l'étude d'autres

---

<sup>1</sup> Une descriptions détaillée des principes de formation du signal par IRM peut être trouvée dans l'excellent ouvrage de Haacke et al. <sup>[2]</sup>

types de contraste tel que l'effet BOLD <sup>[4,5]</sup> (pour *Blood Oxygenation Level Dependant*) pour étudier l'activation des neurones en imagerie cérébrale, ou le transfert d'aimantation <sup>[6,7]</sup>, qui sont aujourd'hui disponibles sur les appareils cliniques. De nombreux paramètres peuvent également être cartographiés par IRM, révélant alors un contraste particulier au sens large : on peut citer l'imagerie de diffusion pour une détection précoce de l'ischémie cérébrale <sup>[8]</sup>, l'imagerie de température (thermométrie IRM) pour le suivi de thérapies basées sur l'hyperthermie localisée de lésions tumorales <sup>[9]</sup>, ou encore l'élastographie par IRM <sup>[10,11]</sup> (imagerie des propriétés élastiques) pour l'étude de tumeurs ou le suivi de thérapies.

Parmi les approches modernes visant à améliorer la spécificité de l'IRM, une voie consiste à injecter des Agents de Contraste (AC) exogènes, tels que les agents paramagnétiques à base de gadolinium (Gd). Par opposition au contraste endogène, la prise de contraste liée à la présence d'un AC est éphémère, c'est-à-dire qu'elle ne dure que le temps de résidence de l'AC dans l'échantillon. Ces agents peuvent être fonctionnalisés afin de cibler une cible tissulaire en particulier, rendant ainsi l'information spécifique. C'est le principe de l'imagerie moléculaire et cellulaire tel qu'elle est déjà pratiquée, par exemple, en médecine nucléaire, au moyen de traceurs radioactifs.

Dans l'état actuel des connaissances, l'IRM n'atteint cependant pas la sensibilité des traceurs radioactifs. Alors que la médecine nucléaire se contente de concentrations tissulaires en AC de l'ordre de quelques nanomolaires (nmol/L) pour obtenir un signal détectable, la technique d'IRM est nettement moins sensible et nécessite des concentrations de l'ordre de la micromolaire ( $\mu\text{mol/L}$ ). En IRM la faible intensité du signal produit par les spins nucléaires et la présence de bruit thermique, constituent en effet une limite fondamentale pour la détection du signal. Ce problème est particulièrement critique pour la mise au point de nouvelles générations d'agents de rehaussement du contraste destinés au ciblage de tissus pathologiques (tumeurs, plaques d'athérome, neurodégénérescence, atteinte articulaire...), dont la spécificité doit être établie à l'échelle cellulaire ou moléculaire. Le manque de sensibilité conduit à utiliser des doses élevées de produit qui provoquent une saturation des récepteurs exprimés en petite quantité, et donc à une perte de spécificité du signal. Une optimisation de la détection en IRM s'avère donc nécessaire.

Le domaine de l'imagerie médicale en général, et de l'IRM en particulier, hautement pluridisciplinaire, fait appel à une gamme de champs de recherche très large qui englobe la pratique clinique (physiopathologie, rapport bénéfice/risque, interaction rayonnement matière

vivante...) et les sciences physiques (électromagnétisme, électronique, mécanique, chimie, physique quantique...). Dans un contexte de spécialisation accrue de la recherche, il demeure donc crucial de combiner tous ces angles de recherche afin de cibler l'optimum global, c'est-à-dire la capacité de diagnostic final de la méthodologie adoptée. L'approche habituelle pour améliorer la sensibilité, qui consiste à accroître l'intensité du champ magnétique directeur, conduit non seulement à un coût élevé et une accessibilité réduite, mais modifie aussi l'effet des agents de rehaussement, de sorte que l'effet global sur le contraste de l'image et sur l'information véhiculée n'est pas trivial. Cependant, une fois la problématique de recherche bien définie (i.e. ici la capacité de détection des AC fixés sur leur cible) il est possible de travailler sur chacun des domaines de façon interdépendante puis de les intégrer dans une étude globale pour déterminer le point de fonctionnement optimal du système. C'est l'objectif d'interface pluridisciplinaire que nous nous sommes fixé dans le cadre de cette thèse.

L'IRM des petits modèles animaux tels que la souris devient un outil incontournable en recherche pharmaceutique pour la mise au point de moyens diagnostiques et thérapeutiques, en général, et pour établir les preuves de concept de l'imagerie moléculaire en particulier. De façon générale, la robustesse de ces preuves de concept rapportées dans la littérature est assez variable <sup>[12]</sup>, en raison principalement de choix méthodologiques différents tels que le nombre et le type de témoins utilisés, ou les étapes d'analyse d'image mises en œuvre. Le débat reste ouvert sur la possibilité d'ouvrir le champ de l'imagerie moléculaire à la technique d'IRM. Dans un contexte industriel une preuve de concept s'entend en terme de faisceau d'arguments, c'est-à-dire qu'elle doit être renouvelée et étayée par de nombreuses études pour aboutir au lancement d'un produit au stade de recherche clinique. Dans cette thèse nous nous sommes intéressés à une cible exprimée dans de nombreux cancer (le récepteur au folate), afin d'apporter des éléments de réflexion dans le cadre de cette démarche globale. Nous nous sommes par ailleurs focalisés sur les AC paramagnétiques qui ont généralement pour effet d'induire une prise de contraste positive sur l'image par interaction avec les noyaux d'hydrogène du milieu. Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une collaboration avec la société Guerbet (Aulnay-sous-bois, France) qui développe des produits de contraste innovants.

Pour accroître la sensibilité de détection pour une intensité de champ magnétique donnée, il est souhaitable d'utiliser des antennes miniatures optimisées. Une plus petite taille du détecteur permet en effet d'améliorer le couplage avec les spins, mais pose des problèmes de réalisation qui sont résolus en faisant appel à une technique originale d'autorésonateurs monolithiques fabriqués par microtechnologie. La diminution du bruit des détecteurs est

obtenue grâce à l'emploi de céramiques supraconductrices à haute température critique, domaine de spécialité du laboratoire d'accueil de cette thèse, l'Unité de Recherche en Résonance Magnétique Médicale (U2R2M, unité mixte du CNRS et de l'Université Paris-Sud).

Le présent manuscrit est organisé en cinq chapitres. Les deux premiers permettent d'introduire les bases nécessaires à la compréhension globale de la problématique traitée. Les trois chapitres suivants présentent le travail original réalisé dans le cadre de cette thèse.

Le premier chapitre explicite les bases physiques de l'origine du contraste obtenu par IRM. Le contraste endogène ainsi que le contraste induit par la présence d'un AC paramagnétique sont tous deux détaillés. Les modèles courants décrits dans la littérature pour décrire quantitativement ces mécanismes sont présentés. Les principes de la détection RMN sont ensuite exposés afin de définir une formulation générale du Rapport Signal sur Bruit et du Rapport Contraste sur Bruit, ce dernier étant le paramètre pertinent pour définir des critères de détectabilité sur les bases du contraste. Enfin les problèmes spécifiques liés à l'imagerie de ciblage moléculaire sur des cibles exprimées en petites quantités sont explicités.

Le second chapitre dresse un état de l'art de l'utilisation des antennes supraconductrices en IRM du petit animal. L'intérêt de la miniaturisation du capteur est mis en évidence au moyen de modèles quantitatifs des pertes qui se produisent dans l'antenne ainsi que dans l'échantillon lui-même. Des exemples d'applications récentes sont présentés. Enfin les limitations liées à l'utilisation de ce type d'antenne très sensible sont recensées afin d'orienter l'activité de recherche instrumentale décrite dans cette thèse.

Sur les bases des modèles détaillés au premier chapitre, le chapitre III consiste à étudier l'effet de la mobilité d'un AC sur le contraste de l'image obtenu en fonction de l'intensité du champ magnétique. En effet la chute d'efficacité des agents de contraste paramagnétiques macromoléculaires (aux mouvements lents) au delà de 20-30 MHz ( $\sim 0,5$  T), pose la question de leur efficacité pour les hautes intensités de champ magnétique.

Le chapitre IV présente un travail d'implémentation complet d'une antenne en matériau supraconducteur à haute température critique (HTS), sur un appareil clinique à 1,5 T. L'optimisation du couplage antenne-récepteur, qui conditionne la transmission correcte du signal, est détaillée. Le problème de la caractérisation et de la gestion des nonlinéarités des

antennes HTS est également étudié. Une méthode originale de découplage des antennes HTS pour améliorer la pondération (i.e. le contraste) de l'image est introduite, et sa faisabilité mise à l'épreuve.

Enfin dans le chapitre V nous présentons deux campagnes d'expérimentation *in vivo*, conduites dans le but de mettre en évidence le marquage spécifique de modèles de tumeurs humaines implantées chez la souris, au moyen d'AC de nouvelle génération. Ces deux séries d'expériences sont réalisées au moyen d'une antenne supraconductrice, pour une valeur de champ magnétique de 1,5 T.



# I. Chapitre I :

## Le contraste en IRM, vers l'imagerie moléculaire et cellulaire ?

Soumise à un champ magnétique statique  $B_0$  (en général de l'ordre du Tesla) une population de spins nucléaires à l'équilibre thermique présente une aimantation macroscopique  $M_0$ , qui est alignée dans la direction du champ et proportionnelle à son amplitude. L'application d'une impulsion radiofréquence (RF) d'intensité  $B_1$  et de fréquence appropriée, la fréquence de Larmor ou de résonance, permet de faire basculer cette aimantation <sup>[2]</sup> hors de sa position d'équilibre : c'est la phase d'excitation. L'aimantation nucléaire est alors animée d'un mouvement de précession libre<sup>2</sup> autour du champ magnétique statique, pendant son retour à l'équilibre : c'est la relaxation. Ce mouvement rapide peut être détecté au moyen d'une antenne placée à proximité de l'échantillon d'après la loi d'induction de Faraday ; c'est le principe de base de la détection RMN.

Le signal recueilli pour chaque élément de volume de l'image (appelé voxel) sera proportionnel à la densité d'aimantation du voxel ainsi qu'à une pondération particulière, fonction des temps de relaxation, qui pourra être ajustée en jouant sur certains temps caractéristiques de la séquence. C'est cette pondération particulière qui est la source du contraste de la technique d'IRM.

Ce chapitre décrit les mécanismes de contraste impliqués dans le marquage moléculaire, ainsi que les techniques de bases de l'IRM qui permettent de localiser ce marquage.

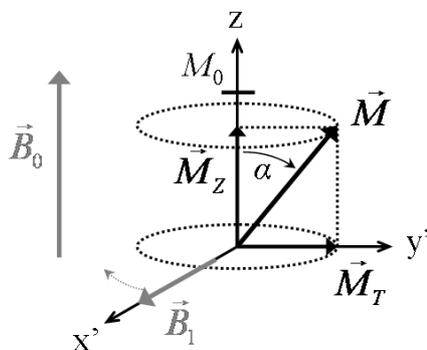
---

<sup>2</sup> Ce mouvement de précession libre se produit à la fréquence de Larmor, directement proportionnelle au rapport gyromagnétique  $\gamma$  du noyau d'intérêt et à l'intensité du champ magnétique  $B_0$  :  $\omega_0 = \gamma B_0$  (ici  $\omega_0$  est la pulsation de Larmor, ou vitesse angulaire). Pour le proton :  $\gamma = 2,675 \times 10^8 \text{ s}^{-1}\text{T}^{-1}$ , soit une fréquence de 42 MHz pour un champ magnétique de 1 T.

## A. Origine du contraste

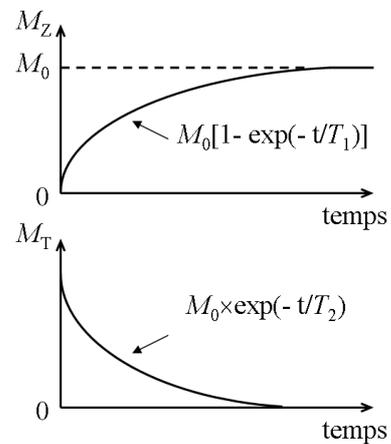
La principale source de contraste utilisée en RMN se base sur la relaxation variable des noyaux d'hydrogène en fonction de leur environnement chimique. Dans les tissus mous, le phénomène de relaxation est habituellement décrit par deux temps caractéristiques  $T_1$  et  $T_2$  qui correspondent, respectivement, aux constantes de temps du mouvement de l'aimantation longitudinale  $M_Z$  (i.e. alignée suivant  $B_0$ ), et transversale  $M_T$  (i.e. perpendiculaire à  $B_0$ ), pendant le retour à l'équilibre thermique (Figure I-1). Pour décrire le mouvement des spins on introduit couramment la notion de référentiel tournant à la pulsation de Larmor autour de  $B_0$ . Dans ce référentiel l'orientation du champ radiofréquence  $B_1$  et de l'aimantation transversale est fixe.

a) Effet d'une impulsion radiofréquence



( $x', y', z$ ) est le référentiel tournant à la vitesse angulaire  $\omega_0$  autour de  $B_0$ .  $B_1$  est fixe dans ce référentiel.

b) Relaxation après un basculement de  $90^\circ$



**Figure I-1 : Effet d'une impulsion radiofréquence sur l'aimantation nucléaire et relaxation**

a) L'aimantation nucléaire  $M$  est induite dans un champ magnétique statique  $B_0$  et atteint sa valeur d'équilibre  $M_0$  alignée dans l'axe du champ. Une impulsion radiofréquence d'amplitude  $B_1$  et de durée  $\tau$  fait tourner l'aimantation autour de l'axe de  $B_1$  dans le référentiel tournant d'un angle  $\alpha = \gamma B_1 \tau$ .

b) le phénomène de relaxation qui s'en suit affecte distinctement la composante longitudinale  $M_Z$  et la composante transversale  $M_T$  de l'aimantation.  $M_Z$  est affectée d'une repousse exponentielle jusqu'à sa valeur d'équilibre  $M_0$  avec pour constante de temps  $T_1$ .  $M_T$  est quant à elle affectée d'une décroissance exponentielle jusqu'à sa valeur à l'équilibre 0, avec pour constante de temps  $T_2$ .

La relaxation n'est pas un phénomène spontané ; elle trouve son origine dans les fluctuations de champs magnétiques dues à l'agitation thermique des noyaux et de leur environnement. Le contraste endogène en IRM, est généralement basé sur l'interaction des protons libres de l'eau avec les protons des macromolécules des tissus, communément appelées macromolécules diamagnétiques. La présence d'un Agent de Contraste (AC) contenant un ou plusieurs ions paramagnétiques introduit un mécanisme supplémentaire, basé sur l'interaction des protons libres de l'eau avec les spins électroniques du complexe. Nous introduisons dans

les deux sections suivantes les formalismes les plus couramment utilisés pour décrire de façon quantitative ces deux types de mécanismes.

## 1. Le contraste endogène

Dans un milieu composé de macromolécules, tel que les tissus biologiques, les noyaux d'hydrogène sont distingués sous trois formes différentes : les protons de l'eau libre (i.e. le solvant), les protons des macromolécules, ainsi que les protons de l'eau adsorbés sur ces macromolécules <sup>[13]</sup>. Les premiers sont très mobiles, les seconds sont présents sous une forme quasi solide, enfin les protons adsorbés ont une mobilité intermédiaire (~100 fois plus faible que les protons du solvant).

La principale source de relaxation est liée à l'interaction dipolaire entre les spins magnétiques de ces différentes populations de protons. En présence d'agitation thermique, les temps de relaxation sont liés à la probabilité qu'une telle interaction induise une transition nucléaire à la fréquence angulaire  $\omega_0$ . Ainsi la mobilité des macromolécules, caractéristique de chaque type de tissus, joue un rôle prépondérant dans la relaxation <sup>[14,15]</sup>. Par ailleurs, cela explique également que les temps de relaxation soient dépendants de façon intrinsèque du champ magnétique directeur qui fixe la fréquence angulaire de précession des spins  $\omega_0$ , conjointement à l'énergie de transition entre les différents états quantiques du spin nucléaire.

Pour étudier en détail la dépendance en fréquence de la relaxation, on considère la densité spectrale de la fonction de corrélation du mouvement, qui caractérise l'évolution temporelle des champs locaux dus aux mouvements aléatoires des molécules (voir par exemple un article récent de Halle <sup>[16]</sup>). Ainsi on a directement accès pour une pulsation donnée  $\omega_0$  à la probabilité qu'une transition nucléaire se produise. Si les mouvements des macromolécules sont lents, alors l'effet sur la relaxation sera important aux basses fréquences (i.e. pour les faibles intensités de champ magnétique  $B_0$ ). En revanche, si leur degré de mobilité est plus élevé, le spectre d'interaction se trouvera étalé vers de plus hautes fréquences avec une probabilité de mouvements de réorientations rapides ou lents tendant à s'équilibrer.

Les fluctuations aléatoires de champs magnétiques décrites ci-dessus s'appliquent aux deux relaxations, longitudinale et transversale. Cependant pour la relaxation transversale, un effet supplémentaire s'ajoute aux transitions nucléaires aléatoire et peut accélérer le processus de relaxation. En effet l'aimantation située dans le plan transversale est également sensible aux composantes de champ magnétique statique alignées suivant  $B_0$ , générées par les dipôles

magnétiques voisins. Ces composantes perturbent l'homogénéité du champ  $B_0$  à l'échelle moléculaire et se traduisent par une fréquence de précession de Larmor variable. Les spins ne seront donc plus en phase pendant leur mouvement de précession ce qui se traduit par une accélération de la décroissance de l'aimantation transversale. En conséquence  $T_2$  sera toujours inférieur (ou égal dans sa limite supérieure) à  $T_1$ .

Pour les protons de l'eau libre, la relaxation ne dépend pas du champ magnétique pour les valeurs de champ accessibles en RMN (~1GHz soit environ 20 T pour les spectromètres les plus poussés). Par ailleurs les mouvements de réorientation rapide des molécules d'eau libre tendent à moyenniser les effets de l'interaction dipolaire dans la direction du champ statique et les deux temps de relaxation sont quasiment égaux ( $T_1 \sim T_2 \sim 4s$ ).

Les protons des macromolécules, quant à eux, ne sont pas observables par IRM en raison de leur temps de relaxation transversale trop court (typiquement moins de 100  $\mu s$ ). Mais ils interagissent avec les protons du solvant (par échange chimique ou transfert d'aimantation) et raccourcissent ainsi leur relaxation. L'observation de la relaxation des protons du solvant donne donc une indication sur leur environnement, en particulier sur la mobilité des macromolécules qui composent le tissu. Plus les mouvements de ces dernières sont ralentis, et plus la relaxation observée sera rapide à bas champ et lente à haut champ. Ce mécanisme de contraste indirect dépend non seulement des propriétés relaxométriques des différentes populations de protons, mais également de leur compartimentalisation et des voies d'échanges entre compartiments. Ce mécanisme est très complexe à modéliser dans sa globalité. Cependant le modèle Cole-Cole <sup>[17]</sup>, initialement développé pour décrire la relaxation diélectrique permet également de décrire de façon phénoménologique la relaxation dans les milieux diamagnétiques <sup>[18]</sup> en fonction de la fréquence courante  $f$ :

$$\frac{1}{T_1^{Dia}} = \frac{1}{T_1^{H_2O}} + D + A_0 \frac{1 + (f/f_c)^{\beta/2} \cos(\pi\beta/4)}{1 + 2(f/f_c)^{\beta/2} \cos(\pi\beta/4) + (f/f_c)^\beta}$$

et

$$\frac{1}{T_2^{Dia}} = \frac{1}{T_2^{H_2O}} + D + A_0 \left[ 0.3 + 0.7 \frac{1 + (f/f_c)^{\beta/2} \cos(\pi\beta/4)}{1 + 2(f/f_c)^{\beta/2} \cos(\pi\beta/4) + (f/f_c)^\beta} \right] \quad [1.1]$$

$1/T_i^{H_2O}$  : vitesse de relaxation de l'eau pure (~0.23 s<sup>-1</sup> à 37°C)

$D$  : contribution constante.

$A_0$  : amplitude à bas champ.

$f_c$  : fréquence d'inflexion.

$\beta$  : paramètre bêta.

On dispose ainsi d'un modèle théorique permettant de décrire la relaxation des protons dans différents tissus. La Figure I-2 montre le profil de relaxation en fonction du champ pour plusieurs tissus avec l'ajustement correspondant sur le modèle Cole-Cole.

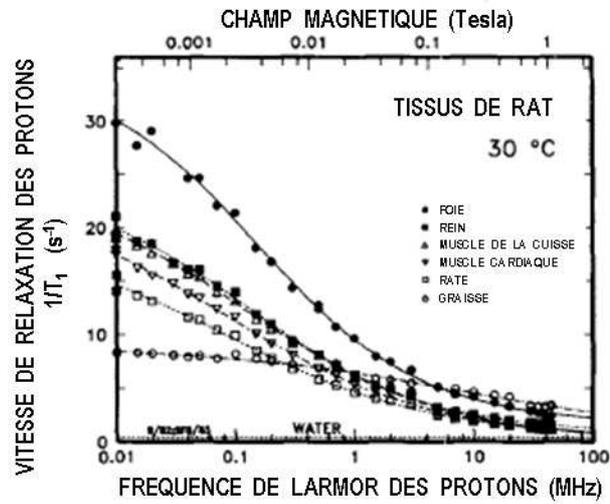


Figure I-2 : Exemple de relaxation des tissus, figure extraite de <sup>[14]</sup>

## 2. Les Agents de Contraste paramagnétiques

Les agents de contraste utilisés en IRM ont pour la plupart un effet indirect sur le signal mesuré. En effet, l'AC lui-même ne produit pas de signal : il agit à la manière d'un catalyseur de la relaxation des protons avoisinants, en accélérant leurs vitesses de relaxation longitudinale et transversale (la vitesse de relaxation est définie comme l'inverse du temps de relaxation).

### a) Relaxivité

La capacité des AC à raccourcir les temps de relaxations transversal et longitudinal est appelée relaxivité. Elle est définie comme l'accroissement de la vitesses de relaxation normalisée par la quantité d'AC utilisée : Eq.[1.2].

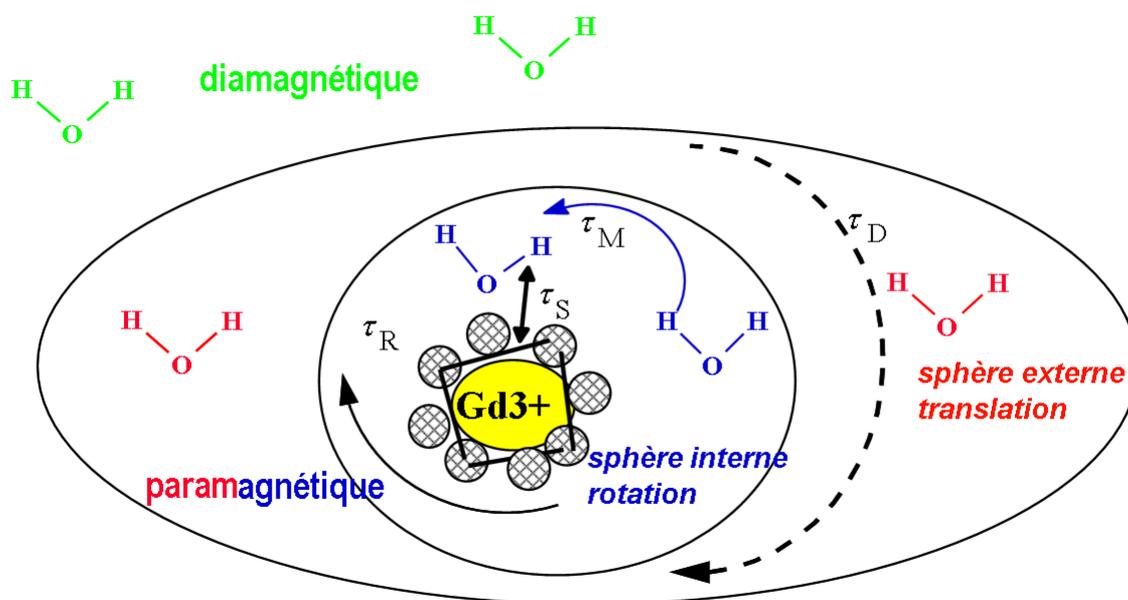
De façon générale, les temps de relaxation observés  $T_i^{Obs}$  (longitudinal :  $i = 1$  et transversal :  $i = 2$ ) résultent des propriétés propres des tissus (contribution diamagnétique :  $T_i^{Dia}$ ) et de l'interaction avec l'agent paramagnétique (contribution  $T_i^{Para}$ ). Ils s'expriment ainsi :

$$1/T_i^{Obs} = 1/T_i^{Dia} + 1/T_i^{Para}, \text{ avec } 1/T_i^{Para} = r_i[AC] \quad [1.2]$$

$r_i$  : relaxivité de l'AC longitudinale ( $i=1$ ) et transversale ( $i=2$ ). Elle s'exprime en s<sup>-1</sup>mM<sup>-1</sup>.

## b) Mécanismes de relaxation des AC paramagnétiques

L'origine de la relaxation des AC paramagnétiques provient de la présence de spins électroniques (dus aux électrons non appariés) au voisinage du spin nucléaire. L'interaction électron-noyau mise en jeu résulte de la combinaison de deux mécanismes : dipolaire et scalaire. Le premier est dû au champ dipolaire exercé directement par les électrons non appariés sur les noyaux, qui peut agir à courte ou longue (i.e. sans liaison directe) distance. Le second mécanisme fait intervenir les interactions électroniques exercées au travers des liaisons chimiques. On distingue deux contributions différentes : la contribution de sphère interne (« inner sphere ») qui affecte les protons situés dans la première sphère de coordination du centre paramagnétique, et la contribution de sphère externe (« outer sphere ») qui affecte les protons diffusant à plus longue distance, en dehors de la première sphère de coordination (voir Figure I-3). Ces interactions dépendent étroitement de plusieurs temps de corrélation qui sont liés à l'arrangement chimique des molécules en présence.



**Figure I-3 : Interaction d'un complexe paramagnétique avec un solvant diamagnétique**

Ici il s'agit d'un complexe contenant un ion  $Gd^{3+}$  en interaction avec les protons des molécules d'eau avoisinantes. Les deux sphères sont représentées sur la figure avec les temps caractéristiques correspondants, à savoir :  $\tau_R$  le temps de corrélation rotationnel,  $\tau_M$  le temps d'échange de l'eau dans la première sphère de coordination,  $\tau_S$  le temps de relaxation électronique et  $\tau_D$  le temps de corrélation de translation.

La contribution de sphère interne (IS) est décrite par le formalisme de Solomon-Bloembergen-Morgan (SBM) <sup>[19-21]</sup>. La contribution de sphère externe (OS) est quant à elle décrite par la théorie de Freed <sup>[22]</sup>. Enfin une troisième contribution est parfois nécessaire pour décrire la

relaxation de certains complexes qui établissent des liaisons hydrogènes avec les molécules du solvant diffusant à proximité. Ce troisième mécanisme est qualifié de « second sphere » (SS), et son formalisme est très proche du formalisme de sphère interne.

La contribution totale d'un complexe paramagnétique est donnée par la somme de ces trois contributions :

$$\frac{1}{T_i^{Para}} = r_i [AC] = \frac{1}{T_i^{IS}} + \frac{1}{T_i^{OS}} + \frac{1}{T_i^{SS}}, \text{ avec } i = 1 \text{ ou } 2 \quad [1.3]$$

### (1) Relaxation « inner sphere » (IS)

La relaxation « inner sphere » est liée à l'échange chimique au cours duquel des molécules, contenant le spin du proton en contact avec le spin électronique, sortent de la première sphère de coordination du centre paramagnétique et sont remplacées par d'autres. Cet échange conditionne donc la propagation de l'effet paramagnétique à l'ensemble du milieu en pondérant l'influence de la relaxation des protons situés dans la première sphère de coordination :

$$\frac{1}{T_1^{IS}} = P_M \frac{q}{T_{1M} + \tau_M} \quad [1.4]$$

$P_M$  : fraction molaire de protons au site paramagnétique.

$q$  : nombre de molécules d'eau liées dans la première sphère de coordination.

$\tau_M$  : temps d'échange de l'eau dans la première sphère de coordination.

$T_{1M}$  : temps de relaxation longitudinal des protons dans la première sphère de coordination.

Pour la relaxation transversale un terme supplémentaire tient compte de l'éventuel déplacement chimique induit par le centre paramagnétique :

$$\frac{1}{T_2^{IS}} = P_M \frac{q}{T_{2M} \cdot \tau_M} \left[ \frac{(1/T_{2M} + 1/\tau_M) + \Delta\omega^2}{(1/T_{2M} + 1/\tau_M)^2 + \Delta\omega^2} \right] \quad [1.5]$$

$T_{2M}$  : temps de relaxation transversal des protons dans la première sphère de coordination.

$\Delta\omega$  : déplacement chimique entre le noyau du solvant et ceux qui sont liés au centre paramagnétique.

Dans le cas où ce déplacement est négligeable on retrouve la même expression que pour la relaxation longitudinale.

Les temps de relaxation des protons dans la première sphère de coordination sont liés aux contributions dipolaire et scalaire par la relation :

$$\frac{1}{T_{iM}} = \frac{1}{T_{iM}^{DD}} + \frac{1}{T_{iM}^{SC}} \quad (i=1,2) \quad [1.6]$$

$T_{iM}^{DD}$  : temps de relaxation de l'interaction dipolaire.

$T_{iM}^{SC}$  : temps de relaxation de l'interaction scalaire.

### Interaction dipolaire à courte distance

Les temps de relaxation provenant de l'interaction dipolaires sont donnés par :

$$\frac{1}{T_{1M}^{DD}} = \frac{K}{r^6} \left[ \frac{7\tau_{C2}}{1+(\omega_S \tau_{C2})^2} + \frac{3\tau_{C1}}{1+(\omega_I \tau_{C1})^2} \right] \quad \text{et} \quad \frac{1}{T_{2M}^{DD}} = \frac{K}{2r^6} \left[ 4\tau_{C1} + \frac{13\tau_{C2}}{1+(\omega_S \tau_{C2})^2} + \frac{3\tau_{C1}}{1+(\omega_I \tau_{C1})^2} \right]$$

$$\text{avec } K = \frac{2}{15} \left( \frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \gamma_I^2 \gamma_S^2 \hbar^2 S(S+1) \quad [1.7]$$

$\omega_I$  : fréquence angulaire du proton ( $\omega_I = \gamma_I \times B_0$ ), avec  $\gamma_I$  le rapport gyromagnétique du proton.

$\omega_S$  : fréquence angulaire de l'électron ( $\omega_S = \gamma_S \times B_0 = 658 \times \omega_I$ ), avec  $\gamma_S$  le rapport gyromagnétique de l'électron.

$\tau_{Ci}$  : temps de corrélation global, longitudinal ( $i=1$ ) et transversal ( $i=2$ ).

$S$  : spin électronique (7/2 pour l'ion Gd<sup>3+</sup>).

$r$  : distance d'interaction.

$\hbar$  : constante de Planck réduite.

$\mu_0$  : perméabilité magnétique du vide

Les temps de corrélation globale se déduisent des différents temps caractéristiques de l'interaction par :

$$\frac{1}{\tau_{Ci}} = \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{\tau_M} + \frac{1}{\tau_{Si}} \quad (i=1,2) \quad [1.8]$$

$\tau_R$ : temps de corrélation rotationnel.

$\tau_{Si}$ : temps de relaxation électronique, longitudinal ( $i=1$ ) et transversal ( $i=2$ ).

Enfin les temps de relaxation des spins électroniques sont donnés par :

$$\frac{1}{\tau_{S1}} = \frac{1}{5\tau_{S0}} \left[ \frac{1}{1+(\omega_S \tau_v)^2} + \frac{4}{1+4(\omega_S \tau_v)^2} \right] \text{ et } \frac{1}{\tau_{S2}} = \frac{1}{10\tau_{S0}} \left[ 3 + \frac{5}{1+(\omega_S \tau_v)^2} + \frac{2}{1+4(\omega_S \tau_v)^2} \right] \quad [1.9]$$

$\tau_{S0}$ : temps de relaxation électronique à champ nul.

$\tau_v$ : temps de corrélation associé à la modulation du mouvement de déformation du complexe.

### Interaction scalaire

Pour la contribution scalaire les temps de relaxation s'expriment ainsi :

$$\frac{1}{T_{1M}^{SC}} = \frac{2}{3} \left( \frac{A}{\hbar} \right)^2 S(S+1) \left[ \frac{\tau'_{C2}}{1+(\omega_S \tau'_{C2})^2} \right] \text{ et } \frac{1}{T_{2M}^{SC}} = \frac{1}{3} \left( \frac{A}{\hbar} \right)^2 S(S+1) \left[ \tau'_{C1} + \frac{\tau'_{C2}}{1+(\omega_S \tau'_{C2})^2} \right]$$

avec  $\frac{1}{\tau'_{Ci}} = \frac{1}{\tau_M} + \frac{1}{\tau_{Si}} \quad [1.10]$

$\tau'_{Ci}$ : temps de corrélation scalaire longitudinal ( $i=1$ ) et transversal ( $i=2$ ).

$A/\hbar$ : constante de couplage hyperfin.

Pour le couple proton/Gd, la contribution scalaire est négligeable car la constante de couplage hyperfin est très faible.

### (2) Relaxation « outer sphere » (OS)

La relaxation « outer sphere » provient de l'interaction dipolaire à longue distance entre le spin nucléaire d'intérêt I et le spin électronique du centre paramagnétique S. Elle est décrite par le formalisme suivant :

$$\frac{1}{T_1^{OS}} = \frac{32\pi}{405} \left( \frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \gamma_I^2 \gamma_S^2 \hbar^2 S(S+1) \frac{N_A [C]}{1000 d D} [7J(\omega_S, \tau_D) + 3J(\omega_I, \tau_D)]$$

$$\frac{1}{T_2^{OS}} = \frac{32\pi}{405} \left( \frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \gamma_I^2 \gamma_S^2 \hbar^2 S(S+1) \frac{N_A [C]}{1000 d D} [2 + 6.5J(\omega_S, \tau_D) + 1.5J(\omega_I, \tau_D)] \quad [1.11]$$

avec  $\tau_D = d^2/D$  : temps de corrélation de translation.

$d$  : distance d'interaction (distance de plus petite approche).

$N_A$  : nombre d'Avogadro.

$D$  : coefficient de diffusion relatif entre le centre paramagnétique S et la molécule portant le spin I (somme des deux coefficients de diffusion).

$J$  est la densité spectrale de la fonction de corrélation qui caractérise l'évolution temporelle des champs locaux dus aux mouvements aléatoires des molécules. D'après la théorie de Freed, elle peut s'exprimer ainsi :

$$J(\omega, \tau_D) = \text{Re} \left[ \frac{1 + \frac{1}{4} \left( j\omega\tau_D + \frac{\tau_D}{\tau_{S1}} \right)^{1/2}}{1 + \left( j\omega\tau_D + \frac{\tau_D}{\tau_{S1}} \right)^{1/2} + \frac{4}{9} \left( j\omega\tau_D + \frac{\tau_D}{\tau_{S1}} \right) + \frac{1}{9} \left( j\omega\tau_D + \frac{\tau_D}{\tau_{S1}} \right)^{3/2}} \right] \quad [1.12]$$

où l'opérateur Re désigne la partie réelle d'un nombre complexe.

### (3) Relaxation «second sphere» SS

La relaxation de « second sphere » est un phénomène intermédiaire entre l'IS et l'OS. Cette contribution trouve son origine dans le ralentissement des molécules d'eau diffusant à proximité du complexe paramagnétique, en raison de liaisons hydrogènes en particulier. Lorsque la diffusion de l'eau n'est pas contrainte par de telles liaisons, la contribution OS suffit à décrire la relaxation à longue distance du centre paramagnétique, c'est-à-dire que la relaxation SS n'est pas discernable de la relaxation OS.

Le formalisme de cette contribution est similaire au formalisme IS, avec une distance d'interaction intermédiaire aux contributions IS et OS, des temps de corrélation propres et un nombre particulier de protons situés dans cette seconde sphère de coordination. Le temps d'échange d'eau est supposé suffisamment rapide pour ne pas limiter la propagation de l'effet aux autres molécules du solvant.

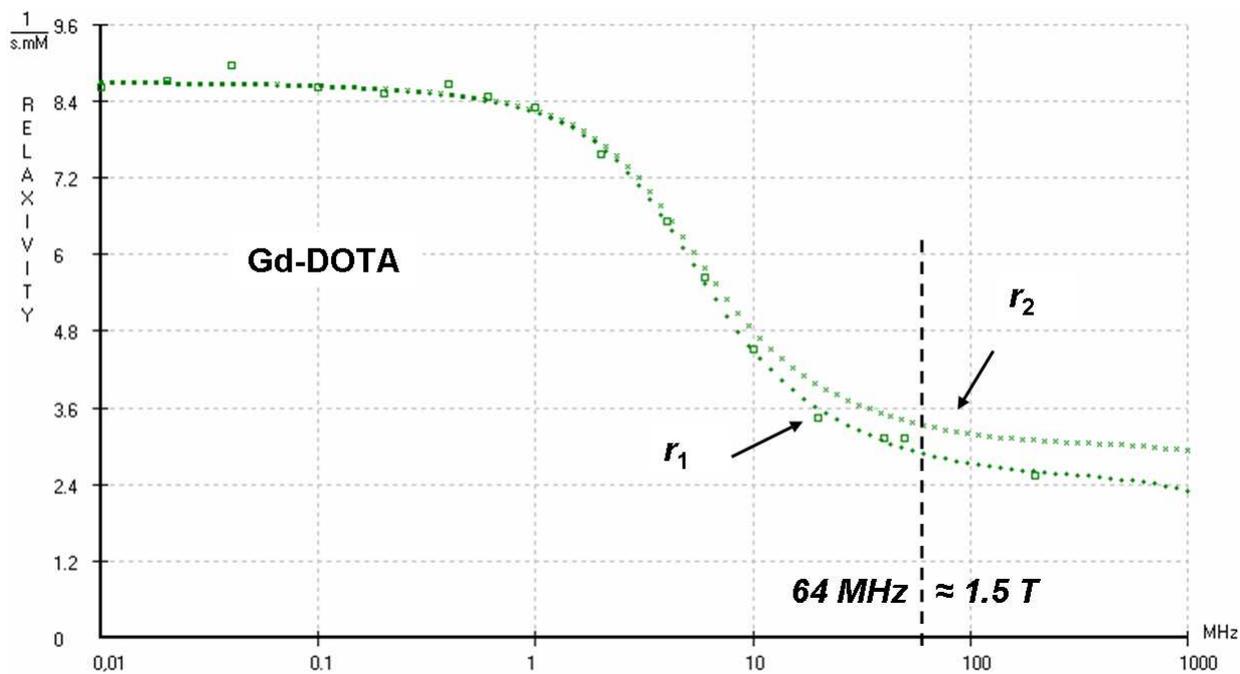
### c) Profils d'efficacité des AC

On a vu au travers des différentes interactions présentées ici que l'efficacité des produits de contraste dépend du champ magnétique statique dans lequel ils sont plongés. Les trois contributions décrites précédemment s'ajoutent pour donner l'efficacité totale du produit. De façon générale l'efficacité d'un agent est donc décrite par une courbe de dispersion (appelée profil NMRD pour *Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion*) qui trace la dépendance de sa relaxivité longitudinale ou transversale en fonction du champ magnétique (ou de la fréquence de Larmor correspondante des noyaux d'intérêt, ici les protons) ; de nombreux profils sont présentés au Chapitre III et en annexe. Ces profils peuvent être obtenus de façon expérimentale par la technique de relaxométrie à champ cyclé. Si leur étude permet de comparer l'efficacité d'un AC aux différentes intensités de champ, elle présente également un intérêt évident pour comprendre et améliorer les mécanismes d'action des produits <sup>[23]</sup>.

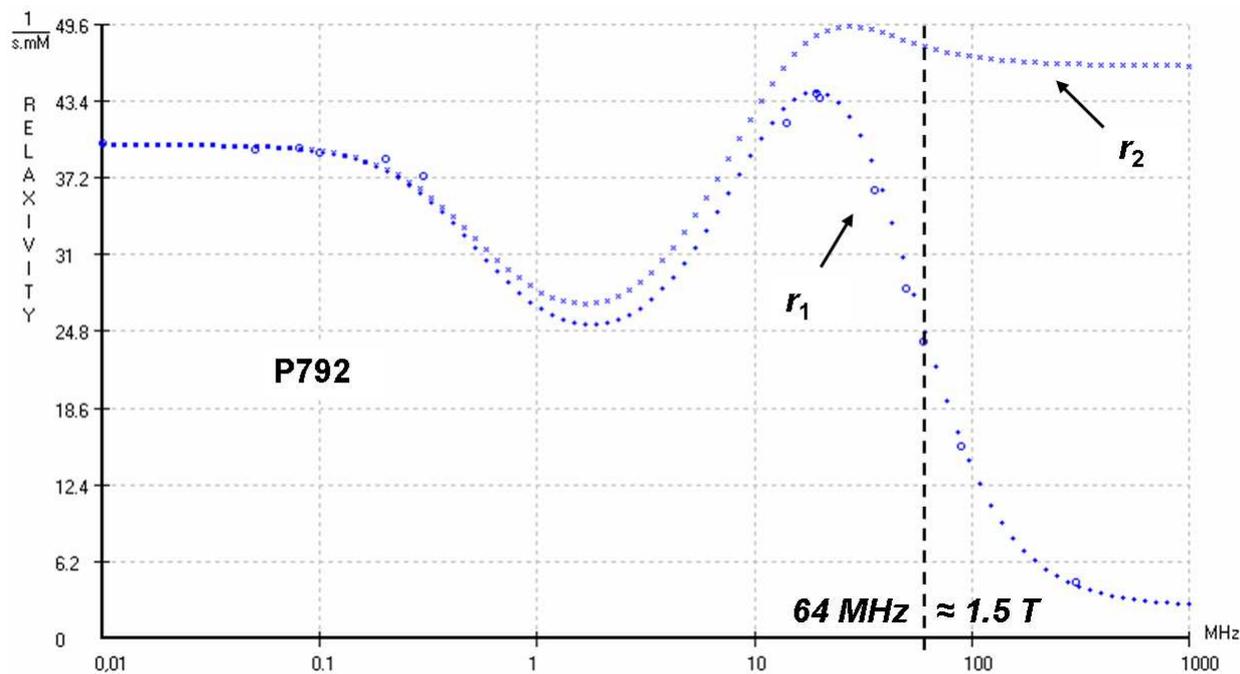
Dans le cas des AC paramagnétiques à base de Gadolinium, une revue traitant de la conception des produits et de l'influence des différents paramètres qui gouvernent la forme des profils NMRD a été réalisée par Lauffer <sup>[10]</sup>. Les Figure I-4 et Figure I-5 Figure I-5 présentent deux exemples de profils NMRD pour un petit chélate de gadolinium (Gd-DOTA, environ 0.5 kDa <sup>3</sup>) et pour un complexe macromoléculaire (P792, macromolécule de 5kDa) ; le champ de 1,5 T le plus utilisé actuellement en pratique clinique est indiqué sur les graphes. Les agents de fort poids moléculaire ont une efficacité accrue à bas champ et présente un pic de relaxivité à champ intermédiaire (0.5-1 T), dont l'optimisation a été une voie de recherche importante pour l'amélioration des produits <sup>[24]</sup>. La présence de cet optimum est liée à la contribution IS. Elle s'explique par une modulation du temps de corrélation global par la relaxation des spins électroniques du complexe paramagnétique ; un ralentissant des mouvements du complexe (i.e. une augmentation de  $\tau_R$ ) permet à l'effet de s'exprimer. L'accroissement d'efficacité du produit à champ intermédiaire s'accompagne par ailleurs d'une chute brutale de relaxivité vers les hauts champs, au delà de l'optimum, ce qui limite l'intérêt d'une telle optimisation pour les hautes intensités de champ (cf. Chapitre III).

---

<sup>3</sup> kDa pour kilo Dalton. Le Dalton est l'unité de poids moléculaire correspondant à la masse d'un atome d'hydrogène.



**Figure I-4 : Ajustement du profil NMRD du Gd-DOTA**  
*Réalisé à l'aide du logiciel Fitting2000 (NMR Lab, Université de Mons-Hainaut, Belgique).*



**Figure I-5 : Ajustement du profil NMRD du P792**  
*Réalisé à l'aide du logiciel Fitting2000 (NMR Lab, Université de Mons-Hainaut, Belgique).*

Dans le cadre de l'imagerie moléculaire, un ralentissement de l'AC fonctionnalisé peut être obtenu lorsqu'il se lie à son récepteur. Le produit agit alors à la façon d'un agent « intelligent » dans la mesure où son efficacité est accrue lorsqu'il est au contact de la cible. De récentes voies de développement dans ce domaine sont rapportés dans une revue de Aime et al. [25].

Une partie du travail de cette thèse consistera à étudier l'effet d'un ralentissement du mouvement d'un agent de contraste, sur le contraste image obtenu par IRM, en fonction de l'intensité du champ magnétique. Pour cela, nous utiliserons les profils NMRD des produits ainsi qu'un modèle du signal mesuré par IRM.

### 3. Distribution du produit dans le tissu cible

La biodistribution d'un AC est un paramètre clef qui en conditionne l'utilisation pratique. La dynamique d'un AC dans un environnement chimique donné est complexe. Dans le cas d'applications *in vivo*, il s'agit de décrire les concentrations des espèces en présence en fonction de leurs temps de résidence dans les différents compartiments impliqués, depuis l'injection du produit jusqu'à son élimination par l'organisme. Il est bien évidemment très difficile de prendre en compte l'ensemble des interactions auxquelles l'AC est soumis, en particulier lors d'applications sur des organismes vivants où de nombreux compartiments et espèces sont présents. La Figure I-6 présente un exemple de compartiments rencontrés couramment : les compartiments sanguin, interstitiel et cellulaire. Sur la figure, différentes voies d'échanges sont également illustrées.

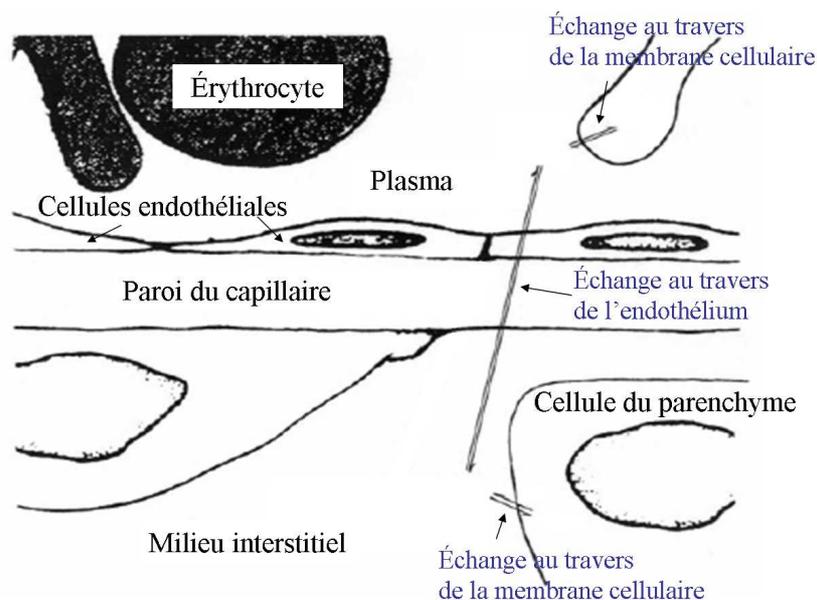
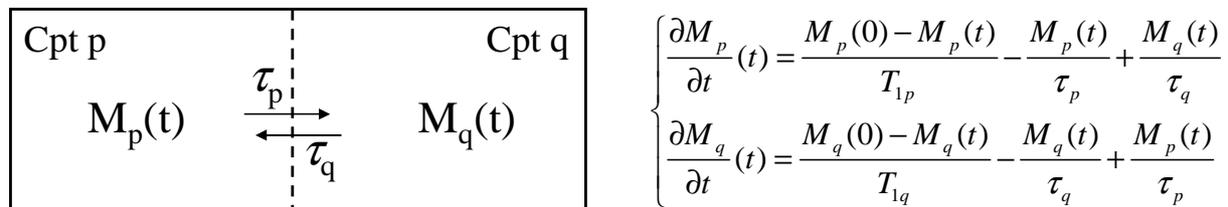


Figure I-6 : Les différents compartiments tissulaires [26]

En pratique, on utilise des modèles simplifiés de compartiments pour décrire les échanges d'espèces chimiques aux travers des différentes interfaces. Par ailleurs, la pharmacocinétique correspondant à certaines réactions simples peut être étudiée pour déterminer la concentration des espèces en présence au cours du temps.

### a) Modèles de Compartiments

La Figure I-7 décrit le modèle d'échange de l'eau au travers d'une interface séparant deux compartiments distincts, avec la formulation des aimantations associées (équations de Bloch). Ce modèle simplifié peut par exemple être appliqué pour décrire l'échange d'eau entre le compartiment vasculaire et le milieu interstitiel.



**Figure I-7 : Modèle d'échange d'eau à deux compartiments**

Deux compartiments  $p$  et  $q$  d'aimantation  $M_p$  et  $M_q$  présentent une interface aux travers de laquelle l'eau s'échange.  $\tau_p$  et  $\tau_q$  désigne le temps de résidence moyen des molécules d'eau dans les compartiments  $p$  et  $q$  respectivement (i.e. le temps d'échange de  $p$  à  $q$  et de  $q$  à  $p$ ). Les deux équations présentées décrivent la dynamique de l'aimantation longitudinale à partir des temps d'échange et des temps de relaxation dans chacun des compartiments.

L'échange d'eau introduit un couplage entre les équations de Bloch qui décrivent la relaxation dans les deux compartiments. En fonction de la perméabilité de l'interface, différents cas de figure peuvent être envisagés. On définit le temps d'échange moyen  $\tau$  entre les deux compartiments ainsi que la vitesse d'obturation (« shutter speed ») du processus d'échange  $1/T$  par :

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_p} + \frac{1}{\tau_q} \quad \text{et} \quad \frac{1}{T} = \frac{1}{T_{1p}} - \frac{1}{T_{1q}} \quad [1.13]$$

La vitesse d'obturation du processus d'échange est ainsi définie comme la vitesse de relaxation relative entre les deux compartiments.

### **Limite d'échange rapide (FXL pour *fast exchange limit*) :**

La condition d'échange rapide est remplie lorsque la vitesse de déplacement des protons pour passer d'un compartiment à l'autre est très supérieure à la vitesse d'obturation du processus :

$$T^{-1} \ll \tau^{-1}$$

Dans ce cas les deux compartiments sont décrits de façon équivalente par un unique compartiment pour lequel la relaxation effective est donnée par :

$$\frac{1}{T_1^{total}} = \frac{P_p}{T_{1p}} + \frac{P_q}{T_{1q}} \quad [1.14]$$

avec  $P_p$  et  $P_q$  les proportions d'eau dans les compartiments p et q.

### **Limite d'échange lent (SXL pour *slow exchange limit*) :**

Lorsque la vitesse d'échange des protons est très inférieure à la vitesse d'obturation, on parle de régime d'échange lent :

$$T^{-1} \gg \tau^{-1}$$

Dans ce cas les deux compartiments ne peuvent pas se résumer à un seul. Les temps de relaxation de chaque compartiment, affecté par l'échange, sont alors donnés par :

$$\frac{1}{T_{1q}^{total}} = \frac{1}{T_{1q}} + \frac{1}{\tau_q} \quad \text{et} \quad \frac{1}{T_{1p}^{total}} = \frac{1}{T_{1p}} + \frac{1}{\tau_p} \quad [1.15]$$

### **Régime d'échange intermédiaire :**

En pratique *in vivo*, le régime d'échange est souvent intermédiaire. Par ailleurs, la vitesse d'obturation du processus d'échange dépend des temps de relaxation dans les deux compartiments. Ainsi, dans le cas où l'un des deux compartiments contient un AC, le régime d'échange dépendra en définitive de la concentration en AC. Dans le cas extrême, un agent très fortement concentré (>mM) dans une cellule, par exemple, perdra son efficacité sur le signal puisque les protons auront totalement relaxé avant d'avoir eu le temps d'exporter le signal à l'extérieur de la cellule. Cela conduit donc à une diminution de relaxivité apparente du produit [27]. Outre la perte d'efficacité en  $T_1$ , dans la perspective d'une imagerie quantitative, cet effet

introduit un biais non négligeable sur la détermination de la concentration en agent de contraste [28].

Enfin, le processus d'échange peut être généralisé à des cas plus complexes en faisant intervenir un plus grand nombre de compartiments et d'échanges. Un article récent [26] dresse un bilan des différents modèles rencontrés généralement dans la littérature pour décrire les échanges d'eau et d'AC entre les compartiments sanguin, interstitiel et cellulaire. Ces différents modèles de compartiments et d'échanges peuvent servir de base pour établir un formalisme adapté de pharmacocinétique du produit dans les tissus biologiques, et pour en évaluer l'impact sur la relaxation de l'eau avoisinante.

### **b) Voxels et effets de volumes partiels**

Dans ce contexte de compartimentalisation et d'échange des espèces, on comprend que la taille du volume élémentaire (voxel) sur lequel l'information détectée par la technique de RMN est moyennée, est un paramètre important pour y décrire la relaxation effective. En général, un voxel contient plusieurs compartiments et la condition d'échange de l'eau ou de l'AC au travers des différentes interfaces influencera la relaxation et donc le contraste de l'image. Lorsque le voxel est hétérogène, on parle d'effets de volume partiels, traduisant le fait que le signal recueilli est la somme de signaux indépendants, issus de plusieurs volumes contribuant partiellement au volume élémentaire total. Lorsque les compartiments impliqués ne peuvent se résumer à un compartiment unique, la relaxation sera multi-exponentielle, en faisant intervenir les différents temps de relaxation.

## ***B. Sensibilité de l'IRM***

Le Rapport Signal sur Bruit (*RSB*) représente une première description de la sensibilité en RMN. Bien qu'il ne soit pas en général le paramètre le plus pertinent pour décrire la sensibilité d'une expérience (on lui préférera souvent la *sensibilité au contraste* en imagerie ou la *résolution fréquentielle* en spectroscopie), il conditionne toujours la qualité d'une observation, c'est-à-dire que toute application requiert un minimum de *RSB*. Ainsi, il est d'un intérêt majeur d'étudier ses dépendances vis-à-vis des paramètres mis en jeu. On s'intéressera dans un premier temps à détailler l'origine du signal et du bruit en RMN en détaillant les interactions antenne/échantillon. Un bref examen des techniques de codage nous permettra ensuite de définir une formulation générale du *RSB* en imagerie. Enfin, la sensibilité au contraste qui est le point de départ du travail d'investigation de cette thèse sera explicitée.

## 1. Détection radiofréquence

Pour exciter les spins nucléaires, puis recueillir leur signal de retour à l'équilibre, on utilise des antennes radiofréquences (RF). Il existe de nombreux types d'antennes, qui peuvent être de volume ou de surface, et utilisées à la fois durant l'émission et la réception ou seulement dédiées à l'une des deux phases. En général, il est préférable d'utiliser une antenne volumique à l'émission afin de bénéficier d'une homogénéité accrue, c'est-à-dire de traiter les spins nucléaires de l'échantillon de façon uniforme pour cette phase. À la réception il est généralement souhaitable de diminuer la taille de l'antenne pour accroître la sensibilité de détection ou pour associer les antennes en réseau. Lorsque c'est nécessaire on utilise alors des techniques de découplage magnétique (voir Chapitre II, p 75) pour pouvoir utiliser deux antennes distinctes pour chacune des deux phases.

Les propriétés intrinsèques de l'échantillon couplées à la nature des interactions mises en jeu dans le phénomène de RMN déterminent une quantité de signal et de bruit accessible à la détection. La quantification usuelle de ces deux sources intrinsèques est basée sur le principe de réciprocité<sup>[29,30]</sup> appliqué à l'antenne de détection couplée au système de spins. Lors de la phase de réception, la source de signal est la précession du moment magnétique nucléaire autour du champ magnétique statique, induisant ainsi une force électromotrice dans l'antenne d'après la loi de Faraday. Le bruit quant à lui est lié à l'agitation thermique des charges électriques (mouvement brownien) composant l'échantillon.

### a) Signal capté par l'antenne de réception

Le signal RMN est décrit par la force électromotrice  $e$  induite dans l'antenne par le moment magnétique nucléaire macroscopique  $m$  tournant à la fréquence angulaire  $\omega$  autour du champ magnétique directeur  $B_0$  (Figure I-8) :

$$e = \omega (B_1 / I) m \quad [1.16]$$

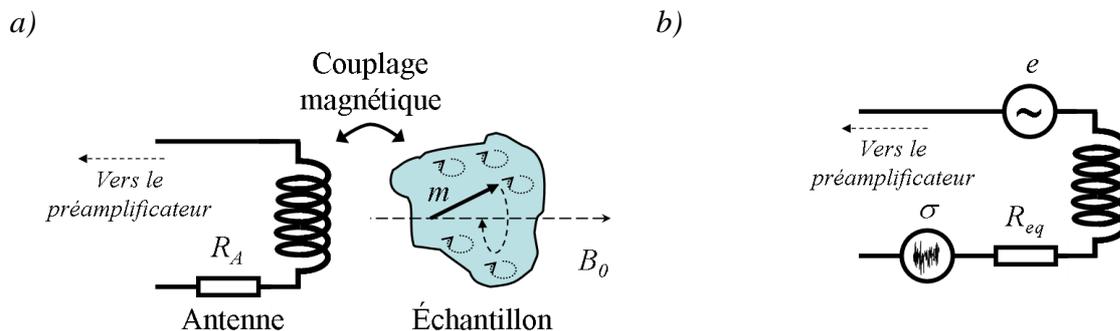
où  $B_1 / I$  est le champ magnétique RF créé par l'antenne en  $m$ , par unité de courant la traversant<sup>4</sup>. Cette expression particulièrement pratique pour caractériser la détection se réfère au principe de réciprocité, qui permet d'inverser les rôles de la source d'aimantation et de l'antenne de détection. Notons que  $B_1$  et  $m$  sont des vecteurs, donc l'orientation des lignes de

---

<sup>4</sup> En réalité  $B_1$  est ici le champ magnétique tournant, par opposition au champ magnétique oscillant. Voir *Chapitre IV – B : Concentration de champ à l'émission*, p155, pour plus de détails.

champ de l'antenne par rapport au moment magnétique nucléaire doit être prise en compte à la détection. Puisque qu'en RMN c'est l'aimantation transversale qui varie à la fréquence angulaire  $\omega_0$ , c'est elle qui est accessible à la détection d'après la loi d'induction de Faraday. Donc implicitement ici on parle de la projection du moment magnétique et de  $B_1$  sur le plan transversal qui sont en général décrits par des grandeurs complexes. Une description plus détaillée du formalisme peut être trouvée dans l'indispensable ouvrage de Haacke et al. [2].

Par abus de langage en IRM on parle souvent d'aimantation nucléaire  $M$  ; en toute rigueur, il s'agit de la densité d'aimantation ou moment magnétique volumique qui permet de quantifier la quantité de signal en provenance d'un certain volume de spin  $V$  ; c'est-à-dire que  $m = M V$ . L'équation [1.16] est en réalité la forme intégrale de la loi de Faraday où la formulation originale d'intégrale de surface au travers de l'antenne a été remplacée par une intégrale de volume sur l'échantillon. Les détails du calcul qui conduisent à cette expression de la réciprocité sont également explicités dans la référence [2]. En IRM conventionnelle, l'aimantation  $M$  mesurée dépend de sa valeur à l'équilibre thermique<sup>5</sup>  $M_0$  et de la séquence utilisée (le calcul de  $M_0$  est donné en appendice, p222).



**Figure I-8 : Principe de détection RMN**

(a) : La précession des moments magnétiques nucléaires en retour à l'équilibre thermique induit dans l'antenne une force électromotrice  $e$  par couplage magnétique à l'échantillon d'après la loi de Faraday. Par ailleurs des pertes d'origine thermique sont également captées par l'antenne ; elles sont associées à des pertes par courant de Foucault dans l'échantillon (matérialisées ici par de petites boucles) d'après le théorème de fluctuation dissipation. (b) : Schéma électrique équivalent antenne/échantillon où le signal  $e$  apparaît en série avec l'enroulement et le bruit total est représenté par la source de bruit  $\sigma$  associée à la résistance totale de dissipation  $R_{eq}$  (antenne & échantillon).

## b) Formulation générale du bruit de la détection

Dans un appareil d'IRM bien conçu, la principale source de bruit se situe au niveau de l'antenne de détection. Dans le cadre d'applications biomédicales (réalisées sur des échantillons conducteurs), c'est souvent le bruit de l'échantillon qui est la source dominante.

<sup>5</sup> Pour accroître la quantité d'aimantation disponible, il est possible d'hyperpolariser certains noyaux, tels que l'Hélium ou le Xénon, en utilisant des techniques de pompage optique notamment ; ce n'est pas le cas des protons.

La puissance électrique générée aux bornes de l'antenne par la force électromotrice  $e$  est limitée par le phénomène de dissipation thermique qui limite le courant dans l'antenne. Cette dissipation est en partie due à la résistivité de l'enroulement de l'antenne, mais représente également l'absorption de l'énergie électromagnétique par l'échantillon lui-même. Les oscillations du champ  $B_1$  au travers d'un milieu conducteur comme le sont les tissus biologiques génèrent des courants de Foucault qui contribuent ainsi aux pertes RF [31]. La puissance totale dissipée est représentée par une résistance équivalente  $R_{eq}$  connectée en série avec l'enroulement. Cette résistance représente donc la somme des pertes issues de l'antenne et des tissus (et de façon générale de tout autre media impliqué). Par réciprocity ces pertes peuvent être évaluées en appliquant un courant  $I$  dans l'antenne et en mesurant la puissance qui est alors dissipée (i.e. en mesurant la puissance à fournir pour créer  $I$  dans l'antenne).

Le théorème de fluctuation et dissipation établit le lien fondamental entre un milieu dissipatif et sa source de bruit propre due à l'agitation thermique [32]. Ainsi la résistance  $R_{eq}$  maintenue à la température  $T_{eq}$  est associée à une source de bruit représentée par une force électromotrice aléatoire qui apparaît en série avec  $R_{eq}$  et dont la variance est donnée par :

$$\sigma_{eq}^2 = 4k_B T_{eq} R_{eq} BP \quad [1.17]$$

où  $k_B$  est la constante de Boltzmann et  $BP$  la bande passante du système de détection. Il s'agit d'un modèle de bruit blanc, c'est-à-dire qu'il est de moyenne nulle et que sa densité de puissance est indépendante de la fréquence. Le fait que les bruits de l'antenne et de l'échantillon soient issus de phénomènes aléatoires indépendants implique que leurs variances s'ajoutent, ce qui justifie le modèle de résistance équivalente défini comme la somme des résistances de dissipation dans chacun des milieux, et de température équivalente comme une moyenne pondérée de leur température. De façon générale, les pertes du système sont donc exprimées par les deux relations :

$$R_{eq} = R_A + R_E + R_P \quad [1.18]$$

$$T_{eq} = \frac{T_A R_A + T_E R_E + T_P R_P}{R_{eq}} \quad [1.19]$$

où  $R_A$  est la résistance propre de l'antenne et  $T_A$  sa température,  $R_E$  la résistance induite par l'échantillon (à la température  $T_E$ ) dans l'antenne et  $R_P$  celles des pertes parasites qui peuvent être dues à l'électronique de mesure ou tout autre média conducteur impliqué (à la température

$T_P$ ). Il est clair d'après ce modèle que comparer les pertes (i.e. les puissances de bruit) revient à comparer les produits « résistance de perte  $\times$  température » des différents éléments impliqués, principalement l'antenne et l'échantillon. Des modèles de  $R_A$  et  $R_E$  sont donnés dans la suite de ce travail ; une expression de  $T_{eq}$  sera détaillée pour les pertes conjointes de l'antenne et de l'échantillon d'après le facteur de qualité de l'antenne mesuré en charge et à vide. Le bruit de la chaîne de mesure sera traité en introduisant la notion de facteur de bruit.

### c) Modèle de bruit des tissus

#### (1) Couplage magnétique

Le couplage magnétique à l'échantillon étant à l'origine de la création du signal dans l'antenne par la technique de RMN, il constitue le chemin de couplage privilégié de l'antenne à l'échantillon. Les pertes par couplage magnétique sont donc inévitables et constituent la source de bruit intrinsèque du phénomène de détection. Dans le cas d'un échantillon conducteur sphérique homogène de rayon  $b$  placé dans une antenne de volume de coefficient de couplage  $B_1/I$  uniforme, elles s'expriment par <sup>[31]</sup> :

$$R_E = \frac{2\pi}{15} \frac{1}{\rho} \omega^2 (B_1/I)^2 b^5 \quad [1.20]$$

où  $\rho$  est la résistivité de l'échantillon ( $0.66^{-1}$  m/S en moyenne pour les tissus avec une dépendance faible en fréquence <sup>[33]</sup>).

Une autre expression analytique simple est déduite du modèle d'antenne de surface de rayon  $a$  placée à la surface d'un échantillon conducteur semi-infini de résistivité  $\rho$  <sup>[34]</sup>:

$$R_E = \frac{1}{3\rho} \mu_0^2 \omega^2 a^3 \quad [1.21]$$

où  $\mu_0$  est la perméabilité magnétique du vide.

Ces deux expressions sont complémentaires dans la mesure où elles expriment deux cas théoriques simples où alternativement la taille de l'échantillon et de l'antenne limite le volume où se produit l'interaction magnétique. Un premier examen de ses dépendances montre que  $R_E$  est proportionnelle au quotient  $\omega^2/\rho$ .

Par opposition au bruit d'origine thermique décrit précédemment, il existe un autre phénomène de pertes dans l'échantillon qui est également couplé magnétiquement à l'antenne.

Il s'agit du bruit de spin (Spin noise), qui trouve son origine dans les fluctuations quantiques des spins nucléaires <sup>[35]</sup>. Il peut être important dans les applications de spectroscopie haute résolution, mais il est en général négligeable en imagerie <sup>[36]</sup>, en raison de l'étalement des fréquences de résonances, lié à l'application du gradient de lecture pendant la détection.

## **(2) Couplage capacitif**

Lorsque l'échantillon est conducteur, il se produit un couplage capacitif avec l'antenne ; ces deux éléments (antenne et échantillon) se comportent en effet comme deux électrodes d'un condensateur. Les lignes du champ électrique résultantes représentent alors un chemin de couplage supplémentaire pour le bruit. Les fluctuations thermiques des dipôles électriques situés à la surface de l'échantillon sont ainsi transmises à l'antenne. Cependant, une antenne bien conçue permet de limiter ce chemin de couplage tout en préservant un fort couplage magnétique. L'utilisation d'un circuit équilibré en potentiel électrique minimise le bruit capacitif qui est alors en général négligeable <sup>[37]</sup>. Dans la suite de ce travail, on supposera cette source de pertes négligeable.

### **d) Le RSB intrinsèque**

Dans ce contexte il est alors possible de définir le Rapport Signal sur Bruit intrinsèque ( $RSB_{Int}$ ) qui fait référence à une antenne de détection idéale (sans perte et conduisant à un couplage capacitif négligeable). C'est-à-dire que la seule source de pertes prise en compte est l'échantillon lui-même <sup>[38]</sup>, ces pertes étant couplées magnétiquement à l'antenne. Le  $RSB_{Int}$  qualifie le meilleur RSB que l'on peut obtenir dans une configuration de couplage magnétique à l'objet donnée, et pour une pondération par la séquence également fixée.

En ce sens, le rapport signal sur bruit intrinsèque n'est pas une limite absolue ; des stratégies d'augmentations sont possibles. Un aspect important met en jeu la séquence d'acquisition qui doit permettre de maximiser le signal ou le contraste recueilli en une durée d'acquisition donnée. Le couplage magnétique doit également être considéré. La miniaturisation des antennes s'inscrit dans cette démarche qui vise à obtenir le meilleur RSB possible pour une région donnée d'un échantillon en augmentant le signal qu'elle en reçoit et en rejetant au maximum le bruit en provenance des régions qui ne font pas l'objet de l'application visée. Cet aspect sera largement détaillé dans le Chapitre II.

## 2. Pondération par la séquence

### Principes du codage spatial :

En vertu d'un principe physique général qui veut que l'on puisse localiser la source d'un rayonnement (ici l'onde émise par l'aimantation en précession) à l'échelle de sa longueur d'onde, la localisation du signal en IRM nécessite une technique particulière de codage spatial, les longueurs d'ondes impliquées étant de l'ordre de grandeur du mètre. Ce codage spatial est réalisé au moyen de gradients de champ magnétique qui modulent le champ magnétique statique au travers de l'espace. Ils permettent ainsi de discriminer des signaux d'origines spatiales différentes par leur fréquence<sup>6</sup> de résonance, ou par un déphasage accumulé. Par ailleurs l'utilisation d'impulsions radiofréquences sélectives permet d'acquérir directement le signal provenant de tranches bien définies de l'échantillon lorsqu'on applique un gradient de champ pendant l'excitation. L'utilisation conjointe de gradients dans les trois directions de l'espace permet de réaliser une imagerie en trois dimensions au moyen de la technique de RMN.

Cependant l'application de ces gradients de champ a pour effet de déphaser les spins du volume d'intérêt entre eux ce qui se traduit pas une perte du signal total mesurable. Ce dernier est en effet proportionnel à l'aimantation résultante de tous les spins du volume considéré. On utilise ainsi des techniques d'échos qui consistent à refocaliser les spins entre eux (même phase) au moment de l'observation, afin d'accroître la quantité de signal. Les séquences IRM sont réparties en deux classes différentes basées sur l'écho de gradient ou l'écho de spin.

A la suite du codage spatial de l'information, le signal mesuré par IRM est directement proportionnel à la transformée de Fourier de l'objet. Dans l'espace réciproque de l'image (i.e. l'espace de Fourier, également appelé espace-k), les trajectoires d'acquisitions sont liées à la séquence particulière d'application des gradients de champ magnétique et des impulsions RF aux cours de l'expérience. Au final, l'image se déduit du jeu de données acquises par simple application de la transformée de Fourier inverse.

---

<sup>6</sup> On rappelle que la fréquence de résonance est directement proportionnelle à l'intensité du champ magnétique statique dans lequel baignent les spins.

### **Effets $T_2^*$ :**

En ce qui concerne la relaxation transversale, un processus supplémentaire peut accélérer la relaxation. Il s'agit d'éventuelles inhomogénéités locales de champ magnétique à grande échelle, qui accélèrent le déphasage des spins en étalant le spectre des fréquences de précession. Ce type d'effets est observé notamment à l'interface entre deux milieux de susceptibilité magnétique différente et apparaît sur les images par un hyposignal (i.e. une perte de signal). Le temps de relaxation transversal apparent  $T_2^*$  se déduit du temps  $T_2$  et d'un temps associé aux effets d'inhomogénéités de champ  $T_2^{\text{inh}}$  par :  $1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_2^{\text{inh}}$  [1.22]

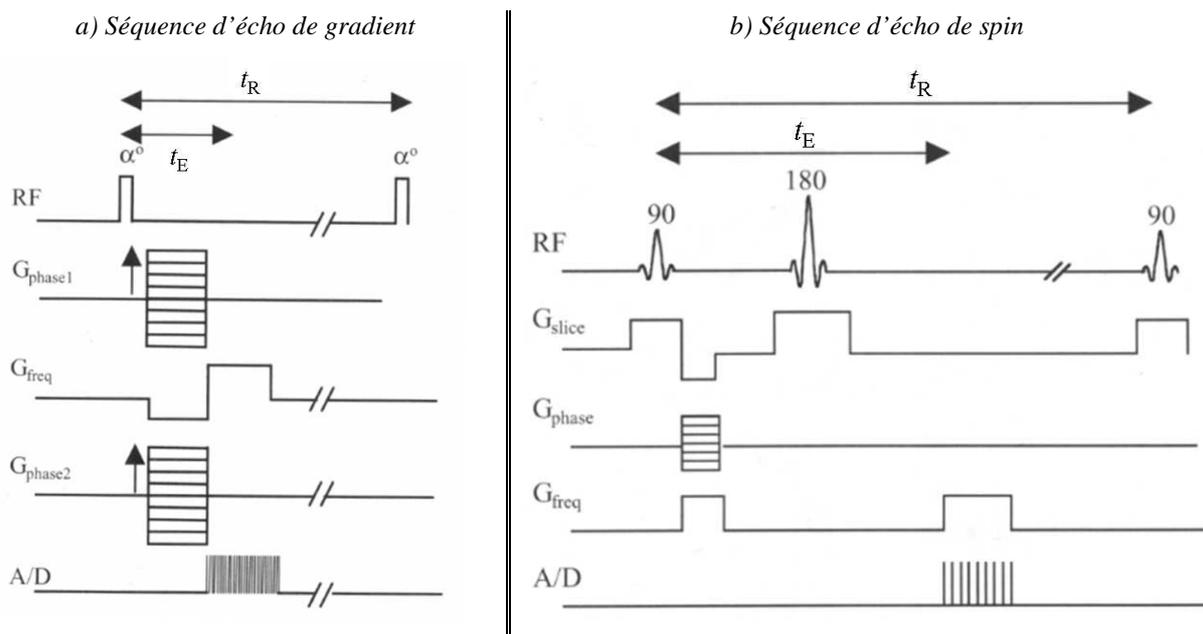
Contrairement aux relaxations longitudinale et transversale qui sont des phénomènes irréversibles, l'effet des inhomogénéités de champ est réversible : il peut être compensé ponctuellement au moyen de la technique d'écho de spin <sup>[39]</sup>, sous réserve que l'effet de la diffusion moléculaire soit faible devant la taille caractéristique des inhomogénéités de champ. Ainsi, selon le type de séquence utilisée, les trois relaxations  $T_1$ ,  $T_2$  et  $T_2^*$  permettent de moduler le contraste en IRM.

### **Pondération de la séquence :**

Le choix du type de séquence permet donc d'obtenir une aimantation particulière qui dépend des différents paramètres caractéristiques de la séquence et des temps de relaxation de l'échantillon, c'est-à-dire que la séquence permet de moduler l'aimantation qui sera détectée par l'antenne de réception. Une partie du signal total capté par l'antenne provient d'un voxel donné, la reconstruction numérique de l'image permettra en définitive de lui attribuer la part qui lui est propre après décodage de l'information codée par la séquence.

Les deux séquences de bases utilisées en IRM sont les séquences de type écho de gradient et écho de spins. La première permet de pondérer une image en fonction des temps de relaxation  $T_1$  ou  $T_2^*$  alors que la seconde permet de s'affranchir des effets d'inhomogénéité de champ magnétique et de réaliser une pondération  $T_2$ . L'écho de gradient consiste à accumuler une certaine quantité de phase avant la « lecture » du signal de sorte qu'un rephasage se produise au centre de la fenêtre d'observation après inversion de la polarité du gradient. En écho de spin, le rephasage est provoqué par une impulsion RF de  $180^\circ$  qui transforme une avance de phase en retard. Le déphasage acquis au moment de cette impulsion sera donc naturellement compensé en laissant les spins en précession pendant la même durée.

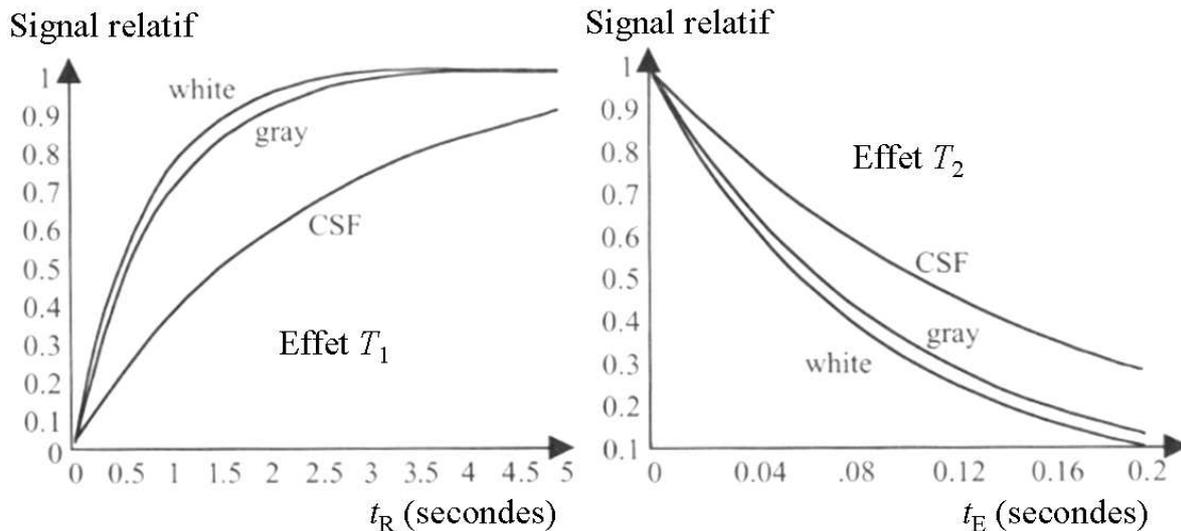
La Figure I-9 montre le schéma de base des deux types de séquences. Le temps d'écho  $t_E$  est défini comme la durée séparant l'impulsion RF du centre de la fenêtre d'observation ; c'est le temps qu'à la relaxation transversale pour agir. Le temps de répétition  $t_R$  est la durée séparant deux impulsions RF successives (répétition du motif élémentaire de chaque séquence) ; c'est le temps laisser à l'aimantation longitudinale pour repousser. Une séquence complète intègre ce motif élémentaire qui est répété N fois (autant qu'il y a de pas de codage de phase) conduisant donc à un temps d'acquisition total de  $N \times t_R$ .



**Figure I-9 : Les séquences d'écho de gradients et d'écho de spin, figures extraite de <sup>[40]</sup>**

La première ligne correspond à la séquence d'impulsions RF. Les trois lignes suivantes décrivent l'évolution des gradients pour les trois directions de l'espace. La dernière ligne correspond à l'acquisition du signal. a) Il s'agit d'une séquence de gradient 3D avec deux directions de codage de phase. L'écho est réalisé sur le gradient de lecture ( $G_{freq}$ ). b) Séquence d'écho de spin 2D. Une impulsion sélective est appliquée conjointement à un des gradients, ce qui permet de sélectionner une coupe dans la direction correspondante. Le codage de phase est réalisé suivant une direction. L'écho de spin est réalisé au moyen d'une impulsion de  $180^\circ$ . Notons que les schémas de séquence 2D ou 3D ne sont pas spécifiques à chaque type de séquence.

La Figure I-10, illustre l'effet des deux temps caractéristiques,  $t_E$  et  $t_R$ , sur le contraste. Un exemple de relaxations  $T_1$  et  $T_2$  est montré pour plusieurs tissus cérébraux : la matière grise, la matière blanche et le liquide céphalo-rachidien (CSF). Un temps d'écho long conduit à une perte de signal importante avec une forte pondération  $T_2$ . Un temps de répétition court permet de faire ressortir les structures de  $T_1$  différents. Naturellement les deux effets s'ajoutent et il est nécessaire d'en favoriser un tout en maintenant l'autre dans des proportions raisonnables pour obtenir le contraste attendu. En outre la densité de proton, variable selon les tissus, pondère également l'image en jouant sur la quantité d'aimantation totale à l'équilibre thermique.



**Figure I-10 : Effets des temps d'écho et de répétition sur la pondération, figure extraite de <sup>[40]</sup>**

*White : matière blanche, gray : matière grise, CSF : liquide céphalo-rachidien. La relaxation variable des différents tissus permet de moduler la pondération de l'image en jouant sur les deux temps caractéristiques  $t_R$  et  $t_E$ . L'intensité relative du signal de chaque tissu est représentée, c'est-à-dire que la densité de protons qui varie selon le tissu, n'est pas prise en compte ici. Pour les tissus présentés, en conditions physiologiques, le liquide céphalo-rachidien est plus dense que la matière grise elle-même plus dense que la matière blanche. Une pondération supplémentaire, qui n'est pas représentée ici, affecte donc le contraste obtenu sur l'image.*

Des nombreuses variantes des séquences présentées ici existent. En particulier les séquences d'écho de gradient rapide, i.e. pour des valeurs de  $t_R$  courtes (quelques dizaines de ms), permettent d'accroître l'efficacité de la séquence par unité de temps. Dans ce cas la répétition rapide de la séquence ne permet pas aux spins de relaxer complètement, et l'aimantation transversale obtenue au moment de l'écho présente une dépendance complexe vis-à-vis des temps de relaxation. Un régime d'équilibre dynamique est atteint au bout d'un certain nombre d'impulsions et une expression analytique simple peut parfois être formulée (cf. Chapitre III, p90).

### 3. Formulation générale du RSB

Les deux sections précédentes nous ont permis de comprendre sommairement l'origine du signal et du bruit en RMN ainsi que la façon dont le signal est codé en imagerie. Le signal qui provient d'un voxel de volume  $V_0$  est donné par la force électromotrice (f.e.m.)  $e$  (Eq. [1.16]) induite par les spins du volume  $V_0$  ; le bruit quant à lui n'est pas localisé (car distribué de façon homogène sur toutes les fréquences), et provient donc de l'ensemble du volume de l'échantillon contenu dans le champ de vue de l'antenne. Il est donné par son écart type en tension  $\sigma_{eq}$  (Eq. [1.17]). Après codage puis décodage de l'information, le RSB du voxel considéré s'exprime par :

$$RSB \approx F_{tot}^{-1/2} \frac{\omega(B_1/I)}{\sqrt{4k_B T_{eq} R_{eq} BP_{/pixel}}} M_T V_0 \sqrt{\frac{t_{acq}}{t_R}} \quad [1.23]$$

Ici  $M_T$  désigne de façon générale l'aimantation transversale mesurée au moment de l'écho.  $t_{acq}$  est le temps d'acquisition total. Le terme  $BP_{/pixel}$  est la bande passante par pixel, c'est-à-dire la bande passante d'acquisition divisée par le nombre de pas d'échantillonnage de la lecture. La dégradation du RSB par la chaîne de mesure est prise en compte par le facteur de bruit total  $F_{tot}$  (voir Chapitre IV), c'est-à-dire que selon cette formulation,  $R_{eq}$  intègre uniquement les résistances de bruit de l'antenne et de l'échantillon (pas de résistance de perte parasite due à l'instrumentation).

Une formulation équivalente peut être établie en exprimant différemment la bande passante du système. Elle présente l'avantage d'être plus explicite vis-à-vis des paramètres d'imagerie. D'après un principe général en physique, la bande passante intégrée lors d'une expérience est inversement proportionnelle au temps d'observation :  $BP_{/pixel} = 1/t_{obs}$ . Le RSB s'exprime alors :

$$RSB = F_{tot}^{-1/2} \frac{\omega(B_1/I)}{\sqrt{4k_B T_{eq} R_{eq}}} M_T V_0 \sqrt{\frac{t_{obs}}{t_R}} \sqrt{t_{acq}} \quad [1.24]$$

Le rapport signal sur bruit est donc directement proportionnel au volume du voxel considéré et à la racine carrée du temps d'acquisition. Cela illustre le compromis fondamental de la technique d'IRM entre la sensibilité de détection, la résolution spatiale et le temps d'acquisition (i.e. entre le RSB,  $V_0$  et  $t_{acq}$ ). En un temps d'acquisition donné, la limite de résolution spatiale accessible est liée à la réserve de RSB disponible. Au delà, toute tentative d'augmenter la résolution spatiale nécessitera d'augmenter le temps d'acquisition ou d'accroître le RSB indépendamment des deux autres termes. Ainsi il est d'un intérêt majeur d'étudier le rapport signal sur bruit sous sa forme normalisée ( $RSBn$ ), c'est-à-dire rapportée au volume observé et au temps d'acquisition :

$$RSBn = \frac{RSB}{V_0 \sqrt{t_{acq}}} = F_{tot}^{-1/2} \frac{\omega(B_1/I)}{\sqrt{4k_B T_{eq} R_{eq}}} M_T \sqrt{\frac{t_{obs}}{t_R}} \quad [1.25]$$

C'est le paramètre pertinent dont l'étude nous permet d'évaluer la qualité d'une expérience d'IRM en tenant compte du compromis décrit précédemment. Une analyse détaillée du  $RSBn$  permet d'aboutir à une description plus explicite de ses dépendances vis-à-vis de l'électronique impliquée et de la séquence utilisée. On peut en effet définir la sensibilité de détection radiofréquence  $S_{RF}$  ainsi que l'Efficacité Moyenne de Détection EMD par :

$$S_{RF} = F_{tot}^{-1/2} \frac{\omega(B_1/I)}{\sqrt{4k_B T_{eq} R_{eq}}} \quad [1.26]$$

$$EMD = M_T \sqrt{\frac{t_{obs}}{t_R}} \quad [1.27]$$

Ce qui conduit à l'expression suivante du rapport signal sur bruit normalisé :

$$RSBn = S_{RF} \times EMD \quad [1.28]$$

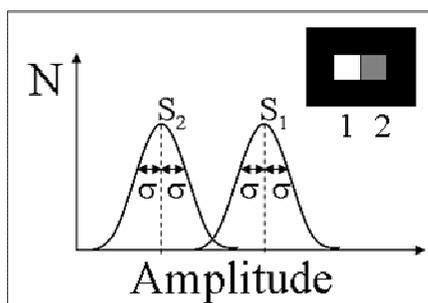
- $S_{RF}$  caractérise la qualité de la chaîne de mesure, en prenant en compte le couplage magnétique de l'antenne à l'échantillon ainsi que les dégradations éventuelles du reste de la chaîne de mesure. Elle est optimale lorsque  $F_{tot} = 1$  (chaîne d'instrumentation sans perte) et que les pertes de l'antenne sont négligeables devant celles de l'échantillon  $R_{eq} \approx R_E$ . On est alors ramené au cas du rapport signal sur bruit intrinsèque de l'échantillon ;  $S_{RF}$  ne dépend plus de la sensibilité de l'antenne (en se référant à l'Eq. [1.20]), mais simplement de la nature, de la température et du volume d'échantillon observé par le biais du terme  $T_E R_E$  qui en représente le bruit propre.
- EMD caractérise l'efficacité de la séquence utilisée. On retrouve ce qui pouvait être attendu de façon intuitive, à savoir qu'une séquence optimisée doit permettre d'observer le signal le plus longtemps possible dans un temps de répétition donné ( $t_{obs} \rightarrow t_r$ ). Il est bien sûr physiquement impossible d'observer le signal pendant l'intégralité du temps puisqu'une séquence d'imagerie nécessite aussi l'application de gradients ainsi que l'émission d'impulsions radiofréquences d'excitation. Pour autant, le terme  $t_{obs}/t_r$  intervenant à la racine, une bonne efficacité est obtenue lorsqu'on intègre le signal 50 % du temps, et tout gain supplémentaire est en général difficile à obtenir à cause des contraintes pratiques liées à l'implémentation de la séquence.

Il n'y a pas d'optimum général pour la valeur de  $M_T$  puisqu'il dépend de l'application choisie par le biais du contraste d'intérêt ( $T_1$ ,  $T_2$ , densité de proton). Néanmoins il existe une quantité maximum d'aimantation disponible à l'écho qui dépend du type de séquence choisie et donc de la pondération <sup>[41]</sup>.

Enfin il est important de signaler qu'un dernier facteur n'a pas été pris en compte dans cette formulation générale du  $RSB$  ; il s'agit d'un terme de filtrage qui qualifie la dégradation du  $RSB$  et/ou l'étalement du signal d'un voxel donné sur les voxels voisins (souvent formulé sous la forme de la fonction de diffusion de point <sup>[2]</sup> - PSF pour *point spread function*). Il est lié au processus complexe de codage et de décodage de l'information et intègre notamment l'effet de l'application de la Transformée de Fourier discrète pour reconstruire l'image. Son principal effet est d'ajouter un biais dans la quantification absolue du signal sur bruit d'après la formulation présentée.

#### 4. Contraste sur bruit et seuil de détectabilité

Comme nous l'avons vu précédemment le  $RSB$  n'est pas un critère absolu de sensibilité. En imagerie, on s'intéresse au contraste entre les différents tissus sains ou pathologiques et la sensibilité se définit alors par la capacité à différencier ces différentes structures sur une image. Le critère de sensibilité est donc posé en terme de rapport contraste sur bruit : la différence de signal en provenance des deux structures d'intérêt est-elle suffisamment grande pour être visualisée de façon significative par rapport à l'écart statistique de mesure (Figure I-11).



**Figure I-11 : Notion de contraste sur bruit**

La figure représente l'histogramme du signal en amplitude. Deux structures différentes 1 et 2 présentent des signaux d'amplitudes différentes sur l'image. La présence de bruit disperse les signaux mesurés suivant une distribution aléatoire particulière (en générale Gaussienne). Ainsi les voxels d'une même structure n'ont pas tous le même signal sur l'image. La distinction statistique des deux structures est liée à l'écart des signaux sources  $S_1$  et  $S_2$  et à l'amplitude du bruit quantifié d'après son écart type  $\sigma$ .

On définit ainsi le rapport contraste sur bruit ( $RCB$ ) directement comme la différence des  $RSB$  correspondants aux deux régions d'intérêts que l'on souhaite discriminer :  $RCB = (S_2 - S_1)/\sigma = RSB_2 - RSB_1$ . On peut s'appuyer sur le  $RCB$  pour définir un critère statistique de détectabilité qui permet d'assurer la significativité des mesures. En théorie, pour une distribution de bruit gaussienne un  $RCB > 4$  permet de distinguer deux structures

différentes avec une probabilité de bonne classification de 97,5 %. Le critère de Rose <sup>[42]</sup> basé sur des observations empiriques fait référence en imagerie diagnostique ; il estime qu'un *RCB* de 3 à 5 est nécessaire pour pouvoir différencier deux structures de façon fiable.

Enfin, notons que nous avons introduit ici le *RCB* lié au contraste entre deux structures distinctes, localisées à des endroits différents de l'image. Lorsqu'on s'intéresse au suivi dynamique de la prise de contraste liée à l'injection d'un AC, par exemple, une définition similaire est également utilisée ; dans ce cas les signaux  $S_1$  et  $S_2$  font simplement référence à la même structure mais pour des instants d'imagerie différents.

## **C. Vers l'imagerie moléculaire et cellulaire ?**

### **1. Limite de sensibilité en IRM**

La limite de détectabilité d'un agent de contraste, c'est à dire la concentration minimale requise pour être détectée, est explorée par de nombreuses équipes par des approches *in vitro* et *in vivo*. Alors qu'en médecine nucléaire la dose courante utilisée conduit à une concentration tissulaire en AC de l'ordre de quelques nanomoles par litre, l'IRM est une technique moins sensible qui impose des doses cliniques plus élevées. Selon les auteurs, la concentration minimale détectable est rapportée entre 10 et 100  $\mu\text{mol/L}$  (ou  $\mu\text{M}$ , une molaire - symbole M - vaut une mole par litre). Sur les bases d'un modèle théorique de formation du signal IRM et de données expérimentales obtenues à 11.7 T, Ahrens et al. <sup>[43]</sup> estiment que la concentration minimale détectable (qui induit un *RCB* >5) d'un AC paramagnétiques est de l'ordre de 50 $\mu\text{M}$ . Cette valeur de concentration s'appuie sur une étude du contraste  $T_1$  réalisée avec une relaxivité de l'agent de l'ordre de 4  $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Par ailleurs, dans le cadre du ciblage cellulaire, Aime et al. <sup>[25]</sup> estiment qu'une concentration en Gd d'environ 15  $\mu\text{M}$  est détectable pour un produit fortement relaxant, en prenant en compte l'accumulation du produit par internalisation dans la cellule ainsi que la chute de relaxivité qui en découle en raison du ralentissement de la condition d'échange d'eau au travers des membranes cellulaires.

Ces estimations sont à prendre avec précaution dans la mesure où la concentration détectable dépend de nombreux paramètres liés à la séquence utilisée (type de pondération mais également résolution spatiale et temps d'acquisition ! ), au champ  $B_0$  et à la chaîne d'instrumentation, ainsi qu'à la nature même de l'agent de contraste. Par ailleurs, dans le cas d'applications *in vivo*, la variabilité des paramètres biologiques s'ajoute à la complexité des processus physiques mis en jeu, ce qui explique que cette limite de sensibilité fasse

aujourd'hui débat dans la communauté scientifique. De façon générale, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude qui fasse référence sur cette question en prenant en compte ces nombreux paramètres. La qualité de l'instrumentation utilisée ainsi que les choix méthodologiques adoptés sont des points importants qui sont traités dans ce travail de thèse pour repousser la limite de sensibilité de l'IRM.

## 2. Problématique du ciblage spécifique

### Impact de la dose :

De façon générale en imagerie moléculaire, les cibles d'intérêt ne sont pas exprimées en grande quantité par le tissu étudié. En particulier dans le cas du ciblage du récepteur au folate qui est l'objet des deux études expérimentales présentées dans le Chapitre V, la concentration du récepteur dans le milieu cellulaire est estimée à environ 120 nM<sup>[44]</sup>.

Dans le cadre du ciblage spécifique de récepteurs faiblement concentrés un antagonisme apparaît entre la limite de sensibilité, qui impose une concentration minimale en AC relativement élevée, et la faible quantité de récepteurs disponibles qui conduit à une perte de spécificité du signal par saturation des récepteurs (Figure I-12). Dans ces conditions, la distribution de l'AC ne reflète plus celle de la cible et l'interprétation de l'image peut s'avérer erronée (faux positifs). Nous verrons par la suite que certains agents sont plus efficaces lorsqu'ils sont au contact de la cible que sous leur forme libre. Cet aspect peut favoriser la spécificité du signal en condition de saturation, mais de façon générale, il est nécessaire de diminuer la dose injectée afin d'éviter que le contraste non spécifique ne masque l'information spécifique.

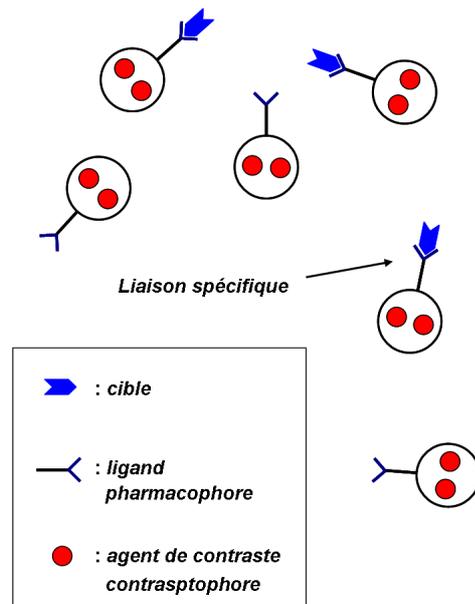


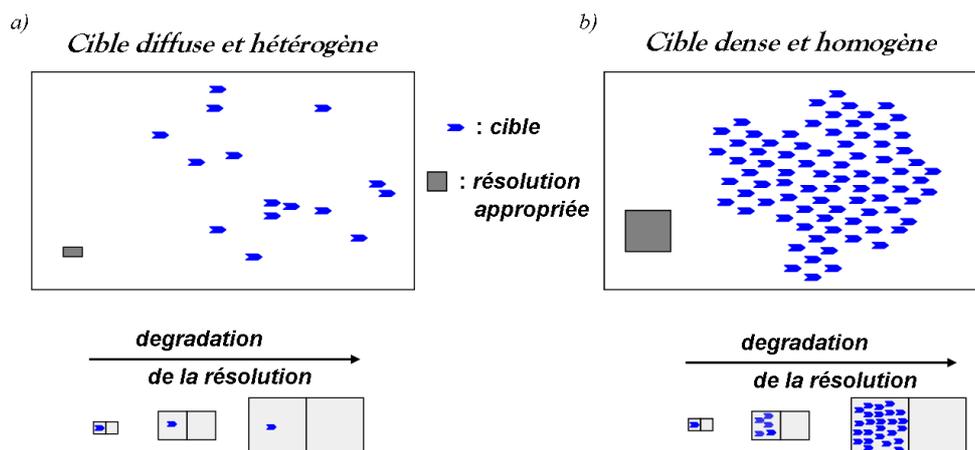
Figure I-12 : Saturation des récepteurs

Dans ces conditions, il est nécessaire de repousser la limite de sensibilité de la méthode pour pouvoir maintenir une bonne spécificité du signal pour des cibles faiblement concentrées, c'est-à-dire dans des conditions où la concentration tissulaire en AC sera faible au moment de l'imagerie.

## Impact de la résolution spatiale :

La résolution spatiale est un paramètre clef dans la mise en évidence de la spécificité d'un AC par imagerie. Lorsque la réserve de signal est suffisante, une forte résolution permet de minimiser les effets de volumes partiels et d'assurer une meilleure détectabilité de petites structures. Ce point particulier a bien été documenté par Johansson et al. sur le thrombus [45]. Pour autant, en fonction de la taille et surtout de la distribution de la cible une réflexion sur la résolution adaptée doit être menée au cas par cas. Dans le cas d'une cible homogène un gain substantiel de *RCB* peut être obtenu en dégradant la résolution, mais il limite la visibilité des contours (

Figure I-13). Si la cible est diffuse, la haute résolution est toujours préférable pour éviter les effets de volumes partiels.



**Figure I-13 : Effet d'une dégradation de résolution sur le contraste**

Deux cas théoriques sont envisagés. a) la cible est diffuse et répartie de façon hétérogène dans le milieu. Dans ce cas les effets de volume partiel sont pénalisants. b) La cible est fortement exprimée dans son milieu et de façon homogène. Une augmentation de la taille des voxels, dans la limite des structures à détecter, permet d'augmenter le contraste entre le milieu exprimant la cible et le signal de fond.

Dans la suite de ce travail, après avoir eu confirmation de la distribution homogène de la cible par l'analyse histologique, nous avons réalisé une expérience d'imagerie (Chapitre V) en utilisant deux résolutions différentes pour permettre une bonne localisation des tissus sur l'imagerie haute résolution, et accroître le contraste sur bruit avec l'imagerie plus faiblement résolue.

### 3. Autres type d'Agents de Contraste

Bien que l'étude réalisée dans ce travail de thèse soit restreinte aux AC paramagnétiques, de nombreuses autres approches sont aujourd'hui développées dans le champ de l'imagerie moléculaire. A titre d'exemple, ici nous avons cherché à limiter les effets de perte de signal dus aux effets  $T_2^*$  (voir Chapitre III), mais il faut noter cependant qu'ils peuvent être mis à profit pour la détection de certains AC tels que les agents superparamagnétiques avec des résultats particulièrement encourageants. La communauté de l'IRM conduit actuellement de nombreuses recherches sur ces autres sources de contraste. Chaque catégorie d'AC possède une voie d'action qui lui est propre avec ses atouts et ses contraintes. De façon non exhaustive, on peut relever :

- Les AC superparamagnétiques à base de nanoparticules ferromagnétiques (pour SPIO : *SuperParamagnetic Iron Oxides* et USPIO : *Ultrasmall SPIO*) qui agissent principalement par effet  $T_2^*$ . C'est-à-dire que leur présence induit une inhomogénéité de champ qui se traduit par une perte de signal localisée, due à un déphasage additionnel des spins. Ces agents sont notamment utilisés dans le ciblage des macrophages dans le cadre d'études des maladies inflammatoires <sup>[46]</sup> et ont permis de démontrer la faisabilité de détection de cellules uniques <sup>[47,48]</sup>. Une revue récente de Corot et al. <sup>[49]</sup> dresse le bilan des avancées réalisées dans ce domaine.
- Les agents de type CEST <sup>[50]</sup> (pour *Chemical Exchange dependent Saturation Transfer*) qui agissent sur le contraste par transfert d'aimantation <sup>[7]</sup> et sont activables au moyen d'impulsions RF sélectives. L'efficacité du transfert d'aimantation étant particulièrement sensible à la concentration en proton, ils présentent la particularité de pouvoir sonder les conditions de pH. L'approche combinée du contraste par transfert d'aimantation avec des agents paramagnétiques (PARACEST <sup>[51]</sup>) présente un potentiel important dans le ciblage de nombreuses fonctions via l'environnement chimique de l'agent <sup>[52]</sup>.
- Les agents hyperpolarisés sont également utilisés depuis longtemps pour suivre par exemple le métabolisme du glucose dans les cellules neuronales *in vivo* <sup>[53]</sup>. La problématique du ciblage spécifique dépendante d'une pharmacocinétique d'association particulière est cependant limitée par la durée de vie du signal des noyaux hyperpolarisés. Une approche élégante basé sur le transfert d'aimantation de la population lié avec un « pool » d'aimantation frais permet d'amplifier le signal

(approche HyperCEST<sup>[54]</sup>) et permettrait une sensibilité de détection accrue compatible avec l'imagerie moléculaire.

## **D. Objectifs**

Comme l'illustre ce premier chapitre, l'imagerie moléculaire est un domaine hautement pluridisciplinaire. En IRM, un gain en sensibilité de détection est nécessaire pour permettre d'ouvrir le champ de l'imagerie moléculaire. Dans ce contexte une optimisation des différents outils utilisés doit être conduite, en particulier l'optimisation des choix méthodologiques est nécessaire pour révéler tout le potentiel de la technique d'IRM.

Dans ce travail de thèse nous nous sommes attachés à développer des outils en vue d'une stratégie d'augmentation de la sensibilité de détection. L'aspect complémentaire des travaux de recherches antérieurs réalisés à l'Unité de Recherche en Résonance Magnétique Médicale, orientés sur l'instrumentation à haute sensibilité, et des besoins de l'imagerie moléculaire explorée par la société Guerbet a permis d'adopter une approche transversale pour répondre à cette problématique, en s'intéressant à l'optimisation globale de la détection des AC.

Deux questions principales sont posées. La première qui est d'un aspect fondamentale pour l'étude des AC paramagnétiques de façon générale, s'intéresse au champ magnétique optimal (s'il existe !) pour l'étude d'un AC de propriétés relaxométriques connues. Nous avons utilisé les différents modèles décrits dans ce chapitre pour étudier le contraste image final obtenu en terme de RCB qui est le paramètre pertinent pour la détectabilité des AC. Cette étude doit permettre de choisir l'intensité de champ appropriée à l'étude d'un certain produit et de guider les développements technologiques nécessaires à une meilleure détectabilité.

Le second volet traite de l'utilisation d'antennes miniatures en matériau supraconducteur refroidi pour obtenir un gain important de sensibilité sur de petits volumes périphériques (typiquement  $1\text{cm}^3$ ). Dans le cadre d'applications de l'imagerie moléculaire sur des modèles animaux de petite taille, cette technologie est particulièrement attrayante et devrait permettre de repousser la limite de détectabilité des faibles concentrations d'AC. L'utilisation de ces antennes est cependant complexe, et nécessite des développements spécifiques pour atteindre la robustesse conférée par les antennes conventionnelles. Une importante partie de ce travail concerne donc la mise en œuvre des antennes supraconductrice de façon optimale sur un appareil d'imagerie. Enfin, deux études de ciblage spécifique *in vivo* ont été conduites pour mettre en évidence la spécificité de produits de contraste de nouvelle génération.



## II. Chapitre II :

# État de l'art des antennes supraconductrices miniatures pour l'imagerie biomédicale

L'idée de refroidir le détecteur pour réduire le bruit thermique de la chaîne d'acquisition pour les applications de la RMN est assez ancienne <sup>[29]</sup>. Cependant les premiers essais rapportés en spectroscopie <sup>[55,56]</sup> ou en imagerie <sup>[57]</sup> sont relativement récents en raison des grandes difficultés technologiques à surmonter pour pouvoir mettre en œuvre de telles applications. Dans ce contexte, la découverte des matériaux supraconducteurs à haute température critique (**HTS** pour *High Temperature Superconductor*) par Bednorz et Muller <sup>[58,59]</sup> en 1986, a stimulé les recherches en offrant d'excellentes performances électriques à des température cryogéniques relativement élevées, simplement obtenues à l'aide d'azote liquide. Il y a une dizaine d'années ces recherches ont abouti aux premières antennes HTS disponibles sur des spectromètres commerciaux, rapportant une amélioration de RSB typique d'un facteur 4 <sup>[60]</sup>.

Dans le cas des applications d'imagerie biomédicale, l'efficacité du détecteur doit être analysée en comparaison avec les pertes provenant de l'échantillon lui-même <sup>[31]</sup>. Le bruit induit par l'échantillon est en général dominant, excepté pour les basses fréquences de résonances ou les petits échantillons. Cette différence tient au fait que les tissus biologiques sont conducteurs, et sont donc le siège d'une dissipation de puissance significative (cf. Chapitre I, p34). Dans ces conditions, l'intérêt d'optimiser le détecteur est lié à l'intensité des pertes provenant de l'échantillon lui-même, qui fixe un niveau de bruit source à ne pas dépasser. Deux approches complémentaires ont ainsi été envisagées : l'utilisation d'antennes supraconductrices sur des appareils corps entier à bas champ (<0,3T) <sup>[61]</sup> ou leur utilisation en microscopie par RMN sur des appareils haut champ(>3T) <sup>[62]</sup> pour des échantillons de petites tailles (typiquement <1cm), limitant ainsi les applications *in vivo*.

Plus récemment, l'implémentation d'antenne HTS pour l'imagerie *in vivo* sur des appareils à champ intermédiaire (~1-2 T) a permis d'étendre le champ des applications possibles en particulier pour le petit animal <sup>[63,64]</sup> et les régions périphériques telles que la peau chez l'homme <sup>[65]</sup>. Deux revues récentes, de Darrasse et al. <sup>[36]</sup> pour l'imagerie et Kovacs et

al.<sup>[66]</sup> pour la spectroscopie, traitent de l'impact des technologies d'antennes refroidies en RMN.

Le présent chapitre dresse une synthèse des avancées réalisées dans ce domaine. Des outils sont présentés afin d'analyser et de comprendre la portée de l'imagerie réalisée au moyen d'antenne HTS, dans le cadre d'applications sur des échantillons conducteurs tels que les tissus biologiques. En particulier, l'intérêt de la miniaturisation des antennes est présenté de façon quantitative afin de pouvoir choisir la taille et le type d'antenne adaptée à un échantillon et à une intensité de champ magnétique.

Le principe de base de la miniaturisation consiste à limiter la quantité de bruit de l'échantillon capté par l'antenne pour accroître le signal sur bruit intrinsèque de la région observée. Cela revient à exploiter le fait que le signal d'aimantation nucléaire capté par l'antenne est localisé (au moyen des gradients d'imagerie), alors que le bruit ne l'est pas puisque son origine thermique le distribue de façon homogène sur toutes les fréquences d'observation. Ainsi toute partie d'un échantillon conducteur située dans le champ de vue de l'antenne contribuera à augmenter les pertes globales du système. En spectroscopie, différentes approches ont été développées pour réduire le bruit provenant de l'échantillon, en utilisant notamment une solution tampon de faible conductivité ou de petits échantillons <sup>[66]</sup>. En imagerie, l'échantillon a une taille donnée et il ne peut en aucun cas être modifié : la miniaturisation du capteur s'impose pour accroître la sensibilité de détection.

## ***A. Miniaturisation des antennes***

Le rôle d'une antenne de réception en RMN est d'assurer un couplage magnétique optimal avec la région d'intérêt (ROI pour *region of interest*), c'est-à-dire un couplage qui maximise le signal en provenance de cette ROI tout en minimisant le bruit total capté par l'antenne. Il convient ici d'explicitier plus en détail la notion de ROI. Cette dernière est en effet ambiguë dans la mesure où ses frontières ne sont pas clairement définies. Doit-on considérer l'échantillon tout entier comme la ROI ou seulement la zone particulière à étudier ? Dans le cas d'une application d'imagerie sur le cerveau de souris par exemple, quelle est la ROI pertinente ? Est-ce la souris toute entière, est-ce uniquement le cerveau ou encore le lobe cérébral particulier qui est l'objet de l'étude ? La réponse est dans la question, et il s'agira en pratique de limiter la ROI au strict minimum pour ne pas intégrer de bruit provenant de régions de l'échantillon que l'on ne souhaite pas étudier. On comprend alors qu'il existe un grand

nombre d'antennes différentes selon les applications visées. Une antenne conçue pour l'imagerie du thorax par exemple, ne sera pas utilisée pour l'imagerie du genou, bien que ses dimensions permettent tout à fait d'y passer une jambe, puisque cela provoquerait une diminution conséquente du signal sur bruit. Les besoins d'accroissement de la sensibilité de détection en IRM ont donc naturellement guidé les recherches vers des géométries d'antennes s'ajustant au plus près de l'échantillon et de la région d'intérêt, en particulier l'utilisation d'antennes de surface est avantageuse pour réaliser des applications d'imagerie sur des régions périphériques.

La contrepartie d'une antenne de surface est l'inhomogénéité intrinsèque du champ qu'elle crée, qui rend l'efficacité de détection variable au travers de l'espace. En général, il est possible de corriger les images acquises avec une antenne de surface par sa propre distribution de champ pour que le rendu final du signal sur l'image soit homogène ; mais il faut garder à l'esprit que le RSB sera toujours moins bon en profondeur, ce qui se traduira par un accroissement du bruit sur l'image avec l'éloignement à l'antenne, dans l'hypothèse d'une telle correction. Pour accroître le champ de vue tout en conservant un gain de sensibilité, il est alors judicieux d'utiliser plusieurs récepteurs et de procéder à une acquisition en parallèle <sup>[67]</sup>. De façon plus large, l'imagerie parallèle est une révolution récente <sup>[68]</sup> pour les applications de l'IRM qui a permis d'augmenter la sensibilité et/ou de réduire le temps d'acquisition des images, et qui présente d'autres perspectives prometteuses, en particulier en raison des synergies possibles avec les applications à haut champ <sup>[69]</sup>.

D'un point de vue quantitatif, les pertes induites par l'échantillon sont proportionnelles au volume situé dans le champ de vue de l'antenne (voir la dépendance en  $a^3$  de la résistance de perte induite par l'échantillon (Eq. [1.21] pour une antenne de surface). Par ailleurs, la sensibilité  $B_1/I$  d'une antenne de surface est proportionnelle à l'inverse de sa taille en première approximation. En diminuant la taille de l'antenne, elle devient alors plus sensible sur une plus petite région de l'espace. En terme de RSB cela conduit à une amélioration de la sensibilité de détection proportionnelle à  $a^{-5/2}$  via le facteur de sensibilité  $S_{RF}$ . Cette dépendance explique que l'on puisse diminuer la taille des voxels de façon proportionnelle à la taille de l'objet (et de l'antenne !) avec une perte en RSB simplement proportionnelle à  $a^{1/2}$  <sup>[36]</sup>. L'imagerie de petit volume permet donc par nature d'améliorer la résolution spatiale de l'image.

Pour autant, il y a une limite à la réduction de la taille de l'antenne pour améliorer la sensibilité de détection. Hormis le défi technologique que représentent la conception et

l'utilisation d'un capteur miniature, son bruit intrinsèque devient peu à peu dominant à mesure que l'on en réduit la taille, ce qui constitue une limite fondamentale à la miniaturisation. L'étude de nouveaux matériaux plus performants est une voie de recherche intéressante qui a permis de mettre en oeuvre des antennes réalisées en matériau supraconducteur pour augmenter la sensibilité sur de petites régions d'intérêt.

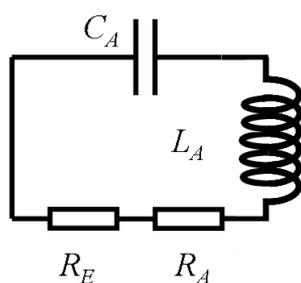
Dans le cas présent de l'imagerie du petit animal, l'utilisation d'antennes supraconductrices de petite taille est particulièrement appropriée. Les aspects quantitatifs de cette problématique ainsi que l'état de l'art du domaine font l'objet des paragraphes suivants.

## B. Réduction du bruit du capteur

### 1. Modèle d'antenne en IRM

Les antennes utilisées en IRM sont des circuits résonants, accordés à la fréquence de Larmor des protons ( $\omega_0 = 2\pi f_0 = \gamma B_0$ , avec  $\gamma/2\pi \approx 42.6$  MHz/T), typiquement autour de 63,9 MHz pour un champ magnétique de 1,5 T. La Figure II-1 représente le modèle courant utilisé pour décrire une antenne couplée à son échantillon. Une résistance supplémentaire  $R_E$  est ainsi induite en série avec le circuit  $RLC$  série représentant l'antenne (voir Chapitre I, p34). L'impédance de l'antenne  $Z_A$  du système antenne/échantillon vaut donc :

$$Z_A = (R_A + R_E) + j (L_A \omega - 1 / C_A \omega) \quad [2.1]$$



**Fréquence de résonance :**

$$\omega_0 \text{ telle que } L_A C_A \omega_0^2 = 1$$

**Facteur de qualité :**

- *a vide*  $Q_A = L_A \omega / R_A$
- *en charge*  $Q_{A \text{ ch}} = L_A \omega / (R_A + R_E)$

**Figure II-1 : Modèle de circuit résonant RLC série utilisé pour décrire une antenne IRM**

*L'antenne est résonante à la pulsation de Larmor des protons  $\omega_0$ . L'antenne est caractérisée par son facteur de qualité à vide  $Q_A$  et en charge, i.e. en présence de l'échantillon,  $Q_{A \text{ ch}}$ .*

La résonance de l'antenne correspond à la fréquence pour laquelle la partie réactive de l'impédance s'annule. De façon générale, un circuit résonnant se comporte comme un filtre passe-bande centré sur sa fréquence de résonance. En IRM, on ajuste la résonance de l'antenne

à la fréquence de Larmor des protons afin que le signal de précession soit détecté de façon optimale en rejetant le bruit provenant des bandes de fréquences inutiles.

Le facteur de qualité de l'antenne à la fréquence courante  $\omega$  est défini par le rapport de l'énergie magnétique stockée dans l'espace sur l'énergie dissipée par cycle. Il permet donc de qualifier l'antenne vis à vis de son couplage magnétique à l'environnement. Pour un modèle *RLC* série on montre aisément qu'il s'exprime de la façon suivante  $Q = L\omega / R$ . C'est un paramètre particulièrement pertinent dans la mesure où il est facilement mesurable et qu'il peut être relié au RSB obtenu pendant la phase de détection <sup>[29]</sup>. Le facteur de qualité à vide de l'antenne  $Q_A$  est représentatif de ses pertes propres. En présence d'un échantillon conducteur, l'énergie qui y est dissipée s'ajoute à celle des pertes propres de l'antenne et le facteur de qualité diminue ; on parle alors de facteur de qualité en charge  $Q_{A\ ch}$ . A partir du RSB obtenu avec une antenne réelle (i.e. qui ajoute des pertes) et de ces deux facteurs de qualité, il est possible d'estimer le RSB intrinsèque (i.e. correspondant à une antenne sans perte) attendu pour cette configuration de couplage magnétique avec l'échantillon <sup>[38]</sup>.

Pour étudier l'impact de la qualité de l'antenne sur le RSB obtenu en imagerie il est également nécessaire de prendre en compte les températures auxquelles sont maintenus l'antenne et l'échantillon (voir Chapitre I, p34). Lorsque la température de l'antenne  $T_A$  est différente de celle de l'échantillon  $T_E$  (c'est en général le cas pour les applications *in vivo*), on définit la température équivalente des pertes conjointes antenne/échantillon (Eq. [1.19]). Elle est directement liée aux facteurs de qualité en charge et à vide par :

$$T_{eq} = T_E \left( 1 - \frac{Q_{A\ ch}}{Q_A} \right) + T_A \frac{Q_{A\ ch}}{Q_A} \quad [2.2]$$

Pour fixer les idées, dans le cas idéal où le bruit de l'échantillon est dominant par rapport à celui de l'antenne, la température équivalente sera tout simplement celle de l'échantillon, c'est-à-dire 310 K (37°C) dans le cas de l'imagerie *in vivo*. En revanche, si l'antenne n'est pas optimisée et que son bruit domine, la température équivalente sera celle de l'antenne. Dans le cas intermédiaire où aucune des deux sources de bruit n'est négligeable, la température équivalente sera une moyenne pondérée de ces deux températures.

Les aspects quantitatifs de l'intérêt des matériaux supraconducteurs en IRM par rapport à des antennes en cuivre sont explicités dans la suite en utilisant des modèles appropriés de résistance  $R_A$  pour les deux types de matériaux, et en prenant en compte la température variable du capteur pour calculer les puissances de bruit correspondantes.

## 2. Pertes de l'antenne et domaines de bruit

Le principal mécanisme de pertes à comparer aux pertes induites par couplage magnétique à l'échantillon, est le bruit provenant de la résistance interne de l'antenne.

### Matériaux conducteurs normaux

Dans un conducteur normal, le bruit est lié à l'agitation thermique des porteurs de charges, les électrons libres. En raison de l'effet de peau qui caractérise la pénétration du champ RF à l'intérieur du matériau, la résistance de l'antenne augmente proportionnellement à  $\omega^{1/2}$ . Une expression analytique simple dérivée d'un modèle d'antenne de surface circulaire de rayon  $a$  est donnée par <sup>[31]</sup> :

$$R_A \approx \sqrt{\frac{\rho_A \mu_0 \omega}{2}} \frac{\xi a}{r} \quad [2.3]$$

où  $\rho_A$  est la résistivité du matériau,  $r$  est le rayon du fil conducteur et  $\xi$  est un facteur de proximité. Pour un enroulement optimisé, le terme  $\xi a/r$  est indépendant de la taille et de la fréquence <sup>[70]</sup>. Cela traduit le fait que pour conserver un couplage similaire avec l'échantillon lorsqu'on diminue le diamètre de l'antenne, on utilise également un fil conducteur de plus petite section. Une valeur typique de 40 pour ce terme a été obtenue à partir de données expérimentales <sup>[65]</sup>. Finalement, le bruit propre d'une antenne conventionnelle est proportionnel à  $(\rho_A \omega)^{1/2}$  et ne dépend pas de sa taille.

L'expression [2.3] est directement comparable à celle des pertes induites par l'échantillon pour une même géométrie d'antenne [1.21]. A partir de ces deux expressions, on peut déterminer la frontière d'égalité des deux sources de bruit en fonction de la taille de l'antenne et de la fréquence. Cette frontière sépare les deux domaines de prédominance de bruit où l'une ou l'autre des contributions est majoritaire. Elle dépend du type de matériau utilisé et de sa température.

Notons que pour un cuivre de qualité donnée, sa résistivité décroît également avec la température <sup>[71]</sup>. Ainsi, le refroidissement représente un double avantage en terme d'amélioration du RSB par réduction de la puissance de bruit (le produit  $R_A \times T_A$ ), obtenue d'une part par la diminution de la température de l'antenne  $T_A$ , et d'autre part par la diminution de la résistivité du matériau constituant l'antenne et donc de sa résistance de perte  $R_A$ .

## Matériau supraconducteur

Le développement de nouveaux matériaux supraconducteurs à haute température critique (tel qu'un film mince d'YBaCuO) représente une voie de recherche intéressante pour améliorer le RSB. Ces matériaux ont l'avantage d'avoir une puissance de bruit thermique de trois ordres de grandeur inférieure à celle du cuivre à température équivalente. En fonction de la taille des antennes (choisie d'après la profondeur des structures à étudier), du noyau observé et de l'intensité du champ, une antenne à base de matériau HTS permettra ou non d'améliorer le RSB (en comparaison avec une antenne en cuivre) en s'approchant du RSB intrinsèque.

La supraconductivité résulte des paires d'électrons de Cooper qui portent le courant électrique sans dissipation, i.e. sans aucune source de bruit thermique. Le champ magnétique peut traverser le matériau à l'intérieur de réseaux discrets de vortex de quantum de flux. Des électrons libres normaux sont confinés à l'intérieur de ces vortex, donnant au matériau des propriétés mixtes de conduction, normale et supraconductrice. On parle alors de comportement bi-fluide du matériau. La théorie phénoménologique basée sur les équations de London et ce modèle bi-fluide <sup>[72]</sup>, prédit une résistance de surface proportionnelle à  $\omega^2$ , ce qui est relativement bien observé dans le cas de matériau supraconducteur HTS <sup>[73]</sup>. Pour les mêmes raisons que pour une antenne conventionnelle, cette résistance est également indépendante de la taille de l'antenne.

En présence d'un champ magnétique statique  $B_0$ , la densité de flux de vortex croît, ce qui dégrade les performances électriques du matériau. Cet effet est non linéaire, et fortement anisotrope dans le cas de films minces de matériau HTS : la résistance de surface<sup>7</sup> augmente d'autant moins que  $B_0$  est aligné sur les plans cristallins Cu-O. L'effet de ces pertes additionnelles a été mesuré pour des amplitudes et des orientations de champ variables <sup>[74]</sup>. La combinaison de la théorie et d'un ajustement des données extraites de la littérature pour les films minces d'YBaCuO à différentes fréquences <sup>[75-77]</sup> a permis de tracer la limite entre le bruit de l'échantillon à 310 K et celui d'antennes de surface HTS à 77K.

---

<sup>7</sup> Pour les matériaux supraconducteurs on parle souvent de résistance de surface, car le courant circule uniquement dans une très fine épaisseur à la surface du matériau : la longueur de pénétration de London.

### 3. Domaines de prédominance de bruit

La Figure II-2 présente les domaines de prédominance de bruit pour les deux types de matériaux, d'après le modèle de boucle circulaire placée à la surface d'un échantillon conducteur semi-infini de résistivité égale à la résistivité moyenne des tissus ( $\rho \approx 0.66^{-1} \text{ m/S}$ ).

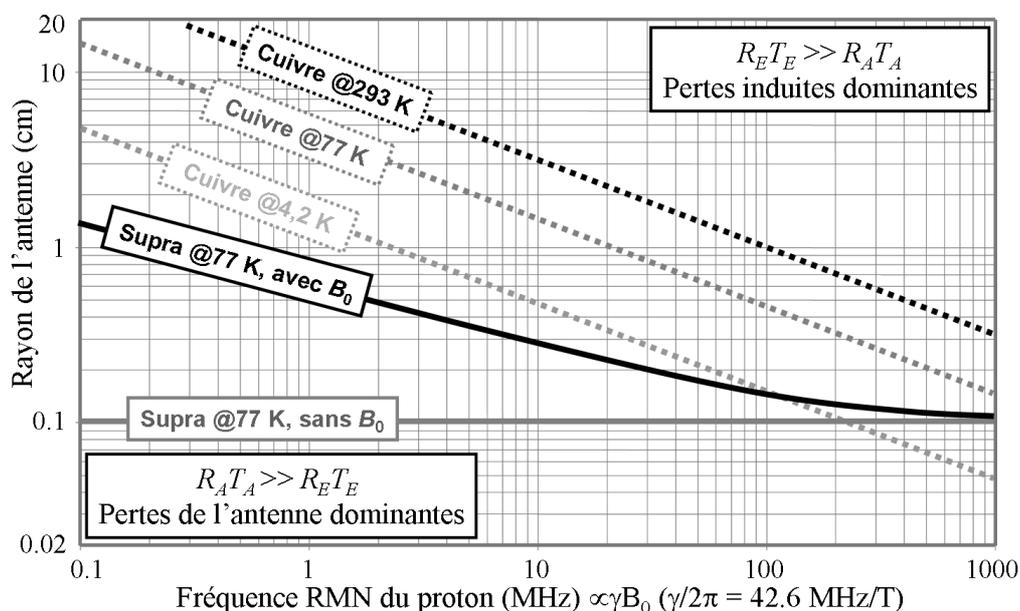


Figure II-2 : Domaines de bruit, figure tirée de <sup>[36]</sup>

Le modèle de boucle circulaire placée à la surface d'un échantillon conducteur semi-infini permet de tracer le lieu d'égalité des bruits de l'antenne ( $R_A T_A$ ) et de l'échantillon ( $R_E T_E$ ), localisant ainsi la frontière des domaines de prédominance de bruit en coordonnées de fréquence et de taille d'antenne, pour le cuivre et l'YBaCuO. Chaque courbe sépare ainsi deux domaines de bruit qui correspondent au cas particulier considéré : température donnée, avec ou sans effet de  $B_0$ . Un désalignement d'angle de  $5^\circ$  a été supposé pour le tracé de l'antenne HTS placée dans le champ  $B_0$ .

Dans le domaine de prédominance du bruit de l'antenne (partie inférieure gauche), le RSB peut être amélioré en utilisant un meilleur conducteur ou en refroidissant l'antenne. A l'inverse, lorsque le bruit de l'échantillon est dominant (partie supérieure droite) la limite du RSB intrinsèque est atteinte ; c'est-à-dire que l'antenne est optimisée.

Ce graphe illustre de façon particulièrement synthétique les avantages potentiels de l'utilisation d'une antenne supraconductrice pour des applications biomédicales. Pour chaque matériau, le bon domaine de bruit (i.e. le domaine où le RSB intrinsèque est atteint) est matérialisé par la partie supérieure droite de la courbe correspondante. Lorsqu'on diminue la fréquence et/ou la taille de l'antenne, les pertes de l'antenne augmentent de façon relative jusqu'à égaler les pertes de l'échantillon. Il devient alors intéressant d'améliorer la qualité de l'antenne. En particulier, les deux courbes *Cuivre @293 K* et *Supra @77 K avec  $B_0$*  permettent de visualiser en coordonnées de fréquence et de taille d'échantillon, l'étendue du domaine où l'utilisation d'une antenne supraconductrice refroidie est avantageuse. En effet, dans la région située entre ces deux courbes, les pertes du cuivre dépassent les pertes induites par l'échantillon

alors que celles de l'YBaCuO leur sont inférieures. Pour un champ magnétique donné (en abscisse), on compare l'intensité des pertes pour les deux matériaux, en fonction de la taille de l'antenne (en ordonnée). Il apparaît ainsi de façon claire s'il y a un intérêt, pour une application particulière, à refroidir le cuivre ou à utiliser une antenne HTS en YBaCuO. En particulier, à 1,5 T (64 MHz) l'utilisation d'une antenne HTS est particulièrement intéressante tant que son rayon reste inférieur à environ 1 cm.

En général, les antennes HTS sont donc plus intéressantes à bas champ, lorsque les pertes de l'échantillon sont faibles (et donc les pertes de l'antenne d'autant plus critiques !). À l'inverse vers les hauts champs, les pertes des tissus augmentent avec  $B_0$ , et selon l'application, une antenne conventionnelle en cuivre peut alors devenir suffisante pour assurer une bonne détection. Par ailleurs, les pertes supraconductrices augmentent plus vite que les pertes du cuivre ce qui tend également à limiter l'intérêt des antennes supraconductrices plus on monte en champ.

On remarque cependant que le modèle utilisé maximise les pertes magnétiques couplées à l'échantillon. En pratique, l'échantillon n'est pas semi-infini et ses pertes sont donc réduites, ce qui accroît de façon relative les pertes de l'antenne qu'il faut diminuer d'autant plus pour atteindre le RSB intrinsèque. Par ailleurs, dans le cas d'une antenne de surface idéale (sans perte) de taille fixe, le RSB intrinsèque n'est pas maximal à toutes les profondeurs d'observation lorsque l'antenne est placée contre l'échantillon. Pour les profondeurs supérieures à  $a \times \sqrt{5}$ , un meilleur RSB peut être obtenu en diminuant le couplage magnétique entre l'antenne et l'échantillon, afin de limiter le bruit induit <sup>[78,79]</sup>. Pour autant les pertes de l'échantillon diminuant vite lorsqu'on éloigne l'antenne, elles ne restent pas longtemps dominantes lorsqu'une antenne réelle est utilisée. Pour une antenne donnée, les meilleures conditions de couplage magnétique sont donc en général les plus fortes, sauf dans le cas particulier d'antennes en cuivre refroidi ou en matériau supraconducteur. Cet aspect tend également à favoriser le cuivre par rapport au matériau supraconducteur dans la configuration étudiée ici. Le gain attendu par l'utilisation d'un matériau supraconducteur par rapport au cuivre sera donc en général plus grand que ce que suggère le graphe.

En pratique, à taille et géométrie d'antenne constante, on peut comparer l'intensité des pertes par de simples mesures de facteurs de qualité. Ainsi, à partir d'une réplique en cuivre d'une antenne HTS, on peut quantifier précisément le gain apporté par l'utilisation du matériau supraconducteur. Enfin, la mesure du facteur de qualité en charge permet d'extraire les pertes qui proviennent de l'échantillon. À titre d'exemple, si le facteur de qualité d'une antenne est

divisé par deux lorsqu'elle est couplée à l'échantillon, les pertes sont doublées. C'est-à-dire que la résistance de pertes liée à l'échantillon est égale à celle des pertes propres de l'antenne ( $R_A = R_E$ , cf. Figure II-1). Dans le cas d'une antenne refroidie à 77 K et d'un échantillon à 310 K, la puissance de bruit ajouté par l'antenne est limitée à 25 % de celle issue de l'échantillon, ce qui se traduit en définitive par une dégradation de RSB de seulement 12 % par rapport à la limite intrinsèque.

En conclusion, il est montré clairement que pour des applications d'imagerie périphérique sur le petit animal à 1,5 T, l'utilisation d'une antenne supraconductrice est préconisée. Pour une antenne HTS de 12 mm de diamètre, un gain d'un facteur 10 environ est obtenu sur plusieurs régions anatomiques de la souris <sup>[80]</sup> par rapport à une antenne de même géométrie en cuivre. En revanche, pour la plupart des applications cliniques standard qui mettent en jeu de relativement grands volumes d'intérêt (imagerie du genou, cérébrale, angiographie...) et pour lesquelles le champ magnétique le plus courant est 1,5 T, il n'y a qu'un intérêt marginal à améliorer l'antenne de détection. L'intérêt sera d'autant plus limité que l'on accroît le champ magnétique.

Pour autant, une des principales motivations historiques pour les applications à haut champ a précisément été d'accroître la sensibilité de détection en rendant le RSB intrinsèque accessible à des détecteurs RF conventionnels <sup>[31]</sup> alors que les technologies supraconductrices appliquées à l'IRM n'en étaient qu'à leur débuts. Tant que le bruit de l'antenne est dominant on attend une amélioration de RSB en fonction du champ suivant une loi d'échelle en  $B_0^{7/4}$  ; mais dès que le bruit des tissus devient dominant l'accroissement est simplement linéaire avec  $B_0$  (simplement en  $B_0^{1/2}$  si l'on cherche à limiter les artefacts de susceptibilité, voir Chapitre III) ce qui limite le gain attendu. A la lumière des avancées technologiques contemporaines et dans la mesure où la course au haut champ se heurte par ailleurs à des contraintes limitantes (SAR<sup>8</sup>, propagation des ondes RF, inhomogénéités, modification du contraste...), il n'est pas certain que les applications actuelles et futures de l'IRM soient développées préférentiellement sur des appareils à haut champ ( $\geq 3$  T). Il convient d'étudier chaque application au cas par cas en intégrant le fait qu'il soit aujourd'hui possible de repousser les limites de la détection RF en utilisant des matériaux supraconducteurs.

---

<sup>8</sup> Le SAR (pour *Specific Absorption Rate*) représente la quantité d'énergie dissipée dans l'échantillon. Par soucis de sécurité, il est bien évidemment limité pour les applications de l'IRM *in vivo*. L'augmentation du champ magnétique nécessite un SAR plus élevé en raison de la fréquence plus grande des ondes RF utilisées.

## ***C. Conception et mise en œuvre des antennes HTS***

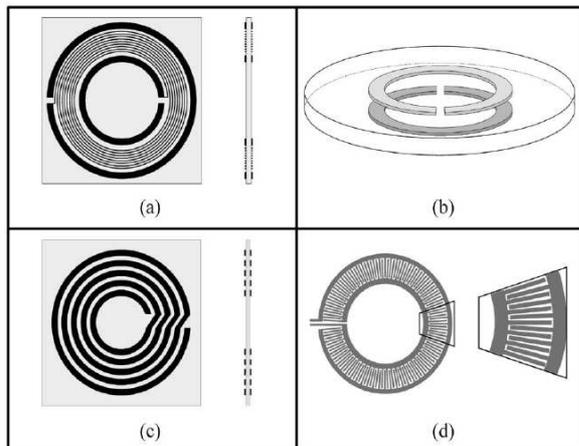
### **1. Principes de conception**

La section précédente nous a permis de comprendre que l'utilisation d'antenne cryogénique présente un intérêt en deçà d'une certaine taille d'échantillon qui dépend du champ magnétique directeur. Cela conduit donc au design d'antennes miniatures pour les applications des matériaux supraconducteurs en IRM. La conception d'une antenne consiste principalement à étudier la distribution du champ magnétique RF ainsi que la condition de résonance de celle-ci, de sorte qu'elle agisse comme un amplificateur de signal à la fréquence de Larmor considéré. Pour les antennes conventionnelles en cuivre, cette résonance est généralement réalisé au moyen d'une ou plusieurs capacités discrètes connectées en série sur l'enroulement qui compose le capteur de flux magnétique de l'antenne.

Cependant, diminuer la dimension de l'antenne au delà d'une certaine taille entraîne une réduction de la valeur de l'inductance du circuit. Pour conserver la fréquence de résonance constante, il est alors nécessaire d'augmenter la valeur de la capacité ou celle de l'inductance par l'intermédiaire du nombre de tours du conducteur. Cette dernière solution reste envisageable tant que la réalisation technologique de l'antenne le permet et que les effets de propagation dans le conducteur ne sont pas pénalisants. Plaçons nous maintenant dans la configuration où la valeur de la capacité, et donc sa taille, augmente. La concentration des lignes de champ électrique au voisinage de cette dernière crée un déplacement de charges qui perturbe le champ magnétique à proximité de la capacité. Par ailleurs, la réduction des dimensions des résonateurs est rendue compliquée par l'encombrement relatif des capacités. Ces phénomènes deviennent négligeables si on distribue la valeur de la capacité le long du conducteur.

Une alternative consiste donc à remplacer ces antennes classiques à éléments discrets par des antennes monolithiques, autorésonantes. En faisant appel à des techniques de microtechnologies, il est possible de construire des résonateurs monolithiques sans contacts sur des diélectriques aux caractéristiques parfaitement contrôlées. Dans ce type de résonateur, la capacité est intégrée au substrat. Il n'est pas nécessaire d'utiliser de capacités discrètes. Cette voie a été explorée pour fabriquer des résonateurs en cuivre micro-moulé ou en films minces d'YBaCuO. Dans le cas d'un résonateur supraconducteur, l'aspect monolithique est essentiel, puisqu'il permet d'éviter d'introduire des pertes supplémentaires provenant du contact direct métal/supraconducteur par soudure de capacités discrètes.

Ce type de structures pose donc la question de la géométrie appropriée pour obtenir une fréquence de résonance particulière. La Figure II-3 montre plusieurs exemples de design de structures auto-résonantes.



**Figure II-3 : Différentes géométries de résonateurs monolithiques auto-résonants**

(a) géométrie double face à capacité discrète intégrée.

(b) résonateur à ligne de transmission simple tour, double face.

(c) résonateur à ligne de transmission multi tour (MTLR), double face.

(d) géométrie simple face à capacité interdigitée

Un premier design <sup>[81]</sup> consiste à déposer deux circuits de part et d'autre d'un diélectrique, contenant chacun une spirale inductive connectée à deux bandes circulaires concentriques, qui jouent le rôle de capacités (a). Cette ligne est dite à *capacité discrète* car la capacité y est localisée dans le motif. Ce design pose problème lorsque de fortes valeurs de capacités sont nécessaires : la place laissée pour la spirale inductive est alors limitée.

Une autre géométrie monolithique basée sur le principe des lignes de transmission à fentes <sup>[82,83]</sup>, présentant des courants en phase au mode de résonance fondamental, a été mise en oeuvre en imagerie pour la première fois sur des antennes HTS par Black <sup>[62]</sup>. L'antenne est formée de deux anneaux concentriques fendus, déposés de part et d'autre du substrat (b). Les deux lignes possèdent chacune une fente, diamétralement opposée l'une à l'autre, dans le but de créer un champ magnétique non nul à l'extérieur du circuit. Dans cette configuration, la capacité ainsi que l'inductance sont distribuées sur tout le motif. Néanmoins, cette structure laisse peu de degré de liberté, hormis l'épaisseur du substrat, pour ajuster la fréquence de résonance. Une version plus complexe, constituée de plusieurs tours <sup>[84]</sup> offre plus de degrés de liberté pour ajuster la fréquence. Par ailleurs, elle permet une meilleure utilisation de l'espace en confinant les lignes de champ électrique à l'intérieur du substrat et en améliorant la sensibilité <sup>[85]</sup>. Ce design appelé **MTLR** (pour *Multiturn Transmission Line Resonator*) a été utilisé pour la mise en oeuvre d'antenne HTS en imagerie *in vivo* sur un appareil clinique à 1,5 T <sup>[65]</sup>.

Des structures simple face ont également été proposées ; elles sont également basées sur le principe des lignes de transmission. La résonance est obtenue au moyen de capacités interdigitées (d) distribuées entre deux inductances. Ce type d'antenne a également été utilisé pour

des applications de spectroscopie <sup>[60]</sup> ou d'IRM <sup>[63,86]</sup>. Enfin d'autres designs simple face ont également été proposés, en utilisant une simple spirale autorésonante correctement ajustée <sup>[87,88]</sup>.

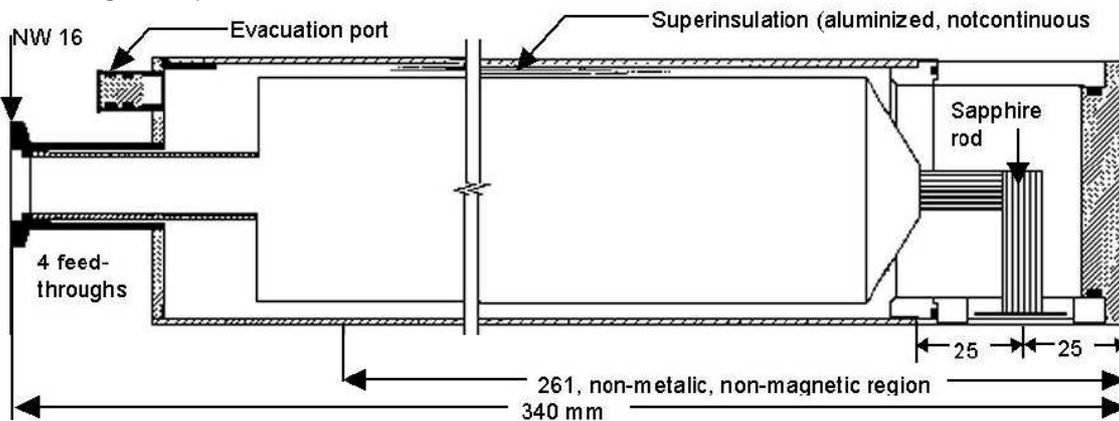
## 2. Mise en œuvre au laboratoire à 1,5 T

### a) Antenne et cryostat

Les antennes HTS utilisées au laboratoire sont du type MTLR. Une antenne de 12 mm de diamètre moyen est couramment utilisée pour l'IRM du proton à 1,5T <sup>9</sup>, en particulier pour l'imagerie de la peau chez l'homme <sup>[65]</sup>, ou bien pour l'imagerie du petit animal <sup>[80,89]</sup>. Cette antenne a été utilisée au cours de cette thèse et nous rapportons ici les outils de bases utilisés pour son implémentation. Elle a été conçue au laboratoire puis réalisée par la société THEVA (Ismaning, Allemagne) selon la géométrie retenue.

L'antenne est placée dans le cryostat comme illustré sur la Figure II-4. Il s'agit d'un cryostat à azote liquide fabriqué par la société Desert Cryogenic (San Diego, USA) qui assure un maintien de l'antenne à une température d'environ 80 K.

a) Vue de coupe du cryostat utilisé au laboratoire



b) Montage de l'antenne



Figure II-4 : Cryostat dédié à l'IRM

Le cryostat totalement amagnétique (a) est constitué d'une double cuve (dewar) permettant une isolation thermique avec le milieu extérieur par le vide. Un doigt en saphir permet d'assurer un transfert thermique efficace entre la cuve contenant l'azote liquide et l'antenne montée sur son support (b) à proximité de la surface extérieure du cryostat contre laquelle on place l'échantillon. Un tel design permet une distance minimale entre l'antenne et l'échantillon d'environ 1,5mm

<sup>9</sup> D'autres antennes de plus petit diamètre (6mm) sont en développement pour différentes intensités de champ (1,5T et 4,7T) et différents noyaux d'intérêt (<sup>1</sup>H, <sup>23</sup>Na, <sup>31</sup>P) pour bénéficier d'une sensibilité accrue et élargir le champ d'application de la technologie HTS.

Le cryostat présenté est particulièrement compact et stable ; il procure une autonomie d'environ 4 heures avec un remplissage complet en azote liquide. De plus amples informations sur le design des antennes HTS, les outils de simulation utilisés pour leur conception, ainsi que pour leur mise en œuvre en imagerie sont données, en particulier, dans trois précédents mémoires de thèse effectués au laboratoire <sup>[85,90,91]</sup> ainsi qu'un récent article de l'équipe <sup>[89]</sup>.

### **b) Interactions électromagnétiques dans l'aimant**

L'utilisation d'une antenne HTS en imagerie peut poser des difficultés en raison de sa très forte sensibilité. Des interactions électromagnétiques entre l'antenne et certaines parties de l'appareil d'IRM (e.g. les bobines de gradients ou l'antenne d'émission qui se situent souvent au plus près du tunnel de l'aimant) existent et peuvent accroître les pertes du système de détection, ainsi qu'en modifier la fréquence de résonance. L'utilisation d'un blindage RF est alors nécessaire. Dans un appareil corps-entier où le tunnel d'accès à l'aimant est relativement large, il est rare que de telles interactions se produisent. Mais avec un détecteur aussi sensible que l'est un résonateur supraconducteur, ces interactions sont très probables avec un tunnel plus étroit comme c'est le cas à plus haut champ <sup>[76]</sup> et pour les appareils dédiés au petit animal. Dans le cas d'antennes refroidies, un tel blindage devrait également être refroidi pour conserver une bonne sensibilité de détection, ce qui accroît considérablement les difficultés d'implémentation, en particulier sur des appareils dont le tunnel de l'aimant (i.e. l'espace accessible) est restreint.

Sur l'IRM 1,5 T corps-entier du CIERM (modèle *Achieva*, *Philips*, Allemagne), le tunnel est large (53 cm) et nous avons pu vérifier que ces interactions sont négligeables. Dans la mesure où le champ magnétique statique contribue lui-même à augmenter les pertes dans l'antenne dans le cas des matériaux supraconducteurs, une telle vérification a été réalisée en champ nul, c'est-à-dire en « bénéficiant » d'une période où l'aimant n'était pas en service pour effectuer les mesures. Nous avons ainsi observé que le facteur de qualité de l'antenne est le même ( $Q_A \sim 110000$ ) lorsqu'elle est en place ou non dans l'appareil d'IRM en l'absence du champ magnétique directeur.

### **c) Position de l'antenne dans l'aimant**

Comme nous avons vu précédemment, le champ magnétique  $B_0$  accroît les pertes qui prennent naissance dans les matériaux supraconducteurs. Par ailleurs, les matériaux HTS sont susceptibles de modifier l'homogénéité du champ dans la mesure où ils tendent à expulser les

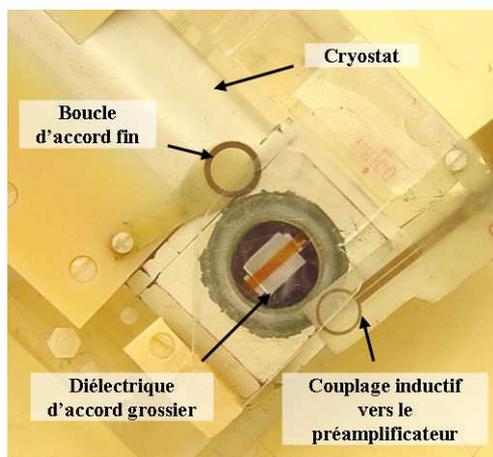
lignes de flux magnétique. La question de l'influence de ces perturbations a été posée en spectroscopie à haute résolution <sup>[60]</sup>, montrant que la pénalité engendrée n'est pas critique tant que le film supraconducteur est maintenu aligné avec le champ magnétique. En IRM, l'homogénéité de champ requise est moins contraignante qu'en spectroscopie, et l'éloignement de l'antenne par rapport à l'échantillon (par ailleurs imposé par la cryogénie !) peut être avantageux. En pratique, il est tout de même nécessaire de maintenir une orientation correcte pour conserver de bonnes performances <sup>[65,74]</sup>, ce qui peut être contraignant pour certaines applications cliniques. Avec notre système, aligné dans le champ magnétique statique de 1,5 T le facteur de qualité de l'antenne est typiquement de 10000 <sup>[65]</sup>.

#### **d) Accord et couplage de l'antenne**

L'utilisation d'une antenne en imagerie nécessite qu'elle soit accordée à la fréquence de Larmor correspondant au champ magnétique statique de l'imageur. Cette condition est plus ou moins difficile à réaliser selon la technique d'accord utilisée et selon la largeur de bande passante de l'antenne. Les antennes supraconductrices ont par nature une bande passante particulièrement étroite en raison de leur forte sensibilité (typiquement quelques dizaines de kHz en charge à 1,5 T). L'accord précis de l'antenne est une opération délicate et itérative qui peut nécessiter de nombreux cycles de montage et démontage de l'antenne sur son support dans le cryostat, avec autant de cycles de mise en froid. Par ailleurs, il faut également intégrer le fait qu'avec une antenne supraconductrice le champ magnétique statique diminue lui-même la fréquence de résonance (typiquement de 30 kHz à 64 MHz). Cette variation s'explique par une augmentation de l'inductance dynamique du matériau supraconducteur dû à un accroissement de la longueur de pénétration en présence d'un champ magnétique <sup>[92,93]</sup>. Généralement, l'accord complet de l'antenne nécessite environ une semaine de préparation, ce qui peut être particulièrement contraignant lorsque plusieurs résonateurs doivent être utilisés successivement en imagerie.

Comme nous l'avons vu précédemment, le résonateur est conçu pour résonner à la fréquence de Larmor. Mais il est en pratique impossible d'atteindre un degré de précision tel que l'accord soit directement satisfaisant pour l'imagerie, après étude puis conception de l'antenne. En outre, l'efficacité variable du refroidissement de l'antenne placée dans le cryostat et la présence de matériau diélectrique faisant partie intégrante du montage (doigt froid en saphir et bande adhésive) rendent la fréquence de résonance de l'antenne dépendante des conditions de montage, ce qui est particulièrement difficile à anticiper de façon quantitative.

Ainsi, il est nécessaire de procéder à des ajustements de la fréquence de résonance après conception puis réalisation de l'antenne. Il est possible d'abaisser la fréquence en ajoutant sur la partie supérieure du résonateur une certaine épaisseur de matériau diélectrique qui recouvre plus ou moins les pistes conductrices. Cela a pour effet d'augmenter la capacité équivalente de l'antenne en confinant ses lignes de champ électrique, et donc de diminuer la fréquence de résonance. Typiquement on peut obtenir un décalage allant jusqu'à quelques MHz pour une fréquence de résonance voisine de 64 MHz. L'objectif de cette étape d'accord grossier est de placer la résonance de l'antenne quelques kHz en dessous de la fréquence de Larmor visée (en intégrant la diminution due à  $B_0$  !). Un accord fin est ensuite possible au moyen d'une petite boucle en cuivre purement inductive (non accordée), placée à l'extérieur du cryostat (Figure II-5). D'après la loi de Lenz, elle tend à s'opposer aux variations de flux magnétique qui la traverse. En interceptant plus ou moins les lignes de champ magnétique du résonateur supraconducteur par ajustement géométrique, cela a pour effet de diminuer le flux propre capté par le résonateur, c'est-à-dire de diminuer son inductance équivalente, et donc d'augmenter légèrement la fréquence de résonance. Cette étape est directement monitorée par réflectométrie pendant la mise en place de l'antenne dans l'imageur (voir annexe, p228). Typiquement il est possible de rehausser la fréquence de quelques dizaines de kHz (variation de 0,1 %), sans dégrader significativement la qualité de détection, i.e. avec une modification négligeable du facteur de qualité de l'antenne couplée à la boucle d'accord.



**Figure II-5 : Accord de l'antenne HTS**

*L'accord grossier de l'antenne est réalisé au moyen d'un pad de diélectrique, visible ici au travers de la fenêtre du cryostat. Ce dernier est placé sur un support comprenant des fixations pour la boucle de cuivre utilisée pour l'accord fin ainsi que la boucle résonante assurant un couplage inductif vers le préamplificateur. La position des deux boucles est ajustée pour accorder la réception à la fréquence de Larmor des protons et présenter une impédance optimale au préamplificateur. Un modèle complet de la chaîne de réception est donné p136 (Chapitre IV).*

Enfin, le couplage de l'antenne vers le préamplificateur pendant les expériences est assuré au moyen d'une boucle résonante en cuivre placée à l'extérieur du cryostat et qui agit comme un transformateur d'impédance, pour adapter l'impédance équivalente de l'antenne à l'impédance de source optimale du préamplificateur (cette technique sera largement détaillée au Chapitre IV, cf. A. p134). En pratique, l'adaptation est obtenue en ajustant la position de la

boucle de couplage. Cette technique est basée sur un couplage à deux circuits résonants en condition de surcouplage <sup>[94]</sup>.

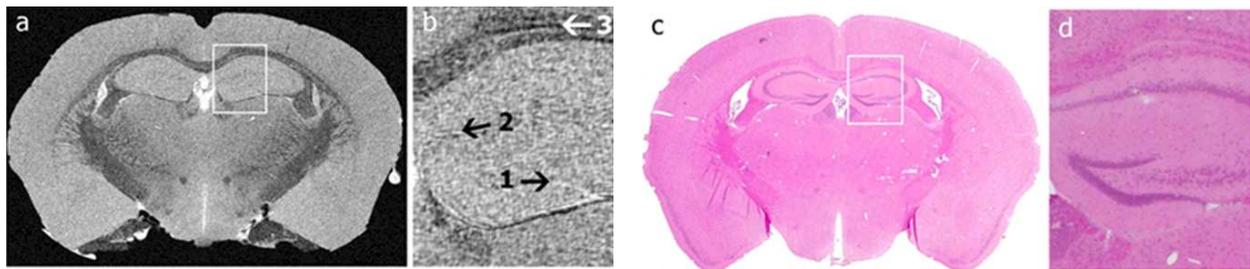
## **D. Exemples d'applications**

Nous présentons ici quelques exemples d'applications des antennes HTS en IRM du petit animal, qui démontrent les améliorations les plus significatives réalisées dans ce domaine. De façon générale, les résultats obtenus par les différentes équipes du domaine présentent des gains par rapport à une antenne en cuivre de même géométrie allant typiquement d'un facteur 2 jusqu'à plus d'un ordre de grandeur <sup>[89]</sup> pour les applications sur le petit animal. La variabilité du gain obtenu s'explique par le choix de l'intensité de champ magnétique et de la taille d'antenne, ainsi que par des choix méthodologiques différents. Avec une antenne HTS de 12 mm de diamètre conçue pour un champ de 1,5 T le gain maximal obtenu pour les applications sur la souris est de l'ordre de 10 (et jusqu'à plus de 20 pour un échantillon non conducteur <sup>[80]</sup>).

### **1. Ex vivo à haut champ**

L'équipe de Johnson (Duke University, US) illustre bien le potentiel des antennes HTS pour des applications d'« histologie » RMN <sup>[95]</sup>. L'objectif est de repousser au maximum la limite de résolution de la technique d'IRM, en s'approchant de la limite fondamentale de résolution, à savoir le libre parcours moyen des molécules d'eau. Cette limite est fixée par les temps caractéristiques de la séquence d'imagerie (de l'ordre de la dizaine de microns pour une observation de 100ms, avec un coefficient de diffusion de l'eau de  $2.3 \text{ m}^2\text{s}^{-1}$  à 37°C). L'antenne supraconductrice utilisée est composée de deux résonateurs (22 mm de diamètre) placés en configuration de Helmholtz, pour assurer une bonne homogénéité du champ magnétique RF.

Cette équipe a démontré la faisabilité de l'IRM à très haute résolution sur de petits volumes *ex vivo*, tels que le cerveau de souris. Une imagerie non destructive de l'échantillon est possible avec une localisation des structures en très bonne adéquation avec les techniques optiques couramment utilisées en histologie. Ces dernières nécessitent quant à elle de découper l'échantillon en fine coupe de quelques microns en détruisant des zones potentiellement riches en informations. La Figure II-6 montre les résultats récemment obtenus par cette équipe, avec la comparaison avec l'imagerie optique.



**Figure II-6 : IRM à très haute résolution sur le cerveau de souris *ex vivo* à 9,4 T, images extraites de <sup>[95]</sup>**  
 Imagerie IRM du cerveau de souris *ex vivo* avec une résolution de  $10 \times 10 \mu\text{m}^2$  dans le plan pour une coupe de  $20 \mu\text{m}$  (a et b) ; matrice  $1024^3$ , pour un champ de vue de l'image de  $10 \times 10 \times 21 \text{ mm}^3$ . L'image a été acquise en 17 heures sur un aimant vertical à 9,4 T, le RSB moyen est de 18. Pour comparaison, une coupe histologique (résolution  $< \mu\text{m}$ ) correspondant approximativement au même emplacement est également montrée (c et d). La très haute résolution permet de résoudre de très fine interface entre les tissus (b et d).

Le gain en sensibilité offert par l'utilisation d'un fort champ magnétique permet de réaliser de l'imagerie à très forte résolution en condition *ex vivo* (petit volume, acquisition longue). La qualité d'image est suffisamment bonne pour abaisser la résolution à près de 1 pL! Dans ces conditions le gain apporté par l'antenne HTS est néanmoins limité ; les auteurs rapportent un gain moyen d'un facteur 2 seulement par comparaison à une antenne en cuivre de même taille.

Une plus petite taille d'antenne serait judicieuse pour une telle intensité de champ (voir Figure II-2, pour  $9.4 \text{ T} \approx 400 \text{ MHz}$ ). La géométrie retenue par cette équipe bénéficie aux échantillons de petite taille (limité à quelques  $\text{cm}^3$ ) ou non conducteur (gain en RSB d'un facteur 4.2 d'après les auteurs), à mettre en relation avec leur choix stratégiques (intensité de champ, taille et type d'échantillon ou d'antenne). Par ailleurs, l'accessibilité restreinte d'un tel système limite considérablement la possibilité d'applications *in vivo*.

## 2. In vivo sur un imageur clinique

Dans le cadre d'applications *in vivo*, de telles résolutions ne sont pas accessibles en raison du temps d'acquisition limité et d'éventuels mouvements de l'animal. En effet le RSB est proportionnel au volume du voxel et simplement à la racine carré du temps d'acquisition. La durée de l'examen doit donc être considérablement augmentée pour gagner en résolution lorsqu'on se situe en limite de sensibilité de l'appareil. L'apport des antennes HTS est alors particulièrement important. On présente ici les images de plus hautes résolutions acquises à ce jour en imagerie IRM *in vivo* à 1,5 T ( $60 \times 60 \times 60 \mu\text{m}^3$ ). Elles ont été obtenues au laboratoire de l'U2R2M avec l'antenne 12 mm MRLR présentée précédemment et sont publiées dans un récent article <sup>[80]</sup>. A titre de comparaison, une résolution de  $(50 \mu\text{m})^3$  a récemment été obtenue

sur des embryons de souris avec une antenne conventionnelle à 7T et en une quinzaine d'heures <sup>[96]</sup>.

Ici le temps d'acquisition est très nettement réduit avec l'antenne HTS et reste largement acceptable, de une à quelques dizaines de minutes selon la charge induite par l'objet et sa taille qui dicte l'étendu de l'espace à coder pour éviter les artefacts de repliement. La Figure II-7 montre les résultats typiquement obtenus sur un modèle de tumeur implantée en sous-cutanée et sur le cerveau de souris.

Pour les deux exemples présentés, le gain obtenu grâce à l'utilisation d'une antenne HTS en comparaison à une antenne de même géométrie en cuivre était de 12 et de 10 sur la tumeur et le cerveau de souris respectivement ; par ailleurs on se situait à 22 % et 13 % en dessous de la limite de RSB intrinsèque. Cela témoigne donc d'une bonne optimisation du capteur pour ces régions d'intérêt. La disponibilité des appareils cliniques 1,5 T devrait permettre à l'avenir si les applications trouvent un débouché important de généraliser l'utilisation des antennes HTS sur ces appareils pour l'imagerie du petit animal.



spécifique n'ont toujours pas trouvé de solutions. Dans cette section, nous abordons les principaux problèmes répertoriés qui nous permettront de définir les objectifs d'amélioration de ce travail de thèse.

## **1. Cryogénie**

L'environnement cryogénique nécessaire au fonctionnement des antennes HTS peut être un point limitant pour certaines applications, en particulier si l'on souhaite utiliser une électronique refroidie qui inclue le préamplificateur où intégrer un réseau d'antenne. Dans ce cas, le refroidissement des différents éléments dans le cryostat serait particulièrement délicat à mettre en œuvre en utilisant un cryostat basé sur un contact thermique indirect avec le fluide cryogénique au moyen d'un doigt froid comme utilisé au laboratoire ; une immersion directe serait préférable.

Par ailleurs, pour une utilisation en routine clinique, une excellente autonomie ainsi qu'une approche « pousse bouton » est nécessaire pour résoudre les problèmes liés à la disponibilité et la manipulation de fluide cryogénique, et ainsi faciliter les procédures en vue d'exams successifs de routine. Des cryostats à flux d'hélium gazeux circulant autour des pièces à refroidir existent. Ils permettent un fonctionnement plus autonome du système et sont utilisés notamment sur les appareils commerciaux disponibles en spectroscopie <sup>[66]</sup>. Un tel système a été acquis récemment par le laboratoire et est actuellement en phase de test.

Bien qu'elle fasse l'objet de développement en cours, cette problématique n'a pas été traitée dans le cadre de cette thèse, le cryostat disponible convenant bien pour l'imagerie du petit animal. La mise en service du nouveau cryostat permettra de futurs développements basés sur une électronique intégrée et favorisera les applications chez l'homme en offrant plus de souplesse quant au positionnement de l'antenne à proximité des régions d'intérêt dans l'imageur.

## **2. Contrainte d'une électronique faible bruit**

L'utilisation d'une antenne optimisée permet de limiter les pertes additionnelles au niveau du capteur lui-même. Ainsi le niveau de bruit en sortie de l'antenne est limité à sa portion congrue, dictée par le couplage magnétique à l'échantillon et ses propriétés conductrices. Pour conserver le RSB de façon optimale le long de la chaîne de réception et ainsi éviter que des pertes ne viennent limiter le gain en sensibilité apporté par l'utilisation d'un

capteur optimisé, il est nécessaire de porter une attention particulière au reste de l'électronique qui assure la transmission du signal.

De façon générale, l'étage d'entrée d'une chaîne d'instrumentation est le maillon le plus critique. Dès que son gain est suffisamment élevé il domine en effet l'ensemble des performances de la chaîne puisque les sources de bruit situées en aval ont alors une influence limitée. En pratique, il est donc nécessaire d'utiliser un circuit de couplage adapté aux antennes HTS et de disposer d'un préamplificateur ayant des performances en bruit optimisées (typiquement de température de bruit  $\leq 50\text{K}$ , cf. Chapitre IV).

Une technique initialement développée pour des antennes en cuivre dédiées aux imageurs à bas champ (0.1T) permet d'optimiser les performances en bruit du réseau électronique qui assure le couplage du signal depuis l'antenne HTS vers le préamplificateur<sup>[94]</sup>. Cette technique est basée sur le couplage inductif du signal au moyen d'un second circuit résonant, appelé coupleur, également accordé à la fréquence de Larmor. Lorsque le coupleur et l'antenne sont très fortement couplés (cf. Chapitre IV), le bruit ajouté par le coupleur est négligeable et la bande passante de réception est améliorée.

Il est nécessaire d'étudier en détail les différentes sources de bruit pouvant perturber la détection du signal dans de bonnes conditions. L'étude détaillée du couplage au préamplificateur, avec notamment une analyse quantitative du bruit obtenu sur l'image en fonction de la bande passante d'observation, a été réalisée dans le cadre de cette thèse et sera détaillée dans le Chapitre IV. On verra que dans certaines conditions la qualité de la chaîne d'instrumentation peut devenir le facteur limitant en terme de RSB.

### **3. Difficultés de quantification**

Le caractère quantitatif de l'information mesurée par IRM est un enjeu particulièrement important. D'une part, l'utilisation d'outils quantitatifs est primordiale en pratique clinique pour permettre une étude rigoureuse des pathologies et une comparaison avec d'autres méthodes diagnostiques. D'autre part, l'aspect fondamental de la quantification des paramètres caractéristiques de la matière constitue un enjeu en soi dans une démarche scientifique globale. En ce sens la RMN est particulièrement précieuse, pour l'étendue des champs d'étude possible qu'elle ouvre, pour le nombre de paramètres dont elle permet la mesure.

Si l'utilisation d'antennes HTS miniatures permet d'accroître la sensibilité de détection et de mesurer ainsi de plus faibles effets, la quantification des paramètres qui leur ont donné

naissance s'avère en général difficile. Nous traitons ici de certains problèmes liés à l'utilisation de ces antennes qui ont été le point de départ du travail instrumental de cette thèse.

### **a) Inhomogénéités**

Une première difficulté de quantification réside dans la présence d'inhomogénéités qui se manifestent dans l'espace réel (inhomogénéités spatiales) ou dans son espace réciproque (inhomogénéités fréquentielles) pour affecter le signal obtenu sur l'image.

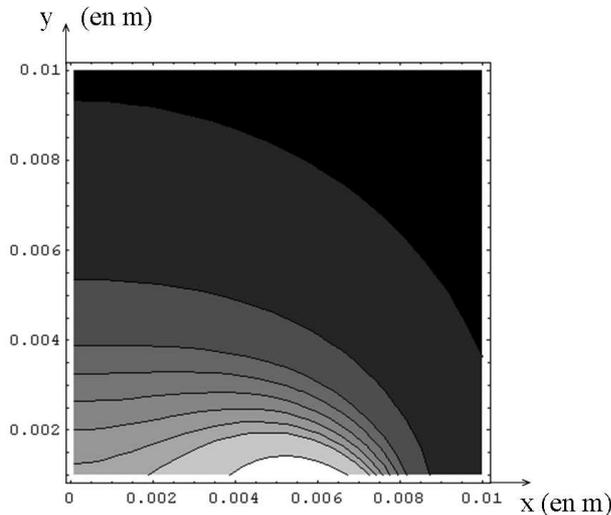
#### ***(1) Antennes de surface : inhomogénéités spatiales***

L'utilisation d'une antenne de surface dont la distribution de champ magnétique est naturellement inhomogène rend la réponse de l'objet variable dans l'espace. Ainsi la réception bénéficie d'une sensibilité de détection accrue au détriment d'une bonne homogénéité sur le volume observé. Pour éviter que cela n'affecte aussi la phase d'excitation, une autre antenne plus grande (plus homogène) est en général utilisée à l'émission et les deux circuits sont magnétiquement découplés. Malheureusement, les techniques usuelles de découplage utilisées sur les antennes conventionnelles en cuivre sont généralement inefficaces pour les antennes HTS (voir paragraphe suivant). L'excitation des spins est donc également inhomogène si l'on utilise une antenne de surface. Une excitation inhomogène se traduit par une pondération  $T_1$  variable dans l'espace puisque celle-ci dépend de l'angle de basculement des spins pour un temps de répétition donné (l'angle est proportionnel à l'intensité du champ magnétique). L'interprétation du contraste image est donc doublement dégradée par l'émission et la réception.

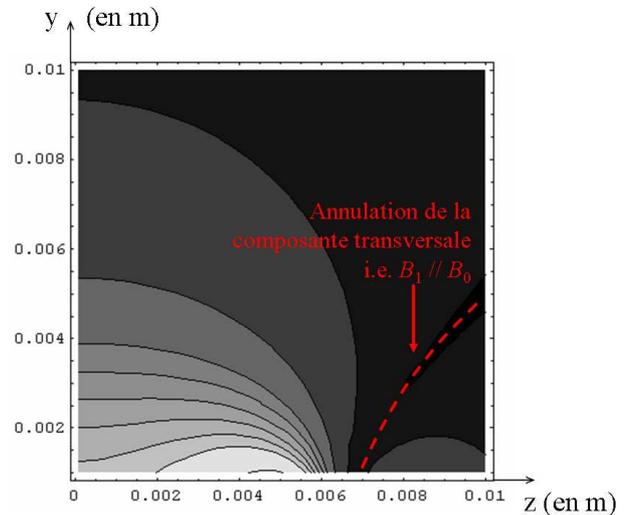
Pour calculer la sensibilité de l'antenne (i.e. le coefficient  $B_1/I$ ) dans le cas d'une géométrie MTLR, on peut utiliser en première approximation un modèle de spires concentriques filiformes (i.e. infiniment fines) pour décrire la spirale de chacune des faces. Il est nécessaire pour cette étude de prendre en compte l'effet de  $B_0$  puisque c'est le champ RF transversale qui interagit avec les spins. Ce modèle constitue une approximation satisfaisante dès lors qu'on s'éloigne suffisamment des conducteurs, comme en témoignent des mesures réalisées le long de l'axe du résonateur<sup>[85]</sup>. La Figure II-8 montre l'homogénéité du champ  $B_1$ , obtenue pour l'antenne utilisée au cours de cette thèse. Elle varie très significativement en profondeur (-30% de 2 à 4 mm sur l'axe). Dans les plans parallèles aux pistes conductrices, l'homogénéité est bonne (<10 % de variations) sur une région comparable à la surface de

l'antenne dès qu'on s'éloigne d'environ 2 mm suivant y, ce qui est proche de la plus petite distance entre l'échantillon et l'antenne imposée par l'isolation thermique (vide secondaire).

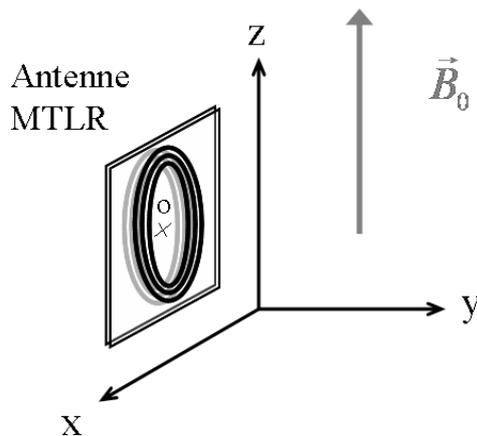
a) Homogénéité de  $B_1$  dans le plan transversal XoY



b) Homogénéité de  $B_1$  dans le plan transversal YoZ



c) position de l'antenne par rapport au champ  $B_0$



**Figure II-8 : Homogénéité du champ RF créé par une antenne MTLR (Ø 12mm, 6 tours, pour  $^1\text{H}$  à 1,5 T)**

Les deux graphiques ci-dessus présentent les courbes de niveaux (lieux de valeurs constantes) du module de la composante transversale du champ  $B_1$  (i.e. la composante du plan XoY) créé par l'antenne MTLR. Le calcul est réalisé pour un modèle simplifié d'antenne. Les courbes de niveaux sont représentées dans deux plans orthogonaux en a) et b) ; la surface extérieure de l'antenne est parallèle au champ  $B_0$  dans le plan  $y=0$  (c). Les courbes de niveaux correspondent (du plus clair au plus sombre) à +50%, +20%, +10%, +0%, -10%, -20%, -30%, -50%, -80% et enfin -99% de la valeur obtenue à 2mm sur l'axe de l'antenne. Notons la présence d'une région d'annulation de la sensibilité de l'antenne (dans le plan YoZ, b)), lorsque  $B_1$  est colinéaire avec  $B_0$ .

Selon la taille de l'échantillon, les effets d'inhomogénéité spatiale sont plus ou moins pénalisants. Pour remédier à ces effets lors de la phase de réception, on peut envisager de corriger les images expérimentales avec la carte de champ simulée. Cependant, en présence d'un échantillon, des déformations de champ supplémentaires notables peuvent survenir. En général la carte de champ d'une antenne peut être obtenue directement par imagerie, mais cela nécessite de pouvoir découpler l'antenne de l'émission. Dans notre cas, un modèle électromagnétique complet associé à l'utilisation de méthodes numériques telles que celle des éléments finis permettrait de réaliser une telle correction. Un logiciel dédié a été récemment acquis par le laboratoire (CST MicroWave studio) pour permettre d'étudier de façon plus réaliste des géométries complexes ainsi que leur couplage à l'environnement.

## (2) Antennes très sensibles : inhomogénéités fréquentielles

En contrepartie de leur très forte sensibilité de détection, les antennes HTS ont une bande passante fréquentielle étroite. La bande passante d'un circuit résonant est en effet inversement proportionnelle à son facteur de qualité. Cette source d'inhomogénéité fréquentielle affecte à la fois le signal et le bruit, de façon différente comme nous le verrons au Chapitre IV. En IRM, l'espace image se déduit de l'espace des fréquences spatiales, également espace des temps, par une transformation de Fourier. Ainsi il y a équivalence entre le domaine des fréquences temporelles et une des directions spatiales (la direction de lecture également appelée direction d'acquisition) : les inhomogénéités fréquentielles se traduisent donc sur l'image par une pondération supplémentaire affectant la quantification dans la direction correspondante.

Au delà de ce phénomène, le bruit ajouté par l'électronique n'est pas constant en fréquence en raison du compromis entre la bande passante accessible à un système de détection et ses performances en bruit (limite de Fano<sup>[97]</sup>). Cet effet s'ajoute au précédent et rend le bruit variable en fréquence et donc sur l'image. D'un point de vue pratique le bruit mesuré en un endroit de l'image n'est plus une référence fiable pour calculer le RSB sur le reste de l'image, et une forte variabilité peut être obtenue si les mesures sont réalisées sur de ROI différentes.

### b) Découplage

L'utilisation conjointe de deux antennes pour bénéficier d'une excitation homogène à l'émission (antenne de volume) et d'une sensibilité optimisée à la réception (antenne de surface) pose des problèmes d'interaction électromagnétique qu'il faut résoudre au moyen de techniques de découplage. Lorsque c'est possible, chaque antenne est optimisée en fonction de la tâche qui lui est allouée et une électronique de découplage est en général utilisée pour que les deux antennes puissent fonctionner de façon indépendante.

Une solution consiste néanmoins à découpler les antennes de façon géométrique en plaçant les antennes de façon orthogonale de sorte que l'une ne capte pas le flux magnétique produit par l'autre, et vice-versa<sup>[98]</sup>. Cette technique est peu efficace en pratique, en particulier avec des antennes de fortes sensibilités et de petite taille, la précision du positionnement étant incompatible alors avec un usage robuste des antennes.

Les techniques usuelles utilisent des diodes judicieusement placées sur les antennes pour les découpler de façon passive (diode conventionnelle)<sup>[99,100]</sup> ou active (en utilisant une tension continue pour commander l'ouverture du circuit)<sup>[101,102]</sup>. Cependant, ces méthodes

peuvent introduire un bruit supplémentaire significatif lorsque le bruit propre de l'antenne est un paramètre limitant <sup>[103,104]</sup>, en particulier en raison d'ajout de pertes directement dans le circuit de l'antenne. Plus récemment une méthode optique basée sur l'utilisation de photorésistances a été proposée <sup>[105]</sup> mais elle nécessite également un contact avec le circuit de l'antenne.

Pour découpler une antennes HTS pendant la phase d'émission, ces solutions sont limitées, et l'utilisation de l'antenne durant les deux phases peut s'avérer préférable pour optimiser le RSB <sup>[63]</sup>. En général, on s'orientera vers une méthode excluant tout contact direct d'éléments supplémentaires avec l'antenne. Une équipe cependant étudie différents designs d'antennes HTS qui utilisent un contact direct <sup>[106-108]</sup> pour découpler l'antenne de réception de celle d'émission et en vue d'études préliminaires pour le développement de réseau d'antennes, préférentiellement à haut champ, lorsque les pertes de l'électronique de détection sont moins pénalisantes. Pour autant, peu de détails sont donnés sur la qualité des contacts nécessaires, et la qualité des images obtenues semble limitée, par rapport au gain attendu par l'utilisation d'une antenne HTS.

Le découplage sans contact peut être réalisé par la technique de couplage inductif avec une boucle secondaire. Dans ce cas, les composants de découplage (diodes, photorésistante) permettant la désactivation de l'antenne de réception pendant la phase d'émission, sont placés sur le circuit de la boucle secondaire. L'interaction de la boucle secondaire est maximisée lorsqu'elle est accordée à la même fréquence que l'antenne de détection. Une démonstration sur des antennes de surface en cuivre a montré la faisabilité de la méthode <sup>[109]</sup>. Elle nécessite cependant un très fort couplage entre l'antenne et la boucle de découplage. Cette méthode a été essayée au laboratoire sur une antenne HTS, mais elle n'a pas aboutie à des résultats concluants.

Une autre méthode cherche à tirer profit des nonlinéarités du matériau supraconducteur, en excitant l'antenne sur un mode de résonance de plus haute fréquence afin de saturer le matériau pour limiter le courant qui circule <sup>[110]</sup>. Cependant cette méthode n'a pas abouti à des résultats concluants en imagerie.

Enfin, une technique commune à tous les types d'antennes consiste à surcoupler l'antenne avec son récepteur pour y amortir le courant et limiter ainsi le champ magnétique résultant. L'utilisation d'un préamplificateur faible bruit à basse impédance <sup>[67]</sup> permet une adaptation en bruit indépendante de l'adaptation en puissance et l'antenne peut être amortie

tout en bénéficiant de performance optimisées. Généralement cette technique n'est pas suffisante à elle seule (on limite le champ d'un ordre de grandeur environ) et doit être utilisée en complément d'une autre.

Dans le champ d'application des antennes HTS aucune méthode n'a encore démontré de résultats probants malgré de nombreuses tentatives. La faisabilité d'une méthode originale utilisant les propriétés nonlinéaires des antennes supraconductrices est étudiée dans cette thèse et sera détaillée dans le Chapitre IV. Pour autant, les expériences réalisées pendant cette thèse n'ont pas bénéficié de cette technique et ont donc été menées en utilisant l'antenne HTS à l'émission et à la réception.

### **c) Nonlinéarités**

Les matériaux supraconducteurs sont complexes et la compréhension des nombreux phénomènes qui gouvernent l'état de supraconduction et en déterminent les caractéristiques est en soit un champ de recherche immense. Ici, nous nous intéressons plus particulièrement aux effets non linéaires qui peuvent affecter la transmission du signal dans un résonateur HTS <sup>[73]</sup>. Ils proviennent d'origines diverses <sup>[111,112]</sup> liées au matériau lui-même (intrinsèque) ou aux conditions d'utilisations (extrinsèques), telle que la géométrie de la structure ou la présence d'effets thermiques (point chaud) pouvant parfois conduire à une transition locale du matériau vers son état normal. Ces effets se manifestent par une dépendance de la longueur de pénétration London ainsi que de la résistivité de surface du matériau en fonction de la densité de courant supraconducteur <sup>[113]</sup>. Cette dépendance donne lieu à un comportement non linéaire du résonateur en fonction de la puissance transmise. En particulier, les paramètres électriques représentés par la résistance et l'inductance de l'antenne varient en fonction du courant qui circule dans le matériau.

D'un point de vue global, le facteur de qualité d'une antenne HTS et sa fréquence de résonance ne sont plus constants en fonction du niveau du signal <sup>[111,114]</sup>. Cet aspect serait problématique s'il affectait le signal de réception des spins en IRM. Heureusement le faible niveau de signal de la réception garantit qu'il n'en est rien (cf. <sup>[115]</sup> et Chapitre IV). Cependant, ces effets sont observables à l'émission et provoquent une distorsion de la forme de l'impulsion radiofréquence lorsque celle-ci est composée de plusieurs niveaux. En l'absence de découplage effectif de l'antenne, l'intérêt de caractériser les nonlinéarités est donc important pour contrôler de façon satisfaisante la phase d'excitation des spins.

Parmi les méthodes couramment utilisées pour l'étude des nonlinéarités des films supraconducteurs <sup>[114,116]</sup>, une méthode courante consiste à étudier les propriétés d'un résonateur généralement dans le domaine des micro-ondes (hyperfréquence > GHz). Cette technique consiste à mesurer les paramètres de diffusion (paramètres S pour *scattering*) en étudiant la réflexion ou la transmission des ondes au travers d'un ou deux ports de mesure couplés capacitivement au résonateur sur un même substrat <sup>[117]</sup>. Les mesures du facteur de qualité et de la fréquence de résonance sont utilisées pour extraire la résistance et l'impédance de surface du matériau. Des difficultés ont cependant été rapportées récemment par certains auteurs pour réaliser les mesures de facteur de qualité à forte puissance à partir d'une analyse fréquentielle des paramètres S <sup>[114,118]</sup>.

Pour l'étude des nonlinéarités des antennes HTS pour l'IRM, plusieurs tentatives ont été rapportées <sup>[63,110,115,119]</sup>. Cependant, aucune n'est réellement appropriée, s'appuyant soit sur une analyse fréquentielle du facteur de qualité, soit sur une description incomplète de la puissance transmise à l'antenne. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons développé une nouvelle méthode basée sur un couplage au résonateur au moyen d'une sonde de mesure inductive. Cette méthode permet une caractérisation complète des nonlinéarités de l'antenne sans contact, et la boucle de mesure peut être placée à l'extérieur du cryostat. Le principe général est similaire aux autres méthodes avec une extraction basée sur la mesure des paramètres S (ici par réflectométrie) mais cette fois à forte puissance le facteur de qualité est extrait à partir de mesures monofréquentielles dans le domaine temporel. Cette méthode sera présentée au chapitre IV, p166.

## ***F. Apports spécifiques de ce travail de thèse***

Au stade actuel des développements technologiques relatifs aux antennes HTS, nous avons souhaité remédier au problème du découplage des antennes. En effet, si celui-ci était opérationnel, on s'affranchirait de la principale difficulté de quantification liée aux inhomogénéités spatiales. La méthode originale que nous proposons consiste à tirer profit des non linéarités du matériau supraconducteur au moyen d'une géométrie particulière des antennes. Pour mettre en oeuvre cette méthode nous avons cherché à caractériser précisément l'impact des nonlinéarités sur les paramètres qui influencent les performances de l'antenne en imagerie. L'intérêt de cette caractérisation est double, puisqu'en l'absence de découplage efficace, l'antenne HTS est aussi utilisée en émission, impliquant des niveaux de puissance élevés où les effets nonlinéaires sont importants. Leur caractérisation doit donc permettre

d'offrir un outil fiable à la fois pour l'étude de la géométrie appropriée en vue du découplage, et pour ajuster correctement l'angle de basculement pour contrôler la phase d'excitation lorsque l'antenne HTS est utilisée à l'émission. Ces deux points doivent permettre d'optimiser la pondération  $T_1$  sur image.

Dans le but d'optimiser les performances des antennes en imagerie et de fiabiliser la quantification des mesures, un travail complet d'implémentation des antennes sur un imageur clinique a été réalisé et est présenté dans le Chapitre IV. A ce titre, une nouvelle méthode de couplage de l'antenne durant la phase d'émission est étudiée et mise en œuvre. Elle permet une utilisation des antennes dans un imageur clinique sans connectique particulière sur le circuit d'émission.

La phase de réception est également traitée avec l'étude et l'optimisation du couplage de l'antenne vers un préamplificateur faible bruit. Cette étude répond à certaines interrogations posées lors d'un précédent travail de thèse <sup>[85]</sup> sur les variations du bruit observées sur les images. La bande passante allouée par l'utilisation d'une antenne HTS est en effet étroite et le RSB peut être dégradé en bordure des images. L'étude menée intègre un modèle complet de préamplificateur et présente des outils particulièrement appropriés pour mesurer et prédire les performances de la chaîne de réception complète.

Ces différentes voies de recherches ont été le point de départ du travail de cette thèse d'un point de vue instrumental avec pour principal objectif de favoriser la quantification en maîtrisant au mieux les paramètres qui déterminent le signal et le contraste en imagerie.

Enfin, à la lumière du potentiel des antennes supraconductrices pour l'imagerie du petit animal, leur utilisation dans le contexte de l'imagerie moléculaire par IRM, pour laquelle un important gain en sensibilité est nécessaire, semble tout à fait prometteuse. L'utilisation d'une antenne HTS pour l'imagerie moléculaire est présentée au Chapitre V.

Sur les régions périphériques du petit animal (profondeur < 1cm), ce type d'antenne permet de se maintenir dans le régime où les pertes de l'échantillon sont dominantes jusqu'à des faibles valeurs de champ (> ~ 0,1 T). Dans ce régime en particulier, l'intérêt du haut champ est à discuter selon les applications. La perte d'efficacité des produits de contraste macromoléculaires (tel qu'un produit en liaison avec une cible) au delà de 0,5 T (cf. Figure I-5) pose la question de leur utilité à haut champ, l'utilisation d'un détecteur optimisé à champ intermédiaire pourrait s'avérer préférable.



### **III. Chapitre III :**

## **Etude de l'efficacité des Agents de Contraste paramagnétiques en fonction du champ magnétique directeur**

L'objet de ce chapitre est d'étudier l'efficacité d'un Agent de Contraste, en terme de Rapport Contraste sur Bruit obtenu sur l'image finale, en fonction de l'intensité du champ magnétique directeur de l'appareil, à partir de son profil NMRD. Cette étude a pour objet de répondre à la problématique de l'accroissement du champ magnétique, largement préconisé dans la littérature pour accroître la sensibilité de détection en imagerie moléculaire. Nous nous sommes focalisés dans ce travail sur le contraste- $T_1$  qui demeure le contraste de choix pour les AC paramagnétiques.

En raison de l'accroissement de la polarisation des spins avec le champ magnétique directeur (voir annexe, p221), le RSB augmente avec le champ magnétique. Cependant, en terme de contraste il convient de faire le bilan de la variation des temps de relaxation avec le champ, conjointement à cet accroissement de RSB, pour étudier la variation de RCB qui est le paramètre pertinent du point de vue de la détectabilité des AC. La chute de la relaxivité longitudinale de certains AC au delà de 20-30 MHz (complexes macromoléculaires) pose en effet la question de leur efficacité pour les hautes intensités de champ. En imagerie de ciblage plus particulièrement, il a été mis en évidence que l'association d'un AC fonctionnalisé avec sa cible en modifie le profil d'efficacité (NMRD), en raison d'un ralentissement des mouvements du complexe. Cela conduit généralement à un profil du même type que pour un AC macromoléculaire<sup>[120,121]</sup>. Sur les bases d'une approche transversale de l'étude de la formation du signal obtenu par IRM, on cherche donc à répondre à la question suivante : le haut champ est-il incontournable pour l'imagerie moléculaire réalisée au moyen d'AC paramagnétiques ?

Enfin, un autre aspect plus pragmatique dans le cadre de cette thèse consiste à choisir la valeur de champ la plus appropriée parmi les différents appareils dont nous disposons au laboratoire d'Orsay (0,1 T, 1,5 T et 4,7 T) et au centre de recherche de l'entreprise Guerbet (2,35 T), pour tenter de réaliser la preuve de concept par imagerie de la fixation spécifique d'AC de nouvelle génération.

## **A. Étude par simulation**

La problématique étant ainsi posée, nous nous intéressons à la variation du contraste entre deux compartiments de propriétés relaxométriques différentes, en fonction de l'intensité du champ magnétique directeur<sup>10</sup>. Pour les raisons évoquées dans le premier chapitre, nous étudierons le rapport contraste sur bruit, normalisé par unité de volume et de temps d'acquisition. La philosophie de base consiste à s'appuyer sur la fonction d'entrée en terme de contraste (à savoir les profils NMRD des tissus et de l'AC présents dans l'un ou l'autre des compartiments), pour calculer le contraste obtenu sur l'image final en fonction du champ magnétique directeur, en utilisant les modèles de relaxation et de sensibilité détaillés précédemment. De multiples paramètres, correspondant aux modèles de relaxivité et de sensibilité introduits dans le Chapitre I, entrent en jeu dans cette simulation. Nous détaillons ici la méthode utilisée pour ce calcul et présentons les résultats obtenus pour plusieurs AC représentatifs des différentes catégories développées par la société Guerbet.

### **1. Méthode**

#### **a) Hypothèses et modèles**

On considère les différents paramètres qui gouvernent la prise de contraste sur l'image finale obtenue par IRM. A ce titre, nous nous affranchissons des limites techniques qui pourraient avoir un impact sur la sensibilité de détection mais qui n'ont pas d'influence sur le contraste ; ainsi on suppose que l'antenne de détection et la chaîne d'instrumentation sont idéales (i.e. sans pertes). Autrement dit, on se place dans le cas du RSB intrinsèque ou le bruit des tissus est dominant. C'est un aspect important dans la mesure où cela établit une dépendance particulière du RSB en fonction du champ magnétique par l'intermédiaire de la résistance équivalente de pertes :  $R_{eq} = R_E \propto B_0^2$ . D'après cette hypothèse, la sensibilité de détection radiofréquence  $S_{RF}$  donnée par l'Eq. [1.26] est indépendante du champ magnétique.

L'intégralité des dépendances du RSB en fonction du champ magnétique est alors contenue dans l'efficacité moyenne de détection EMD (cf. Eq.[1.27]) par le biais de l'aimantation transversale disponible à l'écho et du temps d'observation. L'aimantation transversale disponible à l'écho dépend en effet de façon explicite du champ magnétique

---

<sup>10</sup> On rappelle que les fréquence et pulsation de résonance  $f_0$  et  $\omega_0$  sont directement proportionnelles à  $B_0$ . Ainsi dans les expressions du RSB et du bruit du Chapitre I les dépendances en  $\omega$  sont en réalité des dépendances en  $B_0$  car on travaille à la fréquence de résonance du proton.

d'après la polarisation obtenue à l'équilibre thermique, et de façon implicite via les temps de relaxation qui dépendent du champ magnétique comme nous l'avons vu dans le Chapitre I.

Le cas du temps d'observation n'est pas trivial. En effet, rien n'oblige à priori, de modifier le temps d'observation du signal lorsqu'on modifie le champ magnétique directeur. Le point clef ici est de travailler à qualité d'image constante <sup>[122]</sup>. Celle-ci n'est pas uniquement liée au RSB et à la résolution spatiale accessible. Une qualité d'image constante doit s'entendre également en terme d'intensité d'artefacts présents, c'est-à-dire de déformations plus ou moins intenses qui peuvent empêcher l'interprétation correcte d'une image en terme de diagnostique. Il existe de nombreux types d'artefacts et notre objectif ici n'est pas de tous les recenser. Nous nous intéresserons seulement ici à deux d'entre eux qui peuvent être modulés en jouant sur le temps d'observation : c'est le cas des effets de susceptibilité magnétique et des effets de décalage chimique.

- Décalage chimique : le décalage chimique est un effet dû à l'environnement chimique des protons au sein d'arrangements moléculaires particuliers. Même dans le cas d'un champ magnétique directeur parfaitement uniforme, le champ magnétique « vu » par les protons varie localement à l'échelle moléculaire. Ainsi les noyaux d'hydrogène de molécules différentes seront soumis à un champ magnétique différent, ce qui se traduit en définitive par une fréquence de résonance différente. C'est un aspect fondamental de la technique de spectroscopie par RMN puisque c'est grâce à cet effet qu'on est capable de discriminer les noyaux en résonances en fonction de leur environnement chimique et donc de qualifier les différentes espèces moléculaires en présence. Mais en IRM cet effet pose un problème de localisation puisqu'il interfère avec la technique de codage spatial par la fréquence : deux noyaux de fréquence de résonance différente seront attribués à des pixels différents sur l'image (dans le sens de la lecture) bien qu'ils proviennent du même voxel dans l'échantillon. Le cas de l'eau et la graisse par exemple est le plus connu : le décalage de fréquence de résonance des noyaux d'hydrogène est de 3.35 ppm soit 214 Hz à 1,5T. A partir du temps d'observation (ou équivalentement de la bande passante par pixel), on connaît le nombre de pixel qui séparera ces deux espèces sur l'image. En général, sur les IRM cliniques la bande passante est d'ailleurs exprimée dans les paramètres de séquence directement en terme de décalage eau/graisse en pixel.
- Effets de susceptibilité : la susceptibilité magnétique rend compte de la capacité de la matière à s'aimanter en présence d'un champ magnétique (la susceptibilité étant définie

comme le facteur de proportionnalité entre l'aimantation induite et le champ magnétique). Ainsi un objet de susceptibilité non nulle déformera les lignes de champ magnétique à sa proximité en vertu de la loi de Maxwell :  $\text{div } \mathbf{B} = 0$ . A l'intérieur même de l'objet, tant que la susceptibilité est constante, les lignes de champ ne seront pas déformées ; mais à la proximité d'interfaces entre deux tissus, toute discontinuité de susceptibilité se traduit à nouveau par des distorsions de champ magnétique. En IRM, les effets de susceptibilité jouent un rôle majeur <sup>[123]</sup>, en particulier puisque toute inhomogénéité locale de champ magnétique se traduit pas une perte de signal obtenu par écho de gradient (effet  $T_2^*$ ). Ces pertes de signal sont complexes à modéliser <sup>[124]</sup> car elles dépendent de la forme des interfaces, de la taille des voxels (c'est-à-dire la taille de la région où on intègre ces inhomogénéités) et de la bande passante d'acquisition qui conditionne les effets d'un décalage de fréquence de résonance sur l'image.

Les deux effets détaillés ici étant à mettre en relation avec un décalage de fréquence de résonance (fixé par l'environnement chimique de façon plus ou moins aléatoire), on comprend que l'augmentation de la bande passante permet de les confiner spatialement, et donc de réduire les distorsions sur l'image finale. Ces deux effets augmentent linéairement avec le champ magnétique et sont donc plus importants à haut champ si rien n'est fait pour les éviter. Un moyen de conserver la même intensité d'artefacts est donc d'augmenter également linéairement la bande passante par pixel avec le champ magnétique <sup>[122,125]</sup> : les effets sont alors limités au même nombre de pixels, indépendamment du champ utilisé, et la qualité d'image est conservée. C'est le modèle que l'on adopte ici :  $1/t_{\text{obs}} = \text{BP}_{/\text{pixel}} \propto B_0$ .

Pour les fonctions d'entrée du contraste (i.e. variations de  $T_1$  et  $T_2$  en champ), on utilise les profils NMRD sous leur forme analytique, issus d'ajustements réalisés sur des jeux de données expérimentales. On se place dans l'approximation du régime d'échange rapide (FXL) <sup>[26]</sup>, c'est-à-dire que dans chacun des deux compartiments théoriques étudiés, la relaxation est décrite par deux uniques temps  $T_1$  et  $T_2$  (i.e. relaxation mono exponentielle). Nous nous plaçons ici dans un cas simplifié où la décroissance due aux inhomogénéités locales de champ magnétique n'est pas prise en compte (i.e. pas de modèle  $T_2^*$ ). La simulation développée dans le cadre de cette thèse permet de prendre en compte la perte de signal due à la relaxation transversale  $T_2$ . Cependant, comme nous nous intéressons à l'effet  $T_1$  des agents paramagnétiques, celle-ci est négligée dans les calculs théoriques présentés ici.

Enfin différentes concentrations de l'AC et de la cible sont prises en compte. Dans le cas d'un produit fonctionnalisé, une partie seulement de la dose injectée se liera sur sa cible, le reste demeurera sous sa forme libre. Le rapport entre les différentes espèces en présence est fixé par la constante d'association de la réaction  $K_A$  (voir annexe). A partir de la concentration des formes libre et liée et des profils NMRD correspondant, on peut calculer la vitesse de relaxation effective dans le compartiment correspondant.

### b) Types d'Agents de Contraste étudiés

On présente dans le Tableau III-1 les différents produits de contraste étudiés dans ce travail, qui correspondent à plusieurs catégories de chélates de Gd :

Produit	Application	Contrasto-phore	Ø nm	Poids moléculaire (kDa)	Cible	Poids moléculaire de la cible (kDa)
Dotarem	Angiographie Oncologie	DOTA	0.9	0.5	×	×
P792	Angiographie	DOTA	5	6.5	×	×
MS-325	Angiographie	DTPA	1	0.95	Human Serum Albumin	> 60
P866	IM Oncologie	2xDOTA	3	9	Folate Binding Protein	> 40
P1169	IM Oncologie	DTPA amide	1	1	Folate Binding Protein	> 40
P947	IM athérosclérose	DOTA	1.1	1.2	Matrix Métaloprotéinase	> 30

*IM : Imagerie Moléculaire*

**Tableau III-1 : Produits de contraste étudiés**

Dans le présent contexte, la particularité des AC spécifiques est que leur profil NMRD est susceptible de changer en présence de la cible. Cette modification a été mise en évidence par plusieurs équipes pour le MS-325 (Vasovist®, Schering) <sup>[120,121]</sup> qui se lie à l'albumine (HSA pour *Human Serum Albumin*). Pour cet AC on dispose ainsi des profils NMRD expérimentaux correspondant au produit libre et au produit partiellement lié, ce qui nous permet de mener l'étude théorique sur des bases solides.

Pour les autres produits spécifiques qui nous intéressent ici (P947, P866, P1169), nous ne disposons que des profils NMRD expérimentaux des produits sous leur forme libre. Il est en effet particulièrement délicat de réaliser des expériences de relaxométrie en présence de certaines cibles biologiques exprimées en très petite quantité par les cellules ou dans les tissus. Une expérience peut être menée directement *in vitro* (par exemple sur culture cellulaire), mais

la relaxation est alors affectée par d'autres mécanismes tels que la compartimentation, et les résultats obtenus ne sont pas généralisables.

Pour conduire notre étude nous nous sommes donc basés sur le profil expérimental de la forme libre et avons supposé un ralentissement du mouvement de rotation du complexe en présence de la cible équivalent à celui rencontré dans le cas du MS-325 (i.e. on a imposé  $\tau_R = 10$  ns pour la forme liée correspondante). Cette hypothèse nous semble appropriée si l'on se réfère au poids moléculaire des différents AC et de leurs cibles respectives. On suppose que plus le complexe est lourd et plus son mouvement est lent. Par ailleurs, « l'effet  $\tau_R$  » (i.e. la présence du pic de relaxivité à champ intermédiaire) est saturé au delà d'une valeur, qui dépend de l'accessibilité à l'eau au produit ( $\tau_M$ ) et du temps de relaxation électronique du spin électronique ( $\tau_{SI}$ ) du complexe paramagnétique. Enfin, le P866 présente à l'état libre (~9kDa) un  $\tau_R$  d'environ 6.7 ns ; c'est-à-dire que le produit est déjà considérablement ralenti au delà d'un poids moléculaire relativement faible par rapport à celui des différentes cibles d'intérêt ici (voir Tableau III-1). Notons, en outre, que dans le cas d'une cible membranaire telle que la FBP (pour *Folate Binding Protein*) la mobilité du complexe sera très certainement réduite d'avantage que dans le cas d'une cible en solution.

Pour ce produit, le P866, l'hypothèse d'un ralentissement des mouvements du complexe conduisant à une valeur de  $\tau_R$  de 10ns induit des variations marginales du profil NMRD : nous n'avons donc pas pris en compte un tel effet. En revanche, pour les deux autres produits, le P947 et le P1169 qui sont très mobiles à l'état libre ( $\tau_R$  de l'ordre 0.1 ns), l'impact d'un ralentissement des mouvements conduisant à un  $\tau_R$  de 10ns se traduit par une modification importante de leur profil NMRD. Nous avons vérifié également que pour ces deux produits une variation de  $\tau_R$  autour de 10ns conduit à des variations marginales du profil, en raison de l'effet de saturation. Ainsi dans ce contexte, il ne faut pas s'arrêter sur la valeur précise de 10 ns pour le temps de corrélation rotationnel, mais simplement considérer que le produit est ralenti par la présence de sa cible.

Les différents profils NMRD de référence utilisés dans ce travail sont présentés ici. L'ajustement ainsi que les paramètres détaillés utilisés dans les modèles de relaxation sont reportés en annexe. L'ajustement du modèle de relaxivité longitudinale (i.e.  $r_1$  - voir Chapitre I, Eq. [1.3] et p21-28) a été réalisé sur les données expérimentales à l'aide du logiciel Fitting 2000 (NMR Lab, Université de Mons-Hainaut, Belgique) et les paramètres retournés ont été utilisés pour calculer les profils de relaxivité transversale correspondants (i.e.  $r_2$ ), ainsi que les

profils des formes liées comme décrit précédemment. Les profils sont donnés ici par rapport à la concentration en atome de Gd (le P866 contient deux atomes de Gd par molécule !)

La Figure III-1 présente les profils NMRD du Gd-DOTA et du P792, deux produits non spécifiques représentatifs des catégories d'agents de faible et de fort poids moléculaire respectivement :

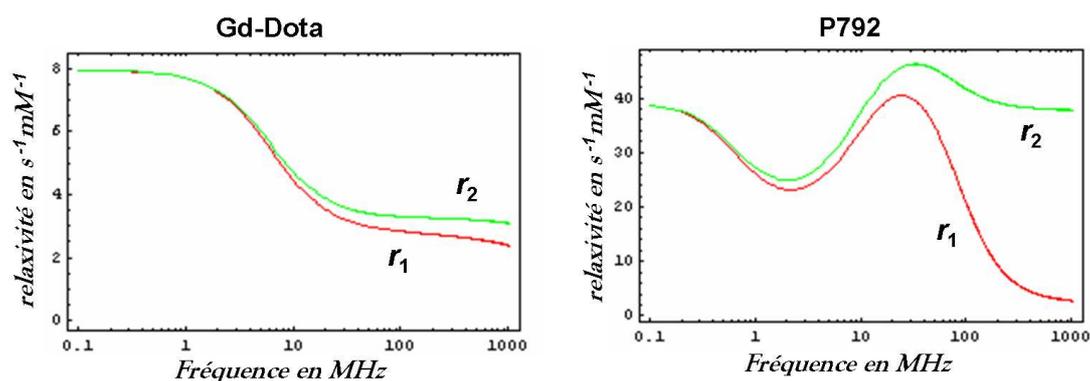


Figure III-1 : Profils NMRD du Gd-DOTA et du P792

La Figure III-2 présente le profil NMRD du P866 qui est un complexe macromoléculaire à l'état libre ( $\tau_R = 6.7\text{ns}$ ). L'hypothèse d'un ralentissement des mouvements du complexe conduisant à une valeur de  $\tau_R$  de 10ns induit des variations marginales du profil NMRD : nous n'avons donc pas pris en compte un tel effet.

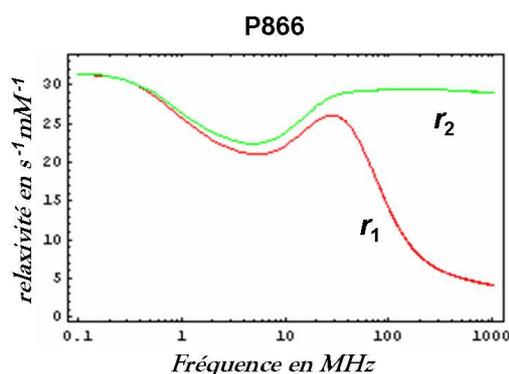


Figure III-2 : Profils NMRD du P866

Enfin les profils NMRD des produits spécifiques mobiles à l'état libre soulignent l'effet du ralentissement du complexe en présence de la cible (Figure III-3 ; à partir de données expérimentales pour le MS-325 et en supposant un ralentissement tel que  $\tau_R = 10\text{ns}$  pour les P947 et P1169).

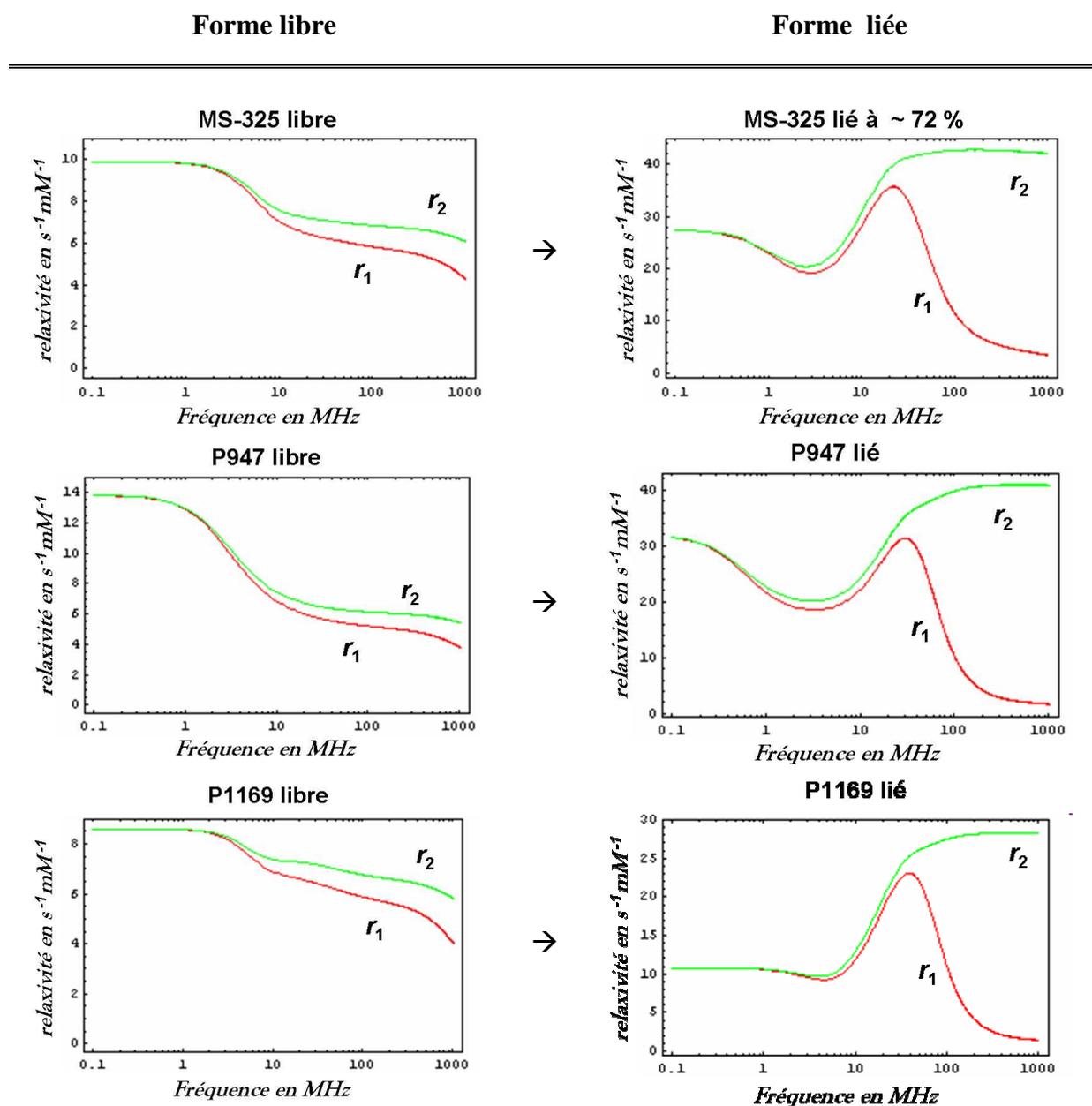


Figure III-3 : Profils NMRD des AC spécifiques MS-325, P1169 et P947

### c) Grandeurs calculées

Tous les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel de calcul analytique Mathématica (Wolfram Research, USA). Les deux compartiments d'intérêt I et II sont décrits par leurs profils NMRD respectifs. Ces deux compartiments sont supposés distincts, c'est-à-dire qu'il n'y

a pas d'échange d'eau entre eux. Selon les différents cas de figure envisagés ici, les compartiments I et II contiennent des espèces différentes, à savoir :

- I) un tissu et II) le même tissu contenant une certaine concentration d'AC.
- I) un tissu exprimant une cible donnée et II) le même tissu contenant une certaine concentration d'AC fonctionnalisé (i.e. AC sous sa forme liée).
- I) un tissu n'exprimant pas de cible contenant une certaine concentration d'AC fonctionnalisé (i.e. AC sous sa forme libre) et II) le « même » tissu exprimant une cible et contenant la même concentration d'AC fonctionnalisé (i.e. AC sous sa forme liée).

La vitesse de relaxation longitudinale  $R_1$  (inverse de  $T_1$ , en  $s^{-1}$ ) est calculée pour chaque compartiment à partir des profils NMRD et des concentrations des espèces présentes. On s'intéresse dans un premier temps au contraste- $T_1$  entre les deux compartiments. C'est en effet la fonction d'entrée en terme de contraste qui conditionnera en définitive le contraste obtenu sur l'image exprimé en RCB. Le contraste- $T_1$  relatif est défini par :  $|T_{1II} - T_{1I}| / (T_{1II} + T_{1I})$

Le calcul du RSB obtenu dans les deux compartiments pour une séquence optimisée nous permet de calculer le RCB défini par :  $RCB = RSB_{II} - RSB_I$ . Enfin le RCB relatif sera également dérivé afin de permettre une comparaison directe pour les différentes intensités de champ ; il est défini par  $RCB\% = 100(RSB_{II} - RSB_I) / (RSB_{II} + RSB_I)$ ,

## d) Séquence utilisée

### (1) Choix du type de séquence

La pondération du contraste sur l'image dépend de la séquence choisie et des paramètres associés par l'intermédiaire de l'aimantation transversale disponible à l'écho. Ici nous choisissons la séquence la plus efficace pour une pondération  $T_1$  en terme de RSB par unité de temps. Le choix se porte donc sur les séquences d'imagerie rapide ( $t_R \ll T_1$ ) qui sont plus efficaces de ce point de vue que les séquences à temps de répétition long : pour un temps d'acquisition disponible donné, on peut alors moyenniser le signal recueilli sur plusieurs cycles d'acquisition et on obtient alors un meilleur RSB qu'avec un temps de répétition long. On ne considère pas ici d'éventuels effets synergiques entre les contrastes  $T_1$  et  $T_2$  ; on cherche donc à s'affranchir complètement des effets  $T_2$  ou  $T_2^*$  qui s'opposent au contraste positif résultant du raccourcissement du  $T_1$  en présence de l'AC. Dans ce contexte une meilleure pondération  $T_1$  de

l'image est obtenue pour les séquences de type écho de gradient <sup>[126]</sup> qui conduisent à un contraste  $T_1$  optimal lorsque le temps d'écho est suffisamment court et l'angle de basculement judicieusement choisi.

Pour optimiser la pondération  $T_1$  dans ces conditions (i.e. à  $t_R$  court), il est nécessaire d'utiliser une séquence avec destruction de l'aimantation longitudinale entre chaque répétition (SPGR : spoiled gradient echo). Cela permet d'éviter qu'une pondération  $T_2$  supplémentaire vienne perturber la pondération  $T_1$  souhaitée<sup>11</sup>. Pour ce type de séquence l'aimantation disponible au moment de l'écho est donnée par<sup>12</sup> :

$$M_t = M_0 \sin \alpha \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos \alpha} e^{-t_E/T_2^*} \quad \text{avec} \quad E_1 = \exp(-t_R/T_1) \quad [3.1]$$

En substituant cette expression dans l'Eq. [1.25] on obtient la dépendance globale du RSB normalisé en fonction des temps de relaxation et des paramètres d'imagerie pour ce type de séquence. Pour chaque valeur de champ magnétique, on cherche alors la combinaison des paramètres d'imagerie qui maximise le RCBn.

## (2) *Optimisation des paramètres d'imagerie*

### **Angle de basculement et temps de répétition :**

L'optimisation de l'angle de basculement est couplée à celle du temps de répétition. On s'intéresse dans un premier temps au RSBn. Il est maximal pour une valeur d'angle de basculement qui dépend du rapport  $t_R/T_1$ , l'angle de Ernst <sup>[127]</sup> :

$$\alpha_{Ernst} = \cos^{-1}(E_1) \quad [3.2]$$

Si pour une valeur de  $T_1$  fixée on étudie comment varie le RSBn obtenu à l'angle de Ernst en fonction de  $t_R$  on constate qu'il est maximal lorsque  $t_R \rightarrow 0$  <sup>[127]</sup>. Mais cet optimum est

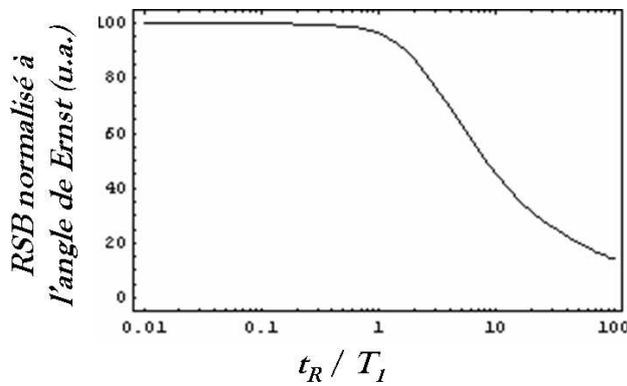
---

<sup>11</sup> Si l'aimantation transversale n'est pas nulle au moment de l'excitation, ce qui se produit dans le cas d'excitations successives répétées avec un temps de répétition  $t_R < T_2^*$ , une partie de cette aimantation est basculée sur l'axe longitudinal et y est « stockée » jusqu'à l'excitation suivante où elle sera à nouveau basculée dans le plan transversal. Cet effet introduit donc une pondération  $T_2^*$  supplémentaire sur l'aimantation disponible à l'écho.

<sup>12</sup> D'un point de vue analytique, une séquence d'écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale est équivalente à une séquence d'écho de gradient classique pour laquelle  $t_R > 3 T_2^*$ .

particulièrement plat comme le montre la Figure III-4: pour  $t_R = T_1$  la perte de signal ne dépasse pas 4% par rapport au maximum théorique et seulement 1% pour  $t_R = T_1/2$ .

En pratique, le temps de répétition minimum est limité par le temps d'observation du signal, mais également par les temps « morts » de la séquence, consacrés à l'impulsion RF et à l'application des gradients d'imagerie. Ainsi, en deçà d'une certaine valeur, le fait de diminuer  $t_R$  implique nécessairement de diminuer  $t_{obs}$  ce qui conduit à une perte de sensibilité de détection<sup>[41]</sup> qui n'est pas représentée sur la figure ici. Il convient donc de choisir un temps de répétition suffisamment faible, situé sur le plateau d'efficacité maximale de la séquence, sans avoir à jouer si possible sur le temps d'observation.



**Figure III-4 : RSBn en fonction du  $t_R$**

L'efficacité de la séquence augmente à  $t_R$  court en terme de RSB par unité de temps. Ici le temps d'observation est constant pour toute la gamme de  $t_R$  explorée. Il est plus efficace de répéter la séquence plusieurs fois à  $t_R$  court que de la réaliser avec un long  $t_R$ . La présence du plateau pour les  $t_R < T_1$ , atteste qu'en première approximation  $M_t \propto \sqrt{t_R}$  pour les  $t_R$  courts.

En terme de contraste, il existe également une valeur d'angle  $\alpha_{opt}$  pour laquelle le RCBn est maximal. De façon analogue au cas du signal, cette valeur d'angle dépend des deux rapports  $t_R/T_1^I$  et  $t_R/T_1^{II}$  pour les deux compartiments ainsi que du temps d'écho et des  $T_2^*$  correspondants. La formulation analytique de  $\alpha_{opt}$  dans le cas général, bien que particulièrement complexe, peut être calculée à l'aide du logiciel de calcul formel Mathematica ; on ne la rapporte pas ici en raison de sa grande complexité. Dans le cas où les effets  $T_2^*$  sont identiques pour les deux compartiments (c'est le cas à très faibles  $t_E$ ), on obtient une expression simple:

$$\alpha_{opt} = \cos^{-1} \left[ \frac{E_1^I + E_1^{II} - 2(1 + E_1^I E_1^{II}) + \sqrt{(E_1^I - E_1^{II})^2 + 4(1 - (E_1^I)^2)(1 - (E_1^{II})^2)}}{2(E_1^I E_1^{II} - E_1^I - E_1^{II})} \right] \quad [3.3]$$

Où,  $E_1^I = \exp(-t_R/T_1^I)$  et  $E_1^{II} = \exp(-t_R/T_1^{II})$  correspondent aux deux compartiments en question. Le comportement du RCBn à l'angle optimal en fonction du  $t_R$  est similaire à celui du RSBn avec un optimum plat pour  $t_R \rightarrow 0$ . La perte d'efficacité pour un  $t_R$  donné dépend des

valeurs de  $T_1$  dans les deux compartiments. Notons simplement que de façon analogue au cas précédent, on aura une bonne efficacité dès que  $t_R$  est inférieur au plus petit des  $T_1$  mis en jeux ; diminuer  $t_R$  en deçà de ce seuil n'amènera qu'un gain marginal de RSBn. En pratique, les valeurs de  $T_1$  sont en général supérieures à plusieurs dizaines de ms, et il est tout a fait possible de se placer dans des conditions favorables de  $t_R$  tout en conservant le temps d'observation fixé d'après d'autres contraintes.

### **Temps d'écho :**

L'optimisation du temps d'écho est triviale pour l'étude du contraste en  $T_1$  en l'absence d'effets synergiques  $T_1$  et  $T_2$ . On cherche à s'affranchir des effets  $T_2$  et  $T_2^*$  occasionnant une perte de signal qui s'oppose à la pondération souhaitée. Autrement dit, on ne souhaite pas pondérer la séquence en  $T_2$ . La valeur de  $t_E$  optimale est donc 0, bien évidemment impossible à réaliser en pratique. Pour fixer les idées, notons que pour  $t_E = T_2^*/10$  on perd 10% de signal et que pour  $t_E = T_2^*/20$  cette perte est limitée à 5%.

### **Temps d'observation et bande passante :**

De façon générale, il est souhaitable que le temps d'observation soit petit devant le temps de relaxation transversal  $T_2^*$ . Dans le cas contraire un terme de filtrage supplémentaire <sup>[128]</sup> doit être pris en compte dans l'Eq. [3.1] et l'image obtenue sera moins nette en raison d'un étalement du signal d'un voxel sur ses proches voisins. Mis à part cette limite, si l'on souhaite maximiser la sensibilité de détection (en terme de signal et de contraste), on choisira  $t_{obs}$  le plus grand possible. A contrario si on veut réduire les artefacts de susceptibilité ou de décalage chimique on diminuera  $t_{obs}$ .

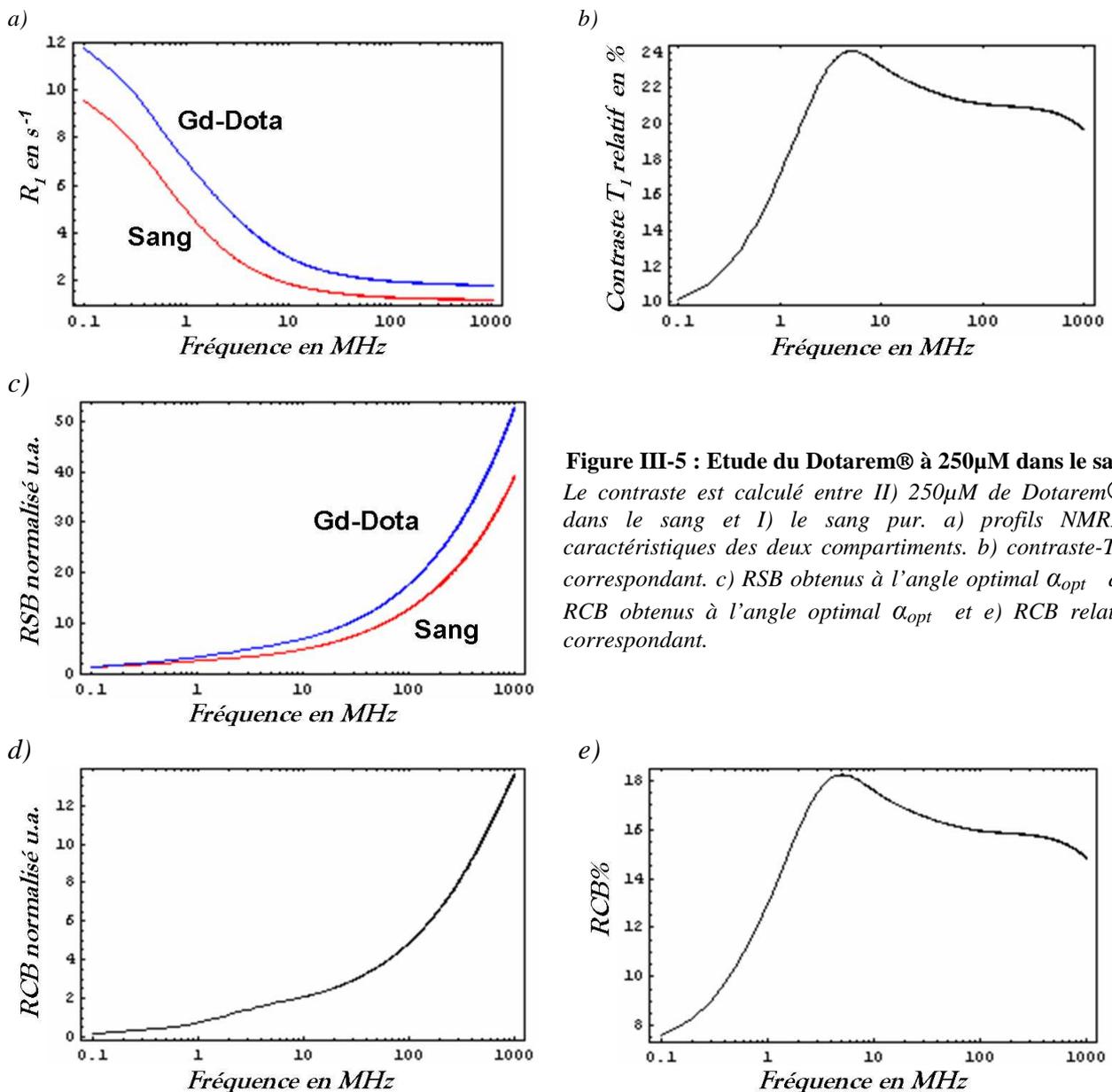
Finalement, l'étude théorique est conduite avec des temps d'écho et de répétition idéalement courts pour que chaque valeur de champ soit traitée de façon optimale ( $t_R = t_E = 10^{-2}$  ms) et une bande passante totale arbitrairement fixée à 10 kHz par Tesla. Une valeur de sensibilité RF arbitraire a été utilisée, toujours la même pour toutes les configurations étudiées. Ainsi les résultats obtenus en terme de RCB pour les différents produits sont directement comparables.

## 2. Résultats théoriques

### a) Agents de Contraste non spécifiques

On présente ici les résultats obtenus pour les deux AC non spécifiques représentatifs des produits de faible et fort poids moléculaire. Les deux produits sont étudiés dans le sang pour deux valeurs de concentration : une concentration typique de  $250\mu\text{M}$  et une concentration de  $10\mu\text{M}$  proche de la limite de détectabilité reconnue aujourd'hui en IRM.

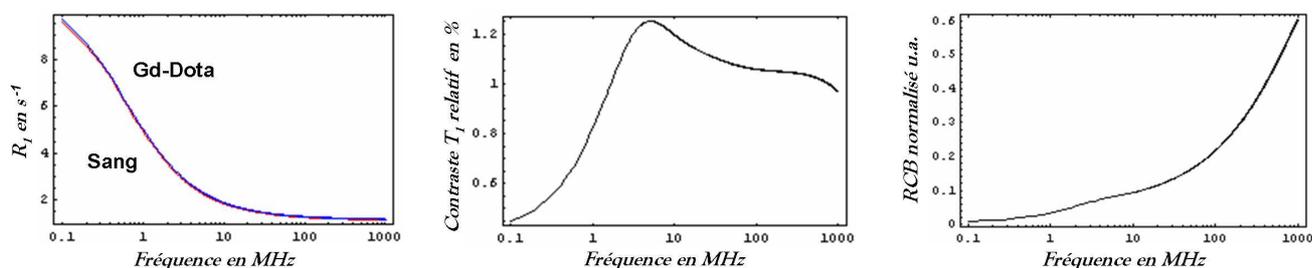
AC de faible poids moléculaire tel que le Dotarem® :



**Figure III-5 : Etude du Dotarem® à  $250\mu\text{M}$  dans le sang**  
 Le contraste est calculé entre II)  $250\mu\text{M}$  de Dotarem® dans le sang et I) le sang pur. a) profils NMRD caractéristiques des deux compartiments. b) contraste- $T_1$  correspondant. c) RSB obtenus à l'angle optimal  $\alpha_{opt}$  d) RCB obtenus à l'angle optimal  $\alpha_{opt}$  et e) RCB relatif correspondant.

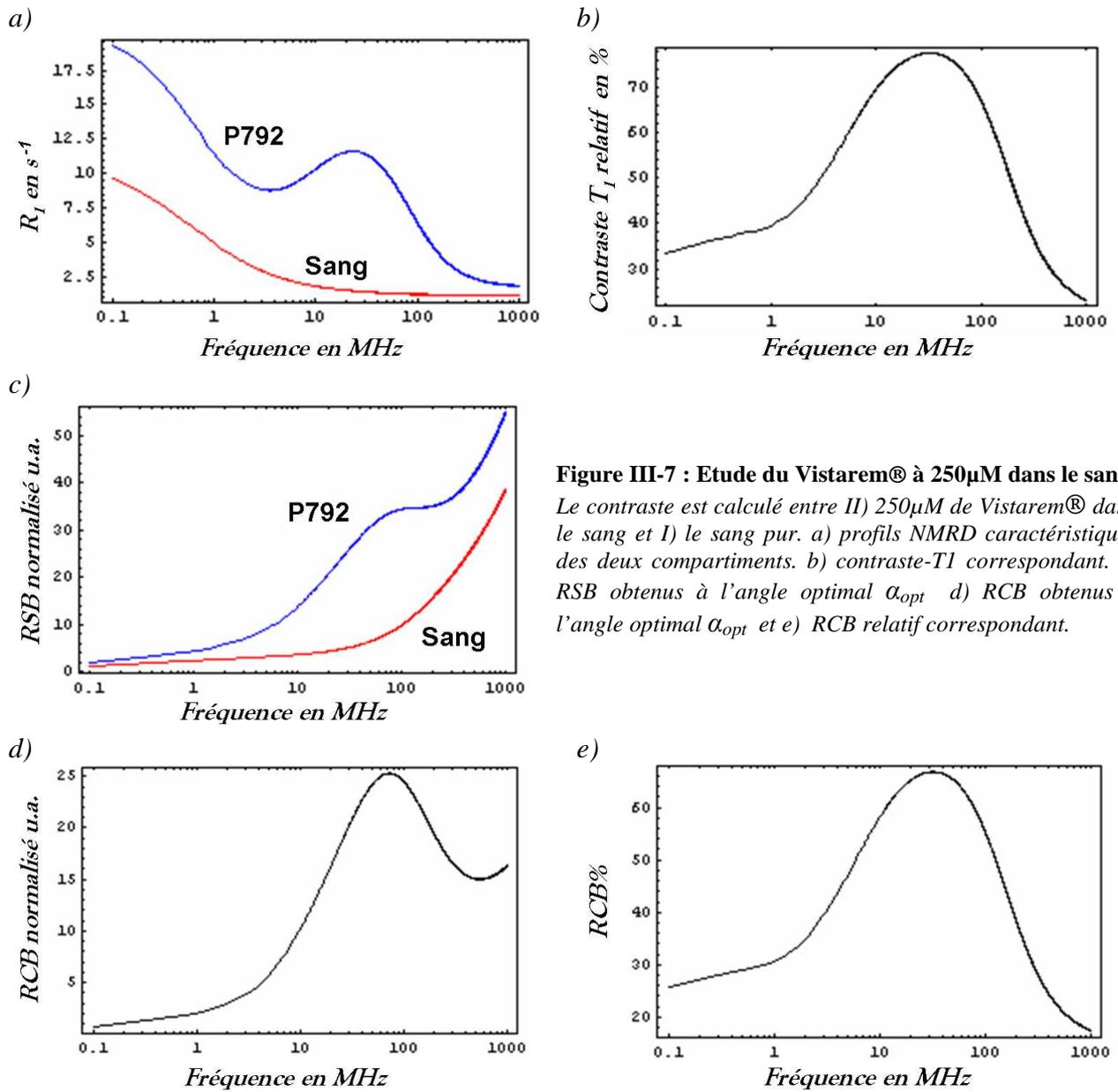
Comme l'attestent les Figure III-5 et Figure III-6, pour le type de profil NMRD caractéristique des petits chélates aux mouvements rapides, c'est-à-dire qui exhibe une décroissance monotone de l'efficacité du produit avec le champ, le RCB augmente de façon continue avec le champ magnétique. La tendance est la même pour les deux concentrations étudiées.

Par ailleurs, on note que le contraste obtenu théoriquement sur l'image est fidèle au contraste source comme l'atteste la correspondance entre la courbe décrivant le contraste relatif (RSB%) et la courbe du contraste- $T_1$  (cf. Figure III-5 et Figure III-7)



**Figure III-6: Etude du Dotarem® à 10µM dans le sang**

**AC macromoléculaire tel que le Vistarem® :**



**Figure III-7 : Etude du Vistarem® à 250µM dans le sang**  
 Le contraste est calculé entre II) 250µM de Vistarem® dans le sang et I) le sang pur. a) profils NMRD caractéristiques des deux compartiments. b) contraste- $T_1$  correspondant. c) RSB obtenus à l'angle optimal  $\alpha_{opt}$  d) RCB obtenus à l'angle optimal  $\alpha_{opt}$  et e) RCB relatif correspondant.

Pour les complexes macromoléculaires le pic de relaxivité à champ intermédiaire se traduit par un optimum local en terme de RCB autour de 1 T comme le montre la Figure III-7. Cet optimum est plus prononcé pour les faibles concentrations d'AC (Figure III-8). Cette variation en fonction de la concentration est à mettre en relation avec le pic de contraste  $T_1$  qui est plus prononcé pour les faibles concentrations.

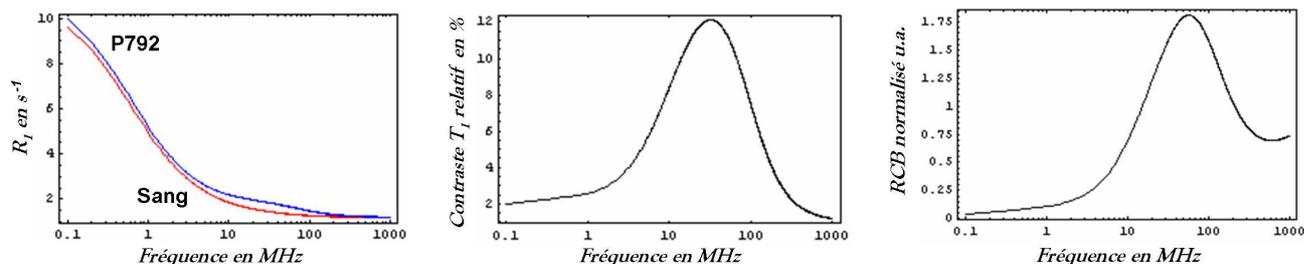


Figure III-8 : Etude du Vistarem® à 10 $\mu$ M dans le sang

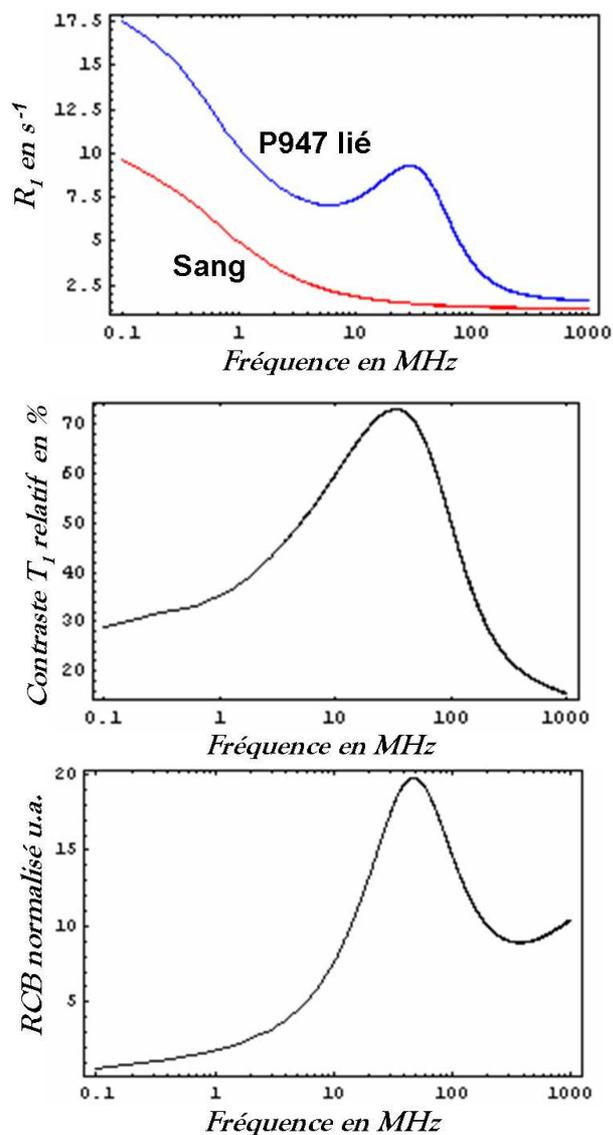
### b) Agents de Contraste spécifiques

En raison du nombre important de cas étudiés, les résultats sont présentés ici sous une forme plus synthétique. Le P947 spécifique d'une cible exprimée dans l'interstitium des plaques d'athéromes vulnérables est étudié dans le sang. Les AC P866 et P1169 ciblant la FBP exprimée par la majorité des tumeurs, sont étudiés dans un environnement de profil NMRD correspondant au muscle squelettique de rat<sup>13</sup>. Chaque produit est étudié en présence et en l'absence de sa cible pour deux valeurs de concentration (10 $\mu$ M et 250 $\mu$ M). On rappelle que pour le P866 les profils NMRD correspondant aux formes libre et liée doivent être proches en raison de la saturation de l'effet de ralentissement du complexe, ainsi les deux formes sont traitées conjointement. Les résultats sont présentés sur les Figure III-9 à Figure III-13.

L'efficacité de la forme liée sur le RCB présente un optimum à champ intermédiaire analogue au cas d'un AC macromoléculaire non spécifique, à mettre en relation avec le pic de contraste  $T_1$ . On constate que plus ce dernier est accentué et plus l'optimum en terme de RCB sera prononcé. L'optimum de RCB est ainsi plus marqué pour les faibles concentrations de produit. Comme attendu l'inversion d'efficacité relative des formes libres et liées se traduit par une inversion de contraste entre les deux populations sur le contraste image final (partie droite des figures).

<sup>13</sup> Pour tester l'influence du tissu, des simulations dans des environnements différents ont été réalisées et ont conduit à des résultats similaires en terme de RCB. Elles ne sont pas présentées ici.

a) Etude pour les compartiments :  
 II) P947 lié dans le sang ; I) sang



b) Etude pour les compartiments :  
 II) P947 lié dans le sang ; I) P947 libre dans le sang

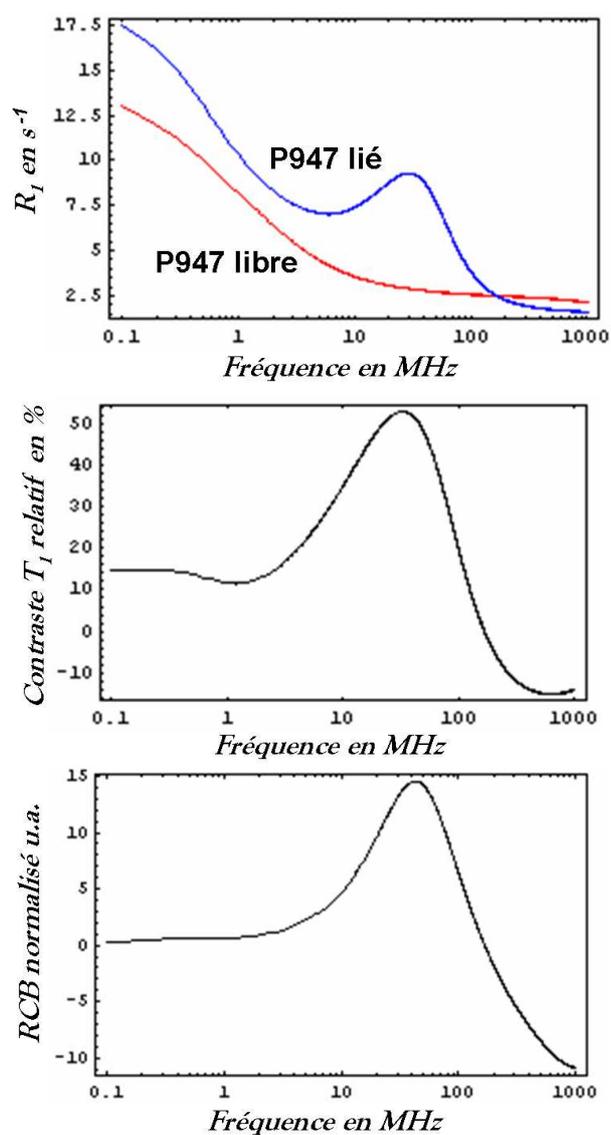
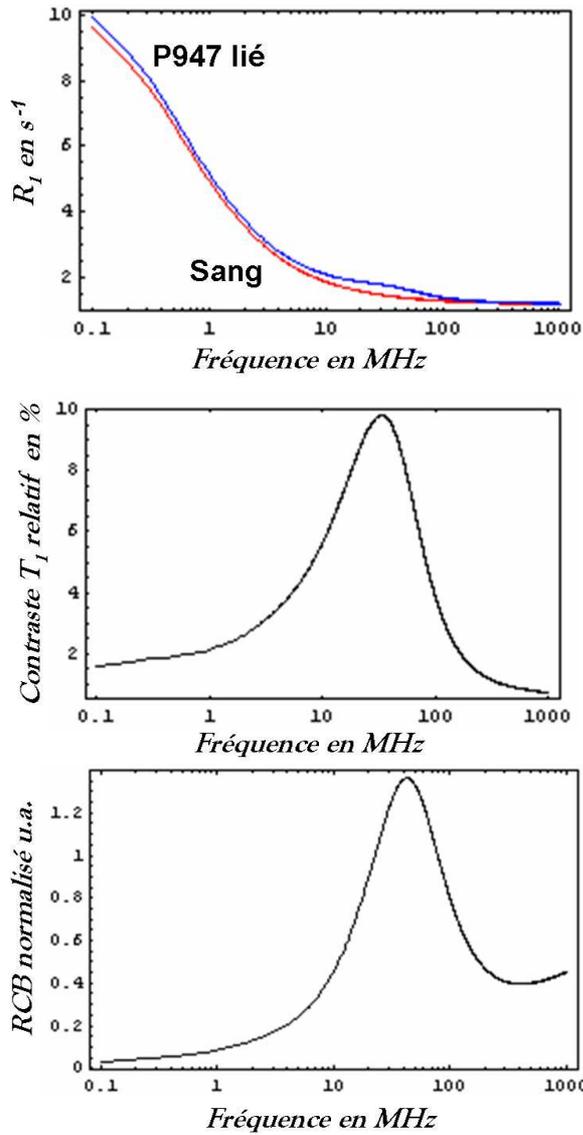


Figure III-9: Etude du P947 à 250 $\mu$ M dans le sang

a) Etude pour les compartiments :  
 II) P947 lié dans le sang ; I) sang



b) Etude pour les compartiments :  
 II) P947 lié dans le sang ; I) P947 libre dans le sang

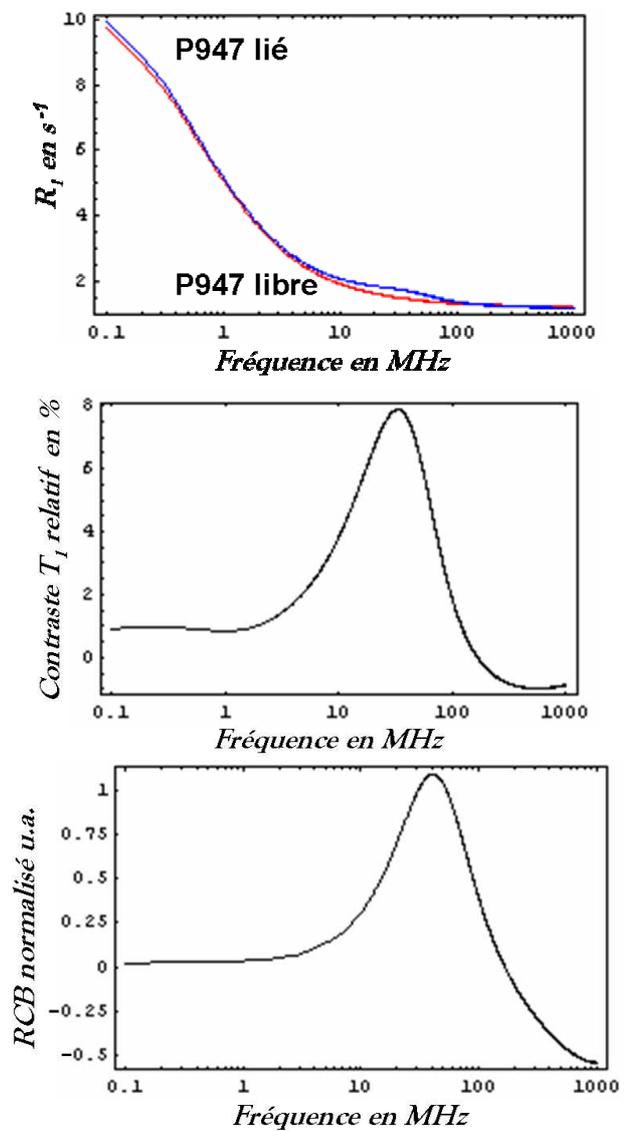
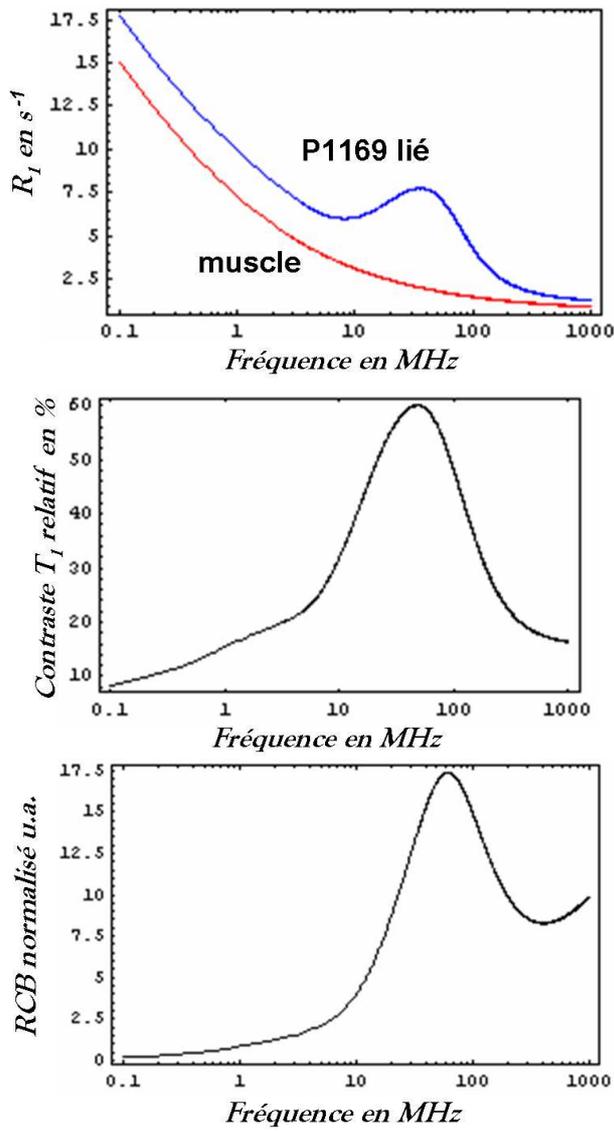


Figure III-10 : Etude du P947 à 10 $\mu$ M dans le sang

a) Etude pour les compartiments :  
 II) P1169 lié dans le muscle ; I) muscle



b) Etude pour les compartiments :  
 II) P1169 lié dans le muscle ;  
 I) P1169 libre dans le muscle

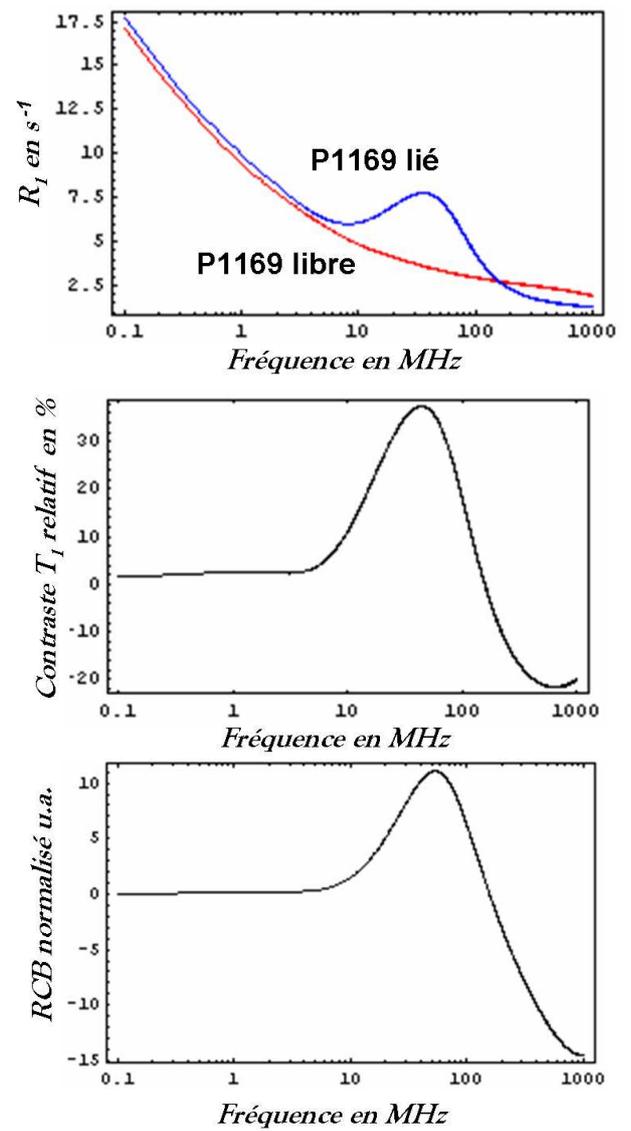
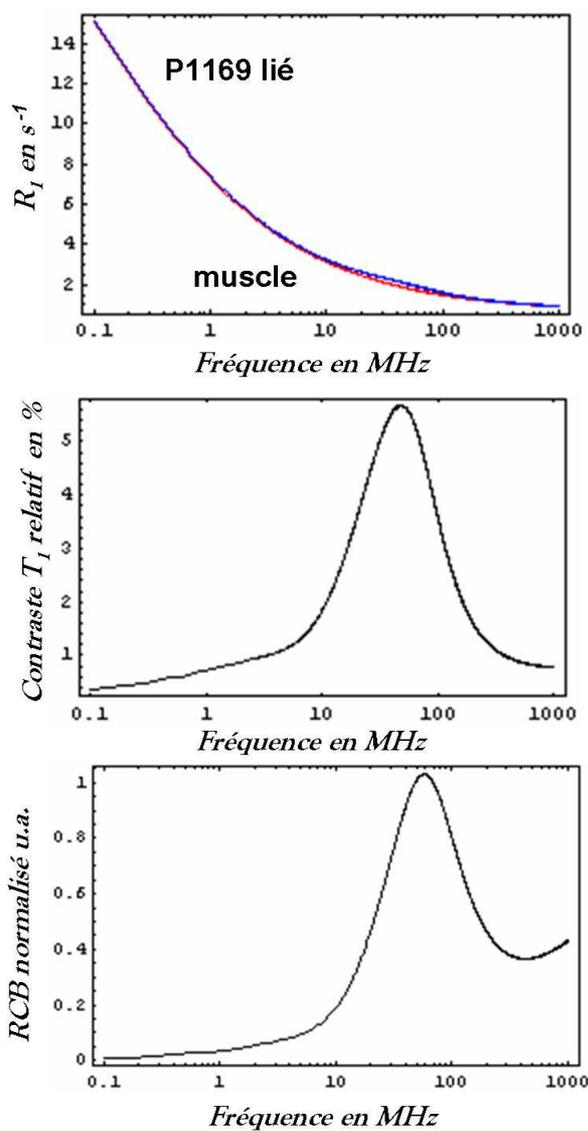


Figure III-11 : Etude du P1169 à 250 $\mu$ M dans le muscle

a) Etude pour les compartiments :  
 II) P1169 lié dans le muscle ; I) muscle



b) Etude pour les compartiments :  
 II) P1169 lié dans le muscle ;  
 I) P1169 libre dans le muscle

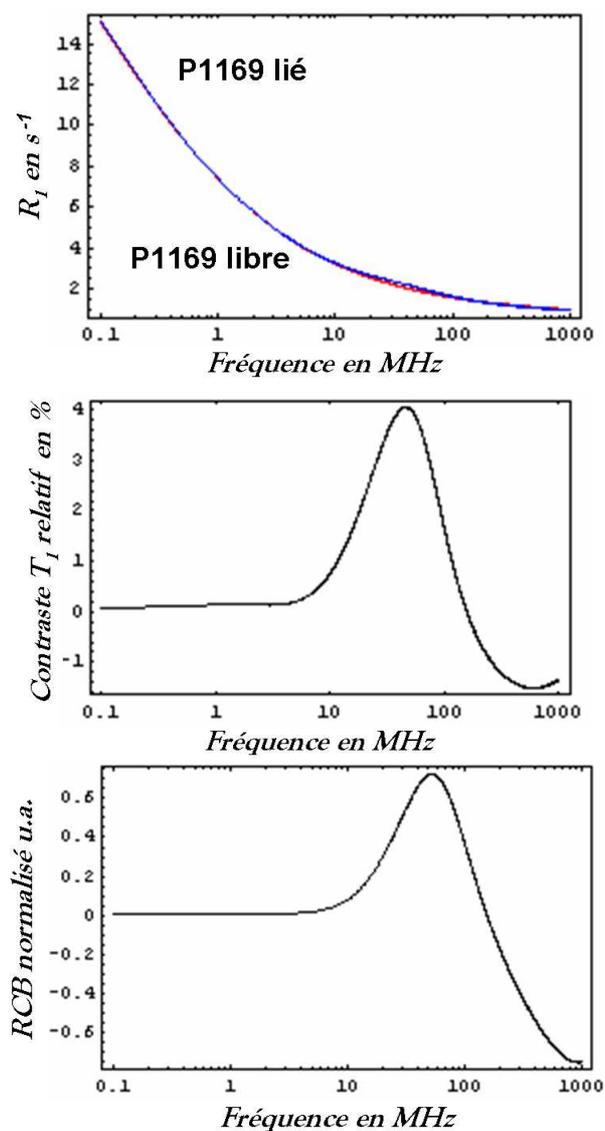


Figure III-12 : Etude du P1169 à 10 $\mu$ M dans le muscle

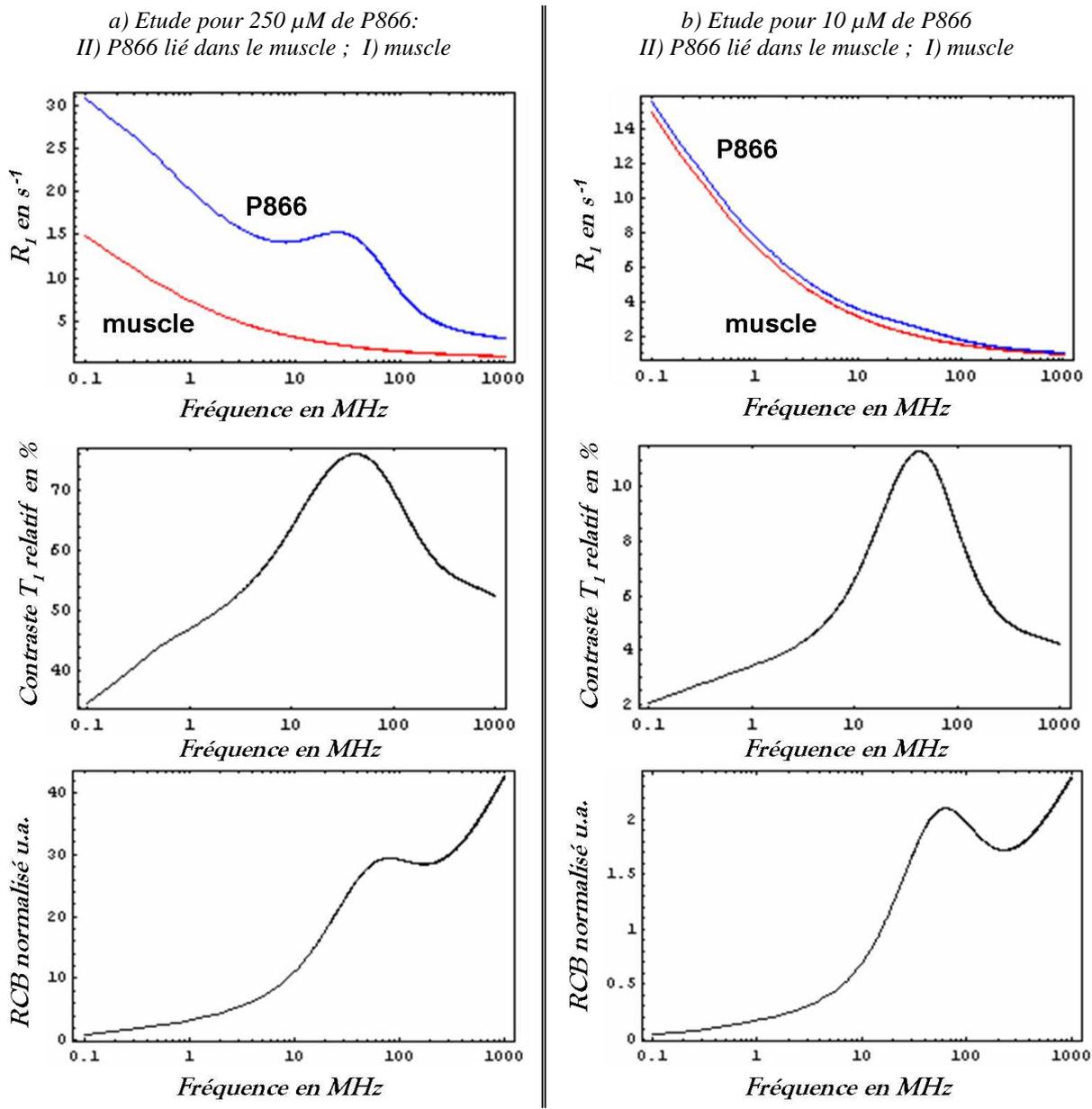


Figure III-13 : Etude du P866 dans le muscle

Le cas du MS-325 est traité plus en profondeur puisqu'on dispose de plus d'informations sur l'effet de son association avec HSA. En particulier la valeur de la constante d'association est estimée à environ  $6.10^3 \text{ M}^{-1}$  [120]. Le produit est étudié en présence de HSA diluée dans l'eau pure. Cela nous permettra de faire le lien avec la validation expérimentale suivante, que nous avons réalisée *in vitro* dans ces conditions.

Pour une concentration de MS-325 de 250  $\mu\text{M}$  dans 600  $\mu\text{M}$  de HSA (concentration physiologique de HSA dans le sang), le produit se trouve lié à 72% avec sa cible [120]. La Figure III-14 montre les résultats obtenus dans ces conditions.

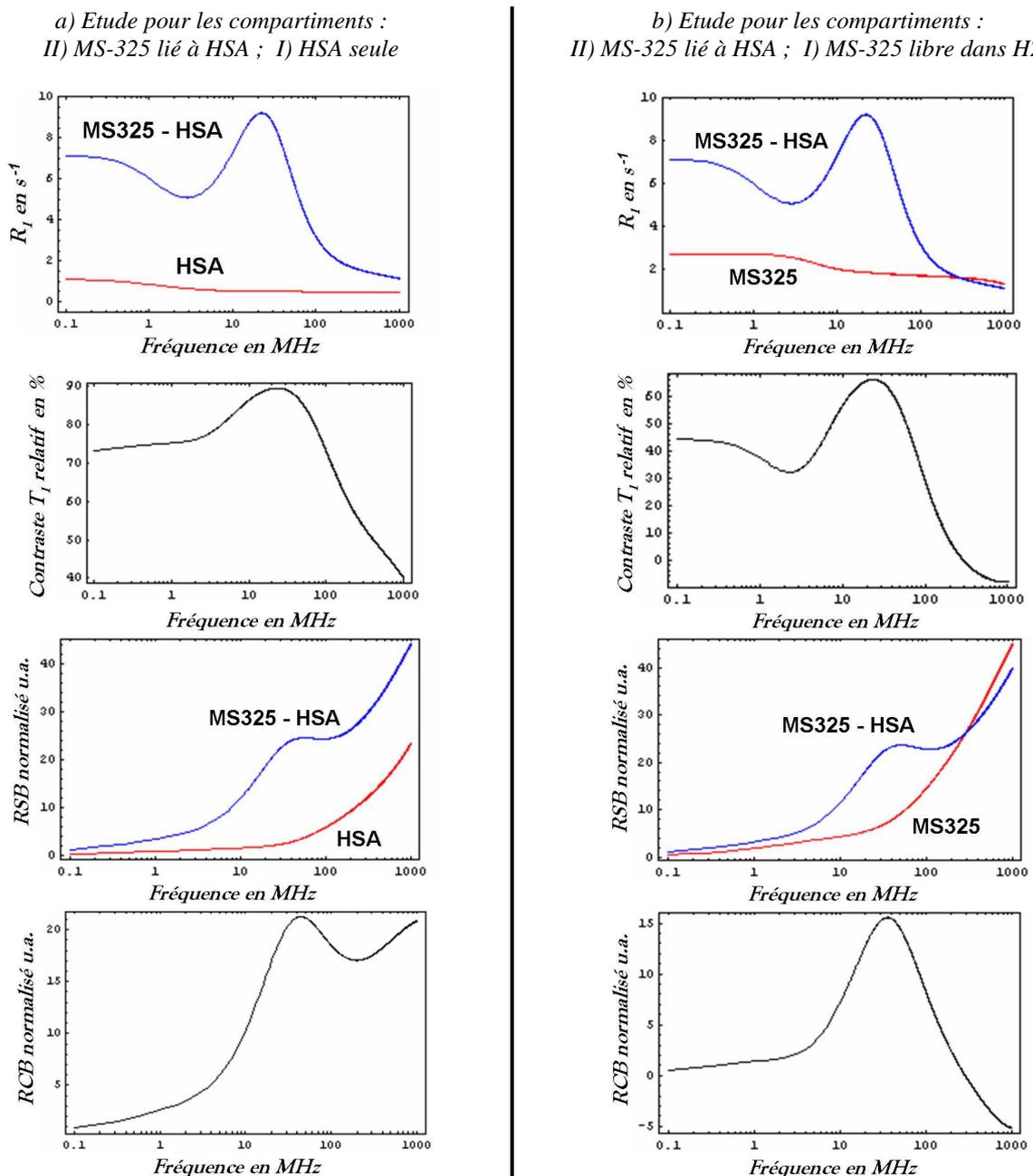
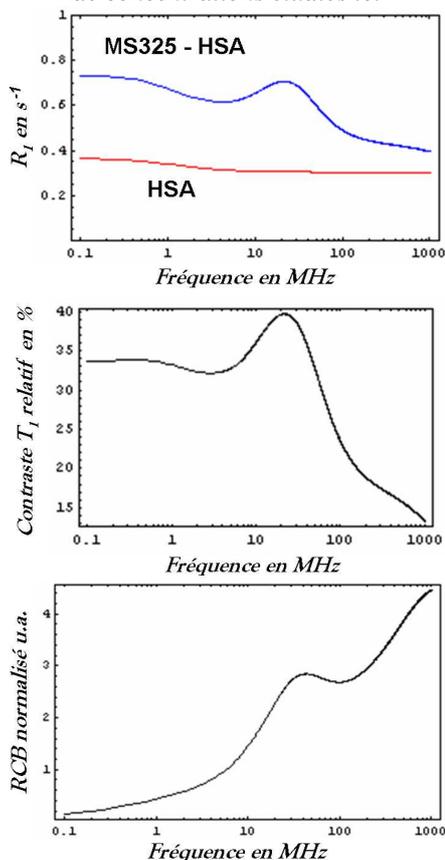


Figure III-14 : Etude du MS-325 à 250  $\mu\text{M}$  dans 600 $\mu\text{M}$  de HSA

### Effet de la constante d'association finie :

Pour étudier le cas de concentrations différentes en produit et en cible, il est nécessaire de prendre en compte le changement de pourcentage des formes libre et liée, dû à la constante d'association finie de la réaction. En particulier, pour de plus faibles concentrations de produit ou de cible que précédemment, la liaison sera moins prononcée. Si l'on considère une réduction d'un ordre de grandeur des concentrations des espèces en présence (MS-325 de 25  $\mu\text{M}$  dans 60  $\mu\text{M}$  de HSA), on obtient environ 24 % seulement de forme liée pour  $K_A = 6.10^3 \text{ M}$ . Le profil NMRD correspondant sera donc nettement moins affecté par l'effet du ralentissement du complexe en présence de la cible, puisqu'il s'agit d'un profil pondéré des profils correspondant aux deux formes, aux mouvements rapides et lents. La Figure III-15 présente les résultats obtenus pour ces valeurs de concentration en ayant pris en compte le changement de proportion liée/libre (a)) et en ayant simplement conservé le profil NMRD de référence obtenu pour 72 % de produit lié (b)). Comme attendu, l'optimum local de RCB est nettement moins prononcé lorsque l'effet de la constante d'association finie est pris en compte, en raison d'une plus faible proportion de produit présent sous sa forme liée.

a)  $K_A$  réaliste : MS-325 lié à 24 % pour les conditions de concentrations étudiés ici



b) Ici le MS-325 est lié à 72 % comme pour le profil NMRD de référence

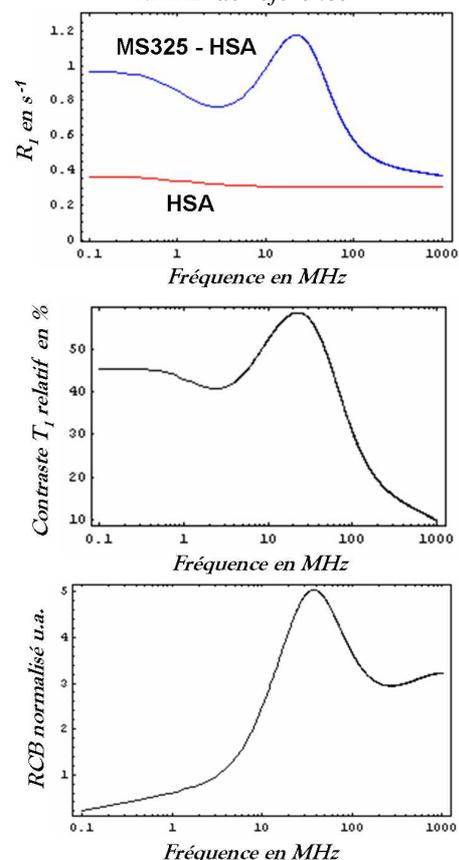
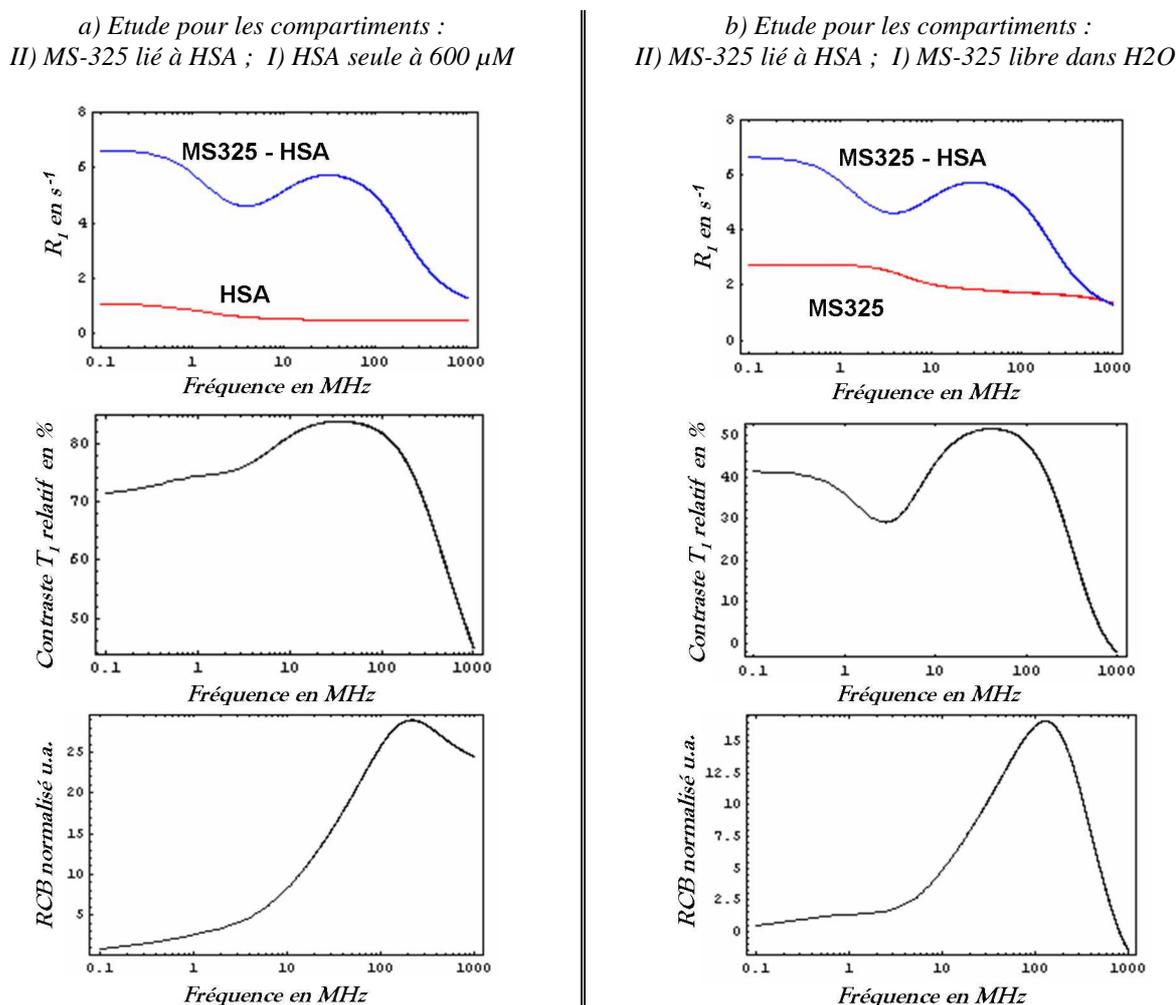


Figure III-15 : Effet de la constante d'association finie

Le contraste est calculé entre II) 25 $\mu\text{M}$  de MS-325 dans 60 $\mu\text{M}$  de HSA et I) 60 $\mu\text{M}$  de HSA seule.

## Effet de la liaison entre l'AC et sa cible :

Enfin, une expérience théorique intéressante consiste à étudier le cas du MS-325 avec une valeur de  $\tau_R$  intermédiaire entre les formes libre et liée. On simule ainsi l'effet qu'aurait un linker<sup>14</sup> trop long ou pas assez rigide sur la relaxation du complexe, conduisant à des mouvements plus rapide de l'agent de contraste. Les résultats sont présentés sur la Figure III-16 pour 250 $\mu$ M de MS-325 lié avec comme seul paramètre changé  $\tau_R = 1$  ns par rapport au profil NMRD de référence pour ce produit lié ; le contraste est également calculé par rapport à la forme libre à la même concentration.



**Figure III-16 : Effet du ligand sur l'efficacité du MS-325**

Ici  $\tau_R = 1$  ns pour le MS325 lié. On simule ainsi l'effet d'une liaison à la cible peu rigide, permettant des mouvements de constante de temps intermédiaire entre les formes libre et fortement liée.

<sup>14</sup> Le linker est la fonction chimique qui permet de lier le contrastopore (le ou les atomes de Gd) et le pharmacophore (le ligand) pour permettre au produit d'être fonctionnalisé.

Ce résultat théorique démontre à nouveau l'existence d'un champ magnétique optimal. Pour autant sa valeur est ici supérieure à celles trouvées dans les autres cas. Cela s'explique par un pic de relaxivité relativement plat suivi d'une décroissance plus lente, caractéristique des valeurs de  $\tau_R$  intermédiaires. Si on compare ces résultats à ceux de la Figure III-14, obtenus pour les mêmes conditions de concentrations mais avec un  $\tau_R$  long imposé par la liaison rigide à la cible, on obtient ici un RCB normalisé (comparaison produit lié VS tissu) d'environ 29 pour un champ magnétique optimal d'environ 5 T (~220 MHz) alors qu'il était de près de 22 pour un champ magnétique optimal de 1T (~40 MHz). Autrement dit, dans le cas présent l'effet d'une liaison plus souple permet de gagner 30 % de sensibilité de détection pour un accroissement du champ d'un facteur 5 ! Par ailleurs la différenciation entre les formes libre et liée est équivalente pour les deux cas traités.

### 3. Discussion

#### **Champ optimal pour détecter la présence de la forme liée :**

Comme attendu, les variations de RCB avec le champ magnétique sont hautement dépendantes des profils NMRD décrivant la relaxation des protons dans les deux compartiments théoriques étudiés. Il n'y a donc pas de comportement unique qui soit généralisable à tout type d'AC et de milieu. De nombreuses simulations ont été réalisées, en changeant notamment le profil NMRD caractéristique des tissus et il apparaît que la tendance en terme de RCB est peu affectée par le type de tissu. Le paramètre clef dans cette étude demeure le profil NMRD de l'AC en question.

Pour les AC de profil NMRD monotone tels que les petits complexes (AC non fonctionnalisés ou petits AC spécifiques en l'absence de la cible), il n'y a pas d'ambiguïté : le RCB s'améliore à haut champ. La perte d'efficacité du produit avec le champ est suffisamment lente pour ne pas contre balancer l'augmentation du RSB en champ.

Pour les AC macromoléculaires qui présentent un pic de relaxivité autour de 20-30 MHz puis une décroissance rapide à plus haut champ, l'impact en terme de RCB se traduit par un optimum local situé le plus souvent à champ intermédiaire (1-1,5 T). La valeur précise du champ optimal dépend des propriétés chimiques de l'AC, des conditions de concentration et de la constante d'association de la réaction qui détermine le pourcentage d'AC libre et lié à sa cible. A ce titre, le ligand et le linker sont importants car ils conditionnent la rigidité de la liaison entre l'AC et sa cible, ce qui a un impact direct sur le degré de mobilité du complexe.

Un gain significatif en RCB pourrait être obtenu avec une liaison souple du contrastophore à sa cible, moyennant cependant une augmentation de champ importante.

De façon générale, lorsque la liaison est rigide, l'optimum local observé autour 50 MHz (soit ~1.2 T pour le proton) est suivi d'une décroissance puis d'une reprise plus ou moins rapide. Si l'association du produit avec sa cible est suffisamment forte ( $K_A$  élevé), en particulier pour les faibles concentrations, alors le RCB obtenu au champ optimal ne sera pas dépassé avant des valeurs de champ particulièrement élevées (de l'ordre du GHz soit plus de 20 T !), c'est-à-dire très loin des champs utilisés en pratique clinique aujourd'hui. Le gain attendu pour ces très hauts champs paraît dérisoire au vu de l'effort de développement nécessaire pour mettre en œuvre l'ensemble des technologies nécessaires. Enfin, on note que pour des concentrations élevées (~1mM, pas montrées ici) ou une constante de réaction faible, l'optimum local est nettement moins prononcé. Un gain peut alors être obtenu à partir de champs plus faibles (typiquement supérieur à 200 MHz soit 4,7 T) mais ce cas de figure est très peu approprié à la problématique de l'imagerie moléculaire où les concentrations en produit et en cible sont faibles.

### **Efficacité relative des formes libre et liée :**

Un point important dans le champ de l'imagerie moléculaire concerne l'efficacité relative de la forme liée par rapport l'AC libre. Il est souhaitable que l'AC soit plus efficace lorsqu'il se lie à sa cible agissant ainsi à la manière d'un AC « intelligent » (*smart agent*) et révélant la présence de la cible par un hypersignal. D'après les profils NMRD des espèces libre et liée, cela se vérifie jusqu'à une certaine intensité de champ au delà de laquelle l'efficacité des deux formes s'inverse. L'intensité de champ à laquelle cela se produit est naturellement sensible aux conditions expérimentales telles que les concentrations des espèces ou la température. La connaissance à priori de l'existence d'une inversion du contraste pour certaines concentrations et à un champ magnétique donné est primordiale. D'un point de vue diagnostique, une telle inversion peut s'avérer critique, puisque une confusion peut apparaître sur l'origine du contraste à attribuer ou non à la présence de la cible. Hormis le choix du champ magnétique directeur le plus approprié, cela doit orienter les choix méthodologiques tels que la dose optimale d'injection ou le temps d'imagerie post-injection.

## **Une comparaison équitable ?**

La limite de validité principale de cette étude est que l'on se place pour chaque intensité de champ magnétique dans des conditions idéales où le bruit par couplage magnétique à l'échantillon est dominant. C'est ici que la taille et le type d'antenne et d'échantillon prennent toute leur importance puisque cela va conditionner la validité de l'hypothèse sur une certaine gamme de champ magnétique. De ce point de vue, les hautes valeurs de champ sont favorisées puisque les pertes de l'échantillon sont plus fortes. A bas champ, une optimisation de l'antenne de réception peut s'avérer nécessaire, en particulier pour de petits échantillons (Figure II-2, p58). L'utilisation d'une antenne supraconductrice pour de petits échantillons conducteurs permet d'étendre vers les bas champs la validité de l'hypothèse tout en bénéficiant d'un RSB accru en raison de la diminution du volume d'échantillon observé. Pour les applications cliniques sur des volumes d'intérêt situés en profondeur, le bruit du patient sera en générale dominant pour la gamme de champ utilisée couramment (> quelques MHz) et une antenne standard à température ambiante : c'est-à-dire que l'hypothèse est en général valide.

## **Type de séquence :**

Le type de séquence utilisé peut également être sujet à discussion. De nombreuses séquences présentent des avantages particuliers, permettant notamment d'accentuer le contraste entre différentes espèces chimiques (e.g. utilisation d'impulsions sélectives, ou annulation du signal correspondant à une valeur particulière de  $T_1$ ), ou de réduire certains artefacts. A ce titre, l'étude ici d'une séquence d'écho de gradient rapide simple doit être considérée comme une référence. Le cas d'une séquence d'écho de spin rapide peut également être soulevé. De façon générale, ce dernier type de séquences n'est pas favorable à une optimisation du RSB par unité de temps, puisqu'une partie non négligeable du temps de la séquence s'oppose à la récupération du signal due à la relaxation  $T_1$  entre deux impulsions successives.

## Modèles :

Enfin les modèles utilisés pour cette étude ont été largement discutés dans la littérature. Certaines limitations ont été soulevées, en particulier :

- dans des conditions réalistes de pharmacocinétique, le régime d'échange d'eau entre les différentes populations de protons qui interagissent avec l'AC, varie dans l'espace et dans le temps <sup>[129,130]</sup>. Si l'échange n'est pas assez rapide, l'effet de l'AC reste limité aux protons de son proche voisinage, impliquant une diminution de relaxivité apparente (on peut parler de « quench de relaxivité»). Dans le cas d'AC subissant une internalisation cellulaire, cet effet s'oppose à l'accroissement de vitesse de relaxation attendu par suite de l'accumulation d'AC dans le compartiment cellulaire <sup>[27,131]</sup>. D'un point de vue théorique, la vitesse de relaxation n'est plus linéaire en fonction de la concentration en AC, et la relaxation n'est plus mono-exponentielle <sup>[26]</sup>.
- l'hypothèse d'un accroissement linéaire de la bande passante en fonction du champ magnétique afin de travailler à qualité d'image constante est en partie basée sur un accroissement linéaire de l'intensité des effets  $T_2^*$  avec les champs. Une telle hypothèse est vérifiée dans le régime de déphasage statique où l'effet de la diffusion des molécules d'eau dans les gradients de champ magnétique peut être négligé <sup>[132]</sup>. Par ailleurs, ces effets dépendent de la taille et de l'orientation de l'échantillon par rapport au champ magnétique statique <sup>[133]</sup>.
- une augmentation de sensibilité à haut champ due à la capacité de filtrage spatial des réseaux d'antennes qui permet de décoder l'information de phase liée à la propagation des ondes RF à l'échelle de la longueur d'onde <sup>[69]</sup>. Naturellement cette technique de décodage de l'information n'est intéressante que dans le cas d'échantillons gros devant la longueur d'onde impliquée ; ce qui en limite le potentiel pour les applications sur le petit animal.
- une petite augmentation de la conductivité des tissus <sup>[33]</sup> en fonction du champ qui réduit ainsi le gain en sensibilité attendu <sup>[125]</sup>.

## **B. Validation expérimentale**

On souhaite démontrer le caractère prédictif de l'étude théorique conduite précédemment. En effet, bien que cette étude soit basée sur des modèles qui ont été validés indépendamment dans la littérature (profils NMRD, dépendance du bruit des tissus, RSB de la séquence SPGR), il est primordial de confronter cette analyse aux contraintes expérimentales pour avoir une vision plus réaliste de sa validité. Afin de contrôler de façon précise les concentrations de l'AC et de la cible mises en jeux, nous avons réalisé les expériences *in vitro* ; on s'affranchit ainsi des incertitudes habituelles rencontrées *in vivo* liées à la pharmacocinétique et à la biodistribution complexe de l'AC dans l'organisme. On a choisi d'étudier le cas particulièrement intéressant d'un AC ciblé qui serait d'après notre étude plus efficace à champ intermédiaire (1T – 1,5 T) qu'à haut champ en raison de son optimum de relaxivité longitudinal présent autour de 20 MHz.

D'après ces profils NMRD une inversion de contraste est attendue entre le produit libre et le produit lié, sans que toutefois la valeur de champ magnétique à laquelle cela se produit soit connue avec précision. Cette étude expérimentale pourra permettre de faire la lumière sur cet aspect dans la gamme de champ magnétique explorée. Les expériences ont été réalisées pour deux valeurs de champ magnétique : 1,5 T (64MHz) sur l'IRM du CIERM (Achieva, Philips, Netherlands) et 4,7 T sur l'appareil de l'U2R2M à Orsay (système customisé).

### **1. Matériel et méthode**

#### **a) Types de contraste étudiés**

Comme dans l'étude théorique précédente on s'est intéressé à plusieurs types de contraste :

- le contraste entre II) une solution contenant l'AC en présence de la cible et I) une solution contenant uniquement la cible.
- le contraste entre II) une solution contenant l'AC dans l'eau pure et I) de l'eau pure.
- le contraste entre II) l'AC en présence de la cible et I) la même concentration d'AC dans l'eau pure

Par abus de langage bien qu'en présence de la cible, tout le produit ne se présente pas sous sa forme liée, on se référera aux échantillons correspondants en les dénommant « liés », par opposition au produit dans l'eau présent uniquement sous sa forme libre.

## b) Préparation des échantillons

Le choix du produit spécifique et de sa cible s'est porté sur le MS-325 (Vasovist®) qui se lie sur l'albumine (HSA). Ce produit est largement décrit dans la littérature <sup>[120,121,134]</sup> ; en particulier, nous disposons de ses profils NMRD en présence et en l'absence de la cible, ce qui nous a permis de réaliser l'étude théorique à partir de données fiables. Le MS-325 n'est cependant pas un produit d'imagerie moléculaire au sens couramment entendu dans la communauté scientifique : sa cible (HSA) est présente à des concentrations élevées dans le sang et n'est pas spécifique d'une pathologie donnée. Pour autant ce modèle convient tout à fait à l'hypothèse du ralentissement des mouvements du complexe testée dans ce travail.

Une certaine logique voudrait qu'on mime avec le MS-325 et HSA les concentrations rencontrées typiquement pour cet AC *in vivo*. La concentration physiologique de HSA dans le sang est d'environ 600  $\mu\text{M}$ . Cette concentration relativement élevée est particulièrement favorable à la problématique du ciblage puisque de plus grandes quantités d'AC peuvent être utilisées sans perte de spécificité, et le signal recueilli est alors élevé.

La concentration des cibles d'intérêt de l'imagerie cellulaire est en général beaucoup plus faible. Le récepteur au Folate (FBP) exprimé par les tissus tumoraux par exemple est présent à hauteur d'environ 120 nM <sup>[44]</sup>. L'autre logique consiste donc à utiliser une concentration plus faible de cible afin de s'approcher du cas d'un tel AC et de sa cible.

Nous avons donc choisi de traiter deux valeurs de concentration de HSA : la concentration physiologique de HSA dans le sang (600  $\mu\text{M}$ ) et une concentration plus faible de 60  $\mu\text{M}$ . Cette dernière reste élevée pour une cible biologique typique rencontrée en imagerie moléculaire, mais on s'attend alors à obtenir un rehaussement détectable avec une antenne conventionnelle, ce qui est notre limite ici. Les différentes concentrations d'AC étudiées s'échelonnent de 5 $\mu\text{M}$  à 5000 $\mu\text{M}$ . La concentration maximale est représentative de celle rencontrée *in vivo* au premier passage du produit après injection en bolus d'une dose conventionnelle <sup>[134]</sup>, la plus faible est proche de la limite de détection actuellement reconnue en IRM. Chaque concentration d'AC a été étudiée en présence de la cible et dans l'eau pure. Le tableau suivant récapitule les différents couples de concentrations cible-AC :

[MS-325] en $\mu\text{M}$	Dans [HSA] à 600 $\mu\text{M}$	Dans [HSA] à 60 $\mu\text{M}$	Dans H <sub>2</sub> O
5000	✓	-	✓
2500	✓	-	✓
1000	✓	-	✓
500	✓	-	✓
250	✓	-	✓
100	✓	✓	✓
50	-	✓	✓
25	-	✓	✓
10	-	✓	✓
5	-	✓	✓
0	✓	✓	✓

21 échantillons de 1,5 mL ont été préparés par dilution pour atteindre les valeurs données ci-dessus à partir de MS-325 à 250 mM et de HSA déshydratée. Pour les faibles valeurs de concentrations, des dilutions successives ont été réalisées afin d'obtenir une bonne précision sur la quantité finale d'AC dans l'échantillon. Deux tubes contenant de l'eau pure ainsi que deux tubes contenant la HSA seule aux deux concentrations étudiées ont également été préparés pour servir de référence. Chaque échantillon a été rempli en prenant soin de limiter la présence de bulles d'air pour limiter les effets de susceptibilité aux interfaces air/solution. Enfin l'absence de compartiment dans chaque échantillon nous assure que la condition d'échange rapide est vérifiée pour ces expériences.

### c) Profils NMRD

D'après l'étude théorique précédente, il est nécessaire de connaître les différents  $T_1$  mis en jeux pour pouvoir choisir le  $t_R$  en conséquence, et disposer ainsi d'une séquence optimisée. On doit donc déterminer les  $T_1$  de chaque échantillon. Pour cela on se base sur des profils NMRD expérimentaux du MS-325 sous ses formes libres et liées (cf. partie théorique). On a vu qu'un point important concernant la forme liée est qu'en présence de sa cible l'AC elle ne se lie pas à 100 %, c'est-à-dire qu'une proportion plus ou moins importante d'AC est toujours présente sous sa forme libre. Les profils des formes libre et liée étant différents, il est

nécessaire de connaître la proportion de ces deux populations pour calculer le profil NMRD global correspondant à une concentration donnée de MS-325 et de HSA.

La Figure III-17 représente les profils NMRD de références utilisés. Ces profils ont été obtenus à partir de valeurs expérimentales tirées de la référence <sup>[120]</sup> pour le produit libre et lié et de la référence <sup>[135]</sup> pour la HSA seule. Le profil de référence de la forme liée a été obtenu pour une concentration en MS-325 de 250  $\mu\text{M}$  en présence de 600  $\mu\text{M}$  de HSA ; dans ces conditions environ 72 % de l'AC est lié à sa cible et 28 % demeure sous la forme libre <sup>[120]</sup>.

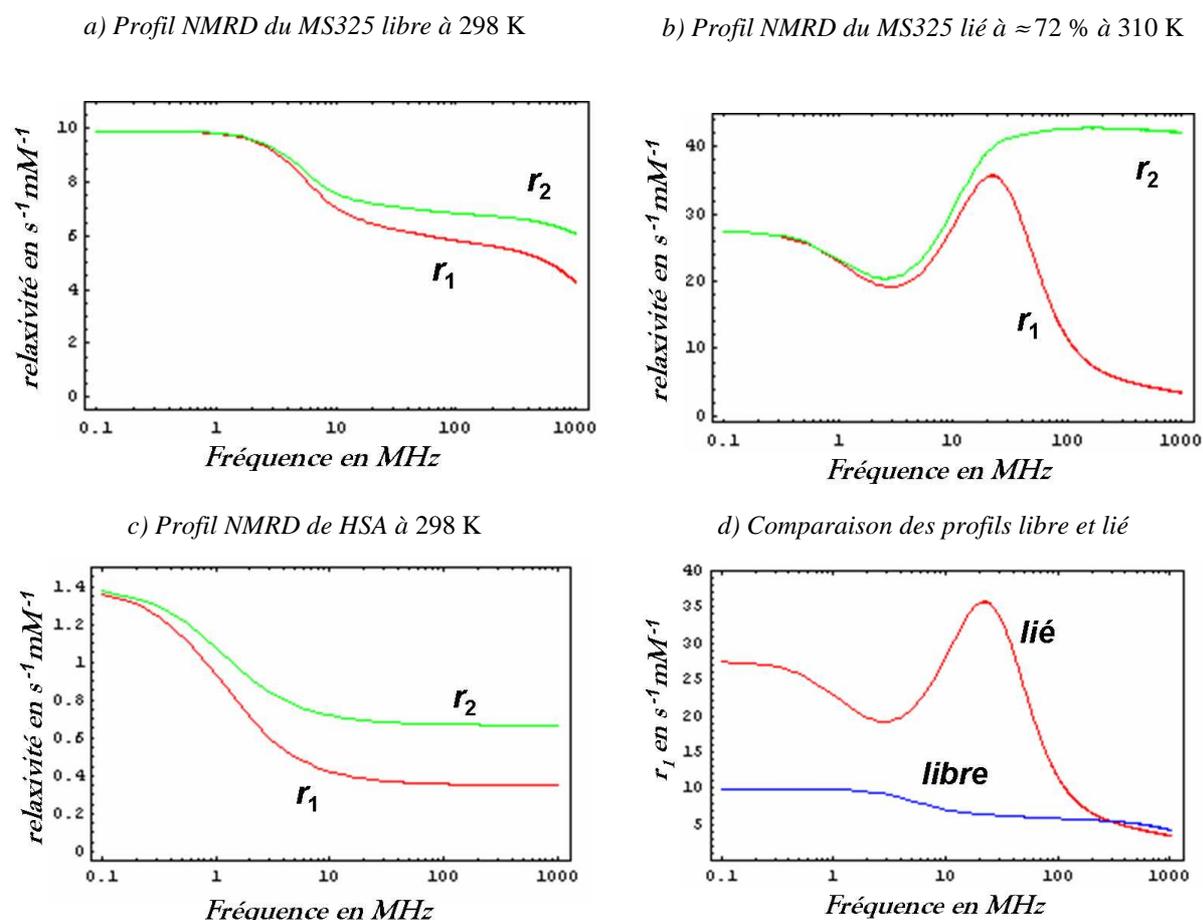


Figure III-17 : Profils NMRD de référence pour le MS-325 et HSA

Pour les autres jeux de concentrations étudiées, les proportions des deux populations sont calculées à partir de la constante d'association  $K_a$  du produit avec sa cible. Celle-ci a été évaluée par plusieurs équipes dans le cas du MS-325 en présence de HSA ; on retient que les différentes mesures de  $K_a$  sont comprises entre  $6 \cdot 10^3 \text{ M}$  et  $10^4 \text{ M}$  <sup>[134]</sup>. Pour autant une telle variation n'induit que peu d'erreur sur la proportion des deux populations : d'un point de vue quantitatif, les variations de  $K_a$  doivent s'entendre en terme d'ordre de grandeur pour induire

des variations notables sur les espèces en présence. Ici nous avons utilisé la valeur de  $6.10^3$  M car c'est celle qui a été mesurée conjointement avec le profil NMRD de référence dont nous disposons pour l'AC. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant (voir en annexe pour les détails du calcul) :

[MS-325] en $\mu\text{M}$	[HSA] en $\mu\text{M}$	MS-325 lié	[MS-325] libre	HSA libre
5000	600	12 %	88 %	4 %
2500	600	22 %	78 %	8 %
1000	600	46 %	54 %	24 %
500	600	63 %	37 %	47 %
250	600	72 %	28 %	70 %
100	600	76 %	24 %	87 %
100	60	20 %	80 %	67 %
50	60	23 %	77 %	81 %
25	60	24 %	75 %	90 %
10	60	26 %	74 %	96 %
5	60	26 %	74 %	98 %

Pour chaque échantillon, les profils de vitesse de relaxation longitudinale et transversale ont ensuite été déterminés d'après la relation suivante en utilisant les profils NMRD de référence :

$$R_{i\text{obs}} = R_{i\text{H}_2\text{O}} + r_{i\text{MS325}}[\text{MS325}] + r_{i\text{MS325-HSA}}[\text{MS325-HSA}] + r_{i\text{HSA}}[\text{HSA}] \quad , \quad i = 1 \text{ ou } 2$$

Les temps de relaxation théoriques obtenus à 1,5 T et 4,7 T sont indiqués dans les tableaux suivants.

$B_0 = 1,5 \text{ T (64 MHz)}$

<b>tampon</b>	<b>MS325 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b><math>T_1</math> (ms)</b>	<b><math>T_2</math> (ms)</b>
600 $\mu\text{M}$ HSA	5000	25	16
600 $\mu\text{M}$ HSA	2500	41	22
600 $\mu\text{M}$ HSA	1000	71	34
600 $\mu\text{M}$ HSA	500	115	52
600 $\mu\text{M}$ HSA	250	202	92
600 $\mu\text{M}$ HSA	100	425	201
600 $\mu\text{M}$ HSA	0	2010	1450
60 $\mu\text{M}$ HSA	100	818	517
60 $\mu\text{M}$ HSA	50	1270	832
60 $\mu\text{M}$ HSA	25	1800	1280
60 $\mu\text{M}$ HSA	10	2460	1950
60 $\mu\text{M}$ HSA	5	2810	2380
60 $\mu\text{M}$ HSA	0	3290	3100
H2O	5000	33	29
H2O	2500	66	57
H2O	1000	160	140
H2O	500	306	267
H2O	250	564	497
H2O	100	1140	1030
H2O	50	1720	1590
H2O	25	2320	2200
H2O	10	2920	2850
H2O	5	3200	3150
H2O	0	~ 3500	~ 3500

$B_0 = 4,7 \text{ T (200 MHz)}$

<b>tampon</b>	<b>MS325 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b><math>T_1</math> (ms)</b>	<b><math>T_2</math> (ms)</b>
600 $\mu\text{M}$ HSA	5000	35	16
600 $\mu\text{M}$ HSA	2500	68	22
600 $\mu\text{M}$ HSA	1000	161	34
600 $\mu\text{M}$ HSA	500	297	52
600 $\mu\text{M}$ HSA	250	517	91
600 $\mu\text{M}$ HSA	100	933	199
600 $\mu\text{M}$ HSA	0	2020	1470
60 $\mu\text{M}$ HSA	100	1150	517
60 $\mu\text{M}$ HSA	50	1710	831
60 $\mu\text{M}$ HSA	25	2250	1280
60 $\mu\text{M}$ HSA	10	2780	1950
60 $\mu\text{M}$ HSA	5	3010	2390
60 $\mu\text{M}$ HSA	0	3290	3100
H2O	5000	35	30
H2O	2500	70	58
H2O	1000	170	142
H2O	500	324	274
H2O	250	593	510
H2O	100	1190	1050
H2O	50	1780	1620
H2O	25	2370	2220
H2O	10	2950	2860
H2O	5	3220	3160
H2O	0	~ 3500	~ 3500

## **d) IRM aux différents champs**

### ***(1) Hardware (antennes et champ)***

L'étude par imagerie a été réalisée pour les deux valeurs de champ magnétique en utilisant des antennes conventionnelles en cuivre et le matériel disponible sur chaque appareil :

- IRM Philips Achieva 1,5T sur le site du CIERM :

L'antenne utilisée est une antenne développée au laboratoire dédiée à l'imagerie de la souris. Il s'agit d'une sonde de type Helmholtz couplée inductivement au préamplificateur. Le tunnel de l'antenne est de 30 mm pour un diamètre externe (taille des anneaux conducteurs) de 45 mm, ce qui lui assure une bonne homogénéité sur la région d'intérêt. Le facteur de bruit de la chaîne de réception est d'environ 1.9 dB (soit moins de 25% de bruit supplémentaire). Les gradients de l'appareil sont limités à ~50 mT/m.

- IRM 4,7T sur le site de l'U2R2M :

L'antenne utilisée est une antenne développée au laboratoire dédiée à l'imagerie de la souris. Il s'agit d'une sonde de type « cage d'oiseau » couplée capacitivement au préamplificateur. Le tunnel de l'antenne est de 40 mm pour un diamètre externe de 55 mm. Le facteur de bruit de la chaîne de réception est d'environ 4.9 dB (soit  $\approx 75\%$  de bruit supplémentaire). Les gradients de l'appareil sont limités à 100 mT/m.

### ***(2) Séquences et paramètres utilisés***

Pour chaque appareil la séquence d'écho de gradient rapide avec destruction de l'aimantation transversale (RF-spoiling) a été optimisée en fonction des performances matérielles disponibles. Le temps d'écho en particulier est inévitablement limité par l'intensité maximale et les temps de commutation des gradients de champ. Une séquence 3D a été utilisée pour s'affranchir des effets de bords<sup>15</sup> rencontrés en imagerie 2D. Pour le choix de l'angle de basculement, comme on s'intéresse à différents contrastes (i.e. entre plusieurs couples d'échantillons de  $T_1$  différents), il n'y a pas d'angle optimal unique pour ce protocole. Par

---

<sup>15</sup> Lorsqu'on utilise une sélection de coupe par codage fréquentiel, l'angle obtenu sur l'intégralité du volume n'est pas constant car il dépend également de la fréquence.

ailleurs, la dépendance du RSB en fonction de l'angle pour chaque échantillon nous permettra de déduire le  $T_1$  correspondant par ajustement (voir section suivante). La séquence a donc été appliquée sur une large gamme d'angle de basculement ( $5^\circ < \alpha < 90^\circ$ ) afin de contenir les différentes valeurs d'angles optimaux correspondant aux différentes concentrations d'AC utilisées. Une calibration d'angle consistant à repérer un  $180^\circ$  sur le volume d'intérêt de l'antenne à été réalisée sur chaque appareil pour que les valeurs d'angles soient connues avec une bonne précision (voir Chapitre IV, p160, pour plus de détails).

Les paramètres utilisés aux différents champs sont résumés dans le Tableau III-2 :

$B_0$ (T)	$t_E$ (ms)	$t_R$ (ms)	$BP_{/pixel}$ (Hz)	$N_{acc}$	$MX$	$FOV$ ( $mm^3$ )
1,5	3.5	14	281	1	188 x 188 x 40	60 x 60 x 60
4,7	2.7	15.3	667	1	240 x 240 x 41	80 x 80 x 60

**Tableau III-2 : Paramètres de séquences utilisées au deux valeurs de champ**

Le fait de travailler *in vitro* sur des solutions homogènes (i.e. sans interface entre différents milieux excepté au niveau des parois de l'échantillon) rend les artefacts de susceptibilité peu limitant ici. Nous n'avons donc pas cherché à maintenir une bande passante strictement proportionnelle au champ magnétique pour cette expérience. En effet, selon le type d'appareil il est parfois délicat d'obtenir tous les paramètres d'imagerie souhaités (par exemple le temps d'écho n'a pas pu être maintenu constant), la séquence étant compilée d'après des règles strictes, pas toujours transparentes (en particulier sur un appareil clinique). Au final, nous nous sommes simplement assurés de la bonne qualité des images pour les valeurs de  $BP_{/pixel}$  données ci-dessus.

D'après les valeurs de  $T_1$  de chaque échantillon calculées pour les différentes valeurs de champ magnétique, les  $t_R$  utilisés à chaque champ sont en accord avec la condition d'optimisation ( $t_R < \min(T_1)$ ). Cette condition est très largement remplie pour la plupart des échantillons ; seules les concentrations élevées d'AC conduisent à un  $T_1$  comparable à  $t_R$  (MS-325 à 5mM dans HSA 0.6 mM pour  $B_0 = 1,5$  T) mais l'optimisation reste satisfaisante.

Les temps d'écho utilisés sont relativement courts. D'après les  $T_2$  de chaque échantillon, calculés pour les différentes valeurs de champ magnétique, si l'on suppose que les effets d'inhomogénéités locales de champ magnétique sont limités, la perte de signal au temps d'écho sera marginale pour la grande majorité des échantillons. Les fortes concentrations d'AC peuvent néanmoins induire une perte de signal significative.

## e) Méthode de comparaison expérimentale

La comparaison absolue des RSB obtenus pour les différents champs magnétiques est souhaitable afin de valider l'ensemble de la théorie développée précédemment. Moyennant certaines caractérisations préalables de l'appareillage utilisé et l'utilisation d'une séquence optimisée, de paramètres connus, il est possible d'extraire un indice d'efficacité absolu de la détection d'après la méthode détaillée dans cette section. Après avoir optimisé la séquence avec le matériel dont on dispose à chaque champ, on procède à des corrections éventuelles du RSB obtenu expérimentalement, et on s'affranchit de l'efficacité de détection RF variable (différentes géométries d'antenne et différent hardware) au moyen d'une calibration RF.

### (1) Mesures de RSB

Pour chaque échantillon le signal a été mesuré sur la coupe centrale pour les différentes valeurs d'angle. Les ROI ont été déposées sur l'image obtenue pour une valeur d'angle particulière<sup>16</sup> puis ont été dupliquées pour les autres valeurs afin de fiabiliser les mesures. Le bruit a été mesuré directement sur les images en module (déviations standard) sur une grande ROI ne contenant pas de signal.

### (2) Procédure d'ajustement

A partir des courbes de RSB en fonction de l'angle de basculement, obtenues pour chaque échantillon, nous avons procédé à un ajustement au sens des moindres carrés pour deux paramètres  $A$  et  $T_1$  en considérant la fonction analytique du signal :

$$RSB \propto M_t = A \sin \alpha \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos \alpha} \text{ avec } E_1 = \exp(-t_R / T_1)$$

On a ainsi accès à une estimation du  $T_1$  pour chaque échantillon, le paramètre  $A$  permettant de quantifier de façon relative les effets  $T_2^*$  qui affectent les différents échantillons.

### (3) Corrections appliquées

En pratique on ne peut pas s'affranchir de la décroissance de signal à  $t_E$ . A partir d'une estimation de  $T_2^*$  on peut néanmoins corriger cette perte de signal et se ramener au cas

---

<sup>16</sup> Une routine Matlab a été développée afin d'étendre une ROI grossière déposée sur chaque tube, à tous les pixels voisins dont le signal est  $\geq$  signal moyen de la ROI grossière pondéré par une tolérance (typiquement 50%). Cela a pour effet de s'assurer que tous les tubes sont traités de façon analogue.

théorique  $t_E = 0$  qui conduit à une pondération  $T_1$  pure pour la séquence étudiée ici. Pour chaque valeur de champ les mesures de RSB de chaque échantillon sont ainsi corrigées par le terme  $A$  correspondant en supposant que les effets  $T_2^*$  sont négligeables pour l'échantillon dont le paramètre d'ajustement  $A$  est maximal<sup>17</sup> : le RSB de l'échantillon est multiplié par  $A_{\max}/A$ .

#### **(4) Calibration Radio Fréquence**

Enfin pour pouvoir comparer les RSB obtenus aux différents champs, il est important de pouvoir s'affranchir des variations de sensibilité dues à l'utilisation d'une chaîne d'instrumentation différente. En effet, l'étude théorique précédente du contraste en fonction du champ s'applique pour des conditions identiques de couplage à l'échantillon (i.e. même antenne et même échantillon) et pour un même facteur de bruit. Ces deux aspects sont pris en compte quantitativement par la résistance équivalente de pertes  $R_{eq}$ , le coefficient de  $B_1/I$  ainsi que le facteur de bruit (cf. Eq.[1.25]).

Il est possible de tenir compte des conditions particulières de couplage *in situ* en réalisant une calibration d'angle conjointement à une mesure de la puissance électrique fournie au système antenne/échantillon nécessaire pour réaliser un tel angle. Cette mesure directe a été proposée par Hoult et Richard dans leur article sur la sensibilité de détection en IRM<sup>[29]</sup>. Elle est directe et globale. Il n'est pas nécessaire de connaître la charge de l'échantillon et aucune hypothèse n'est nécessaire quant à l'homogénéité du champ magnétique puisque celle-ci est évaluée directement en imagerie par la mesure locale du  $B_1$ . Pour ces raisons, elle a été proposée pour comparer de façon quantitative les résultats obtenus à différents champs<sup>[125]</sup>. En pratique on s'intéresse à une valeur d'angle remarquable<sup>18</sup> et on mesure la puissance à l'aide d'un pont de réflectométrie placé directement en série avec l'antenne afin de déterminer la puissance transmise.

Le facteur de bruit de la chaîne de réception doit également être évalué pour quantifier la dégradation de RSB due à la chaîne de réception. Il est facile d'évaluer de façon expérimentale le facteur de bruit de la chaîne à partir du préamplificateur avec la méthode des deux températures par exemple (voir l'étude détaillée au Chapitre IV, p141). Malheureusement, il est plus difficile d'évaluer le bruit ajouté par le réseau d'adaptation si l'on ne dispose pas de

---

<sup>17</sup> On s'attend à ce que les effets  $T_2^*$  soient négligeables pour l'eau pure et les faibles concentrations d'AC.

<sup>18</sup> En général on repère le minimum de signal obtenu pour  $180^\circ$ . Il est parfois difficile de repérer ce minimum avec une bonne précision en raison d'effet hors-résonance : en présence d'une sélection de coupe, les spins dont la fréquence n'est pas centrée ne pourront pas être basculés de  $180^\circ$ . On peut également repérer le maximum de signal obtenu pour une certaine valeur d'angle selon la séquence utilisée.

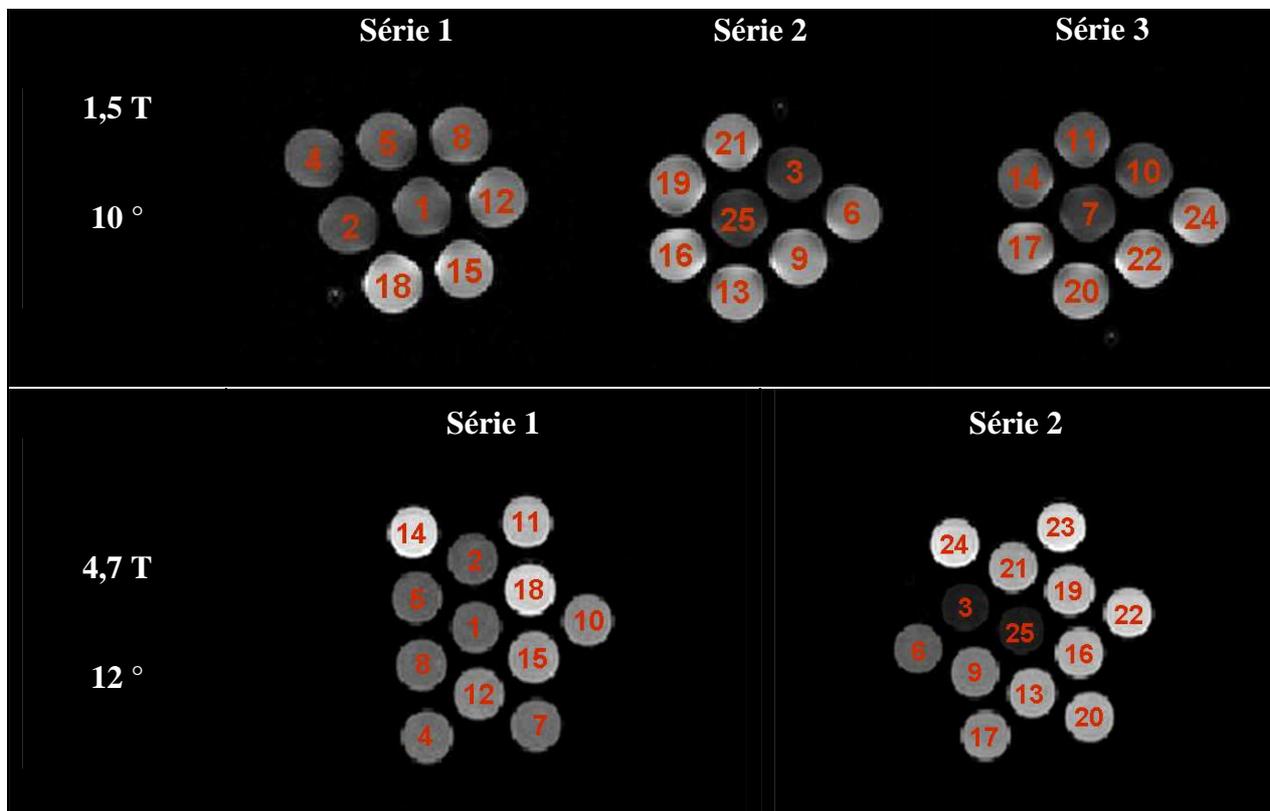
modèle électrique pour le décrire. Ce dernier aspect peut donc induire un biais plus ou moins important sur les extractions absolues de RCB lorsqu'il n'est pas pris en compte.

Les mesures de  $B_1/(I\sqrt{R_{eq}})$  et de  $F$  permettent de calculer la sensibilité  $S_{RF}$  d'après l'Eq. [1.26] puis de corriger les mesures de RSB et ainsi s'affranchir des variations de hardware aux différents champs.

## 2. Résultats

### a) Mesures de RSB et procédure d'ajustement

En raison du nombre important d'échantillons à imager, ils ont été répartis en plusieurs séries pour chaque intensité de champ. La Figure III-18 montre les images obtenues pour une valeur d'angle quelconque sur chacune des séries pour les deux valeurs de champ.



**Figure III-18 : Images typiques des différents échantillons obtenues aux deux valeurs de champ**  
*Les numéros des échantillons sont explicités dans le tableau suivant.*

#### Qualité de la calibration d'angle :

De façon générale les résultats de la calibration d'angle pour chaque série d'échantillon et à chaque champ magnétique sont bons. Le minimum de signal atteint pour un angle de  $180^\circ$  était à chaque fois très inférieur au maximum de signal observé (d'un facteur  $>10$ ). Les séries

contenant des tubes faiblement concentrés en AC (<100 $\mu$ M) conduisent à un minimum de signal proche de la limite de détectabilité (RSB<5). Pour certaines séries néanmoins, les tubes fortement concentrés en AC présentent un minimum encore largement détectable. L'homogénéité des antennes utilisées étant garantie par la bonne qualité du 180° sur les séries à faibles concentrations, la présence de signal pour ces cas particuliers suggère une modification de la fréquence de résonance des protons qui empêche de réaliser l'angle souhaité.

### Résultats des ajustements sur le modèle théorique de signal :

# tube	tampon	MS325 ( $\mu$ M)	1,5 T		4,7 T	
			A	$T_1$	A	$T_1$
21	600 $\mu$ M HSA	5000	680	13	590	39
19	600 $\mu$ M HSA	2500	670	25	712	82
16	600 $\mu$ M HSA	1000	854	54	796	203
13	600 $\mu$ M HSA	500	805	94	867	345
9	600 $\mu$ M HSA	250	924	216	839	627
6	600 $\mu$ M HSA	100	944	440	787	915
3	600 $\mu$ M HSA	0	1060	2500	618	2150
18	60 $\mu$ M HSA	100	1000	647	1210	1140
15	60 $\mu$ M HSA	50	1060	980	1230	1760
12	60 $\mu$ M HSA	25	1000	1330	1200	1970
8	60 $\mu$ M HSA	10	1030	1910	1160	2490
5	60 $\mu$ M HSA	5	1060	2330	1150	2660
2	60 $\mu$ M HSA	0	1060	2890	1140	2740
24	H2O	5000	749	20	752	42
23	H2O	2500	x	x	835	85
22	H2O	1000	914	115	923	197
20	H2O	500	913	243	881	353
17	H2O	250	1070	470	888	582
14	H2O	100	928	905	1110	882
11	H2O	50	1080	1280	1280	1490
10	H2O	25	1060	1710	1150	1780
7	H2O	10	1040	2160	1190	2420
4	H2O	5	987	2320	1180	2360
25	H2O	0	1045	2630	655	2320
1	H2O	0	1076	2440	1170	2680

**Tableau III-3 : Paramètres d'ajustements obtenus pour chaque échantillon**

*Les couleurs correspondent aux différentes séries, c'est-à-dire que pour chaque champ tous les tubes de même couleur sont passés dans l'IRM en même temps. Le tube 23 a été endommagé et n'a pas pu être testé à 1,5 T.*

## Qualité des ajustements :

Pour les données à 1,5 T les ajustements sont qualitativement bons à l'œil pour les trois séries de tubes. Pour les données à 4,7 T la première série correspondant aux concentrations les plus faibles s'ajuste bien également, mais les données de la seconde série de tubes présentent dans certains cas une forme qui ne peut être proprement ajustée (Figure III-19). On peut faire le lien avec des artefacts présents sur l'image, attribuables à la présence de boucles de courants de Foucault dans les bobines de gradient, qui interagissent avec l'antenne.

Malgré cette mise en garde, les variations intra série de  $T_1$  révélées par l'ajustement se vérifient à l'œil d'après le changement d'angle optimal. On retient simplement que pour les données à 4,7 T, on peut comparer de façon fiable les signaux provenant de deux tubes uniquement s'ils font partie de la même série.

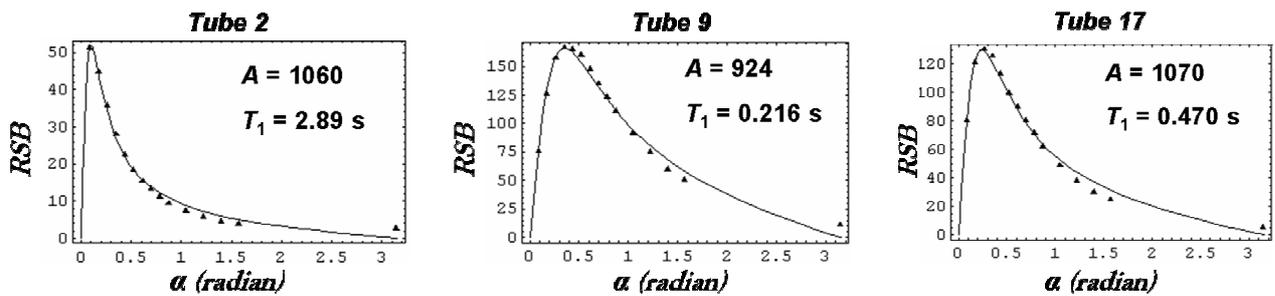
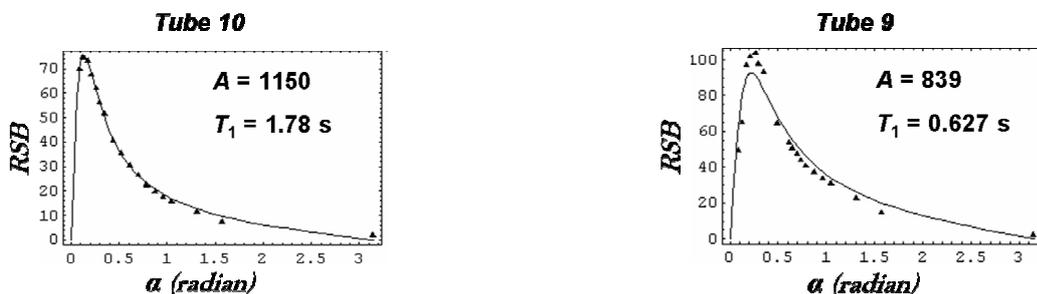


Figure III-19 : Ajustement du RSB en fonction de l'angle

Exemple typique d'ajustement pour chaque série de tubes à 1,5 T (en haut, série 1 à 3 de gauche à droite) et à 4,7 T (en bas série 1 et 2 de gauche à droite)



### Exemple de RSB en fonction de l'angle pour les formes libre et liée :

La Figure III-20 présente le RSB en fonction de l'angle pour une concentration en MS-325 de 250 $\mu$ M. Les courbes présentées mettent en évidence la variation d'efficacité de l'AC lorsqu'il se lie à sa cible. Elles sont représentatives des observations réalisées pour les autres concentrations.

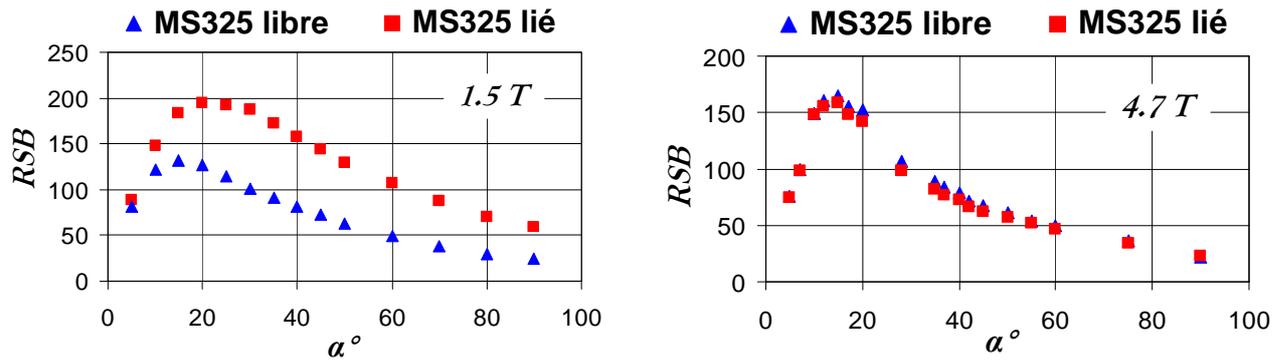


Figure III-20 : RSB en fonction de l'angle

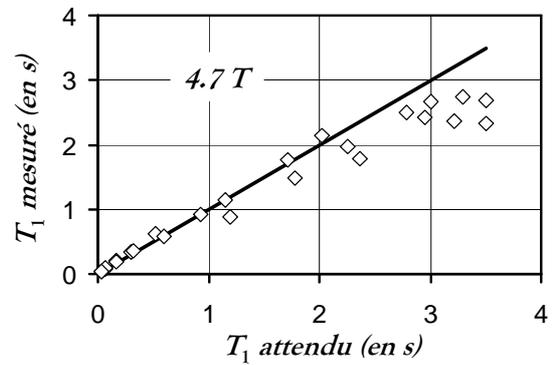
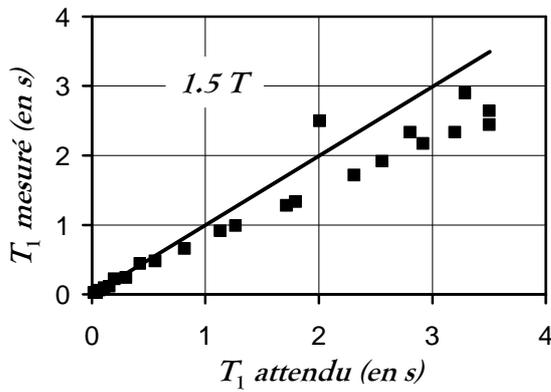
Les deux échantillons traités ici correspondent à 250  $\mu$ M de MS-325 dans l'eau et dans HSA 600  $\mu$ M. Ici le RSB a été corrigé des effets  $T_2^*$  à partir du paramètre d'ajustement A.

## b) Contraste en $T_1$

### (1) Contraste $T_1$ par rapport à la solution diamagnétique de référence

La Figure III-21 résume les résultats obtenus par ajustement. Les valeurs de  $T_1$  mesurées sont directement comparées aux valeurs attendues d'après les profils NMRD. Les résultats sont également présentés sous la forme de contraste  $T_1$  relatif pour éliminer un éventuel biais méthodologique. Les paramètres de régression linéaire indiquent un bon accord quantitatif entre les mesures et les valeurs déduites des profils NMRD.

a)  $T_1$  exprimés en valeur absolue



b)  $T_1$  exprimés en contraste

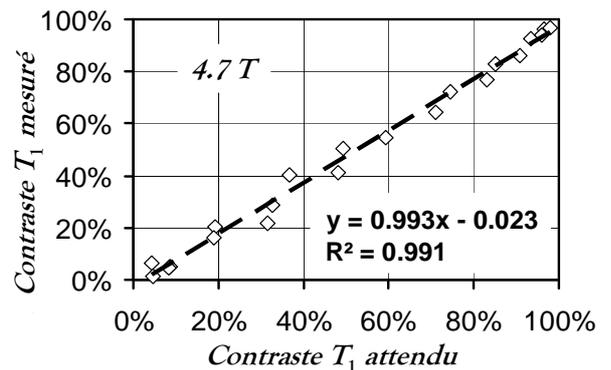
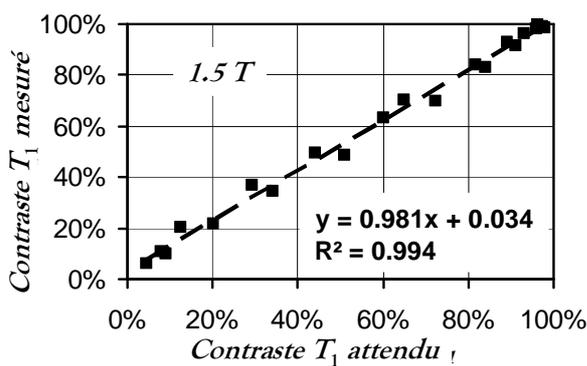


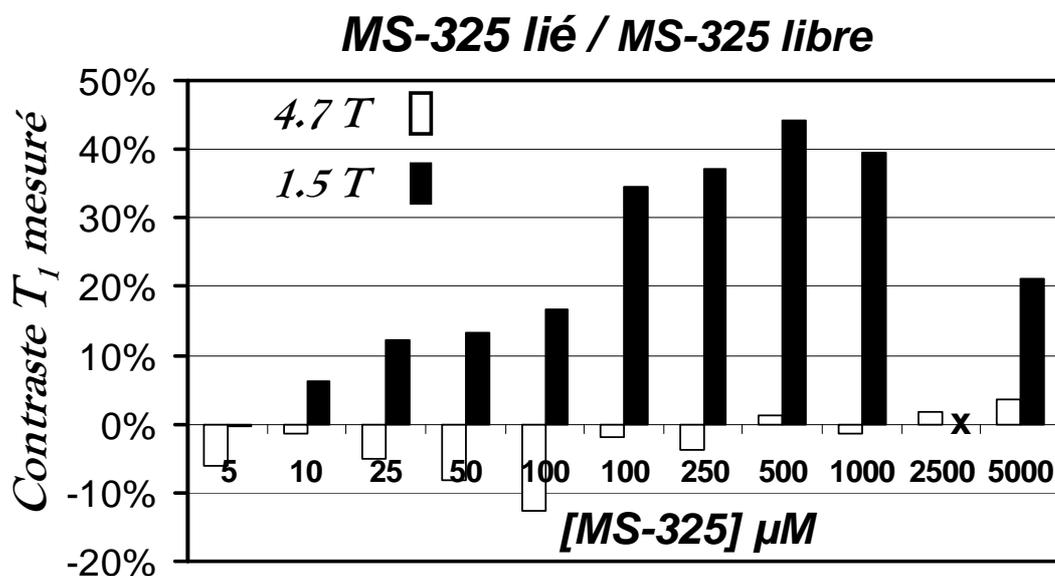
Figure III-21 Comparaison des  $T_1$  mesurés et attendus

Toutes les concentrations étudiées à la fois en présence de HSA et dans l'eau pure sont traitées ici. a) Valeurs des  $T_1$  mesurées par ajustement. En trait continu la droite d'équation  $y = x$ . b) Contraste  $T_1$  relatif calculé par rapport au  $T_1$  de la solution diamagnétique de référence pour chaque échantillon, c'est-à-dire H<sub>2</sub>O, HSA 60  $\mu$ M ou HSA 600  $\mu$ M selon le cas. En pointillés la régression linéaire : les paramètres correspondant sont affichés sur les courbes.

## (2) Contraste $T_1$ entre les formes libre et lié

Ici le contraste- $T_1$  relatif est calculé pour chaque concentration d'AC étudiée directement entre les formes liée et libre. La Figure III-22 récapitule les résultats obtenus. Il est clair qu'à 1,5 T le produit lié est plus efficace que le produit libre : les mesures confirment les prédictions. A 4,7 T nos mesures indiquent le contraire ce qui n'était pas anticipé pour cette valeur de champ d'après les profils NMRD de référence.

a) Contraste- $T_1$  en fonction de la concentration en AC



b) Contraste mesuré en fonction du contraste attendu

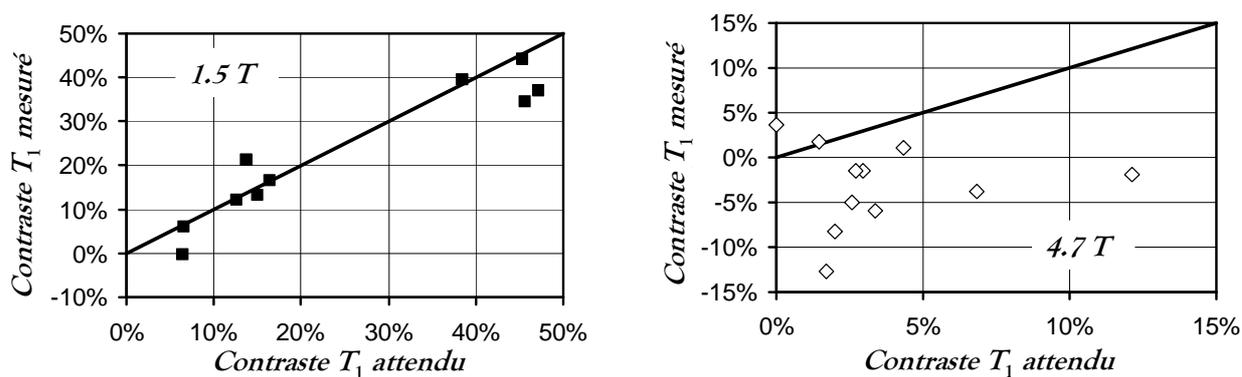


Figure III-22 : Contraste- $T_1$  entre AC libre et lié

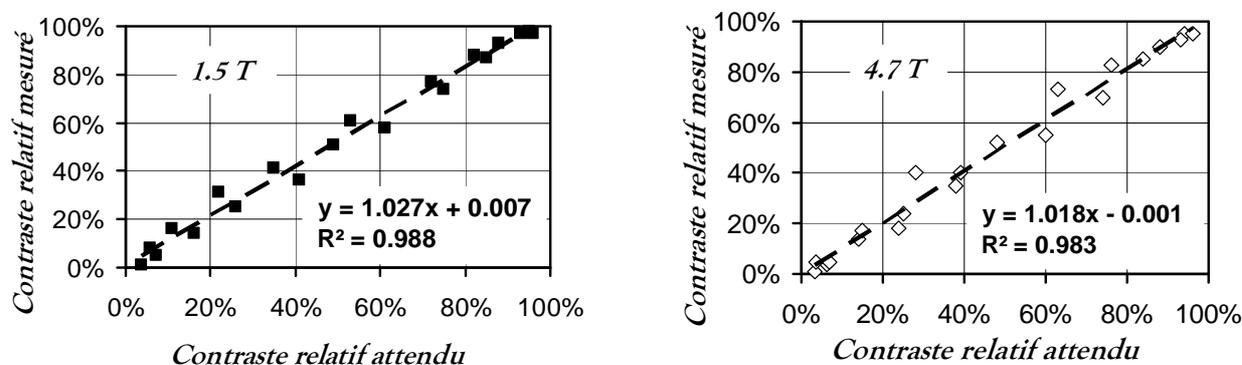
a) Contraste- $T_1$  en fonction de la concentration en AC pour les deux valeurs de champ. En abscisse les valeurs de concentration en MS325 exprimées en  $\mu\text{M}$ . Les cinq premiers points correspondent au produit dans HSA  $60 \mu\text{M}$  et les six derniers dans HSA  $600 \mu\text{M}$ . b) Contraste mesuré en fonction du contraste attendu pour les deux valeurs de champ. En trait continu la droite d'équation  $y = x$ .

### c) Contraste image

Dans un premier temps on aurait souhaité comparer les RCB obtenus aux différents champs après correction et calibration RF comme décrit précédemment. Malheureusement il ne nous a pas été possible d'effectuer la calibration RF sur l'appareil clinique du CIERM car nous ne disposons pas d'un accès direct à la puissance transmise à l'antenne. L'étude du contraste image a donc été menée de façon relative. Toutes les valeurs qui suivent correspondent au contraste relatif obtenu à l'angle optimal, i.e. l'angle qui maximise le RCB.

#### (1) Contraste relatif par rapport à la solution diamagnétique de référence

a) Contraste relatif mesuré en fonction du contraste relatif attendu



b) Contraste relatif en fonction de la concentration en AC

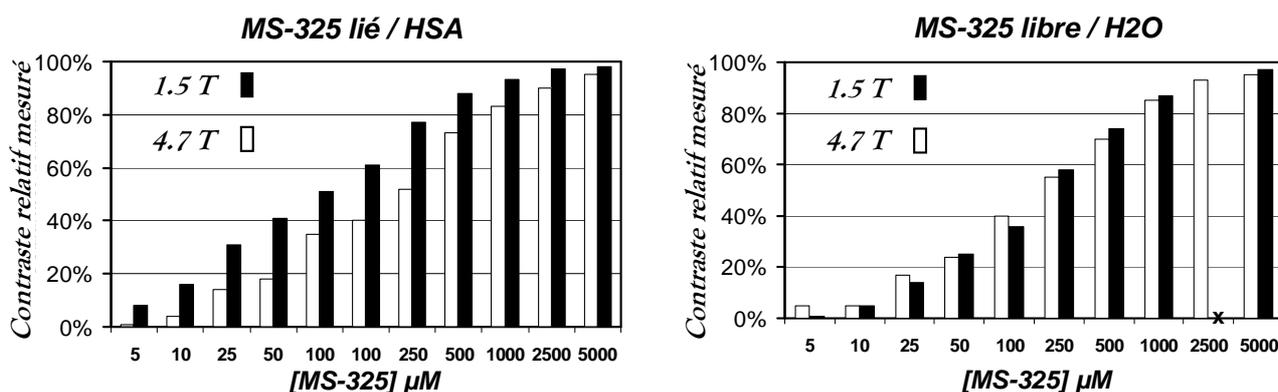


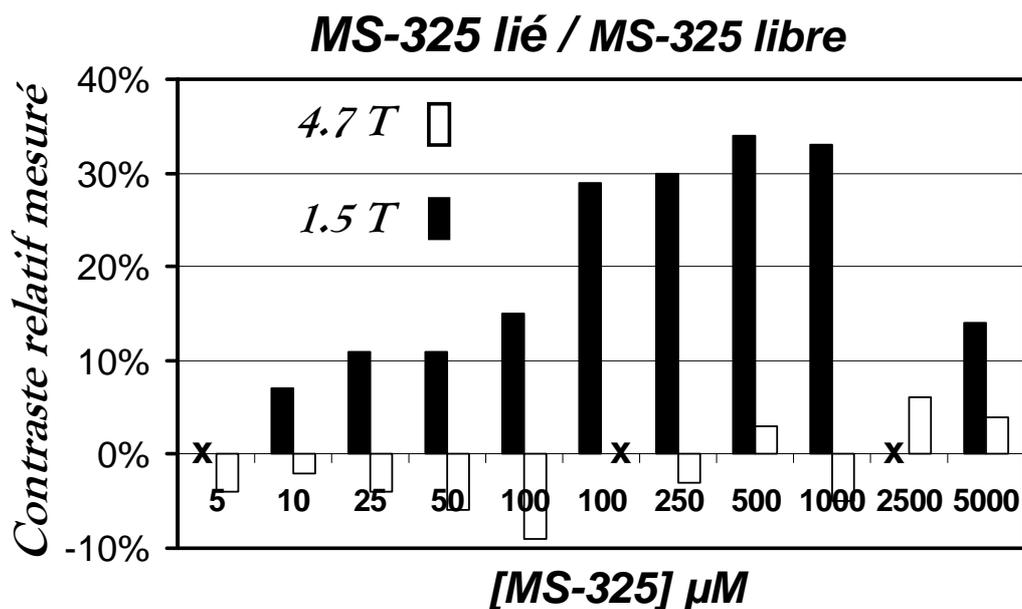
Figure III-23 : Contraste relatif

Toutes les concentrations étudiées à la fois en présence de HSA et dans l'eau pure sont traitées ici. a) Comparaison des résultats expérimentaux aux valeurs attendues pour les deux intensités de champ. En pointillés la régression linéaire : les paramètres correspondants sont affichés sur les courbes. b) Résultats expérimentaux issus du même jeu de données exprimés en fonction de la concentration en MS-325. Les deux formes, libre et liée, sont traitées sur deux graphes différents. Pour la forme liée, les petites valeurs de concentration (5 premiers points) correspondent au produit dans 60  $\mu\text{M}$  de HSA, les autres concentrations correspondent au produit dans 600  $\mu\text{M}$  de HSA.

La Figure III-23 synthétise les résultats obtenus. Les valeurs mesurées sont directement comparées aux valeurs simulées à partir des profils NMRD et la simulation théorique détaillée précédemment. Les paramètres de régression linéaire indiquent un bon accord quantitatif entre l'expérience et la simulation. Les résultats sont également présentés en fonction de la concentration en AC, séparément pour les formes libre et liée. Comme attendu, la forme liée est nettement plus efficace à 1,5 T qu'à 4,7 T ; la forme libre présente quant à elle une efficacité proche aux deux valeurs de champ.

### (2) *Contraste relatif entre les formes libre et lié*

Une comparaison directe du contraste relatif entre les formes libre et lié est présentée sur la Figure III-24. Les mêmes conclusions que pour l'étude du contraste- $T_1$  sont mises en évidence : le produit lié est plus efficace que le produit libre à 1,5 T. A 4,7 T c'est le contraire pour la majorité des concentrations étudiées.



**Figure III-24 : Contraste relatif expérimental entre les formes liée et libre**

*Les résultats sont donnés pour les deux valeurs de champ en fonction de la concentration en MS-325. Les cinq premiers points correspondent au produit dans HSA 60 µM et les six derniers dans HSA 600 µM. Pour 5µM de MS-325 à 1,5T l'angle optimal n'est pas identifiable et le contraste pas mesurable (<1%). Le point manquant, pour 100 µM de MS-325 à 4,7T n'a pas été traité car les deux échantillons libre/lié correspondant n'appartiennent pas à la même série.*

### (3) *Contraste sur bruit quantitatif*

L'étude quantitative a pu être réalisée à 4,7T grâce à la calibration RF. On a mesuré une puissance transmise de 90 W environ pour un angle de 180° réalisé en 100µs. Cela correspond à un facteur  $B_1/P^{1/2}$  d'environ 12 µT/ W<sup>1/2</sup>. Combiné au facteur de bruit de l'ordre de 3.1 pour cet appareil, on trouve un facteur de sensibilité RF de  $6.7 \times 10^{13}$  SI. En considérant des échantillons composés de 100% d'eau, on obtient une aimantation à l'équilibre thermique de l'ordre de  $15 \times 10^{-3}$  A.m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup> à 4,7 T. D'après les paramètres de la séquence (BP<sub>pixel</sub> de 660 Hz,  $t_R$  de 15.3ms) et en négligeant les effets  $T_2^*$ , on s'attend à obtenir un RSBn à l'angle de Ernst d'environ 21 s<sup>-1/2</sup>.mm<sup>-3</sup> pour l'échantillon 10 de  $T_1 \sim 1.78$  s.

En pratique on mesure un RSB de 80 à l'angle de Ernst après correction des effets  $T_2^*$  ; la correction étant réalisée en supposant que ces effets sont négligeables pour l'échantillon de plus grand paramètre A (cf. ajustements). Notons que l'écart type du bruit à été mesuré sur les images en module, c'est-à-dire après redressement du bruit. Cela introduit un biais connu sur la valeur du bruit mesuré puisque la distribution de bruit supposée Gaussienne est alors transformée en distribution Ricienne dans les régions où il n'y a pas de signal : l'écart type mesuré est pondéré par un facteur 0.655 ( =  $[2 - \pi/2]^{1/2}$  ). En tenant compte de cette correction, le RSB de l'échantillon considéré est en réalité de 52. En normalisant par le volume du voxel et le temps d'acquisition on obtient un RSBn de l'ordre de 26 s<sup>-1/2</sup>.mm<sup>-3</sup> (pour 21 s<sup>-1/2</sup>.mm<sup>-3</sup> attendus).

L'accord avec la valeur attendue est satisfaisant compte tenu du nombre de mesures et de calibrations nécessaires pour aboutir à une telle quantification.

### 3. Discussion

Les résultats de l'étude sont satisfaisants. Les Figure III-21 et Figure III-23 montrent un bon accord quantitatif entre l'expérience et la théorie. Les expériences d'imagerie réalisées nous permettent donc de valider expérimentalement plusieurs aspects largement suggérés par l'étude des profils NMRD :

1. L'efficacité du MS-325 sous sa forme libre est voisine à 1,5 T et 4,7 T
2. L'efficacité du MS-325 sous sa forme liée est nettement meilleure à 1,5 T qu'à 4,7 T
3. A 1,5T, la forme liée est plus efficace que la forme libre
4. Dans les conditions de notre expérience (température ambiante, échange d'eau rapide) la forme libre semble être très légèrement plus efficace que la forme liée à 4,7 T.

Les trois premiers points ont été vérifiés pour toutes les concentrations étudiées et sont donc validés sans réserve. Le dernier point est sujet à discussion puisqu'il n'a pas été validé pour chaque concentration, ce qui devrait être le cas en théorie. Pour autant pour une valeur de champ proche de celle où les efficacités des formes libre et liée se croisent, on s'attend à être sensible à de faibles erreurs sur la concentration des échantillons étudiés. Par ailleurs la qualité insuffisante des ajustements réalisés sur la seconde série d'échantillon à 4,7 T peut également expliquer une telle variabilité. Ainsi on retient simplement que l'inversion d'efficacité se produit pour une valeur proche de 4,7 T.

Les profils NMRD utilisés ici prédisaient bien une inversion de contraste pour une valeur de champ plus élevée ; mais on trouve dans la littérature des données expérimentales qui suggèrent que l'inversion puisse se produire plus tôt <sup>[121]</sup>. Lorsqu'on ajuste les modèles de relaxivité sur les données relaxométriques expérimentales pour déterminer les paramètres chimiques de l'AC correspondant et obtenir le profil sous sa forme analytique, ce dernier décrit bien l'effet de l'AC sur la gamme de champ magnétique correspondant aux données expérimentales, en particulier là où l'on dispose de nombreux points expérimentaux. Cependant l'extrapolation de la relaxivité pour des valeurs de champ différentes présente un indice de confiance limité. Pour être prédictive, l'étude théorique précédente doit être réalisée à partir de profils NMRD fidèles aux observations expérimentales.

Malgré un temps d'écho relativement court et des échantillons en théorie peu sujets aux effets  $T_2^*$ , on constate d'après nos expériences que ces effets sont pénalisants pour les fortes concentrations de MS-325 (cf. valeurs de  $A$  issues des ajustements). Ce point apporte une justification expérimentale à l'accroissement de la bande passante par pixel avec  $B_0$  pour contenir ces effets dans des proportions acceptables.

Enfin, il est important de souligner que les valeurs de  $t_R$  retenues pour nos expériences ne sont pas optimales pour mesurer de façon précise les  $T_1$  élevés sur la gamme d'angle explorée. La valeur d'angle optimale est à mettre en relation avec la valeur du temps de répétition retenue et ne peut donc pas être généralisée, elle doit être étudiée au cas par cas. En pratique, il est souhaitable d'ajuster le  $t_R$  en fonction de l'échantillon observé ce qui n'était pas possible ici pour tous les échantillons en raison de la grande dispersion des  $T_1$  correspondants. Cette limite explique la moins bonne corrélation entre les valeurs de  $T_1$  mesurées et attendues pour les valeurs élevées ( $\gg t_R$ ).

## **C. Conclusion du chapitre**

L'étude expérimentale que nous avons menée nous a permis de valider les prédictions théoriques. Les expériences menées ici soulignent l'intérêt de connaître de la façon la plus précise possible les conditions d'association du produit avec sa cible, en particulier la constante d'association ainsi que les profils NMRD correspondant aux formes libre et liée. De telles données sont nécessaires pour décrire avec précision les effets de contraste résultant de la présence du produit et de sa cible. Il ne nous a pas été possible au cours de ce travail d'obtenir les profils NMRD expérimentaux correspondant à la forme liée des produits ciblés autres que le MS-325. A l'avenir il serait souhaitable d'en disposer pour fiabiliser les prédictions présentées et ainsi valider l'intensité de champ la plus appropriée pour chaque produit et dans des conditions de concentrations compatibles avec l'imagerie moléculaire.

La validation des prédictions théoriques a été réalisée *in vitro* dans des conditions où les concentrations des espèces présentes sont connues et où la condition d'échange rapide est satisfaite. Il s'agit de conditions idéales qui ne sont malheureusement pas rencontrées généralement pour des applications *in vivo*. Pour de telles applications, à la suite de l'injection d'un bolus d'agent de contraste dans l'organisme, la dynamique d'échange au niveau des parois des capillaires mène à des concentrations d'agent de contraste variables spatialement et dans le temps. Par ailleurs les effets de la compartimentation du produit peuvent limiter son efficacité en particulier pour les fortes valeurs de relaxivité (cf. régimes d'échange, p30). De tels effets ont déjà été mis en évidence, en particulier pour le P866 qui est l'objet de notre étude <sup>[131]</sup>. Ces limites rendent les prédictions quantitatives de notre étude difficilement extrapolables au cas complexe de l'imagerie *in vivo*.

Cependant dans un tel contexte, l'efficacité relative des formes libres et liées prend toute son importance. Pour les études de mise en évidence de la spécificité d'un produit fonctionnalisé *in vivo*, basées sur une comparaison avec un produit témoin similaire mais non fonctionnalisé, il est de toute façon souhaitable que la liaison du produit sur sa cible induise une forte variation d'efficacité. Les chances de valider la preuve de concept dans un contexte où la sensibilité fait défaut sont d'autant plus grandes que le produit d'intérêt présente une efficacité différente de ses témoins.

L'aspect quantitatif de notre étude a été partiellement validé, et ce avec une précision raisonnable, lorsque nous avons pu effectuer une calibration complète de la sensibilité

radiofréquence de l'appareil (uniquement à 4,7 T). Pour valider plus loin l'aspect quantitatif des modèles utilisés il sera nécessaire de réaliser une telle calibration pour chaque intensité de champ. De façon plus générale, le protocole de comparaison retenu est fiable et il nous semble qu'une telle approche devrait être généralisée pour comparer systématiquement les résultats obtenus pour différentes intensités de champ.

A la lumière de l'étude menée, il s'avère donc préférable pour l'étude des AC paramagnétiques fonctionnalisés, sur la base du contraste  $T_1$ , de travailler à champ intermédiaire (1-1,5 T) plutôt qu'à plus haut champ. On bénéficie alors d'une détectabilité optimisée de la forme liée et d'une bonne différenciation avec la forme libre. Par ailleurs de moindres contraintes expérimentales sont alors rencontrées par rapport à de plus hautes intensités de champ. Dans la suite de ce travail on s'attachera à étudier la fixation spécifique d'AC fonctionnalisés en imagerie *in vivo* sur la souris à 1,5 T. L'utilisation d'une antenne supraconductrice nous permettra d'accroître considérablement la sensibilité de détection pour cette valeur de champ et d'atteindre la limite du RSB intrinsèque sur de petits volumes périphériques tels que des tumeurs sous-cutanées. Le chapitre suivant détaille l'implémentation d'une antenne supraconductrice sur un appareil 1,5 T clinique. Enfin le dernier chapitre exposera les résultats obtenus lors de deux campagnes d'expérimentation *in vivo*.



## **IV. Chapitre IV :**

# **Mise en œuvre instrumentale d'antennes supraconductrices sur un appareil clinique à 1,5 T**

Nous détaillons ici les méthodes et avancées technologiques réalisées au cours de cette thèse qui ont permis l'implémentation complète d'une antenne supraconductrice sur un appareil clinique (Philips Achieva 1,5 T). D'un point de vue expérimental, l'utilisation d'un appareil clinique impose certaines restrictions vis-à-vis d'une utilisation pour des applications en stade de recherche. L'appareil est en effet bridé tant d'un point de vue matériel que logiciel. Ainsi les méthodes développées au laboratoire pour utiliser une antenne supraconductrice avec l'ancien appareil du CIERM (Signa System 1,5 T, GE, USA) n'ont pas pu être directement transposées ici, en particulier pour la phase d'émission où on ne dispose pas d'une connectique complète. Nous avons ainsi élaboré une nouvelle méthode qui permet d'implémenter nos antennes de façon particulièrement simple, sans connectique particulière sur la chaîne d'émission. Par ailleurs, il a été nécessaire de développer des « patchs » qui permettent d'adapter aux besoins de l'utilisateur l'interface logicielle qui contrôle les séquences d'imagerie, certains paramètres étant habituellement cachés.

Dans ce chapitre nous discuterons de l'optimisation de l'instrumentation impliquée en vue d'applications à l'imagerie sur le petit animal. L'essentiel de la discussion se situe au niveau de l'antenne elle-même. Les deux problématiques de l'émission puis de la réception sont traitées séparément. Par ailleurs la nécessité d'un contrôle de l'antenne à l'émission en présence de nonlinéarités nous a conduit à développer une nouvelle méthode de caractérisation des antennes qui est détaillée ici. Cette méthode permet également de traiter la question de la faisabilité du découplage des antennes supraconductrices au moyen d'une technique originale actuellement développée au laboratoire.

## **A. Optimisation de la réception : couplage de l'antenne au préamplificateur**

L'étude de la réception du signal consiste en premier lieu à s'assurer que les différents éléments de la chaîne de réception ne détériorent pas le *RSB*. Une fois que l'antenne a été judicieusement choisie en fonction de l'application visée (cf. Chapitre II, p 58), les facteurs de bruit du coupleur et du préamplificateur doivent ainsi être étudiés ; ce sont en effet ces deux éléments (en plus de l'antenne de réception elle-même) qui limitent les performances en bruit de l'ensemble de l'électronique de mesure. Un autre aspect de la réception concerne le gain de la chaîne de réception. De façon générale, il affecte l'homogénéité du signal et du bruit sur l'image finale, le système se comportant comme un filtre sélectif en fréquence ; il sera donc également détaillé dans cette section.

Le principe de l'étude est analogue à celui de l'article de Raad et al. <sup>[94]</sup> ; ici nous y avons intégré un modèle complet de préamplificateur, ainsi que les effets de la ligne de transmission qui assure le transfert du signal jusqu'au préamplificateur. Par ailleurs nous présentons des outils particulièrement synthétiques pour évaluer les performances de la chaîne d'instrumentation. Une validation expérimentale complète est présentée à l'issue de l'étude.

### **1. Couplage inductif**

#### **a) Intérêt du couplage inductif**

La technique de couplage inductif pour coupler l'antenne au préamplificateur, a été proposée par Decorps et al. <sup>[37]</sup> comme une alternative au couplage capacitif couramment utilisé. Elle présente l'avantage d'isoler l'antenne de la boucle de masse de l'appareillage (à la manière d'un transformateur d'isolement) et de la rendre parfaitement équilibrée en terme de potentiel électrique, ce qui limite l'introduction de pertes supplémentaires. Combinée à l'utilisation d'une antenne à capacité distribuée, les pertes par couplage capacitif à l'échantillon sont alors négligeables.

En utilisant une boucle secondaire (appelée coupleur) accordée également à la fréquence de résonance, cette technique offre l'avantage supplémentaire d'être très stable vis-à-vis des conditions d'utilisation : la fréquence de résonance de l'antenne est alors quasiment indépendante de la charge, et les mouvements éventuels de l'échantillon pendant l'examen ont un impact limité sur le *RSB* obtenu. Par ailleurs dans cette configuration, les étapes d'accord et

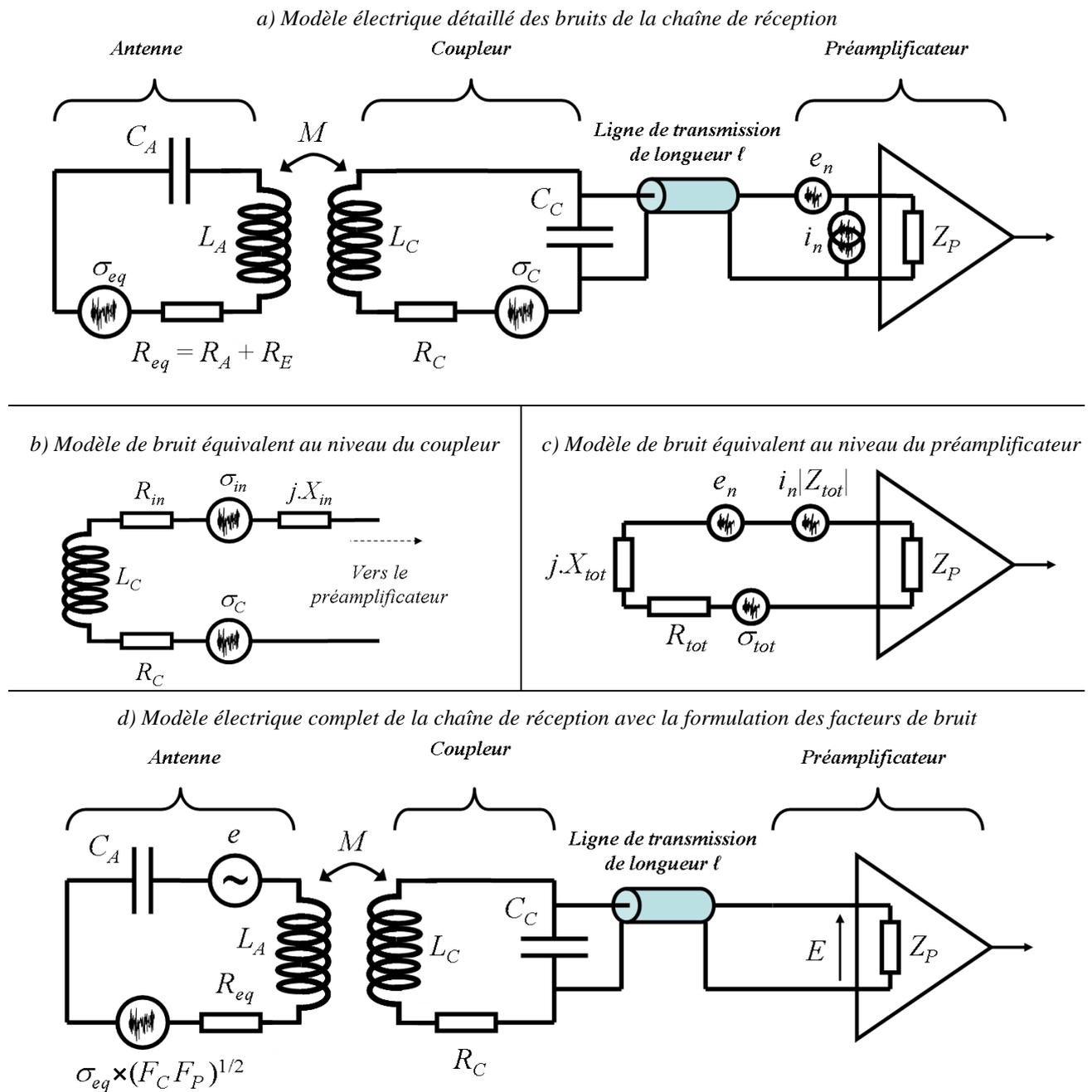
d'adaptation de l'antenne ne sont plus interdépendantes comme c'est le cas par couplage capacitif, ce qui offre une simplicité d'utilisation particulièrement attrayante.

Enfin lorsque les conditions de couplage entre l'antenne et son coupleur sont judicieusement ajustées, cette technique permet une optimisation de la bande passante du système <sup>[94]</sup>, ainsi qu'une réduction des interactions magnétique de l'antenne avec son environnement <sup>[104,136]</sup> sans dégradation du RSB.

Dans leur article, Decorps et al. <sup>[37]</sup> soulignait déjà l'intérêt que présente cette technique pour recueillir le signal provenant d'une antenne implantée, par exemple, en l'absence de contact direct. La technique basée sur un contact sans fil à l'antenne permet en effet de recueillir le signal à distance ce qui présente un avantage supplémentaire pour l'utilisation d'antennes supraconductrices placées dans un cryostat. Il est tout d'abord délicat d'avoir un accès électrique direct à l'antenne lorsqu'elle est en place dans le cryostat. Par ailleurs les propriétés de très faibles pertes du matériau supraconducteur limitent considérablement les possibilités de contact électrique direct avec d'autres matériaux. Dans ce contexte il est judicieux de s'intéresser à la technique du couplage inductif pour l'implémentation des antennes HTS dans la chaîne d'instrumentation.

## **b) Modélisation électrique**

Le couplage de l'antenne au préamplificateur peut être décrit par les modèles électriques de la Figure IV-1. L'Antenne, chargée par l'échantillon, et son Coupleur (paramètres d'indice A et C respectivement) sont représentés par deux circuits résonants *RLC* accordés à la pulsation  $\omega_0$  (i.e.  $L_A C_A \omega_0^2 = 1$  et  $L_C C_C \omega_0^2 = 1$ ), et couplés magnétiquement. Le facteur de qualité du coupleur est noté  $Q_C = L_C \omega / R_C$ . Le préamplificateur est représenté par son impédance d'entrée  $Z_P$  qui peut être complexe dans le cas général. Pour l'étude des bruits du coupleur et du préamplificateur, deux circuits équivalents sont présentés. On rappelle ici la portée générale de l'expression du bruit thermique associé à une résistance (Eq. [1.17]). Ainsi la tension de bruit associée à une résistance quelconque  $R_i$  maintenue à la température  $T_i$  est représentée par son écart type  $\sigma_i = \sqrt{4 k_B T_i R_i B P}$ .



**Figure IV-1 : Modélisation électrique du couplage au préamplificateur**

a) Modèle électrique détaillé des bruits de la chaîne de réception. L'antenne est couplée inductivement au préamplificateur via un coupleur accordé et une ligne de transmission de longueur  $\ell$ . Le coupleur et le préamplificateur introduisent du bruit. Les sources associées sont modélisées par l'écart type en tension  $\sigma_C$  associé à la résistance  $R_C$  pour le coupleur ainsi que par la tension de bruit  $e_n$  et le courant de bruit  $i_n$  du préamplificateur d'impédance d'entrée  $Z_P$ . b) Modèle de bruit équivalent au niveau du coupleur pour expliciter le traitement de son facteur de bruit. L'antenne chargée par l'échantillon  $y$  est représentée par son impédance équivalente  $Z_{in} = R_{in} + j.X_{in}$ , induite en série dans le circuit du coupleur et par la source de bruit associée, d'écart type  $\sigma_{in}$ . c) Modèle de bruit équivalent au niveau du préamplificateur. L'antenne chargée par l'échantillon ainsi que son coupleur sont représentés par l'impédance totale  $Z_{tot} = R_{tot} + j.X_{tot}$  ramenée en entrée du préamplificateur. La source de bruit associée, d'écart type  $\sigma_{tot}$  représente le bruit total de l'antenne, de l'échantillon et du coupleur ce qui permet de quantifier la dégradation relative du bruit par le préamplificateur. Le courant de bruit  $i_n$  est ramené à son générateur de Thévenin équivalent. d) Modèle électrique complet de la chaîne de réception. La source de signal et le bruit total sont représentés au niveau de l'antenne. Les bruits additionnels sont pris en compte par le biais des facteurs de bruit du coupleur  $F_C$  et du préamplificateur  $F_P$ ; la chaîne apparaît alors sans pertes. Le gain de la chaîne est défini par  $G = E / e$ .

Par couplage magnétique l'antenne chargée par l'échantillon est représentée au niveau du coupleur par une impédance équivalente  $Z_{in}$  induite en série avec l'inductance  $L_C$  du coupleur (modèle *b*) de la Figure IV-1). L'utilisation de cette représentation équivalente permet de décrire les pertes de l'antenne et de l'échantillon (i.e.  $R_A + R_E$ ) via la partie réelle de l'impédance équivalente  $Z_{in} = R_{in} + jX_{in}$  induite dans le coupleur. C'est-à-dire que  $R_{in}$  représente ces pertes après transformation par le circuit de couplage ; elles sont ainsi affectées par un gain. C'est en effet tout l'objet du circuit de couplage qui a pour rôle d'amplifier au maximum les tensions sources (le signal comme le bruit) de sorte que les bruits rencontrés en aval soient alors négligeables.

L'étude du bruit conduit également à considérer le modèle équivalent du circuit de réception en entrée du préamplificateur (modèle *c*) de la Figure IV-1). A ce niveau l'échantillon, l'antenne et le coupleur sont représentés de façon globale par l'impédance équivalente totale  $Z_{tot} = R_{tot} + jX_{tot}$  dont la partie réelle représente les pertes totales. Le bruit du préamplificateur est traité d'après le modèle de tension et de courant de bruit, respectivement  $e_n$  et  $i_n$ . Le préamplificateur représenté en aval est alors idéal, c'est-à-dire que son impédance d'entrée ne produit pas de bruit thermique (sa température est nulle). Cette dernière intervient dans le gain total de la chaîne, comme l'illustre le modèle d) de la Figure IV-1. Ce dernier modèle intègre les bruits additionnels au niveau de la source par le biais des facteurs de bruit du coupleur  $F_C$  et du préamplificateur  $F_P$  ; la chaîne de réception apparaît alors sans pertes.

## 2. Étude des facteurs de bruit

On détaille ici les expressions des facteurs de bruit du coupleur et du préamplificateur pour le circuit de couplage de la Figure IV-1.

### a) Coupleur

On définit le facteur de bruit du coupleur par :

$$F_C = \frac{\text{Puissance de bruit Coupleur} + \text{Antenne} + \text{Echantillon}}{\text{Puissance de bruit Antenne} + \text{Echantillon}}$$

soit de façon équivalente :  $F_C = 1 + \frac{\text{Puissance de bruit Coupleur}}{\text{Puissance de bruit Antenne} + \text{Echantillon}}$  [4.1]

On compare les puissances de bruits d'après le modèle électrique ramenés au circuit du coupleur (modèle *b*) de la Figure IV-1). Le bruit du coupleur lui-même est représenté par sa résistance propre  $R_C$  à la température  $T_C$ , associée à la tension de bruit d'écart type  $\sigma_C$ , et celui de l'antenne couplée à l'échantillon par la résistance équivalente induite dans le coupleur  $R_{in}$  à la température équivalente  $T_{eq}$  (Eq. [2.2]) associée à la tension d'écart type  $\sigma_{in}$ . Ces deux tensions de bruit apparaissent en série et sont donc directement comparables ; le rapport des puissances de bruit correspondantes est alors directement donné par le rapport des variances de bruit :

$$F_C = 1 + \frac{\sigma_C^2}{\sigma_{in}^2} = 1 + \frac{T_C R_C}{T_{eq} R_{in}} \quad [4.2]$$

Le calcul de  $Z_{in}$  permet de détailler le bruit de l'antenne et de l'échantillon :

$$Z_{in} = R_{in} + j X_{in} = \frac{M^2 \omega^2}{Z_A} \quad [4.3]$$

Avec  $M$  l'inductance mutuelle entre l'antenne et son coupleur, et  $Z_A$  l'impédance équivalente de l'antenne chargée par l'échantillon (Eq. [2.1]). Une réécriture de  $Z_A$  permet de faire intervenir le facteur de qualité de l'antenne en charge  $Q_{A ch}$ , directement accessible par la mesure :

$$Z_A = (R_A + R_E) \times \left[ 1 + j Q_{A ch} \left( 1 - \left( \frac{\omega_0}{\omega} \right)^2 \right) \right] \quad [4.4]$$

Par ailleurs on définit le coefficient de couplage magnétique  $k$  entre l'antenne et son coupleur :

$$k = M / \sqrt{L_A L_C} \quad [4.5]$$

C'est un facteur géométrique sans dimension compris entre 0 et 1 qui qualifie l'intensité du couplage magnétique entre les deux circuits. On établit ainsi la relation suivante :

$$M^2 \omega^2 = \left( \frac{k}{k_C} \right)^2 (R_A + R_E) R_C \quad [4.6]$$

où  $k_C$  est le coefficient de couplage critique entre l'antenne et le coupleur. Il correspond à une dissipation de puissance égale dans les deux circuits (i.e. à l'adaptation en puissance). Il est directement relié aux facteurs de qualité par :  $k_C = 1/\sqrt{Q_{A\ ch} Q_C}$ . On parle de surcouplage (resp. souscouplage) lorsque  $k/k_C \gg 1$  (resp.  $k/k_C \ll 1$ ).

Le jeu d'équations précédentes nous permet d'explicitier l'expression générale du facteur de bruit du coupleur :

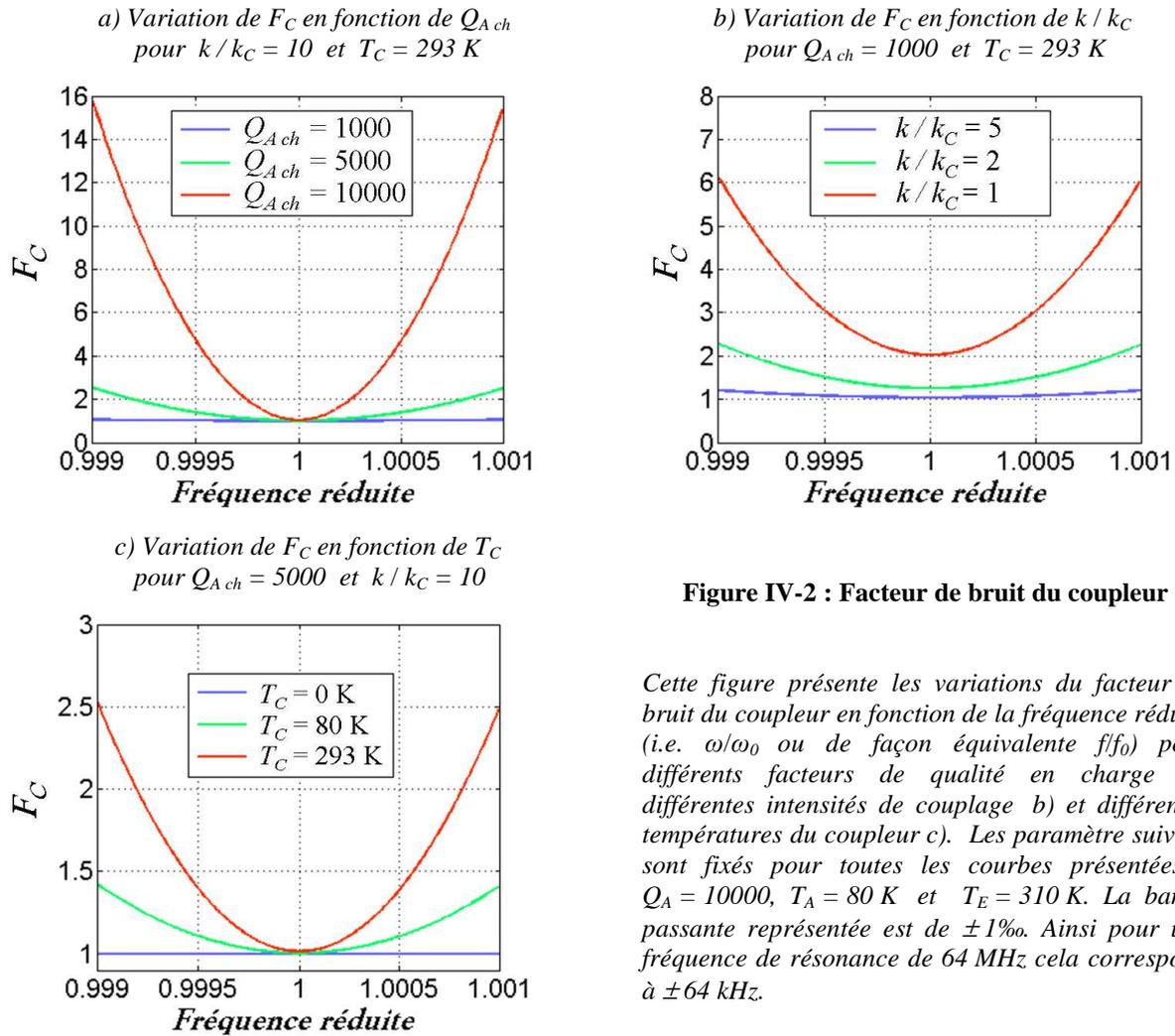
$$F_C = 1 + \frac{T_C}{T_{eq}} \left( \frac{k_C}{k} \right)^2 \left[ 1 + Q_{A\ ch}^2 \left( 1 - \left( \frac{\omega_0}{\omega} \right)^2 \right)^2 \right] \quad [4.7]$$

Notons que d'après la définition des facteurs de qualité à la pulsation courante  $\omega$  une dépendance implicite vis-à-vis de  $\omega$  est contenue dans cette expression de  $F_C$ . Pour autant on s'intéresse à une bande spectrale petite devant la fréquence de résonance, typiquement de quelques dizaines de kHz à 64 MHz ; ainsi on peut négliger les variations de facteur de qualité sur une telle gamme de fréquence et la formulation [4.7] est alors explicite. Un premier examen de cette expression montre que le fait de surcoupler l'antenne au coupleur permet de réduire considérablement le facteur de bruit. Par ailleurs plus la température du coupleur est basse et meilleur sera le facteur de bruit. La dépendance de  $F_C$  en fonction de la charge est plus complexe car la température équivalente antenne/échantillon dépend également de  $Q_{A\ ch}$ <sup>19</sup>.

La Figure IV-2 représente l'évolution de  $F_C$  en fonction de la fréquence réduite (i.e.  $\omega/\omega_0$  ou de façon équivalente  $f/f_0$ ) pour différents facteurs de qualité de l'antenne chargée par l'échantillon, différentes intensités de couplage et différentes températures du coupleur. Certains paramètres sont fixés par le contexte expérimental. Typiquement le facteur de qualité à vide de l'antenne supraconductrice utilisée dans ce travail lorsqu'elle est en place dans l'appareil 1,5 T est de 10000. Par ailleurs celle-ci est maintenue à une température d'environ 80 K par le système cryogénique et la température de l'échantillon avoisine 310 K (37 °C !). Notons que les courbes sont données sur une bande passante relativement grande ici :  $\pm 64$  kHz à 64 MHz (typiquement les acquisitions sont plutôt réalisées sur  $\pm 10$  kHz).

---

<sup>19</sup> Le coefficient de couplage critique  $k_C$  dépend également de  $Q_{A\ ch}$  mais il est toujours possible d'ajuster le couplage de façon géométrique en ajustant la position du coupleur par rapport à l'antenne pour se ramener à la même valeur de  $k/k_C$ ; ce facteur est donc traité de façon globale.



**Figure IV-2 : Facteur de bruit du coupleur**

Cette figure présente les variations du facteur de bruit du coupleur en fonction de la fréquence réduite (i.e.  $\omega/\omega_0$  ou de façon équivalente  $f/f_0$ ) pour différents facteurs de qualité en charge a), différentes intensités de couplage b) et différentes températures du coupleur c). Les paramètres suivants sont fixés pour toutes les courbes présentées :  $Q_A = 10000$ ,  $T_A = 80\ K$  et  $T_E = 310\ K$ . La bande passante représentée est de  $\pm 1\%$ . Ainsi pour une fréquence de résonance de  $64\ MHz$  cela correspond à  $\pm 64\ kHz$ .

Le graphe a) présente la dépendance de  $F_C$  pour différentes charges induites par l'échantillon lorsque le système antenne/coupleur est surcouplé et que le coupleur est à température ambiante ( $k/k_C = 10$  et  $T_C = 293\ K$ ). Lorsque l'échantillon n'est pas conducteur ( $Q_{A\ ch} = Q_A$ ) le coupleur ajoute un bruit conséquent hors résonance. Pour autant dès que la charge induite par l'échantillon augmente on atteint vite des performances acceptables sur une bande passante réaliste.

Le graphe b) présente la dépendance de  $F_C$  en fonction de  $k/k_C$  lorsque  $Q_{A\ ch} = Q_A/10$  et  $T_C = 293\ K$ . Dans ces conditions les pertes de l'antenne sont négligeables devant celles de l'échantillon (d'un facteur 35 environ en terme de puissance de bruit) ; ainsi la température équivalente de bruit antenne/échantillon est proche de la température de l'échantillon :  $T_{eq} = 287\ K$ . Il apparaît clairement d'après les courbes que le surcouplage est primordial pour minimiser les pertes du coupleur.

Enfin, le graphe *c*) présente la dépendance de  $F_C$  en fonction de la température du coupleur pour  $Q_{A\ ch} = Q_A/2$  et  $k/k_C = 10$ . Ici on est dans des conditions favorables de couplage ce qui explique que le facteur de bruit du coupleur soit relativement bon quelle que soit sa température. Pour autant celui-ci s'améliore très nettement lorsqu'on refroidit le coupleur. Un coupleur de température nulle serait idéal : il n'ajouterait aucun bruit quelle que soit la charge ou l'intensité de couplage ( $F_C = 1$ ).

## b) Préamplificateur

De façon analogue au cas du coupleur, le facteur de bruit du préamplificateur s'exprime ainsi :

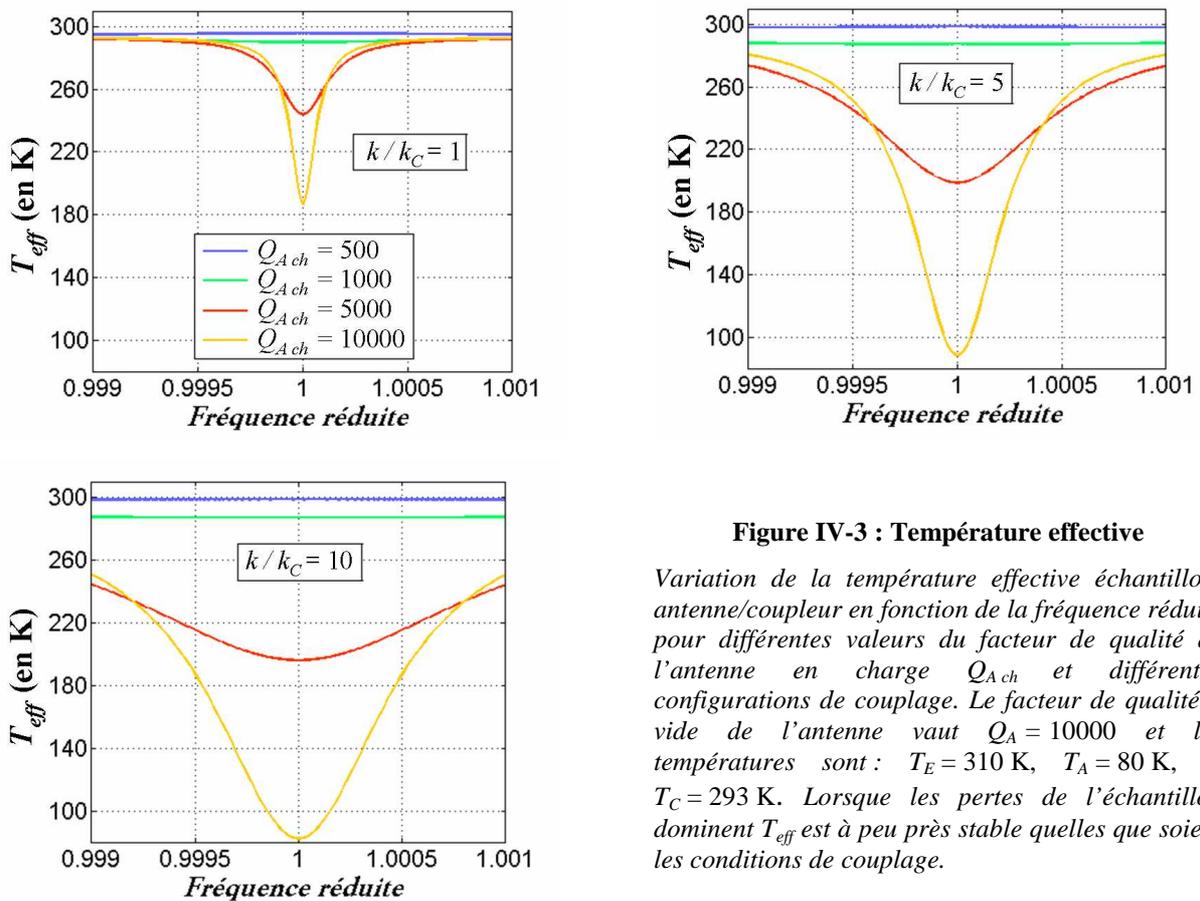
$$F_p = 1 + \frac{\text{Puissance de bruit Préamplificateur}}{\text{Puissance de bruit Antenne + Echantillon + Coupleur}} \quad [4.8]$$

Le bruit ajouté par le préamplificateur peut être modélisé à son entrée par deux générateurs de bruit : la tension de bruit  $e_n$  et le courant de bruit  $i_n$  (voir Figure IV-1), exprimés respectivement en  $V/\sqrt{\text{Hz}}$  et  $A/\sqrt{\text{Hz}}$ . Selon le type de préamplificateur, ces deux sources peuvent être indépendantes ou corrélées, mais il est toujours possible d'exprimer le bruit total ajouté en sortie du préamplificateur d'après ce modèle équivalent (de façon générale, il est toujours possible de représenter les sources de bruit d'un quadripôle bruyant quelconque d'après ce modèle <sup>[137]</sup>). L'amplification en aval est alors représentée par un amplificateur idéal, c'est-à-dire non bruyant. Le bruit conjoint de l'échantillon, de l'antenne et de son coupleur est représenté au niveau du préamplificateur par la résistance totale  $R_{tot}$  à la température de bruit effective  $T_{eff}$  et associée à la tension de bruit d'écart type  $\sigma_{tot}$ . De façon analogue à la température équivalente antenne/échantillon (définie au niveau de l'antenne par l'Eq. [1.19]),  $T_{eff}$ , qui représente la température équivalente antenne/échantillon/coupleur, est définie au niveau du circuit du coupleur. Elle s'exprime en fonction du facteur de bruit du coupleur par :

$$T_{eff} = \frac{F_C T_C T_{eq}}{T_C + (F_C - 1) T_{eq}} \quad [4.9]$$

$T_{eff}$  est une moyenne pondérée (en terme de puissance de bruit) des températures de l'échantillon, de l'antenne ainsi que du coupleur. Plus un des éléments introduit de bruit et plus  $T_{eff}$  s'approchera de la température de cet élément. Ainsi d'après l'étude du facteur de bruit du coupleur (Figure IV-2), on s'attend à ce que la température effective tende vers celle du

coupleur lorsque l'offset en fréquence augmente (i.e. lorsqu'on s'éloigne de la fréquence de résonance) ; et ce d'autant plus vite que le couplage est faible. La Figure IV-3 présente les variations de  $T_{eff}$  en fréquence pour différentes charges et différentes intensités de couplage. Les conditions de température sont les mêmes que celles utilisées précédemment pour l'antenne et l'échantillon ( $T_A = 80$  K et  $T_E = 310$  K) ; on étudie ici le cas d'un coupleur placé à température ambiante ( $T_C = 293$  K). Lorsque les pertes de l'échantillon dominent celles de l'antenne (i.e.  $Q_{A\ ch} \ll Q_A$ ),  $T_{eq}$  est alors proche de  $T_E$ .  $T_{eff}$  sera alors une moyenne pondérée de  $T_E$  et  $T_C$  et sera donc à peu près constante pour un coupleur à température ambiante.



**Figure IV-3 : Température effective**

Variation de la température effective échantillon/antenne/coupleur en fonction de la fréquence réduite pour différentes valeurs du facteur de qualité de l'antenne en charge  $Q_{A\ ch}$  et différentes configurations de couplage. Le facteur de qualité à vide de l'antenne vaut  $Q_A = 10000$  et les températures sont :  $T_E = 310$  K,  $T_A = 80$  K, et  $T_C = 293$  K. Lorsque les pertes de l'échantillon dominent  $T_{eff}$  est à peu près stable quelles que soient les conditions de couplage.

Pour exprimer le facteur de bruit du préamplificateur, le calcul des puissances de bruit est réalisé au niveau du préamplificateur (modèle  $c$ ) de la Figure IV-1). Pour cela on détermine le générateur de Thévenin équivalent à chaque source de bruit en entrée du préamplificateur idéal, en particulier pour la source de bruit  $i_n$  qui n'est pas comparable en l'état aux deux tensions de bruit, représentées par  $e_n$  et par l'écart type  $\sigma_{tot}$ . Dans le cas où les deux générateurs  $e_n$  et  $i_n$  sont indépendants (c'est la cas des préamplificateurs utilisés au laboratoire) on obtient l'expression suivante du facteur de bruit :

$$F_P = 1 + \frac{e_n^2 + |Z_{tot}|^2 i_n^2}{\sigma_{tot}^2 / BP} \quad [4.10]$$

Le paramètre ajustable pour réduire le bruit est l'impédance totale  $Z_{tot}$  présentée en entrée. Une étude de  $F_P$  en fonction de ce paramètre démontre que le préamplificateur ajoute une contribution de bruit minimale lorsque  $Z_{tot}$  prend une valeur particulière appelée impédance de source optimale et notée  $Z_{opt}$ . Lorsque les deux générateurs de bruit sont indépendants<sup>20</sup> elle est purement réelle et vaut  $e_n/i_n$ . Dans ce cas le facteur de bruit minimal vaut <sup>[138]</sup>:

$$F_{P_{min}} = 1 + \frac{e_n i_n}{2 k_B T_{eff}} = 1 + \frac{T_N}{T_{eff}} \quad [4.11]$$

où  $T_N$  est la température de bruit du préamplificateur ; le bruit ajouté par le préamplificateur est ainsi représenté par un échauffement virtuel de la résistance  $R_{tot}$ . Par définition,  $T_N$  est constante et ne dépend que des spécifications du préamplificateur.

Une autre formulation du facteur de bruit  $F_P$  peut être dérivée de la précédente en introduisant la notion d'adaptation d'impédance en bruit. On a vu que l'optimisation de ce facteur consiste à présenter en entrée du préamplificateur son impédance de source optimale. Pour autant il n'est pas possible de maintenir cette valeur d'impédance sur toute la gamme utile de fréquences puisqu'on utilise des circuits résonants de bande passante étroite. L'écart entre l'impédance présentée et l'impédance de source optimale peut être représenté par le coefficient  $\rho_B$ , appelé dans ce contexte coefficient de réflexion en bruit, et défini par :

$$\rho_B = \frac{Z_{tot} - Z_{opt}}{Z_{tot} + Z_{opt}} \quad [4.12]$$

Ce coefficient introduit la notion d'adaptation d'impédance en bruit. De façon analogue au coefficient de réflexion classique vis-à-vis de la transmission de puissance, le coefficient de réflexion en bruit détermine la qualité de transfert du signal en terme de rapport signal sur bruit. Il peut être qualifié de virtuel ou fictif puisqu'il représente la désadaptation vis-à-vis d'une impédance fictive  $Z_{opt}$ . Pour autant il peut être évalué directement par réflectométrie en

---

<sup>20</sup> Les sources de bruit du préamplificateur utilisé dans cette thèse ne sont pas corrélées. Une étude complète dans le cas de sources corrélées a été réalisée au cours d'un précédent travail de thèse effectué au laboratoire<sup>[91]</sup>.

utilisant une source d'impédance  $Z_{opt}^{21}$ . On peut finalement reformuler le facteur de bruit du préamplificateur à partir du coefficient de réflexion en bruit :

$$F_p = 1 + \frac{T_N}{T_{eff}} \frac{1 + |\rho_B|^2}{1 - |\rho_B|^2} \quad [4.13]$$

Notons que cette expression particulièrement synthétique n'est exacte que dans le cas de sources de bruit  $e_n/i_n$  non corrélées.

Pour étudier les variations du facteur de bruit du préamplificateur en fréquence, on s'intéresse donc à l'expression générale de  $Z_{tot}$ . Elle est assez complexe car elle résume l'ensemble des transformations électriques survenues depuis l'antenne jusqu'au préamplificateur. Dans un premier temps, on néglige la transformation d'impédance due à la présence de la ligne de transmission et on obtient l'expression suivante :

$$Z_{tot} = \frac{b c R_C}{\left( a \left( \frac{\omega}{\omega_0} \right)^2 - c \right)^2 + \frac{b^2}{Q_C^2} \left( \frac{\omega}{\omega_0} \right)^4} + j \frac{Q_C R_C \left( a c - \left( a^2 + \frac{b^2}{Q_C^2} \right) \left( \frac{\omega}{\omega_0} \right)^2 \right)}{\left( a \left( \frac{\omega}{\omega_0} \right)^2 - c \right)^2 + \frac{b^2}{Q_C^2} \left( \frac{\omega}{\omega_0} \right)^4}$$

avec

$$a = 1 + Q_{Ach}^2 \left( 1 - \left( \frac{\omega_0}{\omega} \right)^2 \right)^2 - \left( \frac{k}{k_c} \right)^2 \frac{Q_{Ach}}{Q_C} \left( 1 - \left( \frac{\omega_0}{\omega} \right)^2 \right) \quad [4.14]$$

$$b = 1 + Q_{Ach}^2 \left( 1 - \left( \frac{\omega_0}{\omega} \right)^2 \right)^2 + \left( \frac{k}{k_c} \right)^2$$

$$c = 1 + Q_{Ach}^2 \left( 1 - \left( \frac{\omega_0}{\omega} \right)^2 \right)^2$$

En réalité la ligne de transmission introduit une transformation d'impédance supplémentaire entre son entrée et sa sortie. Dans le cas d'une ligne de transmission de longueur  $\ell$  quelconque une transformation supplémentaire doit être prise en compte pour le calcul de  $\rho_B$  :

---

<sup>21</sup> En pratique lorsqu'on règle l'antenne avant une expérience d'imagerie (cf. annexe) c'est bien directement  $\rho_B$  que l'on mesure puisque  $Z_{opt} = 50 \Omega$  pour le préamplificateur utilisé.

$$Z_{tot}(\ell) = Z_L \frac{Z_{tot} + j Z_L \tan(\beta \ell)}{Z_L + j Z_{tot} \tan(\beta \ell)} \quad [4.15]$$

où  $Z_L$  est l'impédance caractéristique de la ligne de transmission et  $\beta$  est la constante de propagation, liée à la longueur d'onde  $\lambda$  dans la ligne par  $\beta = 2\pi/\lambda$ . Il existe une longueur de ligne remarquable pour laquelle l'impédance est inchangée : il s'agit d'une ligne de longueur  $\lambda/2$ <sup>22</sup>. Dans les autres cas, l'impédance vue à l'autre bout de la ligne est transformée. Pour autant, dans le cas particulier où l'impédance de source optimale est égale à l'impédance caractéristique de la ligne, cette transformation n'affecte pas le module de  $\rho_B$ , et ce quelle que soit la longueur de la ligne. Le facteur de bruit du préamplificateur est alors inchangé. Pour le préamplificateur étudié dans cette thèse on est bien dans ce cas particulier ( $Z_{opt} = Z_L = 50 \Omega$ ) et l'adaptation d'impédance par la ligne n'a donc pas d'influence<sup>23</sup>.

La Figure IV-4 synthétise l'étude du bruit ajouté par le préamplificateur. On considère une antenne de facteur de qualité à vide  $Q_A = 10000$  couplée à un préamplificateur d'impédance de source optimale  $Z_{opt} = 50 \Omega$ , et les mêmes conditions de température que précédemment  $T_E = 310 \text{ K}$ ,  $T_A = 80 \text{ K}$ , et  $T_C = 293 \text{ K}$ . On s'intéresse dans un premier temps aux variations de  $\rho_B$  en fréquence (graphes *a*). Un moyen particulièrement synthétique est d'utiliser l'abaque de Smith<sup>24</sup> (graphe de gauche,  $\rho_B$  est alors représenté dans le plan complexe). Le point central représente l'impédance de source optimale c'est à dire que  $\rho_B = 0$  et le facteur de bruit  $y$  est minimal. Chaque cercle centré dans l'abaque de Smith correspond à une valeur particulière de  $|\rho_B|$  et donc de  $F_P$ ; valeur qui se dégrade lorsqu'on s'écarte du point central. L'optimisation de  $F_P$  consiste donc à approcher au plus près du point central la courbe associée à  $Z_{tot}(\omega)$  en ajustant les conditions de couplages de sorte que  $|\rho_B|$  soit le plus faible possible sur la bande passante considérée. L'impédance de source optimale ne sera atteinte qu'à une seule fréquence et dans une condition particulière de couplage qui dépend du design de coupleur (i.e. du choix de  $R_C$  et  $Q_C$ ). Dans le cas général on montre que cette

<sup>22</sup> La propagation des ondes de tension et de courant dans la ligne module l'impédance équivalente vue en chaque point de la ligne. Une propriété des lignes de transmission est d'être périodique en impédance de période  $\lambda/2$ . C'est-à-dire qu'une ligne de longueur multiple de  $\lambda/2$  est neutre : l'impédance vue en sortie est égale à l'impédance présentée en entrée.

<sup>23</sup> Ici on suppose que la ligne de transmission n'introduit pas de bruit supplémentaire. En toute rigueur elle en introduit toujours un peu mais celui-ci est indépendant de la fréquence sur une si petite gamme et n'affectera donc pas la forme du bruit sur l'image. On se contente de choisir une ligne de bonne qualité.

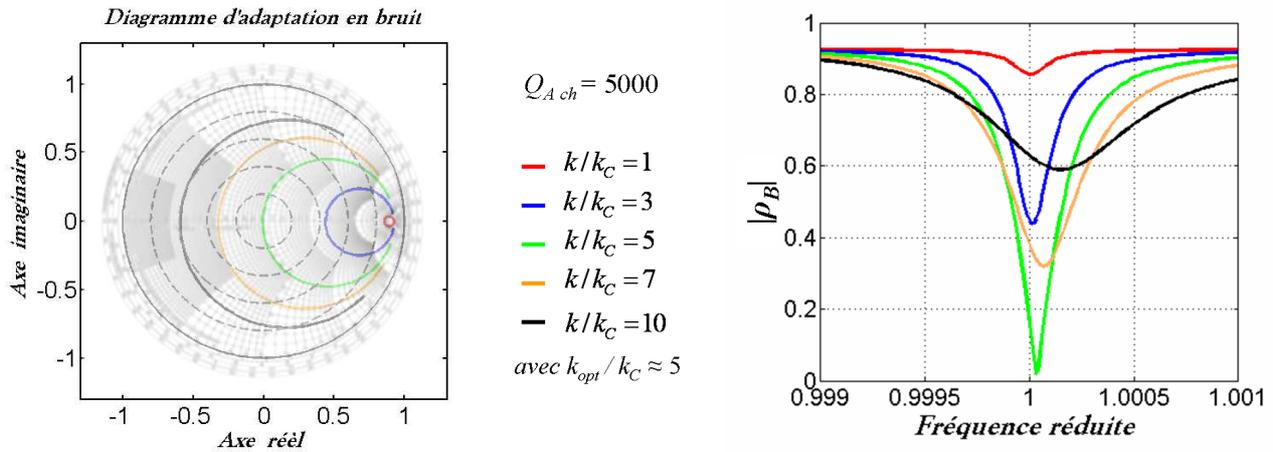
<sup>24</sup> L'abaque de Smith est une représentation du coefficient de réflexion dans le plan complexe qui comporte également des graduations en valeur d'impédance ce qui permet de passer très rapidement et visuellement d'un domaine à l'autre.

condition d'adaptation en bruit est satisfaite au voisinage de  $\omega_0$  (i.e.  $Z_{tot}(\omega_0) \approx Z_{opt} = 50 \Omega$ ) pour une valeur particulière de couplage  $k_{opt}$  donnée par :

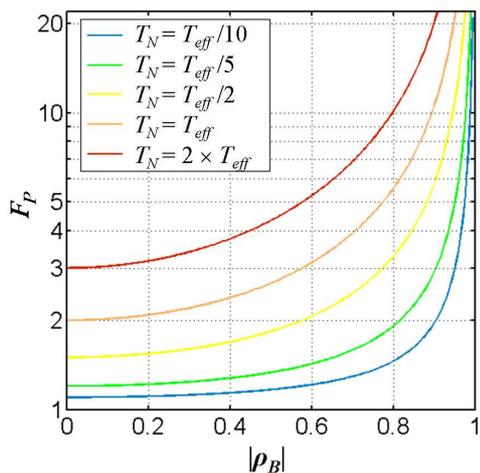
$$\frac{k_{opt}}{k_C} \approx \sqrt{\left(\frac{Q_C^2 R_C}{Z_{opt}} - 1\right)} \quad [4.16]$$

Ici cela correspond à  $k_{opt}/k_C \approx 5$  avec  $Q_C \approx 80$  et  $R_C \approx 0.2 \Omega$ .

a) Adaptation en bruit :  $\rho_B$  dans l'abaque de Smith et  $|\rho_B|$  en fonction de la fréquence réduite



b)  $F_P$  en fonction de  $|\rho_B|$  pour différentes températures de bruit du préamplificateur



c)  $F_P$  en fonction de la fréquence réduite pour  $T_N = 50 K$

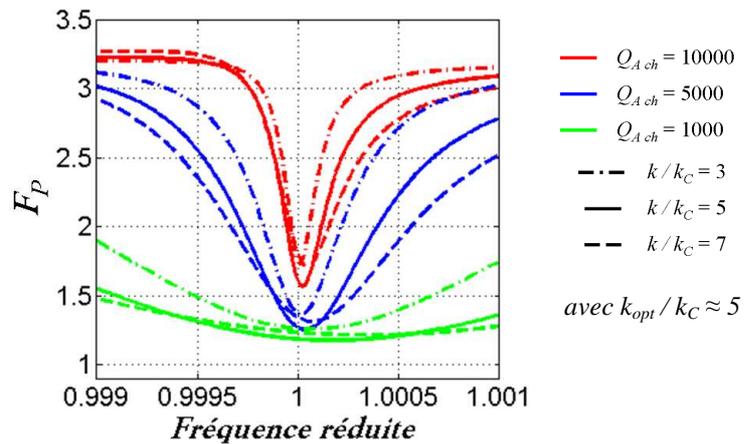


Figure IV-4 : Facteur de bruit du préamplificateur

Ici l'antenne présente un facteur de qualité à vide  $Q_A = 10000$  et le design du coupleur est donné par  $R_C = 0.2 \Omega$  et  $Q_C = 80$ . a) Tracés de  $|\rho_B|$  en fréquence pour un préamplificateur d'impédance de source optimale  $Z_{opt} = 50 \Omega$ . La gamme de fréquence explorée correspond à  $\pm 64 \text{ kHz}$  autour de  $64 \text{ MHz}$ . b)  $F_P$  en fonction de  $|\rho_B|$  pour différentes valeurs du rapport  $T_N/T_{eff}$  (on s'intéresse uniquement au préamplificateur en s'affranchissant des variations de  $T_{eff}$ ). c)  $F_P$  en fréquence pour différentes charges et intensité de couplage dans les conditions usuelles de température ( $T_E = 310 \text{ K}$ ,  $T_A = 80 \text{ K}$  et  $T_C = 293 \text{ K}$ ) avec  $T_N = 50 \text{ K}$ .

Nous avons également représenté sur la figure les courbes de  $|\rho_B|$  en fonction de la fréquence réduite pour le même jeu de paramètres afin de visualiser la gamme de fréquence explorée. Ces courbes ont été obtenues avec  $Q_{A\ ch} = 5000$ , pour une bande spectrale de  $\pm 64$  kHz autour de 64 MHz. En fonction de la bande passante que l'on souhaite observer il peut être judicieux d'utiliser un couplage plus fort que  $k_{opt}$ , ce qui aura pour effet de détériorer le facteur de bruit du préamplificateur au voisinage de  $\omega_0$  au profit d'une nette amélioration en bordure de bande. En revanche, il n'est jamais avantageux d'utiliser une valeur de couplage plus faible que  $k_{opt}$ .

La Figure IV-4 b) montre les variations de  $F_P$  en fonction de  $|\rho_B|$  pour différentes valeurs normalisées de température de bruit du préamplificateur. Plus  $T_N$  est faible et moins le préamplificateur n'ajoute de bruit. En pratique on peut mesurer  $T_N$  d'après la méthode des deux températures. Elle consiste à mesurer le bruit total en sortie du préamplificateur en y connectant en entrée sa résistance de source optimale portée à deux températures différentes  $T_a$  et  $T_b$ <sup>25</sup> ;  $T_N$  est alors calculée d'après l'expression suivante :

$$T_N = \frac{T_a - (\sigma_a / \sigma_b)^2 T_b}{(\sigma_a / \sigma_b)^2 - 1} \quad [4.17]$$

où  $\sigma_a$  et  $\sigma_b$  sont les écarts types de bruit correspondant respectivement aux température  $T_a$  et  $T_b$ . Pour le préamplificateur utilisé dans nos expériences nous avons mesuré une température de bruit de l'ordre de 50 K<sup>26</sup>. La Figure IV-4 c) représente  $F_P$  en fonction de la fréquence réduite en fonction du facteur de qualité de l'antenne et du couplage pour  $T_N = 50 \Omega$ . Notons que le facteur de bruit du préamplificateur dépend de celui du coupleur par le biais de  $T_{eff}$ . Cela traduit l'aspect relatif du facteur de bruit du préamplificateur : plus le bruit ajouté par le coupleur est important, et plus la contribution relative du préamplificateur, situé en aval, sera faible (cf. Eq. [4.8]).

---

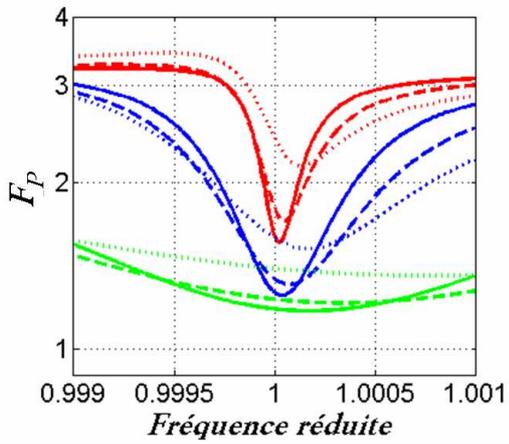
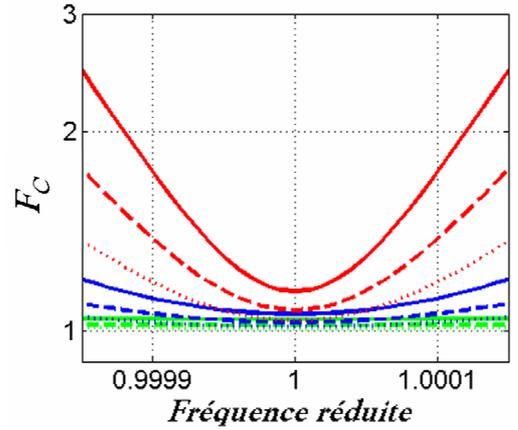
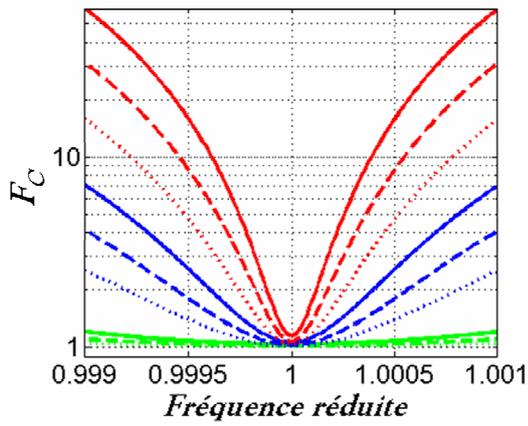
<sup>25</sup> Cette méthode peut être appliquée en utilisant la résistance à température ambiante puis en la plongeant dans un bain d'azote liquide pour le refroidir à 77 K. Une mesure plus précise de  $T_N$  peut être réalisée à l'aide d'une diode de bruit qui se comporte comme une résistance dont on peut faire varier virtuellement la température de bruit jusqu'à plusieurs milliers de Kelvin.

<sup>26</sup> Ici la valeur de  $T_N$  nous est imposée par les caractéristiques du préamplificateur dont l'optimisation dépasse largement le cadre de ce travail de thèse ; l'étude d'un préamplificateur refroidi a constitué la problématique d'un précédent travail de thèse effectué au laboratoire<sup>[91]</sup>.

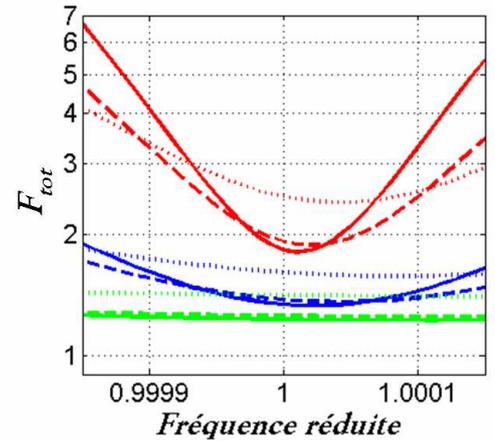
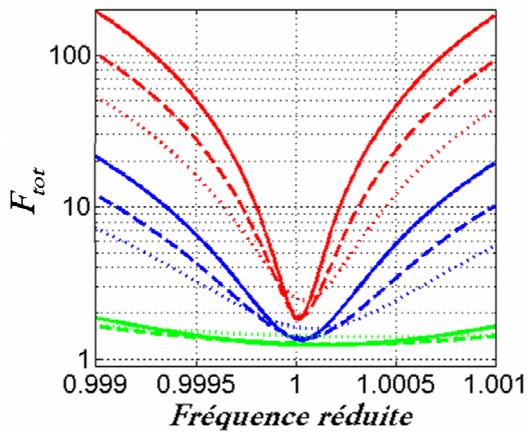
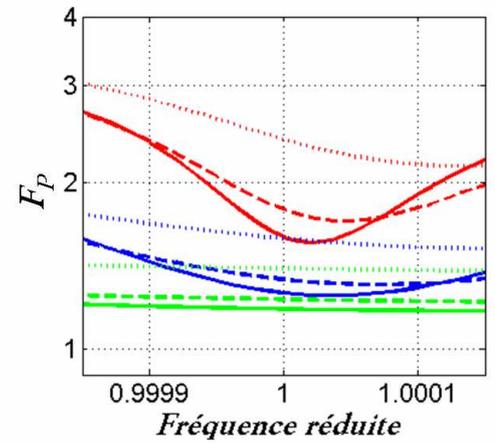
### c) Facteur de bruit total

D'après les définitions de facteurs de bruit introduites ici (Eq. [4.1] et [4.8]) le facteur de bruit total s'écrit  $F_{tot} = F_C \times F_P$  (on rappelle ici les hypothèses de calcul utilisées, à savoir une ligne de transmission sans perte et des sources de bruit non corrélées). La puissance de bruit en sortie du préamplificateur est simplement le produit de  $F_{tot}$  par la puissance de bruit conjointe antenne/échantillon. On retrouve donc la formulation générale du *RSB* introduite dans le premier chapitre (Eq. [1.23]). En pratique c'est donc  $F_{tot}$  qu'il faut optimiser pour obtenir le meilleur *RSB*. Cette optimisation est assez complexe car le couplage optimal n'est pas le même du point de vue du coupleur ( $k/k_C \gg 1$ ) ou de celui du préamplificateur ( $k \approx k_{opt}$ ). Plusieurs approches sont possibles selon que l'on souhaite avoir un minimum de bruit au centre de l'image ou bien que l'on y autorise une légère dégradation dans le but d'augmenter la bande passante en bruit ; il est en général possible d'obtenir un bon compromis entre les performances des deux éléments.

La Figure IV-5 dresse un bilan des performances en bruit de la chaîne de réception utilisée au laboratoire.  $F_C$ ,  $F_P$  et  $F_{tot}$  sont représentés en fonction de la fréquence pour différents facteurs de qualité en charge de l'antenne et différentes intensités de couplage. Les courbes présentées à gauche sont calculées sur une bande passante relativement large ( $\pm 64$  kHz autour de 64 MHz) ; les courbes de droite concernent une bande passante plus petite ( $\pm 9.6$  kHz autour de 64 MHz). Il est clairement avantageux d'utiliser un couplage plus intense que  $k_{opt}$  pour de grandes bandes passantes. Pour autant les conditions usuelles de bande passante pratiquées en imagerie sont typiquement  $\pm 8$  kHz ; dans ce cas on a intérêt à coupler le système de façon optimale vis-à-vis du préamplificateur.



- $Q_{A\ ch} = 10000$
  - $Q_{A\ ch} = 5000$
  - $Q_{A\ ch} = 1000$
  - $k/k_C = 5$
  - -  $k/k_C = 7$
  - .....  $k/k_C = 10$
- avec  $k_{opt}/k_C \approx 5$



**Figure IV-5 : Facteur de bruit total**

Facteurs de bruit du coupleur et du préamplificateur et Facteur de bruit total de la chaîne en fonction de la fréquence pour deux bandes spectrales différentes ( $\pm 64$  kHz à gauche et  $\pm 9.6$  kHz à droite pour une fréquence centrale de 64 MHz). L'antenne présente un facteur de qualité à vide  $Q_A = 10000$  ; le design du coupleur est donné par  $R_C = 0.2 \Omega$  et  $Q_C = 80$  ; les caractéristiques du préamplificateur dont  $Z_{opt} = 50 \Omega$  et  $T_N = 50$  K ; enfin on se place dans les conditions usuelles de température  $T_E = 310$  K,  $T_A = 80$  K et  $T_C = 293$  K.

### 3. Gain de la réception

De façon générale, la chaîne de réception se comporte comme un filtre passe-bande. Le gain n'est pas constant en fréquence ce qui pourra se traduire en définitive par une déformation de l'image obtenue par IRM. C'est un aspect important de l'étude d'une chaîne de réception. En effet bien que ce gain variable n'affecte pas directement le  $RSB$ <sup>27</sup> puisqu'il amplifie autant le signal que le bruit, il est préférable que l'information codée en fréquence soit traitée de façon uniforme pour faciliter l'étape d'analyse et de traitement des images. On étudie le gain en tension défini par :  $G = E/e$  (modèle  $d$ ) de la Figure IV-1). Dans le cas d'une ligne de transmission de longueur quelconque  $\ell$  on obtient l'expression suivante :

$$G(\ell) = G_{\text{ligne}}(\ell) \frac{Z_P}{Z_P + Z_{\text{tot}}(\ell)} \frac{\left(\frac{\omega_0}{\omega}\right)^2 Q_{A_{ch}} Q_C \sqrt{\frac{L_C}{L_A}} k}{1 + \left(\frac{k}{k_c}\right)^2 - Q_{A_{ch}} Q_C \left(1 - \left(\frac{\omega_0}{\omega}\right)^2\right)^2 + j(Q_{A_{ch}} + Q_C) \left(1 - \left(\frac{\omega_0}{\omega}\right)^2\right)}$$

$$\text{Avec} \quad G_{\text{ligne}}(\ell) = \frac{e^{-j\beta\ell} (1 - \rho_L)}{1 - \rho_L e^{-2j\beta\ell}} \quad \text{et} \quad \rho_L = \frac{Z_{\text{tot}} - Z_L}{Z_{\text{tot}} + Z_L} \quad [4.18]$$

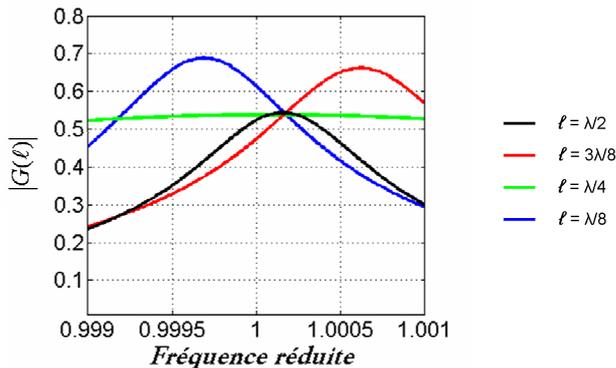
Où  $Z_L$  est toujours l'impédance caractéristique de la ligne de transmission. Contrairement à l'étude précédente en bruit où l'effet de la longueur de ligne était finalement neutre, ici l'impédance d'entrée du préamplificateur n'est pas égale à l'impédance caractéristique de la ligne et cette transformation supplémentaire affecte alors le gain total de la chaîne. Cet aspect est particulièrement intéressant car il accorde un degré de liberté supplémentaire à l'étude du gain qui peut alors être optimisé indépendamment du bruit. En jouant sur la longueur de la ligne on peut alors augmenter la bande passante en gain et contribuer à découpler plusieurs antennes entre elles, en particulier lorsqu'on procède à une acquisition en parallèle avec un réseau d'antennes<sup>[67]</sup>.

La Figure IV-6 montre le gain de la chaîne de réception en fonction de la fréquence pour différentes valeurs de facteurs de qualité, intensités de couplage et longueurs de ligne. Une longueur appropriée de ligne permet de considérablement lisser le gain. Ici cela se produit

<sup>27</sup> L'étude de bruit précédente a permis de quantifier la dégradation de  $RSB$  jusqu'à la sortie du préamplificateur. Le gain de la chaîne jusque là ne l'affecte en rien, mais si le bruit n'est pas amplifié à un niveau suffisant, les étages suivants peuvent alors ajouter un bruit significatif.

pour une ligne de longueur  $\lambda/4$  car l'impédance d'entrée du préamplificateur est petite comparée à celle de la ligne. Dans cette situation le gain est presque constant lorsque l'échantillon induit une charge importante dans l'antenne, mais il varie notablement dans le cas contraire.

a) Variation du gain en fonction de la longueur de la ligne ( $Q_{A\ ch} = 1000$  et  $k/k_C = 5$ )



b) Gain pour une ligne  $\lambda/4$  pour différent facteur de qualité et coefficient de couplage

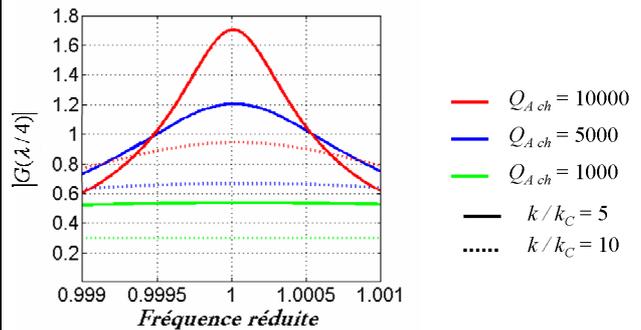


Figure IV-6 : Gain de la chaîne de réception

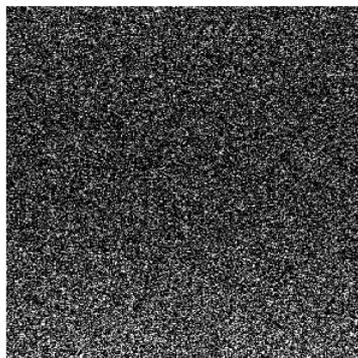
Gain de la chaîne de réception (en unité arbitraire). La gamme de fréquence explorée correspond à  $\pm 64$  kHz autour de 64 MHz. Le design du coupleur est donné par  $R_C = 0.2 \ \Omega$  et  $Q_C = 80$ ; les caractéristiques du préamplificateur dont  $Z_p = 5.5 \ \Omega$ ; l'impédance caractéristique de la ligne utilisée est  $Z_L = 50 \ \Omega$ .

#### 4. Comparaison avec l'expérience

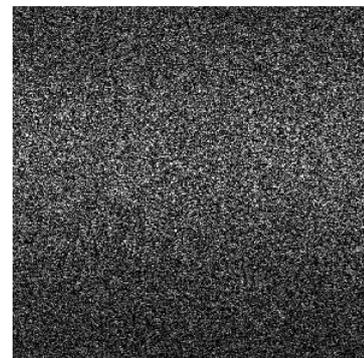
Pour valider la théorie présentée précédemment on a procédé à des acquisitions d'images directement par IRM. Au total, le signal obtenu sur l'image finale provient du signal détecté par l'antenne pondéré par le gain de la chaîne. Ici comme le champ magnétique de l'antenne utilisée n'est pas homogène, le signal est également déformé par son profil de sensibilité. Il est donc délicat de se référer aux variations du signal d'un fantôme homogène par exemple pour cette étude. Pour autant le bruit n'est pas localisé et sa distribution fréquentielle ne dépend donc pas du profil de sensibilité de l'antenne : il peut ainsi servir de référence pour cette étude.

Le bruit source provenant du système antenne/échantillon présente une densité spectrale de puissance constante en fréquence (bruit blanc), et le bruit obtenu sur l'image finale sera pondéré par le gain de la chaîne d'acquisition et les facteurs de bruits étudiés dans la section précédente. L'écart type du bruit vu sur l'image se déduit donc de l'écart type du bruit source  $\sigma_{eq}$  par une multiplication par le facteur  $|G(\ell)| \times \sqrt{F_{tot}}$ . Ce dernier facteur nous permet donc d'étudier les variations fréquentielles du bruit capté par la détection.

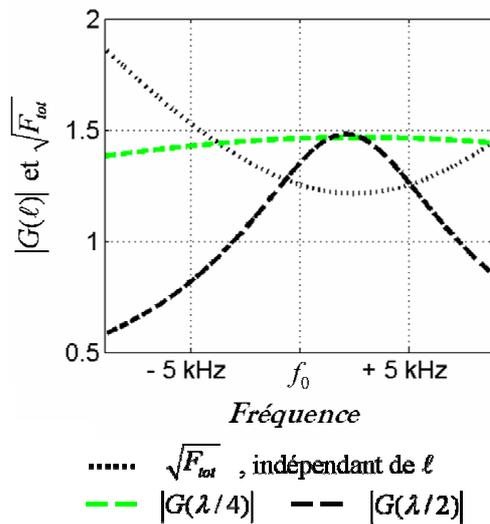
La Figure IV-7 montre le bruit obtenu avec des acquisitions de 17.9 kHz de bande passante faite à 63.9 MHz (1,5 T). Il s'agit d'images après reconstruction, c'est-à-dire après transformée de Fourier dans les deux directions (i.e. représentations de l'espace fréquentiel). On visualise bien les variations de l'écart type du bruit dans le sens de la lecture (il est constant dans le sens de la phase, puisque la fréquence y est constante!) Les deux images correspondent à deux longueurs de ligne différentes :  $\lambda/4$  à gauche et  $\lambda/2$  à droite. On présente également la comparaison des mesures avec les résultats théoriques obtenues dans les deux cas de figure. On vérifie que le bruit varie nettement moins sur l'image lorsque la longueur de ligne est  $\lambda/4$ , seulement 30 % de variations, contre près de 50 % dans l'autre cas.



a) Images de bruit obtenues pour une ligne de longueur  $\lambda/4$  (à droite) ou  $\lambda/2$  (à gauche). Mx : 512x512. l'axe de lecture est vertical (17.9 kHz de BP) et l'axe des phases horizontal.



b) Calculs théoriques du gain et du facteur de bruit



c) Comparaison avec l'expérience

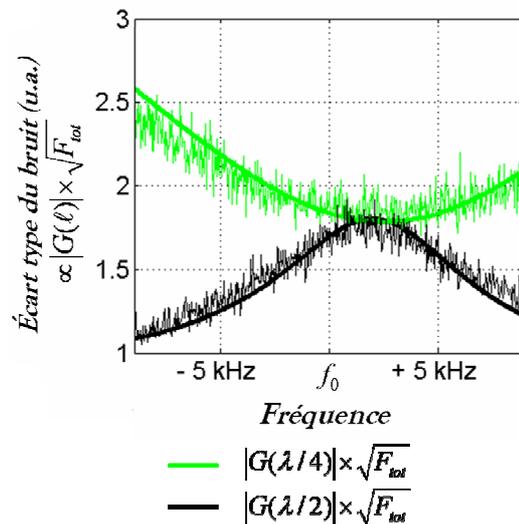
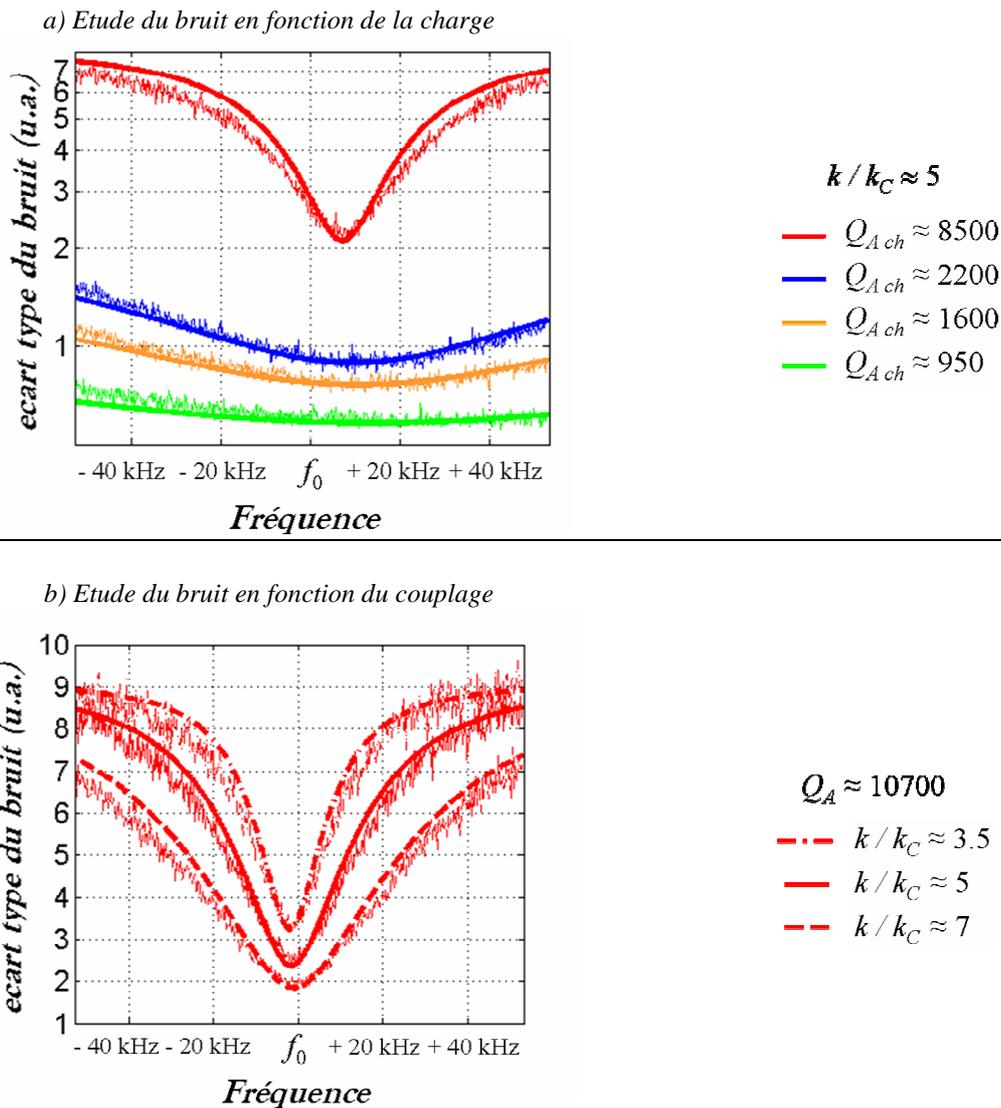


Figure IV-7 : Mesure de bruit par IRM. Influence de la longueur de ligne

Le graphe c) représente l'écart type du bruit mesuré sur les images ci-dessus a) ( $\lambda/4$  en vert et  $\lambda/2$  en noir). Pour chaque fréquence l'écart type a été mesuré sur les 512 points de la direction de la phase. La courbe en pointillés fins (graphe b) montre le calcul de  $\sqrt{F_{tot}}$  (indépendant de la longueur de ligne). Les courbes en tirets correspondent au calcul du gain pour les deux longueurs de ligne. Enfin les courbes en traits pleins (graphe c) correspondent à la prédiction du bruit final vu sur l'image, c'est-à-dire au produit  $|G(\ell)| \times \sqrt{F_{tot}}$ . Ici l'antenne n'est pas chargée ( $Q_A \approx 7400$ ),  $k = k_{opt}$  et on a  $R_C = 0.2 \Omega$ ,  $Q_C = 80$ ,  $Z_p = 5.5 \Omega$ ,  $Z_L = 50 \Omega$ ,  $Z_{opt} = 50 \Omega$ ,  $T_N = 50 K$ ,  $T_A = 80 K$  et  $T_C = 293 K$ .

Dans toute la suite de ce travail nous utiliserons donc une ligne de transmission de longueur  $\lambda/4$ , afin de bénéficier de moindres variations du bruit et d'un signal lissé. La Figure IV-8 présente cette fois des acquisitions réalisées sur une bande passante plus large de 105 kHz, toujours autour de 63.9 MHz. On étudie cette fois l'influence de la charge (graphe a)) et de l'intensité de couplage (graphe b)). Ici on a directement représenté le calcul du bruit de l'image finale et les résultats obtenus.



**Figure IV-8 : Mesure de bruit par IRM. Influence du coupage et de la charge**

Les deux graphes représentent l'écart type du bruit mesuré sur les images ainsi que les prédictions théoriques correspondantes. Ici  $f_0$  est la fréquence de Larmor – fixée par l'intensité de  $B_0$  dans l'appareil. Selon la valeur exacte de la fréquence de résonance de l'antenne, un petit décalage doit être pris en compte pour les calculs théoriques. a) Etude de bruit en fonction de la charge pour une antenne de facteur de qualité à vide de  $Q_A \approx 8500$ . La charge est réalisée avec des solution salines de dilutions différentes laissées à température ambiante,  $T_E \approx 293$  K. a) Etude de bruit en fonction du couplage réalisée sur l'antenne à vide. Le couplage optimal au préamplificateur est atteint ici pour  $k/k_C = 5$ . Les deux autres valeurs de couplages sont déduites des mesures du coefficient de réflexion, respectivement  $-0.31$  et  $+0.31$  (soit  $-10$ dB) pour  $k/k_C = 7$  et  $k/k_C = 3.5$  respectivement. Ici on a toujours  $R_C = 0.2 \Omega$ ,  $Q_C = 80$ ,  $Z_P = 5.5 \Omega$ ,  $Z_L = 50 \Omega$ ,  $Z_{opt} = 50 \Omega$ ,  $T_N = 50$  K,  $T_A = 80$  K et  $T_C = 293$  K.

## 5. Discussion

Les résultats expérimentaux obtenus sont en bonne concordance avec l'étude théorique ; la tendance des courbes est respectée dans tous les cas. Nous pouvons donc nous y référer pour une utilisation optimale des antennes supraconductrices en imagerie.

Ainsi pour les applications biomédicales, lorsque l'échantillon induit une charge significative dans l'antenne (typiquement  $Q_{A\ ch} < Q_A / 2$ ) et que l'on s'intéresse à de petite bande passante (typiquement  $\pm 10$  kHz) on aura intérêt à se placer dans la condition de couplage optimale vis-à-vis du préamplificateur. Dans ce cas, la dégradation de RSB au centre de l'image sera minimale ( $F_{tot} \sim 1.25$  soit 12% de bruit supplémentaire), et sera rehaussée sur les bords ( $F_{tot} \sim 1.8$  soit 34 % de bruit supplémentaire). Pour autant comme l'échantillon est en général placé au centre du champ de vue et que ce dernier est toujours plus grand que l'échantillon afin d'éviter les artefacts de repliement, on se situe rarement dans le cas où la dégradation de RSB effective atteindra la valeur maximale de  $F_{tot}$ .

En revanche, si l'on s'intéresse à de grandes bandes passantes ou si l'échantillon ne charge que très peu l'antenne on aura intérêt à surcoupler l'antenne ( $k > k_{opt}$ ) pour diminuer les pertes de l'électronique de mesure. On s'autorise alors à accroître les pertes dues au préamplificateur au bénéfice d'une diminution de celles du coupleur. Cela traduit le fait que le bruit du coupleur est alors dominant. Dans ce cas il est nécessaire de réaliser un compromis entre le facteur de bruit total minimal, obtenue au centre de l'image, et la bande passante sur laquelle on souhaite limiter les pertes.

Les contributions de bruit du coupleur et du préamplificateur sont clairement interdépendantes. Selon les conditions pratiquées l'une ou l'autre source de bruit domine et il n'est ainsi pas possible d'identifier le maillon faible dans le cas général. Les deux éléments pourraient être nettement améliorés en diminuant leur température de bruit respective en les intégrant dans le cryostat. Ce travail est en cours au laboratoire et devrait permettre d'améliorer très nettement les performances des antennes supraconductrices à l'avenir.

Enfin nous n'avons pas abordé ici le cas d'une antenne en cuivre. Il n'implique en général pas les mêmes problèmes qu'ici (sauf à bas champ lorsque les bandes passantes sont également faibles). En effet, le facteur de qualité de l'antenne est naturellement plus faible et sa température en général plus haute ; autrement dit le bruit source est donc plus élevé et les variations d'impédances en fréquences sont plus lentes. Les dégradations dues au coupleur et au préamplificateur sont alors plus faibles. Le facteur de bruit total et le gain sont quasiment

plats sur une bande passante large ( $F_{tot}$  ne dépasse pas en général 1.1 ou 1dB soit environ 5% de dégradation en RSB).

## ***B. Concentration de champ à l'émission***

Cette section traite de la phase d'excitation du moment magnétique nucléaire par des impulsions de champ magnétique radiofréquence. La méthode originale développée ici permet une implémentation directe d'une antenne personnalisée dans un imageur clinique.

### **1. Motivations**

Comme nous l'avons vu précédemment l'état de l'art ne permet pas de découpler les antennes supraconductrices pour bénéficier d'une excitation homogène obtenue avec une antenne de volume. Il nous est donc imposé d'émettre avec l'antenne supraconductrice elle-même. Cependant les contraintes de l'appareil d'imagerie clinique que nous avons utilisé dans cette thèse ne nous permettent pas de transférer la puissance à l'antenne par le biais de son coupleur. Cette contrainte supplémentaire nous a conduit à développer une méthode basée sur le phénomène de concentration de champ qui permet une excitation par le biais de l'antenne de volume intégrée à l'appareil. Cette méthode n'apporte pas de solution quant à l'inhomogénéité du champ émit par l'antenne de surface, mais elle présente l'intérêt de pouvoir implémenter l'antenne à l'émission sur un appareil clinique standard.

L'impulsion radiofréquence est émise avec l'antenne de volume « corps entier » de l'appareil d'IRM comme dans un protocole d'imagerie clinique standard. Du fait de sa grande taille cette antenne présente un champ magnétique particulièrement homogène, et c'est donc en général elle qui sert à l'émission lorsqu'on peut découpler l'antenne de réception, cette dernière étant ajustée au plus près de la région d'intérêt. L'antenne supraconductrice n'étant pas découplée, un courant y est alors induit par couplage magnétique, et ce courant crée lui-même, en réaction, un champ magnétique intense à sa proximité.

Ce phénomène de concentration de champ, qui n'est autre qu'une forme particulière des lois classiques de l'induction magnétique dans le cas de circuits résonants, permet ainsi d'amplifier le champ magnétique source de plusieurs ordres de grandeurs au voisinage de l'antenne qui agit comme amplificateur local de champ. Il est alors possible de réduire considérablement la durée des impulsions pour atteindre une valeur d'angle donnée. Cela permet de réaliser de nombreuses applications qui dépassent le simple contexte des antennes

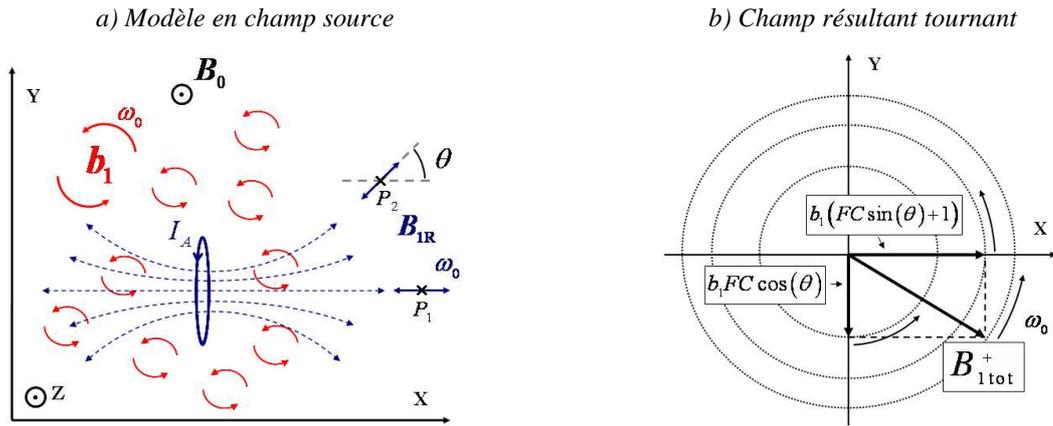
supraconductrices. L'imagerie double quanta des structures osseuses qui nécessite des durées d'impulsions particulièrement courtes a ainsi pu être implémentée sur l'appareil clinique du CIERM avec des antennes en cuivre <sup>[139]</sup>. Mis à part l'aspect instrumental du problème, cette application dépasse largement le travail de cette thèse mais les perspectives sont suffisamment intéressantes pour être soulignées ici.

## 2. Modélisation

Dans cette section les variables vectorielles sont notées en gras. On considère une antenne de surface (supraconductrice ou non) baignant dans un champ magnétique uniforme  $\mathbf{b}_1$  tournant<sup>28</sup> à la pulsation  $\omega_0$  (Figure IV-9), créé par une antenne de volume homogène. Pour éviter toute confusion, on appellera « antenne » ici l'antenne de surface puisque c'est au voisinage de celle-ci que l'excitation sera effective ; par analogie avec la technique usuelle de couplage inductif, l'antenne de volume sera appelée « coupleur ». Notons que d'un point de vue électrique la chaîne d'émission est très similaire à la chaîne de réception ; la principale différence (hormis l'inversion de la source et de la charge) est que dans ce cas les deux circuits résonants (i.e. le coupleur et l'antenne) sont sous couplés ( $k \ll k_C$ ). L'impédance induite par l'antenne dans son coupleur est donc négligeable et l'intensité de  $\mathbf{b}_1$  est indépendante des caractéristiques propres de l'antenne, on parle alors de modèle en champ source. On considère le cas d'une antenne de surface circulaire, accordée à la pulsation de résonance  $\omega_0$  et on se place dans le plan de symétrie de l'antenne, perpendiculaire au champ magnétique directeur ; par convention le plan ( $\mathbf{XoY}$ ). En effet en RMN, seules les composantes du champ magnétique RF perpendiculaires à  $\mathbf{B}_0$  permettent d'interagir avec les spins. De façon générale on ne s'intéressera donc qu'à la projection du champ de réaction de l'antenne sur le plan ( $\mathbf{XoY}$ ) que l'on notera simplement  $\mathbf{B}_{1R}$ .

---

<sup>28</sup> La notion de champ tournant est importante ici. En effet la concentration de champ par l'antenne de surface va donner naissance à un champ oscillant orienté suivant ses lignes de champ. Le champ résultant sera alors la somme vectorielle des deux champs magnétiques présents (i.e. champ source et de réaction). Seule la composante tournant dans le sens de précession des spins permettra de les exciter.



**Figure IV-9 : Modèle de la concentration de champ**

a) Représentation du modèle de champ tournant source. L'antenne (spire au centre de l'image) baigne dans un champ source  $\mathbf{b}_1$  tournant dans le sens trigonométrique à la vitesse angulaire  $\omega_0$ . Un courant  $I_A$  est induit dans l'antenne et donne naissance à un champ de réaction oscillant  $\mathbf{B}_{1R}$  orienté suivant ses lignes de champ (angle  $\theta$  avec l'axe  $\mathbf{X}$  en chaque point de l'espace). Ce champ se décompose en deux composantes tournant en sens contraire ; seule la composante tournant dans le même sens que le champ source est effective. b) Champ résultant effectif en un point particulier de l'espace. Cette représentation correspond à l'instant  $t = 0$ . Ce champ tournant total résulte de la composition de deux champs tournants constamment déphasé de  $90^\circ$  (voir le texte pour les détails du calcul).  $FC$  est le facteur de concentration de champ.

Le champ  $\mathbf{b}_1$  tournant s'exprime en notation vectorielle classique dans le plan ( $\mathbf{XOY}$ ) ou de façon équivalente en utilisant les notations complexes pour décrire ce même plan<sup>29</sup> :

$$\mathbf{b}_1 = \begin{cases} b_1 \cos(\omega_0 t) \\ b_1 \sin(\omega_0 t) \end{cases}, \quad \text{où } \mathbf{b}_1 = b_1 e^{j\omega_0 t} \quad [4.19]$$

La force électromotrice  $U_A$  induite dans l'antenne par la variation de flux de  $\mathbf{b}_1$  au travers de sa surface est donnée par :

$$U_A = -\frac{d\Phi}{dt} = -\frac{d(\mathbf{b}_1 \cdot \mathbf{S}_{eq})}{dt} \quad [4.20]$$

où  $\mathbf{S}_{eq}$  la surface équivalente de l'antenne orientée suivant la normale au plan de l'antenne, c'est-à-dire ici suivant l'axe  $\mathbf{X}$  ; elle tient compte du nombre de tours qui constituent l'antenne. La force électromotrice  $U_A$  donne naissance à un courant  $I_A$  dans l'antenne qui lui est directement proportionnel :  $I_A = U_A / R_{eq}$  (on rappelle que  $R_{eq} = R_A + R_E$  ; si l'antenne est

<sup>29</sup> La notation complexe présente une ambiguïté ici ; en électronique elle est souvent utilisée pour décrire le régime harmonique mais en toute rigueur seule la partie réelle représente les ondes de tensions ou de courant indépendamment de toute considération spatiale. Ici on utilise cette notation pour représenter deux vecteurs de l'espace orthogonaux. Ainsi les deux composantes doivent être prises en compte ; c'est précisément ainsi qu'on distingue d'un point de vue formel un champ tournant d'un champ oscillant.

chargée par l'échantillon le courant est alors limité). La projection du champ de réaction de l'antenne sur le plan ( $\mathbf{XoY}$ ) est alors donnée par la relation :  $\mathbf{B}_{\text{IR}} = (\mathbf{B}_1/I)I_A$  où  $\mathbf{B}_1$  est de façon générale donné pour un courant  $I$  circulant dans l'antenne. Notons qu'on retrouve ici sous sa forme vectorielle le terme  $B_1/I$  rencontré dans l'expression générale du *RSB* (cf. Chapitre I), défini localement en tout point de l'espace. Cependant dans la formulation du *RSB* c'est l'amplitude du champ magnétique RF tournant dans le sens des spins qui intervient alors qu'ici il s'agit d'un champ oscillant généré par une antenne de surface <sup>30</sup>.

$$\mathbf{B}_{\text{IR}} = (\mathbf{B}_1/I) \frac{\omega_0 b_1 S_{eq}}{R_{eq}} \sin(\omega_0 t) \quad [4.21]$$

On définit le facteur de concentration *FC* par :

$$FC = (\mathbf{B}_1/I) \frac{\omega_0 S_{eq}}{2R_{eq}} \quad [4.22]$$

Le champ de réaction se décompose alors sous sa forme vectorielle :

$$\mathbf{B}_{\text{IR}} = \begin{cases} 2b_1 FC \cos(\theta) \sin(\omega_0 t) \\ 2b_1 FC \sin(\theta) \sin(\omega_0 t) \end{cases} \quad [4.23]$$

Où  $\theta$  est l'angle entre l'axe  $\mathbf{X}$  et  $\mathbf{B}_{\text{IR}}$  (cf. Figure IV-9). Chacune des deux composantes oscillantes de  $\mathbf{B}_{\text{IR}}$  peut être décomposée sous la forme de composantes tournantes. En adoptant la notation complexe pour décrire le plan ( $\mathbf{XoY}$ ) comme dans l'Eq.[4.19], on obtient :

$$\mathbf{B}_{\text{IR}} = b_1 FC \left[ \cos(\theta) \frac{(e^{j\omega_0 t} - e^{-j\omega_0 t})}{j} + j \sin(\theta) \frac{(e^{j\omega_0 t} - e^{-j\omega_0 t})}{j} \right] \quad [4.24]$$

Malgré l'analogie mathématique entre le plan ( $\mathbf{XoY}$ ) et le plan complexe, ici il faut comprendre le terme  $j$  comme un terme de déphasage et non pas comme un vecteur (i.e. qu'on ne divise pas le vecteur  $\mathbf{Y}$  bien évidemment). En effet les composantes tournantes de  $\mathbf{B}_{\text{IR}}$  qui représentent son oscillation suivant l'axe  $\mathbf{Y}$  sont en avance de phase de  $90^\circ$  par rapport à celles

---

<sup>30</sup> Une antenne de surface crée un champ oscillant orienté suivant ses lignes de champ qui peut être représenté de façon équivalente sous la forme de deux champs tournant en sens contraire et dont les amplitudes sont égales à la moitié de celle du champ oscillant. Certaines antennes sont montées en quadrature et permettent alors de produire directement un champ tournant. Cela permet d'améliorer l'efficacité du couplage magnétique à l'échantillon puisque 100 % du couplage est alors responsable de l'excitation et de la détection. L'absorption de puissance par l'échantillon est divisée d'un facteur 4 et le *RSB* augmenté d'un facteur  $\sqrt{2}$ .

de l'axe  $\mathbf{X}$  ce qui est naturellement traduit en notation complexe par une multiplication par  $j$ . La composante tournante de  $\mathbf{B}_{\mathbf{IR}}$  dans le même sens que  $\mathbf{b}_1$ , notée  $\mathbf{B}_{\mathbf{IR}}^+$ , s'écrit alors :

$$\mathbf{B}_{\mathbf{IR}}^+ = b_1 FC \left[ \sin(\theta) e^{j\omega_0 t} + \cos(\theta) e^{j\omega_0 t - \pi/2} \right] \quad [4.25]$$

Les spins sont ainsi sensibles au champ tournant total  $\mathbf{B}_{\mathbf{I}ot}^+ = \mathbf{b}_1 + \mathbf{B}_{\mathbf{IR}}^+$  qui s'exprime ainsi :

$$\mathbf{B}_{\mathbf{I}ot}^+ = b_1 \left[ (FC \sin(\theta) + 1) e^{j\omega_0 t} + FC \cos(\theta) e^{j\omega_0 t - \pi/2} \right] \quad [4.26]$$

Il s'agit de la somme vectorielle de deux champs tournants constamment déphasés de  $90^\circ$ .  $\mathbf{B}_{\mathbf{I}ot}^+$  est équivalent à un champ tournant unique de module  $B_{\mathbf{I}ot}^+$  dont l'orientation spatiale est définie par la somme vectorielle de ces deux composantes tournantes (cf. Figure IV-9) :

$$B_{\mathbf{I}ot}^+ = b_1 \sqrt{(FC \sin(\theta) + 1)^2 + (FC \cos(\theta))^2} \quad [4.27]$$

D'après cette expression on comprend que la composante de  $\mathbf{B}_{\mathbf{IR}}$  suivant  $\mathbf{X}$  qui intervient ici par le terme en  $\cos(\theta)$  contribuera toujours à renforcer le champ total tournant. Ce n'est pas le cas de la composante de  $\mathbf{B}_{\mathbf{IR}}$  suivant  $\mathbf{Y}$  qui s'oppose au champ source dans les régions de l'espace où  $\sin(\theta) < 0$ . Le choix du sens de rotation + pour le champ source est totalement arbitraire ; si on s'intéresse au champ tournant dans le sens contraire on obtiendra une expression équivalente pour  $B_{\mathbf{I}ot}^-$  à la différence près que les régions de l'espace où la composante de  $\mathbf{B}_{\mathbf{IR}}$  suivant  $\mathbf{Y}$  s'oppose au champ source sera inversée ( $\sin(\theta) > 0$ ).

Lorsque la concentration de champ est grande, c'est-à-dire  $FC \gg 1$ , l'expression précédente se simplifie et l'amplitude du champ total tournant se résume à :  $B_{\mathbf{I}ot}^+ = b_1 FC$ . L'effet de la concentration de champ sur l'angle de basculement des spins est immédiat puisque ce dernier est directement proportionnel à l'intensité du champ magnétique tournant. On aura donc de la même manière que pour le champ magnétique une amplification de l'angle par un facteur  $B_{\mathbf{I}ot}^+ / b_1$ . Notons cependant que l'axe de basculement des spins est modifié par la concentration de champ puisque  $\mathbf{B}_{\mathbf{I}ot}^+$  n'a pas la même orientation que  $\mathbf{b}_1$ .

### 3. Méthode de mesure

Cette section détaille la méthode que nous avons appliquée pour mesurer le facteur de concentration directement par imagerie.

#### a) Méthode générale

Pour mesurer le facteur de concentration d'une antenne on procède à une calibration d'angle standard. En effet on ne connaît pas à priori l'angle de basculement obtenu pour un champ source  $b_1$  donné en raison du phénomène de concentration. On cherche alors une valeur d'angle de référence en étudiant la variation de signal obtenue après de multiples excitations avec des angles de basculement différents. On peut réaliser cette calibration en étudiant le signal brut (i.e. sans codage spatial) directement capté par l'antenne à la suite d'une impulsion d'excitation. Une autre solution consiste à acquérir une imagerie (et donc de coder le signal dans l'espace). On peut alors localiser l'angle de référence dans l'échantillon lorsque le champ de l'antenne n'y est pas homogène, mais cela nécessite un temps d'acquisition plus long. En général on s'intéresse au  $180^\circ$  qui correspond à un minimum de signal (le maximum de signal n'est obtenu pour un angle de  $90^\circ$  que dans le cas d'excitations répétées après un temps d'attente relativement long, typiquement  $T_R > 3T_1$ ).

A la suite d'une telle calibration, on est capable de relier l'angle de référence  $\alpha$ , associé au champ total  $B_{\text{tot}}^+$ , aux paramètres de champ source utilisés pour l'excitation. Dans le cas présent, on travaille avec un appareil clinique qui possède ses propres phases d'autocalibrations et qui émet donc un champ source parfaitement connu, que l'on peut entrer directement dans les paramètres de la séquence ou bien par le biais de l'angle de basculement  $\alpha_0$  simplement donné en consigne ( $\alpha_0 = \gamma b_1 \tau$  dans le cas d'une impulsion rectangulaire de durée  $\tau$  et d'amplitude  $b_1$ , avec  $\gamma$  le rapport gyromagnétique des noyaux d'hydrogène). Le rapport entre l'angle effectif obtenu  $\alpha$  et la consigne  $\alpha_0$  permet de déduire le facteur de concentration. Lorsque ce rapport est grand on obtient directement une bonne approximation de  $FC$  :  $\alpha / \alpha_0 \approx FC$ .

#### b) Contraintes liées aux nonlinéarités de l'antenne

Un problème spécifique pour l'étude d'une antenne supraconductrice ici est son comportement nonlinéaire. La résistance équivalente de l'antenne augmente avec la puissance

qui y est dissipée, ce qui limite le champ de réaction qu'elle crée. Cela se traduit par un facteur de concentration qui dépend de l'intensité du champ source. En général en imagerie l'intensité du champ magnétique n'est pas constante pendant une impulsion d'excitation. La forme de l'impulsion est ajustée en fonction de la forme de coupe que l'on souhaite obtenir<sup>31</sup>. Ici il est donc important de veiller à ce que le champ magnétique appliqué soit constant pendant chaque impulsion, mais également pour toutes les impulsions utilisées dans une même phase de calibration d'angle. C'est à dire qu'on utilise des impulsions rectangulaires et qu'on fait varier la valeur de l'angle correspondant en modifiant sa durée plutôt que son amplitude.

### c) Protocole de mesure

On place l'antenne de surface au centre de l'aimant comme illustré sur la Figure IV-7, en prenant soin de la disposer de façon parallèle au champ  $B_0$ . On place également au voisinage de l'antenne un petit capillaire contenant de l'« eau dopée » (capillaire  $\varnothing$  1mm rempli de Dotarem à 3.3mM) afin d'obtenir un signal suffisant sans avoir à optimiser par la suite les séquences. Le couplage de l'antenne au préamplificateur pour la réception du signal peut être assuré directement par le biais de l'antenne corps entier. Comme nous l'avons vu précédemment les deux circuits étant sous-couplés<sup>32</sup>, l'interaction magnétique d'un circuit sur l'autre est alors négligeable. Cet aspect est pénalisant pour la réception du signal puisque le facteur de bruit du coupeur (l'antenne corps-entier ici) est alors particulièrement pénalisant (voir section précédente sur le couplage au préamplificateur). Pour autant ce n'est pas un problème ici car on ne cherche pas à maximiser le  $RSB$  à la réception, mais simplement à caractériser la phase d'émission. Le fait de ne pas utiliser de coupleur dédié à la réception permet d'étudier l'antenne en l'absence d'interaction avec son circuit de couplage. Cela permet donc de la caractériser de façon intrinsèque et donc d'améliorer la conception du circuit de couplage. Il est également possible de réaliser les mesures dans la configuration de couplage au préamplificateur détaillée dans la section précédente. Dans ce cas il sera plus difficile d'extraire les paramètres caractéristiques de l'antenne à partir des résultats bruts, mais l'influence du circuit de couplage est alors directement prise en compte.

---

<sup>31</sup> Comme nous l'avons vu dans le Chapitre I, l'espace image, également espace des fréquences temporelles, se déduit de l'espace des fréquences spatiales, également espace des temps, par une transformation de Fourier. Ainsi pour obtenir un profil de coupe rectangulaire il est nécessaire d'émettre une impulsion dont l'enveloppe est un sinus cardinal.

<sup>32</sup> Nous avons pu mesurer le couplage entre l'antenne supraconductrice et l'antenne corps-entier en étudiant la réponse d'une des deux antennes en présence et en l'absence de l'autre. On trouve typiquement  $(k/k_c)^2 \approx 0.1$  (pour un facteur de qualité de l'antenne supraconductrice de 10000 dans le champ de 1,5 T).

On réalise une calibration d'angle directement par imagerie car on s'intéresse à une antenne de surface inhomogène par nature. On travaille avec un champ source constant et on détermine la durée d'impulsion nécessaire pour faire un angle de 180° sur une région précise de l'échantillon. On utilise une séquence d'imagerie standard de type écho de gradient 3D (i.e. deux directions de codage de phase et une direction de lecture). Cependant l'appareil utilisé oblige l'utilisateur à ajouter une sélection de coupe grossière dans une des deux directions de codage de phase afin de palier à d'éventuels problèmes de repliement du signal ; c'est-à-dire que la tranche grossière ainsi sélectionnée est divisée en plusieurs coupes par codage de phase. On repère le 180° par une perte de signal sur la coupe centrale. En effet, en raison de l'application d'un gradient de champ magnétique pendant l'impulsion, c'est seulement sur cette coupe que la fréquence angulaire du champ d'excitation est rigoureusement égale à la fréquence de résonance des <sup>1</sup>H (car le gradient  $y$  est nul). Autrement dit c'est seulement sur cette coupe que le champ magnétique effectif, autour duquel vont pivoter les spins, est égal à  $b_1$  et qu'un angle de 180° est donc atteignable<sup>33</sup>.  $b_1$  n'étant pas homogène sur tout le volume de l'échantillon, le *RSB* est mesuré sur une petite région, localisée au centre de l'échantillon (cf. Figure IV-10). Ainsi le facteur de concentration mesuré sera localisé précisément à l'endroit de la mesure. Une simulation électromagnétique complète permet ensuite au besoin de calculer le facteur de concentration en tout point de l'espace à partir de la carte de champ magnétique de l'antenne étudiée.

Notons qu'il est possible d'extraire la valeur de l'inductance de l'antenne étudiée à partir d'une telle mesure. En effet on peut exprimer le facteur de concentration *FC* d'après l'Eq.[4.22] sous la forme :

$$FC = (B_1/I) \frac{S_{eq} Q_{Ach}}{2L_A} \quad [4.28]$$

Le facteur de qualité de l'antenne est directement mesuré dans les conditions de l'expérience ; la surface équivalente ainsi que le facteur  $B_1/I$  sont calculés à partir de la géométrie de l'antenne (une simulation électromagnétique complète basée sur la méthode des éléments finis est en cours de développement au laboratoire ; ici on a simplement utilisé une géométrie simplifiée pour le calcul du champ magnétique). L'inductance de l'antenne est directement déduite de l'Eq. [4.28] et de la mesure de *FC*. Cette valeur pourra être comparée à celle obtenue avec une autre méthode de caractérisation réalisée sur table cette fois.

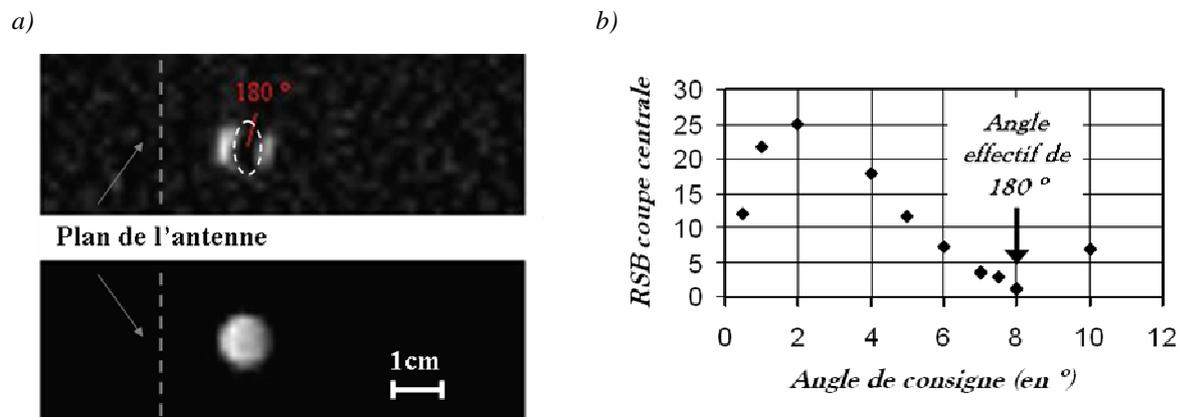
---

<sup>33</sup> Si le champ effectif est décalé de seulement 5° par rapport à  $b_1$ , cela conduit à une erreur de 5° par rapport au 180° attendu, on mesure alors  $\sin(175^\circ) \times M_0$ , soit environ 9% de  $M_0$ . Autrement dit, il est difficile d'obtenir un zéro de signal (i.e. un « vrai » 180°) ; un rapport de 10 % de signal entre le minimum et le maximum correspond à un angle déjà très proche de 180° pour le minimum.

## 4. Résultats

### a) Antenne linéaire en cuivre

On a procédé à la caractérisation d'une antenne en cuivre, réplique du design d'antenne supraconductrice utilisée au laboratoire (MTLR  $\varnothing$  12 mm 5 tours résonant à  $\approx$  64 MHz). Le couplage à la réception a été réalisé par le biais de l'antenne corps entier elle-même. La Figure IV-10 résume les résultats obtenus. On visualise une perte de signal sur la coupe centrale pour un angle consigne de  $8^\circ$ . On déduit donc qu'à cet endroit le facteur de concentration est d'environ 22. L'expérience a été réalisée pour plusieurs intensités de champ source (de 0.1 à 3  $\mu$ T) et le même facteur de concentration a été constaté, ce qui témoigne du comportement linéaire de l'antenne. L'appareil clinique permettant d'atteindre un champ source d'environ 30  $\mu$ T il est possible avec cette antenne d'émettre un champ effectif (c'est à dire tournant !) de plus de 600 $\mu$ T ce qui permet d'effectuer une rotation des spins de  $180^\circ$  en moins de 20  $\mu$ s. D'après ces mesures on a également évalué l'inductance de l'antenne à environ 2.7  $\mu$ H (modèle deux faces en série) pour un facteur de qualité de 110, une surface équivalente de 1200 mm<sup>2</sup> et une sensibilité de 920  $\mu$ T/A à 1,5mm de l'antenne sur son axe.

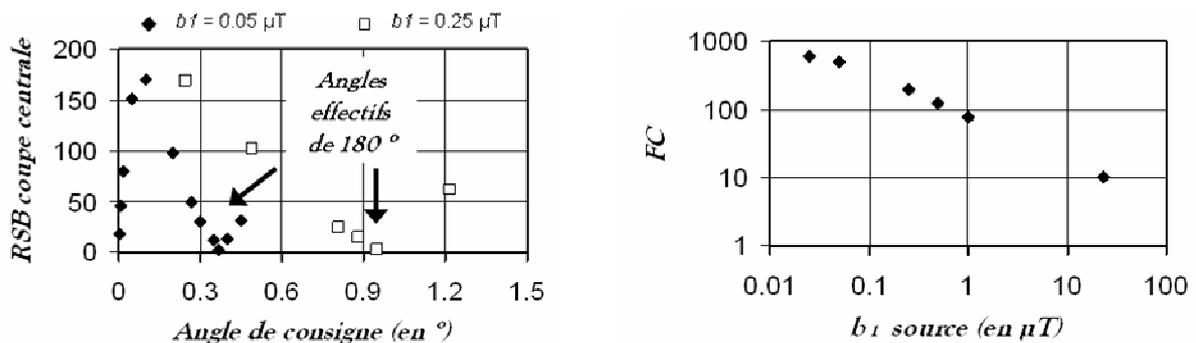


**Figure IV-10 : Concentration de champ sur l'antenne en cuivre**

a) L'image du haut a été obtenue pour un angle de consigne  $\alpha_0 = 8^\circ$ . On observe alors une perte de signal au centre de l'échantillon qui correspond à un basculement des spins de  $180^\circ$  c'est-à-dire à un facteur de concentration d'environ 22. La ROI utilisée pour la mesure du RSB est matérialisée par l'ellipse en pointillés blancs placée au centre de l'échantillon ; le plan de l'antenne est matérialisé par les pointillés gris. L'image du bas a été obtenue pour un angle plus faible, et permet donc de visualiser une coupe de l'échantillon dans son ensemble ; on visualise que la sensibilité de l'antenne utilisée à l'émission et à la réception n'est pas homogène. b) Dépendance du RSB mesuré sur la ROI pour un angle de consigne variable. On observe la dépendance typique du signal en fonction de l'angle pour une séquence d'écho de gradient rapide. Le  $180^\circ$  est aisément identifiable à partir de cette courbe.

## b) Antenne Supraconductrice

On présente ici les résultats obtenus sur une antenne supraconductrice couramment utilisée en imagerie au CIERM (MTLR Théva Ø 12 mm 6 tours résonant à  $\approx 64$  MHz. Cette fois le couplage à la réception a été réalisé avec le circuit de couplage optimisé détaillé dans la section précédente afin d'obtenir une caractéristique réaliste vis-à-vis des angles obtenus en pratique avec cette antenne. La Figure IV-11 présente les résultats obtenus à partir des calibrations d'angle réalisées avec différentes valeurs du champ source. On a obtenu exactement le même type d'images que dans le cas du cuivre. Les mesures de *RSB* ont été réalisées sur une ROI placée au même endroit dans l'échantillon. Le facteur de concentration de l'antenne n'est pas constant en fonction de  $b_1$ . Il diminue de plus d'un ordre de grandeur sur la gamme explorée, de  $FC \approx 600$  pour  $b_1 = 0.025 \mu\text{T}$  à  $FC \approx 10$  pour  $b_1 = 22.5 \mu\text{T}$ . A bas niveau le FC de l'antenne HTS est plus de 28 fois supérieur à celui de l'antenne cuivre alors qu'il est plus de deux fois inférieur au niveau le plus fort étudié ici. On constate ainsi que l'antenne supraconductrice testée ne permet pas d'émettre un champ aussi intense qu'une antenne en cuivre de design très proche, en raison de la limitation intrinsèque du courant supraconducteur. Cet effet de saturation se traduira par des distorsions de l'impulsion RF si celle-ci n'est pas rectangulaire.



**Figure IV-11 : Concentration de champ sur l'antenne supraconductrice**

a) Dépendance du RSB mesuré sur la ROI en fonction de l'angle de consigne pour deux valeurs du champ source. Le basculement de  $180^\circ$  n'est pas obtenu pour la même valeur d'angle de consigne ce qui traduit la présence de nonlinéarités dans le matériau supraconducteur. On obtient  $FC \approx 480$  et  $190$  pour  $b_1 = 0.05 \mu\text{T}$  et  $0.25 \mu\text{T}$  respectivement. b) Facteur de concentration en fonction du champ source pour les six valeurs de champ source étudiées.

## 5. Discussion

La méthode que nous avons présentée permet une implémentation simple des antennes dans un IRM clinique standard, sans connectique particulière sur le circuit d'émission. Cet aspect offre par ailleurs un avantage supplémentaire. En effet, lorsque l'antenne est connectée directement sur le circuit d'émission un interrupteur est utilisé pour qu'elle puisse commuter du circuit d'émission à celui de réception lors des différentes phases de la séquence d'imagerie. En pratique un tel interrupteur ajoute toujours des pertes pendant la phase de réception et dégrade ainsi le RSB. Cette méthode de concentration de champ permet de s'en affranchir.

La caractérisation de la Figure IV-11 est d'un grand intérêt pratique en imagerie pour déduire l'angle de basculement effectif correspondant à une valeur particulière de champ source et une certaine durée d'impulsion, en particulier lorsqu'une antenne nonlinéaire est mise en jeux. Dans ce cas il est alors possible de corriger la forme de l'impulsion d'excitation pour obtenir une impulsion effective d'une forme bien définie en prenant en compte ces nonlinéarités. Il faut cependant noter qu'ici la caractéristique a été réalisée avec une charge négligeable dans l'antenne (i.e.  $R_{eq} \approx R_A$ ) et n'est donc pas utilisable en pratique quelle que soit la charge. Le facteur de qualité de l'antenne HTS en régime linéaire (à très bas niveau de puissance) était d'environ 7500 lors de ces expériences. Il serait possible de déduire la caractéristique correspondant à une charge quelconque à partir de celle présentée ici, mais il est alors nécessaire de connaître le facteur de qualité de l'antenne pour chaque niveau du champ source.

Enfin d'après l'expression de  $FC$  (Eq. [4.22]) on peut déduire l'accroissement de la résistance équivalente de l'antenne HTS en fonction du champ source c'est-à-dire caractériser les nonlinéarités apparentes de l'antenne d'après ces mesures (directement par imagerie !):  $R_A$  varie de 0.5 à 4  $\Omega$  environ sur la gamme de champ source explorée (en considérant ici une surface équivalente de 1500 mm<sup>2</sup> et une sensibilité de 1000  $\mu\text{T/A}$  à 2 mm de l'antenne sur son axe<sup>34</sup>). Il n'est pas possible de déterminer  $L_A$  ici, car on ne connaît pas à priori la variation du facteur de qualité due aux nonlinéarités. Il serait nécessaire d'effectuer des mesures pour des champs sources plus faibles afin d'atteindre le régime linéaire et pouvoir ainsi relier la valeur de résistance correspondante au facteur de qualité mesuré dans ce régime. Une méthode plus

---

<sup>34</sup> Les mesures ont été faites plus loin que pour le cuivre ici car le cryostat maintient l'antenne supraconductrice plus loin de l'échantillon en raison de la distance d'isolation nécessaire pour maintenir une basse température au niveau de l'antenne.

complète de caractérisation des nonlinéarités des antennes supraconductrices qui permet de traiter tous ces aspects a été développée au cours cette thèse et fait l'objet du chapitre suivant.

## **C. Caractérisation des nonlinéarités**

Comme nous l'avons vu, il est nécessaire de connaître le comportement nonlinéaire de l'antenne supraconductrice pour pouvoir contrôler précisément son comportement en imagerie dans le cas général. Nous avons développé une méthode de caractérisation originale qui ne nécessite pas d'acquérir le signal directement par IRM. Cela présente l'avantage de ne pas nécessiter d'accord fin de l'antenne (étape particulièrement fastidieuse comme nous l'avons vu précédemment) et de pouvoir ainsi étudier une série de résonateurs en un temps réduit. Par ailleurs, il faut garder en mémoire que le temps passé sur une machine IRM représente un coût important et qu'il est souvent limité pour chaque équipe de recherche ; il est donc préférable en général de caractériser la chaîne d'instrumentation sur table et de réserver le temps machine pour des applications biomédicales.

La méthode que nous présentons ici est d'un intérêt évident pour le contrôle de la phase d'émission des impulsions RF, mais elle permet également d'étudier la faisabilité du découplage d'une antenne supraconductrice vis-à-vis de l'antenne d'émission, enjeu crucial pour une utilisation optimale de nos antennes en imagerie. Comme nous l'avons vu dans la section précédente il est en effet possible d'estimer le facteur de concentration d'une antenne donnée si l'on en connaît les caractéristiques électriques. Le découplage sera effectif dès lors qu'on aura atteint la condition  $FC \ll 1$ .

La méthode présentée ici permet d'extraire tous les paramètres électriques caractéristiques de l'antenne sous-test et présente donc une portée générale qui dépasse le simple cadre des applications de la RMN. A partir de modèles pertinents elle permet d'extraire des paramètres caractéristiques des propriétés intrinsèques du matériau supraconducteur. Cette méthode a fait l'objet d'un article paru dans la revue *Review of Scientific Instruments* <sup>[140]</sup>.

### **1. Théorie et méthode**

#### **a) Généralités**

De façon générale, l'étude d'une antenne consiste à étudier ses variations d'impédances en fonction de la fréquence et de la puissance qui y est dissipée. D'après le modèle introduit précédemment on s'intéresse à l'impédance série dont on rappelle ici l'expression :

$$Z_A = R_A + j L_A \omega \left( 1 - (\omega_0 / \omega)^2 \right) \quad \text{avec } L_A C_A \omega_0^2 = 1 \quad [4.29]$$

Si l'antenne est linéaire, l'impédance à la fréquence courante  $\omega$  ne dépend pas de la puissance, c'est à dire que les valeurs des composants discrets sont constantes. Dans le cas particulier d'une antenne supraconductrice,  $R_A$  et  $L_A$  dépendent de l'intensité du courant circulant dans le matériau <sup>[116]</sup>.

Des techniques usuelles de caractérisation au moyen d'une sonde couplée inductivement à l'antenne ont été largement étudiées par le passé <sup>[141,142]</sup>. Elles permettent de mesurer le facteur de qualité d'une antenne linéaire de façon simple, en étudiant son impédance par réflectométrie. Ces méthodes sont basées sur une étude des paramètres électriques de l'antenne en fonction de la fréquence et ne sont pas applicables aux circuits nonlinéaires comme nous le verrons dans la suite. La technique développée utilise le banc de mesure de la méthode simple boucle <sup>[142]</sup> et intègre une analyse plus poussée des paramètres mis en jeu pour étendre son champ d'application aux antennes nonlinéaires.

### **b) Dispositif de mesure**

Considérons le banc de mesure de la Figure IV-12 représentant une source RF qui alimente une sonde de mesure au travers d'un coupleur bi-directionnel. Ce dispositif permet de sonder l'espace alentour en mesurant les variations d'impédance équivalente de la boucle inductive qui joue le rôle de capteur. En plaçant un circuit résonant à proximité, il est alors possible de déterminer ses paramètres intrinsèques d'après la théorie détaillée ci-dessous. Comme précédemment, l'antenne est représentée par le circuit  $R_A, L_A, C_A$  accordé à la pulsation de résonance  $\omega_0$ ; son impédance totale est notée  $Z_A$  et son facteur de qualité  $Q_A$ . On étudie l'antenne à vide ici (i.e. sans échantillon) car on s'intéresse à ses pertes propres. La sonde de mesure est également représentée par un circuit équivalent série  $R_S, L_S, C_S$  d'impédance totale  $Z_S$ . Elle est adaptée à l'impédance source du générateur à la pulsation de résonance  $\omega_0$ , c'est-à-dire que  $R_S = R_0$  et  $L_S C_S \omega_0^2 = 1$ . L'ajout d'une résistance d'adaptation en série avec la boucle de mesure a pour effet de diminuer considérablement son facteur de qualité, et nous pouvons donc raisonnablement considérer qu'au voisinage de  $\omega_0$  les deux égalités précédentes restent vraies; l'étude qui suit sera ainsi valable au voisinage de  $\omega_0$ . Hormis le caractère non linéaire du résonateur HTS tous les composants représentés sont supposés idéaux.

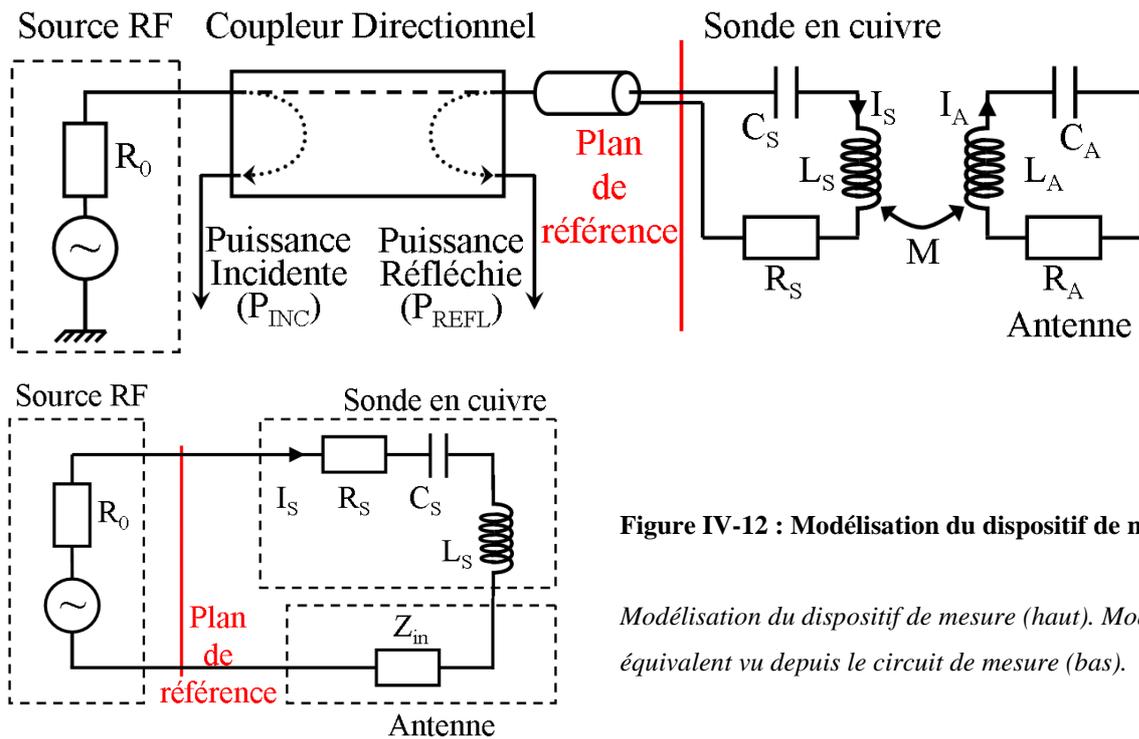


Figure IV-12 : Modélisation du dispositif de mesure

Modélisation du dispositif de mesure (haut). Modèle équivalent vu depuis le circuit de mesure (bas).

L'effet du couplage magnétique de l'antenne sous-test dans la sonde de mesure est représenté par l'impédance équivalente  $Z_{in} = M^2 \omega^2 / Z_A$  induite en série avec l'inductance de la sonde<sup>35</sup> ; où  $M$  est l'inductance mutuelle entre les deux circuits. On se ramène ainsi au schéma équivalent de la sonde présenté sur la Figure IV-12.

La réflectométrie consiste à mesurer l'amplitude des ondes de tensions incidentes et réfléchies présentes dans le circuit. On définit le coefficient de réflexion  $\rho$  comme le rapport de l'onde réfléchie sur l'onde incidente dans le plan de référence. C'est un paramètre complexe dont l'amplitude est directement liée aux puissances incidente<sup>36</sup> et réfléchie (respectivement  $P_{INC}$  et  $P_{REFL}$ ) par  $|\rho| = \sqrt{P_{REFL} / P_{INC}}$ . Lorsque l'impédance de la charge n'est pas adaptée à celle du générateur, c'est-à-dire que les deux impédances ne sont pas égales, une partie de la puissance est réfléchie ; ce qui est traduit par l'expression suivante du coefficient de réflexion en fonction des impédances :

$$\rho(\omega) = \frac{Z_S + Z_{in}(\omega) - R_0}{Z_S + Z_{in}(\omega) + R_0} \quad [4.30]$$

<sup>35</sup> On retrouve la même formulation que pour l'impédance induite par l'antenne dans son coupleur à la réception.

<sup>36</sup> La puissance incidente  $P_{INC}$  est liée à la tension efficace de la source  $e$  par  $P_{INC} = e^2 / 4R_0$ .

On utilise la méthode de réflectométrie compensée introduite dans la référence <sup>[142]</sup>. Elle est basée sur une mesure de référence  $\rho_0$  faite en l'absence de l'antenne ( $M = 0$ ) et définit le coefficient de réflexion compensé par  $\rho_{comp}(\omega) = \rho(\omega) - \rho_0(\omega)$  ; cela a pour effet d'améliorer la précision et la sensibilité de la méthode en éliminant d'éventuels défauts de la sonde de mesure. L'impédance complexe  $Z_{in}$  est directement évaluée à partir de cette mesure par la relation :

$$Z_{in}(\omega) = \frac{\rho_{comp}(\omega) \cdot (R_0 + Z_s)^2}{2R_0 - \rho_{comp}(\omega) \cdot (R_0 + Z_s)} \approx \frac{2R_0 \rho_{comp}(\omega)}{1 - \rho_{comp}(\omega)} \quad [4.31]$$

Comme nous l'avons vu,  $Z_{in}$  représente à une transformation près l'impédance de l'antenne et on a donc accès par le biais de  $\rho_{comp}$  aux caractéristiques propres de l'antenne.

Le coefficient de réflexion est basé sur une mesure de la puissance dissipée dans la sonde et l'antenne mais on s'intéresse ici à la puissance dissipée dans l'antenne seule. Elle est définie par  $P = R_A I_A^2$  où  $I_A$  représente la valeur efficace du courant circulant dans l'antenne<sup>37</sup>. Elle est évaluée à partir du modèle équivalent vu du coupleur ou elle peut être reformulée par  $P = \text{Re}(Z_{in}) I_s^2$ , avec  $I_s$  la valeur efficace du courant circulant dans la sonde de mesure. On montre qu'elle peut être directement reliée à la puissance incidente fournie par la source RF et au coefficient de réflexion compensé par :

$$P(\omega) = 2P_{INC} |\rho_{comp}(\omega)| \left( \cos[\angle \rho_{comp}(\omega)] - |\rho_{comp}(\omega)| \right) \quad [4.32]$$

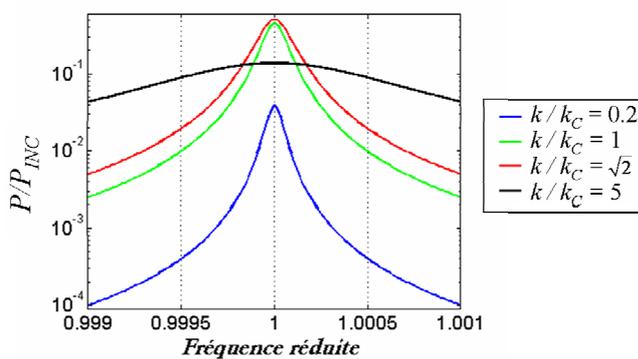
où  $\angle \rho_{comp}(\omega)$  est la phase de  $\rho_{comp}(\omega)$ . La puissance dissipée dans l'antenne dépend de la fréquence, ce qui est normal avec un tel dispositif car l'efficacité du transfert de puissance depuis la source vers l'antenne dépend de son impédance qui varie rapidement autour de la résonance.

Dans le cas d'une antenne au comportement linéaire nous avons étudié les variations de la puissance transmise à l'antenne  $P$  en fonction de la fréquence et pour différentes configurations de couplages. Pour cela nous avons considéré une impédance de générateur  $R_0$  de 50  $\Omega$ , un facteur de qualité  $Q_A$  de 10000. La Figure IV-13 présente les résultats obtenus

---

<sup>37</sup> Notons que dans le terme de sensibilité  $B_f/I$  utilisé pour quantifier la sensibilité de l'antenne, ce sont les amplitudes du champ tournant et du courant qui interviennent, pas leurs valeurs efficaces.

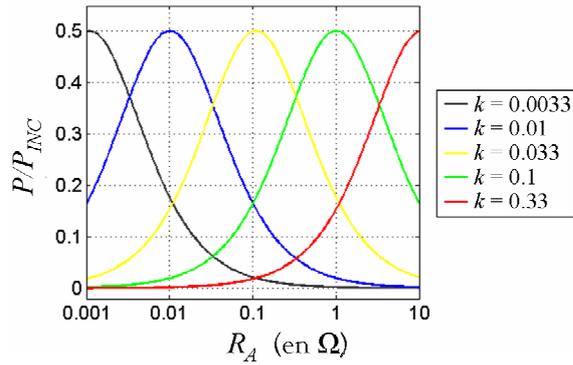
pour différentes valeurs de  $k/k_C$  où  $k_C$  représente le couplage critique entre la sonde et l'antenne. C'est-à-dire que pour  $k = k_C$ ,  $Z_{in}(\omega_0) = R_0$  et on a alors autant de puissance dissipée dans l'antenne et la sonde. Le maximum de puissance transférée à l'antenne est obtenu à la résonance pour  $k = k_C \sqrt{2}$  ; l'antenne est alors adaptée au système « générateur et sonde » (i.e.  $Z_{in}(\omega_0) = 2R_0$ ) et la moitié de la puissance incidente fournie par le générateur y est dissipée. On vérifie que  $P$  n'est pas constante en fonction de la fréquence dans le cas d'une antenne linéaire ; si l'on ne suppose pas de modèle particulier de nonlinéarités, il n'y a donc a priori aucune raison pour qu'il en soit différemment dans le cas d'une antenne nonlinéaire.



**Figure IV-13 : Puissance calculée transmise à l'antenne en régime linéaire**

*Puissance transmise à l'antenne en fonction de la fréquence réduite dans le cas d'une antenne linéaire de facteur de qualité  $Q_A = 10000$ . La source RF à une résistance interne  $R_0 = 50 \Omega$*

Dans le cas d'une antenne supraconductrice, plus on transmet de puissance dans l'antenne et plus  $R_A$  augmente (i.e.  $Q_A$  diminue) ce qui a pour effet de modifier la condition de couplage optimal de transmission de puissance. La Figure IV-14 présente la puissance transmise à l'antenne en fonction de  $R_A$  à la fréquence de résonance pour différentes valeurs du coefficient de couplage  $k$ . Chaque condition de couplage fixe une valeur particulière de  $R_A$  pour laquelle le transfert de puissance est maximal. On comprend que si l'on veut maximiser le transfert de puissance à l'antenne, un couplage fort est nécessaire ; d'autant plus fort que les nonlinéarités sont intenses, c'est-à-dire que  $R_A$  augmente avec la puissance. Cela peut paraître contradictoire avec l'étude précédente de la puissance transmise au résonateur illustrée par la Figure IV-13, qui démontre que la puissance transmise à la résonance est maximale pour une valeur optimale de couplage, au delà de laquelle la puissance transmise diminue. Cependant l'étude précédente se réfère à un circuit linéaire pour lequel  $R_A$  est constant.



**Figure IV-14 : Puissance calculée transmise à l'antenne en fonction de  $R_A$**

On s'intéresse à la puissance transmise à une antenne nonlinéaire à la fréquence de résonance en fonction de  $R_A$ . Ici la source RF à une résistance interne  $R_0 = 50 \Omega$  et la sonde un facteur de qualité  $Q_S = 0.1$ . On montre des tracés pour différentes valeurs absolues de  $k$  et non plus  $k/k_C$  car  $k_C$  varie avec  $R_A$  et  $k/k_C$  n'est donc pas constant en fonction du paramètre d'intérêt.

### c) Limites de l'analyse fréquentielle

En général on procède à une analyse fréquentielle de  $\rho_{comp}$  pour mesurer le facteur de qualité de l'antenne sous test. Cependant une telle analyse suppose que les valeurs de  $R_A$ ,  $L_A$  et  $C_A$  soient constantes sur la gamme de fréquence explorée. Puisque la puissance transmise à l'antenne n'est pas constante en fonction de la fréquence, cette hypothèse n'est satisfaite que dans le cas d'une antenne linéaire. Dans ces conditions, la valeur de  $\rho_{comp}(\omega)$  pour chaque fréquence est indépendante de la puissance appliquée et une analyse de la forme de  $|\rho_{comp}(\omega)|$  permet d'extraire  $Q_A$  :

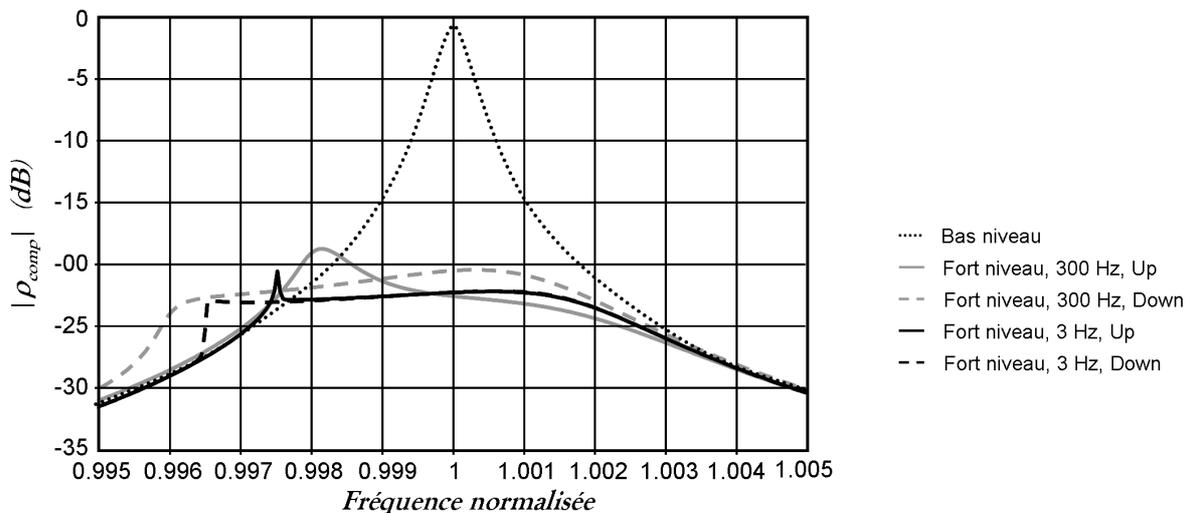
$$Q_A \stackrel{\text{Regime}}{\underset{\text{Linéaire}}{=}} \frac{\omega_0 / BW_{-3dB}}{1 - \rho_{comp}(\omega_0)} \quad [4.33]$$

avec  $BW_{-3dB}$  la bande passante à 3 dB d'atténuation relevée sur la réponse  $|\rho_{comp}(\omega)|$ . Comparée à l'expression  $\omega_0 / BW_{-3dB}$  utilisée couramment, le dénominateur ici est un terme correctif qui tient compte des pertes dissipées dans le système de mesure lui-même. Sans correction la formule classique mène à un plus petit facteur de qualité apparent. L'expression présentée ici permet de remonter au facteur de qualité du résonateur sous test quel que soit son couplage avec l'appareil de mesure. Ce qui est particulièrement intéressant lorsqu'on souhaite transmettre un maximum de puissance au résonateur et qu'un fort couplage est alors nécessaire. La valeur de  $\rho_{comp}(\omega_0)$  traduit en effet l'intensité du couplage entre la sonde et l'antenne : il est proche de 0 lorsque le couplage est faible (on retrouve alors la formulation classique pour  $Q_A$ ) et s'approche de 1 au fur et à mesure que le couplage augmente.

Dans le cas d'une antenne supraconductrice, on a vu que  $R_A$  et  $L_A$  dépendent de la puissance dissipée. Leurs valeurs varient ainsi le long du balayage en fréquence. Pour de très

faibles niveaux de puissance incidente, le matériau supraconducteur n'est pas saturé et les variations de  $R_A$  et  $L_A$  sont négligeables ; on parle alors de régime linéaire et l'on peut utiliser l'analyse fréquentielle pour mesurer le facteur de qualité de l'antenne correspondant à cette très faible puissance. En pratique on vérifie que ce régime est atteint en diminuant progressivement la puissance incidente jusqu'à ce que la forme de  $\rho_{comp}(\omega)$  ne varie plus.

Lorsqu'on émet une puissance incidente élevée, les variations de  $R_A$  et  $L_A$  deviennent importantes le long du balayage fréquentiel et l'Eq. [4.33] n'est plus valable. La Figure IV-15 montre les résultats expérimentaux obtenus lorsqu'on applique l'analyse fréquentielle à une antenne supraconductrice. Les nonlinéarités (liées aux variations de  $R_A$  et  $L_A$  avec la puissance) apparaissent sous la forme d'importantes distorsions de la courbe Lorentzienne usuellement observée en régime linéaire. Par ailleurs, à fort niveau, la forme de la réponse dépend du sens de balayage en fréquence ainsi que du temps d'intégration du signal pour chaque point de mesure en fréquence, ce qui suggère que les mesures ne sont pas réalisées à l'équilibre thermique.



**Figure IV-15 : Analyse fréquentielle expérimentale appliquée à une antenne supraconductrice**

*Cette figure présente l'amplitude du coefficient de réflexion compensé en dB en fonction de la fréquence. A faible niveau de puissance incidente (-30 dBm, en pointillés fins) la courbe obtenue est une lorentzienne comme c'est habituellement le cas avec un circuit linéaire. Lorsque la puissance incidente est trop élevée, la courbe présente d'importantes distorsions. Les courbes présentées correspondent à un niveau source de 15 dBm (soit près de 40000 fois plus qu'à bas niveau !). A fort niveau, la forme de  $|\rho_{comp}(\omega)|$  n'est pas la même lorsqu'on change la vitesse ou le sens de balayage ce qui suggère la présence d'effets thermiques. 3 et 300 Hz correspondent à l'ouverture du filtre d'intégration, inversement proportionnelle à la vitesse de balayage ; Up et Down correspondent aux deux sens de balayage, de bas en haut et de haut en bas, respectivement.*

Pour palier à ces limitations, nous avons choisi une méthode de mesure mono fréquentielle, réalisée dans le domaine temporel afin de pouvoir visualiser l'établissement du

régime d'équilibre thermique et électrique. Par opposition aux mesures dans le domaine fréquentiel réalisées avec un analyseur de réseau, l'antenne est excitée avec une impulsion RF de fréquence porteuse bien définie. La puissance dissipée dans le résonateur est alors constante lorsque les paramètres électriques du résonateur ont atteint leurs valeurs d'équilibre. Si l'on admet que la puissance de refroidissement du cryostat utilisé est suffisante pour évacuer la chaleur générée au niveau de l'antenne par l'impulsion RF, on peut alors considérer que la température du film supraconducteur est constante en fonction de la puissance.

#### d) Caractérisation d'antennes en régime nonlinéaire

A partir du dispositif de mesure décrit précédemment il est possible d'extraire les caractéristiques de l'antenne sur les bases d'une excitation monofréquentielle. A la fréquence courante  $\omega$ , l'équation [4.31] nous permet d'extraire l'impédance complexe  $Z_A$  de l'antenne pour un niveau de puissance donné par l'équation [4.32]. Dans le cas général (hors résonance), la résistance et la réactance (notée  $X_A$ ) de l'antenne sont données par :

$$R_A(\omega) = M^2 \omega^2 \frac{\cos[\angle \rho_{comp}(\omega)] - |\rho_{comp}(\omega)|}{2R_0 |\rho_{comp}(\omega)|} \quad [4.34]$$

$$X_A(\omega) = -M^2 \omega^2 \frac{\sin[\angle \rho_{comp}(\omega)]}{2R_0 |\rho_{comp}(\omega)|} \quad [4.35]$$

Notons que les variations de l'inductance de l'antenne avec la puissance sont particulièrement faibles dans la mesure où la redistribution du courant supraconducteur dans le matériau se produit à une échelle petite devant les dimensions de l'antenne. En effet, l'inductance totale est la somme de l'inductance géométrique (inductance au sens classique du terme) qui est constante, et de l'inductance cinétique (liée à l'énergie cinétique des électrons) qui varie. Pour les mêmes raisons, les variations relatives de  $M$  sont encore plus faibles dans la mesure où cette inductance mutuelle résulte de l'interaction magnétique entre les deux circuits, et qu'elle se produit à une échelle encore plus grande. On peut donc raisonnablement supposer que  $L_A$  et  $M$  sont quasiment constants en fonction de la puissance.

Pour autant, une infime variation de  $L_A$  due à une variation de puissance peut être mesurée d'après l'équation [4.35] appliquée pour deux niveaux de puissances distincts mais à la même fréquence. La variation de réactance qui s'en suit est directement liée à la variation de la fréquence de résonance  $\Delta\omega_0$  elle aussi infime :

$$\Delta\omega_0 \approx -\frac{1}{2} \frac{\Delta X_A}{L_A} = -\frac{1}{2} \frac{\Delta L_A}{L_A} \omega_0 \quad [4.36]$$

Par ailleurs, le facteur de qualité est directement déduit de l'équation [4.34] :

$$Q_A(\omega) = \frac{L_A}{M^2 \omega} \times \frac{2R_0 |\rho_{comp}(\omega)|}{\cos[\angle \rho_{comp}(\omega)] - |\rho_{comp}(\omega)|} \quad [4.37]$$

Les deux équations précédentes indiquent qu'une mesure monofréquentielle de  $Q_A$  et de  $\Delta\omega_0$  est réalisable dès lors que le terme quasi-constant  $L_A/M^2$  est connu. Sa valeur est déterminée à faible puissance, en régime linéaire, à partir d'un balayage en fréquence puisque les deux extractions de  $Q_A$  (Eq. [4.33] et [4.37]) y sont alors possibles. Tant que le couplage entre la sonde de mesure et l'antenne demeure inchangé (position fixe), cette calibration à bas niveau constitue l'étape préliminaire de la caractérisation nonlinéaire réalisée à partir des mesures monofréquentielles à fortes puissances. Les puissances correspondantes sont calculées d'après l'équation [4.32].

La méthodologie décrite ici permet donc d'exprimer les nonlinéarités du résonateur d'après le jeu de caractéristiques  $(Q_A, P)$  et  $(\omega_b, P)$ , ou alternativement selon la formulation  $(R_A, |I|)$  et  $(X_A, |I|)$  lorsque la valeur de  $L_A$  est connue<sup>38</sup>.

### e) Mesure du champ magnétique émis par l'antenne

Un autre intérêt de la méthode est qu'elle permet de mesurer conjointement le champ magnétique  $B_1$  généré par l'antenne et la puissance qui y est dissipée. On a donc directement accès à la sensibilité  $B_1/\sqrt{P}$  qui permet de quantifier par réciprocité l'efficacité du résonateur lors d'une utilisation pratique en imagerie. Le champ magnétique généré par le résonateur du fait de l'induction magnétique est capté par la sonde de mesure. Sa composante moyenne  $B_1^S$  au travers de la surface de la sonde  $S$  s'exprime en fonction des paramètres de mesure par la relation :

$$B_1^S(\omega) = \frac{2\rho_{comp}(\omega)}{\omega S} \sqrt{2R_0 P_{INC}} \quad [4.38]$$

<sup>38</sup> Lorsque  $L_A$  est connue on peut en effet déduire  $R_A$  à partir de  $Q_A$ , puis déduire  $I_A$  à partir de  $P$ .

Notons que cette expression donne l'amplitude et la phase de  $B_1^S$  avec par convention une origine des phases liée à la source RF. A condition que la sonde soit suffisamment petite pour qu'on puisse négliger les variations du champ magnétique le long de sa surface, on a directement accès au champ magnétique localisé dans la région de la sonde. Ce type de mesure a pour intérêt d'être une mesure globale de l'efficacité du résonateur puisqu'elle donne accès au paramètre  $B_1/\sqrt{P}$ . Une mesure complète de la sensibilité de l'antenne peut donc être réalisée au laboratoire, sans utiliser l'appareil d'IRM. Par ailleurs, cette méthode ne nécessite pas de déterminer les paramètres intrinsèques du résonateur. Enfin, si l'on dispose d'un modèle de simulation électromagnétique fiable du résonateur, il est alors possible de déduire la cartographie spatiale du  $B_1/\sqrt{P}$ , à partir d'une calibration locale et de la distribution du champ  $B_1$ . Par ailleurs une telle simulation permet également d'extraire  $L_A$ <sup>39</sup>.

L'expression précédente du champ magnétique généré par l'antenne (Eq. [4.38]) demeure valable en régime nonlinéaire puisqu'elle s'appuie sur une mesure monofréquentielle. Pour autant lorsqu'on s'intéresse au comportement d'une antenne nonlinéaire à forte puissance il est souhaitable d'assurer un fort couplage magnétique entre celle-ci et la sonde de mesure pour maximiser le transfert de puissance (cf. Figure IV-14). La taille optimale de la sonde est alors voisine de celle de l'antenne, ce qui conduit à des variations non négligeables du  $B_1$  au travers de la surface de la sonde. Il est cependant possible de calibrer les mesures directes de  $B_1^S$  pour en extraire une caractéristique locale. Si l'on suppose que la déformation de la distribution de  $B_1$  est négligeable lorsqu'on accroît la puissance transmise au résonateur, la caractéristique locale ( $B_1, P$ ) est dérivée de la caractéristique moyennée ( $B_1^S, P$ ) en appliquant simplement la relation de proportionnalité :

$$B_1 = \frac{B_{1 \text{ REF}}}{B_{1 \text{ REF}}^S} B_1^S \quad [4.39]$$

où  $B_{1 \text{ REF}}$  et  $B_{1 \text{ REF}}^S$  sont deux mesures de références correspondant à la même puissance  $P_{\text{REF}}$  dissipée dans le résonateur.  $B_{1 \text{ REF}}$  et  $P_{\text{REF}}$  (i.e. le point de référence local) peuvent être mesurés sur table avec une sonde de petite section ou alternativement directement par imagerie au moyen d'une calibration RF (cf. Chapitre III, p119).

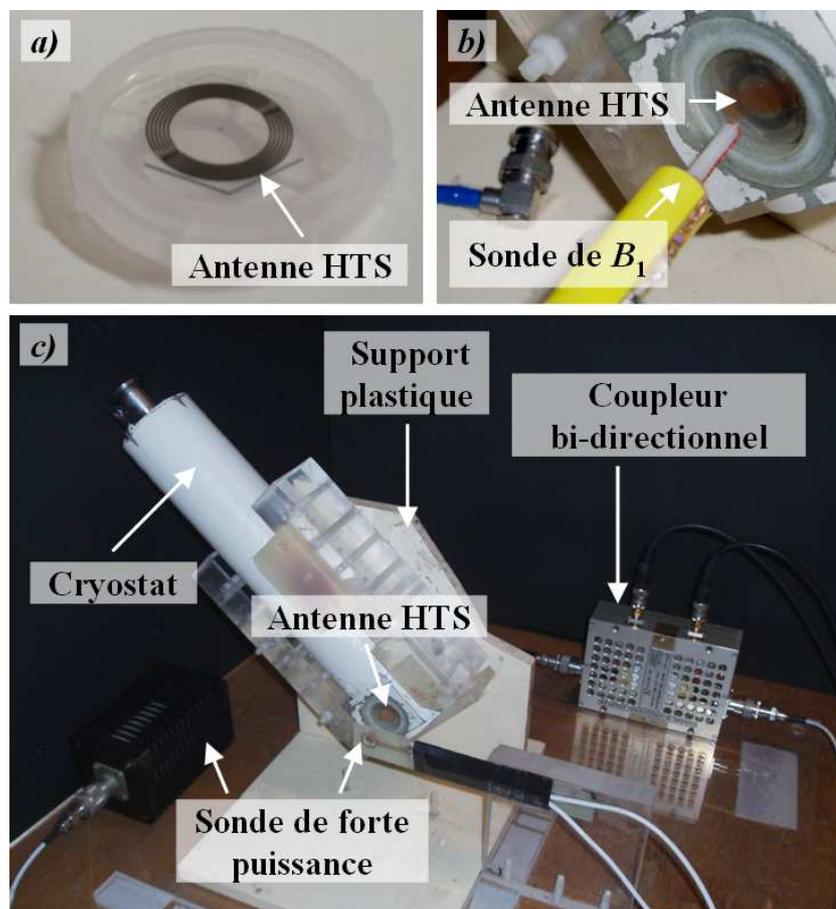
---

<sup>39</sup> Le calcul de  $B_1/I$  permet d'extraire le courant circulant dans l'antenne à partir du champ magnétique. On peut alors déduire la résistance d'après la mesure de la puissance, et enfin l'inductance avec le facteur de qualité.

## 2. Mise en oeuvre

### a) Dispositif de mesure

Le dispositif de mesure est présenté sur la Figure IV-16. La sonde de mesure utilisée pour l'extraction nonlinéaire à forte puissance est une boucle simple tour en cuivre de diamètre 12 mm (i.e. le diamètre moyen des antennes supraconductrices considérées ici), accordée à 64 MHz avec une capacité d'environ 150 pF et adaptée à la source RF avec une résistance de 50  $\Omega$ . En pratique cette résistance est réalisée avec une charge de puissance (50 W moyen) montée au bout d'une ligne coaxiale  $\lambda/2$ . La sonde est reliée au dispositif de mesure par une ligne coaxiale d'atténuation 0.3 dB et de déphasage 180° à 64 MHz.



**Figure IV-16 : Dispositif de mesure pour la caractérisation nonlinéaire**

a) antenne MTLR de 12mm de diamètre pour l'IRM du proton à 1,5 T. b) sonde de mesure de  $B_1$  placée à proximité de l'antenne. c) dispositif de caractérisation à forte puissance ; la sonde de mesure est de la taille de l'antenne pour permettre un couplage magnétique intense ; la résistance de 50  $\Omega$  est alors réalisée au moyen d'une charge de puissance montée en série avec la sonde au moyen d'une ligne coaxiale. La sonde est reliée au coupleur bi-directionnel.

Pour les mesures locales de  $B_1$  on utilise une sonde plus petite qui consiste en une boucle simple tour en cuivre de 3 mm de diamètre, accordée à 64 MHz avec une capacité

d'environ 80 pF et adaptée à la source RF avec une résistance de 47  $\Omega$ . Le champ local de référence  $B_{1\text{REF}}$  est mesuré le long de l'axe de l'antenne à environ 2 mm du plan de l'antenne.

L'analyse fréquentielle est réalisée avec un analyseur de réseau (Agilent E5061A, USA) comprenant son propre coupleur directionnel et basé sur une procédure de calibration d'impédance interne.

Les mesures à forte puissance en mode pulsé ont été réalisées avec un séquenceur RMN (Tecmag Apollo, Houston, TX, USA), un amplificateur RF de 2 kW (ENI MRI 2000, Rochester, NY, USA) et un coupleur bi-directionnel de couplage -40 dB (RFPA RFC 001400-40-600, Artigues Près Bordeaux, France). Dans cette configuration une attention particulière doit être portée à la calibration des erreurs introduites entre le plan de la mesure et le plan de référence. Le dispositif complet, incluant le séquenceur RMN est calibré en sortie du coupleur en utilisant une procédure classique SOL (Short, Open, Load) basée sur un modèle d'erreur à un port <sup>[143]</sup> ; cette calibration est détaillée en annexe . La ligne coaxiale qui relie la sonde au dispositif de mesure introduit quant à elle une atténuation et un déphasage supplémentaires qui sont également pris en compte pour obtenir le coefficient de réflexion dans le plan de référence.

On a utilisé ici des impulsions rectangulaires de durée  $\tau$  répétées périodiquement avec un temps de répétition  $T_R$ . Les valeurs de  $\tau$  et  $T_R$  peuvent ainsi être ajustées pour limiter les effets thermiques. En général la mesure étant assez bruitée, on a utilisé une centaine d'impulsion pour moyenniser le signal. Les mesures sont alors réalisées sur une centaine de points du pulse une fois que le signal s'est stabilisé.

## **b) Antennes étudiées**

Nous avons étudié ici la même antenne supraconductrice que précédemment (MTLR Théva  $\varnothing$  12 mm 6 tours résonant à  $\approx$  64 MHz). Pour tester la validité de la caractérisation à partir des mesures monofréquentielles, nous avons également utilisé une antenne linéaire, qui consiste en une simple boucle en cuivre de même diamètre, accordée à la fréquence RMN de 64 MHz avec une capacité de 250 pF ; une telle géométrie présente l'avantage d'avoir une inductance connue à partir de la valeur de la capacité d'accord et de la fréquence de résonance ( $L \approx$  25 nH).

La méthode a également été appliquée à une série d'antennes supraconductrices spécialement conçues pour étudier la faisabilité du découplage. Nous ne détaillerons cependant pas les résultats ici, en raison d'une procédure de dépôt de brevet en cours.

### 3. Résultats

#### a) Test sur cuivre

On a mesuré un facteur de qualité de 91 pour l'antenne linéaire en cuivre en utilisant l'analyse fréquentielle classique dans des conditions de faible couplage ( $\rho_{comp}(\omega_0) = -31\text{dB}$ ) et une puissance incidente de 10 dBm. En utilisant la méthode monofréquentielle un intervalle de confiance de  $[-2.5\%, +1\%]$  a été observé par rapport à cette valeur de référence, sur une gamme de conditions de couplage telles que  $\rho_{comp}(\omega_0) \in [-30\text{ dB}, -5\text{ dB}]$  et une gamme de puissances incidentes comprises entre - 25 et + 50 dBm.

L'inductance de cette antenne a été évaluée à 26 nH d'après un jeu de mesures locales de  $B_1$  réalisée entre 2 et 15 mm le long de l'axe de l'antenne. Cette valeur est une bonne estimation de la valeur attendue de 25 nH estimée d'après la capacité d'accord et la fréquence de résonance.

#### b) Antenne supraconductrice

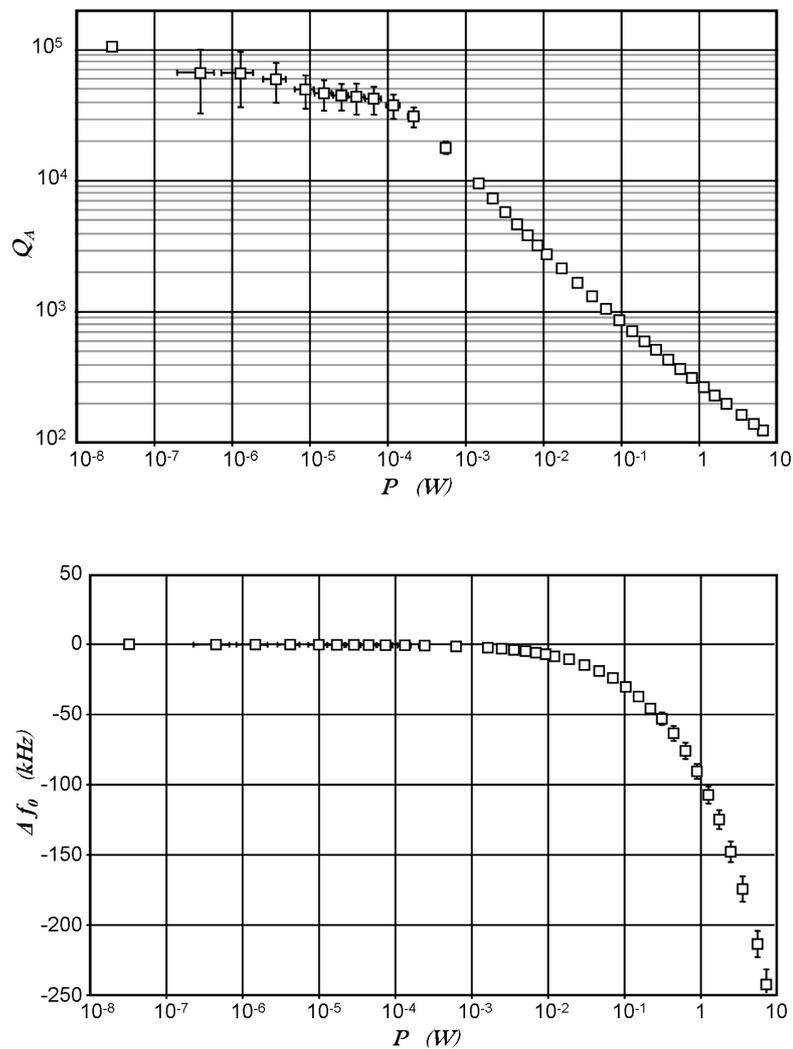
La Figure IV-17 présente les résultats de la caractérisation réalisée sur l'antenne supraconductrice. Les différentes représentations sont montrées ici, toutes extraites de la même série de données expérimentales. Le point de plus bas niveau correspond à une mesure issue de l'analyse fréquentielle réalisée en couplage faible pour améliorer la précision des mesures (voir annexe, p229). Les autres points de la courbe correspondent à la caractérisation pulsée réalisée en condition de couplage fort. On a utilisé une fréquence porteuse de 63.910 MHz identifiée comme la fréquence de résonance à partir de la calibration en régime linéaire. Les barres d'erreur ont été estimées d'après le modèle de propagation développé en annexe.

On constate la présence de deux régimes nonlinéaires, avec une décroissance lente du facteur de qualité jusqu'à  $10^{-4}\text{ W}$  puis un net décrochement. La fréquence de résonance est quasiment stable jusqu'à la même puissance puis décroît progressivement pour atteindre 63.910 MHz - 230 kHz à la puissance de 7 W.

Les caractéristiques  $(R_A, I_A)$  et  $(X_A, I_A)$  ont été extraites avec une valeur d'inductance de 4,5  $\mu\text{H}$  issue d'une calibration de champ magnétique avec la petite sonde dédiée. Les deux courbes sont faiblement nonlinéaires jusqu'à environ 0.05 A, avec une augmentation moyenne proportionnelle au courant à la puissance 0.3. Au-delà, de fortes nonlinéarités sont observées

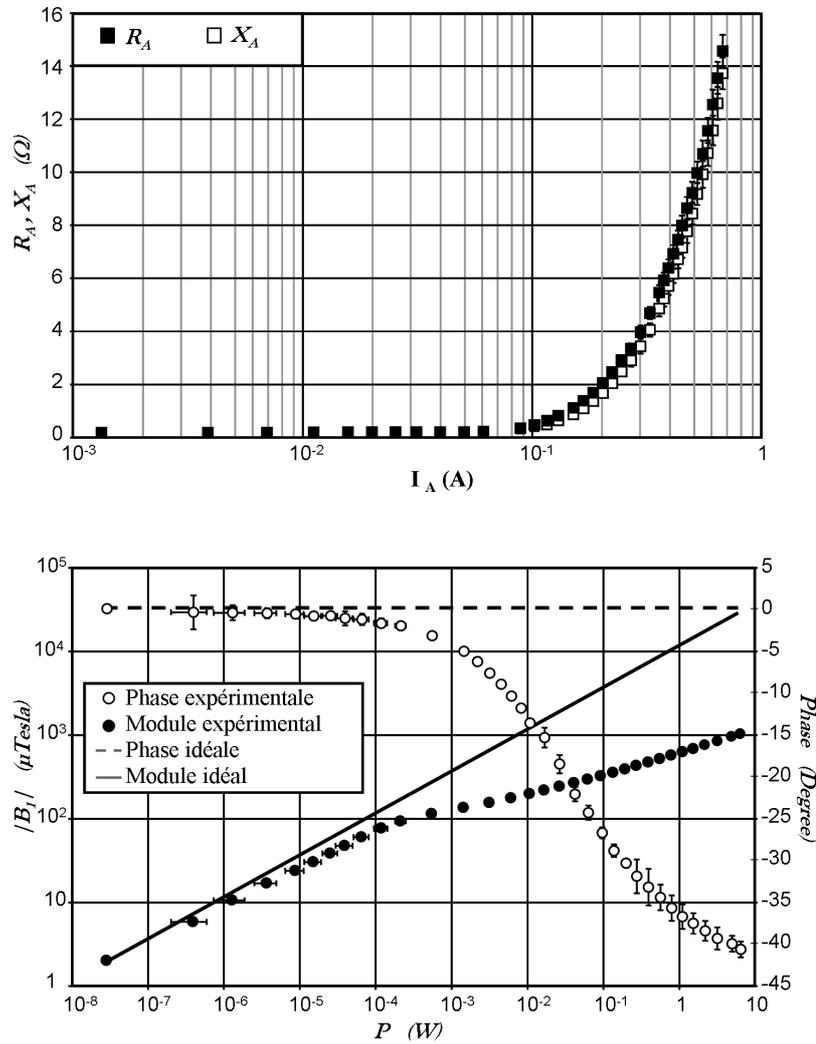
avec cette fois un exposant<sup>40</sup> variant progressivement de 2.9 à 1,5 pour la plus forte valeur de courant de 0.7 A ici.

La calibration de champ magnétique a également été utilisée pour normaliser les mesures de  $B_1^S$  et ainsi obtenir la valeur du champ local à 2 mm du résonateur le long de son axe. Sur la courbe correspondante on a représenté la réponse d'une antenne linéaire idéale qui conserverait ses propriétés électriques à bas niveau, quelle que soit la puissance appliquée. Comme attendu, la tendance à saturation du courant supraconducteur limite le champ magnétique généré à forte puissance. Un déphasage important apparaît également à forte puissance, à mettre en relation avec la modification de fréquence de résonance.



La valeur de référence de  $f_0$  (i.e. à bas niveau de puissance) est de 63,910 MHz

<sup>40</sup> Dans le domaine des sciences des matériaux, les modèles de nonlinéarités des supraconducteurs consistent en des lois de puissance <sup>[116]</sup>



**Figure IV-17 : Paramètres caractéristiques de l'antenne**

*On représente ici différentes caractéristiques de l'antenne étudiée : le facteur de qualité et la variation de fréquence de résonance en fonction de la puissance, puis les résistance et réactance en fonction du courant, et enfin le champ magnétique en fonction de la puissance. Toutes les grandeurs sont mesurées à la fréquence porteuse de 63,910 MHz.*

## 4. Discussion

### a) Portée de la méthode de caractérisation présentée

La méthode que nous avons développée permet de caractériser de façon complète une antenne quel que soit son régime de fonctionnement (i.e. linéaire ou nonlinéaire) ; elle présente ainsi un intérêt général à la fois du côté des applications dédiées à la RMN et de celui plus fondamental des sciences des matériaux.

Pour les applications RMN la méthode présente l'avantage de donner un accès direct à la sensibilité de l'antenne  $B_1/\sqrt{P}$  pour les deux phases d'émission et de réception. Par ailleurs connaissant les propriétés intrinsèques de l'antenne on peut étudier de façon théorique l'intensité effective des nonlinéarités en présence du circuit de couplage au préamplificateur. Ainsi, après une correction adéquate, la caractéristique du champ magnétique peut être utilisée pour adapter la puissance appliquée en fonction de l'angle de basculement souhaité, de la même façon qu'avec la caractéristique acquise directement en imagerie (section précédente). Cette méthode intrinsèque est donc particulièrement utile pour concevoir des antennes optimisées en terme de géométrie ou de matériau.

Pour fixer les idées, l'ordre de grandeur du champ magnétique utilisé à l'émission en imagerie est typiquement de plusieurs dizaines de  $\mu\text{T}$ , par exemple  $60 \mu\text{T}$  correspondent à l'intensité du champ tournant pour effectuer un angle de  $90^\circ$  en  $100 \mu\text{s}$ . Par ailleurs, pendant la phase de réception les spins induisent un signal dans l'antenne  $e = \omega_0 \mu_0 M_0 S_{equ} / 2$  ; où  $e$  est estimé ici dans le cas d'une antenne de surface  $S_{equ}$  placée contre un échantillon semi-infini d'aimantation uniforme  $M_0$ . D'après les caractéristiques précédentes, et avec une aimantation de  $0.0047 \text{ A/m}$  (valeurs typiques à  $1,5\text{T}$ ) le niveau de puissance correspondant à la réception est relativement élevé : il peut dépasser  $10^{-5} \text{ W}$  pour une antenne supraconductrice conventionnelle<sup>41</sup> ; autrement dit dans ce cas les niveaux correspondant à l'émission et à la réception sont assez proches ce qui met en évidence la possibilité d'effets de radiation damping<sup>42</sup>.

Ce genre d'effets a déjà été signalé avec des antennes supraconductrices ainsi que l'atteste la littérature<sup>[115]</sup>. Pour autant, en pratique, ils sont très nettement réduits ; d'une part en raison de la chute du facteur de qualité de l'antenne (due au champ magnétique statique et à la

---

<sup>41</sup> Avec un facteur de qualité particulièrement élevé ici puisque la caractéristique a été réalisée hors champ.

<sup>42</sup> Lorsque le signal capté dans l'antenne par la précession des spins en retour à l'équilibre induit un champ magnétique de réaction suffisamment intense pour exciter les spins à nouveau, on observe une très nette perte d'efficacité de la détection. Il s'agit d'un effet de radiation damping.

charge induite par l'échantillon), et d'autre part au moyen d'un surcouplage avec le circuit de réception <sup>[136]</sup>. Lorsque l'antenne est chargée, l'augmentation de résistance équivalente de plus d'un ordre de grandeur (on passe typiquement de 110000 hors champ, à environ 5000 en charge et dans un champ de 1,5T), limite considérablement le courant qui circule dans l'antenne et le niveau de puissance à la réception est alors diminué<sup>43</sup>. En pratique, à la réception on se situe donc dans le régime linéaire : le décalage de fréquence de résonance est marginal ( $\ll 1\text{kHz}$ ) et la propriété de faibles pertes de l'antenne est conservée. Par ailleurs, à l'émission, en raison de la limitation du courant, il sera également nécessaire d'augmenter la puissance transmise à l'antenne pour obtenir le champ magnétique souhaité. Ainsi, les deux niveaux de puissance correspondant à l'émission et à la réception diffèrent en pratique de plusieurs ordres de grandeur.

Il est par ailleurs possible de déterminer certaines propriétés intrinsèques du matériau supraconducteur à partir des caractéristiques d'impédance de surface <sup>[114,116]</sup>. L'intensité du courant critique, la longueur de pénétration ou l'inductance cinétique peuvent ainsi être déduites de nos mesures en procédant à une extraction appropriée. Ce n'est pas l'objet de notre travail, mais il s'agit d'une application suffisamment importante pour qu'elle soit soulignée ici. Notons cependant que nous avons observé deux régimes différents de nonlinéarités qu'il reste à interpréter de façon plus fondamentale à partir de modèles pertinents. Nous nous sommes contentés d'évaluer l'ordre de grandeur de la densité de courant critique du film supraconducteur utilisé à partir de la valeur asymptotique limite du courant de l'ordre de 1 A ; cela correspondant à une densité de l'ordre de  $2 \cdot 10^6 \text{ A/cm}^2$  (pour une largeur de piste de 200  $\mu\text{m}$  et une épaisseur de 300 nm), en accord raisonnable avec la valeur donnée par le constructeur ( $3 \cdot 10^6 \text{ A/cm}^2$ ).

L'analyse des propriétés intrinsèques du film supraconducteur est limitée ici par une dérivation simplifiée de la distribution de  $B_1/I$  ainsi que par l'hypothèse d'une capacité constante  $C_A$  <sup>44</sup>. Le premier point peut introduire une erreur d'échelle sur les valeurs de  $R_A$ ,  $X_A$  et  $I_A$  ; une simulation électromagnétique complète permettrait d'obtenir une caractérisation plus précise. Enfin le cas où la saturation du courant supraconducteur se traduirait par une variation simultanée de  $L_A$  et  $C_A$  peut être traité en appliquant la méthode mono fréquentielle pour

---

<sup>43</sup> La puissance est en effet proportionnelle à la résistance et au carré du courant ; une limitation du courant inversement proportionnelle à la résistance d'après la loi d'Ohm conduit donc à une baisse de puissance dissipée.

<sup>44</sup> En toute rigueur, la méthode ne nous permet pas de discriminer une variation d'inductance d'une variation de capacité si on l'applique à une seule fréquence porteuse ; en supposant  $C_A$  constant comme le suggère la littérature, l'intégralité de la variation de réactance de l'antenne est ainsi attribuée à une variation d'inductance.

plusieurs fréquences porteuses successivement et en dérivant une nouvelle expression de la variation de réactance analogue à l'Eq. [4.36].

### b) Comparaison des résultats avec l'imagerie

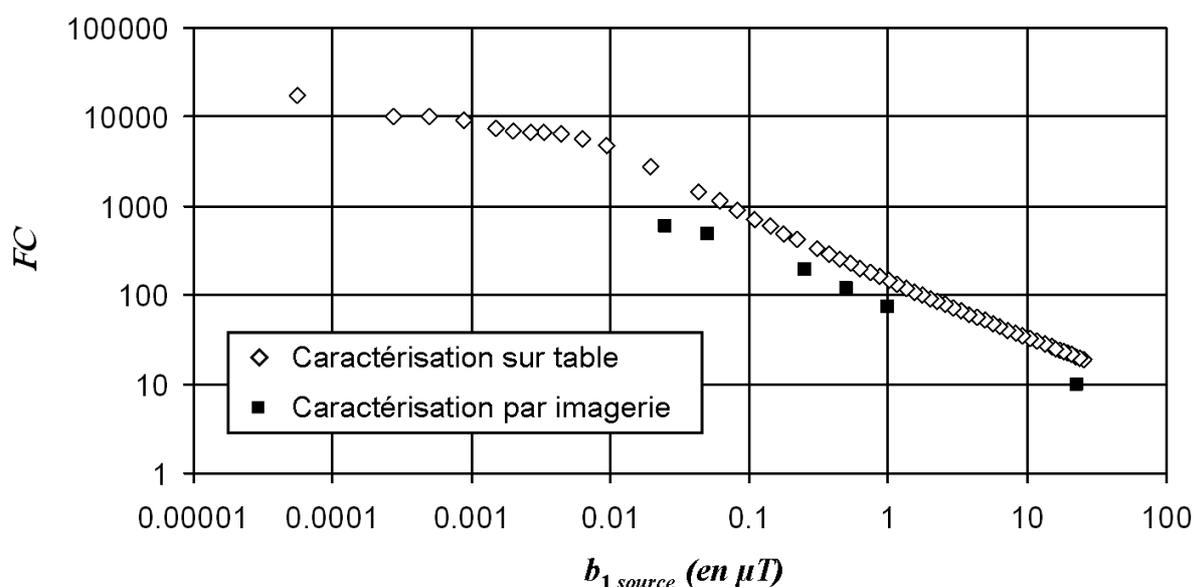
Il est important de confronter les résultats de la méthode de caractérisation sur table avec les résultats issus des expériences réalisées directement par imagerie (voir p164). Rappelons nous que nous avons mesuré directement par imagerie une valeur d'inductance de  $2.7\mu\text{H}$  sur la réplique en cuivre du design d'antenne supraconductrice utilisée au laboratoire (MTLR  $\varnothing$  12 mm 5 tours résonant à  $\approx 64$  MHz). Sur table, avec le dispositif présenté dans cette section nous avons mesuré une valeur de  $3\mu\text{H}$  soit 10% de différence. Une telle marge d'erreur est tout à fait acceptable pour deux mesures réalisées dans des contextes très différents. Cela consolide encore la confiance que nous pouvons apporter aux mesures réalisées ici.

Afin de comparer les résultats obtenus à partir des mesures sur table, à la caractérisation directe par imagerie, il est nécessaire de traduire ces données en terme de facteur de concentration d'après l'Eq. [4.22], et de dériver la valeur du champ source homogène  $b_{1source}$  (modèle de la section précédente, Figure IV-9, p157) correspondant à une valeur particulière de puissance dissipée dans l'antenne et de sa résistance, d'après la relation :

$$b_{1source} = \frac{\sqrt{2R_A P}}{\omega_0 S_{equ}} \quad [4.40]$$

La Figure IV-18 présente les caractéristiques ( $FC$ ,  $b_{1source}$ ) obtenues pour l'antenne supraconductrice, à la fois sur table et directement par imagerie. Cette représentation permet une comparaison directe entre les deux méthodes de mesure utilisées. On ne s'attend cependant pas aux mêmes résultats, car dans le cas de la caractérisation directe par imagerie, l'antenne baignait dans un champ de 1,5 T (ce qui limitait son facteur de qualité à bas niveau, typiquement 10 000 en champ pour 100 000 hors champ), et qu'elle était couplée au préamplificateur (ce qui limitait également son facteur de qualité). La caractérisation sur table avait consisté, quant à elle, à caractériser l'antenne de façon intrinsèque (en champ nul et sans préamplificateur). Cependant lorsque les nonlinéarités deviennent le paramètre limitant de la conduction du courant dans l'antenne (i.e. à fort niveau de puissance), les résultats sont censés converger ; une telle tendance est visible sur la figure. Une erreur relativement importante

demeure à fort niveau, qui peut au final être attribuée à des effets thermiques<sup>45</sup> ou à des imprécisions de mesures ; la distance de mesure du 180° sur l'image étant le paramètre le moins précis ici. De façon générale, on vérifie finalement que les mesures sur table sont un bon indicateur des performances attendues en imagerie.



**Figure IV-18 : Concentration de champ. Comparaison des résultats obtenus sur table et en imagerie.**

*Facteur de concentration en fonction du champ source émis par une antenne d'émission homogène. Ici on donne le facteur de concentration calculé à 2mm de l'antenne le long de son axe. Les points correspondant aux mesures réalisées sur table sont dérivés du même jeu de données que précédemment.*

<sup>45</sup> En imagerie  $T_R$  était relativement court : seulement 15 ms contre 200 ms pour les mesures réalisées sur table avec cette antenne. Par ailleurs la durée des impulsions était en général plus longue pour les mesures sur table.

## ***D. Conclusion et perspectives***

Les trois volets traités dans ce chapitre nous offrent une vue globale de la mise œuvre expérimentale des antennes supraconductrices en imagerie et des moyens utilisés pour caractériser de façon précise leurs performances. L'implémentation de ce type d'antenne particulièrement sensible nécessite de maîtriser de nombreux paramètres expérimentaux afin d'obtenir des résultats reproductibles, et de pouvoir quantifier *in fine* le signal obtenu sur les images. Cet aspect est d'un intérêt majeur pour s'orienter vers une imagerie à la fois sensible et quantitative des propriétés des tissus, et en particulier pour ce qui nous intéresse ici : la faisabilité de l'imagerie moléculaire et cellulaire par IRM au moyen d'antenne de haute sensibilité.

Il demeure des difficultés de quantification dues au caractère inhomogène des antennes de surface. La réalisation du découplage à l'émission permettra à l'avenir une excitation homogène du volume d'intérêt. La sensibilité de détection inhomogène pourra quant à elle, être corrigée au moyen de simulations électromagnétiques complètes qui sont actuellement en développement au laboratoire.

Enfin nous n'avons pas étudié ici les nonlinéarités des antennes supraconductrices en fonction de la température. Jusqu'à présent nous ne disposons pas au laboratoire d'un cryostat qui permette de faire varier la température du résonateur de façon contrôlée. Un tel cryostat a récemment été acquis ; sa mise en place et l'étude plus approfondie des antennes supraconductrices en fonction de la température feront l'objet de futurs travaux de l'équipe. Cela pourrait permettre d'accroître la sensibilité de détection ou de faciliter l'étape de découplage. De nombreux développements sont actuellement en cours, tels que l'utilisation d'antennes supraconductrices à 4,7 T ainsi que leur mise en réseau. Ici nous avons développé une méthodologie complète qui permettra de mesurer de façon précise les différents accomplissements et de guider les différents choix stratégiques.



## **V. Chapitre V :**

### **Imagerie de ciblage sur le petit animal à 1,5 T**

Ce chapitre est consacré à l'étude de la spécificité d'AC fonctionnalisés pour le cas du ciblage d'une protéine surexprimée dans certains cancers, la FBP (récepteur au folate pour *Folate Binding Protein*). Une antenne supraconductrice de 12 mm de diamètre a été employée pour l'imagerie de surface d'un modèle de tumeur humaine, implantée en sous-cutanée chez la souris. Le gain en sensibilité apporté par cette technologie (>10) devrait permettre de repousser la limite de détectabilité des AC dans un contexte où la sensibilité fait défaut <sup>[144]</sup>. Deux campagnes expérimentales *in vivo* ont été menées au cours de cette thèse et sont exposées ici.

Les détails des modèles biologiques étudiés sont tout d'abord exposés. La pertinence du choix de la cible et de l'AC utilisé est explicitée en référence à de précédentes études. Dans le cas du P866 une récente étude a permis d'en valider la spécificité par imagerie *in vitro* <sup>[131]</sup>.

La première série d'expériences a été réalisée à un stade d'avancement de ce travail de thèse où la réception du signal n'était pas réalisée de façon optimale, comme décrite dans le précédent chapitre. Néanmoins certaines conclusions ont pu être tirées de l'étude et la seconde campagne, réalisée cette fois avec une chaîne d'instrumentation optimale, a bénéficié d'un protocole amélioré.

#### ***A. Modèles biologiques et AC étudiés***

##### **1. Ciblage du récepteur à l'acide folique**

L'acide folique et sa forme anionique, le folate, sont les formes solubles de la vitamine B9. Elles interviennent au niveau du métabolisme des protéines (acides aminés) et au niveau du matériel génétique (ADN et ARN). Indispensables au cours des différentes phases de la vie, elles participent également à la synthèse de neuromédiateurs impliqués dans le métabolisme du cerveau et des nerfs. Ainsi, une carence en vitamine B9 provoque un ralentissement de la multiplication des cellules, notamment des cellules à fort taux de renouvellement comme les cellules sanguines (globules rouges et blancs), celles de l'intestin, du foie, de la peau. Les signes de cette hypovitaminose sont donc l'anémie, les troubles digestifs et neurologiques ainsi

que les atteintes des muqueuses. Le taux sanguin physiologique de acide folique chez l'homme est d'environ 10 à 25 nM.

### Transport de l'acide folique à l'intérieur de la cellule

Le transport à l'intérieur de la cellule peut se faire via le RFC (pour *Reduced Folate Carrier*) ou bien le récepteur au folate également appelé FBP, deux types de protéines situées à la surface des cellules.

Le RFC est une protéine membranaire de 80 à 120 kDa qui constitue la principale voie de transport des folates réduits et des anti-foliques. Le RFC est ubiquitaire, il est fortement exprimé dans le placenta et plus faiblement dans les muscles squelettiques. Sa faible affinité pour les folates réduits ( $K_A \sim 10^5\text{-}10^6 \text{ M}^{-1}$ ) est compensée par une très forte capacité au transport actif du folate via les canaux anioniques, et on évalue son rendement à 10 à 20 molécules par minute<sup>[145]</sup>.

La FBP est une glycoprotéine membranaire d'environ 40 kDa ayant une très forte affinité pour l'acide folique ( $K_A \sim 10^9\text{-}10^{10} \text{ M}^{-1}$ <sup>[146]</sup>). La FBP intervient dans la captation cellulaire des folates et dans le maintien de l'homéostasie. La principale hypothèse qui décrit le mécanisme d'internalisation se base sur un transport par endocytose<sup>[147,148]</sup>. Les ligands se fixent sur des régions riches en FBP appelées cavéoles, sont internalisés dans la cellule par invagination de la membrane cytoplasmique, sont libérés par acidification à l'intérieur des endosomes, puis diffusent dans le cytoplasme tandis que les récepteurs sont recyclés à la surface (Figure V-1). Cette voie d'entrée avec recyclage du récepteur permet d'envisager une accumulation intracellulaire de la molécule fonctionnalisée.

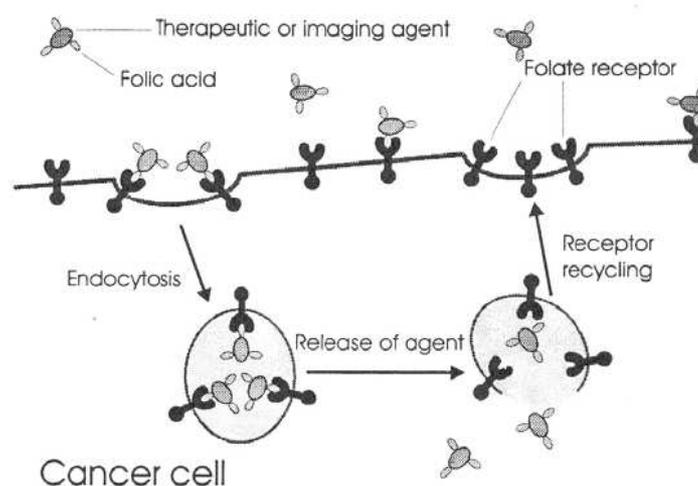


Figure V-1 : Internalisation cellulaire par endocytose de molécules exprimant le folate, figure tirée de<sup>[148]</sup>

## Potentiel de ciblage de la FBP pour l'imagerie tumorale

La FBP (isoforme  $\alpha$ ) est peu exprimée dans la plupart des tissus sains. On note toutefois une expression significative dans quelques territoires comme le plexus choroïde, le placenta, les poumons, la thyroïde et les reins <sup>[149]</sup>. En revanche, elle est surexprimée dans une grande variété de tumeurs humaines : Tableau V-1.

Territoires	Ovaire	Endomètre	Métastases cérébrales*	Cellules rénales	Poumon	Cancer colorectal	Sein	Carcinomes neuro-endocrines
Taux de sur-expression	52/56 93%	10/11 91%	4/5 80%	9/18 50%	6/18 33%	6/27 22%	11/53 21%	3/21 14%

**Tableau V-1 : Surexpression de la FBP dans divers cancer, tableau extrait de <sup>[150]</sup>**

*Le taux de surexpression est exprimé de deux manières : en nombre d'échantillons surexprimant la FBP par rapport aux nombres total d'échantillons testés pour chaque type de cancer, puis avec le pourcentage correspondant. \* dérivés de cancers épithéliaux.*

Leamon et Low proposent en 1991 d'utiliser l'endocytose par la FBP pour cibler le compartiment cellulaire sans toucher à l'intégrité de la cellule <sup>[151]</sup>. Avec une expression faible dans les tissus normaux et une forte surexpression dans de nombreux cancers, la FBP est une très bonne cible pour un agent thérapeutique <sup>[152]</sup> ou diagnostique. Par ailleurs, lorsque l'acide folique est fixé de façon covalente à un contrastophore ou à un agent thérapeutique, certaines études rapportent que son affinité n'est pas diminuée et l'endocytose du complexe peut avoir lieu <sup>[146]</sup>.

Le ciblage diagnostique de cellules tumorales par la FBP a principalement été étudié en médecine nucléaire. La sélectivité de traceurs radioactifs fonctionnalisés au folate a également été documentée chez le rongeur porteur de tumeur sur-exprimant la FBP <sup>[146,153]</sup> et a abouti au lancement d'essais cliniques <sup>[154]</sup>.

On rapporte également un certains nombre de travaux réalisés en IRM sur le ciblage de la FBP basé sur des protocoles avec des degrés de réussite variables <sup>[131]</sup>. Ces études nous ont donc naturellement encouragé à persévérer dans cette voie.

## 2. Modèle de tumeur

Deux modèles de cellules tumorales ont été utilisés au cours de ce travail. Le premier, le modèle KB présente la particularité d'exprimer fortement la FBP. Le second modèle, HT-1080,

est utilisé en tant que témoin négatif, c'est-à-dire que ces cellules n'expriment pas, ou très peu, la FBP.

La lignée des cellules tumorales humaines KB est issue d'un cancer de la région de la tête et du cou. Cette lignée a été isolée par H. Eagles et est référencée dans le catalogue ATCC sous le numéro CCL-17. Les cellules tumorales injectées lors de ces études ont été fournies par la société Oncodesign (Dijon, France). Ces cellules se cultivent en monocouche dans un milieu RPMI avec un ajout de 10% de sérum de veau fœtal décomplémenté, de 2% de L-glutamine et 0.2% de pénicilline/streptomycine. La culture est réalisée à 37°C en atmosphère à 5% de CO<sub>2</sub>. Pour maximiser l'expression du récepteur au folate au niveau des membranes cellulaires, les cellules sont cultivées sans folate pendant 1 semaine avant transplantation <sup>[155]</sup>.

Les cellules tumorales humaines HT-1080 sont des fibrosarcomes. Cette lignée est référencée dans le catalogue ECACC sous le numéro 85111505. Les cellules tumorales ont été fournies par la société ECACC. Ces cellules se cultivent en multicouche dans un milieu MEM avec un ajout de 10% de sérum de veau nouveau né, 2% de glutamine et de la gentamicine (35µL pour 500mL de milieu). Le temps de doublement moyen est de 26h. La culture est également réalisée à 37°C en atmosphère à 5% de CO<sub>2</sub>.

### **3. Type de souris**

La greffe de cellules humaines chez l'animal (xénogreffe) nécessite l'utilisation d'animaux immunodéprimés (athymiques). Les souris utilisées sont des souris femelles « Nude » (homozygotes NMRI-nu) fournies par Elevage Janvier (Le Genest-St-Isle, France). Les techniques opératoires, l'hébergement et le soin des animaux sont conformes aux instructions du Gouvernement Français (décret n° 87-848 du 19 octobre 1987). Le bien être de l'animal est assuré dans une salle spécifique pourvue de conditions de température et d'humidité contrôlées, avec un renouvellement d'air constant en surpression ainsi qu'un éclairage artificiel de 12 heures de jour et 12 heures de nuit. Les souris sont hébergées dans des cages stérilisées. L'alimentation, assurée par des granules solides, et l'eau de boisson, sont également stériles.

Pour minimiser la compétition avec le folate endogène, les animaux ont été mis une semaine sous régime déplété en folate avant implantation cellulaire <sup>[146]</sup>, le but étant de ramener le taux plasmatique de folate des animaux à un niveau voisin de celui rencontré chez l'homme (10-25 nM) et potentiellement de favoriser la surexpression des récepteurs dans les tissus par un mécanisme de rétrocontrôle positif.

## 4. Produits de contraste utilisés

Le choix des AC étudiés dans cette thèse est issu d'un plus ou moins long processus de screening réalisé selon les règles de sélection interne de la société Guerbet. Le P866 et le P1169 sont deux produits fonctionnalisés au folate et ciblant donc la FBP. On rappelle dans le Tableau V-2 l'efficacité de ces deux produits à 1,5T. Le P866 de fort poids moléculaire est naturellement ralenti et présente une forte relaxivité à 1,5 T. Le P1169 est plus mobile à l'état libre avec une plus faible efficacité mais on suppose qu'il est ralenti en présence de la cible et présenterait alors également une forte efficacité. Le P866 contient deux atomes de Gd par molécule ce qui explique que son efficacité soit quasiment doublée par rapport au P1169 lorsque ce dernier est également ralenti ; pour autant cette propriété implique que les formes libre et liées du P866 ne seront pas distinguables à concentrations équivalentes.

Relaxivité (par [AC])	P866	P1169	
		Libre	Lié
$r_1$ ( $s^{-1}mM^{-1}$ )	40	6	19
$r_2$ ( $s^{-1}mM^{-1}$ )	58	7	27

Tableau V-2 : Efficacité du P866 et du P1169 à 1,5T

La spécificité du produit P866 a été démontrée *in vitro*, par plusieurs techniques dont l'imagerie :

- L'indice IC50, qui indique la concentration en AC nécessaire pour inhiber de 50% la fixation du ligand endogène fonctionnalisé avec un traceur nucléaire (folate tritié), est estimé à 59 nM pour le P866 <sup>[131]</sup>, ce qui témoigne d'une relativement bonne affinité pour le récepteur.
- Par dosage sur une culture de cellules KB exprimant fortement la FBP. Après incubation à 37°C pendant 24 heures, l'internalisation du P866 a été démontrée par comparaison à un produit témoin non fonctionnalisé, mais également par compétition avec le folate libre (Figure V-2).

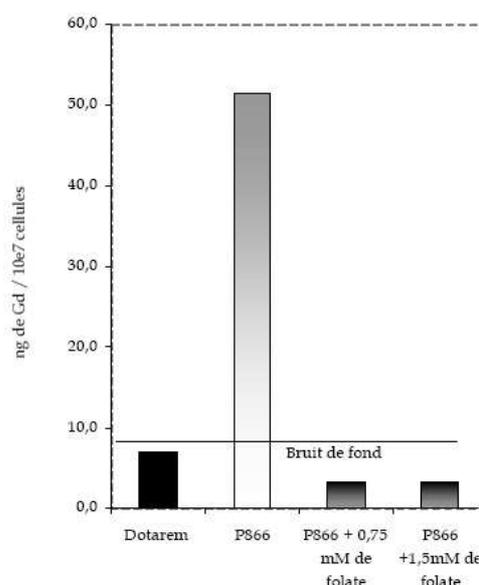
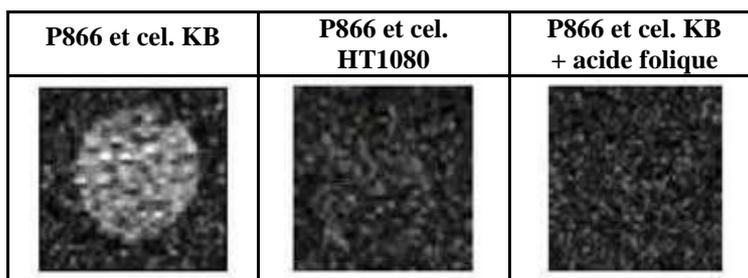


Figure V-2 : Mise en évidence de la spécificité du p866 *in vitro* par dosage.

- Enfin directement par imagerie après deux heures d'incubation de 5  $\mu\text{M}$  de P866 sur des cellules KB et leur témoin négatif HT1080 (Figure V-3). L'internalisation du produit a été démontrée par un accroissement du signal des cellules KB. Cette expérience montre par ailleurs que l'internalisation du produit par les cellules, bien que pouvant être un facteur limitant, n'est pas une limite à la détectabilité du produit par IRM.

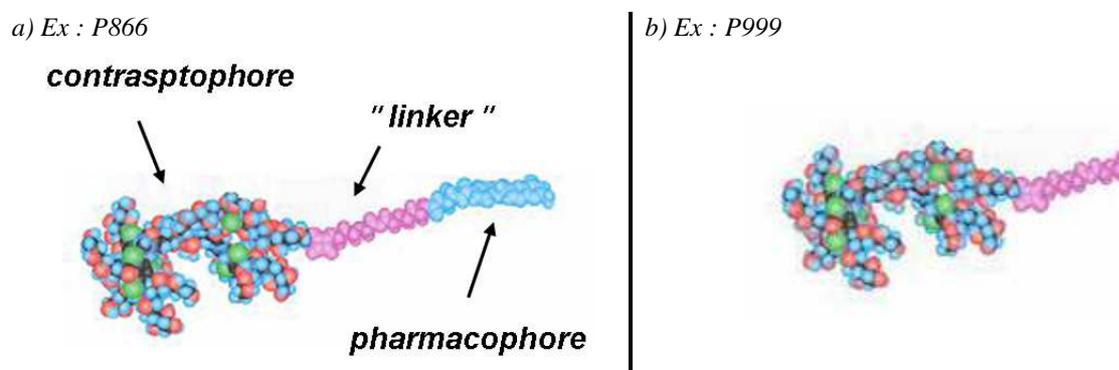


**Figure V-3 : Mise en évidence de la spécificité du P866 par IRM *in vitro*** <sup>[131]</sup>

*Imagerie IR-RARE permettant de sélectionner les noyaux par leur  $T_1$ . La séquence est ajustée pour annuler le signal des puits non incubés avec le P866. Une prise de contraste est visible lorsque les cellules KB ont été incubés avec du P866 ( $RSB \sim 5$ ) ce qui n'est pas le cas lorsque le P866 est en compétition avec l'acide folique ( $RSB < 2$ ) ou pour les cellules HT1080 ( $RSB \sim 2$ ). La quantité de produit dosée à l'issue de la période d'incubation est d'environ  $1\mu\text{M}$  dans les cellule KB,  $0,3\mu\text{M}$  dans les cellules HT1080 et de l'ordre de  $0,1\mu\text{M}$  en cas de compétition.*

Pour le P1169, on dispose de moins de données expérimentales, mais son  $IC_{50}$  est estimé à  $5.9\text{ nM}$ . Cette valeur est très proche de l'affinité du ligand endogène mesurée sur le même test, ce qui témoigne d'une très bonne affinité pour la FBP.

Enfin, d'autres produits ont été utilisés en tant que témoin non fonctionnalisé : le P999 et le Gd-DTPA tous deux homologues du P866 et P1169 hormis l'absence de fonction folate (Figure V-4).



**Figure V-4 : Produit fonctionnalisé et témoin**

## **B. Première campagne**

Une récente étude du P866 réalisée à 2,35 T avec une antenne conventionnelle <sup>[44]</sup> n'a pas permis de mettre en évidence la spécificité du produit *in vivo*. Une des hypothèses pour expliquer ce résultat est un manque de sensibilité de détection dans un contexte où un fort rehaussement non spécifique, dû à la forte dose nécessaire en IRM (saturation des récepteurs), masque un éventuel rehaussement spécifique. La sensibilité doit être accrue et un compromis doit être trouvé entre la dose injectée et le délai d'imagerie.

Le délai d'imagerie est en général dépendant de l'accessibilité de la cible tissulaire. Dans le cas du récepteur au folate, un délai long pouvant aller de 4 à 24 heures est utilisé dans la majorité des études <sup>[12]</sup>. On pense qu'un délai long est bénéfique au ciblage spécifique dans la mesure où il laisse le temps au produit d'atteindre sa cible et de s'y fixer ainsi qu'au produit libre de s'éliminer. On s'attend en effet à une élimination plus rapide de la forme libre (non spécifique). Pour la dose d'injection, on se réfère à deux publications qui ont démontré une preuve de concept *in vivo* de la spécificité du ciblage du récepteur au folate en imagerie SPECT avec un produit à 40  $\mu\text{molFolate/kg}$  <sup>[156,157]</sup>

L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'intérêt de la microimagerie par IRM pour la détection du rehaussement spécifique de deux produits ciblant le récepteur au folate, le P1169 et le P866, dans un modèle de tumeur KB chez la souris Nude. Elle doit permettre d'évaluer la biodistribution macroscopique (précision de l'ordre de 100  $\mu\text{m}$ ) de ces deux agents de contraste fonctionnalisés pour cibler le récepteur au folate comparativement à leurs homologues non fonctionnalisés. Dans ces conditions, la co-localisation du rehaussement IRM avec les coupes histologiques immunomarquées pour le récepteur au folate devrait permettre de statuer sur la spécificité du contraste.

### **1. Matériels et méthodes**

#### **a) Préparations des animaux**

Un million de cellules tumorales de la lignée KB ont été greffées chez des souris Nude en sous cutanée environ 15 jours avant les expériences d'imagerie. Pour réaliser les expériences dans les meilleures conditions, nous avons sélectionné des souris présentant des tumeurs d'environ 1cm de diamètre maximum en raison du champ de vue restreint de l'antenne supraconductrice et pour éviter qu'elles soient trop nécrotiques.

Pour le passage en imagerie, chaque souris est anesthésiée par voie gazeuse par inhalation d'isoflurane (FORENE®). Le tube d'alimentation en gaz anesthésiant est fixé sur le support de la souris de sorte qu'elle soit maintenue endormie durant tout l'examen. Pour éviter un maximum de mortalité, nous avons utilisé un appareil de suivi respiratoire (RAPID Biomedical GmbH, Würzburg, Allemagne) en plaçant le capteur de respiration sous la souris de façon à ajuster en temps réel le débit d'anesthésie. Enfin, pour éviter tout refroidissement de l'animal un sac d'eau tiède est maintenu au contact de l'animal pendant l'expérience ; une baisse de température peut en effet modifier la microcirculation (modification de l'hémodynamique) et augmenter la mortalité de l'étude.

## **b) Protocole expérimental**

### **(1) Injections**

Chaque animal a reçu le produit ciblant la FBP et le produit contrôle correspondant par injection intraveineuse en respectant un délai de 48h entre les 2 injections (n=3 P866/P999 et n=4 P1169/ Gd-DTPA). Le Tableau V-3 récapitule les injections réalisées ainsi que les doses correspondantes.

Souris	Produit	Dose ( $\mu\text{mol Gd /kg}$ )	Souris	Produit	Dose ( $\mu\text{mol Gd /kg}$ )
6	Gd-DTPA	40	6	P1169	40
13	Gd-DTPA	40	13	-	40
15	Gd-DTPA	40	15	P1169	40
9	P866	30	9	P999	30
11	P866	30	11	P999	30
7	P1169	40	7	Gd-DTPA	40
14	P1169	40	14	Gd-DTPA	40
5	P999	30	5	-	30
8	P999	30	8	-	30
10	P999	30	10	P866	30

**Tableau V-3 : Injections des animaux**

### **(2) Imagerie**

L'imagerie a été réalisée 4 heures après injection des produits. Nous avons utilisé l'appareil 1,5 T du CIERM ainsi qu'une antenne supraconductrice de 12 mm de diamètre. Lorsque cette étude a été réalisée nous n'avions pas à disposition toute la connectique nécessaire à un couplage optimal au préamplificateur telle que décrite au Chapitre IV. La réception du signal a donc été réalisée directement par couplage inductif avec l'antenne corps

entier de l'appareil. Par rapport à l'analyse du Chapitre IV cela se traduit pas un coefficient de couplage largement inférieur au couplage critique ( $k \ll k_c$ ) et donc un facteur de bruit de la chaîne de réception particulièrement pénalisant. Dans ces conditions le bruit est homogène sur l'image et peut servir de référence à la quantification du signal. La résolution accessible a cependant été limitée comparativement à ce qui est couramment accessible avec une telle antenne de détection, et la durée de la séquence était relativement longue.

La phase d'émission a été assurée par la méthode de concentration de champ décrite dans le Chapitre IV. Dans les conditions de l'expérience, l'antenne présentait un facteur de qualité d'environ 8000 à vide dans le champ magnétique de l'appareil, et d'environ 3500 chargée par une tumeur. De faibles variations ont été observées en fonction de la tumeur ou de son positionnement sur l'antenne, mais elles n'excèdent pas 15% dans la grande majorité des cas (variation de RSB <7%).

Nous avons utilisé une séquence d'écho de gradient 3D avec destruction de l'aimantation transversale ( $T_1$ FFE nomenclature Philips) afin de pondérer efficacement les images en  $T_1$ . Les paramètres sont donnés dans le Tableau V-4 :

$t_E$ (ms)	$t_R$ (ms)	$N_{acc}$	FOV ( $mm^3$ )	Résolution ( $\mu m^3$ )	$t_{acq}$
10.5	41	4	20 x 10 x 82	60 x 60 x 300	16 min 32 s

**Tableau V-4 : Paramètres d'imagerie utilisés pour la séquence 3D- $T_1$ FFE**

La valeur d'angle utilisée a été ajustée pour l'ensemble de l'expérience, en réalisant une calibration d'angle qui permet de repérer le maximum de signal obtenu sur l'image à environ 3 mm du résonateur le long de son axe, dans la tumeur<sup>46</sup>. Nous avons doublé la valeur de l'angle obtenu de sorte que le basculement conduise à une quantité de signal importante sur l'ensemble du champ de vue de l'antenne. Le champ magnétique de l'antenne est en effet inhomogène sur le volume d'intérêt et si l'on se réfère à la Figure III-19 par exemple on réduit ainsi l'effet d'une telle inhomogénéité tout en maintenant une bonne efficacité en terme de RSB<sup>47</sup>.

<sup>46</sup> Le principe de la calibration d'angle est détaillé dans le Chapitre IV, p160. Ici nous avons repéré l'angle qui conduit à un maximum de signal et non à un minimum, car en définitive nous n'avons pas besoin de faire varier l'angle pour ce protocole ; seul le maximum de signal nous intéresse.

<sup>47</sup> Notons toutefois que les expériences d'imagerie décrites ici sont antérieures aux études précises de l'instrumentation réalisées dans le Chapitre IV, nous ne pouvons donc pas donner la valeur précise de l'angle.

### ***(3) Etude du rehaussement***

Pour cette étude, le témoin est le produit non fonctionnalisé. Le rehaussement est donc évalué entre les images obtenues aux mêmes délais d'imagerie avec les deux produits. D'un point de vue qualitatif, on note quel produit se démarque par rapport à son homologue. D'un point de vue quantitatif la pose de régions d'intérêt sur l'image permet de calculer l'accroissement du signal induit par le produit fonctionnalisé par rapport au signal obtenu avec son homologue sans pharmacophore.

L'analyse qualitative est réalisée en aveugle sur l'ensemble du volume d'intérêt, en comparant lorsque c'est possible les signaux provenant des mêmes régions tumorales pour les deux produits injectés. Sur les images on recherche des structures remarquables telles que les zones nécrotiques afin de pouvoir comparer les tumeurs imagées à plusieurs jours d'intervalle.

L'analyse quantitative est également réalisée en double aveugle. L'intérêt de l'analyse quantitative en aveugle est de lisser l'influence d'une région d'intérêt placée de façon subjective. Ainsi lorsqu'un rehaussement significatif est visible à l'œil, on pose la région d'intérêt sur la zone correspondante sans savoir de quel produit il s'agit, donc sans favoriser un produit plutôt qu'un autre. Le RSB est mesuré pour chaque tumeur et chaque produit injecté, en mesurant le bruit à l'extérieur de l'échantillon (écart type) et la moyenne du signal sur des régions bien identifiées. Afin de limiter les variations dues à la sensibilité inhomogène de l'antenne utilisée, les mesures sont réalisées sur des régions situées préférentiellement à la même distance de l'antenne. Enfin lorsque la tumeur considérée est hétérogène, le signal est mesuré sur les régions apparaissant en hypersignal, c'est-à-dire celles pour lesquelles la prise de contraste est maximale.

### ***(4) Histologie***

A l'issue des expériences les souris ont été sacrifiées et les tumeurs prélevées puis directement congelées. Les prélèvements ont été réalisés de manière orientée de sorte que les coupes histologiques correspondent aux images obtenues par IRM. L'analyse histologique a été réalisée par le Pr. Bruneval (HEGP, Paris), en étudiant les colorations suivantes :

- Coloration HES révélant la structure du tissu
- Coloration Mov18 révélant le marquage du récepteur au folate (FBP)

## 2. Résultats

### a) Imagerie

#### (1) Cotation qualitative du rehaussement :

Les images typiques obtenues sont présentées sur la Figure V-5 pour les produits P1169/Gd-DTPA et la Figure V-6 pour les produits P866/P999. Trois souris n'ont pas survécu à l'examen (# 5, 8 et 13), probablement en raison d'une trop longue période d'anesthésie combinée à une régulation de température insuffisante. Elles ne sont donc pas exploitées ici.

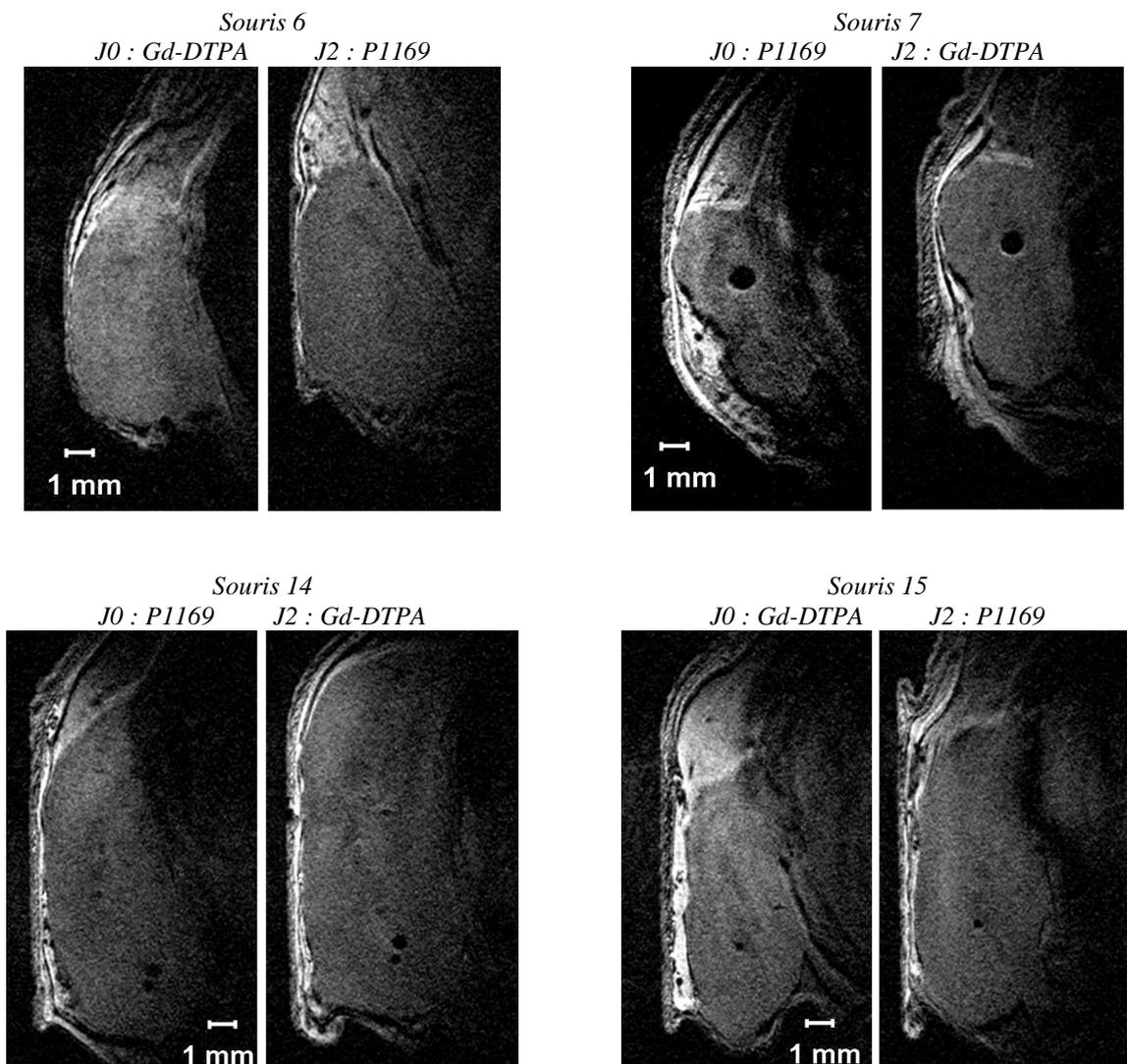


Figure V-5 : Imagerie des tumeurs KB injectées au 1169 et Gd-DTPA

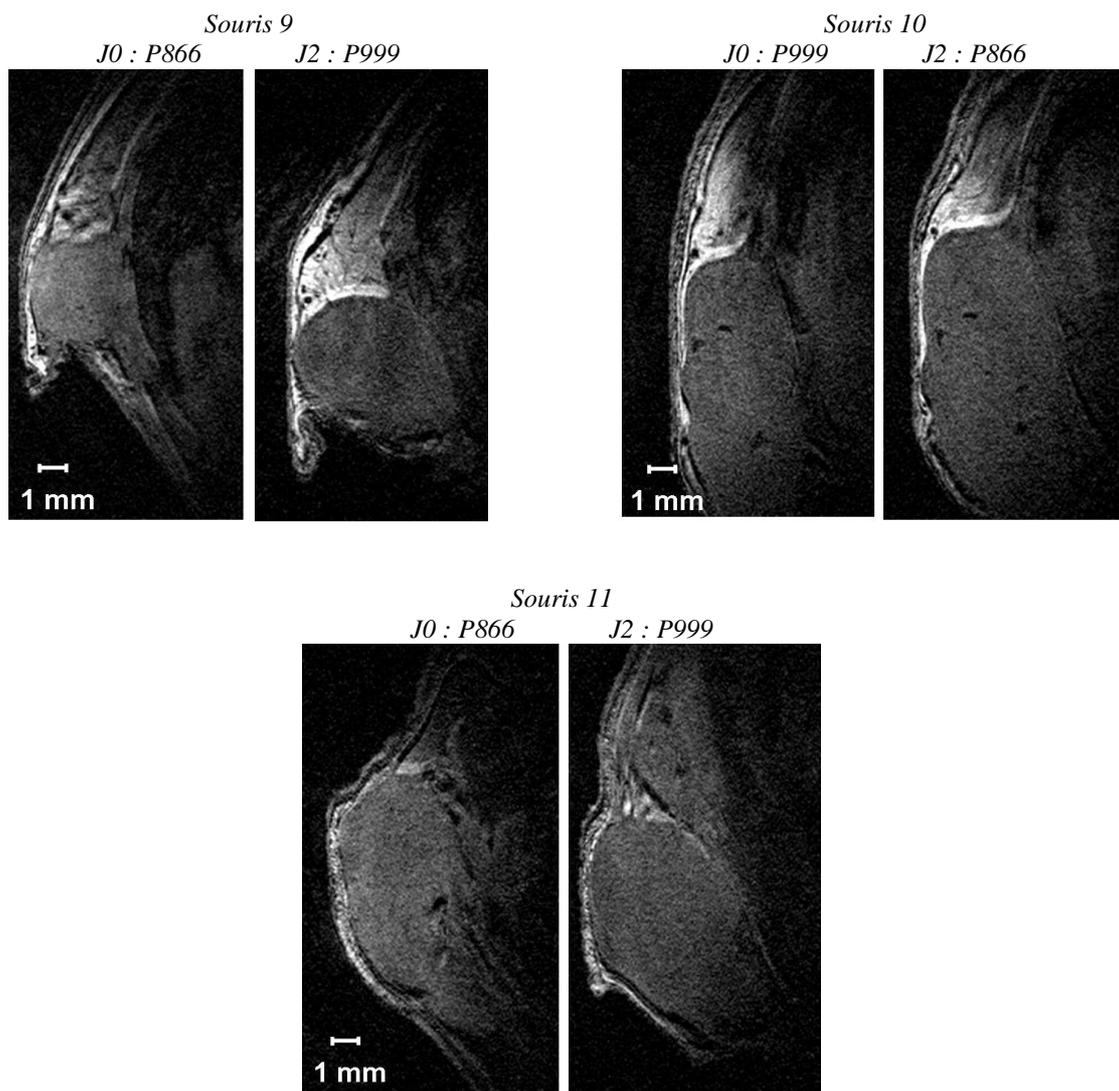


Figure V-6 : Imagerie des tumeurs KB injectées au P866 et P999

Le bilan de la cotation qualitative en aveugle est présenté dans le Tableau V-5.

Souris	Cotation qualitative du rehaussement
6	Fort rehaussement du Gd-DTPA
7	Fort rehaussement du P1169
14	Pas de rehaussement notable
15	Pas de rehaussement notable
9	Fort rehaussement du P866
10	Pas de rehaussement notable
11	Pas de rehaussement notable

Tableau V-5 : Bilan de la cotation qualitative en aveugle

A la lecture des résultats qualitatifs aucun produit ne se démarque par une prise de contraste significative pour tous les animaux étudiés, une étude quantitative est donc nécessaire.

## (2) Analyse quantitative des images

Un exemple de traitement est illustré sur la Figure V-7. Dans ce cas, le rehaussement visible à l'œil est confirmé par la mesure.

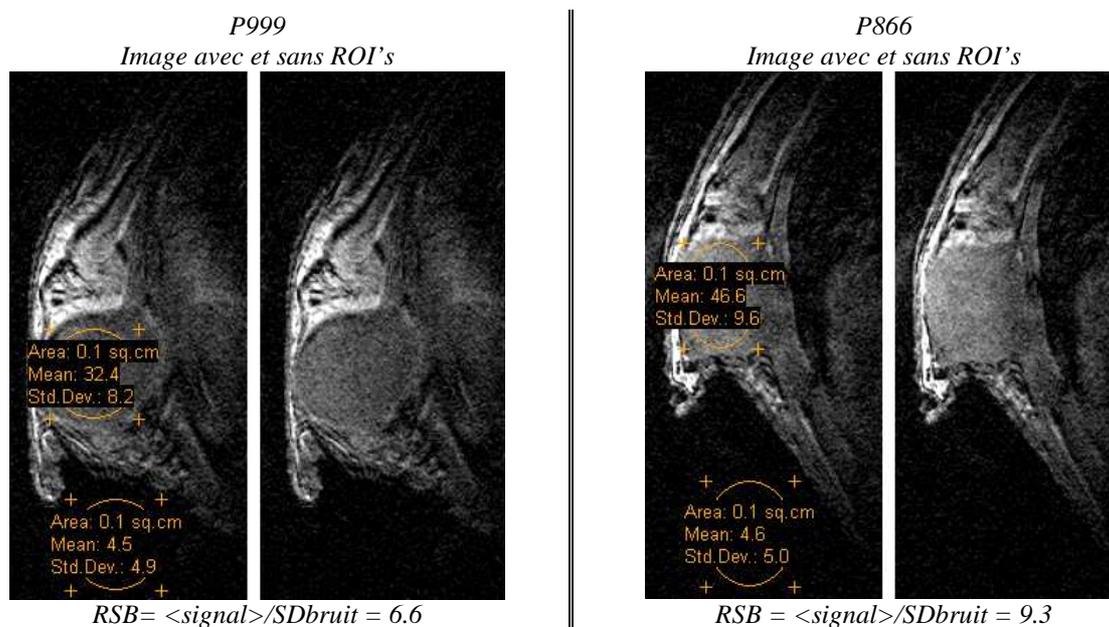


Figure V-7 : Mesures du RSB pour la souris # 9

Les résultats sont donnés sur le tableau Tableau V-6, après levée de l'aveugle (i.e. attribution du produit utilisé pour chaque image).

Souris	Mesures quantitatives		rehaussement
	<b>Gd-DTPA</b>	<b>P1169</b>	
# 6	RSB = 8.8	RSB = 5.5	- 37 %
# 7	RSB = 7.6	RSB = 8.7	+ 14 %
# 14	RSB = 5.6	RSB = 5.4	- 4 %
# 15	RSB = 9	RSB = 6.7	- 25 %
	<b>P999</b>	<b>P866</b>	
# 9	RSB = 6.6	RSB = 9.3	+ 41 %
# 10	RSB = 5.9	RSB = 7.6	+ 29 %
# 11	RSB = 6.8	RSB = 7.2	+ 6%

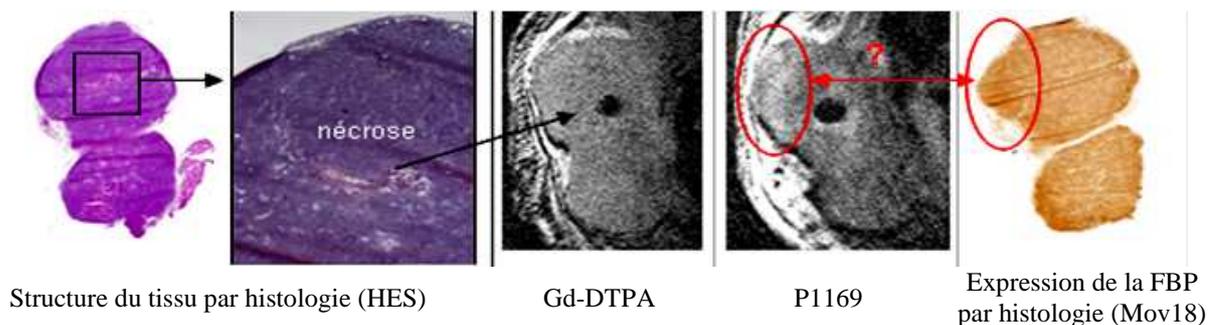
Tableau V-6 : Etude quantitative en aveugle sur des régions d'intérêt subjectives

D'après les valeurs de RSB mesurées sur les tumeurs, un rehaussement devient supérieur au niveau de bruit à partir de 15 % environ et devient réellement significatif autour de 40%. Autrement dit ici, à part pour les souris 6 et 9, la significativité des résultats est très faible.

Au total cinq animaux présentent un rehaussement pour l'un ou l'autre des produits utilisés<sup>48</sup>. Cependant il ne s'agit pas nécessairement du produit fonctionnalisé et deux animaux présentent un signal similaire (variation < bruit) pour les deux produits.

### b) Co-localisation IRM/Histologie

La Figure V-8 montre la co-localisation IRM/Histologie réalisée sur la souris #7 et la correspondance avec la densité de récepteur au folate obtenue au moyen d'une coloration spécifique (Mov18). La zone nécrotique clairement visible sur les images IRM par un hyposignal est également visible, quoique bien moins régulière, sur la coupe histologique correspondante.



**Figure V-8 : Co-localisation IRM/ Histologie pour la Souris # 7**

De façon générale, les tumeurs sont toutes des carcinomes peu différenciés. Le degré de nécrose varie entre 1/6 et 1/3 de la tumeur, la nécrose pouvant être centrale ou para-centrale. Le marquage à l'anticorps Mov18 révèle une très forte expression de FBP, homogène sur l'ensemble des tumeurs. Après questionnement du Pr. Bruneval, il s'avère que les quelques zones d'hypermарquage observées en bordure chez certaines souris (cf. Figure V-8) sont dues à des artefacts des bords et ne doivent pas être interprétées comme une surexpression localisée de la FBP.

## 3. Discussion

Le Tableau V-7 dresse le bilan des rehaussements quantitatifs observés en fonction du type de produit. Seulement trois animaux présentent un rehaussement pour le produit

<sup>48</sup> Lorsque le rehaussement du produit fonctionnalisé est négatif, on parle de rehaussement positif pour l'autre produit.

fonctionnalisés. Cette absence de corrélation entre le rehaussement et la fonctionnalisation du produit ne permet pas de conclure à la spécificité du rehaussement pour cette série d'expériences. Cependant, ces résultats montrent que s'il existe un effet spécifique, il est mineur dans les conditions d'injection (dose/délai) et de modèle (KB) de cette étude.

Type de produit	Souris pour lesquelles il a été observé un rehaussement
Fonctionnalisé : P866 ou P1169	7, 9 et 10 soit 3/7 : 40% de l'effectif
Témoin : P999 ou Gd-DTPA	6 et 15 soit 2/7 : 30% de l'effectif
Rehaussement non significatif	11 et 14 soit 2/7 : 30% de l'effectif

**Tableau V-7 : Bilan des rehaussements observés**

Le choix des doses de cette étude se référait à deux publications qui démontraient une preuve de concept *in vivo* de la spécificité du ciblage du récepteur au folate en imagerie SPECT avec un produit dosé à 40  $\mu\text{molFolate/kg}$  <sup>[156,157]</sup>. Mais il s'est avéré que ce résultat était non valide : les auteurs ont reconnu s'être trompés dans la dose indiquée dans leurs 2 articles, où il fallait lire  $\text{nmol/kg}$  et non  $\mu\text{mol/kg}$ . Cette information remet en cause le bien fondé du choix des doses de cette étude. Cette étude confirme donc les conclusions de la précédente étude réalisée par Guerbet avec une antenne conventionnelle <sup>[44]</sup> à savoir qu'à des doses compatibles IRM (i.e. permettant un rehaussement significatif), nous ne pouvons distinguer les produits fonctionnalisés des produits témoins en raison probablement d'une dilution de la composante spécifique par la composante non spécifique par saturation des récepteurs.

La très forte positivité homogène des tumeurs en Mov18 ne permet pas de se reposer sur la co-localisation IRM/Histologie pour démontrer le ciblage de la FBP par les produits fonctionnalisés en identifiant des zones localisées de prise de contraste. L'impression de co-localisation entre le rehaussement de certaines régions tumorales et l'apparente surexpression de la FBP dans ces mêmes régions (Figure V-8) est infirmée par le rapport d'histologie qui attribue la coloration brune plus marquée en périphérie de certaines tumeurs à des artefacts de bord. Une distribution différente du produit fonctionnalisé et de son témoin pourrait expliquer l'hétérogénéité de la prise de contraste observée avec le produit spécifique et qui n'est pas observée avec le témoin (Figure V-8) ; cependant tous les animaux n'ont pas présenté cette particularité. Cet aspect souligne à nouveau l'influence de la biodistribution du produit sur le contraste final observé et atteste de la variabilité biologique des expériences réalisées *in vivo*.

Enfin l'expression homogène de la FBP permet de conclure que l'imagerie à très haute résolution ne présente pas d'intérêt majeur pour cette cible dans ce modèle tumoral. En effet, le volume partiel n'est pas gênant dans ces conditions puisque toute la tumeur contient de la FBP. Par conséquent, à l'avenir, le gain en sensibilité apporté par l'antenne supraconductrice devra plutôt être exploité en tant que tel à résolution spatiale moyenne plutôt qu'au profit d'une très haute résolution spatiale ou temporelle.

## **C. Seconde campagne**

L'étude précédente a montré que l'imagerie à très haute résolution à 4h après injection de 30  $\mu\text{molGd/kg}$  de P866 ne permettait pas d'améliorer la détection d'un rehaussement spécifique sur des tumeurs KB par rapport aux études précédentes réalisées avec des moindres résolutions au moyen d'une antenne conventionnelle <sup>[44]</sup>. Ce modèle tumoral étant caractérisé par une très forte surexpression homogène de la FBP, il ne semble pas que la stratégie optimale soit de pousser la résolution spatiale.

Pour résoudre la question de la perte de spécificité du marquage en raison d'une saturation des récepteurs une nouvelle approche a été utilisée pour cette seconde campagne. Comme de très faibles doses de produit sont incompatibles avec une détection par IRM nous sommes inspiré d'un succès antérieur : la demi-vie du Sinerem® s'avère être trop faible chez le lapin pour laisser le temps à l'agent de contraste d'atteindre sa cible. Ainsi la preuve de concept du ciblage des plaques d'athérome par le Sinerem® via le macrophage a été réalisée grâce à l'injection d'une très forte dose (20 x la dose clinique) <sup>[158]</sup> permettant de s'affranchir de cette contrainte.

Dans le même esprit, nous nous proposons ici d'évaluer l'impact d'une très forte dose (10 fois la dose précédente) sur le rehaussement spécifique de tumeurs sur-exprimant le récepteur au folate. Dans ces conditions, nous nous attendons à observer un rehaussement majeur de la tumeur à 4h et ainsi de pouvoir suivre au cours des heures et jours l'élimination du produit. Nous pensons que la spécificité attendue du P866 pour la tumeur devrait se traduire par une pente d'élimination plus lente que pour le P999.

# 1. Matériels et méthodes

## a) Préparations des animaux

Environ un million de cellules tumorales de la lignée KB ont été greffées en sous cutané chez des souris Nude sur leur flanc droit, 15 jours avant les expériences d'imagerie. Le témoin négatif est assuré ici par l'induction d'une autre tumeur de type HT1080 qui n'exprime pas la FBP. Cette tumeur a été induite sur le flanc gauche des souris, de la même manière que la tumeur KB. Ainsi chaque souris constitue son propre témoin. A l'issue de la période d'incubation, la taille des tumeurs s'est parfois avérée petite (< 4mm de diamètre). Pour le passage en imagerie, l'anesthésie a été réalisée dans les mêmes conditions que la précédente étude.

## b) Protocole expérimental

### *(1) Injections*

Cette étude a été réalisée avec le produit fonctionnalisé P866. Chaque animal a reçu le produit ciblant la FBP à une dose élevée de 300 $\mu$ mol Gd/kg, équivalent à 20 fois la dose clinique habituelle pour les agents de contraste non spécifiques.

### *(2) Imagerie*

Pour cette étude l'imagerie a été réalisée avant injection du produit, puis à 4 heures, 8 heures et enfin 24 heures post-injection. Nous avons utilisé l'appareil 1,5 T du CIERM ainsi que la même antenne supraconductrice de 12 mm de diamètre que pour l'étude précédente. Cette fois-ci le couplage au préamplificateur a été assuré par le réseau de couplage décrit au Chapitre IV conférant ainsi une sensibilité améliorée à la chaîne de réception avec un facteur de bruit optimal et nous permettant d'accroître le RSB ou de pousser la résolution spatiale. La phase d'émission était quant à elle toujours assurée par la méthode de concentration de champ. Dans les conditions de l'expérience, l'antenne présentait à nouveau un facteur de qualité d'environ 8000 à vide dans le champ magnétique de l'appareil, et d'environ 3500 +/- 15 % en charge.

Il est suggéré d'après l'étude précédente que le gain en sensibilité apporté par l'utilisation d'une antenne supraconductrice soit préférentiellement utilisé pour accroître le RCB plutôt que la résolution. Mais il est cependant nécessaire d'utiliser une séquence hautement résolue pour permettre un repérage précis des tissus et une comparaison avec les

images histologiques. On choisit donc pour cette étude d'utiliser deux séquences de résolutions différentes. Les deux séquences utilisées sont du même type que précédemment (écho de gradient 3D avec destruction de l'aimantation transversale) ; les paramètres sont donnés dans le Tableau V-8 :

N°	$t_E$ (ms)	$t_R$ (ms)	$N_{acc}$	$BP_{/pixel}$ (Hz)	$FOV$ (mm <sup>3</sup> )	Résolution ( $\mu m^3$ )	$t_{acq}$
1	8.4	32	1	35	25.6 x 12.8 x 12	100 x 100 x 100	~ 8 min
2	4.4	16	2	58	25.6 x 12.8 x 25.6	320 x 320 x 320	~ 2 min

**Tableau V-8 : Paramètres d'imagerie utilisés pour les séquences 3D-T<sub>1</sub>FFE**

La valeur d'angle utilisée a été ajustée de la même façon que pour l'étude précédente en utilisant la séquence n° 2. D'après les différents paramètres, le gain apporté par l'utilisation de la séquence faiblement résolu est supérieur à 12.

Afin de fiabiliser l'étude quantitative, une référence de signal a été ajoutée dans le champ de vue de l'antenne. Elle consiste en un petit capillaire de 1 mm de diamètre interne contenant une solution de Dotarem® à 3mM. Dans le cadre de cette étude, une telle référence de signal est indispensable dans la mesure où le bruit de fond de l'image ne constitue pas une référence fiable (nous avons vu en effet dans le précédent chapitre que celui-ci varie sur l'image lorsqu'on utilise une antenne de bande passante étroite, cf. p152). Notons ici que le signal du tube de référence permet également de corriger les variations de RSB dues à une modification du facteur de qualité de l'antenne.

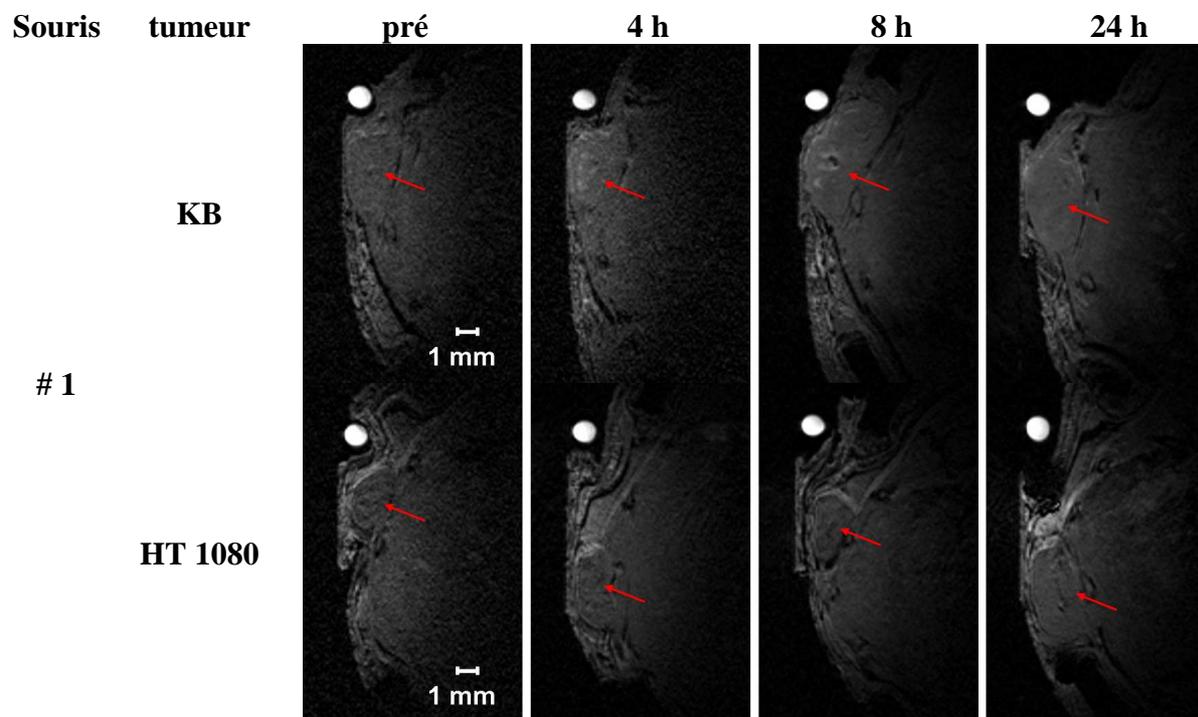
Pour chaque acquisition, le signal de la référence a été mesuré puis moyenné sur les trois coupes centrales consécutives (i.e. maximum de signal de la référence). Chaque image a ensuite été normalisée par cette valeur moyenne pour permettre une comparaison fiable des résultats obtenus.

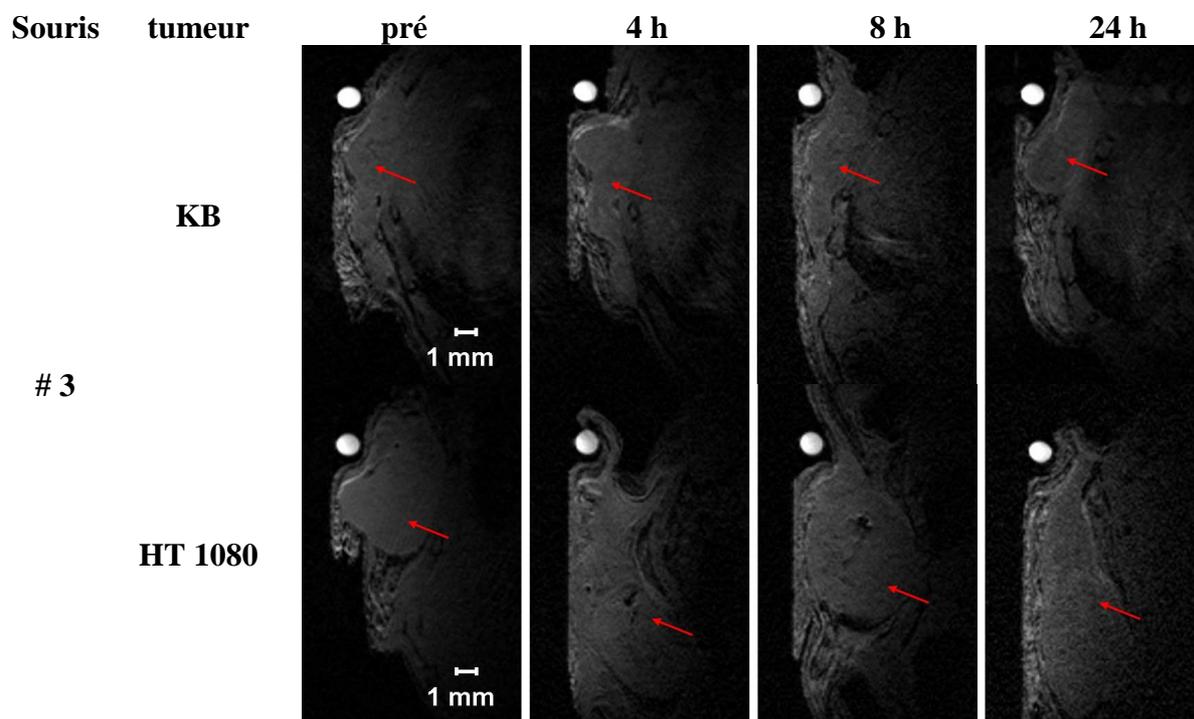
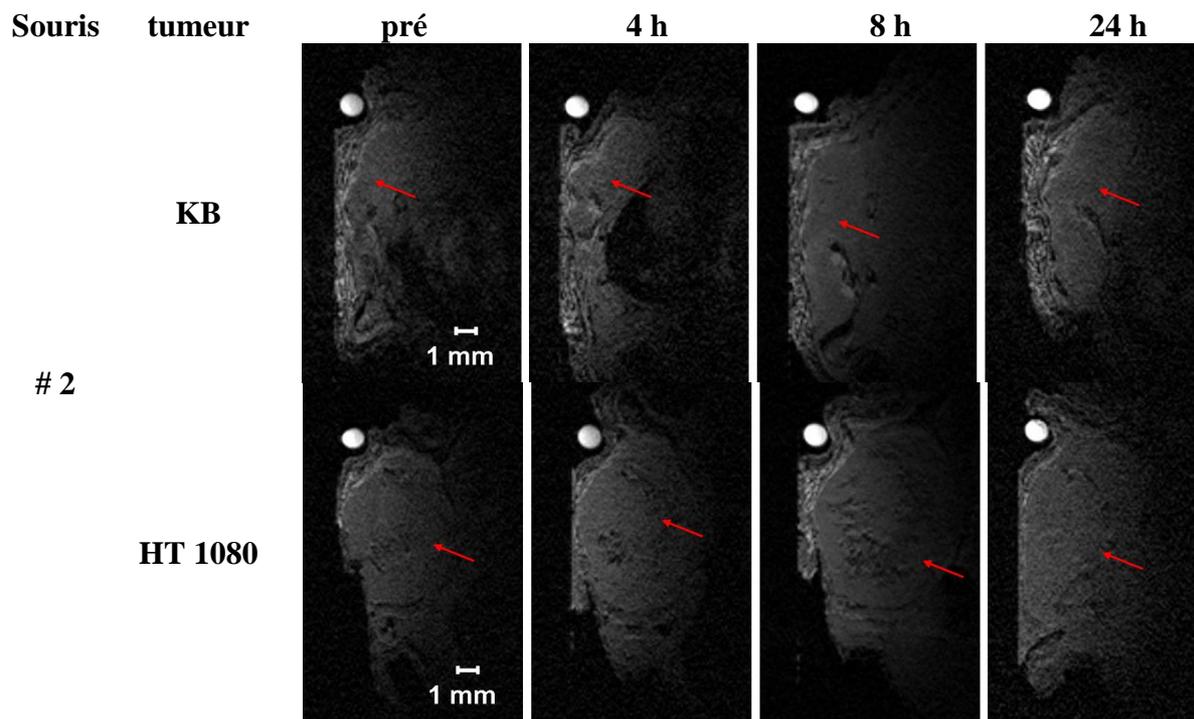
### **(3) Histologie et dosage**

L'étude histologique a été réalisée de la même manière que pour la série d'expériences précédentes sur la moitié du volume de chaque tumeur. L'autre moitié a servi à doser le produit de contraste présent dans la tumeur à l'issue des expériences par la technique ICP-MS (pour *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*).

## 2. Résultats

La localisation des tumeurs est indiquée (flèche rouge) sur les séries d'image de haute résolution présentées pour les quatre délais d'imagerie. Pour chaque tumeur et chaque délai, l'animal était anesthésié puis positionné sur le support à proximité de l'antenne, ce qui explique que les tumeurs ne soient pas toujours localisées au même endroit dans le champ de vue de l'antenne. La qualité des images est variable en terme de RSB. On constate des variations allant jusqu'à un facteur deux sur le tube de référence.





Le tableau suivant dresse l'analyse qualitative du rehaussement au cours du temps observé sur chaque tumeur :

Souris	tumeur	Observations
# 1	KB	Quelques zones localisées d'hypersignal dans la tumeur à 4h et 8h
	HT 1080	Etude difficile, petite tumeur, nécrose importante et positionnement variable.
# 2	KB	Tumeur multilobée, quelques zones localisées de rehaussement à 4h et 8h
	HT 1080	Grosse tumeur, léger rehaussement à 4h
# 3	KB	Tumeur multilobée, léger rehaussement périphérique
	HT 1080	Positionnement variable, léger rehaussement périphérique

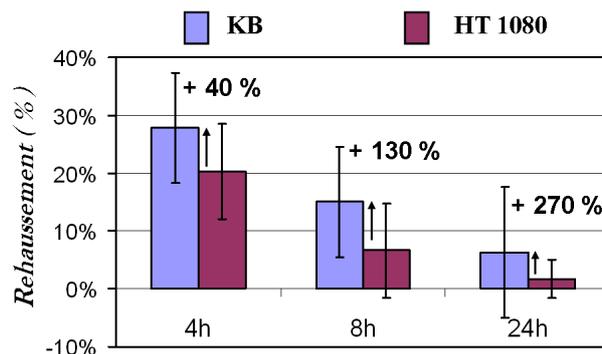
### *(1) Analyse quantitative des images*

L'étude quantitative a été réalisée sur les images obtenues avec la séquence n°2, normalisée par le signal de la référence. Les mesures ont été réalisées sur un important volume en mesurant le signal tumoral sur une dizaine de coupes consécutives contenant la tumeur, et placé si possible au centre du volume d'imagerie (i.e. en face de l'antenne) afin de limiter le biais de mesure dû à la sensibilité inhomogène de l'antenne. Les régions d'intérêts de mesure ont été déposées en évitant les zones nécrotiques évidentes (zéro de signal au sein de la tumeur) Le Tableau V-9 expose les résultats obtenus.

Souris	tumeur	% rehaussement à 4h	% rehaussement à 8h	% rehaussement à 24h
# 1	KB	40	16.8	7.3
	HT 1080	17.9	5.3	-2.6
# 2	KB	16.8	5.8	-8
	HT 1080	11.7	-2.7	2.2
# 3	KB	26.7	28.1	19.7
	HT 1080	31.3	17.3	5.6
Moyenne +/- écart type	KB	27.8 ± 9.5	15 ± 9.5	6.3 ± 11.3
	HT 1080	20.3 ± 8.2	6.6 ± 8.2	1.7 ± 3.4

**Tableau V-9 : Rehaussement expérimental obtenu en imagerie**

La tendance à une décroissance du rehaussement au fil du temps est observée bien qu'une variabilité importante des mesures soit présente. Aux trois délais la moyenne du rehaussement, calculée sur les trois animaux, est plus importante pour la lignée KB que pour la lignée HT 1080 (Figure V-9). La variabilité des mesures ne nous permet pas de calculer la pente de décroissance du produit pour les deux types de tumeur. Cependant sur la figure on a indiqué les pourcentages moyens de P866 supplémentaire, présent dans les tumeurs KB par rapport aux tumeurs HT1080 ; ils indiquent bien une tendance à l'élimination plus lente du produit dans les tumeurs exprimant la FBP.

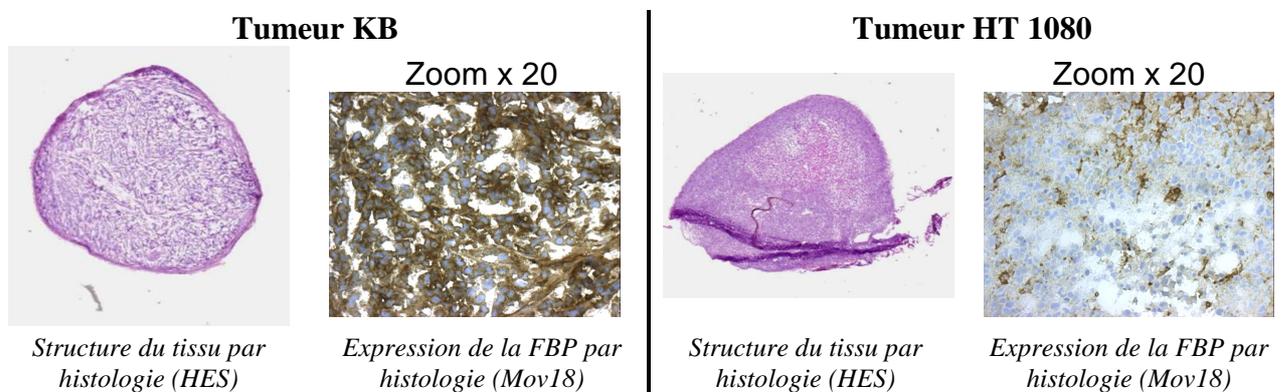


**Figure V-9 : Rehaussement quantitatif moyen**

Le rehaussement est calculé pour les trois durées d'imagerie post-injection par rapport aux images de référence obtenues pré-injection. Les barres d'erreurs représentent la variabilité inter-animal calculée sur les 3 souris (écart type). Les pourcentages indiqués sur la figure correspondent à la différence de rehaussement moyen pour les deux types de tumeurs.

## (2) Histologie

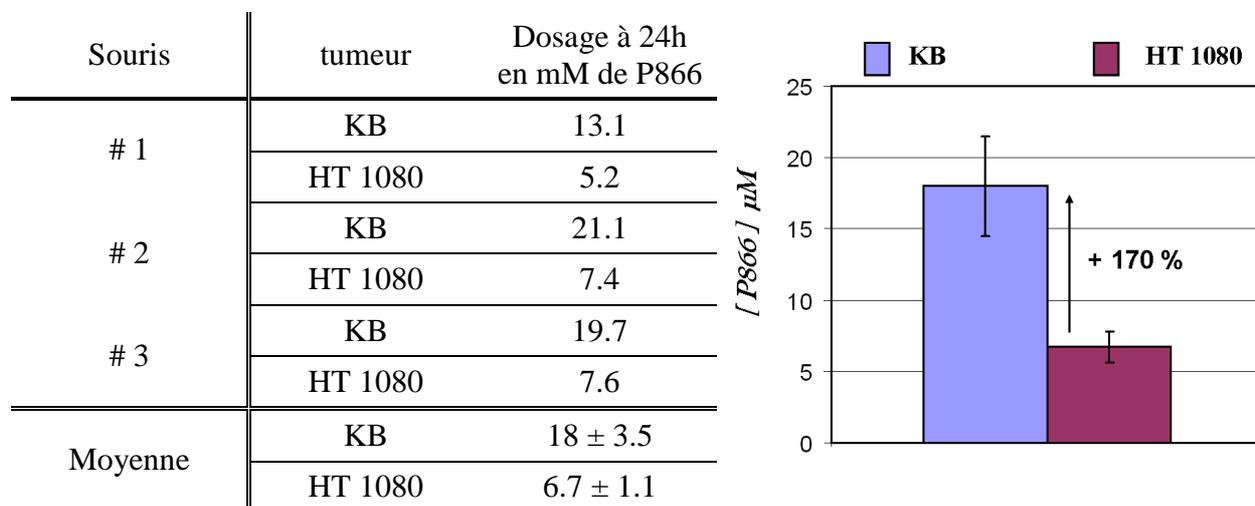
L'analyse histologique des tumeurs prélevées à l'issue des expériences montre à nouveau une forte expression homogène de la FBP par les tumeurs KB et comme attendu une expression négative pour les tumeurs HT 1080. La Figure V-10 présente les observations typiques, réalisées ici sur la souris #1.



**Figure V-10 : Expression de la FBP**

Histologie réalisée sur la souris #1. La coloration brune sur les coupes visualisée par Mov18 indique la présence de récepteurs au folate.

Les résultats du dosage du P866 sont indiqués sur la Figure V-11. Les tumeurs KB présentent une concentration plus élevée en produit que la lignée n'exprimant pas la FBP, ce qui témoigne d'une élimination plus lente du produit en présence de la cible.



**Figure V-11 : Dosage du produit par histologie**

Les résultats du dosage pour chaque animal sont indiqués dans le tableau de gauche. Le graphe de droite représente le dosage moyen sur les trois souris pour les deux types de tumeurs.

### 3. Discussion

Bien que les résultats de dosage indiquent que le P866 s'élimine plus lentement dans les tumeurs exprimant la FBP, les résultats obtenus par imagerie ne permettent pas de conclure sans réserve sur la mise en évidence par IRM de la spécificité du produit, la variabilité des mesures étant trop importante. La quantité de P866 dosée environ 24 heures après l'injection est cependant détectable au moyen d'une antenne de forte sensibilité utilisée dans des conditions optimales. En effet dans les conditions de charge de cette étude on estime à environ  $1300 \mu\text{T}/\text{W}^{1/2}$  et  $300 \mu\text{T}/\text{W}^{1/2}$  le facteur  $B_1/P^{1/2}$  du système antenne/échantillon à 2mm et 8mm respectivement le long de l'axe de l'antenne<sup>49</sup>; ces profondeurs correspondent environ à l'emplacement des tumeurs sur les images obtenues. D'après l'étude théorique du Chapitre III, pour  $10 \mu\text{M}$  de P866 présent dans un environnement musculaire, et si l'on s'accorde cinq minutes pour réaliser une séquence avec une bande passante de 50Hz/pixel cela conduit à un RCB supérieur à la limite de détectabilité pour des voxels de volume  $320 \mu\text{m}^3$  (Tableau V-10). Notons toutefois que les données du tableau sont données à l'angle optimal et qu'elles

<sup>49</sup> Cette estimation est basée sur un calcul de  $B_1/I$  réalisé selon la loi de Biot et Savard et une description simplifiée (spirale infiniment fine) du résonateur. Les valeurs sont données pour un facteur de qualité en charge de 3500 et une valeur d'inductance de  $4,5 \mu\text{H}$ .

correspondent à une détection parfaite (facteur de bruit négligeable) et où les effets  $T_2$  sont insignifiants. Cette estimation confirme l'intérêt de consacrer le gain en sensibilité offert par l'antenne supraconductrice au profit de la sensibilité de détection et non de la résolution, puisqu'on constate qu'avec une résolution de  $100 \mu\text{m}^3$  la détectabilité ne serait pas assurée en profondeur.

Distance à l'antenne	RCB optimal attendu	
	Résolution ( $100 \mu\text{m}^3$ ) <sup>3</sup>	Résolution ( $320 \mu\text{m}^3$ ) <sup>3</sup>
2 mm	~ 6	~ 200
8 mm	~ 1,5	~ 48

**Tableau V-10 : RCB optimal attendu avec l'antenne supraconductrice de 12 mm de diamètre**

*Pour  $10\mu\text{M}$  de P866 avec une BP/pixel de 50 Hz,  $t_R$  et  $t_E$  optimaux. Le contraste est calculé à 1,5 T dans un environnement tissulaire correspondant au muscle, les valeurs sont données à l'angle optimal (cf. Chapitre III, p91). Ici on donne directement le RSB à l'angle optimal en tenant compte des pertes de l'antenne HTS.*

Nous n'étions manifestement pas dans des conditions optimales de détection pendant ces expériences. En effet les variations de signal données dans le Tableau V-10 (de 48 à 200 pour la séquence  $320 \mu\text{m}^3$ ) correspondent à un accroissement de RSB de l'ordre de 8%, ce qui n'est pas compatible avec l'ordre de grandeur du RSB mesuré sur les tumeurs en l'absence de produit ( $100$  au maximum pour la séquence  $320 \mu\text{m}^3$ ) ; autrement dit le RSB mesuré est bien inférieur au RSB optimal attendu. Dans les conditions de charge de ces expériences ( $Q_{Ach} \sim 3500$ ) on estime que le RSB était dégradé de 12% à 20% de bruit supplémentaire selon la localisation dans l'image pour la bande passante utilisée ( $\pm 5\text{kHz}$  pour la séquence  $n^{\circ}2$ ). Cette dégradation ne suffit pas à expliquer le RSB mesuré. Cependant l'optimisation de l'angle pour ce protocole était limitée dans la configuration utilisée (absence de découplage  $\rightarrow$  pondération  $T_1$  variable sur l'image), et les effets  $T_2$  étaient vraisemblablement pénalisants.

Par ailleurs, les variations de RSB observées sur le tube de référence démontrent qu'un biais expérimental non maîtrisé empêche de détecter le signal dans de bonnes conditions dans certains cas. Etant donné que pour chaque acquisition l'animal était repositionné sur l'antenne, on suppose que ces variations sont dues à des conditions expérimentales différentes vis-à-vis du couplage au préamplificateur. Cette variabilité devra être réduite pour les prochaines expériences. Ce point particulier doit s'entendre comme une justification supplémentaire à l'ajout d'un échantillon de référence dans le champ de vue de l'antenne, indispensable à l'étude quantitative. La section du tube de référence que nous avons utilisé ici nous est parue suffisamment grande pour la séquence fortement résolue, mais sans doute un peu trop petite

pour la séquence plus faiblement résolue ce qui ajoute de la variabilité aux mesures. A l'avenir une référence de signal plus grande serait préférable.

Un autre aspect important concerne l'inhomogénéité de l'antenne qui est utilisée à la fois pour l'émission des impulsions RF et pour la réception du signal. Cette inhomogénéité est importante sur l'ensemble du volume d'intérêt comme en attestent les images obtenues. Cela rend l'étude quantitative délicate, car le positionnement de la tumeur dans le champ de vue de l'antenne devient un paramètre supplémentaire affectant la variabilité du signal. L'étude quantitative a été réalisée sur des volumes de tumeurs importants afin de réduire ces effets, mais la taille et la position des tumeurs ne permet pas de s'affranchir suffisamment de cette variabilité supplémentaire (typiquement l'inhomogénéité de l'antenne est estimée à environ 30% pour une variation de profondeur de 2 à 4 mm par rapport à l'antenne).

Enfin notons, que les expériences ont été réalisées ici sur un petit nombre d'animaux (n=3) ce qui n'est pas suffisant dans le cas général pour considérer qu'une preuve de concept est fiable. Si le protocole s'était avéré concluant, il aurait été nécessaire de renouveler l'expérience sur un nombre d'animaux plus élevé.

En conclusion, il n'est pas possible de conclure ici à une preuve de concept de la mise en évidence de l'activité spécifique du P866 en imagerie *in vivo* dans les conditions d'injection (dose/délai) et de modèle (KB) de cette étude. Dans des conditions optimales d'expérience, nous estimons que cela aurait du être possible, vu les dosages réalisés à l'issue des expériences. Une réserve néanmoins concerne la possibilité d'un ralentissement de la condition d'échange de l'eau au travers des membranes cellulaires qui affecte la détectabilité du produit lorsque celui-ci est compartimenté (cf. Chapitre I, p30). Cet effet n'a cependant pas empêché la mise en évidence de la spécificité du P866 *in vitro*<sup>[131]</sup>. Ainsi, bien qu'un contraste plus faible soit attendu si l'internalisation se produit, il y a tout lieu de penser qu'elle ne limite pas la faisabilité d'une preuve de concept *in vivo*.

## ***D. Conclusion des études et perspectives***

D'un point de vue expérimental, il est indispensable de réduire la variabilité des mesures pour les prochaines campagnes. La forte sensibilité apportée par l'utilisation d'antennes supraconductrices est une opportunité intéressante pour la réalisation de preuves de concept de l'imagerie moléculaire chez le petit animal. Cependant leur utilisation demeure

limitée par certaines contraintes technologiques dont il convient de s'affranchir pour réunir les conditions d'une imagerie optimale. La technique de découplage de l'antenne supraconductrice présentée au chapitre IV devrait permettre de s'affranchir de l'inhomogénéité de l'antenne pendant la phase d'émission. Pour s'affranchir de l'inhomogénéité de la réception, on peut envisager de corriger les images par la carte de sensibilité de l'antenne. Cela pose cependant un problème de précision de recalage qui pourrait être résolu en positionnant de façon précise l'échantillon de référence par rapport à l'antenne ; ce dernier pourrait même être intégré dans l'enceinte du cryostat pour fiabiliser la méthode.

Quelles que soient les améliorations apportées, la variabilité de la qualité d'image obtenue au cours de la seconde étude que nous avons réalisée, doit orienter les plans d'expériences futures vers des protocoles nécessitant un minimum de positionnements successifs de l'échantillon et de phases d'accord et d'adaptation de l'antenne. A ce titre, les études de suivi dynamique sur un échantillon placé une fois pour toute à proximité de l'antenne sont souhaitables.

Le choix de l'intensité de champ magnétique à laquelle les études ont été réalisées se justifie pleinement au regard des résultats du Chapitre III. Cependant, le P866 est un produit pour lequel on ne s'attend pas à ce que sa relaxivité change significativement en présence de sa cible FBP, en raison de son fort poids moléculaire à l'état libre. Cet aspect ne favorise pas la détection de la composante spécifique et il pourrait s'avérer préférable d'utiliser un produit « intelligent » (cf. p106) tel que le P1169 - ciblant également la FBP - pour accroître les chances de réaliser la preuve de concept en imagerie *in vivo* à 1,5 T. Dans ce contexte, le choix du bon candidat s'avère cependant complexe. Le P866 a été conçu pour avoir une forte efficacité en raison de la présence de deux atomes de Gd par molécule de produit ; il est donc naturellement plus efficace qu'un produit ne contenant qu'un atome de Gd tel que le P1169. En contrepartie, les formes libre et liée présentent une efficacité qui ne permet pas de les distinguer lorsqu'elles se retrouvent à des concentrations voisines. Ainsi le choix du produit doit donc se faire à la lumière d'informations liées à sa pharmacocinétique et à l'accessibilité de la cible, pour avoir une idée des concentrations en présence.

Les paramètres qui guident l'accessibilité du produit de contraste à la cible sont vraisemblablement déterminants dans la mise en évidence de la spécificité d'un produit ; la difficulté à réaliser la preuve de concept en imagerie *in vivo* après de bons résultats obtenus *in vitro* en témoigne. Au cours des deux campagnes expérimentales réalisées dans ce travail, certaines zones localisées d'hypersignal sont parfois apparues sur les images, mettant en évidence une distribution non homogène du produit au sein de la tumeur. D'après l'expression

homogène de la cible dans la tumeur, ces zones ne sont pas corrélées à la présence de la cible, et sont probablement dues à une pharmacocinétique particulière. Cet aspect est bien évidemment inhérent aux contraintes rencontrées *in vivo*. Pourtant il serait possible de s'en affranchir en injectant le produit directement dans la zone d'intérêt à l'aide d'une sonde de micro-dyalise : cette technique a récemment été mise au point par l'équipe de Guerbet, et permet de contrôler l'entrée du produit dans la tumeur au moyen de membranes plus ou moins perméables. Une expérience de suivi dynamique d'un produit injecté au moyen de cette technique serait un choix particulièrement judicieux pour s'affranchir autant que possible des limitations rencontrées dans ce travail.



# Conclusion générale

Les avancées scientifiques de cette thèse concernent différents domaines de connaissances, qui attirent à l'instrumentation, la physique de la formation du signal et du contraste en Résonance Magnétique Nucléaire, ainsi que la mise en œuvre de protocoles d'imagerie *in vivo*.

## Partie instrumentale

Le développement des antennes supraconductrices représente un enjeu considérable en raison du gain en sensibilité qu'elles permettent d'obtenir. Cependant leur utilisation est à ce jour encore contraignante, ce qui explique que peu d'équipes de recherche les aient mises en œuvre.

Le travail instrumental de cette thèse a consisté dans un premier temps à étudier les conditions de couplage optimal d'une antenne supraconductrice vers son préamplificateur. Elles dépendent des conditions de charge de l'antenne (par le biais de son facteur de qualité) et de la bande passante utilisée pendant l'acquisition du signal. En pratique, avec des échantillons conducteurs, un bon compromis peut être obtenu : les pertes totales de la chaîne de détections sont alors réduites de près d'un ordre de grandeur en comparaison avec une chaîne basée sur l'utilisation d'une antenne de même géométrie en cuivre. Nous avons présenté des outils qui permettent une quantification précise du gain obtenu, à partir de paramètres aisément mesurables.

Une méthode d'implémentation des antennes sur la chaîne d'émission d'un appareil IRM clinique a été présentée. Elle repose sur le phénomène de concentration de champ magnétique se produisant à proximité de l'antenne. Elle ne nécessite pas d'accès direct au circuit d'émission. Cette technique est particulièrement simple à mettre en œuvre et limite l'ajout de pertes supplémentaires dans le circuit de réception, via l'ajout d'un interrupteur bruyant, nécessaire lorsque l'antenne est directement couplée au circuit d'émission par les techniques usuelles.

Une méthode de caractérisation précise des antennes supraconductrices a été mise en œuvre. Elle permet d'extraire les paramètres caractéristiques de ces antennes en régime

nonlinéaire (i.e. à forte puissance). On dispose alors d'un outil indispensable au contrôle optimal de la phase d'excitation des spins, lorsqu'une antenne supraconductrice est utilisée. Cette méthode ne nécessite pas de modèle préalable de nonlinéarité pour décrire les propriétés du matériau, et présente à ce titre un intérêt fondamental pour l'étude des propriétés intrinsèques des matériaux supraconducteurs.

Enfin, nous avons proposé une technique de découplage originale dédiée aux antennes supraconductrices. Elle devrait permettre une excitation homogène des spins, au moyen d'une antenne de volume indépendante du circuit de réception. Cette méthode exploite les propriétés de conduction nonlinéaire du courant dans les matériaux supraconducteurs. A l'issue de nos expériences, nous n'avons pas pu mettre en œuvre un tel découplage. Cependant, nous pensons que cette technique pourra être appliquée de façon efficace à l'avenir, au moyen d'une géométrie d'antenne améliorée, ou en l'associant si besoin est à d'autres techniques, pour compléter l'efficacité de la méthode.

Des avancées significatives ont ainsi été réalisées dans le cadre de cette thèse. Tous les problèmes rencontrés ne sont pas encore résolus. Ils devront être étudiés encore à l'avenir, en vue d'une utilisation optimale des antennes supraconductrices. Nous pensons que les outils présentés permettront d'y contribuer.

### **Physique du contraste en Imagerie par Résonance Magnétique**

Dans le domaine de l'imagerie moléculaire au moyen d'agents de contrastes paramagnétiques, une confusion existe sur la valeur du champ magnétique la plus appropriée pour les détecter. En effet, de nombreuses équipes de recherche tendent à utiliser des intensités de champ de plus en plus élevées pour accroître leur détectabilité.

A partir d'une étude théorique et d'une validation expérimentale, nous avons démontré l'existence d'un champ magnétique optimal pour détecter les AC paramagnétiques ciblés, sur les bases du contraste  $T_1$ . La présence de cet optimum est conditionnée par la faible mobilité du complexe paramagnétique en présence de la cible. Cette conclusion est par ailleurs généralisable aux produits qui présentent des mouvements de réorientation lents en l'absence de la cible. L'intensité du champ magnétique optimal est variable en fonction des propriétés physico-chimique de l'AC, de son association à la cible, et des concentrations mises en jeu, qui influencent le profil d'efficacité (profil NMRD) du complexe paramagnétique en réaction avec sa cible. Dans le cas de l'imagerie moléculaire où de faibles concentrations tissulaires sont

nécessaires, et si l'on suppose que le produit en question présente une forte affinité pour sa cible (ce qui est souhaitable pour accentuer la spécificité du marquage), alors cette valeur de champ se situe autour de 1-1,5 T. En outre, pour cette valeur de champ optimale, la différenciation entre les formes libre et liée du produit est très largement favorisée. A plus haut champ, une inversion de contraste entre ces deux formes se produit ce qui peut rendre l'interprétation de l'image critique en terme de diagnostic.

Notons néanmoins que dans l'hypothèse où la liaison entre le produit et sa cible ne ralentirait pas suffisamment les mouvements de l'AC, la valeur de champ optimal a tendance à augmenter. Pour autant la détectabilité du produit n'est que faiblement améliorée pour cette plus haute valeur de champ optimal, car le moindre ralentissement du produit implique également une moindre efficacité.

Ainsi, en imagerie moléculaire avec des agents de contraste paramagnétiques, il est judicieux de réaliser les expériences pour des valeurs de champ magnétique intermédiaires. Cette conclusion repose cependant sur l'hypothèse que l'antenne de détection ne détériore pas le rapport signal sur bruit intrinsèque de l'expérience. Cette condition n'est pas atteinte avec des antennes conventionnelles (en cuivre) à 1,5 T et sur de petits volumes d'échantillon. C'est ainsi que pour les applications sur le petit animal, l'utilisation d'une antenne supraconductrice s'impose. Dans ce cas, le rapport signal sur bruit intrinsèque obtenu sur de petits volumes est très peu dégradé et on bénéficie de la meilleure détectabilité possible.

L'étude que nous avons menée dans cette thèse concerne un type d'AC particulier, les AC paramagnétiques. D'autres types d'agents existent. Une approche transversale, similaire à celle adoptée dans cette thèse, est préconisée pour obtenir une vue d'ensemble des moyens à mettre en œuvre pour optimiser leur détection.

### **Application à l'imagerie moléculaire *in vivo* chez le petit animal**

Nous avons conduit deux séries d'expériences en imagerie *in vivo*, en utilisant un produit fonctionnalisé ciblant le récepteur au folate, surexprimé dans un grand nombre de tumeurs humaines. Malgré ces deux tentatives, il ne nous a pas été possible de conclure sans réserve à la mise en évidence de la spécificité du produit testé. Les résultats n'étaient statistiquement pas significatifs en raison d'une trop grande variabilité des mesures. Cela souligne d'une part les difficultés inhérentes à l'imagerie *in vivo*, notamment l'accessibilité du produit à la cible, et d'autre part certaines limitations dues à l'utilisation d'antennes

supraconductrices qui sont nettement moins robustes que leurs homologues en cuivre. En particulier, l'étape de découplage de l'antenne de réception, nécessaire pour obtenir une pondération  $T_1$  homogène sur l'image, n'est à ce jour pas efficace pour les antennes supraconductrices très sensibles.

Sur les bases de ce travail pluridisciplinaire, nous pouvons résumer les facteurs clés de succès pour l'obtention d'une preuve de concept en imagerie moléculaire *in vivo* par :

- la relaxivité du produit de contraste
- l'accessibilité de la cible
- la pharmacologie du produit de contraste fonctionnalisé
- la mobilité du produit de contraste en présence et en l'absence de la cible
- l'intensité du champ magnétique statique
- l'optimisation du détecteur
- la stabilité du système de mesure
- la variabilité de l'imagerie *in vivo*

Enfin, bien que les antennes supraconductrices apportent un gain en sensibilité important dans le cadre d'applications sur le petit animal, leurs débouchés en imagerie clinique sont limités en raison de volumes d'intérêts plus importants, situés généralement en profondeur dans les tissus. L'imagerie pré-clinique sur le petit animal est néanmoins une étape incontournable pour améliorer la compréhension des différents mécanismes de contraste mis en jeu. L'utilisation des antennes supraconductrices s'inscrit ainsi principalement dans une démarche de recherche, pour permettre une transposition à l'Homme dans les meilleures conditions.

En conclusion, nous pensons avoir apporté des outils qui permettent de rationaliser les choix méthodologiques afin d'optimiser les protocoles d'imagerie. Cela devrait permettre d'aboutir à une réelle spécificité de la technique d'IRM vis-à-vis de certaines pathologies dont le diagnostic est aujourd'hui difficile. L'imagerie moléculaire par IRM offre des perspectives prometteuses en vue d'une médecine plus efficace et personnalisée. Les champs d'applications de l'IRM sont aujourd'hui nombreux. Ils devraient l'être encore plus à l'avenir.

## Index des tableaux et figures

Figure I-1 : Effet d'une impulsion radiofréquence sur l'aimantation nucléaire et relaxation....	18
Figure I-2 : Exemple de relaxation des tissus, <i>figure extraite de</i> <sup>[14]</sup> .....	21
Figure I-3 : Interaction d'un complexe paramagnétique avec un solvant diamagnétique.....	22
Figure I-4 : Ajustement du profil NMRD du Gd-DOTA .....	28
Figure I-5 : Ajustement du profil NMRD du P792 .....	28
Figure I-6 : Les différents compartiments tissulaires <sup>[26]</sup> .....	29
Figure I-7 : Modèle d'échange d'eau à deux compartiments.....	30
Figure I-8 : Principe de détection RMN.....	34
Figure I-9 : Les séquences d'écho de gradients et d'écho de spin, <i>figures extraite de</i> <sup>[40]</sup> .....	40
Figure I-10 : Effets des temps d'écho et de répétition sur la pondération, <i>figure extraite de</i> <sup>[40]</sup> .....	41
Figure I-11 : Notion de contraste sur bruit .....	44
Figure I-12 : Saturation des récepteurs .....	46
Figure I-13 : Effet d'une dégradation de résolution sur le contraste.....	47
Figure II-1 : Modèle de circuit résonant RLC série utilisé pour décrire une antenne IRM .....	54
Figure II-2 : Domaines de bruit, <i>figure tirée de</i> <sup>[36]</sup> .....	58
Figure II-3 : Différentes géométries de résonateurs monolithiques auto-résonants.....	62
Figure II-4 : Cryostat dédié à l'IRM .....	63
Figure II-5 : Accord de l'antenne HTS .....	66
Figure II-6 : IRM à très haute résolution sur le cerveau de souris <i>ex vivo</i> à 9,4 T, <i>images extraites de</i> <sup>[95]</sup> .....	68
Figure II-7 : IRM à haute résolution sur la souris <i>in vivo</i> à 1.5 T, <i>images extraites de</i> <sup>[80]</sup> .....	70
Figure II-8 : Homogénéité du champ RF créé.....	74
Figure III-1 : Profils NMRD du Gd-DOTA et du P792.....	87
Figure III-2 : Profils NMRD du P866 .....	87
Figure III-3 : Profils NMRD des AC spécifiques MS-325, P1169 et P947 .....	88
Figure III-4 : RSBn en fonction du $t_R$ .....	91
Figure III-5 : Etude du Dotarem® à 250µM dans le sang .....	93
Figure III-6: Etude du Dotarem® à 10µM dans le sang .....	94
Figure III-7 : Etude du Vistarem® à 250µM dans le sang.....	95
Figure III-8 : Etude du Vistarem® à 10µM dans le sang.....	96
Figure III-9: Etude du P947 à 250µM dans le sang .....	97
Figure III-10 : Etude du P947 à 10µM dans le sang .....	98
Figure III-11 : Etude du P1169 à 250µM dans le muscle .....	99
Figure III-12 : Etude du P1169 à 10µM dans le muscle .....	100
Figure III-13 : Etude du P866 dans le muscle.....	101
Figure III-14 : Etude du MS-325 à 250 µM dans 600µM de HSA .....	102
Figure III-15 : Effet de la constante d'association finie.....	103
Figure III-16 : Effet du ligand sur l'efficacité du MS-325.....	104
Figure III-17 : Profils NMRD de référence pour le MS-325 et HSA.....	112
Figure III-18 : Images typiques des différents échantillons obtenues aux deux valeurs de champ .....	120
Figure III-19 : Ajustement du RSB en fonction de l'angle .....	122
Figure III-20 : RSB en fonction de l'angle .....	123
Figure III-21 Comparaison des $T_1$ mesurés et attendus.....	124
Figure III-22 : Contraste- $T_1$ entre AC libre et lié.....	125
Figure III-23 : Contraste relatif .....	126

Figure III-24 : Contraste relatif expérimental entre les formes liée et libre.....	127
Figure IV-1 : Modélisation électrique du couplage au préamplificateur .....	136
Figure IV-2 : Facteur de bruit du coupleur .....	140
Figure IV-3 : Température effective .....	142
Figure IV-4 : Facteur de bruit du préamplificateur .....	146
Figure IV-5 : Facteur de bruit total .....	149
Figure IV-6 : Gain de la chaîne de réception .....	151
Figure IV-7 : Mesure de bruit par IRM. Influence de la longueur de ligne .....	152
Figure IV-8 : Mesure de bruit par IRM. Influence du coupage et de la charge .....	153
Figure IV-9 : Modèle de la concentration de champ.....	157
Figure IV-10 : Concentration de champ sur l'antenne en cuivre .....	163
Figure IV-11 : Concentration de champ sur l'antenne supraconductrice.....	164
Figure IV-12 : Modélisation du dispositif de mesure .....	168
Figure IV-13 : Puissance calculée transmise à l'antenne en régime linéaire .....	170
Figure IV-14 : Puissance calculée transmise à l'antenne en fonction de $R_A$ .....	171
Figure IV-15 : Analyse fréquentielle expérimentale appliquée à une antenne supraconductrice .....	172
Figure IV-16 : Dispositif de mesure pour la caractérisation nonlinéaire .....	176
Figure IV-17 : Paramètres caractéristiques de l'antenne .....	180
Figure IV-18 : Concentration de champ. Comparaison des résultats obtenus sur table et en imagerie.....	184
Figure V-1 : Internalisation cellulaire par endocytose de molécules exprimant le folate, <i>figure tirée de</i> <sup>[147]</sup> .....	188
Figure V-2 : Mise en évidence de la spécificité du p866 <i>in vitro</i> par dosage.....	191
Figure V-3 : Mise en évidence de la spécificité du P866 par IRM <i>in vitro</i> <sup>[131]</sup> .....	192
Figure V-4 : Produit fonctionnalisé et témoin.....	192
Figure V-5 : Imagerie des tumeurs KB injectées au 1169 et Gd-DTPA.....	197
Figure V-6 : Imagerie des tumeurs KB injectées au P866 et P999 .....	198
Figure V-7 : Mesures du RSB pour la souris # 9 .....	199
Figure V-8 : Co-localisation IRM/ Histologie pour la Souris # 7.....	200
Figure V-9 : Rehaussement quantitatif moyen.....	208
Figure V-10 : Expression de la FBP.....	208
Figure V-11 : Dosage du produit par histologie.....	209
Tableau III-1 : Produits de contraste étudiés.....	85
Tableau III-2 : Paramètres de séquences utilisées au deux valeurs de champ .....	117
Tableau III-3 : Paramètres d'ajustements obtenus pour chaque échantillon.....	121
Tableau V-1 : Surexpression de la FBP dans divers cancer, <i>tableau extrait de</i> <sup>[149]</sup> .....	189
Tableau V-2 : Efficacité du P866 et du P1169 à 1,5T.....	191
Tableau V-3 : Injections des animaux .....	194
Tableau V-4 : Paramètres d'imagerie utilisés pour la séquence 3D- $T_1$ FFE.....	195
Tableau V-5 : Bilan de la cotation qualitative en aveugle .....	198
Tableau V-6 : Etude quantitative en aveugle sur des régions d'intérêt subjectives .....	199
Tableau V-7 : Bilan des rehaussements observés .....	201
Tableau V-8 : Paramètres d'imagerie utilisés pour les séquences 3D- $T_1$ FFE.....	204
Tableau V-9 : Rehaussement expérimental obtenu en imagerie .....	207
Tableau V-10 : RCB optimal attendu avec l'antenne supraconductrice de 12 mm de diamètre .....	210

# Annexes aux études

## A. Notions d'aimantation nucléaire

### 1. Généralités

De façon générale, tout noyau qui possède un spin nucléaire  $I$  non nul s'aimante en présence d'un champ magnétique externe. Nous nous intéresserons ici uniquement aux noyaux de spin  $I = 1/2$  tels que les noyaux d'Hydrogène qui sont étudiés dans ce travail.

La composante du moment magnétique d'un tel noyau selon un axe  $z$  peut alors prendre deux valeurs :

$$\mu_z = \pm \gamma \hbar / 2$$

où  $\gamma$  désigne le rapport gyromagnétique du noyau considéré et  $\hbar$  la constante de Planck réduite.

En l'absence de champ magnétique externe, l'équilibre des deux populations de noyaux conduit à une aimantation macroscopique nulle (même énergie pour les deux populations). Mais si l'on applique un champ  $\vec{B}_0$  dans la direction  $z$ , il y a levée de la dégénérescence par effets Zeeman, et les deux niveaux ne sont plus peuplés de façon identique.

On nomme parallèle (noté  $\uparrow$ ) l'état propre correspondant à  $\mu_z = +\gamma \hbar / 2$ , et antiparallèle (noté  $\downarrow$ ) l'autre état propre. Si on fixe à 0 le niveau d'énergie de l'état dégénéré, on peut écrire les niveaux d'énergie des états parallèle et antiparallèle :

$$E_{\uparrow} = -\gamma \hbar B_0 / 2 \quad \text{et} \quad E_{\downarrow} = +\gamma \hbar B_0 / 2$$

La transition entre ces deux niveaux d'énergie est  $\Delta E = \gamma \hbar B_0$  ce qui correspond à un rayonnement de fréquence  $\nu_0 = \gamma B_0 / 2\pi$ , la fréquence de Larmor.

Il est utile de définir la polarisation nucléaire par :  $P \equiv (P_{\uparrow} - P_{\downarrow}) / (P_{\uparrow} + P_{\downarrow})$

où  $P_{\uparrow}$  et  $P_{\downarrow}$  représentent les probabilités de présence du noyau dans les états parallèle et antiparallèle.

On montre aisément que l'aimantation nucléaire macroscopique  $M$  (moment magnétique volumique) se déduit de  $P$  par la relation :  $M = n \gamma \hbar P / 2$ , où  $n$  est la densité de noyau dans le volume considéré.

## 2. Aimantation à l'équilibre thermique de Boltzmann

En imagerie classique, les noyaux utilisés pour la résonance magnétique sont les noyaux d'hydrogène du fait de leur forte densité dans les tissus biologiques. En effet, cette densité élevée permet d'obtenir une aimantation macroscopique notable, donc un signal RMN significatif, à partir d'une très faible polarisation à l'équilibre de Boltzmann, comme nous allons le voir dans la suite.

A l'équilibre thermique, la répartition des noyaux de spin 1/2 entre l'état parallèle et l'état antiparallèle suit la loi de Boltzmann :

$$P_{\uparrow} \propto e^{+\frac{\gamma \cdot \hbar \cdot B_0}{2 \cdot k \cdot T}} \quad \text{et} \quad P_{\downarrow} \propto e^{-\frac{\gamma \cdot \hbar \cdot B_0}{2 \cdot k \cdot T}}$$

Par ailleurs, comme ce sont les deux niveaux énergétiques possible, on a :  $P_{\uparrow} + P_{\downarrow} = 1$  .

Aux températures usuelles (voisines de 300 K), la barrière énergétique entre les deux niveaux est toujours très inférieure à l'énergie thermique  $k.T$  (soit  $B_0 \cdot \gamma \cdot \hbar \ll k.T$ ), et on peut donc développer les exponentielles :

$$P_{\uparrow} \approx \frac{1}{2} + \frac{\gamma \cdot \hbar \cdot B_0}{4 \cdot k \cdot T} \quad \text{et} \quad P_{\downarrow} \approx \frac{1}{2} - \frac{\gamma \cdot \hbar \cdot B_0}{4 \cdot k \cdot T}$$

D'où les expressions de la polarisation nucléaire et de l'aimantation nucléaire macroscopique  $M_0$  obtenue à l'équilibre thermique, toutes deux directement proportionnelle au

champ statique :

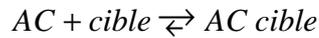
$$P = \frac{\gamma \cdot \hbar \cdot B_0}{2 \cdot k \cdot T} \quad \text{et} \quad M_0 = n \frac{\gamma^2 \cdot \hbar^2 \cdot B_0}{4 \cdot k \cdot T}$$

Pour un champ magnétique de 1 Tesla, et si on s'intéresse aux noyaux d'hydrogène ( $\gamma = 2,675 \cdot 10^8 \text{ rd} \cdot T^{-1}$ ) à 300 K, on trouve  $P \approx 3 \cdot 10^{-6}$ , ce qui correspond à trois spins parallèles de plus que de spins antiparallèles pour une population d'un million de protons.

Dans un milieu composé à 100 % de molécules d'eau on trouve une densité d'aimantation d'environ  $3.2 \cdot 10^{-3} \text{ A/m}$  à 300 K et pour un champ magnétique de 1 T.

## B. Pharmacocinétique d'association

On considère ici la réaction d'association entre un AC fonctionnalisé et sa cible :



La dynamique d'association est décrite par la constante d'association  $K_A$  correspondante (homogène à l'inverse d'une concentration), déterminée à partir des concentrations des différentes espèces à l'équilibre :

$$K_A = \frac{[AC\text{-}cible]}{[AC][cible]}$$

Par ailleurs on dispose de la loi de conservation de la masse qui permet de relier les concentrations des espèces à chaque instant :

$$[AC]_{totale} = [AC] + [AC\text{-}cible] \quad \text{et} \quad [cible]_{totale} = [cible] + [AC\text{-}cible]$$

Ces trois équations permettent de calculer la concentration des différentes espèces à l'équilibre, à partir du  $K_A$ , connaissant les concentrations totales en produit et en cible. On obtient une équation du second degré pour la concentration de la forme liée :

$$a[AC\text{-}cible]^2 + b[AC\text{-}cible] + c = 0$$

avec

$$a = -K_a$$

$$b = 1 + K_a [cible]_{totale} + K_a [AC]_{totale}$$

$$c = -K_a \times [AC]_{totale} [cible]_{totale}$$

Après résolution on déduit directement les concentrations des espèces libres d'après la loi de conservation de la masse.

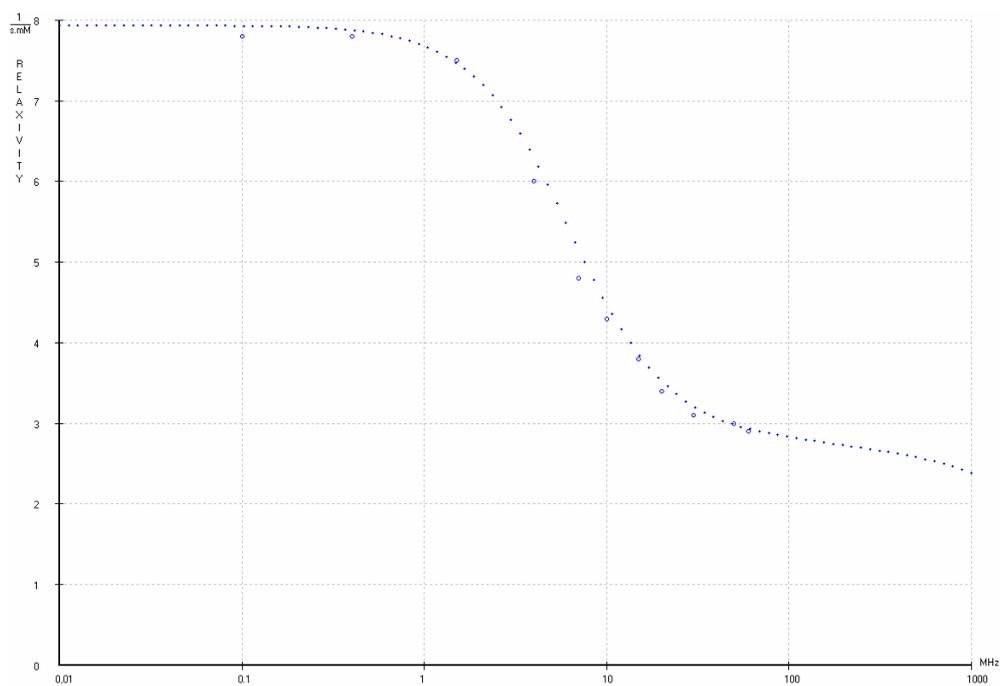
## C. Relaxométrie

Les différents paramètres chimiques des AC utilisés dans ce travail sont détaillés dans le tableau suivant. Les ajustements ont été réalisés à l'aide du logiciel Fitting 2000 développé par le laboratoire de RMN du département de chimie organique de l'Université de Mons-Hainaut.

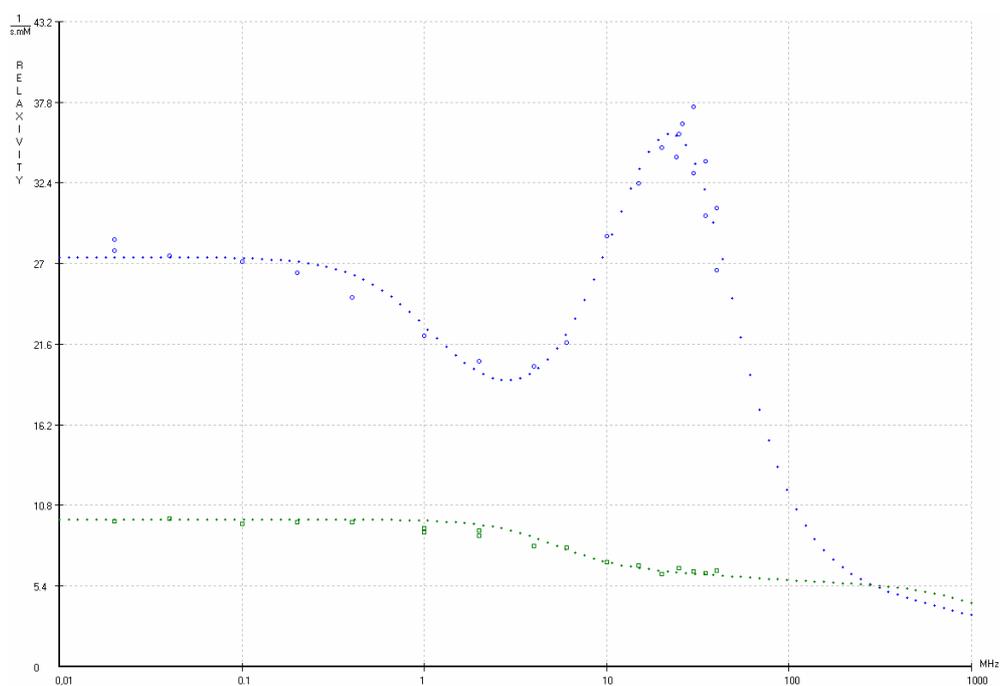
	r nm	d nm	D 10 <sup>-5</sup> cm <sup>2</sup> /s	q	$\tau_R$ ps	$\tau_M$ ns	$\tau_{S0}$ ps	$\tau_v$ ps	q <sub>SS</sub>	$\tau_{SS}$ ps	d <sub>SS</sub> nm
Gd-DOTA	0.3	0.37	3.3	1	48	272	427	43	0	x	x
P792	0.31	0.45	3	1	2.7 ns	200	520	29	10	25	0.4
MS-325 libre	0.3	0.34	2.2	1	100	200	87	22	0	x	x
MS-325 lié	0.32	0.34	0.82	1	10 ns	392	262	34	0.1	40	0.36
P947 libre	0.31	0.36	2.1	1	100	380	562	13	0.2	40	0.36
P1169 libre	0.3	0.31	3.3	1	123	610	74	26	0.1	40	0.36
P866 libre	0.31	0.36	1.1	1	6.7 ns	655	434	17	3	40	0.36

Ces paramètres sont donnés ici à titre indicatif étant donné que plusieurs jeux de paramètres différents peuvent aboutir à un ajustement correct. Les données expérimentales de relaxivité longitudinale en fonction de la fréquence de Larmor du proton ainsi que les ajustements réalisés sont montrés sur les courbes suivantes (sauf pour le P792 directement tiré de <sup>[24]</sup> ) :

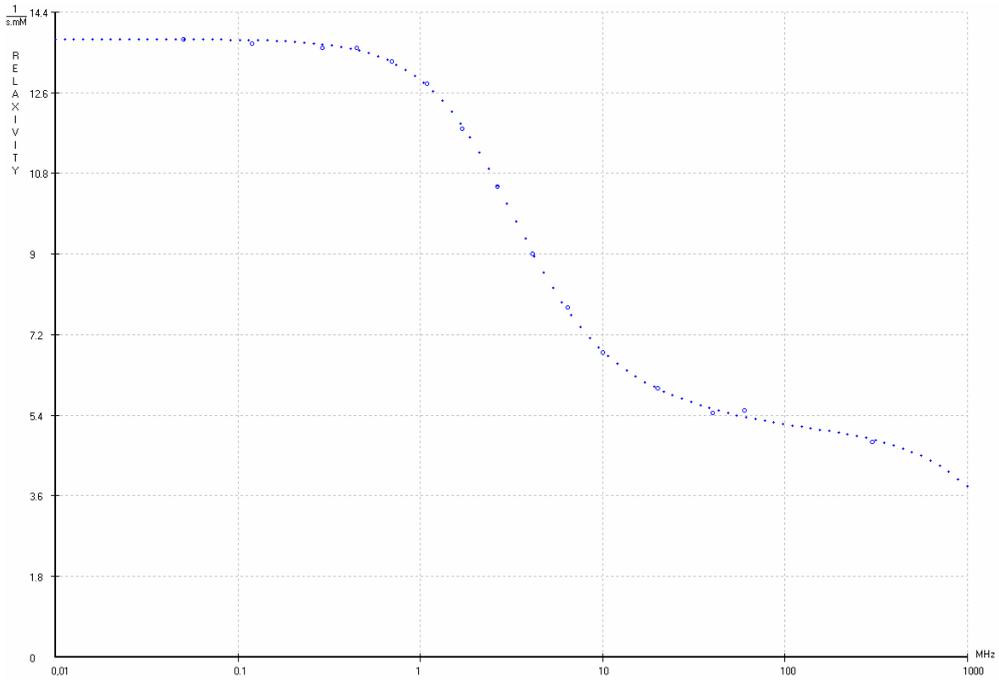
## Gd-DOTA



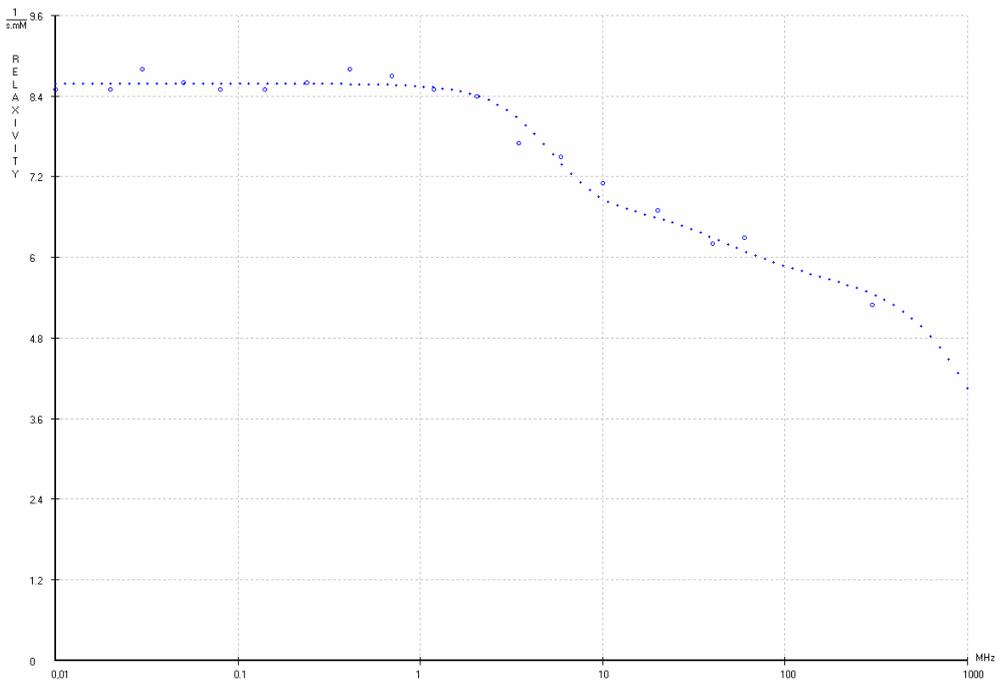
## MS-325 libre (en vert) et lié (en bleu)



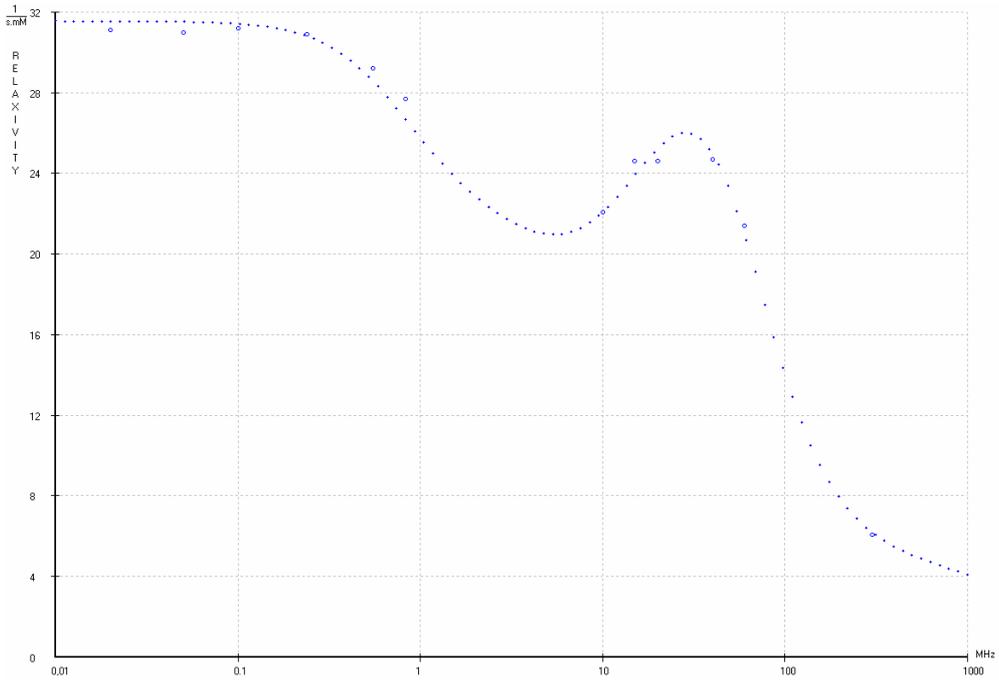
### P947 libre



### P1169 libre



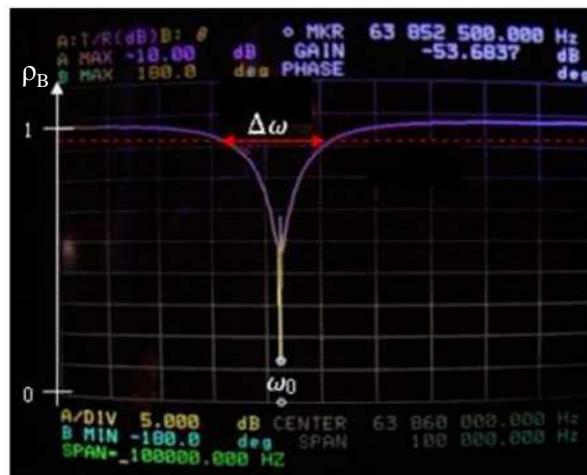
# P866 libre



## D. Accord, adaptation, et mesure de $Q_A$ en imagerie

Pour utiliser une antenne en imagerie, on doit procéder à une étape d'accord de la fréquence de résonance de l'antenne, et à une étape d'adaptation de l'impédance présentée par le système « coupleur + antenne » à l'impédance de source optimale du préamplificateur. Comme on travaille sur de faibles bandes passantes en imagerie (typiquement +/- 10 kHz) on adapte en général l'antenne de façon optimale au préamplificateur à la fréquence de résonance (voir Chapitre IV, Figure IV-5).

Cette étape est directement contrôlée en mesurant le coefficient de réflexion au bout de la ligne de transmission du coupleur (Figure IV-1) en présentant une charge égale à l'impédance de source optimale du préamplificateur ( $50 \Omega$  ici). Autrement dit on mesure directement le coefficient de réflexion en bruit (Eq. [4.12]). On peut donc ajuster la fréquence de résonance à l'aide de la boucle en cuivre utilisée pour l'accord fin du résonateur (Figure II-5). L'adaptation est réalisée en déplaçant le coupleur à proximité de l'antenne pour modifier l'intensité du couplage magnétique. Après accord et adaptation on obtient typiquement la courbe suivante :



Une telle courbe permet de mesurer le facteur de qualité de l'antenne à partir de la bande passante à  $-3\text{dB}$  du maximum et de la fréquence de résonance (il faut cependant s'assurer que la puissance incidente soit très faible pour éviter toutes distorsions dues à la présence de nonlinéarités !). On déduit le facteur de qualité directement par la relation :  $Q_A = 2 \times \omega_0 / BP_{-3dB}$ . Ici le facteur 2 correspond aux pertes dissipées dans la source, la mesure étant réalisée à l'adaptation (égalité des puissances dissipées dans la source et dans la charge). Cette méthode est très utile en pratique car elle est réalisée directement avec le circuit de couplage de l'antenne et ne nécessite pas d'acquérir une référence. Cependant elle est nettement moins

précise que la mesure compensée (Chapitre IV, p171) car ici la bande passante mesurée en pratique, dépend du maximum de réflexion choisi comme référence, qui peut varier selon la largeur de bande explorée en fréquence. Par ailleurs on néglige les pertes du coupleur, qui sont faibles en condition de surcouplage mais non négligeables en toute rigueur.

## ***E. Précision de la caractérisation sur table***

La précision de la méthode développée au Chapitre IV est détaillée et discutée ici. Le schéma électrique du dispositif est donné p168.

### **1. Précision des mesures en régime linéaire**

Lorsque le signal sur bruit de la mesure est suffisant, on obtient une bonne précision sur la valeur de  $Q_A$  extraite d'après l'Eq.[4.33] (généralement de l'ordre de 1%). Pour autant, dans des conditions de couplage fort (qui peuvent être nécessaires pour améliorer le rapport signal sur bruit), lorsque  $\rho_{comp}(\omega_0)$  devient voisin de 1, une faible incertitude sur sa valeur est amplifiée et se traduit par une grande incertitude sur  $Q_A$ . Il est courant, même avec un système de mesure calibré, d'avoir une erreur significative sur la valeur de  $\rho_{comp}(\omega_0)$ . Un couplage faible permet de minimiser son influence sur la mesure du facteur de qualité. L'influence de cette erreur systématique devient vite négligeable et la valeur du facteur de qualité est alors fiable. Dans le cas de faible rapport signal sur bruit, la précision peut être améliorée en utilisant des procédures de fitting (ajustement) sur un jeu de données complet  $\rho_{comp}(\omega)$  <sup>[118]</sup>. Les paramètres du modèle, principalement  $Q_A$  et  $\omega_0$ , sont ajustés pour minimiser leur écart avec le jeu de données complexes, au sens des moindres carrés. Selon les impératifs d'une mesure particulière, il convient de choisir judicieusement les conditions de couplages, de puissance et de temps d'intégration du signal (moyennage) pour réaliser une mesure fiable.

### **2. Modèle de propagation des erreurs pour l'étude des nonlinéarités**

Les barres d'erreur représentées sur la Figure IV-17 ont été calculées d'après le modèle de propagation des erreurs détaillé ici, en prenant la valeur moyenne et la déviation standard des paramètres directement mesurés par réflectométrie  $P_{INC}$ ,  $|\rho_{comp}|$ , and  $\angle\rho_{comp}$ . Une incertitude supplémentaire de 0.05 dB correspondant à la correction d'atténuation de la ligne de

transmission située entre le pont de réflectométrie et la sonde de mesure a été prise en compte pour les valeurs de  $P_{INC}$  et de  $|\rho_{comp}|$ .

Par ailleurs, pour l'extraction de la résistance et du courant de l'antenne à partir de l'inductance, une erreur systématique sur la valeur d'inductance provient de l'incertitude sur la surface de la boucle de mesure et sur le positionnement mécanique de l'antenne HTS dans le cryostat conduisant à une valeur de  $4,5 \pm 0,7 \mu\text{H}$ . Cette erreur n'a pas été prise en compte ici car elle n'affecte pas la forme des nonlinéarités, se traduisant simplement par un facteur d'échelle sur les courbes correspondantes.

Pour ne pas alourdir les notations dans cette section,  $\rho_{comp}(\omega_0)$ , avec  $\omega_0$  la pulsation de résonance à très faible puissance (régime linéaire), est simplement noté  $\rho_{comp}$ .

### Expression du terme quasi constant $L_A/M^2$ :

$L_A/M^2$  est estimé à partir du coefficient de réflexion en régime linéaire  $\rho_{comp}^{LINEAR}$  et du facteur de qualité apparent mesuré d'après l'analyse fréquentielle dans ce régime  $Q_{app} = \omega_0/BW_{-3dB}$  :

$$\frac{L_A}{M^2} = \omega_0 \times \frac{Q_{app}}{2R_0 \rho_{comp}^{LINEAR}}$$

### Extraction du facteur de qualité et de la variation de fréquence de résonance d'après la mesure monofréquentielle :

Le facteur de qualité de l'antenne est extrait d'après l'Eq. [4.37] et le terme quasi constant  $L_A/M^2$ . Son expression complète est donnée par :

$$Q_A = \frac{Q_{app}}{\rho_{comp}^{LINEAR}} \times \frac{|\rho_{comp}|}{\cos[\angle \rho_{comp}] - |\rho_{comp}|}$$

En utilisant la dérivée logarithmique pour déduire l'erreur relative sur  $Q$ , on obtient :

$$\frac{\delta Q_A}{Q_A} = \frac{\delta Q_{app}}{Q_{app}} + \frac{\delta \rho_{comp}^{LINEAR}}{\rho_{comp}^{LINEAR}} + \frac{\delta |\rho_{comp}|}{|\rho_{comp}|} \times \frac{\cos[\angle \rho_{comp}]}{\cos[\angle \rho_{comp}] - |\rho_{comp}|} + \frac{\delta \angle \rho_{comp}}{\angle \rho_{comp}} \times \frac{\angle \rho_{comp} \sin[\angle \rho_{comp}]}{\cos[\angle \rho_{comp}] - |\rho_{comp}|}$$

Une approche similaire conduit à :

$$\frac{\delta \Delta \omega_0}{\Delta \omega_0} = \frac{\delta(\Delta X_A / L_A)}{\Delta X_A / L_A} = \frac{\delta \omega_0}{\omega_0} + \frac{\delta Q_{app}}{Q_{app}} + \frac{\delta \rho_{comp}^{LINEAR}}{\rho_{comp}^{LINEAR}} + \frac{\delta |\rho_{comp}|}{|\rho_{comp}|} + \frac{\delta \angle \rho_{comp}}{\angle \rho_{comp}} \times \frac{\angle \rho_{comp}}{\tan[\angle \rho_{comp}]}$$

### Extraction de la puissance transmise à l'antenne :

En appliquant la dérivée logarithmique à l' Eq. [4.32], on obtient directement l'erreur relative sur  $P$  :

$$\frac{\delta P}{P} = \frac{\delta P_{INC}}{P_{INC}} + \frac{\delta |\rho_{comp}|}{|\rho_{comp}|} \times \left| \frac{\cos[\angle \rho_{comp}] - 2|\rho_{comp}|}{\cos[\angle \rho_{comp}] - |\rho_{comp}|} \right| + \frac{\delta \angle \rho_{comp}}{\angle \rho_{comp}} \times \left| \frac{\angle \rho_{comp} \sin[\angle \rho_{comp}]}{\cos[\angle \rho_{comp}] - |\rho_{comp}|} \right|$$

### Extraction du champ magnétique produit par l'antenne :

De la même façon que précédemment, à partir de l'Eq. [4.38], on obtient les expressions suivantes pour le module et la phase de  $B_1$  :

$$\frac{\delta |B_1|}{|B_1|} = \frac{1}{2} \left[ \frac{\delta P_{INC}}{P_{INC}} + \frac{\delta R_0}{R_0} \right] + \frac{\delta S}{S} + \frac{\delta |\rho_{comp}|}{|\rho_{comp}|} + \frac{\delta \omega_0}{\omega_0} \quad \text{et} \quad \frac{\delta \angle B_1}{\angle B_1} = \frac{\delta \angle \rho_{comp}}{\angle \rho_{comp}}$$

### Extraction de la résistance et du courant de l'antenne :

Toujours avec la même méthode, on obtient les deux expressions suivantes :

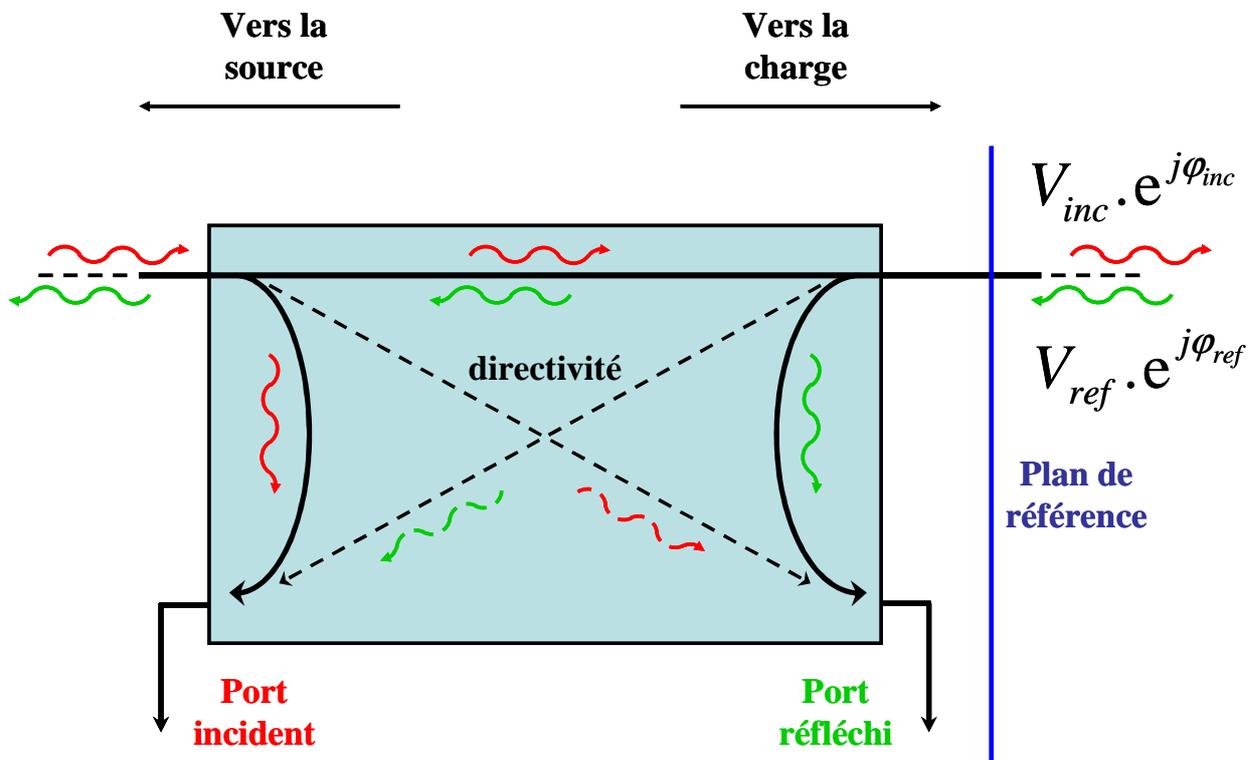
$$\frac{\delta R_A}{R_A} = \frac{\delta Q_A}{Q_A} + \frac{\delta L_A}{L_A} + \frac{\delta \omega_0}{\omega_0}$$

$$\frac{\delta |I_A|}{|I_A|} = \frac{1}{2} \left[ \frac{\delta P_{INC}}{P_{INC}} + \frac{\delta Q_{app}}{Q_{app}} + \frac{\delta \rho_{comp}^{LINEAR}}{\rho_{comp}^{LINEAR}} + \frac{\delta L_A}{L_A} + \frac{\delta \omega_0}{\omega_0} \right] + \frac{\delta |\rho_{comp}|}{|\rho_{comp}|}$$

En examinant les expressions des erreurs relatives de  $Q_A$ ,  $P$  et  $R_A$ , il apparaît clairement que l'erreur relative affectant la mesure du coefficient de réflexion compensé,  $\delta |\rho_{comp}| / |\rho_{comp}|$ , sera amplifiée lorsque  $|\rho_{comp}| \sim 1$  et  $\angle \rho_{comp} \sim 0$  en raison du terme en  $\cos[\angle \rho_{comp}] - |\rho_{comp}|$ . C'est précisément le cas à fort couplage pour des mesures réalisées à basse puissance à la fréquence de résonance. Cela explique les barres d'erreurs relativement grandes observées à bas niveau pour ces trois paramètres (cf. Figure IV-17). Pour autant dans ces conditions, la méthode est particulièrement précise pour l'extraction des paramètres à forte puissance ; en effet pour de telles niveaux,  $\rho_{comp} \sim 0$  et l'erreur relative de mesure n'est pas amplifiée.

## F. Calibration du pont de réflectométrie

La figure suivante présente un modèle du pont de réflectométrie où sont matérialisés les différents couplages entre la ligne principale et les ports de mesure :



Ces couplages, ainsi que les déphasages et atténuations, survenant dans les câbles coaxiaux utilisés pour réaliser la mesure en pratique, introduisent un biais dans la mesure du coefficient de réflexion. Il est nécessaire de procéder à une calibration particulière que nous détaillons ici. Ce genre de calibration du plan de référence au moyen de trois charges RF connues, est largement répandu dans les domaines des ondes RF et des micro-ondes, une description plus complète des erreurs de la méthode pour un système à 1 port (réflexion) ou 2 ports (transmission) est donnée dans la référence <sup>[143]</sup>.

On souhaite mesurer le coefficient de réflexion  $\rho$  dans le plan de référence, c'est-à-dire le rapport de l'onde réfléchie sur l'onde incidente :

$$\rho = \frac{V_{ref} \cdot e^{j\phi_{ref}}}{V_{inc} \cdot e^{j\phi_{inc}}}$$

Cependant la mesure ne nous donne pas accès directement au coefficient de réflexion dans ce plan à cause des différents défauts du pont. Tout d'abord celui-ci atténue et déphase de façon significative les différents signaux qui circulent dans les lignes qui le composent. Il s'agit là de défauts courants (toute ligne de transmission atténue et déphase!) que l'on peut modéliser dans leur ensemble par un gain multiplicatif complexe  $G$  affectant la mesure de  $\rho$ .

Idéalement, la directivité du coupleur (diaphonie) devrait être parfaite dans les deux sens, c'est à dire que le signal mesuré sur le port incident (resp. port réfléchi) doit être l'image exacte, à une atténuation et un déphasage prêt, du signal incident (resp. réfléchi) qui circule sur la ligne principale (i.e. absence de diaphonie). En pratique, tout pont comporte des fuites, c'est-à-dire qu'une quantité non négligeable de l'onde réfléchie est transmise sur le port incident et vice-versa. Ces défauts peuvent être modéliser par deux termes d'erreur (un pour chaque voie) qui représentent la quantité de l'onde non souhaitée qui se retrouve sur le port opposé.

Pour la clarté du calcul posons  $G = G_{ref} / G_{inc}$ ,

$$E_{inc} = \varepsilon_{inc} \cdot e^{j\Delta\varphi_{inc}} \quad \text{et} \quad E_{ref} = \varepsilon_{ref} \cdot e^{j\Delta\varphi_{ref}}$$

où  $E_{inc}$  correspond au terme d'erreur qui affecte le port réfléchi (une partie de l'onde incidente est transférée sur ce dernier) et  $E_{ref}$  correspond à l'erreur de mesure sur le port incident.  $G_{inc}$  et  $G_{ref}$  sont les gains complexes (atténuation et déphasage) entre le plan de référence et les ports incident et réfléchi respectivement. Les ondes mesurées sur les ports incident et réfléchi sont donc une combinaison linéaire des ondes incidente et réfléchie définies dans le plan de référence :

$$\begin{aligned} Mes_{inc} &= G_{inc} \left( V_{inc} \cdot e^{j\varphi_{inc}} + E_{ref} \times V_{ref} \cdot e^{j\varphi_{ref}} \right) \\ \text{et} \quad Mes_{ref} &= G_{ref} \left( V_{ref} \cdot e^{j\varphi_{ref}} + E_{inc} \times V_{inc} \cdot e^{j\varphi_{inc}} \right) \end{aligned}$$

Ainsi le coefficient de réflexion réellement mesuré, donné par le rapport de l'onde mesurée sur le port réfléchi sur l'onde mesurée sur le port incident s'exprime en fonction de ces différents termes par :

$$\rho_{mes} = G \frac{V_{ref} \cdot e^{j\varphi_{ref}} + E_{inc} \times V_{inc} \cdot e^{j\varphi_{inc}}}{V_{inc} \cdot e^{j\varphi_{inc}} + E_{ref} \times V_{ref} \cdot e^{j\varphi_{ref}}}$$

Soit en fonction de  $\rho$  :

$$\rho_{mes} = G \frac{\rho + E_{inc}}{1 + E_{ref} \times \rho}$$

Il suffit d'inverser l'équation pour retrouver le coefficient de réflexion dans le plan de référence à partir de la mesure :

$$\rho = \frac{\rho_{mes} - G \times E_{inc}}{G - \rho_{mes} \times E_{ref}}$$

En définitive la calibration du pont de réflectométrie consiste à déterminer les trois nombres complexes  $G$ ,  $E_{inc}$  et  $E_{ref}$  à partir de trois mesures de références. Pour cela on utilise un kit de calibration classique constitué de trois charges de références :  $50 \Omega$ , circuit ouvert et circuit fermé. Cette procédure de calibration est connue sous la dénomination SOL (pour Short, Open et Load), et est appliquée ici avec notre modèle d'erreur qui correspond au pont de réflectométrie considéré.

D'après la théorie, pour une charge  $50 \Omega$ , l'intégralité de l'onde incidente est transmise à la charge (il n'y a pas de réflexion) et donc  $\rho$  vaut 0. Pour autant, la totalité de l'onde incidente se réfléchit sur un circuit ouvert ou fermé, seul le déphasage change ;  $\rho$  vaut 1 pour un circuit ouvert et -1 pour un circuit fermé. Il vient donc le système d'équation suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} 0 = \rho_{mesL} - G \times E_{inc} \\ 1 = \frac{\rho_{mesO} - G \times E_{inc}}{G - \rho_{mesO} \times E_{ref}} \\ -1 = \frac{\rho_{mesS} - G \times E_{inc}}{G - \rho_{mesS} \times E_{ref}} \end{array} \right. \rightarrow \left\{ \begin{array}{l} E_{ref} = \frac{\rho_{mesS} + \rho_{mesO} - 2\rho_{mesL}}{\rho_{mesS} - \rho_{mesO}} \\ G = \rho_{mesO} (1 + Z_{ref}) - \rho_{mesL} \\ E_{inc} = \rho_{mesL} / G \end{array} \right.$$

Où les indices S, O et L désignent les mesures du coefficient de réflexion sur les circuits fermé, ouvert et chargé par  $50 \Omega$  respectivement.

La résolution de ce système permet d'exprimer nos trois inconnues en fonction des trois mesures de références. Il suffira ensuite de les utiliser dans l'expression de  $\rho$  en fonction de  $\rho_{mes}$  pour calculer la valeur calibrée, et ce pour une charge quelconque.

Notons que les trois paramètres d'erreur doivent être calculés pour chaque fréquence de fonctionnement du pont puisque les termes d'atténuation et de déphasage dépendent de la fréquence. La calibration pourrait également dépendre du niveau de puissance considéré ; il sera nécessaire d'y porter attention en limite de gamme de puissance tolérée par le matériel utilisé. On a vérifié expérimentalement la stabilité de la calibration pour tous les niveaux de puissance utilisés dans cette thèse.

## Références bibliographiques

- [<sup>1</sup>] W. R. Nitz, and P. Reimer, *European Radiology* **9**, p. 1032 (1999).
- [<sup>2</sup>] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, and R. Venkatesan, *MRI, Physical Principles and sequence Design* (Wiley Ed.), (1999).
- [<sup>3</sup>] P. A. Bottomley, C. J. Hardy, R. E. Argersinger, and G. Allenmoore, *Med Phys* **14**, p. 1 (1987).
- [<sup>4</sup>] S. Ogawa, T. M. Lee, A. S. Nayak, and P. Glynn, *Magn Reson Med* **14**, p. 68 (1990).
- [<sup>5</sup>] K. R. Thulborn, J. C. Waterton, P. M. Matthews, and G. K. Radda, *Biochimica Et Biophysica Acta* **714**, p. 265 (1982).
- [<sup>6</sup>] G. Eich, G. Bodenhausen, and R. R. Ernst, *Journal of the American Chemical Society* **104**, p. 3731 (1982).
- [<sup>7</sup>] S. D. Wolff, and R. S. Balaban, *Magn Reson Med* **10**, p. 135 (1989).
- [<sup>8</sup>] M. E. Moseley, Y. Cohen, J. Mintorovitch, L. Chileuitt, H. Shimizu, J. Kucharczyk, M. F. Wendland, and P. R. Weinstein, *Magn Reson Med* **14**, p. 330 (1990).
- [<sup>9</sup>] B. Quesson, J. A. De Zwart, and C. T. W. Moonen, *J Magn Reson Imaging* **12**, p. 525 (2000).
- [<sup>10</sup>] R. Muthupillai, D. J. Lomas, P. J. Rossman, J. F. Greenleaf, A. Manduca, and R. L. Ehman, *Science* **269**, p. 1854 (1995).
- [<sup>11</sup>] D. B. Plewes, J. Bishop, A. Samani, and J. Sciarretta, *Physics in Medicine and Biology* **45**, p. 1591 (2000).
- [<sup>12</sup>] P. Robert, Rapport Interne, PRT00769, Imagerie Expérimentale (Guerbet), (2006).
- [<sup>13</sup>] C. F. Hazlewood, B. L. Nichols, and N. F. Chamberlain, **222**, p. 747 (1969).
- [<sup>14</sup>] S. H. Koenig, and R. D. Brown, *Magn Reson Med* **1**, p. 437 (1984).
- [<sup>15</sup>] R. G. Bryant, *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure* **25**, p. 29 (1996).
- [<sup>16</sup>] B. Halle, *Magn Reson Med* **56**, p. 60 (2006).
- [<sup>17</sup>] K. S. Cole, and R. H. Cole, *J. Chem. Phys.* **9**, p. 341 (1941).
- [<sup>18</sup>] H. W. Fischer, P. A. Rinck, Y. Van Haverbeke, and R. N. Muller, *Magn Reson Med* **16**, (1990).
- [<sup>19</sup>] I. Solomon, *Phys. Rev.* **99**, p. 559 (1955).
- [<sup>20</sup>] N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.* **27**, p. 572 (1957).
- [<sup>21</sup>] N. Bloembergen, and L. O. Morgan, *J. Chem. Phys.* **34**, p. 842 (1961).
- [<sup>22</sup>] J. H. Freed, *Journal of Chemical Physics* **68**, p. 4034 (1978).
- [<sup>23</sup>] R. N. Muller, L. Vanderelst, P. A. Rinck, P. Vallet, F. Maton, H. Fischer, A. Roch, and Y. Vanhaverbeke, *Invest Radiol* **23**, p. S229 (1988).
- [<sup>24</sup>] L. Vander Elst, I. Raynal, M. Port, P. Tisnes, and R. N. Muller, *European Journal of Inorganic Chemistry*, p. 1142 (2005).
- [<sup>25</sup>] S. Aime, C. Cabella, S. Colombatto, S. G. Crich, E. Gianolio, and F. Maggioni, *J Magn Reson Imaging* **16**, p. 394 (2002).
- [<sup>26</sup>] X. Li, W. D. Rooney, and C. S. Springer, *Magn Reson Med* **54**, p. 1351 (2005).
- [<sup>27</sup>] E. Terreno, S. G. Crich, S. Belfiore, L. Biancone, C. Cabella, G. Esposito, A. D. Manazza, and S. Aime, *Magn Reson Med* **55**, p. 491 (2006).
- [<sup>28</sup>] C. S. Landis, X. Li, F. W. Telang, J. A. Coderre, P. L. Micca, W. D. Rooney, L. L. Latour, G. Vetek, I. Palyka, and C. S. Springer, *Magn Reson Med* **44**, p. 563 (2000).
- [<sup>29</sup>] D. Hoult, and R. Richards, *J. Magn. Reson.* **24**, p. 71–85 (1976).
- [<sup>30</sup>] J. Tropp, *Physical Review A* **74**, (2006).
- [<sup>31</sup>] D. Hoult, and P. Lauterbur, *J Magn Reson* **34**, p. 425 (1979).
- [<sup>32</sup>] C. Kittel, *Thermal Physics*, John Wiley and Sons Inc., New York, (1969).

- [33] S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel, *Physics in Medicine and Biology* **41**, p. 2251 (1996).
- [34] C.-N. Chen, and D. I. Hoult, *Biomedical magnetic resonance technology*. New York, Adam Hilger, (1989).
- [35] M. Guéron, and J. Leroy, *J Magn Reson* **85**, p. 209 (1989).
- [36] L. Darrasse, and J.-C. Ginefri, *Biochimie* **85**, p. 915 (2003).
- [37] M. Decorps, P. Blondet, H. Reutenauer, J. Albrand, and C. Remy, *J Magn Reson* **65**, p. 100 (1985).
- [38] W. Edelstein, G. Glover, C. Hardy, and R. Redington, *Magn Reson Med* **3**, p. 604 (1986).
- [39] E. L. Hahn, *Phys. Rev.* **80**, p. 580 (1950).
- [40] A. Webb, IEEE Press, Wiley Publication,
- [41] L. Mao, Thèse de doctorat réalisée à l'Université Paris Sud, (1988).
- [42] A. Rose, *Vision: Human and Electronic*. Plenum Press, New York, (1985).
- [43] E. T. Ahrens, U. Rothbacher, R. E. Jacobs, and S. E. Fraser, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95**, p. 8443 (1998).
- [44] P. Robert, Thèse de doctorat réalisée à l'Université Paris Sud, (2004).
- [45] A. B. L.O. Johansson, H.K Ahlström, D.L. Ladd, D.K. Fujii., *J Magn Reson Imaging* **13**, p. 615 (2001).
- [46] C. Corot, K. G. Petry, R. Trivedi, A. Saleh, C. Jonkmanns, J. F. Le Bas, E. Blezer, M. Rausch, B. Brochet, P. Foster-Gareau, D. Baleriaux, S. Gaillard, and V. Dousset, *Invest Radiol* **39**, p. 619 (2004).
- [47] E. M. Shapiro, K. Sharer, S. Skrtic, and A. P. Koretsky, *Magn Reson Med* **55**, p. 242 (2006).
- [48] P. Foster-Gareau, C. Heyn, A. Alejski, and B. K. Rutt, *Magn Reson Med* **49**, p. 968 (2003).
- [49] C. Corot, P. Robert, J. M. Idee, and M. Port, *Advanced Drug Delivery Reviews* **58**, p. 1471 (2006).
- [50] K. M. Ward, A. H. Aletras, and R. S. Balaban, *J Magn Reson* **143**, p. 79 (2000).
- [51] S. R. Zhang, M. Merritt, D. E. Woessner, R. E. Lenkinski, and A. D. Sherry, *Accounts of Chemical Research* **36**, p. 783 (2003).
- [52] M. Querol, and A. Bogdanov, *J Magn Reson Imaging* **24**, p. 971 (2006).
- [53] N. Beckmann, I. Turkalj, J. Seelig, and U. Keller, *Biochemistry* **30**, p. 6362 (1991).
- [54] L. Schroder, T. J. Lowery, C. Hilty, D. E. Wemmer, and A. Pines, *Science* **314**, p. 446 (2006).
- [55] P. Styles, N. Soffe, and C. Scott, *J Magn Reson* **60**, p. 397 (1984).
- [56] P. Styles, N. F. Soffe, and C. A. Scott, *J Magn Reson* **84**, p. 376 (1989).
- [57] A. S. Hall, B. Barnard, P. McArthur, D. J. Gilderdale, I. R. Young, and G. M. Bydder, *Magn Reson Med* **7**, p. 230 (1988).
- [58] K. A. Muller, and J. G. Bednorz, *Science* **237**, p. 1133 (1987).
- [59] J. G. Bednorz, and K. A. Muller, *Zeitschrift Fur Physik B-Condensed Matter* **64**, p. 189 (1986).
- [60] H. D. W. Hill, *IEEE Trans Appl Supercond* **7**, p. 3750 (1997).
- [61] A. Hall, N. Alford, T. Button, D. Gilderdale, K. Gehring, and I. Young, *Magn Reson Med* **20**, p. 340 (1991).
- [62] R. Black, T. Early, P. Roemer, K. Mueller, A. Mogro-Campero, L. Turner, and G. Johnson, *Science* **259**, p. 793 (1993).
- [63] J. Miller, S. Hurlston, Q. Ma, D. Face, D. Kountz, J. Macfall, L. Hedlund, and G. Johnson, *Magn Reson Med* **41**, p. 72 (1999).
- [64] J. Wosik, F. Wang, L. Xie, M. Strikovski, M. Kamel, K. Nesteruk, M. Bilgen, and P. Narayana, *IEEE Trans Appl Supercond* **11**, p. 681 (2001).
- [65] J. Ginefri, L. Darrasse, and P. Crozat, *Magn Reson Med* **45**, p. 376 (2001).

- [66] H. Kovacs, D. Moskau, and M. Spraul, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **46**, p. 131 (2005).
- [67] P. Roemer, W. Edelstein, C. Hayes, S. Souza, and O. Mueller, *Magn Reson Med* **16**, p. 192 (1990).
- [68] K. Pruessmann, M. Weiger, M. Scheidegger, and P. Boesiger, *Magn Reson Med* **42**, p. 952 (1999).
- [69] P.-F. V. D. M. Florian Wiesinger, Gregor Adriany, Nicola De Zanche, Kamil Ugurbil, Klaas P. Pruessmann, *NMR in Biomedicine* **19**, p. 368 (2006).
- [70] F. Terman, *Radioengineer's Handbook* (McGraw-Hill, New York, 1943).
- [71] R. L. Powel, and F. R. Fickett, National Bureau of Standards, Boulder, Colorado, (1979).
- [72] T. Duzer, and C. Turner, *Principle of Superconducting Devices and Circuits* (Elsevier, Amsterdam, 1981).
- [73] Z. Shen, *High-temperature Superconducting Microwave Circuits* (Artech House, Boston, London, 1994).
- [74] J. Ginefri, P. Crozat, and L. Darrasse in "International Ceramics Congress and Forum on New Materials (CIMTEC)", Vol. 3, pp. 449, Florence, Italy.(2002)
- [75] M. Vester, F. Steinmeyer, B. Roas, G. Thummes, and K. Klundt in "ISMRM", pp. 1528, Vancouver, Canada.(1997)
- [76] F. Odoj, E. Rommel, M. Von Kienlin, and A. Haase, *Review of Scientific Instruments* **69**, p. 2708 (1998).
- [77] J. Ginefri, L. Darrasse, and P. Crozat, *IEEE Trans Appl Supercond* **9**, p. 4695 (1999).
- [78] W. Edelstein, T. Foster, and J. F. Schenck, *Proceedings of the SMRM Fourth Annual Meeting*, London, UK, p. p964 (1985).
- [79] S. Serfaty, L. Darrasse, and S. Kan, *Proceedings of the SMR Second Annual Meeting*, San Francisco, U.S.A., p. 219 (1994).
- [80] M. Poirier-Quinot, J.-C. Ginefri, O. Girard, and L. Darrasse, *Magn Reson Med*, (sous presse, soumis en 2007).
- [81] R. Withers, G. Liang, B. Cole, and M. Johansson, *IEEE Trans Appl Supercond* **3**, p. 2450 (1993).
- [82] P. Gonord, S. Kan, and A. Leroy-Willig, *Magn Reson Med* **6**, p. 353 (1988).
- [83] P. Gonord, S. Kan, A. Leroywillig, and C. Wary, *Review of Scientific Instruments* **65**, p. 3363 (1994).
- [84] S. Serfaty, N. Haziza, L. Darrasse, and S. Kan, *Magn Reson Med* **38**, p. 687 (1997).
- [85] M. Poirier-Quinot, Thèse de doctorat réalisée à l'Université Paris Sud, (2004).
- [86] S. Hurlston, W. Brey, S. Suddarth, G. Johnson, and E. Fitzsimons, *Magn Reson Med* **41**, p. 1032 (1999).
- [87] Q. Y. Ma, *IEEE Trans Appl Supercond* **9**, p. 3565 (1999).
- [88] J. Fang, M. S. Chow, K. C. Chan, K. K. Wong, G. X. Shen, E. Gao, E. S. Yang, and Q. Y. Ma, *IEEE Trans Appl Supercond* **12**, p. 1823 (2002).
- [89] J. C. Ginefri, M. Poirier-Quinot, O. Girard, and L. Darrasse, *Methods* **43**, p. 54 (2007).
- [90] J.-C. Ginefri, Thèse de doctorat réalisée à l'Université Paris Sud, (1999).
- [91] L. Chiron, Thèse de doctorat réalisée à l'Université Paris Sud, (2003).
- [92] S. K. Yip, and J. A. Sauls, *Physical Review Letters* **69**, p. 2264 (1992).
- [93] A. Maeda, T. Hanaguri, Y. Iino, S. Masuoka, Y. Matsushita, M. Hasegawa, and H. Takei, *Physica C* **263**, p. 438 (1996).
- [94] A. Raad, and L. Darrasse, *Magn Reson Imag* **10**, p. 55 (1992).
- [95] J. C. Nouls, M. G. Izenson, H. P. Greeley, and G. A. Johnson, *J Magn Reson* **191**, p. 231 (2008).
- [96] Y. Z. Wadghiri, A. E. Schneider, E. N. Gray, O. Aristizabal, C. Berrios, D. H. Turnbull, and D. E. Gutstein, *NMR in Biomedicine* **20**, p. 366 (2007).

- [97] R. M. Fano, Technical Report 41, January, Research Lab of Electronics, MIT, (1948).
- [98] M. G. Crowley, J. L. Evelhoch, and J. J. H. Ackerman, *J Magn Reson* **64**, p. 20 (1985).
- [99] M. R. Bendall, A. Connelly, and J. M. Mckendry, *Magn Reson Med* **3**, p. 157 (1986).
- [100] A. Haase, *J Magn Reson* **61**, p. 130 (1985).
- [101] W. A. Edelstein, C. J. Hardy, and O. M. Mueller, *J Magn Reson* **67**, p. 156 (1986).
- [102] E. Boskamp, *Radiology* **157**, p. 449 (1985).
- [103] W. Chen, and J. J. H. Ackerman, *J Magn Reson* **98**, p. 238 (1992).
- [104] L. Picard, M. Blackledge, and M. Decorps, *Journal of Magnetic Resonance Series B* **106**, p. 110 (1995).
- [105] E. Y. Wong, Q. Zhang, J. L. Duerk, J. S. Lewin, and M. Wendt, *J Magn Reson Imaging* **12**, p. 632 (2000).
- [106] M. Kamel, L. Xie, L. Xue, J. Wosik, K. Nesteruk, K. Bockhorst, and P. Narayana, in *Proceedings of the 15th Annual Meeting of ISMRM, Berlin, Allemagne, (2007)*.
- [107] J. Wosik, K. Nesteruk, M. Kamel, L. Xue, L. Xie, K. Bockhorst, and P. Narayana, in *Proceedings of the 14th Annual Meeting of ISMRM, Seattle, US, (2006)*.
- [108] J. Wosik, L. Xue, L. M. Xie, M. R. Kamel, K. Nesteruk, and J. A. Bankson, *Applied Physics Letters* **91**, (2007).
- [109] J. Smith, and R. L. Nunnaly, in *Proceedings of the 13th Annual Meeting of ISMRM, Miami, US, (2005)*.
- [110] K. Chan, K. Lee, B. Yan, E. Gao, G. Shen, Q. Ma, and E. Yang, *ISMRM 10th annual meeting, (2002)*.
- [111] S. M. Anlage, W. S. Hu, C. P. Vlahacos, D. Steinhauer, B. J. Feenstra, S. K. Dutta, A. Thanawalla, and F. C. Wellstood, *Journal of Superconductivity* **12**, p. 353 (1999).
- [112] T. Dahm, D. J. Scalapino, and B. A. Willemsen, *Journal of Superconductivity* **12**, p. 339 (1999).
- [113] T. Dahm, and D. J. Scalapino, *Journal of Applied Physics* **81**, p. 2002 (1997).
- [114] J. C. Booth, K. Leong, S. A. Schima, C. Collado, J. M. O'callaghan, and J. Mateu, *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism* **19**, p. 531 (2006).
- [115] R. D. Black, T. A. Early, and G. A. Johnson, *J Magn Reson Ser A* **113**, p. 74 (1995).
- [116] D. E. Oates, *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism* **20**, p. 3 (2007).
- [117] D. E. Oates, A. C. Anderson, D. M. Sheen, and S. M. Ali, *Ieee Transactions on Microwave Theory and Techniques* **39**, p. 1522 (1991).
- [118] P. J. Petersan, and S. M. Anlage, *Journal of Applied Physics* **84**, p. 3392 (1998).
- [119] S. Hurlston, S. Suddarth, A. Nugent, and G. Johnson, *Proceedings of the 7th annual meeting of the ISMRM* **419**, (1999).
- [120] R. N. Muller, B. Raduchel, S. Laurent, J. Platzek, C. Pierart, P. Mareski, and L. Vander Elst, *European Journal of Inorganic Chemistry*, p. 1949 (1999).
- [121] X. Z. Zhou, P. Caravan, R. B. Clarkson, and P. O. Westlund, *J Magn Reson* **167**, p. 147 (2004).
- [122] B. K. Rutt, and D. H. Lee, *J Magn Reson Imaging* **6**, p. 57 (1996).
- [123] J. F. Schenck, *Med Phys* **23**, p. 815 (1996).
- [124] J. R. Reichenbach, R. Venkatesan, D. A. Yablonskiy, M. R. Thompson, S. Lai, and E. M. Haacke, *Jmri-Journal of Magnetic Resonance Imaging* **7**, p. 266 (1997).
- [125] T. W. Redpath, *Br J Radiol* **71**, p. 704 (1998).
- [126] T. Li, and S. A. Mirowitz, *Magn Reson Imag* **20**, p. 471 (2002).
- [127] R. R. Ernst, and W. A. Anderson, *Review of Scientific Instruments* **37**, p. 93 (1966).
- [128] E. M. Haacke, *Magn Reson Med* **4**, p. 407 (1987).
- [129] T. E. Yankeelov, W. D. Rooney, W. Huang, J. P. Dyke, X. Li, A. Tudorica, J. H. Lee, J. A. Koutcher, and C. S. Springer, *NMR in Biomedicine* **18**, p. 173 (2005).

- [130] X. Li, W. Huang, T. E. Yankeelov, A. Tudorica, W. D. Rooney, and C. S. Springer, *Magn Reson Med* **53**, p. 724 (2005).
- [131] C. Corot, P. Robert, E. Lancelot, P. Prigent, S. Ballet, I. Guilbert, J.-S. Raynaud, I. Raynal, and M. Port, (2007 submitted).
- [132] D. A. Yablonskiy, and E. M. Haacke, *Magn Reson Med* **32**, (1994).
- [133] C. Bos, M. A. Viergever, and C. J. G. Bakker, *Magn Reson Med* **50**, (2003).
- [134] M. Port, C. Corot, X. Violas, P. Robert, I. Raynal, and G. Gagneur, *Invest Radiol* **40**, p. 565 (2005).
- [135] M. K. Thompson, D. M. J. Doble, L. S. Tso, S. Barra, M. Botta, S. Aime, and K. N. Raymond, *Inorganic Chemistry* **43**, p. 8577 (2004).
- [136] L. Picard, M. Vonkienlin, and M. Decorps, *J Magn Reson Ser A* **117**, p. 262 (1995).
- [137] H. Rothe, and W. Dahlke, *Proceedings of the IRE*, p. 811 (Jun 1956).
- [138] H. W. Ott, *Noise reduction techniques in electronic systems* (Wiley Ed.), (1976).
- [139] S. Kusmia, O. Girard, M. Poirier-Quinot, J.-C. Ginefri, L. Darrasse, and G. Guillot, in 16th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, Canada, (soumis en 2007).
- [140] O. Girard, J. C. Ginefri, M. Poirier-Quinot, and L. Darrasse, *Review of Scientific Instruments* **78**, p. 124703 (2007).
- [141] L. Darrasse, and G. Kassab, *Rev Sci Instrum* **64**, p. 1841 (1993).
- [142] J. Ginefri, E. Durand, and L. Darrasse, *Rev Sci Instrum* **70**, p. 4730 (1999).
- [143] W. S. Su, and S. M. Riad, *Ieee Transactions on Instrumentation and Measurement* **42**, p. 157 (1993).
- [144] C. Corot, P. Robert, E. Lancelot, P. Prigent, and M. Port, in *Proceedings of the 13th Annual Meeting of ISMRM, Miami, US*, (2005).
- [145] G. B. Henderson, J. M. Tsuji, and H. P. Kumar, *Cancer Res* **46**, p. 1633 (1986).
- [146] W. Guo, G. H. Hinkle, and R. J. Lee, *J Nucl Med* **40**, p. 1563 (1999).
- [147] B. Kamen, M. Wang, A. Streckfuss, X. Peryea, and R. Anderson, *J. Biol. Chem.* **263**, p. 13602 (1988).
- [148] J. A. Reddy, and P. S. Low, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* **15**, p. 587 (1998).
- [149] J. Sudimack, and R. J. Lee, *Advanced Drug Delivery Reviews* **41**, p. 147 (2000).
- [150] P. Garinchesa, I. Campbell, P. E. Saigo, J. L. Lewis, L. J. Old, and W. J. Rettig, *American Journal of Pathology* **142**, p. 557 (1993).
- [151] C. P. Leamon, and P. S. Low, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **88**, p. 5572 (1991).
- [152] M. D. Salazar, and M. Ratnam, *Cancer and Metastasis Reviews* **26**, p. 141 (2007).
- [153] C. J. Mathias, S. Wang, D. J. Waters, J. J. Turek, P. S. Low, and M. A. Green, *Journal of Nuclear Medicine* **39**, p. 1579 (1998).
- [154] C. P. Leamon, M. A. Parker, I. R. Vlahov, L. C. Xu, J. A. Reddy, M. Vetzal, and N. Douglas, *Bioconjugate Chemistry* **13**, p. 1200 (2002).
- [155] M. A. Kane, P. C. Elwood, R. M. Portillo, A. C. Antony, V. Najfeld, A. Finley, S. Waxman, and J. F. Kolhouse, *Journal of Clinical Investigation* **81**, p. 1398 (1988).
- [156] C. P. Leamon, M. A. Parker, I. R. Vlahov, L. C. Xu, J. A. Reddy, M. Vetzal, and N. Douglas, *Bioconjug Chem* **13**, p. 1200 (2002).
- [157] J. A. Reddy, L. C. Xu, N. Parker, M. Vetzal, and C. P. Leamon, *J Nucl Med* **45**, p. 857 (2004).
- [158] S. G. Ruehm, C. Corot, P. Vogt, S. Kolb, and J. F. Debatin, *Circulation* **103**, p. 415 (2001).





---

**Résumé :** L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) de petits modèles animaux devient un outil incontournable en recherche biomédicale pour la mise au point de nouveaux moyens diagnostiques. Pour autant la spécificité de la technique doit être améliorée pour permettre une détection précoce de maladies dégénératives telles que le cancer. L'imagerie moléculaire au moyen d'Agents de Contraste (AC) ciblés est une voie de recherche de choix pour y parvenir. Ce mémoire présente une approche d'interface pluridisciplinaire de cette thématique.

Un premier volet traite de la physique du contraste en IRM. Une étude théorique complète, validée expérimentalement, a permis de mettre en évidence l'existence d'un champ magnétique optimal de l'ordre de 1 à 1,5 T pour la détection des AC paramagnétiques ciblés.

Dans un second temps l'utilisation d'antennes IRM de haute sensibilité, réalisées en matériau supraconducteur, est étudiée. L'interfaçage complet sur un appareil clinique 1,5 T est présenté. Pour contrôler leurs performances et améliorer la conception de ces antennes une méthode de caractérisation originale, tenant compte de la conduction nonlinéaire du courant au sein du matériau, est mise en oeuvre.

Un dernier volet présente deux campagnes d'expérimentations *in vivo* réalisées sur des modèles de tumeurs humaines implantées chez la souris. Les premiers résultats n'ont pas permis de conclure sans réserve à la spécificité d'un produit développé par la société Guerbet, partenaire de cette thèse. Sur les bases des avancées méthodologiques présentées dans ce mémoire, l'utilisation d'un protocole optimisé devrait permettre à l'avenir des avancées significatives dans ce domaine.

**Mots Clés :** IRM, imagerie moléculaire, agent de contraste, Gadolinium, antenne radiofréquence, supraconducteur, sensibilité de détection.

---

**Title: Miniature RF resonators for assessment of cellular and molecular targeting in contrast-enhanced small-animal MRI**

**Summary:** Magnetic Resonance Imaging (MRI) on small animal models is increasingly needed in biomedical research to develop new diagnostic means. However this technique suffers from a lack of specificity which is still to be improved to detect early degenerative diseases such as cancer. Molecular imaging using targeted Contrast Agents (CA) is a promising tool to reach this goal. We present hereby a cross-disciplinary work with this purpose.

A first issue of this work deals with contrast physical principles involved in MRI. A theoretical study allows evidencing the presence of an optimal field strength ( $\sim 1-1.5$  T) for paramagnetic targeted CA detection. This is validated experimentally.

Highly sensitive detection coils made of superconductive material are presented and fully implemented in a clinical 1.5 T MRI system. An original characterization method of such coils is developed to manage their performances and in order to be used as a tool for new coil designs. This method accounts for the nonlinear behavior of the material.

Two *in vivo* experimental studies are presented in the last part of this work. They were performed on mouse-implanted human tumor models using a new generation of CA developed by Guerbet, a firm involved in this work. It was not possible to validate undoubtedly the specificity of this CA from these first results. However the methodological improvements of this work will allow rationalizing imaging protocols in the near future, and will yield significant progress in this field of research.

**Keywords:** MRI, molecular imaging, contrast agent, Gadolinium, radiofrequency coil, superconductor, detection sensitivity.

---

**Discipline :** Physique

**Spécialité :** Imagerie médicale

**Laboratoire :** Unité de Recherche en Résonance Magnétique Médicale (U2R2M)

Université Paris Sud XI – CNRS UMR 8081

Centre scientifique d'Orsay, Bât. 220, 91405 Orsay Cedex (FRANCE)