

- Thèse présentée pour obtenir le grade de
- Docteur de l'Université Louis Pasteur
- Strasbourg I
-
- Ecole doctorale Vie et Santé
-
- **Christian GOETZ** ■
-

IRM bas champ :
développement d'un système
pour son intégration en imagerie
multimodale in vivo du petit animal

Soutenue publiquement le 28 novembre 2006 ■

Membres du jury ■

Directeur de thèse : Professeur Johan AUWERX
Co-Directeur de thèse : Professeur André CONSTANTINESCO
Rapporteur interne : Professeur Afshin GANGI
Rapporteur externe : Professeur Jean-Claude CARDOT
Rapporteur externe : Docteur Jean-Pierre RENO

Résumé

Les impératifs diagnostiques précliniques du phénotypage du petit animal (souris) ont conduit récemment à l'émergence de dispositifs techniques dédiés, éventuellement rassemblés sur des plates-formes complètes, couvrant tous les champs de la biologie et toutes les échelles (de la molécule au tissu). Les méthodes d'imagerie les plus complexes sont concernées car elles présentent l'intérêt majeur d'une analyse *in vivo* avec un potentiel de quantification des données biologiques issues du traitement des images acquises.

Nous exposons dans le premier chapitre la place, l'intérêt et l'état de l'art de ces techniques d'imagerie (échographie, imagerie X planaire et micro-tomodensitométrie, imagerie scintigraphique monophotonique et à positons, imagerie par résonance magnétique nucléaire et imagerie optique) en insistant sur le caractère peu invasif et les possibilités de suivi longitudinal et de quantification des données offertes par ces méthodes. Nous discutons les différentes contraintes de *résolutions* imposées non seulement par l'échelle dimensionnelle mais aussi par le métabolisme *in vivo* de l'animal : résolution spatiale, physiologique, temporelle, métabolique et enfin moléculaire en fonction des sensibilités respectives des techniques précitées. Ainsi l'imagerie multimodalité associant deux techniques (IRM et imagerie scintigraphique par exemple) permettrait d'obtenir une information anatomo-fonctionnelle quantifiable en tirant profit de la bonne résolution spatiale de l'IRM et de la haute sensibilité offerte par les radiotraceurs de l'imagerie scintigraphique. Cependant, les interactions physiques de l'IRM à haut champ magnétique, classiquement employée aujourd'hui, avec les équipements d'imagerie scintigraphique ou tomodensitométrie imposent un éloignement physique de ces modalités préjudiciable à la gestion optimale des protocoles d'imagerie devant permettre entre autres le recalage et la fusion des images issues des deux modalités. Pour résoudre cette difficulté, qui limite fortement l'utilisation de l'IRM en routine d'imagerie préclinique du petit animal, nous avons développé une instrumentation IRM dédiée, à bas champ magnétique (0,1 *tesla*), permettant une véritable intégration physique de cette méthode en imagerie multimodalité.

Le second chapitre expose les différents éléments architecturaux que nous avons choisis pour la construction du spectromètre RMN ; nous avons développé autour d'une source

de champ magnétique résistive à 0,1 T et d'un système de gradients adaptés, un dispositif d'imagerie RMN à l'aide de cartes industrielles n'ayant pas spécifiquement été conçues pour cette application. La gestion du pilotage des différents éléments, les étapes de traitement du signal et de la reconstruction des images ont été développées successivement pour constituer un ensemble d'imagerie préclinique complet possédant un faible encombrement et disposant d'une interface simple d'emploi proche des besoins cliniques des utilisateurs. L'absence de contraintes d'installation de l'imager RMN à bas champ ainsi que la fermeture des lignes de champ au sein de l'aimant résistif ouvrent la perspective d'une intégration de cet appareil avec d'autres modalités d'imagerie et en particulier avec les installations d'imagerie du petit animal existantes du laboratoire (scintigraphie monophotonique et tomographie X) dans la mesure où les interactions électromagnétiques entre ces machines d'imagerie et les dispositifs d'anesthésie sont négligeables. Les signaux RMN (à 4,26 MHz pour le champ employé) des protons des tissus vivants sont acquis grâce au développement d'une technique *passé bande* compatible avec un échantillonnage direct.

Le troisième chapitre décrit les méthodes de correction de phase, de filtrage et de mise en forme des signaux que nous avons mises en oeuvre et qui ont permis l'écriture de séquences de spectroscopie (mesure des temps de relaxation T_1 et T_2 d'échantillons biologiques) et l'écriture de séquences d'imagerie par projection-rétroprojection, écho de gradient et écho de spin permettant des contrastes pondérés en T_1 , T_2 , T_2^* et densité de protons. Les *résolutions spatiales* isotropes calibrées *in vitro* sur fantôme puis typiquement obtenues *ex vivo* sur le petit animal sont de l'ordre de $500 \times 500 \times 500 \mu m$ pour un temps d'acquisition moyen de 40 minutes. L'obtention de résolutions spatiales plus élevées est possible dans le plan (typiquement de l'ordre de $100 \mu m$ pour des coupes de $300 \mu m$ à $500 \mu m$ d'épaisseur) mais le rapport signal à bruit moins favorable à bas champ et le bruit induit par la technique de numérisation utilisée constituent les limites physiques de notre système. Les images obtenues sur le petit animal (souris et rat) sont discutées qualitativement par comparaison avec les résultats à haut champ de la littérature.

Le quatrième chapitre explique en premier lieu les contraintes de mise en oeuvre des applications d'imagerie multimodale du petit animal. La variabilité des contrastes en imagerie du petit animal (en particulier transgénique) est en effet fortement liée aux conditions de température et d'anesthésie. Le maintien de l'homéostasie durant toutes les procédures de préparation et d'imagerie est un préalable indispensable, malheureusement souvent ignoré. Pour résoudre cette difficulté, nous avons développé un dispositif permettant d'isoler l'animal de l'environnement hostile des dispositifs d'imagerie et un logiciel assurant la surveillance continue des paramètres physiologiques (température, ECG, rythme respiratoire). Par ailleurs cette cellule d'imagerie autorise le transfert rapide de l'animal, dans des conditions de références stéréotaxiques, d'un dispositif d'imagerie à l'autre facilitant ainsi grandement la fusion ultérieure des images. Nous démontrons l'intérêt de ce dispositif de maintien et de monitoring

puis l'appliquons aux techniques d'imagerie multimodale IRM bas champ couplée avec une acquisition scintigraphique monophotonique dont la caméra et l'aimant sont disposés côte à côte. L'animal est transféré d'une modalité à l'autre dans la même configuration stéréotaxique grâce à la cellule d'isolement et de monitoring. Les résultats que nous avons obtenus chez l'animal normal après recalage et fusion des images multimodales démontrent la faisabilité du couplage physique de ces modalités dans la perspective d'un seul appareillage. La durée d'acquisition moyenne des images pour les modalités couplées IRM-scintigraphie a été de 1h30 pour des champs de vue de 3 cm et des résolutions spatiales isotropes comprises entre $500 \times 500 \times 500 \mu m$ pour l'IRM et $800 \times 800 \times 800 \mu m$ pour la scintigraphie.

En conclusion, nous montrons que le développement d'un appareil dédié d'imagerie par résonance magnétique à bas-champ associé à une cellule d'imagerie est une solution technologique qui permet de répondre non seulement à des besoins biologiques en tant qu'outils pré cliniques utiles au diagnostic mais aussi à l'imagerie multimodale du petit animal pour compléter la palette des techniques non invasives de phénotypage. Le peu de contraintes d'installation liées à la configuration particulière du système que nous avons développé ont rendu son intégration possible dans un environnement d'imagerie multimodale démontré en particulier avec l'imagerie scintigraphique monophotonique.

A tous pour votre présence à mes côtés

*The only reason for time is so that
everything doesn't happen at once*

Albert Einstein

Remerciements

à Monsieur le *Professeur Constantinesco*,

qui m'a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire – je garderai toujours en exemple sa compétence, son humilité et la grande qualité de son travail, qu'il soit remercié ici pour son indéfectible soutien à mon égard et qu'il soit assuré de mon admiration sincère et de mon plus profond respect.

à Monsieur le *Professeur Auwerx*,

qui a bien voulu accepter la co-direction de ce travail, qu'il veuille trouver ici l'expression de mes remerciements pour l'intérêt qu'il a porté à mes travaux.

à Monsieur le *Professeur Gangi*,

qui a accepté d'être le rapporteur interne de ce travail, qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

à Monsieur le *Professeur Cardot*,

qui s'est intéressé à mon travail et a accepté de le juger et d'en être rapporteur, qu'il reçoive ici le témoignage de mes remerciements respectueux.

à Monsieur le *Docteur Renou*,

qui m'honore par sa présence et son implication à l'évaluation de ce mémoire, qu'il reçoive ici mes plus vifs remerciements pour sa gentillesse et sa disponibilité.

à Monsieur le *Docteur Choquet*,

qui a montré un intérêt sincère et une implication sans faille au cours de toutes ces années ; ses encouragements et son éclairage ont largement contribué à la réalisation de ce travail, qu'il veuille trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon amitié.

Table des matières

Résumé	i
Remerciements	v
Introduction	1
1 Position du problème, état de l'art technologique	3
1.1 Imagerie in vivo du petit animal dans le post génome	3
1.2 Résolutions et sensibilités des techniques d'imagerie	5
1.3 État de l'art des ressources en imagerie du petit animal	7
2 Échantillonnage et acquisition du signal RMN	13
2.1 Échantillonnage du signal RMN	14
2.1.1 Nature du signal RMN échantillonné	14
2.1.2 Stratégies mises en oeuvre pour l'acquisition du signal RMN	20
2.2 Développement de l'imageur : architecture générale	29
2.2.1 Champ statique B_0 et gradients de champ G_{xyz}	29
2.2.2 Spectromètre RMN : architecture électronique et logicielle	33

2.2.3	Étapes de traitement du signal RMN	35
2.2.4	Résultats, performances et limites	38
2.2.5	Discussion et perspectives	42
3	Imageur RMN à bas champ	45
3.1	Réglage et optimisation de la chaîne d'imagerie	45
3.2	Méthodes de mesure des temps de relaxation	51
3.3	Séquences d'imagerie et traitement du signal IRM	54
3.4	Mesures relaxométriques et imagerie : résultats	61
3.5	Application à l'imagerie bas champ du petit animal normal	65
4	Intégration en imagerie multimodale in vivo	77
4.1	Apports de l'imagerie multimodale	77
4.2	Surveillance et maintien de l'homéostasie	79
4.3	Fusion d'images in vivo pour le petit animal normal	83
	Conclusion	89

Liste des tableaux

2.1	Valeurs des bandes passantes liées aux déplacements chimiques	18
3.1	Caractéristiques des séquences d'imagerie	57
3.2	Gains théoriques et mesurés du rapport S/B en fonction du champ magnétique B_0 . .	67
4.1	Caractéristiques des acquisitions pour le recalage et la fusion d'images	78

Table des figures

1.1	Matrice des techniques d'imagerie moléculaire in vivo	7
1.2	Sensibilité relative et durées d'observation in vivo	8
2.1	Signal de précession libre à 100 Hz	15
2.2	Précession libre à 0,1 T : représentation dans le domaine de Fourier	17
2.3	Spectre caractéristique d'une solution de microbulles de ^{129}Xe à 2,35 T	18
2.4	Dispersion des vitesses de précession lors de l'application d'un gradient	19
2.5	Spectromètre RMN à <i>détection homodyne</i>	21
2.6	Basculer du vecteur aimantation \vec{M} – conventions d'écriture	22
2.7	Détecteur synchrone en phase et quadrature	22
2.8	Signal de précession libre démodulé dans les conditions de <i>résonance</i>	24
2.9	Spectromètre RMN à <i>détection hétérodyne</i>	25
2.10	Spectromètre RMN à <i>échantillonnage direct</i>	26
2.11	Repliement spectral des fréquences hors bande passante	30
2.12	Aimants résistifs bas champ à 0,1 T	31
2.13	Alimentation et bobines de gradient de champ	32

2.14	Architecture générale du système d'imagerie	33
2.15	Architecture de la console d'imagerie	34
2.16	Correction de phase du signal échantillonné	36
2.17	Transposition en fréquence dans le domaine de Fourier	37
2.18	Signaux temporels démodulés obtenus après transformée de Fourier inverse	38
2.19	Signaux de précession libre : influence de la fréquence d'échantillonnage	39
2.20	Signal de précession libre à la sortie du circuit quart d'onde	41
2.21	Signaux de précession libre démodulés : rapport signal à bruit	41
2.22	Gain total des préamplificateurs RMN en fonction de la fréquence	42
3.1	Principe de la mesure des caractéristiques de l'antenne	46
3.2	Mesure des caractéristiques de l'antenne	47
3.3	Affichage des signaux RMN	48
3.4	Réglage de l'homogénéité du champ statique B_0	50
3.5	Calibration de l'angle de bascule α du vecteur aimantation \vec{M}	51
3.6	Mesure du temps de relaxation T_1	52
3.7	Mesure du temps de relaxation T_2	53
3.8	Séquence de projection / rétroprojection	55
3.9	Séquence d'écho de gradient 3D de type <i>spoiled FLASH</i>	55
3.10	Séquence d'écho de spin 3D	56
3.11	Interface d'acquisition des données IRM	59
3.12	Calibration de l'amplitude du gradient de refocalisation	59

3.13	Modes d'affichage du signal IRM pendant l'acquisition	60
3.14	Gestion, affichage et reconstruction des acquisitions IRM	60
3.15	Mesure des temps de relaxation de fantômes calibrés	61
3.16	Mesure du S/B à partir de fantômes de résolution	63
3.17	Evaluation qualitative du bruit présent sur les images	64
3.18	Antenne refroidie ; coupe sagittale d'une tête de rat ex-vivo	68
3.19	Coupes axiale, frontale et sagittale d'une tête de rat ex-vivo	71
3.20	Coupes sagittales de la tête et du cou d'un rat adulte ex-vivo	72
3.21	Coupes axiale, frontale et sagittale d'une tête de souris ex-vivo	73
3.22	Coupes sagittales de la tête et du cou d'une souris adulte ex-vivo	74
3.23	Coupes sagittale et frontale d'un genou isolé de souris adulte	75
4.1	Placement du petit animal au centre de l'aimant	80
4.2	Cellule d'imagerie dédiée	81
4.3	Précession libre à $0, 1 T$: représentation dans le domaine de Fourier	81
4.4	Surveillance des paramètres physiologiques au cours de l'acquisition	82
4.5	Fusion d'images IRM et TEMP avec traceur hépatique	85
4.6	Fusion d'images IRM et TEMP avec traceur de perfusion pulmonaire	86
4.7	Fusion d'images IRM et TEMP avec traceur rénal	87

Liste des abréviations

ECG	électrocardiogramme
IRM	imagerie par résonance magnétique
LMH	largeur à mi hauteur
microCT	micro tomodensitométrie aux rayons X
microPET	micro tomographie par émission de positons
RMN	résonance magnétique nucléaire
S/B	rapport signal à bruit
T_1	constante de relaxation longitudinale ou <i>spin-réseau</i>
T_2	constante de relaxation transversale vraie ou <i>spin-spin</i>
T_2^*	constante de relaxation transversale apparente
TEMP	tomographie d'émission mono photonique
TEP	tomographie par émission de positons
TTL	niveau logique transistor - transistor

Introduction

Au cours des dernières années, les outils de *phénotypage* permettant une caractérisation morphologique et fonctionnelle des individus et permettant – plus largement – de réaliser un diagnostic pré clinique, d’assurer le suivi dans le temps des pathologies et d’évaluer l’effet des thérapeutiques administrées, ont connu un développement constant. Les méthodes d’imagerie qui ont été adaptées de l’homme à l’animal et qui sont regroupées sous le terme d’*imagerie moléculaire* occupent une place de choix dans l’éventail des outils mis à la disposition du biologiste. Leur spécificité, leur reproductibilité et surtout le caractère peu invasif de leurs explorations ont largement contribué à leur essor.

L’imagerie par résonance magnétique demande une infrastructure et des équipements lourds à mettre en place. L’instrumentation nécessaire à sa mise en oeuvre est complexe et est généralement issue d’un développement très spécifique. Nous avons choisi de développer – autour d’une installation à bas champ magnétique – nos propres instruments de mesure d’une part pour qu’ils répondent parfaitement à nos besoins de biologistes pour l’imagerie du petit animal et d’autre part pour nous permettre d’utiliser ces outils au sein d’une même plateforme unique d’imagerie moléculaire, à proximité immédiate des autres modalités d’imagerie. Nous avons développé, autour d’une électronique de mesure généraliste, des méthodes de numérisation précoce du signal RMN, puis nous avons appliqué ces méthodes à l’acquisition de données IRM pour le petit animal et enfin, nous avons intégré nos outils à une chaîne d’imagerie multimodale pour le phénotypage du petit animal *in vivo*.

Chapitre 1

Position du problème et état de l'art technologique en imagerie multimodale du petit animal

1.1 Rôle de l'imagerie *in vivo* du petit animal dans le post génomique

Le concept d'*imagerie moléculaire* pour le petit animal a été avancé il y a plus d'une décennie pour fédérer des techniques d'imagerie fonctionnelle faisant appel à des modalités physiques différentes. Le mariage récent des techniques d'imagerie utilisées en routine clinique chez l'homme avec les disciplines de la biologie moléculaire et surtout les récentes avancées technologiques permettant leur application à l'échelle de l'animal de laboratoire ont achevé l'extension très large du champ d'application de l'imagerie moléculaire [1].

Les explorations à l'échelle du gène, de la protéine et de la cellule doivent conduire plus généralement à une caractérisation plus globale du fonctionnement et des interactions de l'organe et de l'organisme de l'animal normal et pathologique. Les techniques d'imagerie *in vivo* qui sont actuellement utilisées sont par nature peu invasives et leur application au petit animal permettent l'étude de ces caractères morphologiques et fonctionnels dans des conditions physiologiques permettant dans le même temps un suivi longitudinal d'une même cohorte d'animaux [2–4]. L'information *fonctionnelle* est obtenue par détection de signaux provenant d'une *sonde* ou d'une *molécule cible* endogène ou injectée sous forme de *traceur* marqué. Les interactions et le devenir de la molécule cible sont suivis au cours du temps à l'échelle de l'animal par imagerie [5].

Les études par imagerie moléculaire sont menées dans le cadre de l'étude du génome et de son expression. *Pomper* avance une définition pour le terme d'imagerie moléculaire comme regroupant un ensemble de techniques permettant de localiser par le biais de sondes marquées des sites clé du génome, de quantifier l'expression génique, d'étudier les processus cellulaires dans leur micro environnement, de développer de nouvelles techniques d'imagerie, de développer de nouvelles molécules et permettant de promouvoir une approche interdisciplinaire [1]. *Budinger et coll.* soulignent le gain d'efficacité et de précision statistique obtenu pour les études faisant appel aux techniques d'imagerie *in vivo* non invasives pour le petit animal dans le cadre du suivi longitudinal par rapport aux méthodes classiques de *phénotypage* et d'étude des animaux transgènes [6].

Les agents de contraste, les traceurs et les sondes disponibles rendent accessible un large champ de paramètres physiologiques pour le petit animal ;

- débit sanguin, perfusion, métabolisme, interactions protéiques enzymes/récepteurs sont quantifiés grâce à des sondes radioactives localisées *in vivo* par scintigraphie mono et bi photonique
- la micro perfusion et l'étude de la micro vascularisation sont accessibles à l'aide de techniques échographiques et d'injection de contraste sous forme de micro bulles
- le suivi et la mesure des concentrations régionales de métabolites endogènes, la localisation d'une activation cérébrale et la mesure de la diffusion le long d'un faisceau de fibres sont permis par mesures spectroscopique, fonctionnelle, et imagerie par résonance magnétique nucléaire avec ou sans injection d'agents de contraste ou de molécules marquées [7–10]
- au niveau du gène, l'expression est quantifiée par la détection *in vivo* de sondes fluorescentes ou radioactives [11]

Les principes physiques différents qui sous-tendent la détection et la localisation *in vivo* des sondes expliquent aussi les différences de sensibilité [7], et la complémentarité de ces techniques d'imagerie [12]. La thérapie génique et son application à des modèles animaux illustrent cette complémentarité ; le *phénotypage* ou la recherche d'une caractéristique donnée pour une population, le suivi de la thérapeutique génique transfectée et son expression au niveau cellulaire sont permis par imagerie moléculaire. Ainsi, *Lewis et coll.* imaginent la sélection préalable par imagerie morphologique d'animaux ayant développé une tumeur puis le suivi longitudinal aux différentes étapes du traitement de ces sujets sélectionnés [13]. A un stade beaucoup plus précoce et à l'échelle du gène, l'administration de la thérapeutique transgène et le suivi des étapes précoces de son intégration au sein de la cellule peuvent déjà être contrôlés par des sondes marquées [14]. Enfin, l'expression du gène peut être quantifiée à l'échelle macroscopique soit par le biais d'une modification d'un caractère morphologique apprécié par imagerie, soit par le biais d'une interaction ligand/récepteur marqué visible *in vivo* par exemple par imagerie par résonance magnétique [15].

1.2 Résolutions spatiale, temporelle et sensibilités des techniques d'imagerie moléculaire

Tsien est le premier à proposer une représentation sous forme de matrice à n dimensions des différentes techniques d'imagerie *in et ex vivo* [16]. Ainsi, chaque modalité d'imagerie peut être caractérisée par rapport aux autres en fonction de sa résolution spatiale, de sa résolution temporelle, de la durée d'observation qu'elle permet, de sa sensibilité relative et probablement aussi en fonction du contraste offert. *Meikle et coll.* ont repris et développé ce concept de représentation des modalités d'imagerie (fig. 1.1 et fig. 1.2) selon deux axes [5].

Résolution spatiale

La résolution spatiale d'une modalité d'imagerie peut se définir de manière qualitative comme la netteté ou la qualité visuelle offerte pour l'identification d'une forme ou d'une structure sur une image. En pratique, la matrice image discrète est obtenue après acquisition du signal par le capteur, numérisation et reconstruction tomographique, transformée de Fourier ou tout simplement par affichage direct des informations en provenance de la chaîne de détection. Le constituant de base de l'image est le *pixel* ; l'ensemble des pixels est disposé selon une matrice à deux dimensions pour laquelle l'intensité de chaque pixel code pour la grandeur physique mesurée au sein du *voxel* correspondant de l'objet.

Il faut distinguer d'une part la *résolution par pixel* obtenue au niveau de la matrice image et liée à la méthode de traitement et de reconstruction et d'autre part la *résolution spatiale* liée aux limites physiques de l'appareil de mesure ;

1. la *résolution par pixel* correspond à une grandeur planaire géométrique ; c'est le rapport des dimensions du champ de vue et du nombre de pixels. Il donne la taille effective de chaque pixel de la matrice image et est défini uniquement par les paramètres de reconstruction employés
2. la *résolution spatiale* par contre tient compte des limites physiques liées au principe de détection et de mesure, elle intègre les erreurs de positionnement et de reconstruction de l'ensemble de la chaîne de mesure [17]

Pour une modalité d'imagerie donnée, la résolution spatiale pourrait être définie soit comme la distance minimale séparant deux structures adjacentes de l'objet nécessaire à leur distinction sur l'image correspondante, soit comme la taille minimale d'une structure de l'objet qu'il est possible de distinguer au travers de la chaîne de mesure. La résolution spatiale d'un appareil d'imagerie est exclusivement issue d'une mesure à partir d'un *fantôme de résolution* ; elle seule détermine quantitativement le pouvoir de séparation spatiale des structures

de l'objet sur l'image.

Résolution temporelle, durée d'observation physique et biologique

La mesure de paramètres fonctionnels est liée au suivi *in vivo* des cinétiques de bio-distribution et d'élimination de traceurs et de métabolites endogènes chez l'animal. La durée de la mesure, la demi-vie du traceur et la période d'observation doivent permettre l'exploration de l'ensemble des points de la courbe d'élimination ou de captation.

On peut définir la *résolution temporelle* d'une modalité d'imagerie en fonction de la durée minimale nécessaire à la mesure de la répartition spatiale et à la quantification du traceur ou de la molécule d'intérêt au niveau du volume de l'animal. Cette grandeur est directement liée à la *sensibilité* de l'appareil de mesure et à la quantité de signal disponible. En pratique, la résolution temporelle correspond à l'inverse de la *durée d'acquisition* d'une image ou d'une série d'images.

Sondes et traceurs qui sont administrés au petit animal sont progressivement éliminés limitant ainsi la période durant laquelle ils peuvent être détectés. La *demi-vie physique* de la sonde ou du traceur marqué correspond en pratique pour les méthodes isotopiques à la demi-vie du radioélément utilisé pour le marquage. Ainsi, les traceurs utilisés pour la tomographie par émission de positons ont une demi-vie courte qui limite leur utilisation aux mesures de paramètres physiologiques ayant des cinétiques rapides inférieures à quelques heures. La *demi-vie biologique* d'une molécule marquée tient compte de son élimination biologique par les voies naturelles du catabolisme. Demi-vies physique et biologique définissent pour un métabolisme et une molécule cible donnés une *durée d'observation* biologique maximale au delà de laquelle la concentration de la molécule cible est insuffisante *in vivo* pour permettre sa localisation par l'appareil d'imagerie.

Sensibilité et contraste des techniques d'imagerie

La *sensibilité* est généralement exprimée comme une concentration molaire de la sonde moléculaire employée chez l'animal (fig. 1.1 et fig. 1.2). Elle traduit, pour une modalité d'imagerie donnée, sa capacité à détecter un *voxel cible* accumulant le traceur au sein de l'animal *in vivo* et en présence du bruit de fond inhérent à la technique de détection. La sensibilité est directement liée au rendement de comptage et de détection des capteurs de l'appareil d'imagerie et à la quantité de signal endogène ou ajouté à l'animal.

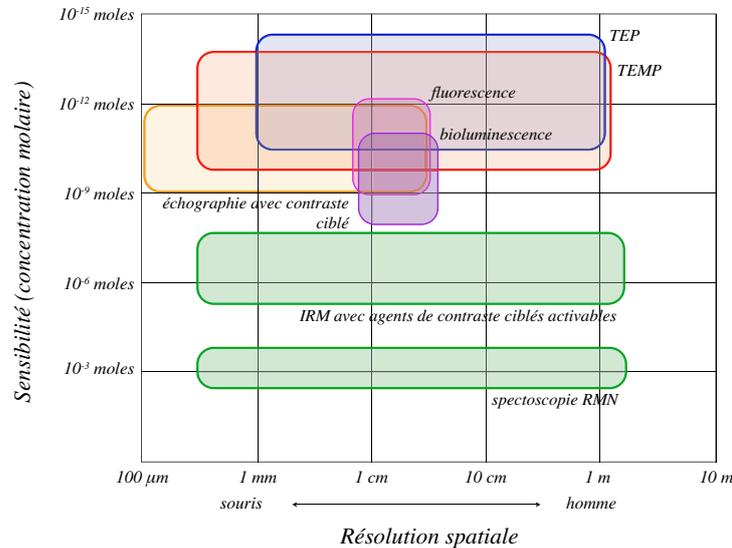


FIG. 1.1: Matrice des techniques d'imagerie moléculaire in vivo (d'après Meikle, Kench, Kassiou et Banati [5]). Les techniques d'imagerie sont disposées sur les deux axes en fonction de leur sensibilité et des résolutions spatiales propres à chaque technique. La sensibilité est exprimée en concentration molaire de la sonde (agent de contraste spécifique d'une cible, traceur endogène ou exogène marqué); elle traduit la concentration minimale requise in vivo pour l'imagerie.

Le *contraste* obtenu au niveau de l'image est généralement défini comme la différence d'intensité de deux pixels de l'image correspondant à deux structures différentes de l'objet. Plus généralement, on utilise la notion de *rapport signal à bruit* pour caractériser l'image. La *sensibilité* d'une modalité d'imagerie peut alors être définie comme l'inverse de la concentration de la molécule à l'origine du signal nécessaire à l'obtention d'une image caractérisée par un rapport signal à bruit donné et pour un temps d'acquisition donné.

1.3 État de l'art des ressources en imagerie du petit animal

La figure 1.1 reprise d'après les travaux de Meikle et coll. [5] reprend les principales techniques d'imagerie moléculaire disponibles pour le petit animal et les dispose en fonction de leur résolutions spatiales respectives et de leur sensibilité.

Les techniques isotopiques tomographiques par émission mono photonique et émission de positons sont caractérisées par une grande *sensibilité* de détection de l'ordre de la picomole et

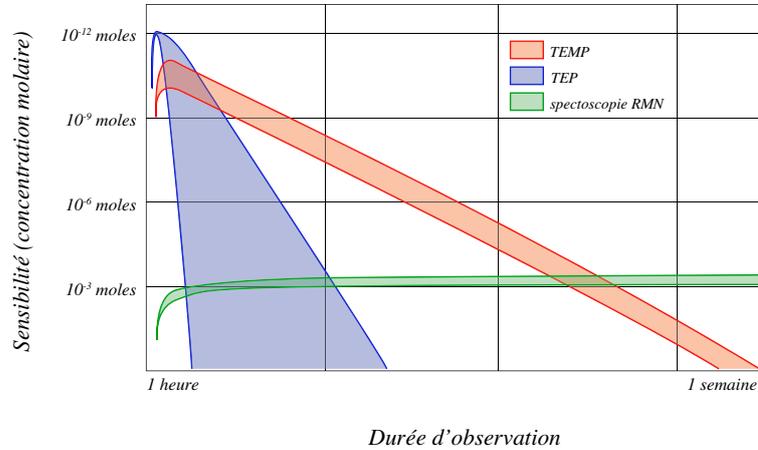


FIG. 1.2: Sensibilité relative et échelles d'observation et de suivi usuelles des métabolites endogènes et traceurs injectés pour les techniques d'imagerie scintigraphiques par tomographie d'émission mono photonique (TEMP) et par tomographie d'émission de positons (TEP) et spectroscopique par résonance magnétique nucléaire *in vivo* du petit animal (d'après Meikle, Kench, Kassiou et Banati [5]).

par la grande variété des traceurs disponibles permettant le marquage d'anticorps spécifiques, de protéines et nombre d'autres ligands endogènes. Le développement d'appareils dédiés à l'imagerie du petit animal et mettant en oeuvre des techniques de collimation sténopée simple ou multi-trous ont permis de préserver cette sensibilité [5] des modalités de tomographie par émission mono photonique (TEMP) tout en obtenant des *résolutions spatiales* isotropes *in vivo* infra-millimétriques [17]. De même, les techniques d'imagerie tomographique par émission de positons (TEP) à partir d'appareils dédiés permettent d'atteindre des *résolutions spatiales* isotropes proches du millimètre [18].

Par contre, la *résolution temporelle* pour la tomographie est mauvaise avec des durées d'acquisition TEP et TEMP de l'ordre de quelques minutes à quelques dizaines de minutes pour le petit animal, mais les *durées d'observation* possibles peuvent être étendues (fig. 1.2) permettant ainsi l'analyse de phénomènes biologiques à cinétique plus lente. Les *demi-vies physiques* restent relativement courtes pour les traceurs TEP marqués à l' ^{15}O (2 minutes), au ^{11}C (20 minutes) et au ^{18}F (120 minutes) par rapport aux traceurs TEMP marqués à l' ^{131}I (8 jours) ou l' ^{125}I (59 jours) particulièrement utilisés pour l'étude des processus biologiques à cinétique d'élimination lente.

La synchronisation électro-cardiographique ou respiratoire des acquisitions tomo-scintigraphiques permet dans le cas particulier de l'étude des cinétiques périodiques cardiaques ou respiratoires d'améliorer considérablement cette *résolution temporelle*. Les durées d'acquisitions

des études synchronisées sont sensiblement identiques, mais le découpage périodique et répété du cycle biologique tout au long de l'acquisition du signal permet par exemple d'apprécier une cinétique cardiaque avec une résolution temporelle de l'ordre de la vingtaine de millisecondes [19].

Dans le cas d'études dynamiques d'une cinétique de captation ou d'élimination radioactive, le protocole d'acquisition implique souvent le suivi longitudinal du même animal sur une période d'observation donnée. L'animal doit être maintenu dans un environnement contrôlé soumis aux règles de la radioprotection pendant toute la durée des procédures d'imagerie ; l'élimination des déchets organiques et des isotopes non injectés nécessite de fait une infrastructure lourde garantissant le respect strict de ces règles de radioprotection.

Les techniques échographiques adaptées au petit animal font quant à elles appel à des transducteurs ultrasonores de taille réduite et fonctionnant à haute fréquence, typiquement entre 20 MHz et 60 MHz. Les images bi-dimensionnelles sont obtenues à une cadence élevée de plusieurs dizaines d'images par seconde d'où une excellente *résolution temporelle*. La *durée d'observation* n'est pas limitée dans le cas de l'imagerie morphologique, mais l'utilisation d'un contraste sous forme de micro bulles réduit la plage d'observation à la durée de vie de l'agent de contraste vasculaire. Les micro bulles d'air ou de perfluorocarbone sont entourées d'une coque de polymères ; elles permettent d'améliorer la *sensibilité* de détection pour l'étude échographique (fig. 1.1). Les agents de contraste vasculaire sont utilisés pour l'étude de la micro circulation et la quantification du débit sanguin micro vasculaire, l'angiogénèse tumorale [20] ; ils peuvent aussi être couplés à des molécules d'adhésion pour en faire des traceurs spécifiques [21] et peuvent être utilisés pour l'imagerie harmonique. La *résolution spatiale* est inférieure à 100 μm et permet des études morphologiques fines y compris chez l'embryon de souris [22].

L'imagerie optique fait appel soit à des mesures de transmission et d'absorption directe de la lumière par l'animal pour différentes longueurs d'onde, soit à la détection d'une lumière secondaire de fluorescence. Les limites d'utilisation de ces méthodes optiques sont liées à la diffusion et à l'absorption rapide de la lumière par les tissus ce qui limite les épaisseurs explorées à quelques millimètres. Les techniques d'imagerie par tomographie de cohérence optique permettent d'atteindre des *résolutions spatiales* de l'ordre du micromètre sur une profondeur limitée à 2 ou 3 millimètres [23] avec une haute *résolution temporelle* pour l'imagerie en temps réel. Le contraste est obtenu par les différences d'absorption de la lumière au niveau des tissus ; des sondes optiques majorant cette absorption peuvent être ajoutées au tissu agissant comme des agents de contraste externes. La détection de sondes fluorescentes couplées à des gènes rapporteurs ajoutés à l'animal nécessite une excitation préalable de l'agent fluorescent à l'aide de photons dans le proche infra-rouge et la détection externe des photons de fluorescence émis par une caméra sensible aux longueurs d'onde utilisées ; la

pénétration de ces photons d'excitation et des photons de fluorescence ne peut se faire que sur quelques centimètres [24]. La *résolution spatiale* est de l'ordre de la dizaine de millimètres (fig. 1.1). L'excitation localisée et la détection microscopique confocale de fluorescence permettent d'améliorer cette *sensibilité*, la *résolution spatiale* et la profondeur de pénétration.

La micro tomographie par rayons X adaptée au petit animal reste pour beaucoup d'auteurs un outil de choix pour le phénotypage des animaux ; la *résolution spatiale* est élevée – de 50 μm à 100 μm typiquement *in vivo*, la *résolution temporelle* est bonne avec des durées d'acquisition de l'ordre de la dizaine de minutes et la durée d'observation n'est pas limitée permettant ainsi de suivre au cours du temps, pour le même animal, l'évolution d'un volume tumoral par exemple [25]. Le contraste tissulaire peut être amélioré par l'utilisation d'agents de contraste iodés, mais leur spécificité reste insuffisante pour la mesure de paramètres fonctionnels chez l'animal *in vivo* [26].

Enfin, les techniques par résonance magnétique nucléaire peuvent être classées selon trois grandes catégories ;

1. l'**imagerie** par résonance magnétique largement employée pour les applications de phénotypage du petit animal. Les appareils IRM cliniques sont utilisés de façon occasionnelle avec des antennes et souvent des gradients de champ magnétique adaptés [27], mais les hautes *résolutions spatiales* requises pour l'étude des organes du rat et de la souris ne sont généralement obtenues qu'en utilisant des champs magnétiques intenses – typiquement de 2 à 14 tesla – bénéficiant d'un rapport signal à bruit plus élevé, un avantage compte tenu de la faible *sensibilité* pour des temps d'acquisition compatibles avec le maintien *in vivo* de l'animal [28–30]
2. l'imagerie couplée aux **agents paramagnétiques et super paramagnétiques** permet d'étendre la gamme des contrastes disponibles pour l'IRM. Le gadolinium, les nanoparticules d'oxyde de fer, le manganèse sont généralement utilisés comme agents de contraste vasculaire, mais ils peuvent aussi être associés à des molécules anticorps et agir comme des traceurs plus spécifiques [8–10]. D'autres techniques plus spécialisées permettent d'obtenir des images paramétriques, de diffusion, d'angiographie et de flux
3. les **techniques spectroscopiques** sont transposables au petit animal pour le suivi spécifique des concentrations de métabolites endogènes ; la très faible *sensibilité* de l'ordre de la millimole et la complexité de mise en oeuvre des mesures limitent son utilisation (fig. 1.1)

La *résolution temporelle* de la RMN reste faible y compris à haut champ compte tenu des temps d'acquisition longs de l'ordre de l'heure pour les acquisitions de microscopie RMN [31]. De plus, les contraintes liées au maintien – pour des durées importantes – de l'animal dans des conditions physiologiques et en limitant les mouvements volontaires sont renforcées par le peu d'espace disponible autour de l'animal au centre du tunnel de l'aimant

à haut champ et par la nécessité d'en éloigner tous les appareils susceptibles de perturber ou d'être perturbés par le champ intense [32]. Les *durées d'observation*, par contre, ne sont pas limitées pour les techniques spectroscopiques et pour l'imagerie (fig. 1.2). Le prix élevé des installations à haut champ et la complexité des mesures qui est liée à la fois au placement difficile de l'animal, aux réglages longs et spécialisés des éléments de la chaîne magnétique et au choix des techniques d'acquisition et de reconstruction du signal limitent grandement le débit des animaux susceptibles de bénéficier de ces techniques. Dans la pratique, la RMN reste un outil très spécialisé de seconde ligne dans l'arsenal du phénotypage du petit animal [33].

Les travaux que nous avons entrepris à bas-champ ont montré un intérêt de ces techniques *IRM* pour l'imagerie du petit animal [34] réduisant coûts et contraintes d'installation tout en permettant d'obtenir des images d'une *résolution spatiale* isotrope de l'ordre de $500 \mu\text{m}$ pour des temps d'acquisition de 40 minutes. Nous avons choisi de construire une console complète d'acquisition et de pilotage à partir de cartes industrielles et de l'intégrer à une installation RMN existante. Nous avons développé une interface simple correspondant parfaitement aux besoins du laboratoire pour les applications d'imagerie moléculaire. L'ensemble a été utilisé isolément pour l'imagerie du petit animal puis en complément de techniques scintigraphiques dans le cadre d'une imagerie multimodale.

Chapitre 2

Échantillonnage et acquisition du signal RMN : application à bas champ magnétique

Nous disposons au sein du laboratoire de deux systèmes d'imagerie par résonance magnétique ayant été développés initialement pour le poignet, la main et le doigt [35, 36]. Les étages radiofréquence et les commandes des gradients de champ magnétique sont sous le contrôle de deux consoles *SMIS MR 3330 et MR 3030 (MR Research Systems Ltd, Guildford, Royaume-Uni)* de 1991 et 1997 qui ont été adaptées à une utilisation à bas champ.

Le cahier des charges particulier requis pour une utilisation routinière de notre installation pour l'imagerie par résonance magnétique du petit animal rendait difficile l'utilisation de ces consoles du commerce par un biologiste non aguerri aux techniques de la RMN. Partant de ce constat, nous avons développé — à partir de cartes électroniques généralistes — un outil permettant de contrôler l'ensemble des étapes de l'acquisition RMN et offrant des possibilités simples d'interface avec les éléments de surveillance du petit animal que nous utilisons. Nous avons mis en oeuvre des techniques d'*échantillonnage direct* sans démodulation préalable selon une technique *passe-bande* [37–42] puis développé les étapes de traitement numérique du signal acquis pour réaliser un ensemble complet d'imagerie doté d'une interface plus aisément accessible au biologiste.

2.1 Échantillonnage du signal RMN

2.1.1 Nature du signal RMN échantillonné

La fréquence de travail des spectromètres RMN est directement dictée par l'intensité du champ magnétique statique B_0 selon la relation de *Larmor* (eq. 2.1). Dans le cas de la RMN du proton, elle s'échelonne typiquement dans le domaine des radio-fréquences de la centaine de kilo-hertz pour les applications à bas champ jusqu'au giga-hertz pour les spectromètres à ultra-haut champ de 21 tesla actuellement commercialisés.

$$\omega_0 = 2\pi \cdot \nu_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (2.1)$$

ω_0 : pulsation de Larmor

ν_0 : fréquence de Larmor ou fréquence de résonance

γ : rapport gyromagnétique

B_0 : intensité du champ magnétique statique

La cinétique de décroissance exponentielle du signal RMN, les déplacements chimiques et l'utilisation de gradients de champ magnétique vont avoir pour effet une dispersion des fréquences de résonance des différents noyaux autour de la valeur ν_0 . On définit la bande passante $\Delta\nu$ d'un signal RMN comme le différentiel entre la fréquence la plus élevée et la fréquence la plus basse lors de l'acquisition. Les bandes passantes $\Delta\nu$ que nous avons calculées et mesurées pour les applications de spectroscopie et d'imagerie restent toutefois très petites par rapport à la *fréquence porteuse* ν_0 liée au champ B_0 – d'où le qualificatif de *passé-bande* pour les signaux mesurés dans le cadre des applications RMN.

Signal RMN de précession libre

Le *signal de précession libre* ou *free induction decay* (fig. 2.1) obtenu aux bornes de l'antenne radiofréquence après application d'une impulsion à la fréquence de Larmor correspond à la rotation de la composante transverse \vec{M}_{xy} du vecteur aimantation \vec{M}_0 dans le plan Oxy .

Le signal recueilli après amplification est de type sinusoïdal de pulsation ω_{sig} . La décroissance de son amplitude est liée aux phénomènes de déphasage des spins dans le plan transverse et au retour progressif à l'équilibre du vecteur aimantation \vec{M}_0 . L'amplitude de la composante M_{xy} du plan est donnée par la relation de *Bloch* (eq. 2.2) où apparaît la constante

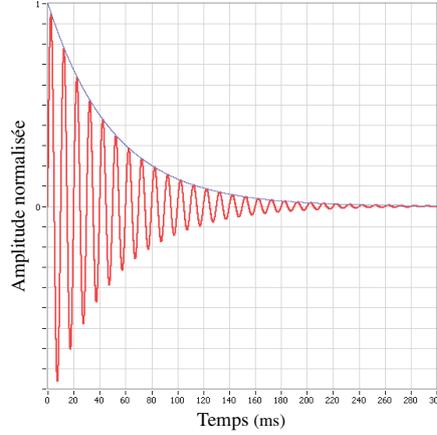


FIG. 2.1: Exemple d'un signal de précession libre obtenu aux bornes de l'antenne radiofréquence après application d'une impulsion de bascule. Le signal présenté ici est simulé avec une fréquence $\nu_0 = 100 \text{ Hz}$ et une fréquence d'échantillonnage de 10 kHz . La décroissance ou *amortissement* suit une loi mono-exponentielle avec une constante de temps $T_2^* = 50 \text{ ms}$.

de temps de *relaxation transverse* T_2^* . Cette constante T_2^* est en pratique très inférieure à la constante T_2 de *décroissance transverse vraie* qui ne tient pas compte des hétérogénéités du champs B_0 et du déphasage rapide des spins dans le plan. Le signal s_t recueilli par l'antenne est une sinusoïde de pulsation $\omega_{sig.}$ amortie par l'exponentielle décroissante (eq. 2.3) qui correspond au module du vecteur \vec{M}_{xy} dans le repère fixe du laboratoire et dont l'amplitude décroît progressivement ;

$$M_{xy\ t} = M_0 \cdot e^{-\frac{t}{T_2^*}} \quad (2.2)$$

$$s_t = M_{xy\ t} \cdot \sin(\omega_{sig.} \cdot t) \quad (2.3)$$

Dans le domaine de Fourier, le signal s_t se traduira par une fonction S_ω que l'on peut écrire (eq. 2.4) comme une convolution de la fonction transformée $\widehat{M}_{xy\omega}$ et d'une fonction de *Dirac* centrée sur $\omega_{sig.}$ correspondant à la sinusoïde $\omega_{sig.}$.

$$S_\omega = \int_{-\infty}^{+\infty} s_t \cdot e^{-i\omega t} \cdot dt = \widehat{M}_{xy\omega} \otimes \underbrace{\int_{-\infty}^{+\infty} \sin(\omega_{sig.} \cdot t) \cdot e^{-i\omega t} \cdot dt}_{\text{fct. de Dirac } \delta_{\omega_{sig.}}} \quad (2.4)$$

La convolution d'une fonction de *Lorentz*, $\widehat{M}_{xy\omega}$ avec une fonction de *Dirac* centrée sur

$\omega_{sig.}$ aboutit à une fonction de *Lorentz* S_ω centrée sur $\omega_{sig.}$ (eq. 2.5).

$$S_\omega = \frac{T_2^*}{2\pi^2} \cdot \frac{1}{\left(\frac{1}{2} \cdot \frac{T_2^*}{\pi}\right)^2 + (\omega - \omega_{sig.})^2} \quad (2.5)$$

La largeur à mi-hauteur LMH_ν de cette fonction correspond à l'inverse de la constante de temps T_2^* (eq. 2.6). Bande passante $\Delta\nu$ et largeur à mi-hauteur du signal RMN ne sont donc pas directement liées à l'intensité du champ statique B_0 , mais sont surtout fonction de son homogénéité sur l'ensemble du champ de l'antenne.

$$LMH_\nu = \frac{LMH_\omega}{2\pi} = \frac{1}{T_2^*} \quad (2.6)$$

Dans le cas du signal de précession libre simulé de la figure 2.1, les valeurs pour la fréquence de *Larmor* et la constante de décroissance sont $\nu_0 = 100 \text{ Hz}$ et $T_2^* = 50 \text{ ms}$. Le calcul de la largeur à mi-hauteur dans le domaine de Fourier retrouve une valeur de $LMH_\nu = 20 \text{ Hz}$ pour un signal centré autour de 100 Hz .

L'acquisition de signaux sur notre installation à $0,1 \text{ T}$ nous a permis de mesurer effectivement la bande passante et la largeur à mi hauteur des signaux obtenus à $4,26 \text{ MHz}$. La figure 2.2 représente dans le domaine temporel le signal de *précession libre* et dans le domaine fréquentiel ou *domaine de Fourier* le spectre en fréquence correspondant. La caractérisation du pic retrouvé sur le spectre en fréquence donne des valeurs $LMH_\nu = 27 \text{ Hz}$ et $T_2^* = 37 \text{ ms}$ pour la largeur à mi hauteur et la constante de décroissance respectivement.

Spectroscopie et déplacements chimiques

Considérant un ensemble de noyaux de la même espèce – le *proton* dans le cas de l'imagerie RMN, les fréquences de résonance observées vont sensiblement varier autour de la fréquence de *Larmor* en fonction des couplages et interactions nucléaires existant entre noyaux de voisinage immédiat. Ce phénomène de *déplacement chimique* est responsable d'une dispersion des fréquences autour de ν_0 et d'un élargissement de la bande passante $\Delta\nu$ initiale du signal RMN.

$$\delta \text{ (ppm)} = \frac{\Delta\nu}{\nu_0} \quad (2.7)$$

Le déplacement chimique δ est exprimé sous forme d'un rapport sans unité correspondant à une fraction de la fréquence de *Larmor* (eq. 2.7) ; il est habituellement exprimé en *ppm*. Le déplacement chimique est constant pour une molécule donnée et est utilisé pour l'étude des

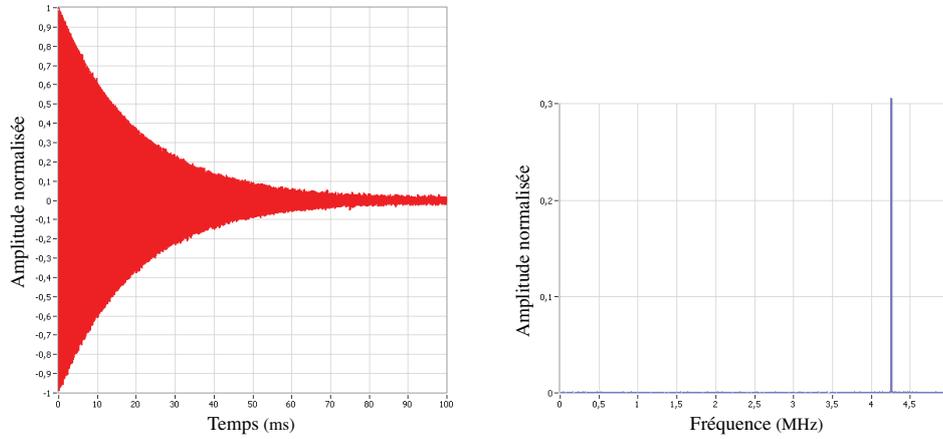


FIG. 2.2: Le *signal de précession libre* (partie gauche) est échantillonné à la sortie des préamplificateurs. Sa fréquence mesurée est de $4,26 \text{ MHz}$, la fréquence d'échantillonnage est de 10 MHz . La représentation en fréquence dans le *domaine de Fourier* (partie droite) retrouve un pic unique centré à $4,26 \text{ MHz}$. En dehors de la bande de fréquence correspondant au signal RMN, les amplitudes du signal acquis sont nulles conformément à la théorie.

groupements chimiques d'un échantillon biologique. L'élargissement de la bande passante $\Delta\nu$ est cette fois directement lié à l'intensité du champ magnétique statique B_0 (eq. 2.8) ;

$$\Delta\nu = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0 \cdot \delta \quad (2.8)$$

La tableau 2.1 regroupe différentes valeurs de bandes passantes du signal RMN que nous avons calculées pour des intensités croissantes de champ magnétique B_0 . Les valeurs maximales obtenues à haut champ et pour des déplacements chimiques importants restent petites en comparaison des fréquences porteuses.

A titre d'exemple, la figure 2.3 présente le spectre des deux pics caractéristiques des formes gazeuse et dissoute du ^{129}Xe . L'écart en fréquence entre les deux pics calculé (eq. 2.8) est de $\Delta\nu = 5,6 \text{ kHz}$ pour une fréquence de résonance calculée selon la relation de *Larmor* (eq. 2.1) de $\nu_0 = 27,8 \text{ MHz}$ à $2,35 \text{ T}$. La bande passante $\Delta\nu$ du signal RMN – qui tient compte de l'écart entre fréquences basses et hautes – reste très petite y compris pour ces déplacements chimiques importants par rapport à la *fréquence porteuse* ou fréquence de *Larmor*.

TAB. 2.1: Valeurs calculées des bandes passantes des signaux RMN liées aux déplacements chimiques δ selon différentes valeurs du champ B_0 .

	Référence	γ (MHz/T)	δ (ppm)	Δ_ν à 0,1T	Δ_ν à 2,35T	Δ_ν à 4,7T	Δ_ν à 11,7T
-CH ₂	¹ H	42,57	10	43Hz	1kHz	2kHz	5kHz
ATP	³¹ P	17,25	25	43Hz	1kHz	2kHz	5kHz
-CH ₂	¹³ CO	10,71	170	182Hz	4,3kHz	8,6kHz	21,4kHz
¹²⁹ Xe dis.	¹²⁹ Xe gaz	11,84	200	237Hz	5,6kHz	11,1kHz	27,7kHz

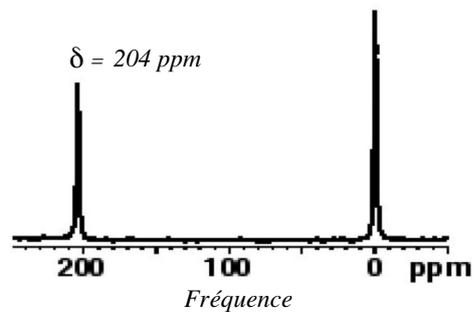


FIG. 2.3: Spectre caractéristique d'une solution de microbulles de ¹²⁹Xe à 2,35 T : après pompage optique et hyperpolarisation, le ¹²⁹Xe est mis en présence d'une solution d'Échovist (Laboratoire Guerbet, France) puis agité. Les deux pics sont caractéristiques de la forme gazeuse présente dans les micro bulles ($\delta = 0\text{ppm}$) et dissoute dans le solvant ($\delta = 204\text{ppm}$) [43].

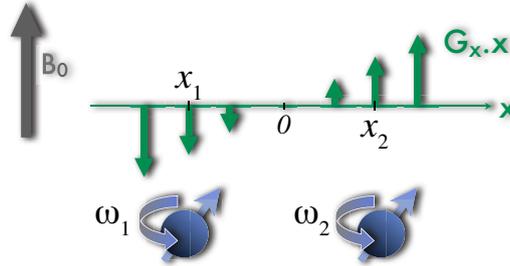


FIG. 2.4: L'application d'un gradient de champ magnétique lors de l'acquisition du signal RMN modifie les vitesses de précession le long de l'axe x . Les voxels situés aux positions x_1 et x_2 seront soumis à des champs magnétiques $B_0 + G_x \cdot x_1$ et $B_0 + G_x \cdot x_2$ différents, d'où des pulsations ω_1 et ω_2 différentes.

Imagerie par résonance magnétique

L'application durant la phase d'acquisition du signal RMN d'un *gradient* linéaire de champ magnétique selon un axe de l'espace va entraîner le long de cet axe un gradient linéaire des vitesses de précession. Les *voxels* situés aux positions extrêmes du champ de vue utilisé pour l'image seront soumis à des champs d'intensité différente et les vitesses de précession de leurs vecteurs aimantation respectifs seront sensiblement différentes permettant ainsi leur localisation spatiale.

La figure 2.4 illustre ce phénomène pour deux *voxels* situés en x_1 et x_2 le long de l'axe d'application du gradient G_x . La différence $\Delta\omega$ des pulsations ω_1 et ω_2 aux positions extrêmes correspond à la *bande passante* effective du signal RMN. Son calcul (eq. 2.11) montre que cette bande passante pour l'imagerie RMN est indépendante de la valeur du champ B_0 , mais est dictée uniquement par l'intensité du gradient de champ magnétique G_x et par l'étendue du champ de vue Δx [44].

$$\omega_1 = \gamma \cdot (B_0 + G_x \cdot x_1) \quad (2.9)$$

$$\omega_2 = \gamma \cdot (B_0 + G_x \cdot x_2) \quad (2.10)$$

$$\Delta\nu = \frac{\Delta\omega}{2\pi} = \frac{\omega_2 - \omega_1}{2\pi} = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot G_x \cdot \Delta x \quad (2.11)$$

Typiquement, si l'on considère un aimant d'imagerie pour l'homme avec un champ de vue corps entier $\Delta x = 1 \text{ m}$ et des gradients maximaux $G_x = 40 \text{ mT/m}$, on obtient une bande passante effective du signal $\Delta\nu = 270 \text{ kHz}$ – à comparer à la fréquence de résonance du proton $\nu_0 = 64 \text{ MHz}$ pour un champ de $1,5 \text{ T}$.

En pratique, la largeur de la bande passante $\Delta\nu$ d'un signal RMN est surtout liée à la

présence d'un gradient de champ magnétique dispersant les fréquences autour de ν_0 – les déplacements chimiques et les phénomènes de relaxation n'augmentent pas significativement $\Delta\nu$ dans le cas de l'imagerie. Les ordres de grandeur de $\Delta\nu$ habituellement rencontrés avec les systèmes d'imagerie sont au maximum de quelques centaines de kilohertz pour une fréquence de travail élevée dictée par la relation de *Larmor* (eq. 2.1) de plusieurs dizaines voire centaines de mégahertz.

2.1.2 Stratégies mises en oeuvre pour l'acquisition du signal RMN

Les contraintes qui pèsent sur la numérisation ou l'*échantillonnage* des signaux RMN sont directement liées à la valeur du champ statique B_0 et à la fréquence élevée imposée par la relation de *Larmor* (2.1). Le respect des principes énoncés par le *théorème de Nyquist-Shannon* [45] (eq. 2.12) pour l'échantillonnage des signaux RMN impose que la fréquence d'échantillonnage $\nu_{éch.}$ du spectromètre soit égale ou supérieure au double de la fréquence maximale $\nu_{max.}$ contenue dans ce signal, ce afin de convertir le signal RMN analogique sous une forme numérique sans perte d'information.

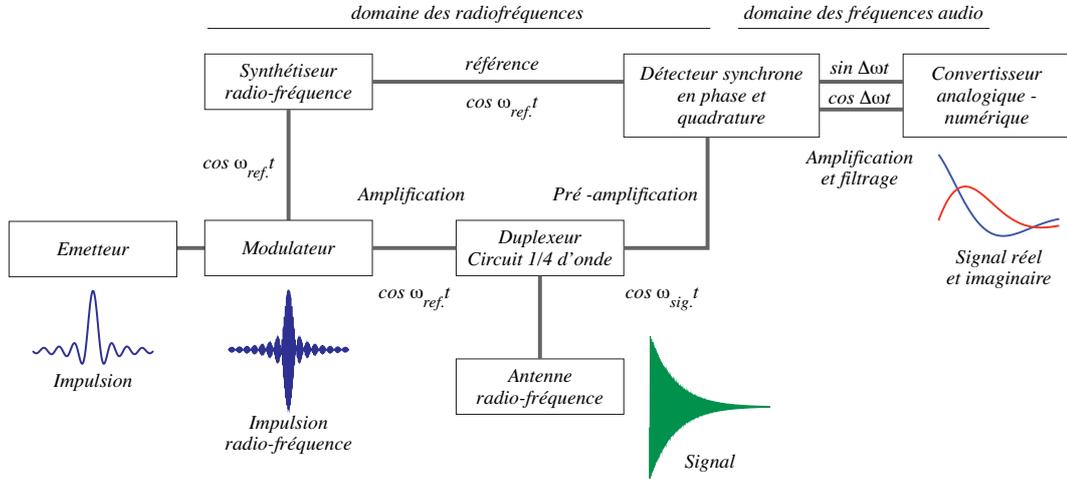
$$\frac{\nu_{éch.}}{2} \geq \nu_{max.} \quad (2.12)$$

Du fait des fréquences $\nu_{max.}$ très élevées, le respect strict des conditions de *Nyquist* est envisageable uniquement pour les appareils de spectroscopie et d'imagerie fonctionnant à bas et ultra-bas champs magnétiques. Dans les autres cas et selon les choix du constructeur et les dispositifs techniques mis en oeuvre, on distingue habituellement trois voies de traitement du signal RMN avant numérisation ;

1. la **détection homodyne** permettant une *démodulation* des signaux analogiques en provenance de la chaîne radiofréquence avant numérisation
2. la **détection hétérodyne** qui fait appel à une fréquence intermédiaire de travail pour les étapes de traitement analogique
3. l'**échantillonnage direct** après préamplification

Principe de fonctionnement d'un spectromètre analogique à détection homodyne

Le synthétiseur analogique radiofréquence délivre en continu un signal de référence à la pulsation $\omega_{ref.}$ aux autres étages analogiques du spectromètre (fig. 2.5). La modulation par l'enveloppe de l'étage d'émission permet de constituer l'*impulsion radiofréquence* proprement dite qui est amplifiée puis transmise à l'antenne via le *duplexeur*. Le signal résultant

FIG. 2.5: Principe de fonctionnement d'un spectromètre à *détection homodyne*.

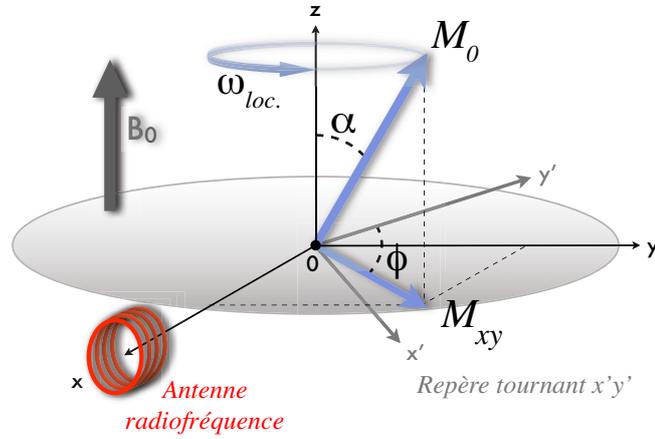
de la bascule du vecteur aimantation \vec{M} est capté par l'antenne puis dirigé vers les étages de réception du spectromètre.

Par convention, le *repère fixe* du laboratoire est défini selon Oxy et le *repère tournant* à la pulsation ω selon $Ox'y'$ (fig. 2.6). \vec{M}_0 est la composante initiale au repos du vecteur aimantation, α l'angle de bascule après impulsion et \vec{M}_{xy} la composante transverse de \vec{M}_0 . L'antenne radiofréquence est placée selon l'axe Ox , elle délivre un *champ oscillant* à la pulsation ω_{ref} avec une phase à l'origine ϕ . Le signal s_t recueilli par l'ensemble de la chaîne de réception correspond alors à la somme vectorielle des composantes $M_{x'}$ et $M_{y'}$ de la figure 2.6. L'équation 2.13 correspond à l'écriture de cette somme des deux composantes. L'équation 2.14 développe cette somme en y introduisant l'angle de bascule α , l'amplitude initiale $M_0 \cdot \sin \alpha$, la pulsation ω_{sig} , la phase à l'origine ϕ et la constante de décroissance exponentielle T_2^* ;

$$s_t = M_{x'} \cdot \cos \omega_{sig} \cdot t - M_{y'} \cdot \cos \omega_{sig} \cdot t \quad (2.13)$$

$$= M_0 \cdot \sin \alpha \cdot \sin \phi \cdot e^{-\frac{t}{T_2^*}} \cdot \cos \omega_{sig} \cdot t - M_0 \cdot \sin \alpha \cdot \cos \phi \cdot e^{-\frac{t}{T_2^*}} \cdot \cos \omega_{sig} \cdot t \quad (2.14)$$

La gamme des fréquences contenues dans le signal s_t correspond à la plage située autour de la fréquence de *Larmor* \pm la *bande passante* $\Delta\nu/2$ du signal RMN. Ces fréquences élevées ne peuvent être acquises directement par un *convertisseur analogique-numérique* et en pratique, les spectromètres RMN réalisent classiquement une étape préalable de *démodulation* avant échantillonnage. Cette opération permet une transposition de la gamme des fréquences du signal depuis ν_{sig} vers zéro.

FIG. 2.6: Bascule du vecteur aimantation \vec{M} – conventions d'écriture.

Le signal s_t et le signal de référence ω_{ref} en provenance du *synthétiseur radiofréquence* sont intégrés au *détecteur synchrone en phase et en quadrature* (fig. 2.5 et fig. 2.7). La modulation de s_t par le signal de référence $\cos \omega_{ref} t$ et le signal en quadrature $\cos(\omega_{ref} + \frac{\pi}{2})t = -\sin \omega_{ref} t$ permet d'obtenir les signaux *réel* et *imaginaire* à basse fréquence après filtrage (fig. 2.7).

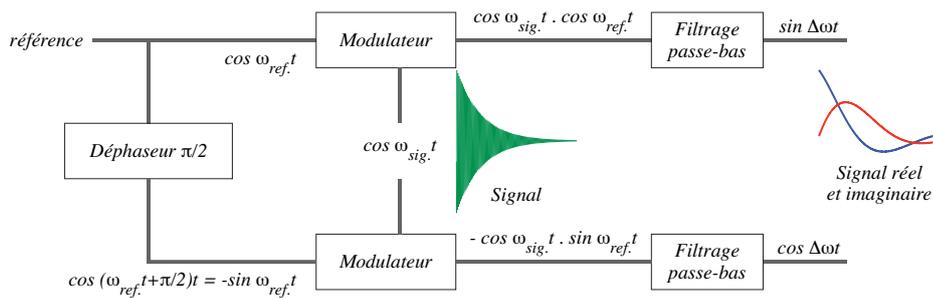


FIG. 2.7: Détecteur synchrone en phase et quadrature.

Le diagramme 2.7 permet de suivre les étapes de traitement analogique du signal. Dans

un premier temps, s_t est multiplié par $\cos \omega_{ref}.t$ et $-\sin \omega_{ref}.t$ (eq. 2.15) ;

$$\left\{ \begin{array}{l} s_t.\cos \omega_{ref}.t = M_0.\sin \alpha.\sin \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\cos \omega_{sig}.t.\cos \omega_{ref}.t \\ \quad \quad \quad \quad \quad - M_0.\sin \alpha.\cos \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\cos \omega_{sig}.t.\cos \omega_{ref}.t \\ -s_t.\sin \omega_{ref}.t = -M_0.\sin \alpha.\sin \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\cos \omega_{sig}.t.\sin \omega_{ref}.t \\ \quad \quad \quad \quad \quad + M_0.\sin \alpha.\cos \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\cos \omega_{sig}.t.\sin \omega_{ref}.t \end{array} \right. \quad (2.15)$$

En appliquant les relations de linéarisation trigonométriques, les deux composantes du signal en quadrature peuvent être exprimées en fonction de $\omega_{sig.} + \omega_{ref.}$ et $\omega_{sig.} - \omega_{ref.}$ (eq. 2.16). On pose $\Delta\omega = \omega_{sig.} - \omega_{ref.}$, d'où ;

$$\left\{ \begin{array}{l} = \frac{M_0}{2}.\sin \alpha.\sin \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\left[\cos (\omega_{sig.} + \omega_{ref.})t + \underbrace{\cos (\omega_{sig.} - \omega_{ref.})t}_{\Delta\omega} \right] \\ + \frac{M_0}{2}.\sin \alpha.\cos \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\left[\sin (\omega_{sig.} + \omega_{ref.})t + \underbrace{\sin (\omega_{sig.} - \omega_{ref.})t}_{\Delta\omega} \right] \\ = \frac{M_0}{2}.\sin \alpha.\sin \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\left[\underbrace{\sin (\omega_{sig.} - \omega_{ref.})t}_{\Delta\omega} - \sin (\omega_{sig.} + \omega_{ref.})t \right] \\ + \frac{M_0}{2}.\sin \alpha.\cos \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\left[\underbrace{\cos (\omega_{sig.} - \omega_{ref.})t}_{\Delta\omega} - \cos (\omega_{sig.} + \omega_{ref.})t \right] \end{array} \right. \quad (2.16)$$

L'étage de *filtrage passe bas* du *détecteur en phase et en quadrature* permet d'éliminer les composantes à haute fréquence $\omega_{sig.} + \omega_{ref.}$ des signaux modulés et de ne conserver qu'une composante à basse fréquence $\Delta\omega$ (eq. 2.17) ;

$$\left\{ \begin{array}{l} = \frac{M_0}{2}.\sin \alpha.\sin \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\cos \Delta\omega t + \frac{M_0}{2}.\sin \alpha.\cos \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\sin \Delta\omega t \\ = \frac{M_0}{2}.\sin \alpha.\sin \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\sin \Delta\omega t + \frac{M_0}{2}.\sin \alpha.\cos \phi.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\cos \Delta\omega t \end{array} \right. \quad (2.17)$$

Par convention, l'impulsion radiofréquence est appliquée selon Ox' dans le *repère tournant* ce qui revient à dire que la phase ϕ à l'origine de l'impulsion est nulle — d'où (eq. 2.18) ;

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{M_0}{2}.\sin \alpha.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\sin \Delta\omega t & \text{signal réel} \\ \frac{M_0}{2}.\sin \alpha.e^{-\frac{t}{T_2^*}}.\cos \Delta\omega t & \text{signal imaginaire} \end{array} \right. \quad (2.18)$$

Enfin, lorsque les conditions de *résonance* sont remplies (eq. 2.19),

$$\Delta\omega = \omega_{sig.} - \omega_{ref.} = 0$$

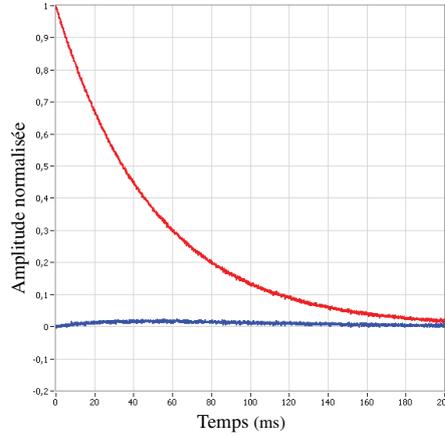


FIG. 2.8: Signal de précession libre démodulé. Les signaux sont acquis à $0,1 T$ avec une fréquence d'échantillonnage $\nu_{ech.} = 10 MHz$. Les conditions de *résonance* sont remplies avec une composante réelle nulle et une composante imaginaire présentant une décroissance exponentielle selon T_2^* .

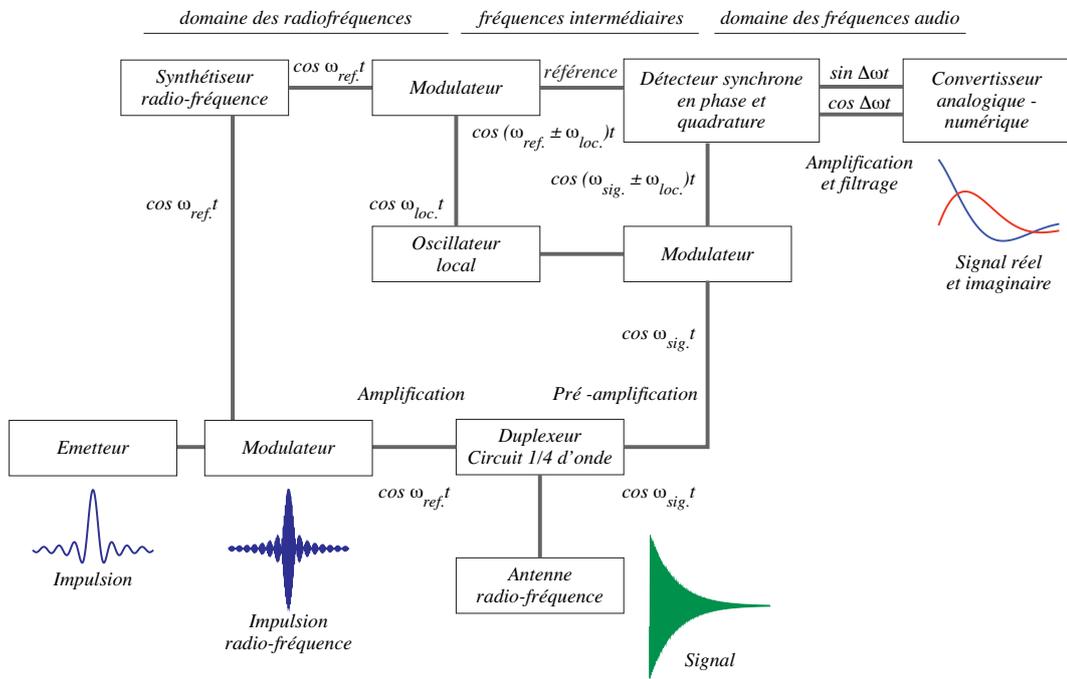
La composante réelle du signal à la sortie du *détecteur synchrone en phase et en quadrature* est nulle et la composante imaginaire décroît en T_2^* (fig. 2.8). Ces signaux sont amplifiés de façon à couvrir toute la dynamique du *convertisseur analogique-numérique* puis sont échantillonnés à la fréquence $\nu_{ech.}$. Typiquement, cette fréquence de quelques dizaines de kilohertz reste dans le domaine des fréquences audio – inférieure à $20 kHz$.

$$\begin{cases} 0 & \text{signal réel} \\ \frac{M_0}{2} \cdot \sin \alpha \cdot e^{-\frac{t}{T_2^*}} & \text{signal imaginaire} \end{cases} \quad (2.19)$$

Principe de fonctionnement d'un spectromètre à détection hétérodyne

Le détecteur reprend les principales étapes décrites pour la *détection homodyne* en faisant intervenir un *oscillateur local* $\omega_{loc.}$. L'utilisation – pour les étages analogiques de traitement du signal RMN – d'une fréquence de travail intermédiaire constante pour tous les spectromètres RMN permet leur utilisation à différentes valeurs du champ B_0 . La fréquence intermédiaire de travail fixée par l'oscillateur local est typiquement d'une dizaine de mégahertz, toutes les étapes de traitement du signal au niveau des étages intermédiaires analogiques se feront à cette fréquence fixe quelque soit la valeur de la fréquence de *Larmor* ν_0 .

Les signaux de référence en $\omega_{ref.}$ et en provenance de la chaîne de réception en $\omega_{sig.}$ sont

FIG. 2.9: Principe de fonctionnement d'un spectromètre à détection *hétérodyne*.

combinés au travers de modulateurs à un signal local ω_{loc} . (fig. 2.9). Les deux signaux de fréquence intermédiaire en $\omega_{ref} \pm \omega_{loc}$. et $\omega_{sig} \pm \omega_{loc}$. suivent ensuite la voie classique de démodulation par le *détecteur synchrone en phase et quadrature* avant échantillonnage.

Principe de fonctionnement d'un spectromètre à échantillonnage direct

La numérisation précoce du signal RMN préamplifié évite théoriquement la dégradation progressive du *rapport signal à bruit* liée aux passages par les étages analogiques avant échantillonnage. La mise en oeuvre d'un tel système impose cependant plusieurs types de contraintes,

- la *fréquence d'échantillonnage* $\nu_{éch}$. doit être supérieure au double de la fréquence maximale du signal RMN
- les *capacités de stockage* numérique doivent être largement dimensionnées pour recevoir les signaux échantillonnés avant traitement
- le *temps de traitement* doit rester compatible avec les temps de répétition courts d'une séquence RMN

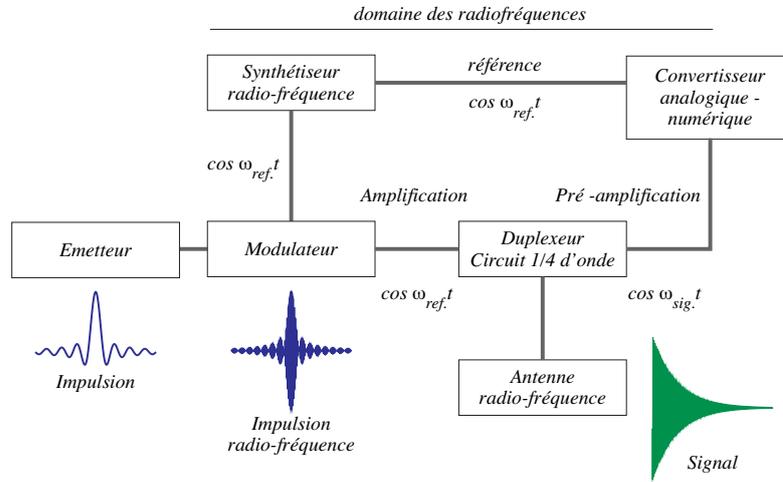


FIG. 2.10: Principe de fonctionnement d'un spectromètre à échantillonnage direct.

En pratique, seuls les systèmes fonctionnant à ultra-bas champ magnétique peuvent mettre en oeuvre cette technique d'échantillonnage lorsque la fréquence du signal ν_{sig} est inférieure à la fréquence de l'oscillateur local ν_{loc} .

Les signaux en provenance de l'antenne sont préamplifiés puis échantillonnés en même temps que le signal de référence ω_{ref} (fig. 2.10). Les étapes de traitement aboutissant aux signaux réel et imaginaire sont entièrement numériques et n'entraînent pas de dégradation du rapport signal à bruit.

L'étude de la nature du signal RMN nous a montré que la totalité des informations en fréquence et en amplitude du signal RMN était dispersée uniquement sur la largeur de la bande passante $\Delta\nu$. En théorie, la numérisation du signal par le convertisseur analogique-numérique avec une fréquence d'échantillonnage $\nu_{éch}$ largement inférieure à ν_{sig} mais supérieure au double de la bande passante $\Delta\nu$ permettrait de conserver l'ensemble des informations du signal d'origine à l'exception de l'information sur la fréquence porteuse ν_{sig} .

Cette technique d'échantillonnage passe bande a été mise en oeuvre avec succès à l'Université Polytechnique de Madrid (Madrid, Espagne) sur une installation à 4,7 T par Perez et coll. [40–42] et à l'Université du New Brunswick (Fredericton, Canada) sur une installation à 2,35 T par Green et Balcom [37]. L'utilisation du sous-échantillonnage pour la RMN a été décrite par Hlamek et coll. [38] et Luyten et coll. [39].

Pour un signal théorique parfait de bande passante $\Delta\nu = \nu_{max.} - \nu_{min.}$, avec une fréquence la plus haute $\nu_{max.}$ et la plus basse $\nu_{min.}$, les contraintes qui sont imposées pour l'échantillonnage par les *critères de Nyquist* sur la bande passante sont les suivantes [46, 47] (eq. 2.20) ;

$$\frac{2.\nu_{max.}}{n} \leq \nu_{éch.} \leq \frac{2.\nu_{min.}}{n-1} \quad \left\{ \begin{array}{l} \text{avec } n \text{ un entier tel que } 2 \leq n \leq \frac{\nu_{max.}}{\Delta\nu} \\ \text{et } \Delta\nu \leq \nu_{min.} \end{array} \right. \quad (2.20)$$

Les fréquences $\nu_{sig.}$ comprises entre $\nu_{max.}$ et $\nu_{min.}$ sont — dans le cas de la RMN — beaucoup plus élevées que la fréquence d'échantillonnage $\nu_{éch.}$. Le *repliement spectral* qui en résulte conduit à l'apparition de *fréquences de repliement* $\nu_{repl.}$ (eq. 2.21) ;

$$\nu_{repl.} = \nu_{sig.} - (n-1) \cdot \frac{\nu_{éch.}}{2} \quad (2.21)$$

Les informations en fréquence au sein de la bande passante $\Delta\nu_{repl.}$ sont conservées (eq. 2.22) et l'échantillonnage *passé bande* réalise une *transposition de fréquence* depuis $\nu_{sig.}$ vers $\nu_{repl.}$.

$$\Delta\nu_{repl.} = [\nu_{max.} - (n-1) \cdot \frac{\nu_{éch.}}{2}] - [\nu_{min.} - (n-1) \cdot \frac{\nu_{éch.}}{2}] = \Delta\nu \quad (2.22)$$

Le principal écueil lié au *repliement spectral* concerne la dégradation du *rapport signal à bruit* liée à la technique d'échantillonnage *passé bande*. Cette dégradation est liée au bruit large bande généré principalement sous forme de *bruit thermique* par les composants de la chaîne de réception (antenne, duplexeur, circuit quart d'onde et préamplificateurs) [47]. Avant numérisation, le *rapport signal à bruit* (S/B) d'un signal de bande passante $\Delta\nu$ peut être défini comme le rapport entre la densité spectrale en puissance S du signal (*spectral power density*) et la densité spectrale en puissance $Br_{\Delta\nu}$ du bruit dans la bande passante de ce signal (*in-band noise power density*) (eq. 2.23) ;

$$S/B = \frac{S}{Br_{\Delta\nu}} \quad (2.23)$$

Après numérisation selon une technique de sous-échantillonnage *passé bande*, le bruit uniforme correspondant aux fréquences hors de la bande passante $\Delta\nu$ du signal va se combiner dans chacune des bandes de largeur $\nu_{éch.}/2$. Le *rapport signal à bruit* du signal après échantillonnage peut être exprimé en fonction de S , de $Br_{\Delta\nu}$ et de Br_0 la densité spectrale en puissance du bruit hors bande passante (*out-of-band noise power density*) (eq. 2.24) ;

$$S/B = \frac{S}{Br_{\Delta\nu} + Br_0 \cdot (n-1)} \quad (2.24)$$

Ce rapport est dégradé au minimum par l'ajout de toutes les composantes de bruit en provenance de toutes les bandes de largeur $\nu_{éch.}/2$ situées entre 0 et $\nu_{sig.}$. Dans l'hypothèse

d'un bruit uniforme ($Br_{\Delta\nu} = Br_0$), la dégradation du *rapport signal à bruit* ($D_{S/B}$) est directement proportionnelle au nombre de bandes de repliement n [47] (eq. 2.25) ;

$$D_{S/B} \approx 10.\log n \quad (2.25)$$

En pratique, le bruit généré par la chaîne de réception RMN n'est jamais uniforme. Les composants sont généralement conçus pour une seule valeur de fréquence et fonctionnent dans une bande de fréquence autour de la fréquence de *Larmor* ν_0 . Le bruit généré est caractérisé par sa bande passante $\Delta\nu_{bruit}$ et la dégradation du *rapport signal à bruit* peut s'exprimer en fonction de $\Delta\nu_{bruit}$ et de la fréquence d'échantillonnage $\nu_{éch.}$ [47] (eq. 2.26) ;

$$D_{S/B} \approx 10.\log \left(\frac{\Delta\nu_{bruit}}{\frac{\nu_{éch.}}{2}} \right) \quad (2.26)$$

De plus, dans le cas d'une bande passante $\Delta\nu_{bruit}$ étroite et du même ordre de grandeur que la bande passante du signal, la dégradation du *rapport signal à bruit* est théoriquement limitée. Dans la réalité, l'importance relative de la dégradation de ce rapport à chaque étape de traitement et de filtrage de la chaîne de réception analogique d'un système RMN est difficilement quantifiable.

Les étages de transposition de fréquence du *détecteur hétérodyne* ne dégradent pas le *rapport signal à bruit* théorique, mais les composants électroniques ajoutent chacun leur *figure de bruit* propre contribuant tout de même à une altération du signal. Globalement, *Green et Balcom* [37] voient dans l'utilisation des techniques de sous-échantillonnage une dégradation inévitable du *rapport signal à bruit* non quantifiée, mais *Perez et coll.* [40, 41] y voient plutôt une amélioration du *rapport signal à bruit* global liée à l'échantillonnage plus précoce et à l'élimination des étages analogiques.

L'autre écueil lié au *repliement spectral* concerne la possible présence de bandes étroites de bruit – correspondant typiquement au *bruit capté* par la chaîne de réception RMN – en dehors de la bande passante $\Delta\nu$ du signal. Au cours de l'échantillonnage, le repliement et l'ajout de ces fréquences dans la bande $0 - \nu_{éch.}/2$ entraînera irrémédiablement une perte d'information ; ces fréquences devenant indissociables des fréquences originelles du signal RMN. Ce phénomène pourrait être prévenu par l'interposition d'un filtre sélectif *passé bande* préservant idéalement uniquement les fréquences de la bande passante du signal RMN avant échantillonnage.

La figure 2.11 illustre ce phénomène de repliement spectral. Le signal RMN que nous avons représenté à une fréquence $\nu_{sig.} = 65 \text{ kHz}$ est accompagné de deux composantes mono fréquentielles ν_1 et ν_2 représentant un bruit capté aux fréquences $\nu_1 = 12 \text{ kHz}$ et $\nu_2 = 23 \text{ kHz}$. La représentation dans le domaine de Fourier du signal obtenu à une fréquence

d'échantillonnage $\nu_{ech.} = 150 \text{ kHz}$ respectant le critère de *Nyquist* pour la fréquence la plus élevée montre que les informations contenues dans la bande passante $\Delta\nu = 10 \text{ kHz}$ autour du signal à la fréquence $\nu_{sig.} = 65 \text{ kHz}$ ne sont pas altérées. Un échantillonnage *passé bande* avec une fréquence d'échantillonnage $\nu_{ech.} = 40 \text{ kHz}$ provoque un repliement spectral de la fréquence du signal $\nu_{sig.}$. Les bandes de fréquence d'une largeur $\nu_{ech.}/2$ sont pliées et ajustées à la manière d'un soufflet d'accordéon. Dans le domaine de Fourier, le signal apparaît avec une fréquence de repliement $\nu_{repl.}$ calculée d'après l'équation 2.27 et 2.28 ;

$$\nu_{repl.} = \nu_{sig.} - (n - 1) \frac{\nu_{ech.}}{2} \quad (2.27)$$

$$= 65 - (3 - 1) \frac{40}{2} = 15 \text{ kHz} \quad (2.28)$$

De la même façon, la composante $\nu_2 = 23 \text{ kHz}$ apparaît avec une fréquence de repliement $\nu_{repl.2} = 17 \text{ kHz}$; la composante $\nu_1 = 12 \text{ kHz}$ est conservée, sa fréquence inférieure à $\nu_{ech.}/2$ la préservant de tout repliement spectral. La partie droite de la figure 2.11 montre dans le domaine de Fourier le signal résultant de l'échantillonnage *passé bande* et du repliement ; les deux fréquences ν_1 et $\nu_{repl.2}$ sont présentes au niveau de la bande passante $\Delta\nu = 10 \text{ kHz}$ autour du signal replié $\nu_{repl.}$ et altèrent irrémédiablement le signal RMN, leurs fréquences deviennent indissociables de celles du signal d'origine après échantillonnage.

Nous présenterons figure 2.19 des signaux RMN obtenus selon les deux méthodes d'échantillonnage à 0,1 T. L'analyse des signaux dans le domaine spectral n'a pas permis de retrouver de composantes de bruit hors de la bande passante qui auraient pu gêner l'échantillonnage. De même, nous n'avons pas rencontré de difficultés particulières lors de l'acquisition de séries d'images par résonance magnétique liées à la présence de bruit hors bande qui aurait pu compromettre l'utilisation de cette technique.

2.2 Développement de l'imageur : architecture générale utilisée

2.2.1 Champ magnétique statique B_0 et source des gradients de champ magnétique G_{xyz}

Les deux aimants à bas champ dont nous disposons ont été initialement développés pour l'imagerie du poignet, de la main et du doigt [35, 36]. Le premier aimant est de type *résistif* selon une forme en H (*Drusch EAR 44 L, société Bouhnik SAS, Velizy-Villacoublay, France*), il délivre un champ magnétique vertical nominal de 0,1 T (fig. 2.12). L'alimentation des

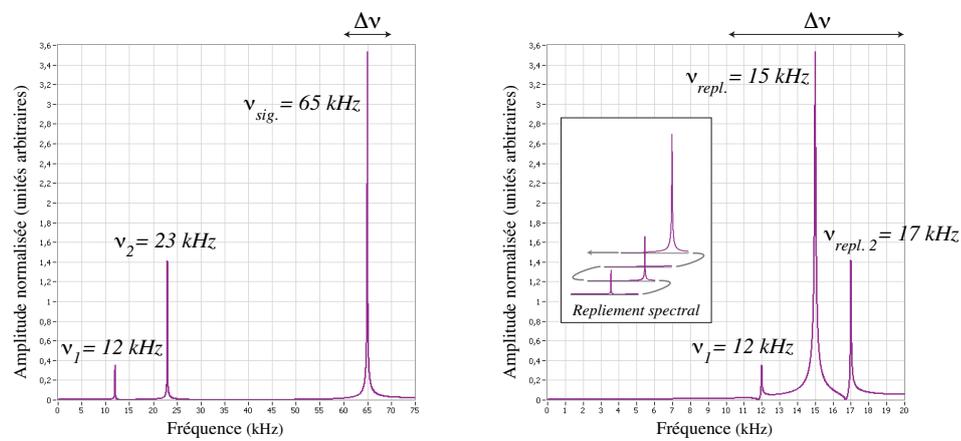


FIG. 2.11: L'ajout de deux composantes monofréquentielles $\nu_1 = 12 \text{ kHz}$ et $\nu_2 = 23 \text{ kHz}$ à un signal simulé de précession libre de fréquence $\nu_{sig.} = 65 \text{ kHz}$ permet d'isoler trois pics dans le domaine de *Fourier* correspondant aux trois fréquences de base (partie gauche). En choisissant une fréquence d'échantillonnage $\nu_{éch.} = 150 \text{ kHz}$, la présence des deux pics de bruit hors-bande ne modifie pas les informations contenues au sein de la bande passante $\Delta\nu = 10 \text{ kHz}$.

Par contre, un échantillonnage *passé bande* avec $\nu_{éch.} = 40 \text{ kHz}$ provoque un repliement spectral des pics de signal et du bruit à la fréquence ν_2 (partie droite). Les informations disposées sur la largeur de la bande passante $\Delta\nu$ ont été altérées irrémédiablement par l'ajout d'une fréquence de repliement $\nu_{repl. 2}$ et de la fréquence ν_1 .

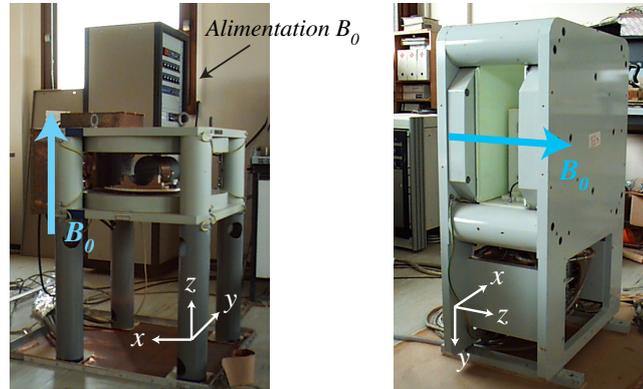


FIG. 2.12: Aimants résistifs bas champ à 0,1 T. Les champs magnétiques statiques B_0 sont transverses entre les deux pôles de chaque aimant. La disposition horizontale ou verticale des bobines résistives laisse une large ouverture par trois côtés de l'aimant.

deux bobines résistives en série du champ B_0 est de type hautement stabilisée avec une puissance de 1,7 kVA et une dérive en courant inférieure à 1 ppm pour 10 minutes. La stabilité thermique et le refroidissement de l'ensemble aimant et alimentation est assurée par une circulation constante d'eau avec un débit moyen de 3 litres par minute. L'entrefer total est de 15 cm, la zone homogène à ± 10 ppm utile pour l'imagerie est de forme ellipsoïdale de $10 \times 10 \times 6$ cm. Le montage sur quatre piliers ouvre un large accès en face avant et sur les deux faces latérales. Cette disposition particulière permet de circonscrire les lignes de fuite du champ magnétique au niveau des pièces polaires ; les champs magnétiques mesurés autour de l'aimant sont de l'ordre de 10^{-4} T à un mètre et ne perturbent aucunement les dispositifs électroniques situés à proximité. Les dimensions au sol sont de 70×70 cm pour une hauteur de 110 cm et un poids total de 700 kgs.

Le second aimant résistif est du même type (*Drusch EAR 50 L, société Bouhnik SAS, Velizy-Villacoublay, France*) mais délivre un champ magnétique transverse horizontal à 0,1 T (fig. 2.12). Ses dimensions sont de 70×50 cm au sol pour une hauteur de 120 cm ; le poids total est de 850 kgs. Son alimentation stabilisée délivre une puissance de 1,7 kVA, la consommation d'eau est de 4 litres par minute. L'entrefer total est de 18 cm pour une zone homogène à ± 10 ppm de $10 \times 10 \times 6$ cm.

L'homogénéité obtenue sur les deux aimants est améliorée par l'ajout de 12 bobines résistives de correction réalisant un 'shim chaud' et permettant d'obtenir une zone homogène de ± 5 à ± 10 ppm. Ces corrections sont accessibles en face avant de l'alimentation et permettent un réglage manuel de l'homogénéité sur le signal de précession libre (fig. 2.13).

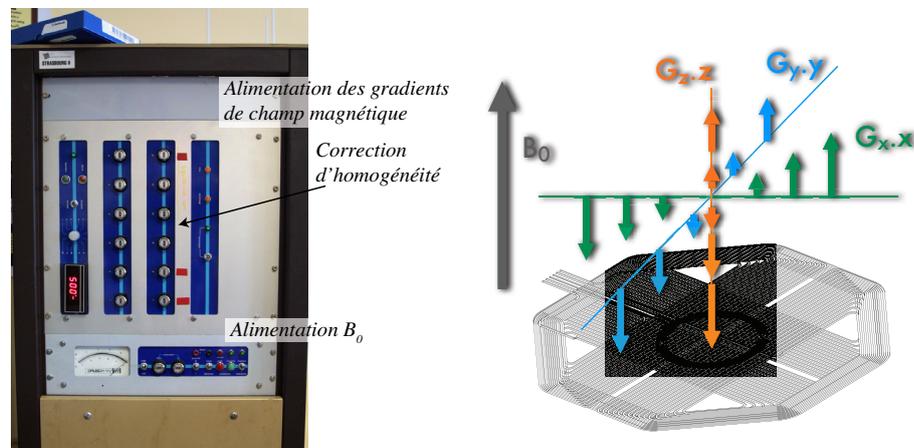


FIG. 2.13: Alimentation principale du champ statique B_0 et des gradients de champ (partir gauche). Les réglages des 12 bobines de correction sont accessibles en face avant et permettent un réglage manuel fin de l'homogénéité à partir du signal de précession libre (*shimming*).

Les bobines de gradient de champ disposées aux deux pôles sont superposées. Les arrangements spatiaux des conducteurs permettent de créer un gradient linéaire de champ magnétique dans les trois dimensions sur l'ensemble de la zone homogène (partie droite).

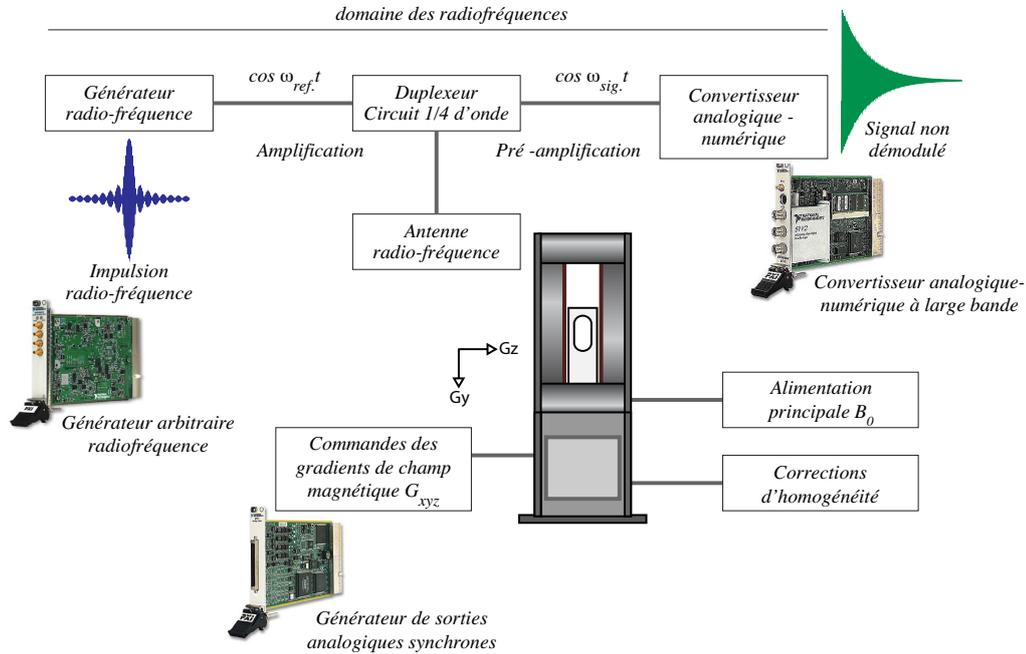


FIG. 2.14: Architecture générale du système d'imagerie à bas champ.

Les deux groupes de trois bobines permettant la génération des gradients de champ selon x , y et z pour l'imagerie sont placées au dessus des bobines de correction au contact des deux pôles de chaque aimant. Les valeurs maximales atteintes sont de 20 mT/m dans les trois dimensions avec un temps de montée inférieur à 400 ms .

2.2.2 Spectromètre RMN : architecture électronique et logicielle mise en oeuvre

Le système d'imagerie que nous avons développé reprend l'architecture classique d'un spectromètre RMN à échantillonnage direct (fig. 2.14). L'électronique spécifique des instruments de RMN a été remplacée par un jeu de cartes électroniques d'entrée-sortie généralistes (*National Instruments Corporation, Austin, Texas, États-Unis*) ; la synchronisation, les étapes de traitement et les interfaces d'utilisation ont été intégralement développées au laboratoire à partir du logiciel de programmation *LabView* fourni par le constructeur (*National Instruments Corporation, Austin, Texas, États-Unis*).

Les impulsions radiofréquence sont générées numériquement selon les critères choisis par

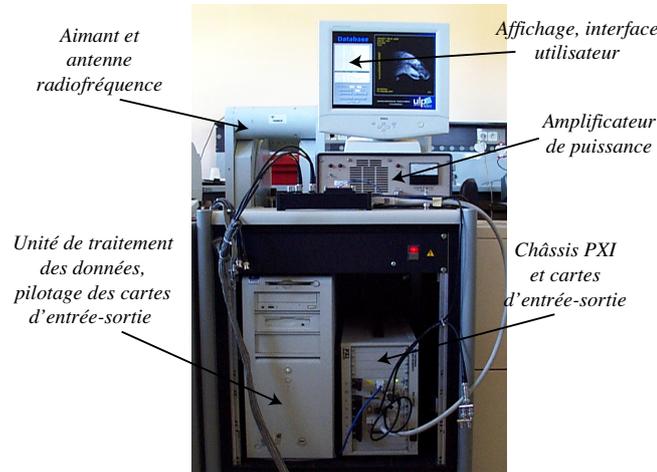


FIG. 2.15: Architecture générale de la console d'imagerie et intégration aux éléments de la chaîne RMN.

l'utilisateur depuis les panneaux de commande de l'application. La conversion analogique est effectuée par un générateur de fonctions arbitraires *NI 5411-PXI*. La cadence de conversion est de $40 \cdot 10^6$ échantillons par seconde avec une résolution de 12 *bits* sur la gamme $\pm 5 V$. L'amplitude de l'impulsion qui détermine l'angle de bascule α du vecteur aimantation \vec{M} est fixée par l'amplitude de l'enveloppe numérique choisie.

L'impulsion radiofréquence de pulsation ω_{ref} est amplifiée avec un gain fixe par un amplificateur de puissance de 200 *W* (*Kalmus 121C*, *Kalmus, Woodinville, États-Unis*) avant d'être dirigée vers l'antenne au travers du *duplexeur*. Les antennes radiofréquence que nous utilisons sont principalement de type solénoïdales fournissant un champ radiofréquence \vec{B}_1 plus homogène et un meilleur *rapport signal à bruit* [48]. Les solénoïdes sont développés au laboratoire pour chaque application de manière à optimiser le coefficient de remplissage. La même antenne est utilisée pour l'émission et la réception ; le couplage entre les chaînes radiofréquence et le solénoïde de l'antenne est de type *inductif* via une boucle d'accord radiofréquence à 50Ω .

Le signal en provenance de l'échantillon à la pulsation ω_{sig} est recueilli par l'antenne puis dirigé par le *duplexeur* vers la chaîne de réception. Le signal est amplifié par une cascade de deux à trois préamplificateurs (*Janel modèle PB-A 5,5 MHz*, *Janel Laboratories INC, Corvallis, États-Unis*) offrant un gain total de 40 à 60 *dB* – selon les dimensions de l'échantillon – pour couvrir toute la dynamique de conversion du *convertisseur analogique-numérique*.

L'échantillonnage du signal RMN fait appel à un convertisseur rapide à large bande *NI*

5102-PXI. La bande passante effective est de 15 MHz pour une fréquence d'échantillonnage maximale de 20 MHz et une résolution de 8 bits avec deux voies synchrones d'acquisition. Nous avons choisi de n'utiliser qu'une seule voie pour l'acquisition du signal de référence de pulsation $\omega_{ref.}$ et du signal RMN de pulsation $\omega_{sig.}$ afin de limiter les temps de calcul et la mémoire utilisée pour permettre des temps de répétition de la mesure plus courts.

Les commandes analogiques des trois gradients de champ magnétique selon x, y, z sont dispensées par un générateur de tension rapide *NI 6711-PXI* disposant de quatre sorties analogiques synchrones à une cadence de 10^6 échantillons par seconde avec une résolution de 12 bits sur la gamme $\pm 10\text{ V}$. La quatrième voie de sortie analogique est utilisée pour générer des signaux de synchronisation externes de type *TTL* qui peuvent être utilisés pour la mise à zéro (*blanking*) de l'amplificateur après l'impulsion. La carte dispose par ailleurs de 8 voies d'entrée-sortie numériques que nous utilisons pour le recueil des signaux de synchronisation (*gating*) avec le petit animal. Les trois cartes électroniques au format *PXI* partagent une horloge et une connectique commune au boîtier *PXI*. Les commandes et déclenchements en provenance de l'interface que nous avons développée et les signaux acquis sont transmis via une liaison à haut débit de type *MXI-3* (*National Instruments Corporation, Austin, Texas, États-Unis*).

2.2.3 Étapes de traitement du signal RMN

La numérisation directe d'un signal à haute fréquence impose pour le convertisseur analogique numérique une électronique disposant

- d'une part d'une bande passante au moins égale à la fréquence la plus élevée du signal pour ne pas entraîner de distorsions hautes fréquences lors de l'échantillonnage
- et d'autre part d'une horloge de référence de grande stabilité permettant de garantir une phase constante pour le signal échantillonné.

Le convertisseur rapide *NI 5102-PXI* et les cartes d'entrée-sortie dont nous disposons partagent une horloge commune au *châssis PXI* à une cadence de 10 MHz . Les signaux de déclenchement des différentes étapes sont transmis à l'ensemble de ces cartes par l'intermédiaire d'un bus *RTSI* propre au constructeur. Nos mesures ont montré une incertitude au déclenchement de la numérisation de l'ordre de 100.10^{-9} s d'une répétition à l'autre et quelque soit la fréquence d'échantillonnage $\nu_{ech.}$ utilisée. À un champ magnétique de $0,1\text{ T}$ et pour une fréquence de *Larmor* de $4,256\text{ MHz}$, cette incertitude se traduit par une erreur importante d'appréciation de la phase du signal échantillonné de l'ordre de 150° . La stabilité en phase des signaux RMN étant indispensable pour les applications d'imagerie, nous avons développé une première étape de correction de phase à partir du signal de référence de pulsation $\omega_{ref.}$ acquis en même temps que le signal RMN de pulsation $\omega_{sig.}$. Les étapes de traitement ultérieures permettent un transposition en fréquence dans le domaine de Fou-

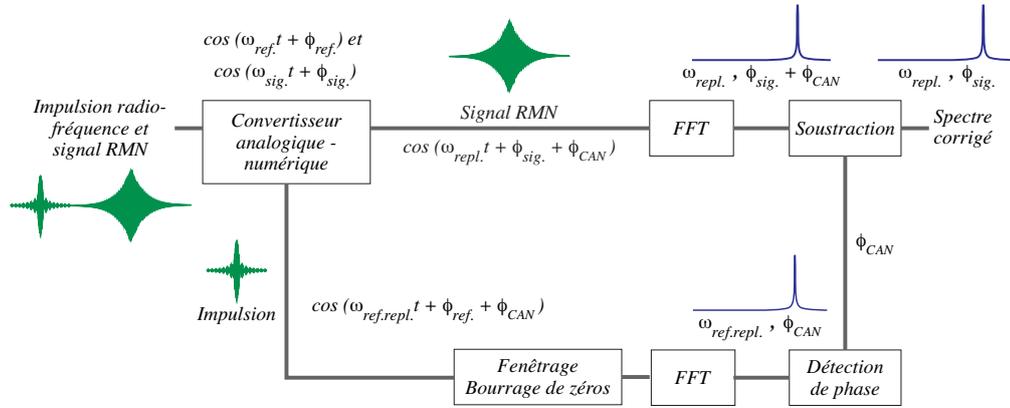


FIG. 2.16: Correction de phase du signal échantillonné.

rier s'apparentant à une *démodulation* et permettent après transformée de Fourier inverse d'obtenir les signaux temporels *réel* et *imaginaire* à basse fréquence qui sont utilisés pour l'affichage.

Correction de phase

Nous avons choisi d'utiliser la seule impulsion radiofréquence fournie par le générateur arbitraire *NI 5411-PXI* comme référence pour la correction de phase ; ce choix permet de ne pas utiliser de synthétiseur radiofréquence dédié délivrant en continu une porteuse $\omega_{ref.}$ et de ne pas mobiliser la seconde voie d'échantillonnage au niveau du convertisseur analogique-numérique.

L'impulsion de référence $\omega_{ref.}$ et le signal résultant $\omega_{sig.}$ sont acquis dans le même temps (fig. 2.16) et sur la même voie (eq. 2.29) ;

$$\begin{cases} \cos(\omega_{ref.}t + \phi_{ref.}) & \text{signal de référence (impulsion)} \\ \cos(\omega_{sig.}t + \phi_{sig.}) & \text{signal RMN} \end{cases} \quad (2.29)$$

La numérisation passe bande – à basse fréquence – et le repliement spectral qui en résulte font apparaître pour les signaux $\omega_{ref.}$ et $\omega_{sig.}$ des fréquences de repliement $\omega_{ref.repl.}$ et $\omega_{sig.repl.}$. De plus, l'incertitude au déclenchement du convertisseur analogique-numérique va introduire une erreur de phase ϕ_{CAN} non connue pour les deux signaux (eq. 2.29) ;

$$\begin{cases} \cos(\omega_{ref.repl.}t + \phi_{ref.} + \phi_{CAN}) & \text{signal de référence} \\ \cos(\omega_{sig.repl.}t + \phi_{sig.} + \phi_{CAN}) & \text{signal replié} \end{cases} \quad (2.30)$$



FIG. 2.17: Transposition en fréquence dans le domaine de Fourier.

Le signal de référence de pulsation $\omega_{ref.repl.}$ est traité par application d'une *fenêtre de Hanning* et d'un *bourrage de zéros (zero padding)* avant transformée de Fourier. Le spectre en fréquence du signal de référence permet d'isoler un pic unique centré sur la pulsation $\omega_{ref.repl.}$ et dont la phase $\phi_{ref.}$ de l'impulsion radiofréquence correspondant au pic $\omega_{ref.repl.}$ est connue. L'erreur de phase ϕ_{CAN} correspond alors à la différence entre la phase mesurée par notre logiciel et la phase $\phi_{ref.}$ (eq. 2.31) ;

$$\phi_{CAN} = \phi_{mesurée} - \phi_{ref.} \quad (2.31)$$

La correction par soustraction de ϕ_{CAN} à l'ensemble des points acquis du spectre en fréquence du signal RMN permet d'appliquer une correction de phase ; le *spectre corrigé* est caractérisé par un pic de fréquence centré sur $\omega_{repl.}$ et une phase $\phi_{sig.}$ (fig. 2.16).

Transposition en fréquence dans le domaine de Fourier

Le signal corrigé couvre dans le domaine spectral la gamme $-\omega_{ech.}/2 \rightarrow +\omega_{ech.}/2$. La bande passante du signal $\Delta\omega_{signal}$ qui seule contient l'information RMN utile est étroite et centrée sur la pulsation de *Larmor* $\omega_{ref.} = \omega_0$. La *démodulation* analogique d'un signal RMN consiste à ramener la fréquence de la porteuse $\omega_{ref.}$ à zéro et obtenir ainsi un signal à basse fréquence de bande passante $\Delta\omega_{signal}$ contenant toute l'information utile.

Dans le domaine de Fourier, cette opération se traduit par un changement d'abscisse ; les fréquences étant transposées depuis $\omega_{ref.repl.}$ vers zéro (fig. 2.17). Le spectre discretisé après échantillonnage et contenu dans un tableau de valeurs numériques complexes peut être découpé aux bornes $\omega_{ref.repl.} - \frac{\Delta\omega_{signal}}{2}$ et $\omega_{ref.repl.} + \frac{\Delta\omega_{signal}}{2}$ et ré-indexé. Le spectre tronqué obtenu correspond dans le domaine de Fourier au signal démodulé en $\Delta\omega + \phi_{sig.}$.

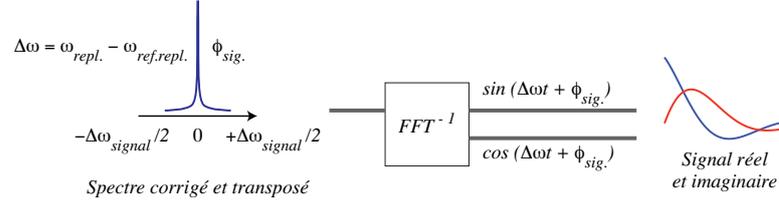


FIG. 2.18: Signaux temporels démodulés obtenus après transformée de Fourier inverse.

Signaux temporels démodulés

Les signaux temporels réel et imaginaire qui sont habituellement utilisés pour le remplissage de la matrice image en IRM sont obtenus à partir du spectre transposé par simple transformée de Fourier inverse (fig. 2.18, eq. 2.32).

$$\begin{cases} \frac{M_0}{2} \cdot \sin \alpha \cdot e^{-\frac{t}{T_2^*}} \cdot \sin(\Delta\omega t + \phi_{sig.}) & \text{signal réel} \\ \frac{M_0}{2} \cdot \sin \alpha \cdot e^{-\frac{t}{T_2^*}} \cdot \cos(\Delta\omega t + \phi_{sig.}) & \text{signal imaginaire} \end{cases} \quad (2.32)$$

Les signaux temporels sont utilisés dans notre application uniquement à des fins d’affichage — les signaux démodulés correspondant à la représentation classique des signaux RMN. Dans la pratique, le spectre transposé est directement utilisé pour le remplissage d’une ligne de la matrice de l’espace k du plan de Fourier en imagerie ; l’image est obtenue par transformée de Fourier inverse à une seule dimension selon ky .

2.2.4 Résultats, performances et limites

La technique d’échantillonnage *passé bande* permet la numérisation précoce du signal RMN à des fréquences d’échantillonnage relativement peu élevées et compatibles avec les capacités de stockage, de calcul et de traitement des ordinateurs actuels. Le *rapport signal à bruit* (S/B) tel que nous l’avons défini dans l’équation 2.26 reste lié à la fréquence d’échantillonnage $\nu_{ech.}$ et à l’importance du repliement spectral [47]. Une technique simple pour améliorer le S/B consiste à *suréchantillonner* le signal RMN au regard de sa bande passante [49] ;

$$\text{Gain } S/B = 10 \cdot \log \left(\frac{\nu_{ech.}}{2 \cdot \Delta\nu_{signal}} \right) \quad (2.33)$$

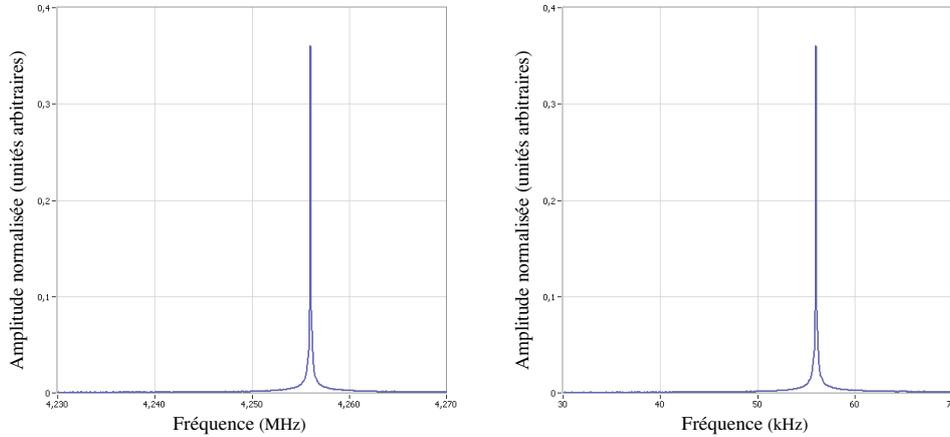


FIG. 2.19: Signaux de précession libre à 4,256 MHz obtenus après bascule de 90° . Les signaux sont acquis à une fréquence d'échantillonnage de 10 MHz (partie gauche) et 150 kHz (partie droite). Représentation spectrale dans le plan de Fourier.

Les deux pics correspondant à la fréquence du signal à la résonance sont centrés sur 4,256 MHz et une fréquence de repliement 56 kHz respectivement.

Ainsi, un *suréchantillonnage* d'un facteur 4 permet théoriquement d'améliorer le S/B de 3 dB et un *suréchantillonnage* d'un facteur 16 améliorerait théoriquement ce rapport de 9 dB. L'augmentation des fréquences d'échantillonnage resterait limitée – 80 kHz et 320 kHz respectivement pour un signal de bande passante $\Delta\nu = 20$ kHz – et la quantité de données générées resterait compatible avec le traitement en temps réel des signaux acquis et leur affichage.

Les mesures que nous avons pu effectuer sur les signaux acquis pour différentes fréquences d'échantillonnage selon la technique *passé bande* n'ont pas montré de différences significatives en terme d'amélioration du S/B pour notre chaîne de réception RMN. Les mesures ont été effectuées sur des échantillons constitués d'une solution d'eau déminéralisée et de sulfate de cuivre à différentes concentrations sur le volume complet de l'antenne. La bande passante réelle des signaux est difficile à calculer à priori avant acquisition du signal ; nous lui avons préféré la bande passante de l'antenne qui reste constante et que nous mesurons lors des étapes de caractérisation et de réglages avant acquisition. Typiquement, les bandes passantes des antennes solénoïdales sont de 10 kHz à 15 kHz, le *sur échantillonnage* par rapport à ces bandes passantes n'a pas montré de gain en terme de rapport signal à bruit. Inversement, les signaux de précession libre résultant d'acquisitions obtenus pour des fréquences inférieures à cette bande passante sont très dégradés et deviennent rapidement

inexploitables conformément à la théorie avancée.

De même, la numérisation à haute fréquence — respectant le *critère de Nyquist* concernant la fréquence la plus haute — n'a pas permis non plus de mesurer de gain significatif en terme de S/B. La figure 2.19 présente deux signaux de précession libre à $0,1 T$ dans le domaine de Fourier acquis avec des fréquences d'échantillonnage de $10 MHz$ et de $150 kHz$. Les largeurs mesurées à mi-hauteur sont identiques pour les deux spectres ($LMH = 1,7 kHz$), le *rapport signal à bruit* mesuré selon l'équation 2.34 donne respectivement $35 dB$ et $34 dB$ pour les fréquences d'échantillonnage de $10 MHz$ et de $150 kHz$.

$$S/B = 10.log \left(\frac{\int_{-\frac{\Delta\omega_{signal}}{2}}^{+\frac{\Delta\omega_{signal}}{2}} s_t \cdot dt}{\int_{hors \ \Delta\omega_{signal}} s_t \cdot dt} \right) \quad (2.34)$$

A titre de comparaison, nous avons mesuré le rapport signal à bruit des signaux analogiques avant échantillonnage et le rapport signal à bruit des signaux démodulés après traitement pour un même échantillon et une même chaîne de réception RMN. La figure 2.20 représente un signal de précession libre à $4 MHz$ obtenu à la sortie du circuit quart d'onde après amplification large bande et affiché sur l'écran d'un oscilloscope numérique. Le S/B calculé (eq. 2.35) à partir du rapport entre les amplitudes maximales du signal mesuré en présence de l'échantillon et du bruit mesuré en retirant l'échantillon de l'antenne est de $1,7 dB$ pour le signal analogique.

$$S/B = 10.log \left(\frac{A_{signal}}{A_{bruit}} \right) \quad (2.35)$$

La figure 2.21 représente les mêmes signaux de précession libre à $4 MHz$ après échantillonnage à $\nu_{ech.} = 150 kHz$ et traitement numérique. Le *rapport signal à bruit* calculé selon l'équation 2.35 est de $15 dB$ soit un gain de plus de $13 dB$ par rapport au signal brut analogique non traité. L'échantillonnage et les étapes de filtrage numérique que nous avons écrites permettent cette amélioration.

L'influence du *bruit hors-bande* n'a pas été gênante pour la numérisation du signal RMN. Les bandes passantes des antennes radiofréquence que nous développons sont typiquement limitées à une quinzaine de kilohertz autour de la fréquence de travail de $4,2 MHz$. De même, les préamplificateurs utilisés sont de type *passé bande* autour de la fréquence de *Larmor*. La figure 2.22 illustre cette décroissance rapide du gain des préamplificateurs à mesure que la fréquence du signal s'éloigne de la fréquence de travail centrale. La bande passante étroite de la chaîne de réception radiofréquence pourrait encore être optimisée par l'interposition d'un filtre sélectif passe bande en amont du convertisseur analogique numérique, mais le gain obtenu en terme d'amélioration du *rapport signal à bruit* par la réduction du bruit hors bande risque d'être limité compte tenu du bruit propre ajouté par le filtre.

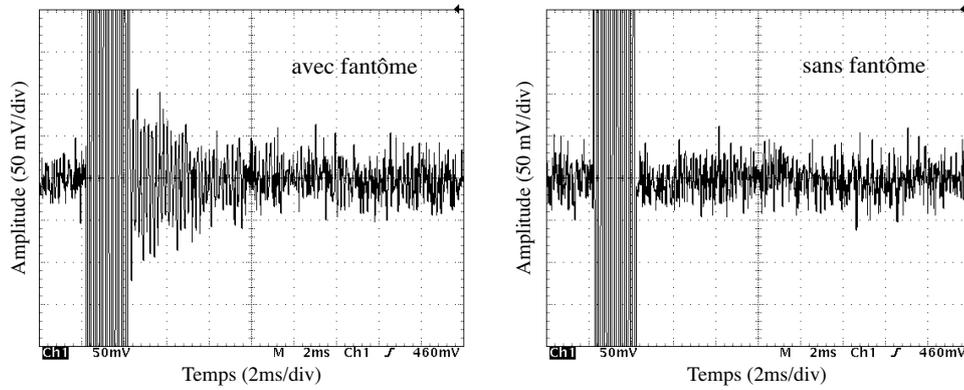


FIG. 2.20: Signal de précession libre à la sortie du circuit quart d'onde. Le signal est obtenu à partir d'un fantôme d'un volume de 2 cm^3 d'huile végétale à $0,1 \text{ T}$. La partie gauche figure une copie d'écran sur laquelle apparaît l'impulsion à 90° suivie du signal de précession libre. La partie droite figure la même séquence fantôme retiré.

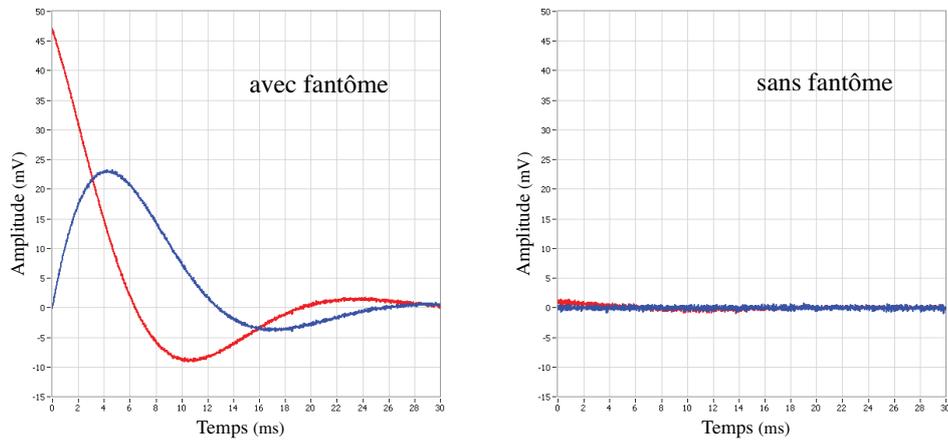


FIG. 2.21: Signal de précession libre échantillonné ($\nu_{ech.} = 150 \text{ kHz}$) et traité par démodulation numérique. Les signaux sont obtenus avec et sans fantôme d'huile (2 cm^3) à $0,1 \text{ T}$.

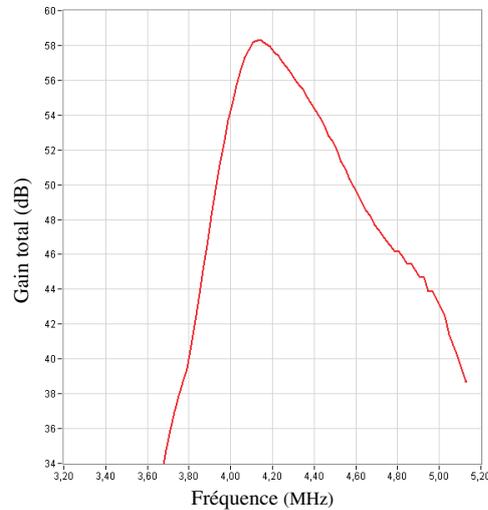


FIG. 2.22: Courbe représentant le gain total des préamplificateurs RMN en fonction de la fréquence de travail. Trois préamplificateurs (*Janel modèle PB-A 5,5 MHz, Janel Laboratories INC, Corvallis, États-Unis*) sont placés en série de façon à obtenir un gain total de 60 dB

2.2.5 Discussion et perspectives

Les voies de traitement et de numérisation du signal RMN que nous avons mises en oeuvre permettent l'utilisation d'une électronique généraliste non spécifiquement développée pour les applications de RMN. L'ensemble des étapes spécialisées de pilotage, de synchronisation et de traitement sont réalisées de façon logicielle. Le coût du matériel est alors largement réduit (≈ 20 kEuros) et la maintenance et le remplacement facilités par les outils de diagnostic fournis. Nous avons montré à partir de ce matériel la faisabilité des solutions techniques de sous-échantillonnage pour l'acquisition directe des signaux RMN et – nous le verrons – d'images par résonance magnétique. La limite en fréquence de cette méthode est uniquement fixée par la bande passante du convertisseur analogique-numérique.

L'apparition récente de *cartes instrument* à faible coût et dédiées aux applications RMN nous semble être une voie alterne intéressante qui permettrait de revenir à une architecture plus classique de *détection homodyne* pour le spectromètre RMN tout en réduisant les câblages et étapes analogiques. Nous avons acquis une *carte instrument* regroupant les étapes d'émission radiofréquence, de détection en quadrature en phase et en fréquence, de démodulation et d'échantillonnage (*RadioProcessor PCI, SpinCore Technologies INC, Floride, États-Unis*) que nous sommes en train de tester à bas champ. L'utilisation de cette électronique permettrait de réduire significativement les coûts (≈ 3 kEuros) et probablement de

simplifier les étapes de programmation et de traitement du signal. Les premières mesures que nous avons pu effectuer à l'aide de cet outil montrent une très bonne stabilité en phase des acquisitions permettant de se passer des étapes de correction logicielle de la phase à l'acquisition. Les mesures du rapport signal à bruit sont encourageantes, mais les interfaces actuelles de la console RMN que nous avons développée doivent être adaptées à la *carte instrument* pour nous permettre d'effectuer des acquisitions complètes de séries d'images. Ces étapes de développement seront achevées au cours des mois à venir.

Chapitre 3

Développement d'un imageur RMN à bas champ

3.1 Réglage et optimisation des éléments composant la chaîne d'imagerie

En préalable à toute acquisition IRM, la fréquence de travail du spectromètre, la chaîne d'émission et de réception radiofréquence et l'intensité du champ statique B_0 doivent être ajustés de manière à répondre aux conditions de la résonance de *Larmor* pour laquelle en l'absence de gradient de champ magnétique l'égalité 3.1 doit être obtenue ;

$$\omega_{ref.} = \omega_{sig.} = \omega_0 \quad (3.1)$$

Nous avons développé l'ensemble des outils requis à chacune des étapes précédant l'acquisition des signaux RMN ;

1. la **caractérisation des antennes** radiofréquence ou *wobulation* permettant de mesurer la fréquence de résonance propre de l'antenne susceptible de varier en charge et dans l'aimant (*tuning*) et d'optimiser son accord en impédance (*matching*)
2. l'ajustement de l'**intensité du champ** statique B_0
3. le réglage fin de l'**homogénéité** du champ B_0 (*shimming*)
4. la **calibration** de l'angle de bascule α

L'ensemble de ces étapes est répété de façon systématique à chaque changement d'antenne ou d'animal de façon à optimiser avant chaque acquisition les conditions de recueil du signal RMN.

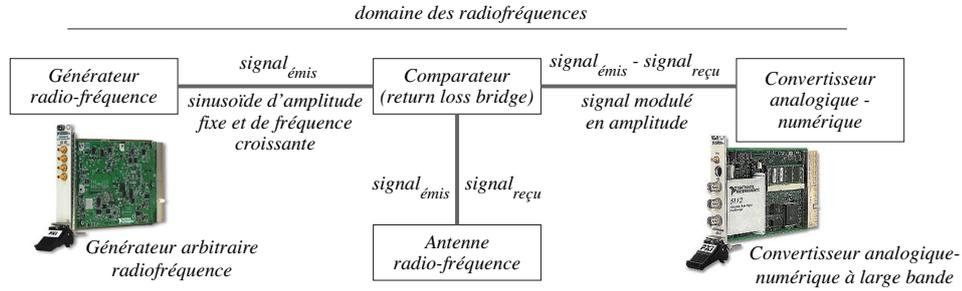


FIG. 3.1: Principe de la mesure des caractéristiques propres de l'antenne radiofréquence.

Caractérisation des antennes radiofréquence

Les antennes de RMN sont des circuits résonants de type RLC caractérisés par une fréquence de résonance propre et une bande passante. Les capacités insérées en série sur le circuit de l'antenne sont choisies lors de la construction de manière à faire coïncider la fréquence propre du résonateur avec la fréquence de *Larmor* imposée par la valeur du champ B_0 , mais cette fréquence est souvent discrètement modifiée – antenne en charge – lorsque l'échantillon est placé au contact de la bobine radiofréquence entre les pièces polaires de l'aimant [50]. La mesure de la fréquence se fait idéalement avant toute acquisition RMN pour un nouvel échantillon ; la fréquence de travail du spectromètre RMN et de la chaîne d'émission est calquée sur cette valeur mesurée ;

$$\omega_{ref.} = \omega_{antenne}$$

Un signal sinusoïdal continu $s_{émis}$, d'amplitude fixe et de fréquence progressivement croissante est transmis depuis le générateur arbitraire de fréquence jusqu'à l'antenne par l'intermédiaire d'un *comparateur large bande (return loss bridge)*. L'amplitude de ce signal circulant dans la boucle d'accord est modulée en fonction de la fréquence selon les caractéristiques propres du résonateur. Le signal reçu $s_{reçu}$ — comparé au signal émis est échantillonné par le convertisseur analogique numérique (fig. 3.1).

La *courbe d'absorption* normalisée de l'antenne radiofréquence est calculée à partir des données échantillonnées. L'absorption maximum est obtenue pour la fréquence de résonance propre $\nu_{antenne}$ de la bobine radiofréquence ; elle correspond au rapport des amplitudes du signal échantillonné (eq. 3.2) ;

$$abs. \% = \frac{A_{max.} - A_{min.}}{A_{max.}} \quad (3.2)$$

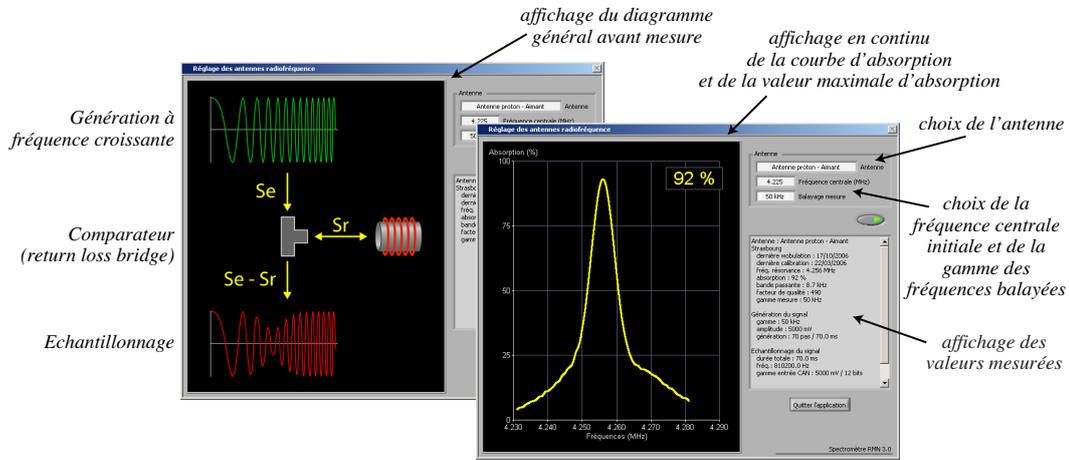


FIG. 3.2: Mesure des caractéristiques propres de l'antenne radiofréquence.

La *bande passante* à -3 dB de l'antenne est mesurée au niveau du pic de la courbe d'absorption (fig. 3.2) et le *facteur de qualité* Q est calculé et mis à jour de façon continue à chaque cycle de mesure (eq. 3.3) ;

$$Q = \frac{\Delta\omega_{-3 \text{ dB}}}{\omega_{ant.}} \quad (3.3)$$

Nous avons développé notre système de mesure à partir d'un *échantillonnage passe-bande* conformément aux descriptions du précédent chapitre ; la gamme des fréquences balayées lors de la mesure conditionnant la fréquence d'échantillonnage minimale du convertisseur analogique-numérique. Nous avons choisi de couvrir la plage des fréquences balayée par 70 pas successifs de 1 ms chacun ; cette configuration permet d'obtenir un cycle complet de mesure, traitement et affichage des courbes et valeurs mesurées dans un temps de 150 ms à 200 ms compatible avec un réglage en temps réel du couplage et de la position de la boucle d'accord. Les valeurs mesurées sont enregistrées dans un fichier journal et dans un fichier propre à chaque antenne ; ces informations sont relues par les autres modules du spectromètre aux différentes étapes de l'acquisition.

Ajustement de l'intensité du champ statique B_0

Notre installation de type *résistive* permet de faire varier l'intensité du champ statique B_0 en modifiant l'intensité du courant qui circule dans les bobines polaires de l'aimant. La fréquence propre de l'antenne est utilisée comme fréquence de référence $\nu_{ref.}$ au niveau des

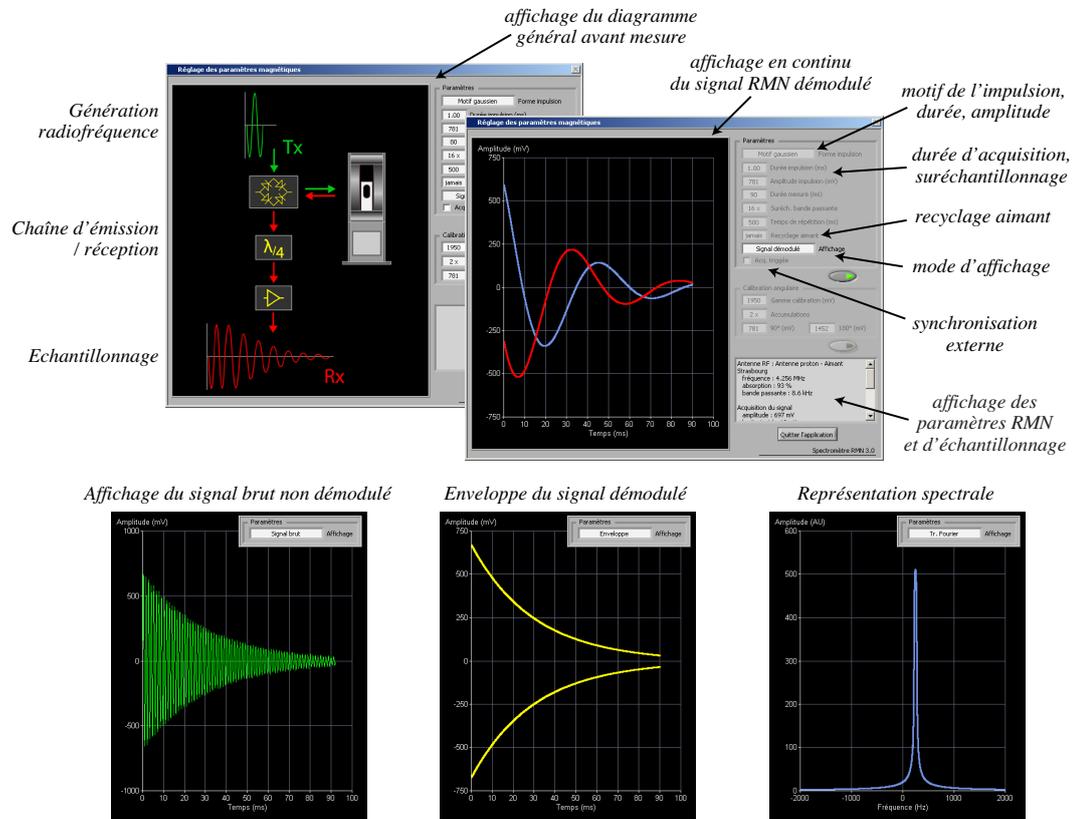


FIG. 3.3: Affichage des signaux RMN au cours des opérations d'ajustement de l'intensité du champ statique B_0 .

étages d'émission du spectromètre de manière à optimiser le *rapport signal à bruit* au niveau de l'antenne. En l'absence de tout gradient de champ, la fréquence du signal $\nu_{sig.}$ et la fréquence de *Larmor* ν_0 sont les mêmes ; les conditions de la résonance décrites par la relation 3.1 seront réunies lorsque l'intensité du champ B_0 et la fréquence correspondante ν_0 auront été ajustées de manière à obtenir l'égalité $\nu_0 = \nu_{ref.}$

L'interface développée pour l'ajustement du champ statique gère la génération d'une impulsion à la fréquence $\nu_{ant.}$ et l'échantillonnage du signal RMN à la fréquence $\nu_{sig.} = \nu_0$ qui en résulte. L'utilisateur peut définir un motif (rectangulaire, gaussien, sinus cardinaux à n lobes...), une durée et une amplitude pour l'impulsion radiofréquence ; les paramètres de durée de l'acquisition et de *suréchantillonnage* de la bande passante du signal sont également accessibles (fig. 3.3).

Les *signaux démodulés* obtenus après échantillonnage *passé bande* et traitement sont af-

fichés à l'écran du spectromètre RMN. Les durées requises pour un cycle de mesure et d'affichage sont de l'ordre de 100 *ms* pour une durée d'échantillonnage de 50 *ms*. La mise à jour rapide de l'affichage étant nécessaire pour un ajustement précis des potentiomètres contrôlant la valeur du champ B_0 . Les modes d'affichage permettent d'observer indifféremment le signal brut avant traitement, les signaux réel et imaginaire démodulés, l'enveloppe des signaux ou une représentation spectrale du signal démodulé. L'écart en pulsation $\Delta\omega = \omega_{sig.} - \omega_{ant.}$ est affiché à chaque cycle de mesure, la résonance étant obtenue pour $\Delta\omega = 0$.

Enfin, nous avons développé une procédure automatique de *recyclage* de l'aimant pour limiter les phénomènes d'*hystérésis* liés aux variations de B_0 . Une séquence aléatoire est envoyée à intervalles réguliers au niveau des trois gradients de champ selon x, y, z pour détruire toute aimantation résiduelle. Le déclenchement et la répétition des impulsions et mesures RMN est défini soit par le temps de répétition (*TR*) choisi par l'utilisateur ; soit par synchronisation externe, un signal périodique étant alors requis pour chaque impulsion radiofréquence. La *période réfractaire* entre deux mesures est toujours au moins égale au *TR*.

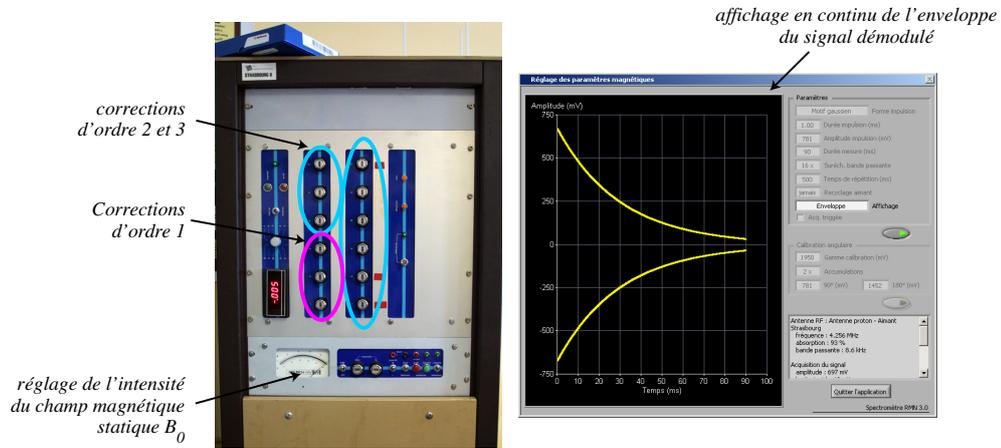
Réglage de l'homogénéité du champ magnétique

Le réglage de l'homogénéité ou *shimming* est obtenu en ajustant les intensités des courants circulant dans les bobines de correction de champ. Selon sa géométrie et l'assemblage des lignes de conducteurs qui la compose, chaque groupe de deux bobines réalise une correction linéaire (ordre 1) ou d'un ordre plus élevé selon les trois dimensions de l'espace. Le réglage fin de l'homogénéité est réalisé manuellement pour nos deux aimants ; les potentiomètres de réglage sont accessibles au niveau du boîtier de commande des gradients à la partie supérieure de l'alimentation de l'aimant (fig. 3.4).

Les résistances variables sont ajustées successivement au niveau des douze corrections (du premier ordre vers les ordres les plus élevés) en contrôlant visuellement les effets de l'ajustement sur l'enveloppe du signal démodulé. Idéalement, le réglage de l'homogénéité vise à améliorer deux facteurs ;

- la **décroissance** du signal observé doit être la plus harmonieuse et la plus lente possible : le réglage de l'homogénéité augmente progressivement la valeur de la constante de temps T_2^* de décroissance exponentielle
- l'**amplitude** initiale du signal démodulé doit être la plus élevée possible après réglage

L'affichage dans le domaine de Fourier du signal démodulé permet en fin de réglage d'apprécier directement le gain obtenu en terme d'homogénéité par la mesure de la largeur à mi hauteur du pic de résonance qui correspond à $1 / T_2^*$.

FIG. 3.4: Réglage de l'homogénéité du champ statique B_0 .

Calibration de l'angle de bascule α du vecteur aimantation \vec{M}

La dernière étape du réglage des paramètres magnétiques vise à faire correspondre à une amplitude et une durée données de l'impulsion radiofréquence, une valeur fixe d'angle de bascule du vecteur aimantation. La *calibration* est effectuée en imagerie pour un motif et une durée d'impulsion constants, en faisant varier progressivement l'amplitude de l'impulsion au niveau du générateur de fonctions arbitraires. L'amplitude maximale du signal échantillonné est relevée pour chaque mesure et reportée sur la courbe de calibration.

Nous avons mis en place une routine de calibration automatique pour les antennes radiofréquence ; les amplitudes de l'impulsion radiofréquence sont progressivement majorées dans la gamme d'amplitudes explorées choisies par l'utilisateur ou par défaut dans la dernière gamme valide figurant dans le fichier journal de l'antenne. Les amplitudes maximales du signal démodulé sont mesurées successivement deux à seize fois pour chaque pas de mesure selon le nombre d'accumulations choisies. La courbe de calibration affichée en fin de mesure représente l'évolution de l'amplitude du signal pour les 30 pas de mesure couvrant la gamme d'amplitude choisie pour l'impulsion radiofréquence (fig. 3.5). Le signal démodulé est affiché en permanence durant la mesure ainsi qu'une barre de progression renseignant sur l'état d'achèvement de la procédure.

Les valeurs mesurées sont ajustées à l'aide d'une courbe de type *spline*. La valeur de l'angle $\alpha = 90^\circ$ est mesurée après détection automatique du maximum local du premier pic d'amplitude ; la valeur de l'angle $\alpha = 180^\circ$ correspond au premier minimum de la courbe après le pic. Les valeurs angulaires intermédiaires sont interpolées à partir de cette même

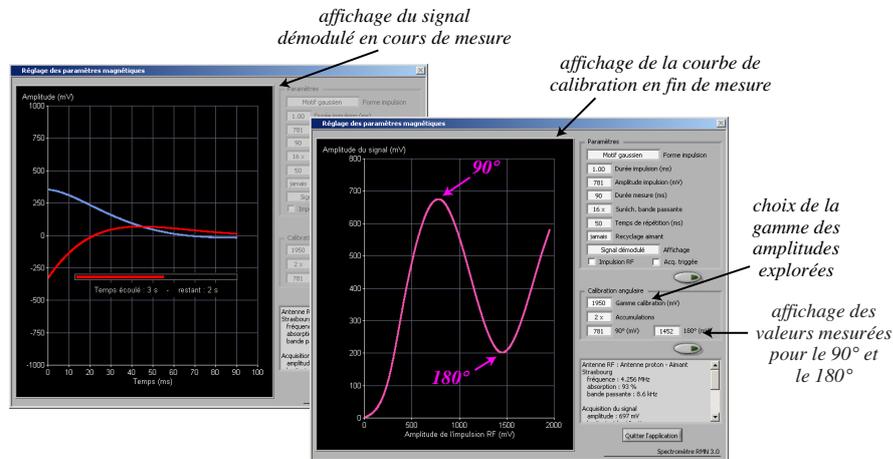


FIG. 3.5: Calibration de l'angle de bascule α du vecteur aimantation \vec{M} .

courbe par incrément de 5° . En cas d'échec de la détection des valeurs de 90° et 180° , la gamme d'exploration est automatiquement doublée et l'utilisateur est invité à relancer la mesure ; dans le cas contraire, la valeur du 90° est fixée à la valeur maximale de la courbe. L'ensemble des valeurs de *calibration angulaire* est conservée dans le fichier journal de l'antenne et la correspondance angle de bascule – amplitude de l'impulsion sera réutilisée par les modules de mesure relaxométrique et d'imagerie.

3.2 Implémentation des méthodes de mesure des temps de relaxation

Nous nous sommes attachés à développer dans un premier temps des routines mettant en oeuvre des séquences spectroscopiques de mesure des temps de relaxation sans sélection de volume. Ces séquences ne nécessitent pas de contrôle rigoureux de la phase lors de l'échantillonnage et ne font pas intervenir de gradients de codage spatial ; seuls les étages d'émission radio-fréquence et le convertisseur analogique-numérique sont mis à contribution. L'échantillonnage *passé-bande* du signal en provenance de la chaîne de réception autorise des fréquences peu élevées au niveau du convertisseur (typiquement une centaine de kilohertz), d'où un gain de temps de calcul au niveau des étapes de traitement d'un facteur 100 par rapport à un échantillonnage respectant au sens strict le critère de *Nyquist* sur la fréquence. Les valeurs de temps de relaxation que nous avons mesurées sont restées strictement superposables pour les deux techniques d'échantillonnage.

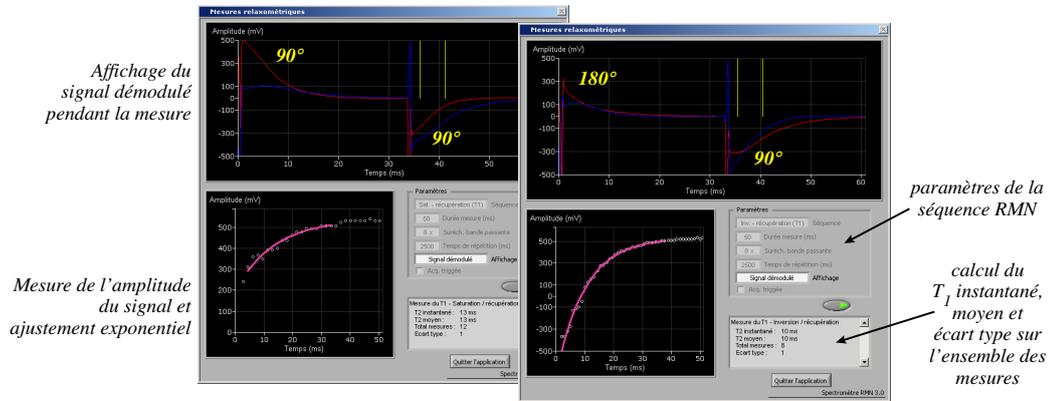


FIG. 3.6: Mesure du temps de relaxation T_1 par la méthode de *saturation / récupération* (partie gauche) et par la méthode d'*inversion / récupération* (partie droite).

Mesure du temps de relaxation longitudinal

La mesure du temps de relaxation longitudinal T_1 ou *spin-réseau* est obtenue par la mesure de la vitesse de récupération de la composante M_z du vecteur aimantation.

$$\begin{aligned}
 -90^\circ - \frac{\tau}{2} - 90^\circ - \frac{\tau}{2} \text{ écho} & \quad \text{séquence de saturation / récupération} \\
 -180^\circ - \frac{\tau}{2} - 90^\circ - \frac{\tau}{2} \text{ écho} & \quad \text{séquence d'inversion / récupération}
 \end{aligned}$$

Les deux séquences classiquement employées de *saturation* et d'*inversion / récupération* utilisent une première impulsion radiofréquence de 90° ou 180° destinée à basculer le vecteur aimantation \vec{M} dans le plan transverse ou le long de l'axe Oz respectivement. La seconde impulsion de 90° appelée *impulsion de lecture* permet de mesurer le module du vecteur \vec{M}_z (l'amplitude initiale du signal de précession libre qui suit l'impulsion de 90°) lors du retour à l'équilibre de l'aimantation. La répétition de n mesures successives à des intervalles τ croissants permet d'obtenir la courbe de récupération du vecteur \vec{M}_z . La constante de temps T_1 est calculée après ajustement exponentiel.

Le programme que nous avons écrit automatise l'ensemble de ces mesures ; le signal démodulé correspondant à l'ensemble de la séquence est affiché pour chaque mesure et l'amplitude du signal est reportée sur la courbe de récupération de \vec{M}_z (fig. 3.6). L'ajustement exponentiel et le calcul de T_1 est réalisé après chaque cycle de mesure ; les mesures instantanées, moyennes et l'écart type sont affichés. Toutes les valeurs numériques sont reportées dans un fichier texte qui peut être importé directement dans un logiciel de type tableur pour

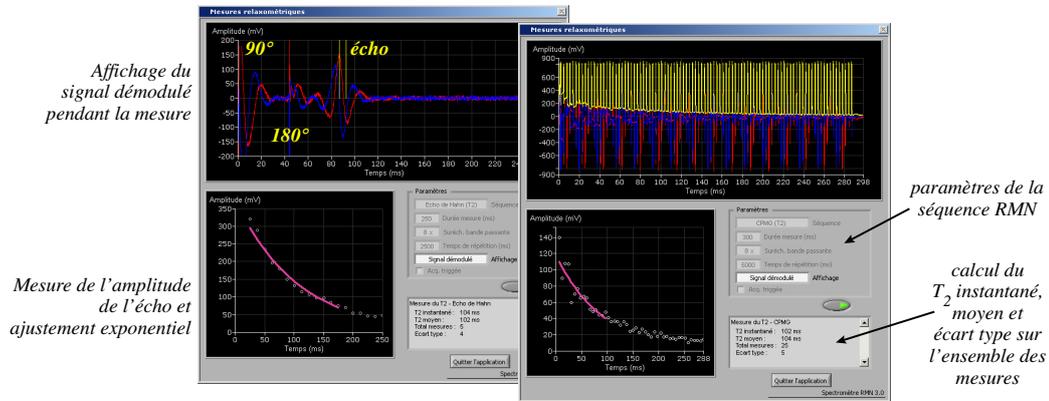


FIG. 3.7: Mesure du temps de relaxation T_2 par la méthode de l'écho de Hahn (partie gauche) et par la méthode de Carr Purcell Meiboom et Gill (partie droite).

un traitement ultérieur.

Mesure du temps de relaxation transversal

La mesure du temps de relaxation transversal T_2 ou *spin-spin* est obtenue par la mesure de la vitesse de décroissance de la composante du plan transverse \vec{M}_{xy} . Le déphasage rapide des spins dans le plan transverse entraîne une décroissance rapide selon T_2^* du signal RMN qui gêne la mesure. Pour s'affranchir de ce phénomène, le calcul du T_2 est réalisé d'après les amplitudes d'un *écho* obtenu après une impulsion de 180° et un rephasage des spins du plan transverse.

$$\begin{aligned}
 & - 90^\circ \frac{\tau}{T} 180^\circ \frac{\tau}{T} \text{ écho} && \text{écho de Hahn} \\
 & - 90^\circ \left[\frac{\tau}{T} 180^\circ \frac{\tau}{T} \text{ écho} \right]_n && \text{CPMG}
 \end{aligned}$$

La séquence de mesure décrite par *Hahn* [51] reprend le principe de la mesure séquentielle du T_1 ; le signal d'écho de spin est obtenu avec des intervalles de temps τ croissants et les amplitudes sont mesurées au maximum de l'écho. La méthode fut améliorée par *Carr* et *Purcell* [52] puis *Meiboom* et *Gill* [53] de manière à obtenir pour une seule mesure les n échos nécessaires au tracé de la courbe de décroissance.

La figure 3.7 illustre l'affichage du signal démodulé obtenu au cours des mesures pour les deux séquences de mesure RMN et illustre l'affichage des courbes de décroissance obtenues. Le calcul de la constante de temps T_2 après ajustement est mis à jour après un cycle complet

de mesures pour la méthode de l'écho de Hahn et à chaque mesure pour la méthode par CPMG.

3.3 Implémentation de séquences d'imagerie et traitement du signal IRM

Les premiers modules que nous avons mis en place nous ont permis de valider d'une part les boucles de traitement des données en provenance du convertisseur analogique-numérique et d'autre part de valider les mécanismes de synchronisation des étages d'émission et de réception radiofréquence. L'ajout pour l'imagerie d'un étage de pilotage des gradients comportant trois voies de sortie analogique fait appel à ces mêmes mécanismes de synchronisation ; l'échantillonnage du signal est exclusivement basse fréquence selon les critères de largeur de la bande passante. Typiquement, la fréquence d'échantillonnage est inférieure à la centaine de kilohertz, mais elle peut être majorée par l'utilisateur pour améliorer le rapport signal à bruit conformément aux points que nous avons abordés lors du précédent chapitre.

Séquences d'imagerie mises en place

Afin de démontrer la faisabilité du développement d'un système bas champ et afin d'en valider toutes les étapes, nous avons adapté pour notre spectromètre une séquence de projection, une séquence d'écho de gradient et une séquence d'écho de spin. Ces séquences ont été écrites préférentiellement pour les acquisitions *volumiques* (mode 3D) de manière à offrir à l'utilisateur un rapport signal à bruit optimisé par rapport à une séquence 2D [54].

Le diagramme 3.8 regroupe les événements temporels de la séquence de projection implémentée. L'impulsion radiofréquence est appliquée au temps t_0 en même temps qu'un gradient de sélection de tranche. Après application d'un gradient de refocalisation et de codage de profondeur de la tranche, le signal de précession libre est recueilli au niveau du convertisseur analogique-numérique. Les deux gradients de lecture variables selon k_x et k_y sont combinés à chaque mesure de manière à disperser les fréquences le long d'un axe effectuant une rotation de 360° . La matrice brute est acquise avec n lignes correspondant aux n pas de rotation et m colonnes correspondant aux m échantillons numérisés à chaque mesure. La reconstruction de la matrice image comprenant $m \times m$ points est calculée par rétroprojection filtrée.

Le diagramme 3.9 de la séquence d'écho de gradient reprend les mêmes éléments de sélection de tranche lors de l'application de l'impulsion radiofréquence. Le codage de la pro-

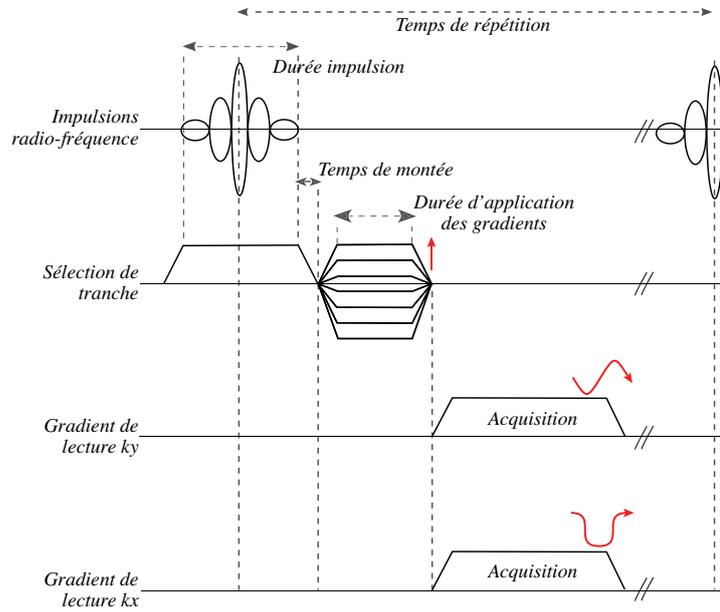


FIG. 3.8: Séquence de projection / rétroprojection.

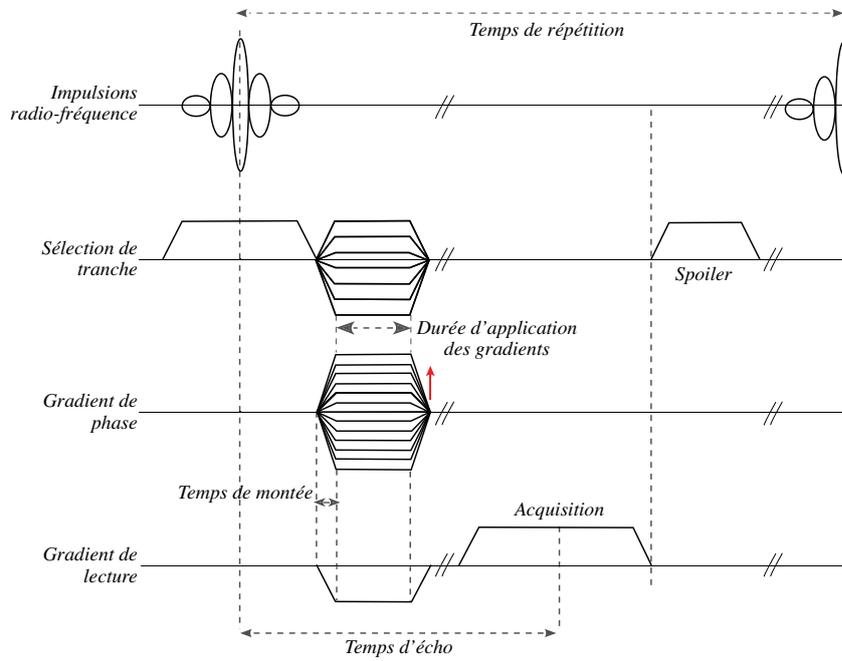


FIG. 3.9: Séquence d'écho de gradient 3D de type spoiled FLASH.

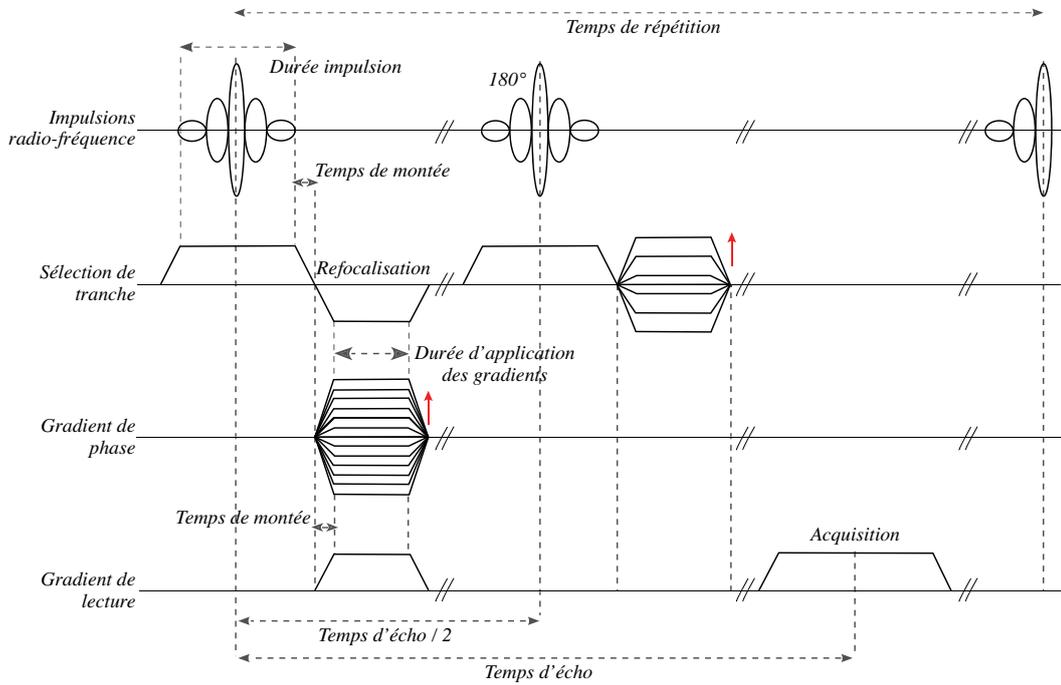


FIG. 3.10: Séquence d'écho de spin 3D.

fondeur combiné au gradient de refocalisation de la tranche est appliqué en même temps que le gradient de codage en phase et en même temps que le lobe de déphasage du gradient de lecture. Le signal IRM est acquis pour chaque ligne pendant l'application du lobe de codage du gradient de lecture. Le codage séquentiel classique des n lignes du plan de Fourier permet le remplissage de la matrice brute de $m \times n$ points. Les images d'amplitude et de phase sont obtenues après transformée de Fourier en trois dimensions sur l'ensemble des tranches. Le *spoiler* d'amplitude aléatoire est appliqué après chaque acquisition afin de détruire l'aimantation résiduelle dans le plan transverse entre chaque ligne.

Enfin, le diagramme 3.10 illustre les éléments temporels de la séquence d'écho de spin que nous avons adaptée. Après l'impulsion et la sélection de tranche, sont appliqués les gradients de refocalisation, de codage de phase et de pré-codage en lecture. L'écho est obtenu et numérisé pour chaque ligne après application de l'impulsion de 180° et codage en profondeur. Après remplissage séquentiel de la matrice brute, les images d'amplitude et de phase sont obtenues par transformée de Fourier en trois dimensions.

Le tableau 3.1 reprend les principales caractéristiques temporelles des trois séquences que nous avons utilisées. Les contraintes de temps de montée et de limitations des amplitudes des gradients de champ sont liées à l'électronique de commande des gradients et sont partagées

TAB. 3.1: Principales caractéristiques des séquences d'imagerie utilisées.

	temps de montée	durée d'application des gradients	temps d'acquisition	TE min.	durée min. séquence	amplitude max. des gradients
Projection	200 μs	2 ms	8 ms	3,8 ms	12 ms	10 V
Écho de gradient	200 μs	2 ms	6 ms	6,8 ms	12,4 ms	10 V
Écho de spin	200 μs	2 ms	8 ms	11,6 ms	15,8 ms	10 V

par les autres consoles d'imagerie du laboratoire.

Développement des modules d'acquisition et de reconstruction du signal IRM

L'interface que nous avons construite pour l'utilisateur reprend les éléments de programmation de chaque séquence d'imagerie (fig. 3.11). L'*identifiant* de l'échantillon ou de l'animal est une chaîne alphanumérique complétée avant le lancement d'une acquisition et qui sera utilisée pour la gestion de la bibliothèque des acquisitions enregistrées sur le disque. Le choix du plan de coupe et le choix de l'orientation du gradient de lecture (typiquement choisi suivant la plus grande dimension de l'objet pour limiter les artéfacts de repliement IRM) sont accessibles par menus déroulants et l'affichage est mis à jour à chaque modification.

Les paramètres de résolution spatiale, de taille de matrice, de temps d'écho et de répétition sont directement accessibles ; les informations correspondantes concernant le champ de vue dans les trois dimensions, le temps d'acquisition et le chronogramme sont immédiatement recalculées et affichées (fig. 3.11).

Dans le cas de séquences volumiques comme celles que nous avons utilisées, le gradient de refocalisation appliqué après sélection de tranche permet de majorer la quantité de signal utilisable pour l'imagerie dans le plan transverse. En théorie, la surface, de ce gradient est égale à la moitié de celle du gradient de sélection de tranche, mais en pratique, les constructeurs optimisent avant chaque acquisition l'amplitude de ce gradient de refocalisation de manière à majorer la quantité de signal provenant de la tranche sélectionnée. L'amplitude optimale qui varie en fonction de la géométrie de l'antenne et de sa charge est recherchée de façon automatique de part et d'autre de sa valeur théorique ; le module de calibration que nous avons développé (fig. 3.12) mesure l'amplitude du signal au niveau de la ligne centrale de l'espace de Fourier (phase $k_y = 0$ et profondeur $k_z = 0$) en faisant varier progressivement l'amplitude de refocalisation. Les signaux démodulés et le chronogramme sont affichés

pendant la mesure ; l'amplitude optimale est détectée en fin de mesure au niveau du pic de la courbe traçant l'évolution de l'amplitude du signal en fonction de l'amplitude du gradient. Cette amplitude optimale est sauvée et sera utilisée pour l'acquisition IRM.

Au cours de l'acquisition RMN, les données sont traitées au fur et à mesure puis sauvées sur le disque ; les signaux démodulés sont affichés en même temps que le chronogramme remis à jour (fig. 3.13). Il est possible de suivre pas à pas le remplissage de l'espace k ou la reconstruction par transformée de Fourier ligne après ligne au cours de l'acquisition ; ces possibilités d'affichage permettent un contrôle en temps réel de la qualité des acquisitions et sont d'un indiscutable apport didactique pour l'enseignement des techniques d'imagerie.

Enfin, le dernier module que nous avons développé permet la gestion des données sauvées sur le disque sous forme de base de données (fig. 3.14). Pour chaque série d'images, des routines de post-traitement permettant la réorientation, les réglages de contraste et de gamma de l'échelle de couleur, l'agrandissement et la mesure de distances ont été ajoutées. La série d'images peut être exportée dans un format *TIFF* aisément relu par les applications tierces pour des besoins d'illustration ou de traitement spécialisé.

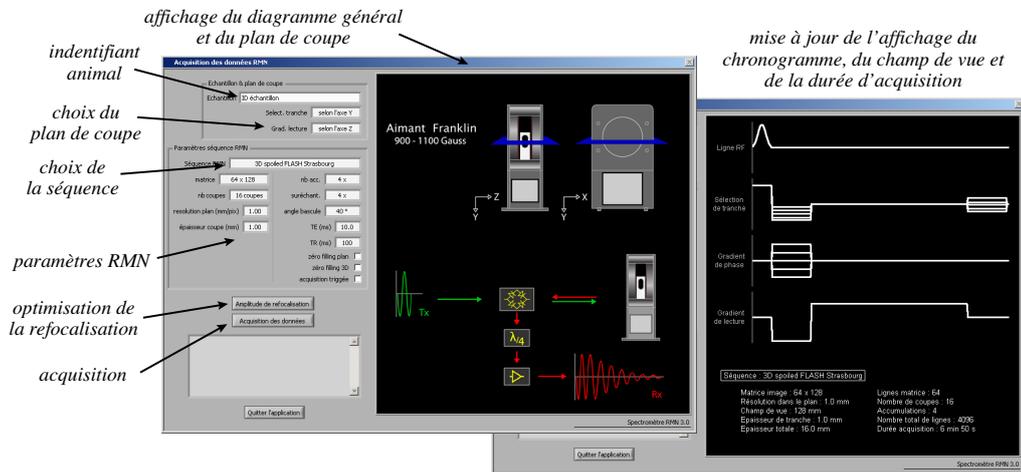


FIG. 3.11: Interface d'acquisition des données IRM.

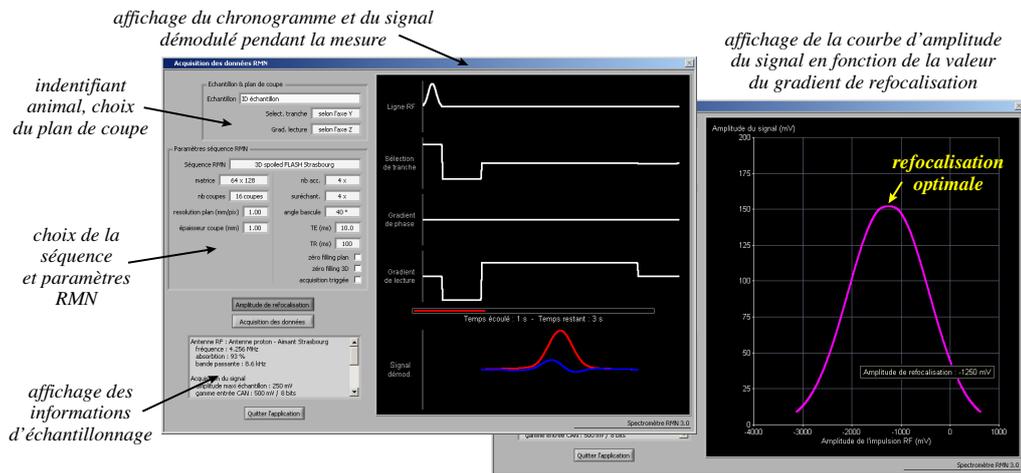


FIG. 3.12: Calibration de l'amplitude du gradient de refocalisation.

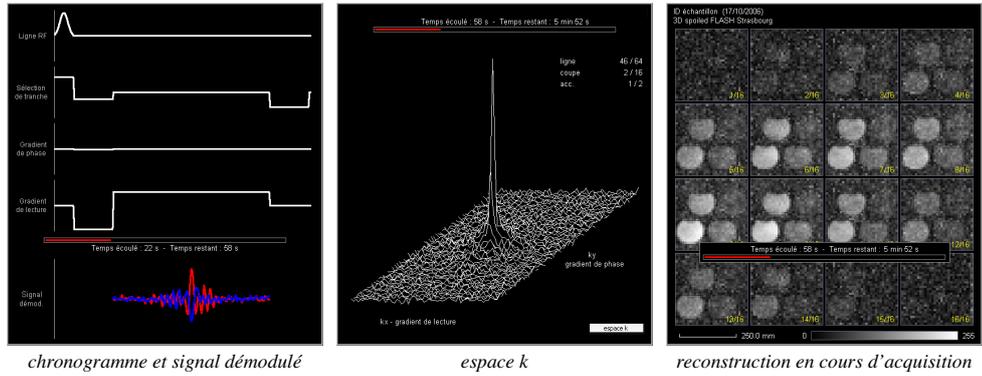


FIG. 3.13: Modes d'affichage du signal RMN, de l'espace de Fourier et de la reconstruction instantanée de l'échantillon au cours de l'acquisition.

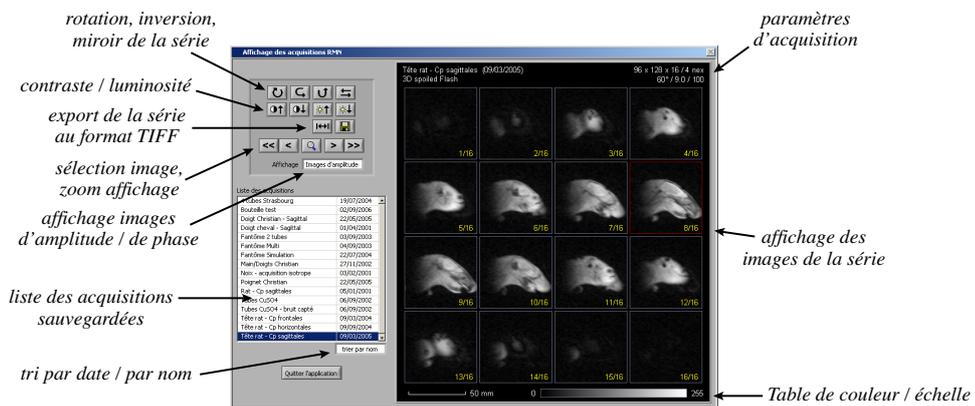


FIG. 3.14: Gestion des données acquises. Module d'affichage et de reconstruction des données brutes.

3.4 Mesures relaxométriques et imagerie : présentation des résultats typiques obtenus

Module de mesures relaxométriques

Nous avons entrepris de valider nos mesures relaxométriques du T_1 et du T_2 à 0,1 T en utilisant un jeu de fantômes calibrés de gel d'agarose et d'EDTA-gadolinium de concentration croissante (*Société Spectrométrie Spin et Techniques, Paris, France*). Les valeurs mesurées ont été comparées aux valeurs de références fournies par le constructeur pour notre champ magnétique et à une température de 20 degrés.

Les courbes de la figure 3.15 montrent une très bonne corrélation pour la mesure du T_1 et du T_2 (coefficient de corrélation $R^2 = 0,998$ et $R^2 = 0,876$ respectivement) entre valeurs de référence et valeurs mesurées. Les mesures du T_1 sont réalisées suivant une technique d'inversion / récupération avec un moyennage de trois mesures successives ; les mesures du T_2 sont issues d'une moyenne de 20 mesures par CPMG.

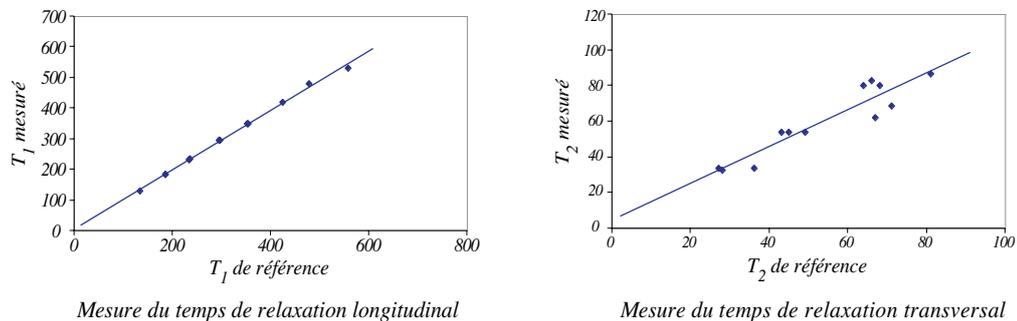


FIG. 3.15: Mesure des temps de relaxation T_1 et T_2 d'un jeu de fantômes calibrés à 0,1 T.

Les résultats obtenus pour le bas-champ sont encourageants, mais les mesures ont été effectuées sur le volume complet de l'antenne sans sélection de volume. Nous souhaitons dans un deuxième temps ajouter aux séquences de mesure relaxométriques dont nous disposons une sélection de volumes plus petits par gradients de champ magnétique et ainsi mesurer des temps de relaxation locaux. Au vu des signaux obtenus à 0,1 T, l'application aux mesures *in vivo* pour l'animal n'est pas envisageable à moins de pouvoir disposer d'un champ magnétique offrant un rapport signal à bruit plus élevé. Les modifications de la console RMN que nous avons entreprises doivent nous permettre prochainement de tester nos mesures sur un aimant clinique à 1,5 T avant une éventuelle mesure *in vivo*.

Imagerie volumique : résolutions spatiales typiquement obtenues et mesure du rapport signal à bruit

Nous avons utilisé au cours des phases de développement de nos routines d'acquisition et de traitement du signal des fantômes de résolution pour l'imagerie. Ces fantômes – que nous avons assemblés à partir d'une solution d'eau déminéralisée et de sulfate de cuivre à une concentration de 2 g/l et de cylindres creux dispersés – ont un volume total d'environ 10 cm³ pour un diamètre transversal de 28 mm. La géométrie et la composition de ces objets test sont connues et stables dans le temps ; leur utilisation garantit une bonne reproductibilité des mesures et la possibilité d'une comparaison des différentes séquences et des paramètres d'acquisition entre eux.

La figure 3.16 présente – pour les trois séquences d'imagerie tridimensionnelle que nous avons développées – les résolutions spatiales typiquement obtenues et la mesure du *rapport signal à bruit* correspondant. Le rapport mesuré est obtenu à partir de l'intensité moyenne et de l'écart type de deux régions d'intérêt placées sur l'image d'amplitude [55] (eq. 3.4) ;

$$S/B = 10.\log \left(\frac{\overline{signal}}{\sigma_{bruit}} \right) \quad (3.4)$$

La valeur moyenne du signal \overline{signal} est obtenue à partir d'une région d'intérêt centrée sur une zone homogène de l'objet ; l'écart type de la région de bruit de fond σ_{bruit} est mesuré à partir d'une région périphérique de l'image (fig. 3.16). Le placement des régions d'intérêt et les mesures sont effectués en utilisant un logiciel du domaine public (*ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, États-Unis*) à partir des images IRM exportées au format *TIFF* avec une dynamique de 8 bits.

L'image obtenue par projection / rétroprojection est issue d'une série de quatre images, le temps d'acquisition est de l'ordre de la minute pour chaque plan. Les deux images d'écho de gradient sont issues d'une série de huit et sont obtenues à partir d'un fantôme de résolution de volume comparable au précédent et à partir de la même antenne volumique solénoïdale. Enfin, les deux images d'écho de spin sont issues d'une série de huit et obtenues dans les mêmes conditions d'acquisition. Les rapports signal à bruit mesurés d'après la relation 3.4 sont respectivement de 15 dB, 19 dB et 16 dB pour les images de projection, d'écho de gradient et d'écho de spin. Les volumes des voxels sont de 1,25 mm³, 0,24 mm³ et 0,24 mm³ respectivement et le nombre des accumulations est identique pour les trois séries. Les temps d'acquisition varient de 3 minutes à 17 minutes selon le type de séquence employée.

Les résultats que nous avons obtenus pour les fantômes de résolution à bas-champ sont comparables en terme de *résolution spatiale* et de *rapport signal à bruit* mesuré sur l'image à ceux que nous avons obtenus avec les systèmes commerciaux installés dans le laboratoire. Le

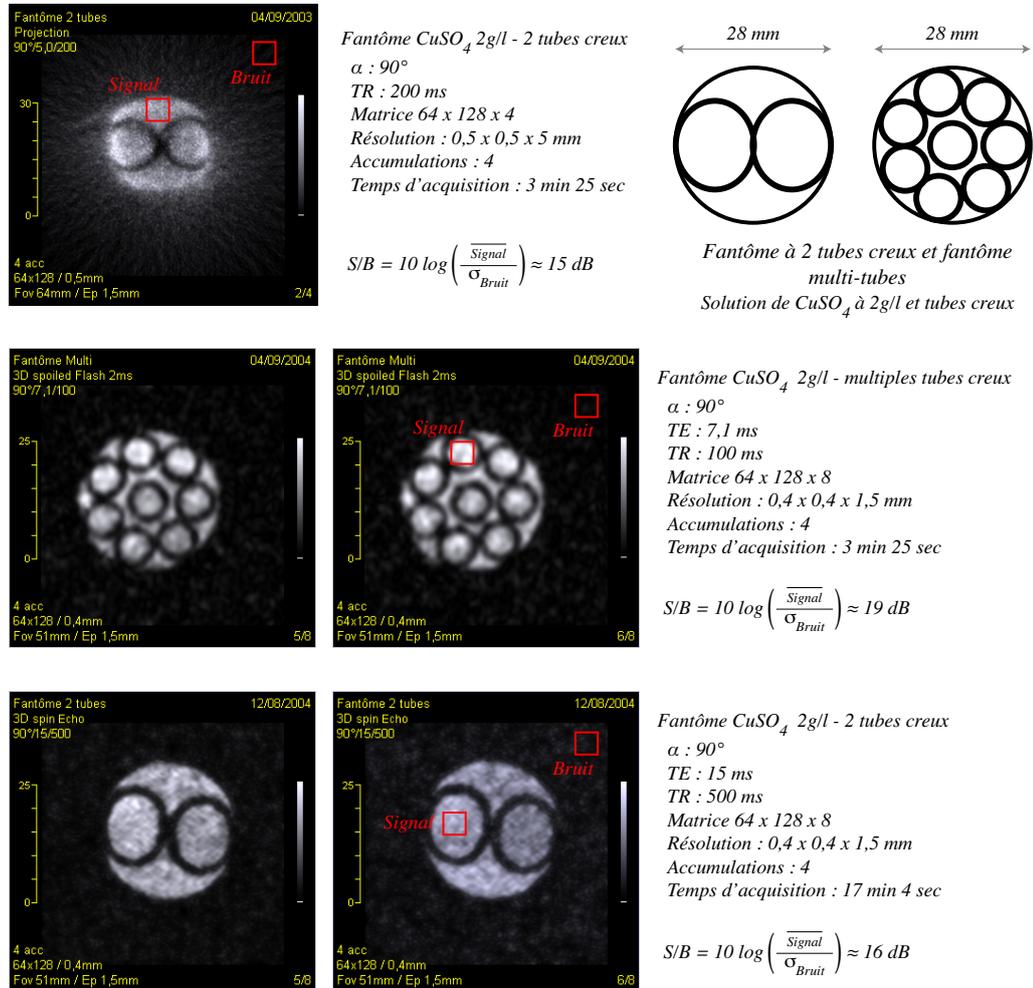


FIG. 3.16: Mesure du rapport signal à bruit obtenu à partir d'images de fantômes de résolution.

Les images sont acquises à partir de séquences de projection/rétroprojection, écho de gradient et écho de spin (de haut en bas). Les mesures du rapport signal à bruit pour l'image sont obtenues à partir de l'intensité moyenne et de l'écart type de deux régions d'intérêt de chaque image (*ImageJ*, National Institutes of Health, Bethesda, États-Unis) [55].

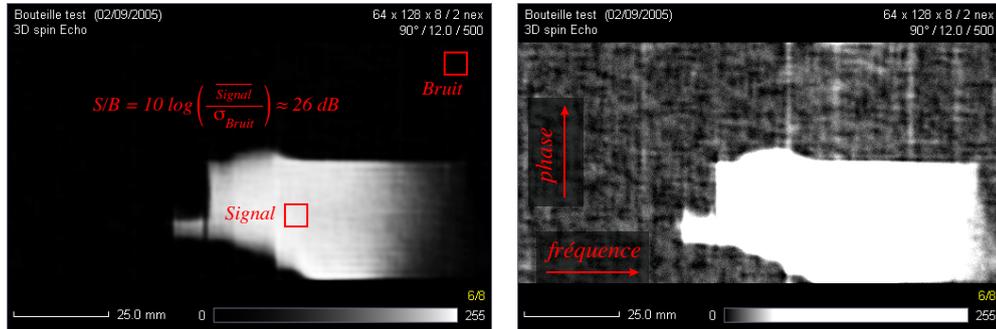


FIG. 3.17: Evaluation qualitative du bruit présent sur les images.

rapport signal à bruit est clairement l'élément limitant à l'obtention de *résolutions spatiales* plus élevées pour le petit animal. Nous discutons les choix techniques qu'il est possible de mettre en oeuvre pour améliorer le ratio signal / bruit et les résolutions spatiales dans le cadre de l'imagerie du petit animal dans les pages suivantes.

Evaluation qualitative du bruit présent sur les images

Le bruit de fond présent sur les images que nous avons acquises est dans l'ensemble plutôt homogène ; on peut cependant distinguer deux contributions distinctes ;

1. le **bruit de fond thermique** homogène en provenance de l'antenne, du circuit quart d'onde, des préamplificateurs et des câbles ; ce bruit est présent sur l'ensemble de l'image
2. le **bruit capté** mono-fréquentiel situé dans la bande passante du signal RMN ; sa contribution est variable mais augmente au fur et à mesure des accumulations. La présence de bandes de bruit au niveau des zones d'intérêt de l'objet peut gêner l'interprétation des images

La figure 3.17 présente une image issue d'une série de huit d'un flacon rectangulaire placé horizontalement et contenant une solution de sulfate de cuivre et une bulle d'air. Les images sont acquises par écho de spin, la résolution spatiale est de $1 \times 1 \times 2 \text{ mm}$ pour une matrice asymétrique rectangulaire de $64 \times 128 \times 8$ et le temps d'acquisition est de 8 minutes et 30 secondes. Le *rapport signal à bruit* mesuré aux niveaux des deux zones d'intérêt est de 26 dB . La dynamique d'affichage et la correction gamma ont été modifiées pour l'image de droite de manière à majorer le contraste au niveau du bruit de fond ; les bandes de fréquence verticales sont réparties le long de l'image d'amplitude. Elles sont peu marquées pour les images de cette série qui ne compte que deux accumulations. Enfin, il faut noter la disparition progressive du signal au niveau de la base de l'objet. Ce phénomène est lié au type d'antenne

utilisé : la bobine solénoïdale de type *museau* présente une zone homogène de forme conique dans laquelle nous avons placé le bouchon de notre fantôme. La base du flacon plus éloignée de l'antenne dépassant les limites de cette zone homogène.

3.5 Application à l'imagerie à bas champ du petit animal normal

Les images que nous présentons pour le petit animal sont obtenues *ex vivo*. Nous avons utilisé un rat et une souris fixés durant trois semaines dans une solution de formol, lavés puis conservés dans une solution alcoolique ainsi que des pièces anatomiques isolées. L'utilisation de cadavres permet de s'affranchir des mouvements physiologiques de l'animal, d'éviter la mise en place des lourdes étapes de surveillance et de maintien de l'animal et enfin, d'éviter le sacrifice d'animaux pour les différentes acquisitions.

Les images présentées figures 3.19, 3.20, 3.21, 3.22 et 3.23 sont acquises exclusivement à $0,1\ T$ à partir d'antennes solénoïdales que nous avons fabriquées [50] et dont le volume est adapté à chaque échantillon biologique. Nous avons acquis pour le rat les séries d'images présentées figures 3.19 et 3.20 avec la console que nous avons développée en numérisant le signal RMN à basse fréquence. La *résolution spatiale*, la *durée d'acquisition* et le *rapport signal à bruit* que nous avons obtenus sont comparables aux résultats obtenus aux champs magnétiques plus élevés des aimants cliniques [27]. Les *résolutions spatiales* généralement atteintes dans le cas des techniques dites de *microscopie RMN* sont trois à cinq fois plus élevées pour des temps d'acquisition comparables [28–30, 44, 54, 56].

Les images présentées pour la souris (fig. 3.21, 3.22 et 3.23) ont été obtenues au même champ, avec les mêmes antennes et dans les mêmes conditions d'acquisition sur un système commercial (*SMIS MR 3030, MR Research Systems Ltd, Guildford, Royaume-Uni*) et ont fait l'objet d'une précédente publication [50]. Elles sont données à titre de comparaison et illustrent les limites en termes de *résolution spatiale* que nous avons atteintes à bas champ.

Résolution spatiale et sensibilité des techniques d'imagerie par résonance magnétique *in vivo* chez le petit animal

L'étude fine de la morphologie des organes du petit animal dans le cadre d'applications de phénotypage implique – comme nous l'avons évoqué – une résolution spatiale élevée particulièrement pour l'imagerie de la souris. Le changement d'échelle imposé lors du passage

de l'homme à la souris réduit typiquement les tailles des *voxels* d'une acquisition IRM de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ pour l'homme à $0,1 \times 0,1 \times 0,1 \text{ mm}^3$ pour les applications dites de *microscopie IRM* chez la souris ; soit une réduction du volume d'un facteur 10^3 . Or, la quantité de signal disponible pour les mesures RMN est directement liée à la taille de ce *voxel* [50, 57, 58] et la dégradation du rapport signal à bruit qui découle de ce changement d'échelle constitue rapidement une limite physique à l'amélioration des *résolutions spatiales* compte-tenu de la faible *sensibilité* relative de la mesure.

Trois alternatives sont classiquement proposées pour l'amélioration du rapport signal à bruit en IRM ;

1. l'augmentation de la **durée d'acquisition** par le jeu de la multiplication du nombre des accumulations
2. la **majoration du champ** magnétique statique B_0 qui permet de majorer la quantité de signal disponible pour la mesure RMN
3. la **réduction du bruit** introduit par les différents éléments de la chaîne de mesure et de traitement analogique

Au sens strict, la *résolution spatiale* est indépendante de l'intensité du champ B_0 utilisé ; la taille du *voxel* est définie uniquement par l'amplitude et la durée d'application des gradients de champ magnétique [44]. Par contre, le signal S_{voxel} et indirectement le rapport signal à bruit sont proportionnels à l'intensité de B_0 [56] selon la relation 3.5 [57] ;

$$S_{\text{voxel}} \propto B_0^{\frac{7}{4}} \quad (3.5)$$

Les travaux de *Beuf, Jaillon et Saint-Jalmes* [59] ont retrouvé une amélioration du rapport signal à bruit mesuré au niveau des images en comparant des acquisitions à $1,5 \text{ T}$ et à 7 T . Le tableau 3.2 reprend pour ces deux valeurs de champ les gains théoriques et mesurés en terme de rapport signal à bruit. Nous avons extrapolé ces travaux au bas champ ; la diminution du rapport signal à bruit par rapport au champ de référence à $1,5 \text{ T}$ est donnée par la relation 3.6 qui néglige les pertes inductives liées à l'échantillon [60] ;

$$G_{S/B} = \left(\frac{B_0 \text{ référence}}{B_0 \text{ bas champ}} \right)^{\frac{7}{4}} \quad (3.6)$$

Beuf et coll. ont cependant montré que le gain mesuré au niveau des images pour l'IRM du petit animal restait largement inférieur au gain théoriquement obtenu par l'augmentation du champ B_0 (ratio de 3,4 mesuré contre 14,8 théorique par rapport au champ de référence à $1,5 \text{ T}$). Les artefacts de *susceptibilité magnétique*, les artefacts liés aux *déplacements chimiques*, la diminution des temps de relaxation transversaux T_2 , la majoration des temps de

TAB. 3.2: Gains théoriques et mesurés en terme de rapport signal à bruit pour des acquisitions IRM à 0,1 T, 1,5 T et 7 T.

	0,1 T	1,5 T	7 T
Gain théorique S/B ¹	0,02	1	14,8
S/B mesuré brut et d_{voxel} ²	18 dB 0,24 mm ³	67 dB 0,03 mm ³	97 dB 0,03 mm ³
S/B mesuré corrigé ³	2,25 dB	67 dB	97 dB
Gain S/B mesuré corrigé ⁴	0,03	1	3,4

Les valeurs mesurées du rapport signal à bruit à 1,5 T et 7 T sont données d'après *Beuf, Jaillon et Saint-Jalmes* [59] à partir d'images de fantômes de résolution. Le rapport signal à bruit à 0,1 T est mesuré à partir d'une image obtenue par écho de gradient depuis la console RMN que nous avons développée.

¹ le gain théorique du rapport signal à bruit est donné par la relation 3.6 ; les valeurs sont normalisées par rapport à 1,5 T

² valeurs du S/B mesuré sur les images d'amplitude de fantômes de résolution ; les dimensions des voxels d_{voxel} sont indiquées pour chaque acquisition

³ la valeur du S/B mesuré à 0,1 T est corrigée pour compenser la différence de taille des voxels

⁴ le gain en terme de rapport S/B est corrigé par rapport à la bande passante du récepteur et au temps d'acquisition [59] ; les résultats sont normalisés par rapport à 1,5 T

relaxation T_1 et la majoration du bruit en provenance de l'échantillon avec l'augmentation de la fréquence de *Larmor* expliquent cette différence [59]. A bas champ, nous avons mesuré le rapport signal à bruit d'une image d'écho de gradient (*Séquence 3D spoiled Flash (90°/15/300), matrice 96 × 128 × 8, 4 acc., résolution 0,4 × 0,4 × 1,5 mm*). La valeur de 18 dB que nous avons obtenue (tab. 3.2) a été corrigée par rapport à la taille du voxel, à la bande passante du récepteur et au temps d'acquisition afin d'être comparée aux résultats obtenus à 1,5 T et 7 T. La diminution du ratio S/B théorique est de 50 par rapport au champ magnétique de référence ; nous avons mesuré une diminution d'un facteur 30 (ratio 0,03 mesuré contre 0,02 théorique). Ce ratio plus favorable pourrait s'expliquer du fait du moindre impact des artéfacts de susceptibilité et de déplacement chimique à bas champ et du fait de la moindre participation du bruit induit par l'échantillon à basse fréquence [61]. Toutefois, la comparaison de nos résultats corrigés avec les valeurs de référence de *Beuf et coll.* reste délicate compte tenu de la séquence et des paramètres d'écho et de temps de répétition différents que nous avons utilisé.

La majoration du nombre des accumulations lors de la mesure RMN permet de compenser partiellement la dégradation du rapport signal à bruit lié à l'augmentation des résolutions spatiales ; une amélioration de ce rapport d'un facteur $\sqrt{2}$ est obtenue à chaque doublement du

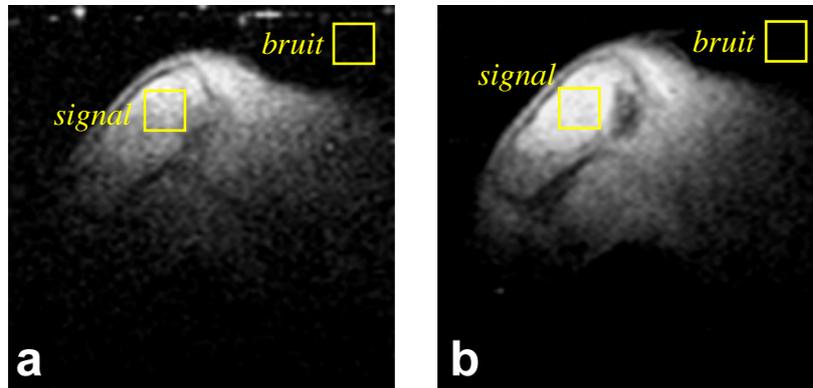


FIG. 3.18: Coupes sagittales d'une tête de rat issues de deux séries acquises *ex-vivo* à température ambiante (a) et après refroidissement (b).

L'antenne de surface et le dispositif d'isolation thermique par *dewar* sont laissés en place pour les deux acquisitions ; les rapports S/B mesurés sont de (a) 16 dB pour l'antenne à température ambiante et de (b) 22 dB pour l'antenne plongée dans l'azote liquide.

*Séquence 3D spoiled FLASH (90°/10/200) – Résolution 0,8 × 0,8 × 2 mm
Matrice 96 × 128 × 16 - champ de vue 102 mm – 4 acc., temps acq. 20 minutes*

temps d'acquisition [57]. Les méthodes spectroscopiques, naturellement peu sensibles, font généralement appel à un grand nombre d'accumulations, mais l'utilisation pour l'imagerie *in vivo* du petit animal se heurte au problème de son maintien dans des conditions physiologiques acceptables et les *temps d'acquisition* ne devraient généralement pas dépasser l'heure.

Enfin, la diminution du bruit propre généré par la chaîne de réception radiofréquence et les étages de traitement analogiques conduit mathématiquement à une amélioration du rapport signal à bruit. Le choix d'une architecture à échantillonnage direct réduit considérablement l'ajout du bruit électronique propre des étages analogiques du spectromètre RMN [40, 41], mais nous avons discuté l'impact relatif de cette réduction avec l'utilisation conjointe d'un échantillonnage passe bande dans le chapitre précédent. Nous n'avons pas développé – pour notre installation à 0,1 T – d'électronique spécifique de pré amplification, mais nous avons montré que la réduction du bruit hors bande constituait un élément important d'optimisation du rapport signal à bruit.

Au niveau du récepteur, le bruit est principalement lié d'une part à la résistance électrique propre de l'échantillon placé dans l'antenne et d'autre part à la résistance propre de la boucle radiofréquence du récepteur. Le refroidissement des antennes radiofréquence et l'utilisation de matériau supraconducteurs permet de réduire notablement la résistance du conducteur et le bruit propre qui en résulte [61–63]. Le gain en terme de signal à bruit est nettement

plus marqué à bas champ où le bruit provenant de l'antenne est prépondérant [50, 64]. Les travaux de *Lee et coll.* ont montré un gain en terme de rapport signal à bruit d'un facteur supérieur à 2 pour des mesures effectuées sur des images obtenues à $0,2 T$ en utilisant des antennes supraconductrices à haute température critique et refroidies à l'azote par rapport à des antennes classiques en cuivre [61]. Ces résultats sont obtenus *in vivo* chez l'homme pour des antennes de surface.

Nous avons développé au laboratoire un système d'enceintes de verre sous vide de type *dewar* permettant l'application d'un tel procédé de refroidissement de nos antennes en cuivre pour une éventuelle application à l'imagerie *in vivo* du petit animal. La figure 3.18 présente deux images obtenues à $0,1 T$ en utilisant une antenne de surface placée dans le *dewar* et positionnée à la verticale d'une tête de rat *ex vivo*. Le refroidissement de l'antenne de cuivre par un bain d'azote liquide permet une réduction du bruit présent sur l'image ; la mesure du rapport signal à bruit pour les deux séries montre un gain de $6 dB$ (ratio 1,4) après refroidissement.

L'imagerie du petit animal à bas champ est la plus à même de tirer avantage du développement d'antennes refroidies – en effet, l'amélioration du rapport signal à bruit est surtout notable

1. pour les **petits échantillons** pour lesquels la résistance propre liée à leur taille est petite par rapport à celle de l'antenne,
2. pour les **fréquences basses** et plus généralement pour le bas champ magnétique pour lequel le bruit en provenance de l'échantillon et qui dépend de la fréquence n'est pas encore prépondérant [50, 65, 66]

Nous n'avons pas encore pu obtenir la même amélioration avec des antennes volumiques de type solénoïdales refroidies – principalement du fait d'un médiocre remplissage du volume de l'antenne lié à l'interposition des parois de verre et des compartiments de vide isolant et d'azote liquide. De plus, les dispositifs volumiques pour les antennes refroidies doivent permettre une parfaite isolation thermique pour envisager leur utilisation *in vivo* et nos premiers essais ont montré que leur mise en oeuvre restait plus complexe que dans le cas d'antennes de surface qui semblent plus adaptées à une utilisation chez l'animal [65, 66].

Plus généralement, l'utilisation d'antennes de surface permet une grande sélectivité spatiale avec une homogénéité et une profondeur d'exploration qui sont liées à leur géométrie. La construction d'antennes adaptées permet l'exploration de petites régions anatomiques comme le genou de souris (fig. 3.23). Le rapport signal à bruit obtenu pour les régions d'intérêt proches de l'antenne est globalement plus élevé par rapport aux antennes volumiques [67] et les résolutions spatiales planaires de $150 \times 150 \mu m$ que nous avons pu obtenir à $0,1 T$ sont largement compatibles avec l'étude de la morphologie dans le cadre d'applications de phénotypage à large échelle.

Nous avons choisi d'intégrer nos équipements IRM aux autres modalités d'imagerie dont nous disposons pour le petit animal. Les données acquises par résonance magnétique avec ou sans agents de contraste sont alors utilisées comme un support de référence pour les images scintigraphiques acquises pour le même animal. Les contraintes de résolution spatiale pour l'IRM sont alors beaucoup moins élevées : en pratique, une *résolution spatiale* de $500 \mu\text{m}$ idéalement *isotrope* est largement dimensionnée pour permettre le recalage multi modalités avec des acquisitions scintigraphiques dont les dimensions du *voxel* sont de l'ordre du mm^3 . Les *temps d'acquisition* doivent tenir compte des *résolutions temporelles* pour les deux modalités et des étapes de préparation de l'animal et d'injection du traceur. La limite de 30 à 40 minutes nous paraît raisonnable pour les acquisitions IRM dans ce cadre.

Dans l'optique de l'installation des deux appareils d'imagerie à proximité immédiate – voire même l'intégration des deux modalités en une machine unique – le bas champ nous paraît reprendre tout son intérêt compte tenu du peu de contraintes et de perturbations pour l'environnement liées à son utilisation.

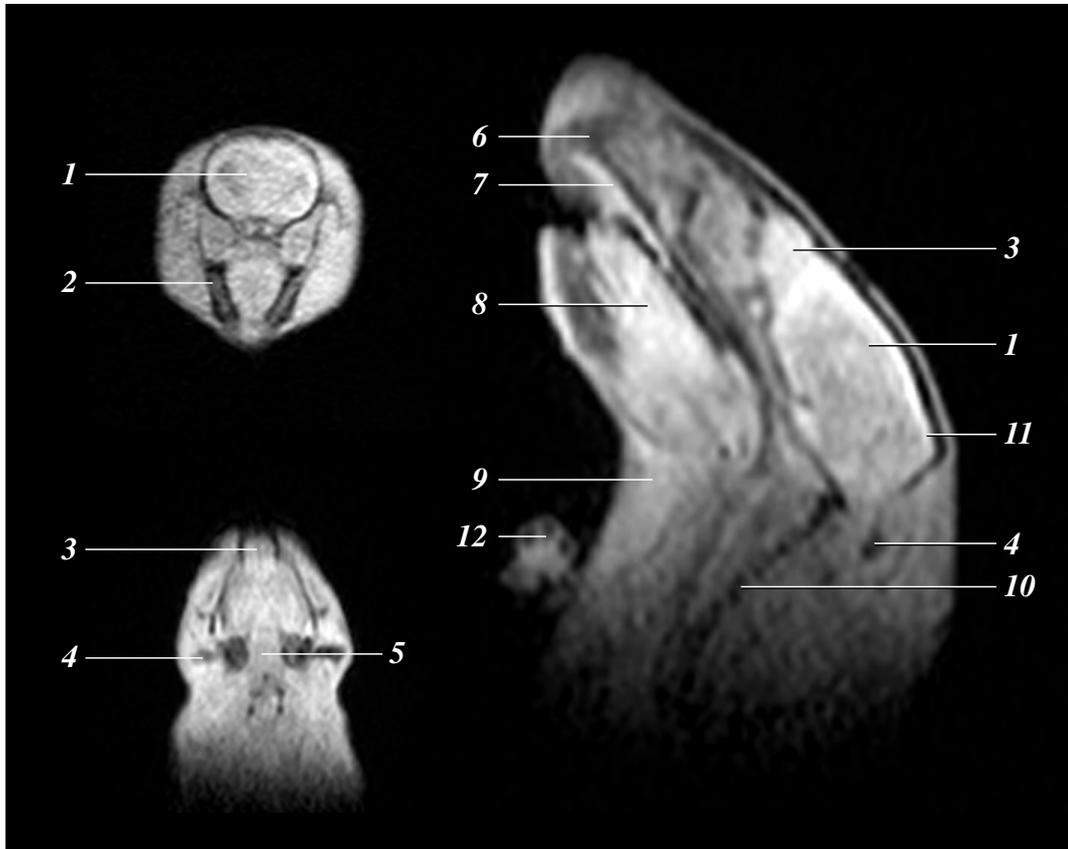


FIG. 3.19: Coupes axiale, frontale et sagittale d'une tête de rat ex-vivo.

1- hémisphère cérébral, **2-** branche montante de la mandibule, **3-** bulbe olfactif, **4-** conduit auditif, **5-** tronc cérébral, **6-** cavités nasales, **7-** voile du palais, **8-** langue, **9-** tissu adipeux, **10-** corps vertébral, **11-** cervelet, **12-** extrémité du membre antérieur (doigts)

Coupe axiale (1/24) : Séquence 3D spoiled FLASH – pondération T_1 (90°/8/200)

Résolution 0,4 × 0,4 × 1,5 mm

Matrice 96 × 128 × 24 - champ de vue 51 mm

10 acc., temps acq. 77 minutes

Coupe frontale (1/16) : Séquence 3D spoiled FLASH – pondération T_1 (90°/8/200)

Résolution 0,5 × 0,5 × 1,5 mm

Matrice 96 × 128 × 16 - champ de vue 64 mm

8 acc., temps acq. 41 minutes

Coupe sagittale (1/16) : Séquence 3D spoiled FLASH – pondération T_1 (90°/8/200)

Résolution 0,5 × 0,5 × 1,5 mm

Matrice 96 × 128 × 16 - champ de vue 64 mm

8 acc., temps acq. 41 minutes

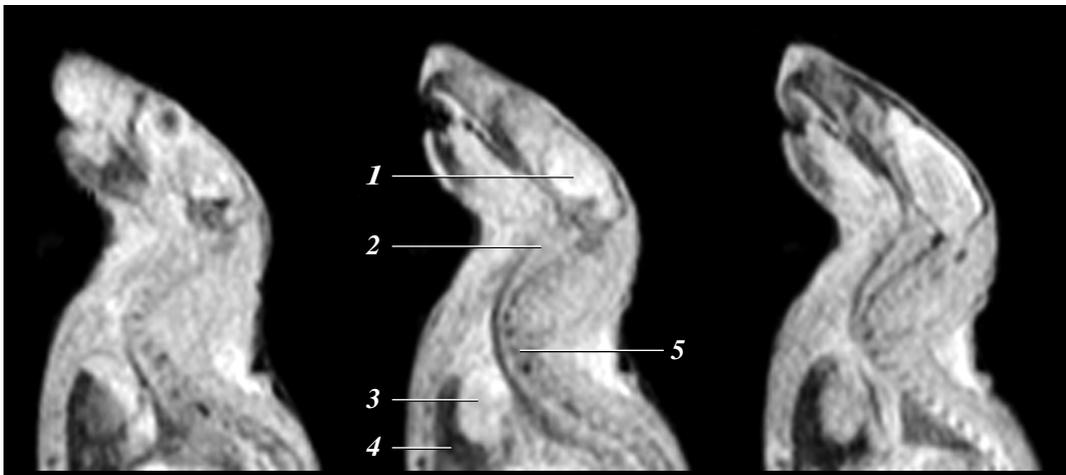


FIG. 3.20: Coupes sagittales de la tête et du cou d'un rat adulte ex-vivo. Présentation de trois coupes successives jointives issues d'une série de seize.

1- hémisphère cérébral, **2-** tronc cérébral et partie initiale de la moelle épinière, **3-** masse cardiaque, **4-** poumon gauche, **5-** rachis cervical

Séquence 3D spoiled FLASH – pondération T_1 ($90^\circ/8/200$)

Résolution $0,7 \times 0,7 \times 1,5$ mm

Matrice $96 \times 128 \times 16$ - champ de vue 90 mm

8 acc., temps acq. 41 minutes



FIG. 3.21: Coupes axiale, frontale et sagittale d'une tête de souris ex-vivo.
1- hémisphère cérébral, **2-** branche montante de la mandibule, **3-** bulbe olfactif, **4-** conduit auditif, **5-** tronc cérébral, **6-** cavités nasales, **7-** voile du palais, **8-** langue, **9-** tissu adipeux, **10-** corps vertébral, **11-** cervelet

Coupe axiale (1/16) : Séquence 3D spoiled FLASH – pondération T_1 (90°/15/200)

Résolution 0,2 × 0,2 × 0,8 mm

Matrice 96 × 128 × 24 - champ de vue 25 mm

8 acc., temps acq. 41 minutes

Coupe frontale (1/16) : Séquence 3D spoiled FLASH – pondération T_1 (90°/15/200)

Résolution 0,2 × 0,2 × 1 mm

Matrice 96 × 256 × 16 - champ de vue 51 mm

8 acc., temps acq. 41 minutes

Coupe sagittale (1/10) : Séquence 3D spoiled FLASH – pondération T_1 (90°/15/200)

Résolution 0,15 × 0,15 × 0,8 mm

Matrice 96 × 256 × 10 - champ de vue 38 mm

32 acc., temps acq. 1 heure 42 minutes

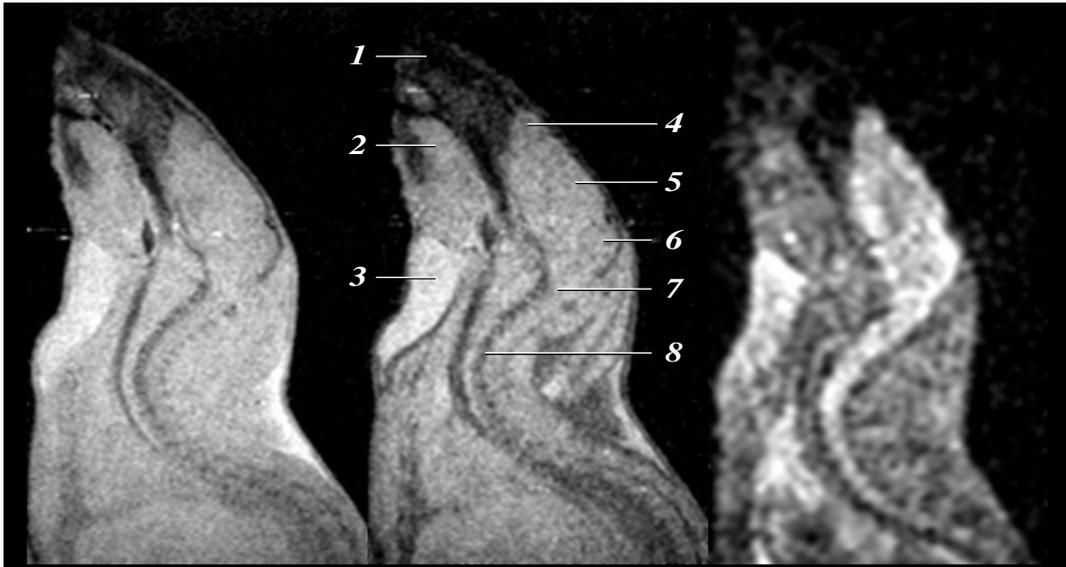


FIG. 3.22: Coupes sagittales de la tête et du cou d'une souris adulte ex-vivo. Pondération T_1 , T_2^* et T_2 (de gauche à droite). Présentation d'une image issue d'une série de seize pour les trois pondérations.

1- cavités nasales, **2-** langue, **3-** tissu adipeux, **4-** bulbe olfactif, **5-** hémisphère cérébral, **6 -** cervelet, **7-** tronc cérébral et partie initiale de la moelle épinière, **8-** corps vertébraux du rachis cervical

Pondération T_1 : Séquence 3D spoiled FLASH (90°/15/200)
Résolution 0,2 × 0,2 × 1 mm
Matrice 96 × 256 × 16 - champ de vue 51 mm
8 acc., temps acq. 41 minutes

Pondération T_2^ : Séquence 3D spoiled FLASH (90°/25/200)*
Résolution 0,2 × 0,2 × 1 mm
Matrice 96 × 256 × 16 - champ de vue 51 mm
8 acc., temps acq. 41 minutes

Pondération T_2 : Séquence 3D CE-FAST (35°/22/29)
Résolution 0,4 × 0,4 × 0,8 mm
Matrice 48 × 128 × 16 - champ de vue 51 mm
32 acc., temps acq. 12 minutes

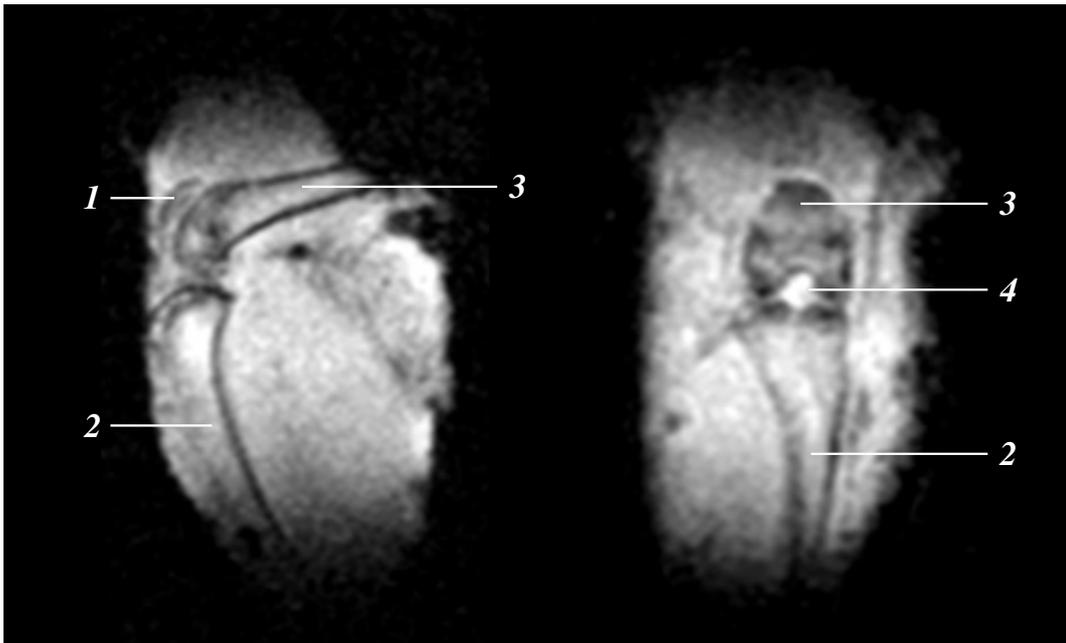


FIG. 3.23: Coupes sagittale et frontale d'un genou isolé de souris adulte.
1- patella, 2- tibia, 3- fémur, 4- cavité articulaire

Coupe sagittale (1/8) : Séquence 3D spoiled FLASH – pondération T_1 ($90^\circ/15/200$)
Résolution $0,15 \times 0,15 \times 0,8$ mm
Matrice $96 \times 256 \times 8$ - champ de vue 38 mm
16 acc., temps acq. 41 minutes

Coupe frontale (1/16) : Séquence 3D spoiled FLASH – pondération T_1 ($90^\circ/15/200$)
Résolution $0,15 \times 0,15 \times 0,8$ mm
Matrice $96 \times 256 \times 16$ - champ de vue 38 mm
8 acc., temps acq. 41 minutes

Chapitre 4

Intégration du système d'imagerie IRM bas champ en imagerie multimodale in vivo

4.1 Apports de l'imagerie multimodale pour l'étude de la fonction et de la morphologie

La localisation spatiale précise au niveau de l'organe des informations fonctionnelles est primordiale pour permettre leur interprétation fiable. Les méthodes scintigraphiques sont une parfaite illustration de cette nécessité ; les traceurs généralement utilisés sont spécifiques d'un organe ou d'un métabolisme et les séries d'images obtenues sont dépourvues de repères anatomiques facilement identifiables [5]. La résolution spatiale médiocre des techniques fonctionnelles *TEP* et *TEMP* est compensée chez l'homme par l'ajout au niveau de l'image d'un support morphologique par tomодensitométrie aux rayons X [68]. L'intérêt potentiel est identique à l'échelle du petit animal, les données volumiques structurelles et de localisation provenant de l'IRM ou de micro tomographes à rayons X sont combinées avec les données fonctionnelles scintigraphiques [69]. En plus de l'aide à la localisation, cette fusion pourrait permettre une correction précise de l'atténuation en profondeur indispensable aux mesures quantitatives par scintigraphie [70].

Les méthodes de recalage mécaniques sont idéales ; elles permettent de s'affranchir des mouvements de l'animal. L'acquisition des deux modalités et la fusion des images par simple superposition est effectuée au niveau de la même machine. Des travaux récents pour le petit animal ont montré un réel intérêt pour le couplage d'acquisitions *TEMP* / micro tomogra-

TAB. 4.1: Caractéristiques des acquisitions scintigraphiques *TEP* et *TEMP* et des acquisitions IRM utilisées pour le recalage et la fusion d'images dans la littérature.

Réf.	Champ B_0	Acquisition IRM			Acquisition scintigraphique	
		Rés. spatiale (mm)	Durée acq.	Traceur	Rés. spatiale (mm)	Durée acq.
Scherfler [80]	1,5 T	$0,8 \times 0,8 \times 1$	30 min.	^{123}I	3,5	—
Scherfler [80]	4,7 T	$0,25 \times 0,25 \times 2$	13 min.	^{123}I	3,5	—
Palm [81]	1,5 T	$0,15 \times 0,15 \times 1,5$	40 min.	^{86}Y	—	2 – 40 min.
Palm [81]	4,7 T	$0,12 \times 0,12 \times 1$	40 min.	^{86}Y	—	2 – 40 min.
Schurrat [82]	—	$0,3 \times 0,3 \times 0,3$	—	^{99m}Tc	—	—
Rowland [83]	4,7 T	$0,78 \times 0,78 \times 0,78$	43 min.	^{18}FDG	2,4	60 min.

phie par rayons X [71–77]. A défaut de machines multimodales, de nombreuses études ont montré les possibilités d'une transformation par recalage rigide pour la fusion d'images en provenance de deux appareils différents [78, 79]. Ces techniques sont particulièrement bien adaptées pour le système nerveux central qui est soumis à peu de déformations d'une acquisition à l'autre du fait de la coque rigide osseuse qui l'entoure. Ces techniques sont nettement moins performantes dans le cas d'acquisitions au niveau du thorax ou de l'abdomen.

Les caractéristiques des images issues de la fusion des données à partir d'acquisitions IRM que nous avons pu recenser dans la littérature sont regroupées dans le tableau 4.1. Les images de fusion sont toutes obtenues à posteriori à partir de séries acquises sur deux machines différentes souvent disposées dans des pièces séparées, l'animal et l'équipement d'anesthésie étant transportés d'un local à l'autre [83]. Les résolutions spatiales atteintes pour les techniques *TEP* et *TEMP* sont largement supra millimétriques pour le rat et la souris [80–83], les dimensions du *voxel* IRM sont rarement isotropes et la dimension moyenne reste largement supérieure à la centaine de microns.

Nous avons pu effectuer plusieurs acquisitions *TEMP* et *IRM* sur les mêmes animaux à partir des installations à bas champ du laboratoire. Les séries d'images obtenues ont pu être comparées et fusionnées relativement facilement grâce à l'utilisation d'un dispositif de support et de confinement de l'animal adapté à l'imagerie que nous avons développé et qui limite les manipulations et les erreurs de positionnement qui en découlent d'une acquisition à l'autre.

4.2 Surveillance des paramètres physiologiques au cours de l'acquisition et maintien de l'homéostasie

Quelles que soient les modalités d'imagerie, les procédures de préparation des animaux et d'acquisition des données sont relativement longues à l'échelle du petit animal. La sédation par anesthésie permet d'une part de diminuer le stress induit par les manipulations et d'autre part de limiter et de contrôler dans une certaine mesure les mouvements de l'animal pendant les phases d'acquisition. Les procédures habituelles impliquent l'utilisation de solutions injectées par voie intra-péritonéale [50]. L'injection — relativement invasive — est plus ou moins bien tolérée par les animaux, mais la principale difficulté est liée au contrôle de la durée et de la profondeur de l'anesthésie. L'absence de mouvements volontaires et réflexes, la dépression cardio-circulatoire relative observée après injection, vont entraîner un refroidissement progressif de l'animal. Ce phénomène de dépression globale des systèmes de *maintien de l'homéostasie* est commun à l'ensemble des produits anesthésiques. Il est particulièrement marqué chez la souris pour laquelle un surdosage ou un refroidissement prolongé entraînent la perte de l'animal.

Pour plus de facilité, nous avons choisi de maintenir nos animaux sous sédation par anesthésie gazeuse. La sédation initiale est obtenue dans une chambre hermétique dont l'atmosphère est progressivement remplacée par un mélange air-isoflurane à 5% et dans laquelle l'animal est laissé en place jusqu'à endormissement complet. Durant toutes les étapes de préparation, d'injection éventuelle d'un agent de contraste ou d'un radiotracteur, la sédation est maintenue à l'aide d'un masque adapté dispensant le mélange gazeux air-isoflurane. Les systèmes d'imagerie par résonance magnétique imposent le placement de l'animal au centre de la zone homogène, l'antenne étant placée perpendiculairement au champ B_0 et au plus près de l'animal. La configuration ouverte des aimants bas champ dont nous disposons facilite grandement ce placement (fig. 4.1) et permet une surveillance visuelle constante par l'une des ouvertures. L'animal est placé au centre d'une antenne spécialement développée dont le volume et le champ de vue sont adaptés à chaque type d'image. L'émission et la réception radiofréquence sont assurés par *couplage inductif* avec les chaînes d'émission et de réception du spectromètre RMN. Les pertes thermiques au cours du temps sont limitées par le *chauffage* continu des gaz anesthésiques, mais sans dispositif de chauffage ni dispositif permettant d'isoler plus efficacement l'animal, le maintien dans des conditions physiologiques stables est illusoire.

Nous avons mis au point avec un fabricant d'équipements vétérinaires (*Équipement Vétérinaire Minerve, Esternay, France*), une *cellule* d'imagerie dédiée utilisable aussi bien pour les modalités d'imagerie par résonance magnétique que pour la tomodensitométrie aux rayons X ou la scintigraphie. L'animal est placé en décubitus ventral ou dorsal sur un lit dont

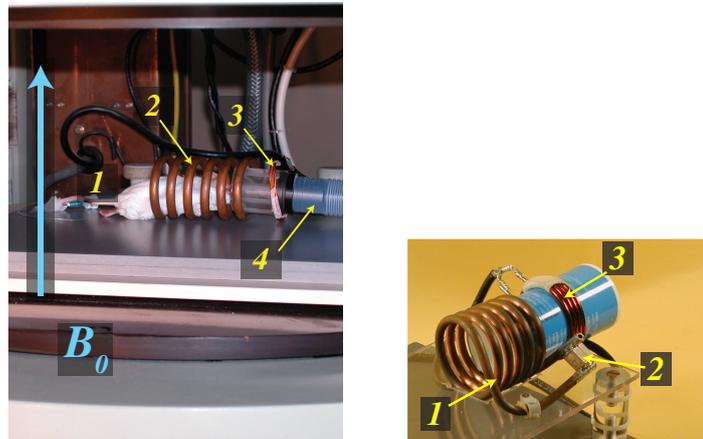


FIG. 4.1: **Partie gauche** : L'animal et l'antenne solénoïdale qui l'entoure (1-2) sont placés au centre de l'aimant. La boucle d'accord (3) est reliée aux chaînes d'émission et de réception du spectromètre RMN, les gaz anesthésiques sont dispensés et ré-aspirés par l'intermédiaire d'un masque adapté (4).

Partie droite : Détail d'une antenne solénoïdale à 4 MHz ; (1) bobine solénoïdale résonante, (2) capacités déterminant la fréquence de résonance propre de la bobine, (3) boucle d'accord réalisant le couplage inductif

la position peut être ajustée en hauteur et en profondeur afin de faciliter le centrage (fig. 4.2) au niveau du dispositif d'imagerie. La cellule dispose d'un dispositif de chauffage par résistances électriques ne perturbant pas l'homogénéité du champ magnétique. La température de la cellule est maintenue constante et la température centrale de l'animal est constamment contrôlée à l'aide d'un thermocouple. L'enceinte une fois fermée isole totalement les animaux de leur environnement extérieur et assure la circulation en circuit clos des gaz anesthésiques. Le transport depuis le plan de travail où l'animal est mis en condition jusqu'au dispositif d'imagerie est facilité et le placement dans l'aimant de l'ensemble animal, cellule et dispositif radiofréquence est plus reproductible d'une acquisition à l'autre. La figure 4.3 montre l'utilisation de cette cellule d'imagerie dans l'aimant horizontal. L'antenne radiofréquence est placée au contact direct de l'animal dans l'enceinte de la cellule d'imagerie. Le couplage inductif est effectué à l'aide d'une boucle d'accord située à l'extérieur du dispositif permettant un réglage fin en fréquence et en impédance du couple antenne / boucle d'accord à l'intérieur de l'aimant avant chaque acquisition.

La surveillance et l'enregistrement des paramètres physiologiques de température centrale et de fréquence cardiaque et respiratoire sont essentiels lors des acquisitions in-vivo. Seules la stabilité des constantes mesurées et leur comparaison avec les valeurs normales données dans la littérature pour chaque espèce sont garantes du respect de l'homéostasie et de la pertinence

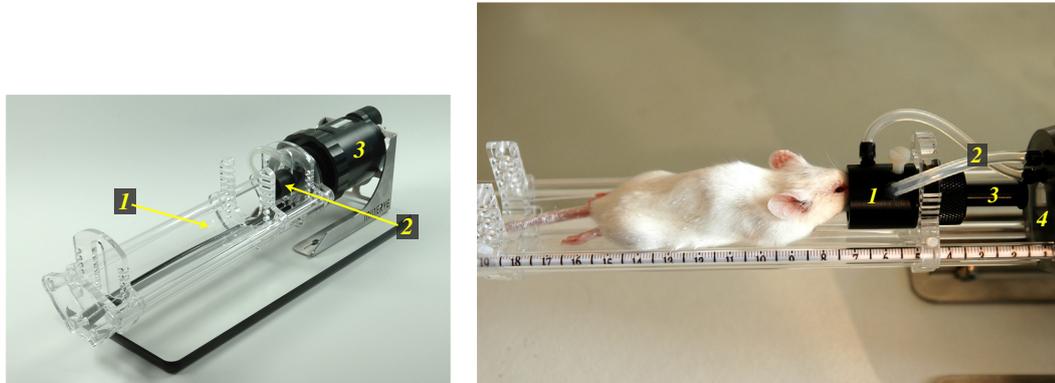


FIG. 4.2: Cellule d'imagerie développée pour le petit animal. **Partie gauche :** (1) lit réglable en hauteur et en profondeur, (2) masque dispensant les gaz anesthésiques et système de fixation par barre de dents, (3) corps de chauffe, canal technique, réglage des débits d'aspiration
Partie droite : (1) masque, (2) arrivée et extraction de gaz, (3) réglage des barres de dent, (4) canal technique

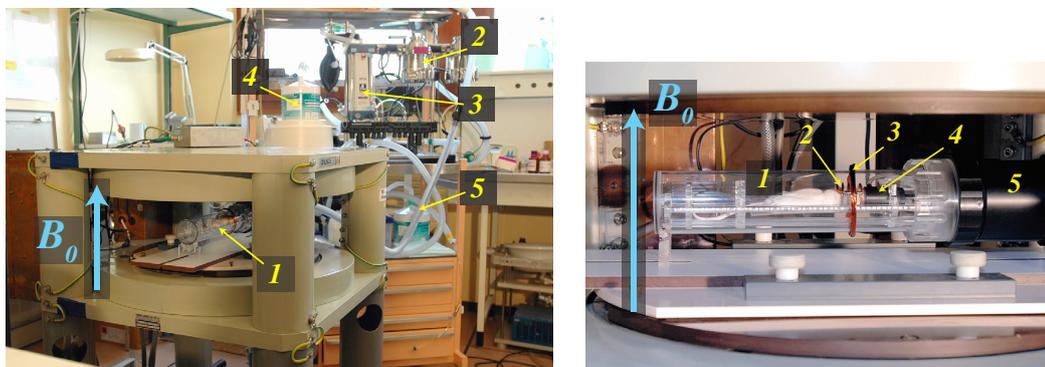


FIG. 4.3: Vue d'ensemble du système d'imagerie par résonance magnétique du petit animal. **Partie gauche :** (1) cellule d'imagerie au centre de l'aimant, (2) cuve et évaporateur contrôlant la concentration du mélange air-isoflurane, (3) débitmètres, (4) aspiration et piège de rétention des gaz usagés, (5) flexibles de circulation des gaz anesthésiques
Partie droite : (1) enceinte de la cellule d'imagerie – animal en place, (2) antenne solénoïdale au contact de l'animal, (3) boucle d'accord placée à l'extérieur de l'enceinte, (4) masque, (5) corps de chauffe et canal technique



FIG. 4.4: Interface du module de surveillance des paramètres physiologiques du petit animal au cours de l'acquisition.

des valeurs obtenues par imagerie. De plus, le recueil des signaux cardiaques et respiratoires est indispensable pour la mise en place d'une synchronisation des séquences d'imagerie afin de figer les mouvements cycliques de la respiration et des battements cardiaques.

L'activité cardiaque est mesurée à partir d'une dérivation périphérique D_1 du tracé ECG obtenue entre les pattes antérieures droite et gauche de l'animal. Le signal est amplifié et filtré au travers d'un moniteur ECG (*Physiogard SM 784, Odam Brucker, Wissembourg, France*) puis échantillonné par un convertisseur analogique-numérique de type *NI 6040E PXI*. L'activité respiratoire est mesurée par un capteur de pression (*Respiration Monitor, Équipement Vétérinaire Minerve, Esternay, France*) transformant les mouvements de compression-décompression d'un coussinet d'air et de mousse placé sous l'abdomen de l'animal en signal électrique. Ce signal analogique amplifié est échantillonné sur une seconde voie d'entrée du convertisseur *NI 6040E PXI*. La température centrale de l'animal est mesurée en continu à l'aide d'un *thermocouple* placé dans le rectum. La valeur mesurée est utilisée pour le réglage de la commande de chauffage de l'air circulant dans l'enceinte de la cellule d'imagerie. Le signal analogique amplifié en provenance de la sonde rectale est numérisé sur la troisième voie du convertisseur analogique-numérique. La numérisation des trois voies est effectuée de façon synchrone à une fréquence $\nu_{ech.} = 15 \text{ kHz}$.

Nous avons développé une interface d'affichage (fig. 4.4) pour le module de surveillance proche de celle rencontrée avec les dispositifs médicaux chez l'homme et regroupant l'ensemble des signaux physiologiques en provenance de l'animal. Le traitement et l'affichage des signaux est effectué en temps réel ainsi que la gestion des alarmes sonores et visuelles – accessibles depuis les commandes de l'interface. Le module de surveillance dispose de huit voies de sortie numériques de type *TTL* que nous avons programmées pour envoyer les signaux de synchronisation physiologiques aux dispositifs d'imagerie. La gestion des fenêtres

de synchronisation et des retards aux déclenchements est accessible depuis les commandes de l'interface que nous avons développée.

4.3 Fusion d'images anatomo-fonctionnelles in vivo pour le petit animal normal

Les dispositifs de surveillance et la cellule d'imagerie ont été utilisés pour l'imagerie *in vivo* de la souris. Les acquisitions *TEMP* et *IRM* ont été réalisées successivement pour le même animal. Nous avons montré la faisabilité et l'intérêt des techniques de recalage et de fusion des deux modalités pour le petit animal [84]. Les images *IRM* que nous présentons pour le foie (fig. 4.5), les poumons (fig. 4.6) et les reins (fig. 4.7) ont été acquises à 0,1 T avec le concours d'É. Breton, doctorante. Les données volumiques *TEMP* ont été acquises à partir d'une gamma caméra dédiée (*Gaede Medizinsysteme GmbH, Fribourg, Allemagne*) équipée d'un collimateur sténopé avec un orifice d'un diamètre de 1,5 mm. Le détecteur est constitué d'un cristal d'iodure de sodium dopé au thallium de 6,5 mm d'épaisseur et de 25 photomultiplicateurs pour un champ de vue de 17×17 cm. Nous avons utilisé pour la reconstruction tomographique un algorithme développé au laboratoire par V. Israel-Jost [85] permettant d'optimiser les résolutions spatiales en tenant compte des fonctions de transfert de la caméra.

La figure 4.5 présente une acquisition scintigraphique et *IRM* hépatique de la souris adulte *in vivo*. Le recalage des deux séries d'images a été réalisé à l'aide d'un logiciel gratuit du domaine public (*ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, États-Unis*) en utilisant une transformation rigide et une mise à l'échelle à partir de deux points de référence anatomiques. Les données fusionnées sont présentées en couleur avec un masque pour les premiers niveaux (valeur seuil 10%) sur les données *IRM* en niveaux de gris. Nous n'avons pas mesuré l'erreur de positionnement des deux séries qui nécessiterait de répéter les acquisitions en intégrant des éléments de repérage fixes visibles dans les deux modalités. Ces éléments doivent être intégrés à la cellule d'imagerie dans sa prochaine évolution.

La figure 4.6 et la figure 4.7 sont obtenues de la même façon avec des traceurs scintigraphiques de perfusion pulmonaire et de la fonction rénale. La correspondance au niveau des organes est satisfaisante pour les images fusionnées, les résolutions *IRM* planaires de 300×300 μm sont suffisantes pour permettre un recalage simple et apporter les informations de localisation précises au niveau des organes de l'animal.

Les résultats que nous avons obtenus à bas champ sont encourageants par rapport aux publications pour des champs plus élevés (tab. 4.1) [80–83]. Idéalement, *IRM* et gamma caméra

devraient être placés à proximité immédiate pour limiter les déplacements de l'animal ce qui n'est possible que pour des aimants à bas champ. L'utilisation d'une cellule d'imagerie close est une solution intermédiaire pour le transport dans des conditions stéréotaxiques de l'animal d'une machine à l'autre, mais l'intégration d'un ensemble unique composé d'un détecteur *TEMP* à une ou plusieurs têtes ou d'un détecteur *microPET* et d'un aimant à bas champ semble être la solution la plus aboutie pour l'acquisition simultanée et la fusion d'images. Nous sommes convaincus que le bas champ reste une solution de choix pour permettre le développement d'un tel appareil et avons démontré sa faisabilité pratique.

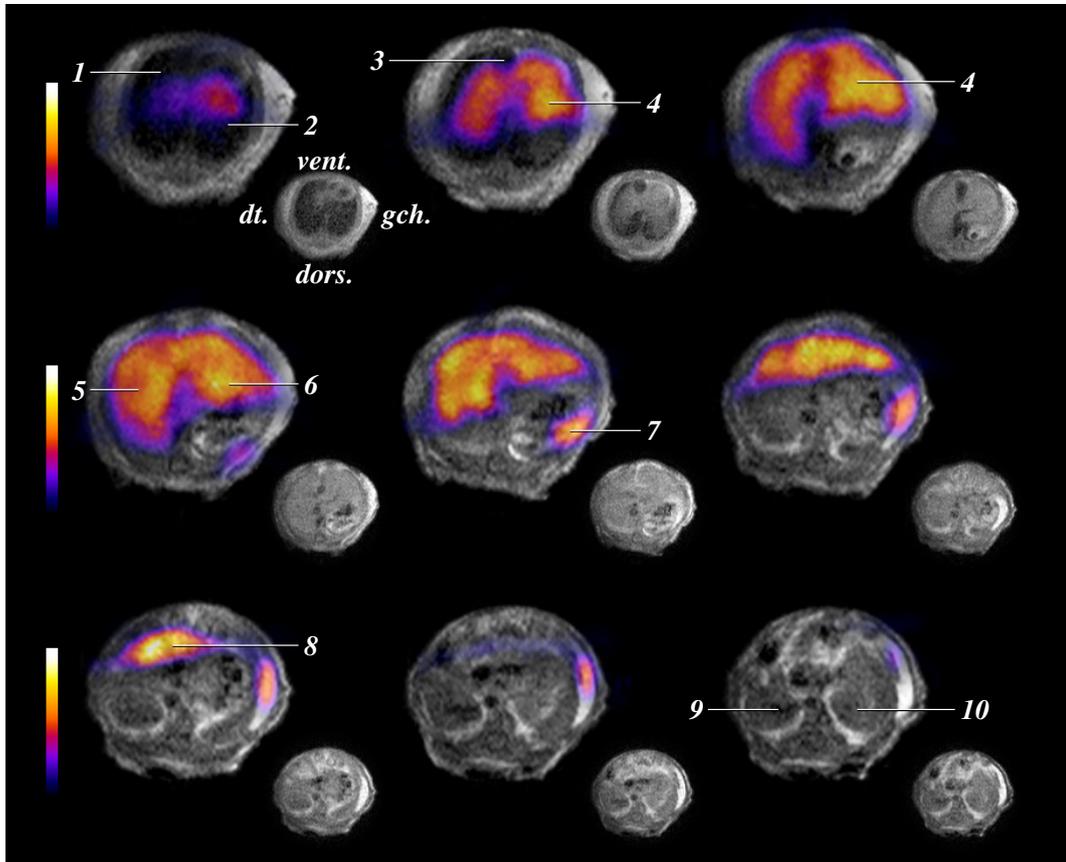


FIG. 4.5: Recalage rigide et fusion d'images à partir d'une acquisition scintigraphique tomographique avec un traceur hépatique et d'une acquisition IRM d'une souris adulte in-vivo.

1- poumon droit, 2- poumon gauche, 3- vésicule biliaire, 4- lobe médian hépatique, 5- lobes droits hépatiques, 6- lobe gauche hépatique, 7- rate, 8- lobe caudal hépatique, 9- rein droit, 10- rein gauche

Acquisition tomographique d'émission monophotonique (9 coupes / 64) après administration intraveineuse de 300 MBq d'Amerscan Hepatate II (Amersham Health/GE Healthcare, Buckinghamshire, Royaume Uni) marqué au Tc^{99m}

48 projections, matrice 128×128 , rotation de 180°

collimateur pinhole de diamètre 1,5 mm - distance 45 mm

reconstruction isotrope, matrice $64 \times 64 \times 64$, résolution par voxel reconstruit $0,7 \times 0,7 \times 0,7$ mm

animal en décubitus dorsal, anesthésie gazeuse par mélange d'air / isoflurane 2%

temps acq. 40 minutes

Acquisition IRM (9 coupes / 32)

séquence 3D FAST – pondération T_1 ($60^\circ/8/20$)

résolution $0,3 \times 0,3 \times 1,7$ mm

matrice $96 \times 128 \times 32$ - champ de vue 38 mm

18 acc., temps acq. 18 minutes

animal en décubitus ventral, anesthésie gazeuse par mélange d'air / isoflurane 1,5%

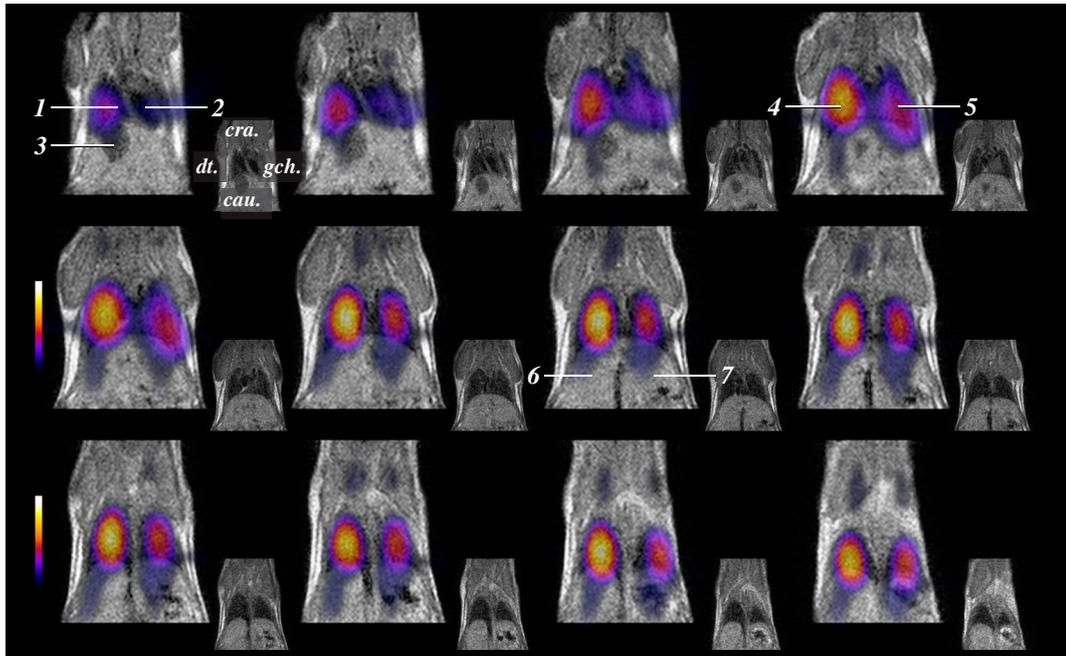


FIG. 4.6: Recalage rigide et fusion d'images à partir d'une acquisition scintigraphique tomographique avec un traceur de perfusion pulmonaire et d'une acquisition IRM d'une souris adulte in-vivo.

1- ventricule cardiaque droit, **2-** ventricule cardiaque gauche, **3-** vésicule biliaire, **4-** poumon droit, **5-** poumon gauche, **6-** foie droit, **7-** foie gauche

Acquisition tomographique d'émission monophotonique (12 coupes / 128) après administration intraveineuse de 190 MBq de macro-agrégats d'Albumine marqués au Tc^{99m}

48 projections, matrice 128×128 , rotation de 180°

collimateur pinhole de diamètre 1,5 mm - distance 65 mm

reconstruction isotrope, matrice $128 \times 128 \times 128$, résolution par voxel reconstruit $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ mm

animal en décubitus ventral, anesthésie gazeuse par mélange d'air / isoflurane 1,5%

temps acq. 48 minutes

Acquisition IRM (12 coupes / 32)

séquence 3D FAST – pondération T_1 ($60^\circ/9/23$)

résolution $0,3 \times 0,3 \times 0,9$ mm

matrice $96 \times 192 \times 32$ - champ de vue 58 mm

36 acc., temps acq. 42 minutes

animal en décubitus ventral, anesthésie gazeuse par mélange d'air / isoflurane 1,5%

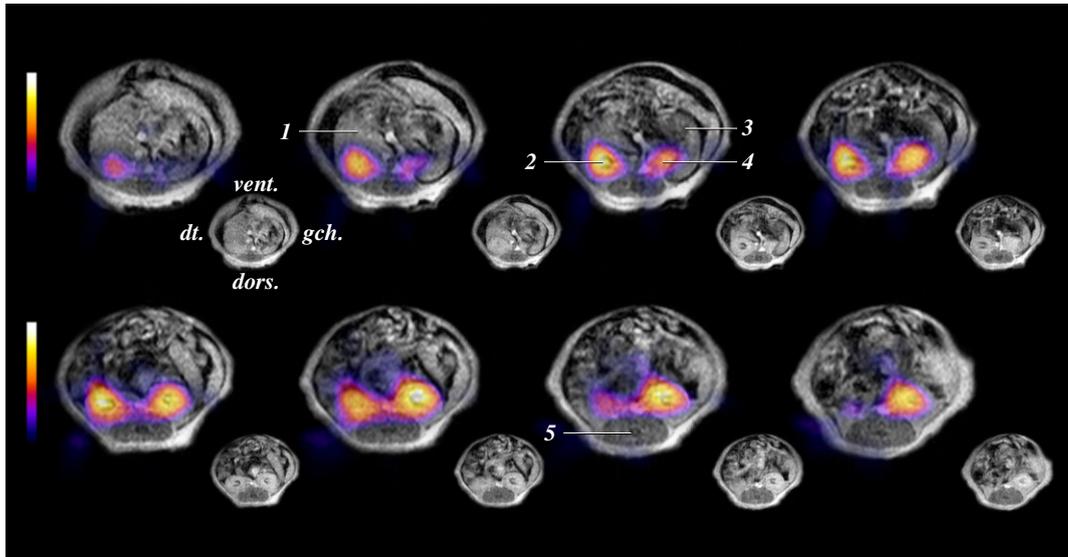


FIG. 4.7: Recalage rigide et fusion d'images à partir d'une acquisition scintigraphique tomographique avec un traceur du métabolisme rénal et d'une acquisition IRM avec injection intra-péritonéale de produit de contraste d'une souris adulte in-vivo.

1- foie droit, **2-** rein droit, **3-** rate, **4-** rein gauche, **5-** rachis lombaire, corps vertébral

Acquisition tomographique d'émission monophotonique (8 coupes / 64) après administration intraveineuse de 240 MBq de DMSA marqué au Tc^{99m} (RENOCIS, Schering Healthcare Ltd, Burgess Hill, Royaume Uni)

48 projections, matrice 128×128 , rotation de 180°

collimateur pinhole de diamètre 1,5 mm - distance 65 mm

reconstruction isotrope, matrice $128 \times 128 \times 128$, résolution par voxel reconstruit $0,7 \times 0,7 \times 0,7$ mm

animal en décubitus ventral, anesthésie gazeuse par mélange d'air / isoflurane 1,5%

temps acq. 48 minutes

Acquisition IRM (8 coupes / 32) après injection intra-péritonéale d'1 ml d'une solution à 25% de Multihance-Gadolinium (Bracco diagnostics Inc, Milan, Italie)

séquence 3D FAST - pondération T_1 (60°/8/20)

résolution $0,3 \times 0,3 \times 1,7$ mm

matrice $96 \times 128 \times 32$ - champ de vue 38 mm

18 acc., temps acq. 18 minutes

animal en décubitus ventral, anesthésie gazeuse par mélange d'air / isoflurane 1,5%

Conclusion

Nous avons montré que le développement d'un instrument d'imagerie par résonance magnétique à bas champ couplé à un dispositif dédié de maintien de l'animal assurant son positionnement et son homéostasie constituait un outil complet d'un intérêt certain pour le phénotypage non invasif du petit animal. La qualité des acquisitions IRM que nous avons obtenues à 0,1 T permet dans un premier temps au biologiste d'accéder aisément à l'étude d'éléments morphologiques utiles à l'établissement d'un diagnostic pré clinique pour ses animaux. Dans un second temps, le support anatomique fourni peut être intégré à un outil d'imagerie multimodale très performant offrant une palette d'informations parfaitement complémentaires pour les deux modalités.

Nous avons validé la technique d'échantillonnage *passé bande* des signaux RMN à bas champ et montré son applicabilité potentielle à des valeurs de champ plus élevées, ce qui permettrait de compléter la gamme des applications de l'imagerie par résonance magnétique pour le phénotypage. Enfin, nous avons pu constituer un ensemble complet d'imagerie versatile et facilement modulable, à faible coût et à partir de l'électronique que nous avons choisie. Les perspectives liées au développement d'une console d'imagerie que nous avons entrepris – autour de *cartes instruments* dédiées – sont encourageantes concernant l'amélioration du rapport signal à bruit lors des étapes d'acquisition du signal et devraient permettre une nouvelle réduction de coût.

Bibliographie

- [1] M. G. POMPER : Molecular imaging : an overview. *Acad Radiol*, 8:1141–1153, 2001.
- [2] M. V. GREEN, J. SEIDEL, J. J. VAQUERO, E. M. JAGODA, I. LEE et W. C. ECKELMANN : High resolution PET, SPECT and projection imaging in small animals. *Comput Med Imaging Graph*, 25(2):79–86, 2001.
- [3] M. RUDIN et A. SAUTER : In vivo NMR in pharmaceutical research. *Magn Reson Imaging*, 10(5):723–731, 1992.
- [4] E. L. RITMAN : Molecular imaging in small animals. Roles for micro-CT. *J Cell Biochem*, 39:116–124, 2002.
- [5] S. R. MEIKLE, P. KENCH, M. KASSIOU et R. B. BANATI : Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies. *Phys Med Biol*, 50:R45–R61, 2005.
- [6] T. F. BUDINGER, D. A. BENERON et A. P. KORETSKY : Imaging transgenic animals. *Annu Rev Biomed Eng*, 1:611–648, 1999.
- [7] S. R. CHERRY : In vivo molecular and genomic imaging : new challenges for imaging physics. *Phys Med Biol*, 49:R13–R48, 2004.
- [8] A. C. SILVA, J. H. LEE, I. AOKI et A. P. KORETSKY : Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) : methodological and practical considerations. *NMR Biomed*, 17(8):532–543, 2004.
- [9] T. C.-C. HU, R. G. PAUTLER, G. A. MACGOWAN et A. P. KORETSKY : Manganese-enhanced MRI of mouse heart during changes in inotropy. *Magn Reson Med*, 46(5):884–890, 2001.
- [10] E. X. WU, H. TANG, K. K. WONG et J. WANG : Mapping cycling change of regional myocardial blood volume using steady-state susceptibility effect of iron oxide nanoparticles. *J Magn Reson Imaging*, 19(1):50–58, 2004.
- [11] J. J. MIN et S. S. GAMBHIR : Gene therapy progress and prospects : non invasive imaging of gene therapy in living subjects. *Gene Ther*, 11:115–125, 2004.
- [12] R. WEISSLEDER : Scaling down imaging : molecular mapping of cancer in mice. *Nature Rev Canc*, 2:11–18, 2002.

- [13] J. S. LEWIS, S. ACHILEFU, J. R. GARROW, R. LAFOREST et M. J. WELCH : Small animal imaging : current technology and perspectives for oncological imaging. *European Journal of Cancer*, 38:2173–2188, 2002.
- [14] P. WUNDERBALDINGER, A. BOGDANOV et R. WEISLEDER : New approaches for imaging in gene therapy. *Eur J Radiol*, 34:156–165, 2000.
- [15] R. WEISLEDER, A. MOORE et U. MAHMOOD : In vivo magnetic resonance imaging of transgene expression. *Nat Med*, 6:351–354, 2000.
- [16] R. Y. TSIEN : Imagining imaging's future. *Natl Rev Mol Cell Biol*, 4(Suppl):16–21, 2003.
- [17] V. ISRAEL-JOST, P. CHOQUET, C. BLONDET, I. J. NAMER, I. SLIM, N. ELKADRI, L. MONASSIER, E. SONNENDRÜCKER et A. CONSTANTINESCO : Théorie et état de l'art de l'imagerie scintigraphique du petit animal avec collimateur pinhole simple et multi-trous. *Méd Nucl*, 27(10):557–567, 2003.
- [18] S. R. CHERRY, Y. SHAO et R. W. SILVERMAN : MicroPET : a high resolution PET scanner for imaging small animals. *IEEE Trans Nucl Sci*, 44:1161–1166, 1997.
- [19] A. CONSTANTINESCO, P. CHOQUET, L. MONASSIER, V. ISRAEL-JOST et L. MERTZ : Assessment of left ventricular perfusion, volumes, and motion in mice using pinhole gated SPECT. *J Nucl Med*, 46(6):1005, 1011 2005.
- [20] F. S. FOSTER, P. N. BURNS et D. H. SIMPSON : Ultrasound for the visualization and the quantification of tumor microcirculation. *Cancer Metastasis Rev*, 19:131–138, 2000.
- [21] F. S. VILLANUEVA, R. J. JANKOWSKI, S. KLIBANOV, M. L. PINA, S. M. ALBER, S. C. WATKINS, G. H. BRANDENBURGER et W. R. WAGNER : Microbubbles targeted to intercellular adhesion molecule-1 bind to activated coronary artery endothelial cells. *Circulation*, 98:1–5, 1998.
- [22] F. S. FOSTER, C. J. PAVLIN et K. A. HARASIEWICZ : Advances in ultrasound biomicroscopy. *Ultrasound Med Biol*, 26:1–27, 2000.
- [23] J. G. FUJIMOTO, C. PITRIS, S. A. BOPPART et M. E. BREZINSKI : Optical coherence tomography : an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*, 2:9–25, 2000.
- [24] C. H. CONTAG, D. JENKINS, P. R. CONTAG et R. S. NEGRIN : Use of reporter genes for optical measurements of neoplastic disease in vivo. *Neoplasia*, 2:41–52, 2000.
- [25] M. J. PAULUS, S. S. GLEASON et S. J. KENNEL : High resolution x-ray computed tomography : an emerging tool for small animal cancer research. *Neoplasia*, 2:62–70, 2000.
- [26] C. GOETZ, P. CHOQUET, L. MONASSIER, E. BRETON, L. ELFERTAK et A. CONSTANTINESCO : Micro-imagerie anatomofonctionnelle hépatobiliaire de la souris normale par tomodensitométrie X et scintigraphie planaire sténopée. *ITBM-RBM*, 27:194–202, 2006.

- [27] M.-A. BROCKMANN, S. ULMER, J. LEPPERT, R. NADROWITZ, R. WUESTENBERG, I. NOLTE, D. PETERSEN, C. GRODEN, A. GIESE et S. GOTTSCHALK : Analysis of mouse brain using a clinical 1.5 T scanner and a standard small loop surface coil. *Brain Res*, 1068(1):138–142, 2006.
- [28] J. E. SCHNEIDER, P. J. CASSIDY, C. LYGATE, D. J. TYLER, F. WIESMANN, S. M. GRIEVE, K. HULBERT, K. CLARKE et S. NEUBAUER : Fast, high resolution in vivo cine magnetic resonance imaging in normal and failing mouse hearts on a vertical 11.7T system. *J Magn Reson Imaging*, 18(6):691–701, 2003.
- [29] P. MARZOLA, F. OSCULATI et A. SBARBATI : High field MRI in preclinical research. *Eur J Radiol*, 48(2):165–170, 2003.
- [30] P. GLOVER et P. MANSFIELD : Limits to magnetic resonance microscopy. *Rep Prog Phys*, 65:1489–1511, 2002.
- [31] H. BENVENISTE et S. BLACKBAND : MR microscopy and high resolution small animal MRI : applications in neuroscience research. *Prog Neurobiol*, 67(5):393–420, 2002.
- [32] W. MAĪ, C. T. BADEA, C. T. WHEELER, L. W. HEADLUNG et G. A. JOHNSON : Effects of breathing and cardiac motion on spatial resolution in the microscopic imaging of rodents. *Magn Reson Med*, 53(4):858–865, 2005.
- [33] L. MONASSIER et A. CONSTANTINESCO : Cardiovascular disorders : insights into in vivo cardiovascular phenotyping. In WILEY-VCH, éditeur : *Standards of Mouse Model Phenotyping*. Martin Hrabé de Angelis et Pierre Chambon, Weinheim, Germany, 2006.
- [34] E. BRETON, C. GOETZ, P. CHOQUET et A. CONSTANTINESCO : Low field MRI in mouse. *Molecular Imaging*, 4(3):262 abst.ID 181, 2005.
- [35] S. ARBOGAST-RAVIER, F. XU, P. CHOQUET et A. CONSTANTINESCO : Dedicated low field MRI : a promising low-cost technique. *Med Biol Eng Comput*, 33(5):735–739, 1995.
- [36] P. GRIES, A. CONSTANTINESCO, B. BRUNOT et A. FACELLO : MR Imaging of hand and wrist with a dedicated 0.1 T low field imaging system. *Magn Reson Imaging*, 9(6):949–953, 1991.
- [37] D. P. GREEN et B. B. BALCOM : Undersampling the NMR signal. *Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference, Asilomar, Canada*, 1998.
- [38] J. HALAMEK, M. KASAL, V. VONDRA, M. VILLA et P. COFRANSCESCO : Direct digital receiver for NMR and MRI. *Magn Reson Mat Phys Biol Med*, 4(2):276, 1996.
- [39] M. J. LUYTEN, D. KORBEE, T. CLAASEN-VUJICIC et A. F. MEHLKOPF : Programmable direct receiver for low field magnetic resonance imaging. *Proceedings of SMR/ESMRMB, Nice, France*, page 934, 1995.
- [40] P. PEREZ, A. SANTOS, J. J. VAQUERO, M. RIVERA et F. del POZO : Reducing analog circuitry by sampling NMR signals at low speeds. *Magn Reson Mat Phys Biol Med*, 4:100, 1996.

- [41] P. PEREZ, A. SANTOS et J. J. VAQUERO : Potential use of the undersampling technique in acquisition of nuclear magnetic resonance signal. *Magn Reson Mat Phys Biol Med*, 13:109–117, 2001.
- [42] P. PEREZ et A. SANTOS : Undersampling to acquire nuclear magnetic resonance images. *Medical Engineering & Physics*, 26:523–529, 2004.
- [43] G. DUHAMEL, P. CHOQUET, E. GRILLON, J.-L. LEVIEL, A. ZIEGLER et A. CONSTANTINESCO : Mesures de la perfusion cérébrale chez le rat à l'aide de la RMN du ^{129}Xe hyperpolarisé : étude de fluides biologiques vecteurs du ^{129}Xe hyperpolarisé : étude de fluides biologiques vecteurs du ^{129}Xe . *CR Acad Sci Paris*, 4:1–6, 2001.
- [44] G. A. JOHNSON, M. B. THOMPSON, S. L. GEWALT et C. E. HAYES : Nuclear magnetic resonance imaging at microscopic resolutions. *J Magn Reson*, 68:129–137, 1986.
- [45] H. NYQUIST : Certain topics in telegraph transmission theory. *Proceedings of the IEEE*, 90(2): 280–305, 2002.
- [46] E. O. BRIGHAM : *The fast Fourier transform and its applications*, page 448. Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ, USA, 1988.
- [47] R. G. VAUGHAN, N. L. SCOTT et D. ROD WHITE : The theory of bandpass sampling. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 39(9):1973–1984, 1991.
- [48] D. I. HOULT et R. E. RICHARDS : The signal-to-noise in the nuclear magnetic resonance experiment. *J Magn Reson*, 24:71–85, 1976.
- [49] R. LYONS : *Understanding Digital Signal Processing*. Prentice Hal, Upper Saddle River, NJ, 2nd edition, 2004.
- [50] P. CHOQUET : *Applications vétérinaires de l'IRM dédiée à bas champ*. Thèse de doctorat, Université François Rabelais, Tours, France, 1996.
- [51] E. L. HAHN : Spin echoes. *Phys Rev*, 80:580–594, 1950.
- [52] H. Y. CARR et E. M. PURCELL : Effects of diffusion on the free precession in NMR experiments. *Phys Rev*, 94:630–638, 1954.
- [53] S. MEIBOOM et D. GILL : Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Rev Sci Instrum*, 29:688–691, 1958.
- [54] G. A. JOHNSON, M. B. THOMPSON et B. P. DRAYER : Tree-dimensional MRI microscopy of the rat brain. *Magn Reson Med*, 4(4):351–365, 1987.
- [55] M. D. ABRAMOFF, P. J. MAGELHAES et S. J. RAM : Image processing with ImageJ. *Biophotonics International*, 11(7):36–42, 2004.
- [56] P. T. CALLAGHAN : *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Oxford University Press, 1991.

- [57] D. I. HOULT et P. C. LAUTERBUR : The sensitivity of the zeugmatographic experiment involving human samples. *J Magn Reson*, 34:425–433, 1979.
- [58] S. ARBOGAST-RAVIER : *Développements de séquences d'imagerie pour un prototype d'IRM dédiée à 0,1 Tesla*. Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France, 1994.
- [59] O. BEUF, F. JAILLON et H. SAINT-JALMES : Small-animal MRI : signal-to-noise ratio comparison at 7 and 1.5 T with multiple-animal acquisition strategies. *Magn Reson Mater Phy*, 19:202–208, 2006.
- [60] L. DARRASSE et J. C. GINEFRI : Perspectives with cryogenic RF probes in biomedical MRI. *Biochimie*, 85(9):915–937, 2003.
- [61] K. H. LEE, M. C. CHENG, K. C. CHAN, K. K. WONG, S. M. YEUNG, Q. Y. MA, K. C. LEE et E. S. YANG : Performance of large-size superconducting coil in 0.21 T MRI system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(11):2024–2030, 2004.
- [62] L. BOURNE : Estimated SNR gains at 0.2 T from superconducting coils. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 4th Scientific Meeting, New-York*, page 1449, 1996.
- [63] A. WRIGHT, H. SONG et F. WEHRLI : In vivo MR micro imaging with conventional radiofrequency coils cooled to 77° K. *Magn Reson Med*, 43:163–169, 2000.
- [64] M. D. HARPEN : Sample noise with circular surface coils. *Med Phys*, 14(4):616–618, 1987.
- [65] P. CHOQUET, R. WOLFRAM-GABEL, J. L. KAHN, C. BLONDET, I. J. NAMER, H. SICK et A. CONSTANTINESCO : *IRM de la souris à 0,1 T : Corrélations anatomiques*, chapitre 8, pages 123–138. Imagerie et Photonique pour les Sciences du Vivant et la Médecine, FontisMedia SA, Lausanne, Suisse, 2004.
- [66] F. JEUNEHOMME : Conception et réalisation d'antennes IRM refroidies. Application à l'imagerie à haute résolution spatiale. *Rapport de stage de 2^{ème} année. Ecole Nationale Supérieure de Physique de Strasbourg*, 2000.
- [67] M. RIVERA, J. J. VAQUERO, A. SANTOS, J. RUIZ-CABELLO et F. del POZO : MRI visualization of small structures using improved surface coils. *Magn Reson Imaging*, 16(2):157–166, 1998.
- [68] D. W. TOWNSEND, J. P. J. CARNEY, J. T. YAP et N. C. HALL : PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med*, 45:4S–14S, 2004.
- [69] B. H. HASEGAWA, K. ITAWA, K. H. WONG, M. C. WU, A. J. Da SILVA, H. R. TANG, W. C. BARBER, A. H. HWANG et A. E. SAKDINAWAT : Dual modality imaging of function and physiology. *Academic Radiology*, 9(11):1305–1321, 2002.
- [70] E. P. FICARO, J. A. FESSLER, P. D. SHREVE, J. N. KRITZMAN, P. A. ROSE et J. R. CORBETT : Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography : diagnostic accuracy of attenuation-corrected Tc-99m-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation*, 93:463–473, 1996.

- [71] A. GOERTZEN : Design of a simultaneous combined PET-CT imaging system for mouse imaging. *In* Md ROCKVILLE, éditeur : *High Resolution Imaging in Small Animals - Instrumentation, Applications and Animal Handling*, 2001.
- [72] B. H. HASEGAWA, W. C. BARBER, T. FUNK, A. B. HWANG, C. TAYLOR, S. MINGSHAN et S. YOUNGHO : Implementation and application of dual-modality imaging. *Nucl Instr Methods*, 525:236–241, 2004.
- [73] K. ITAWA, A. B. HWANG, M. WU, H. R. TANG, A. J. Da SILVA, K. H. WONG, M. W. DAE et B. H. HASEGAWA : Design and utility of a small animal CT/SPECT system. *Conf. Record of the 2001 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, 3:1849–1852, 2001.
- [74] G. A. KATSIKIS, L. R. FURENLID, D. W. WILSON, T. E. PETERSON, H. B. BARBER et H. H. BARRATT : Compact CT/SPECT small animal imaging system. *IEEE Trans Nucl Sci*, 51:63–67, 2004.
- [75] M. KHODAVERDI, F. PAULI et S. WEBER : Preliminary studies of a micro-CT for a combined small animal PET/CT scanner. *In IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, volume 3, pages 1605–1606, 2002.
- [76] A. G. WEISENBERGER : SPECT/CT system for small animal imaging. *IEEE Trans Nucl Sci*, 50:74–79, 2003.
- [77] M. B. WILLIAMS : Integrated CT-SPECT system for small animal imaging. *Proc SPIE-Int Soc Opt Eng*, 4142:265–274, 2000.
- [78] P. T. FOX, J. S. P. PERLMUTTER et M. E. RAICHLE : A stereotactic method of anatomical localization for positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 9:141–153, 1985.
- [79] D.N. LEVIN, C. A. PELIZZARI, G. T. Y. CHEN, C. T. CHEN et M. D. COOPER : Retrospective geometric correlation of MR, CT and PET images. *Radiology*, 169:817–823, 1988.
- [80] C. SCHERFLER, E. DONNEMILLER, M. SCHOCKE, K. DIERKES, C. DECRISTOFORO, M. OBERLADSTÄTTER, C. KOLBITSCH, F. ZSCHIEGNER, G. RICCABONA, W. POEWE et G. WENNING : Evaluation of striatal dopamine transporter function in rats by in vivo β - [^{123}I]CIT pinhole spect. *NeuroImage*, 17:128–141, 2002.
- [81] S. PALM, R. M. ENMON JR., C. MATEI, K. S. KOLBERT, S. XU, P. B. ZANZONICO, R. L. FINN, J. A. KOUTCHER, S. M. LARSON et G. SGOUROS : Pharmacokinetics and biodistribution of ^{86}Y -Trastuzumab for ^{90}Y dosimetry in an ovarian carcinoma model : Correlative microPET and MRI. *J Nucl Med*, 44(7):1148–1155, 2003.
- [82] T. SCHURRAT, H. ALFKE, M. BÉHÉ, T. MAINA, B. NOCK, H. MÄCKE, J. T. HEVERHAGEN, K. J. KLOSE, H. HALLING, T. M. BEHR et N. SCHRAMM : Molecular gastrin receptor localisation in mice using high-resolution SPET-MRI image fusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(5):800, 2003.

- [83] D. J. ROWLAND, J. R. GARBOW, R. LAFOREST et A. Z. SNYDER : Registration of [^{18}F]FDG microPET and small-animal MRI. *Nuclear Medicine and Biology*, 32:567–572, 2005.
- [84] E. BRETON, P. CHOQUET, C. GOETZ, J. KINTZ, P. ERBS, R. ROOKE et A. CONSTANTINESCO : Dual SPECT/MR imaging in small animal. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A*. (in press), 2006.
- [85] V. ISRAEL-JOST, P. CHOQUET, S. SALMON, C. BLONDET, E. SONNENDRÜCKER et A. CONSTANTINESCO : Pinhole SPECT imaging : Compact projection/backprojection operator for efficient algebraic reconstruction. *IEEE Trans Med Imaging*, 25(2):158–167, 2006.

Christian GOETZ

Service de Biophysique et Médecine Nucléaire
Pr. André CONSTANTINESCO
CHU de Hautepierre
Avenue Molière
67085 Strasbourg Cedex

Christian.Goetz@medecine.u-strasbg.fr

Andre.CONSTANTINESCO@chru-strasbourg.fr