

La RMN et l'IRM au DRECAM



par : P. Berthault, C. Fermon
H. Desvaux, L. Barbier

Octobre 2006

La RMN consiste à détecter les variations de l'aimantation des noyaux atomiques sous l'action d'un champ magnétique extrêmement puissant et d'une onde électromagnétique excitatrice.

La Résonance Magnétique Nucléaire, découverte il y a maintenant 60 ans et présente sur le Centre de Saclay depuis près de 50 ans, est maintenant utilisée dans de très nombreux domaines allant de la physique de la matière condensée à la médecine en passant par l'analyse chimique, la biologie structurale,... Les progrès ont été médiatisés à travers trois prix Nobel (R.R. Ernst en Chimie en 1991, K. Wüthrich en Chimie en 2002, P. Lauterbur et sir P. Mansfield en médecine en 2003).

La RMN : aujourd'hui et demain au DRECAM.

Patrick Berthault, Hervé Desvaux

La RMN est devenue une méthode alternative à la diffraction des rayons X pour l'étude des protéines et une méthode de choix dans l'étude des matériaux désordonnés comme les verres, les polymères ou les bétons. Dans ce cadre, les activités du DRECAM ont porté sur le développement de nouvelles méthodes :

- appropriées à l'étude structurale des constituants des verres nucléaires, (étude d'isotopes quadropolaires et combinaison des mesures avec des résultats de simulations numériques, collaboration DSM/DEN).

- d'étude de la structure et de la dynamique de bio-molécules en solution (collaboration DSM/DSV) : caractérisation des mouvements moléculaires de temps caractéristiques autour de la microseconde ou l'étude de petites molécules organiques dans des milieux anisotropes obtenus à partir de cristaux liquides minéraux.

Aujourd'hui, si une partie de ces thématiques perdure, la tendance récente est au développement de recherches visant à combattre la faiblesse majeure de la RMN : sa faible sensibilité.

Pour augmenter le signal RMN, la solution usuelle consiste, comme dans le cas du projet **NeuroSpin** à utiliser des champs magnétiques les plus intenses possible. Cependant, dans le futur, cette solution sera rapidement limitée par les contraintes sur les matériaux supraconducteurs. Aussi d'autres approches permettant d'augmenter l'intensité du signal par unité de temps et/ou la résolution spatiale sont développées.

Pour gagner en sensibilité, l'utilisation d'espèces 'hyperpolarisées', c'est-à-dire dont les écarts de populations des niveaux d'énergie sont fortement augmentés par rapport à leur valeur d'équilibre dans le champ magnétique utilisé, devrait prendre un grand essor. Deux techniques développées au DRECAM permettent ainsi de 'booster' la polarisation nucléaire :

- La polarisation nucléaire dynamique, initiée au SPEC, met à profit un transfert de polarisation électron-noyau pour obtenir des gains en signal de plusieurs milliers. Cette approche touche maintenant l'IRM.
- Le pompage optique de gaz rares, où la polarisation photonique est transférée vers les spins nucléaires. Depuis 1998, le SCM développe une telle expérience, et produit du xénon polarisé par laser utilisé en spectroscopie. Le gain en polarisation par rapport à la polarisation thermique même dans les supraconducteurs actuels est de plus de 4 ordres de grandeur ! Le SCM s'est fait une spécialité de transférer cette forte polarisation du gaz rare utilisé, le xénon, vers d'autres noyaux magnétiquement actifs en RMN, développant ainsi une sonde des milieux hydrophobes et explorant les capacités de gain en sensibilité.

Il est aussi important d'augmenter les performances des systèmes de détection ou de développer des méthodes alternatives de détection. Le DRECAM développe ainsi plusieurs programmes de recherches dans cet axe :

- La microscopie de résonance magnétique, où un micro-levier identique à ceux utilisés dans un microscope à force atomique est utilisé pour faire de l'imagerie magnétique de surface avec une résolution spatiale sub-micronique (SPEC).
- Les capteurs magnétiques utilisant des résistances magnétiques géantes du SPEC permettent d'atteindre des sensibilités de détection des fluctuations de champ magnétique de l'ordre de $10^{-15} \text{T}/\sqrt{\text{Hz}}$. Leur utilisation dans **NeuroSpin** pour la magnéto-encéphalographie est déjà prévue et leur développement pour des applications en RMN a aussi été entrepris.
- Les micro-bobines radiofréquence. Les systèmes miniaturisés développés au SCM permettent de réduire la quantité de porteurs de spins nécessaire à l'étude par RMN tout en conservant une très bonne résolution spectrale.
- De la même façon que le transfert photons-spin nucléaires permet de multiplier la polarisation nucléaire, la détection optique de la résonance magnétique, pour laquelle

des travaux ont débutés au DRECAM, offrira un gain précieux en sensibilité. Celle-ci pourra en outre offrir une excellente résolution spatiale.

De plus, l'utilisation de champs magnétiques intenses n'induit pas seulement un gain en sensibilité, mais aussi permet un [accroissement de la résolution spectrale](#). Des travaux pour développer une biosonde à base de xénon polarisé par laser sont entrepris au DRECAM. Par son caractère hydrophobe, le xénon a une grande affinité pour des molécules-cages qui sont modifiées chimiquement pour cibler certains récepteurs cellulaires. Le déplacement chimique du xénon encapsulé est très différent de celui du xénon libre, ce qui permet d'envisager une imagerie sensible et sélective d'environnements biologiques spécifiques. Une collaboration a débuté avec **NeuroSpin**, où ces traceurs seront testés sur des souris géniques.

Enfin, constatant que la résonance magnétique nucléaire classique est constituée d'un appareillage assez lourd et encombrant qui nécessite le déplacement des objets d'étude vers les systèmes RMN / IRM, des recherches sont en cours pour développer [un spectromètre portable](#) utilisant des aimants permanents. Plusieurs champs d'application pourraient profiter de ces travaux, parmi lesquels :

- l'analyse in situ de matériaux hétérogènes (roches, peintures, etc.)
- le déplacement de spectromètres en zone chaude
- l'imagerie médicale localisée et transportable

Nul doute que l'arrivée à Saclay de la plateforme IRM à vocation internationale **NeuroSpin** créera de nouvelles synergies avec les laboratoires du DRECAM travaillant à la pointe des recherches en RMN depuis plusieurs décennies !

Laboratoire C. Fréjacques (commun DSM-DSV) Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique DRECAM/SCM-SPEC

Les recherches menées au "Laboratoire de Structure et Dynamique par Résonance Magnétique" sont centrées sur le développement et l'utilisation de l'outil RMN. De nouvelles méthodes et des approches originales sont développées pour des applications allant de la phase gaz à la phase solide, pour une meilleure connaissance de la structure fine des matériaux tels que verres nucléaires ou macromolécules biologiques. Les compétences du Laboratoire s'étendent des développements instrumentaux jusqu'aux simulations moléculaires.

Compétences spécifiques, principaux thèmes de recherche en RMN au DRECAM

- instrumentation en Résonance Magnétique Nucléaire;
- Développements méthodologiques de RMN en phase liquide et modélisation: en particulier caractérisation de la dynamique interne des bio-molécules pour les mouvements de l'ordre de la nanoseconde et dans le domaine allant de la micro à la milliseconde;
- Pompage optique par échange de spin du xénon et utilisation de ce xénon polarisé en RMN liquide;
- RMN du solide et développements méthodologiques, simulation et traitement du signal, aspect physique de la RMN du solide (thermodynamique de spins);
- Amélioration de la résolution structurale de biomolécules par l'utilisation de cristaux liquides et de micelles inverses.
- Application de la RMN du solide à l'étude structurale des verres et des silicates de calcium hydratés.

Equipements remarquables, méthodes ou techniques spécifiques en RMN au DRECAM

- Spectromètres RMN liquide et solide à haute résolution.;
- Montage de pompage optique permettant de polariser par laser du xénon (lasers, pompes, spectromètre RMN CW,...);
- Montage permettant la préparation de tubes RMN sous pression;

Derniers faits marquants en RMN au DRECAM

- Première caractérisation de cavité hydrophobe de protéine à pression ambiante par transfert d'aimantation sélectif à partir de xénon polarisé par laser
- Première utilisation de cristaux liquides minéraux dilués pour induire une orientation partielle de bio-molécules destinée à apporter de nouvelles informations structurales non locales.
- Mise en évidence de phénomènes de température de spin (ordre dipolaire) en présence de rotation de l'échantillon à l'angle magique, application au développement de nouvelles techniques de polarisation croisée.
- Calcul ab-initio de paramètres RMN sur des structures vitreuses obtenues par dynamique moléculaire.

Quelques dates autour de la RMN au DRECAM et au CEA

1947 : A. Abragam entre au CEA

1950-60 travaux d'Abragam et de son équipe sur la RMN. Développement du concept de température de spin.

1955 : Maurice Goldman entre au CEA

1960, A. Abragam nommé Professeur au Collège de France, chaire de magnétisme nucléaire

1969 A. Abragam et M. Goldman s'orientent vers l'étude de l'ordre magnétique nucléaire à très basse température (~nK). Mise en évidence de l'antiferromagnétisme nucléaire.

1969 : M. Goldman reprend la chaire de chaire de magnétisme nucléaire du Collège de France.

Sous-directeur de laboratoire au Collège de France, M. Goldman y poursuit ses études sur la RMN.

1973 Ouverture du Laboratoire commun DSM-DSV (C. Fréjacques – J. Coursaget - J.Horowitz)

1982 Publication du livre "Magnétisme nucléaire, ordre et désordre" par A. Abragam et M. Goldman.

1984 : Retour de M. Goldman au CEA, pour le développement de la résonance magnétique nucléaire (RMN) biomédicale.

1993 : M. Goldman, conseiller scientifique au CEA.

1981 : Au DRECAM, le SCM et le SPEC joignent leurs efforts en RMN du solide. Les chimistes s'équipent en RMN : arrivée du 1^{er} spectromètre supraconducteur à 11,7T en Europe (Bruker, 500 MHz ¹H)

1986 : J. Virlet et A. Llor inventent la méthode de haute résolution pour les noyaux quadrupolaires en solide appelée DAS (en même temps qu'A. Pines à Berkeley), et la RMN à champ nul.

1988 Arrivée au DRECAM du spectromètre 14 T (Bruker, 600MHz ¹H)

2000 Collaboration autour du spectromètre (18,7 T, 800 MHz ¹H) de l'ICSN (Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif)

2004 M. Goldman est élu membre de l'Académie des Sciences

Les contributions de Maurice Goldman en RMN ont porté essentiellement sur la thermodynamique statistique des systèmes de spins, l'ordre magnétique nucléaire, la relaxation et la polarisation dynamique nucléaires, et la théorie de la RMN de haute résolution dans les liquides.

2004 : formation RMN à l'INSTN donnée par le Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique.

2005 Patrick Berthault est nommé responsable du "Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique" au DRECAM.

2006 C. Fermon élève d'Abragam, Hervé Desvaux (doctorant de M. Goldman), et leurs collègues poursuivent leurs développements méthodologiques en RMN.

2006 Inauguration de **Neurospin** à Saclay.

Quelques liens WEB sur la RMN au DRECAM :

Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique du DRECAM/SCM :
<http://www-drecam.cea.fr/scm/lcf/lcdrm/>

Le groupe CAPMAG du DRECAM :
http://www-drecam.cea.fr/Phoce/Vie_des_labos/Ast/ast_groupe.php?id_unit=8&id_groupe=179

The International Society of Magnetic resonance : <http://www.ismar.org>

Le groupement "Ampère" : association européenne de scientifiques actifs dans les domaines de la résonance magnétique, optique, diélectriques, imagerie par résonance magnétique :
<http://www.ampere.ethz.ch>

Maurice Goldman : Histoire de la RMN, Autour de ses premiers acteurs ... et après.
http://culturesciences.chimie.ens.fr/Histoire_de_la_RMN_Goldman.pdf

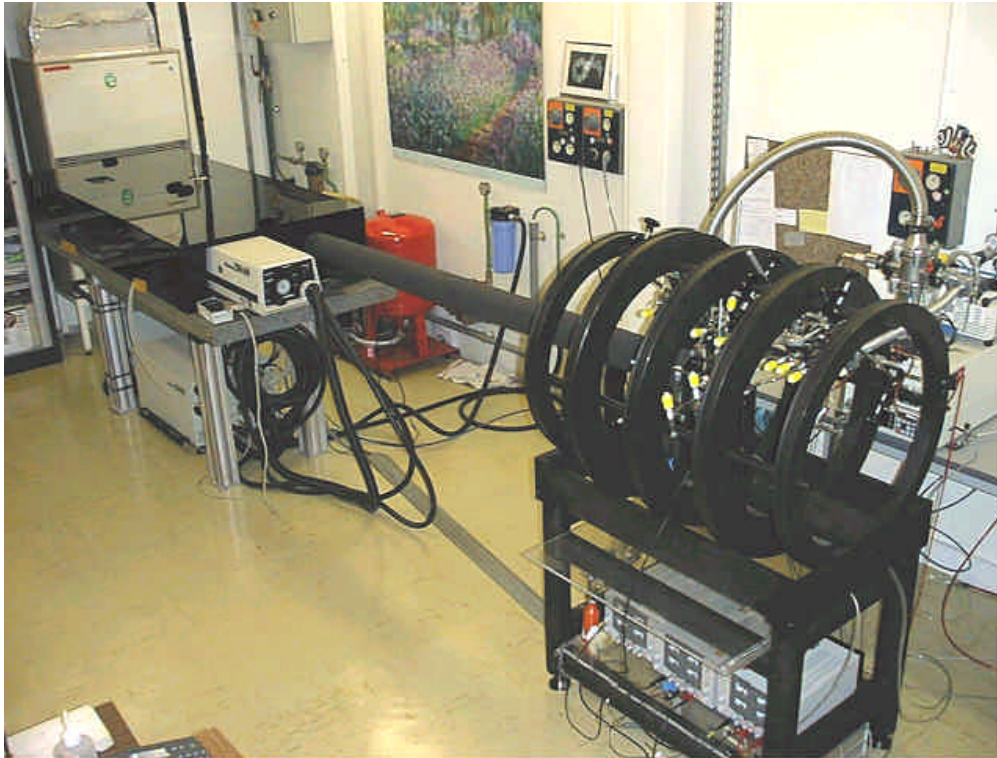
Maurice Goldman, académicien :
http://www.academie-sciences.fr/membres/G/Goldman_Maurice_bio.htm



Spectromètre RMN 11,7 T équipé pour la RMN du liquide et la micro-imagerie.



Equipe du LSDRM devant le spectromètre RMN 14 T (photo 2004).



Installation de pompage optique de gaz rares au LSDRM



Développements instrumentaux autour d'un spectromètre RMN : système de polarisation de xénon utilisant le champ de fuite de l'aimant supraconducteur.

Bref historique de la RMN

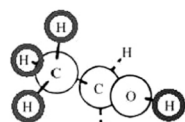
Claude Fermon

La découverte de la résonance magnétique nucléaire date de 1946 lorsque d'une part E.M. Purcell montre la présence d'une absorption résonante dans les solides et d'autre part F. Bloch l'existence d'une induction nucléaire. Ces travaux leur ont valu le prix Nobel en 1952.

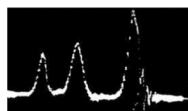


E. Purcell et F. Bloch

Le CEA s'est impliqué très rapidement dans cette thématique, sous la direction d'Anatole Abragam dont les contributions principales sont : méthode de l'Hamiltonien de spin (avec Maurice Pryce, 1949), théorie de la structure hyperfine dans l'état solide ; explication de la structure hyperfine anormale (1950). La découverte de la polarisation dynamique dans les liquides se traduit par l'invention d'un magnétomètre pour champ terrestre basé sur ce principe (1958) ainsi que les études de base sur la température de spin et la démonstration de son identité avec la température thermodynamique (1957, 1958). En 1960, A. Abragam est nommé professeur au collège de France pour la chaire de magnétisme Nucléaire. Il publie en 1961 un livre sur le magnétisme nucléaire qui est encore aujourd'hui une référence incontestée dans ce domaine.



Ethyl-alcohol



H-MR spectrum (Arnold et al. 1950)

Dans les années 1970, A. Abragam et M. Goldman se penchent sur un problème modèle de la physique de l'état condensé, l'ordre magnétique nucléaire, et publie le livre *Magnétisme nucléaire, ordre et désordre* en 1982.



M. Goldman
Académicien

Avec les progrès de l'informatique et des champs magnétiques, la RMN est passée de la physique de la matière condensée, à l'analyse chimique puis à la biologie structurale et plus récemment à l'imagerie médicale.



1^{er} spectromètre varian

En 1961 est commercialisé le spectromètre A60 par la firme Varian, qui a connu une grande vogue et a commencé à transformer la RMN en outil de chimie analytique important. En 1964 est fabriqué le premier spectromètre (Varian) à aimant supraconducteur à 200 MHz ¹H, bientôt poussé à 220 MHz. En 1964, une expérience importante au développement immédiat, la première utilisation de la transformée de Fourier en RMN liquide par Anderson et R.R. Ernst. En 1972 est produit le premier spectromètre (Bruker) entièrement dédié aux impulsions et à la transformée de Fourier.

Deux développements importants prennent place en chimie à partir de 1968. D'une part, le laboratoire de R.R. Ernst à Zurich développe la méthodologie des transformées de Fourier pour les molécules en solution. D'autre part, le laboratoire de J. Waugh au Massachusetts Institute of Technology (MIT) invente et développe la haute résolution dans les solides au moyen de séquences d'impulsions. Ces méthodes, de maniement délicat, seront supplantées en pratique par l'invention de la méthode d'observation directe de noyaux rares et peu sensibles, essentiellement ¹³C dans les composés organiques. R. Andrew propose l'utilisation de la rotation à l'angle magique (MAS).



J.-B. Fourier

Le début des années 70 connaît deux innovations fondamentales. En 1971, J. Jeener présente modestement, à une École d'été, l'idée et la première réalisation de la spectroscopie à deux dimensions dans les liquides, par la méthode de la double transformée de Fourier. Cette découverte est restée confidentielle jusqu'à la sortie en 1974 du célèbre article de Aue, Bartholdi et R.R. Ernst, qui décrit toute une panoplie de concepts et méthodes pour cette spectroscopie à deux dimensions avec quelques illustrations expérimentales de validation et fonde réellement cette discipline de toute première importance.

Dans un registre différent, P. Lauterbur et P. Mansfield (Prix Nobel 2003) découvrent indépendamment l'idée de l'imagerie RMN qui mûrira très vite par des expériences "*in vivo*" sur petits animaux et suscitera un vif intérêt auprès des milieux médicaux, tandis que le laboratoire de Richards à Oxford développe la spectroscopie "*in vivo*", essentiellement celle du phosphore 31 dans les muscles.

Au CEA, un pôle de spectromètres destinés aux applications du solide, de la chimie et de la biologie s'est progressivement créé et est maintenant abrité au sein du Service de Chimie Moléculaire (DRECAM/SCM). Les physiciens du Service de Physique de l'Etat Condensé (DRECAM/SPEC), continuent à s'investir dans la méthodologie RMN (voir la partie "La RMN au DRECAM"). A signaler, la publication récente d'un livre destiné aux biologistes et aux chimistes publiés par M. Goldman sur la RMN haute résolution.



P. Lauterbur et P. Mansfield

L'année 2006, voit l'inauguration du Centre **Neurospin**, adjacent au centre du CEA-Saclay, dédié à l'imagerie Fonctionnelle par IRM.



Examen d'IRM (source : Cité des sciences)

Quelques dates clés autour de la RMN

1924 : W. Pauli émet l'hypothèse du spin du proton

1936 Observation des moments magnétiques nucléaires par I.I. Rabi

1938 : I.I. Rabi observe le phénomène de RMN, mais le considère comme un artefact.

1946 : E.M. Purcell et F. Bloch découvrent la RMN

1947 : A. Abragam entre au CEA

1949 Observation des échos de spin par Hahn.

1950 Observation du déplacement chimique de la résonance par Proctor et Yu, et Dickinson.

1952 Prix Nobel : E. Purcell et F. Bloch

1953-55 Premier spectromètre commercial Varian

1957 Introduction du concept de "température de spin" (dans le référentiel du laboratoire) par Abragam

1960 A. Abragam nommé Pr au Collège de France, chaire de magnétisme Nucléaire

1961 Commercialisation du spectromètre A60 par la firme Varian

1964 Premier spectromètre (Varian) à aimant supraconducteur

1964 Anderson et R.R. Ernst, première utilisation de la transformée de Fourier (dans un liquide).

1968 Méthodologie des transformées de Fourier pour les molécules en solution, par R.R. Ernst à Zurich.

1968 Haute résolution dans les solides au moyen de séquences d'impulsions, Laboratoire de J. Waugh (MIT)

1970 A. Abragam et M. Goldman : Etude de l'ordre magnétique nucléaire

1971 Spectroscopie à deux dimensions dans les liquides, par la méthode de la double transformée de Fourier, par J. Jeener

1972 Premier spectromètre à impulsions et analyse par transformée de Fourier, (Bruker).

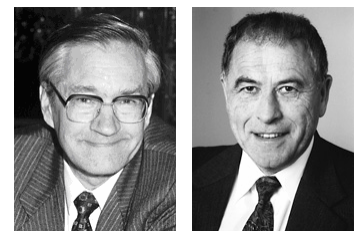
1972 Technique de polarisation croisée par A. Pines and J. Waugh : Observation directe du spin des noyaux rares, (essentiellement ^{13}C dans les composés organiques, après polarisation croisée avec ^1H)

1980 Introduction dans le domaine médical de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

1991 Prix Nobel de chimie à R.R. Ernst

2002 Prix Noble de chimie à K. Wüthrich (application en biologie)

2003 Prix Nobel de médecine à P.C. Lauterbur et P. Mansfield, pour leurs travaux sur l'imagerie RMN.



R.R. Ernst et K. Wüthrich

Quelques chiffres :

- une unité IRM coûte entre 1,5 et 3 M€.
- 40000 machines IRM dans le monde
- 70 millions d'examens par an

=====

Quelques liens WEBS :

- Tout sur l'IRM pas à pas : <http://www.e-mri.org/fr/>

- Maurice Goldman : Histoire de la RMN, Autour de ses premiers acteurs ... et après.

http://culturesciences.chimie.ens.fr/Histoire_de_la_RMN_Goldman.pdf

- Maurice Goldman, académicien :

http://www.academie-sciences.fr/membres/G/Goldman_Maurice_bio.htm

- Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique du DRECAM : <http://www-drecam.cea.fr/scm/lcf/lrdm/>

- Notions de RMN :

<http://jerome.giraudet.free.fr/recherchermn.htm>



M. Goldman

Biographie d'Anatole Abragam

Né en Russie le 15 décembre 1914.

Études secondaires au Lycée Janson de Sailly.
Bachelier de Mathématiques en 1932.
Licencié ès Sciences (Sorbonne) en 1936.
Préparation d'une thèse (inachevée)
sous la direction de Francis Perrin (1937-1939).

1939-1940 : mobilisé dans l'Armée
1940-1944 : Professeur libre dans l'enseignement privé
1944-1945 : FFI puis engagé volontaire dans l'Armée
1945-1947 : École Supérieure d'Électricité (diplômé en 1947)

Carrière au Commissariat à l'Énergie Atomique
(du 01.01.1947 au 01.01.1980)

Physicien (1947-1954).
Chef de groupe (1954-1956).
Chef de Service (1956-1959).
Chef de Département (1959-1965).
Directeur de la Physique (1965-1970).
Directeur de Recherches (1970-1980).
Collège de France, Professeur titulaire de la Chaire de Magnétisme Nucléaire depuis avril 1960.
Professeur honoraire depuis octobre 1985.



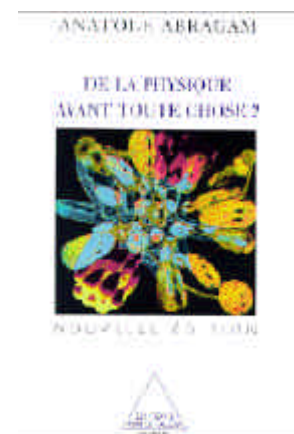
De gauche à droite : A. Abragam, J.R. Oppenheimer, L. Stasi, M. Sandoval Vallarta, V.F. Weisskopf and V.G. Soloviev, Scientific Council Meeting, Trieste, Septembre 1964

Sociétés Savantes

Président de la Société Française de Physique (1967).
Vice-Président de I.U.P.A.P. (1977-1980).
Membre de l'Académie des Sciences depuis 1973.
Membre étranger de l'Académie Américaine des Arts et Sciences depuis 1974,
de l'Académie Nationale des États-Unis depuis 1977,
de la Société Royale de Londres depuis 1983.
Grande Médaille d'Or Lomonossov de l'Académie des Sciences de Russie (8 juillet 1996)

Principaux travaux et découvertes

- La méthode de l'Hamiltonien de spin (avec Maurice Pryce, 1949).
- Théorie de la structure hyperfine dans l'état solide ; explication de la structure hyperfine anormale (1950).
- Théorie de la perturbation de corrélations angulaires dans l'état condensé, par les champs électriques et magnétiques, statiques ou variables (1952).
- Découverte de la polarisation dynamique dans les liquides, invention d'un magnétomètre pour champ terrestre basé sur ce principe (1958).
- Études de base sur la température de spin, démonstration de son identité avec la température thermodynamique (1957, 1958).
- Découverte de la polarisation dynamique dans les solides et applications à la construction de cibles polarisées (1958 et années suivantes).



- Découverte (production et observation) de l'antiferromagnétisme puis du ferromagnétisme nucléaire (1970 et années suivantes).
- Première observation aux neutrons de surstructures de Bragg dans les antiferromagnétiques nucléaires (1978 et années suivantes).
- Découverte de la précession neutronique dite pseudomagnétique dans les cibles nucléaires polarisées et application systématique à la mesure d'amplitudes de diffusion neutroniques dépendant du spin (1973 et années suivantes).
- Nouvelle méthode de spectroscopie muonique (1984).

Livres

- The Principles of Nuclear Magnetism, OUP, 1961 ;
- Electron Paramagnetic Resonance of Transition ions, avec B. Bleaney, OUP, 1970
- Nuclear Magnetism, Order and Disorder, avec M. Goldman, OUP, 1982
- Réflexions d'un physicien, Hermann, 1983 ;
- L'effet Mössbauer, Gordon and Breach, 1964.
- De la Physique avant toute chose, Odile Jacob, 1987.
- Time Reversal-an autobiography, OUP, 1989
- Physicien, où as-tu été ?, Naouka (Russie), 1991