



**HAL**  
open science

# Capteur IRM 3D multifonctionnel plastronique pour l'ingénierie tissulaire

Jean-Lynce Gnanago

► **To cite this version:**

Jean-Lynce Gnanago. Capteur IRM 3D multifonctionnel plastronique pour l'ingénierie tissulaire. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10051 . tel-04556681

**HAL Id: tel-04556681**

**<https://theses.hal.science/tel-04556681>**

Submitted on 23 Apr 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THESE de DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 160  
Electronique, Electrotechnique, Automatique et  
Traitement du signal  
(EEA)**

**Discipline** : Ingénierie pour le vivant

Soutenue publiquement le 07/04/2023, par :

**Jean-Lynce Gnanago**

---

**Capteur IRM 3D multifonctionnel  
plastronique pour  
l'ingénierie tissulaire**

---

Devant le jury composé de :

Lissorgues, Gaelle	Professeur Université Gustave Eiffel	Présidente
Ginefri, Jean-Christophe	Maître de conférences Université Paris-Saclay	Rapporteur
Parzy, Elodie	Maître de conférences Université de Bordeaux	Rapporteuse
Frenea-Robin, Marie	Professeur Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice
Quesson, Bruno	Directeur de Recherche Université de Bordeaux	Examineur
Lambert, Simon	Maître de conférence Université Claude Bernard Lyon 1	Directeur de thèse
Cabrera, Michel	Chargé de recherche INSA Lyon 1	Co-directeur de thèse
Gerges, Tony	Ingénieur de recherche INSA VALOR	Invité

# Liste des tableaux

1.1	Listes des noyaux utilisés en IRM . . . . .	27
2.1	Etapes d'un procédé de fabrication plastronique . . . . .	67
2.2	Tableau récapitulatif des composants nécessaires à la fonctionnalisation du bouchon en antenne. . . . .	79
2.3	Tableau de correspondance des composants avec leurs dimensions et leurs emplacements . . . . .	81
2.4	Résultats des caractérisations sur banc du facteur de qualité par méthode de la simple boucle. . . . .	114
2.5	Résultats des caractérisations sur banc du facteur de qualité par méthode de la simple boucle. . . . .	114
2.6	Tableau de comparaison des deux méthodes de fabrication d'antenne via la dégradation du rapport signal-sur-bruit relative par rapport à une antenne idéale. . . . .	114
2.7	Tableau de caractérisation de la dégradation du rapport signal-sur-bruit à chaque étage de l'assemblage de l'enceinte IRM. . . . .	115
3.1	Grandeurs physiques permettant de caractériser les écoulements simulés.	133
3.2	Comparaison d'ordre de grandeurs entre les empilements de piézocéramiques et les bi-morphes. . . . .	142

# Table des figures

1	Photographie d'un bioréacteur . . . . .	14
1.1	Caractérisations possibles pour chaque modalité . . . . .	22
1.2	Enjeux de caractérisation . . . . .	23
1.3	Schéma d'un IRM . . . . .	25
1.4	Expérience de Stern et Gerlach . . . . .	26
1.5	Illustration du phénomène de précession . . . . .	28
1.6	Repère du laboratoire et repère tournant . . . . .	28
1.7	Effet Zeeman . . . . .	30
1.8	Bascule de l'aimantation . . . . .	31
1.9	Composantes longitudinales et transverses de l'aimantation . . . . .	32
1.10	Courbes de relaxation de l'aimantation transverse . . . . .	33
1.11	Trajectoire de la pointe du vecteur aimantation suite à une bascule dans le plan xy. . . . .	33
1.12	Diagramme de bruit . . . . .	39
1.13	Photographies d'antennes volumiques birdcage . . . . .	40
1.14	Loi de Biot-Savart . . . . .	41
1.15	Schéma équivalent d'une antenne RF . . . . .	42
1.16	Rôle du circuit d'accord/adaptation . . . . .	45
1.17	Partie réelle de l'impédance d'un circuit RLC parallèle . . . . .	46
1.18	Principe de l'adaptation d'une antenne . . . . .	46
1.19	Partie imaginaire de l'impédance d'un circuit RLC parallèle . . . . .	47
1.20	Principe de l'accord . . . . .	47
1.21	Maillages tétraédriques et hexaédriques . . . . .	53
1.22	Diagramme de bruit quand T diminue . . . . .	56
1.23	Réseaux d'antennes flexibles . . . . .	58
1.24	Schéma de l'intégration des fonctions au sein des chambres de culture . . . . .	60
2.1	Pyramide des thermoplastiques . . . . .	67
2.2	Injection moulée . . . . .	68
2.3	Principe du thermoformage par pression et chauffage d'une feuille polymère thermoplastique. . . . .	68
2.4	Impression 3D par DFF. . . . .	69
2.5	Impression 3D par SLA. . . . .	70
2.6	Solution colloïdale au palladium et chlorure d'étain. . . . .	71
2.7	Principe de fabrication d'une pièce via la méthode de bi-injection. . . . .	73
2.8	Étapes de fabrication d'un objet par structuration laser directe. . . . .	73
2.9	Vues éclatées de l'enceinte IRM et de ses différentes parties. . . . .	75
2.10	Vue 3D et dimensions globales de la chambre de culture . . . . .	76
2.11	Vue 3D et dimensions globales du bouchon de la chambre à perfusion. . . . .	77

2.12 Schéma équivalent d'une antenne de réception classique. . . . .	78
2.13 Schéma équivalent des composants électroniques choisis pour l'antenne de réception intégrée au bouchon de la chambre de culture. . . . .	79
2.14 Vue 3D de la face inférieure du bouchon fonctionnalisé. . . . .	80
2.15 Vue 3D de la face supérieure du bouchon fonctionnalisé. . . . .	80
2.16 Faces inférieure et supérieure du bouchon assemblées avec les composants discrets. . . . .	81
2.17 Schéma des différents types de vias. . . . .	82
2.18 Vue en transparence de deux bouchons d'enceinte permettant d'observer les différences entre les deux solutions de vias envisagées. . . . .	82
2.19 Types de connexions à l'IRM . . . . .	83
2.20 Boîtier de connexion à l'IRM sur les IRM cliniques . . . . .	83
2.21 Exemple de contacteurs de type spring fingers . . . . .	84
2.22 Connexion électrique par contacteurs à ressorts . . . . .	84
2.23 Vue de l'arrière de l'IRM 7T utilisé. . . . .	85
2.24 Vue avant de l'IRM 7T utilisé et de sa table . . . . .	85
2.25 Banc de fixation à la table de la plateforme d'imagerie . . . . .	86
2.26 Eléments constituant le lit de fixation (gauche) ainsi que le montage final (droite). . . . .	87
2.27 Partie supérieure du sarcophage . . . . .	88
2.28 Vues en transparence de l'intégration du bouchon de la chambre de culture au sein du sarcophage supérieur. . . . .	90
2.29 Vue 3D du sarcophage inférieur . . . . .	90
2.30 Vues en transparence de l'intégration de la chambre de culture au sein du sarcophage inférieur. . . . .	91
2.31 Vues éclatées de l'enceinte IRM complète . . . . .	92
2.32 Illustration du mécanisme permettant l'étanchéité de l'enceinte. . . . .	93
2.33 Exemple d'un bouchon d'enceinte de culture imprimé grâce à une imprimante par stéréolithographie. . . . .	94
2.34 Etat de surface d'une impression 3D en stéréolithographie . . . . .	94
2.35 Photographie du processus de métallisation . . . . .	95
2.36 Photographies de la face supérieure et inférieure du bouchon fonctionnalisé. Les fonctions radiofréquences décrites ci-dessus sont encadrées. . . . .	96
2.37 Photographie de la partie supérieure du sarcophage . . . . .	96
2.38 Photographies de l'assemblage de l'enceinte IRM. . . . .	97
2.39 Préparation de la simulation pour comparaison entre les interconnexions planes et orthogonales . . . . .	100
2.40 Comparaison des cartes de champ pour les géométries à interconnexions planes et orthogonales . . . . .	101
2.41 Comparaison des coefficients de réflexion S11 pour les interconnexions planes et torsadées . . . . .	101
2.42 Préparation de la simulation pour comparaison entre les interconnexions droites et torsadées . . . . .	102
2.43 Comparaison des cartes de champ pour les géométries à interconnexions droites et torsadées . . . . .	103
2.44 Modèle de l'enceinte IRM pour simulation . . . . .	104
2.45 Elements de simulation de l'enceinte IRM. . . . .	104
2.46 Maillage de la géométrie de l'enceinte . . . . .	105
2.47 Coefficient de réflexion S11 de l'enceinte IRM . . . . .	105

2.48	Cartes de champ B1 pour l'enceinte IRM. . . . .	106
2.49	Histogrammes de la répartition du champ $B_1/\sqrt{P}$ dans 4 volumes successifs de l'échantillon. . . . .	107
2.50	Positionnement des parallélépipèdes utilisés pour calculer les histogrammes figure 2.49. Le positionnement des parallélépipèdes rectangles au sein de l'échantillon est indiqué en noir. . . . .	107
2.51	Comparaison des coefficients de réflexion pour différentes épaisseur de cuivre au sein des interconnexions. . . . .	108
2.52	Comparaison des coefficients de réflexion pour différentes épaisseur de cuivre au sein des interconnexions. . . . .	109
2.53	Schéma électrique du capteur de l'enceinte IRM . . . . .	110
2.54	Positionnement des différentes parties du capteur IRM à caractériser. . . . .	111
2.55	Illustration de la méthode simple probe . . . . .	113
2.56	Photographie des quatres antennes radiofréquences caractérisées par la méthode simple boucle. . . . .	113
2.57	Schémas des différents montages de caractérisation du rapport signal sur bruit. . . . .	117
2.58	ROIs pour calculs du RSB . . . . .	117
2.59	Courbes de RSB dans l'échantillon pour les caractérisations de 2021 . . . . .	118
2.60	Courbes de RSB dans l'échantillon pour les caractérisations de 2022 . . . . .	119
2.61	Schéma du montage expérimental pour l'accord et l'adaptation de l'enceinte IRM de 2021 . . . . .	121
3.1	Dimensions de la cavité pour capteur optique au sein de l'enceinte . . . . .	125
3.2	Dimensions du circuit fluidique au sein de l'enceinte . . . . .	127
3.3	Pièces nécessaires à la réalisation du circuit externe de circulation de milieu de culture. . . . .	128
3.4	Schéma du circuit externe de circulation. . . . .	129
3.5	Géométrie du circuit fluidique caractérisé par simulation . . . . .	130
3.6	Carte du champ des vitesses pour $Q_{in} = 26.8mL/min.$ . . . . .	131
3.7	Carte du champ des vitesses pour $Q_{in} = 7mL/min.$ . . . . .	132
3.8	Carte du champ des vitesses pour $Q_{in} = 1.75mL/min.$ . . . . .	132
3.9	Histogramme de la distribution des vitesse pour $Q_{in} = 26.8mL/min.$ . . . . .	134
3.10	Histogramme de la distribution des vitesse pour $Q_{in} = 7mL/min.$ . . . . .	134
3.11	Histogramme de la distribution des vitesse pour $Q_{in} = 1.75mL/min.$ . . . . .	135
3.12	Acquisitions coronales illustrant les artéfacts d'écoulement . . . . .	136
3.13	Acquisition coronale en séquence de vélocimétrie réalisée pour un débit $Q_{in} = 26.8mL/min.$ . . . . .	137
3.14	Acquisition coronale en séquence de vélocimétrie réalisée pour un débit $Q_{in} = 7mL/min.$ . . . . .	137
3.15	Acquisition coronale en séquence de vélocimétrie réalisée pour un débit $Q_{in} = 1.75mL/min.$ . . . . .	138
3.16	Schéma général d'un actionneur mécanique utilisé en élastographie par résonance magnétique. . . . .	139
3.17	Schémas des deux types de générateurs de vibrations piézocéramiques . . . . .	142
3.18	Le monomère de PVDF. Il est composé de deux atomes de carbone, deux atomes d'hydrogène ainsi que deux atomes de fluor. . . . .	144
3.19	Photographie d'un carré de film de PVDF prêt à être métallisé. . . . .	145

3.20	Photographie de plusieurs masque en vinyle découpés à l'aide d'une machine à découper. . . . .	145
3.21	Photographie du film PVDF recouvert de masques et de laque d'argent. . . . .	145
3.22	Photographies de deux films PVDF fonctionnalisés. . . . .	146
3.23	Schéma de l'intégration de la membrane PVDF au sein d'une chambre à perfusion. . . . .	147
3.24	Photographies de côté et de face de l'intégration de l'actionneur au sein de la chambre de culture. . . . .	147
3.25	Schéma d'une mesure réalisée par un D33-mètre. . . . .	148
3.26	Montage de caractérisation de membrane piézoélectrique au vibromètre laser. . . . .	149
3.27	Vibromètre laser . . . . .	150
3.28	Schémas des différentes spécificités caractérisées au vibromètre laser. . . . .	151
3.29	Photographie des 4 actionneurs caractérisés. . . . .	151
3.30	Graphique représentant la vitesse de déplacement de la membrane en fonction de la fréquence. . . . .	152
4.1	Schéma d'un embryon de poulet dans un oeuf. . . . .	158
4.2	Dimensions des moules en forme d'anneaux utilisés pour la préparation des échantillons ex vivo. . . . .	159
4.3	Photographie de plusieurs échantillons d'embryons de poulet inclus dans l'agarose. . . . .	160
4.4	Photographie d'un échantillon inséré au sein de l'enceinte IRM. . . . .	160
4.5	Positionnement des coupes d'acquisitions axiales . . . . .	163
4.6	Acquisitions axiales de l'embryon de poulet . . . . .	163
4.7	Positionnement des coupes d'acquisitions coronales . . . . .	163
4.8	Acquisitions coronales de l'embryon de poule . . . . .	164
4.9	Acquisitions MSME T2 Coronales de l'embryon de poulet . . . . .	164
4.10	Structures morphologiques de l'embryon de poulet . . . . .	165
4.11	Schéma d'impression 3D de modèles tumoraux . . . . .	167
4.12	Photographie d'un échantillon de modèle tumoral imprimé. . . . .	167
4.13	Schéma de l'organisation des caractérisations IRM des modèles tumoraux	168
4.14	Caractérisations IRM et optiques des modèles tumoraux . . . . .	169
4.15	Caractérisation de l'ADC en fonction du temps d'incubation des modèles tumoraux. . . . .	169

---

## Remerciements

J'ai pris énormément de plaisir à travailler sur ce sujet de thèse pluridisciplinaire pendant 3 années. Je souhaiterais donc remercier pour cela mon directeur de thèse Simon Auguste Lambert tout d'abord. Un tel sujet n'aurait pu naître que dans l'esprit d'un scientifique tel que Simon. Un esprit créatif et prolifique dans un environnement scientifique. Merci pour l'encadrement et la résilience face aux difficultés indépendantes de notre volonté. Merci pour toutes ces parts de Saint-Nectaire que je n'ai jamais goûtées mais que j'ai toujours su partager en rentrant à la maison.

Je souhaiterais par la même occasion remercier mon co-directeur de thèse, Michel Cabrera pour ces 3 années. Merci pour tous les conseils, les coups de pied dans la fourmière et les prises de positions franches. Merci aussi d'encadrer toute cette équipe Plastronique dont les sujets découlent de tes idées initiales. Avec Michel et Simon, il est difficile de suivre le rythme des idées ambitieuses qu'ils proposent. C'était une force qui était souvent nécessaire devant la pluridisciplinarité de ce projet et la variété des problèmes rencontrés. Je suis persuadé que la suite de vos travaux sera tout aussi intéressants.

Je tiens aussi à remercier Vincent, le plus physicien de tous, pour les nombreuses discussions passionnantes (notamment sur les façons de simuler des inductances pour un moindre coût en temps de calcul.) Je revenais périodiquement dans ce bureau pour m'aérer l'esprit loin des soudures et des S11 mal adaptés et au plus proche des astuces d'électronique "comme on en fait plus".

Je remercie aussi Philippe qui a toujours l'idée et l'outil qui va avec pour sortir les doctorants des soucis qu'ils se créent eux-mêmes, avec parfois un "je te l'avais bien dit" bienveillant.

Enfin dans l'équipe Plastronique, je tiens à remercier chaleureusement Tony qui fait littéralement tenir toute l'équipe de doctorants en plastronique. Il est essentiel que la personne au centre de toutes les manips soit la plus calme et réfléchie et ce n'est donc pas un hasard que l'équipe tourne de cette façon.

Je tiens à remercier par la même occasion tous les membres permanents du laboratoire qui sont toujours disponibles pour distiller conseils et aides diverses, qu'ils soient nos encadrants officiels ou non. Je pense à Dominique, Lulu, Pascal, Hervé, Cyril et Camille. Je peux me souvenir précisément d'un ou plusieurs moment(s) passé(s) avec chacun qui m'a débloqué sur une ou plusieurs question(s) épineuse(s). Je tiens à remercier spécialement Sandrine qui a su résoudre mes soucis avec une vitesse plus grande que celle à laquelle je me les créais et ce n'est pas chose facile.

Je tiens aussi à remercier Stéphane Martinez et son équipe de l'atelier de mécanique de l'UCBL.

Maintenant au tour des stagiaires et doctorants de l'équipe : Merci à Thomas l'homme le plus beau du campus et le mieux habillé pour tous les bons moments, merci à son compère Adrien qui a su compléter Thomas pour former le duo le plus dynamique du laboratoire, merci à Caroline pour les bons moments mais aussi d'avoir été à l'écoute pendant les mauvais, merci à Clem pour les mois passés en bonne compagnie et pour ton ouverture d'esprit que tu sais transmettre mieux que personne.

Merci aux deux doctorants avec lesquels j'ai commencé même si nos sujets étaient éloignés. Linh tout d'abord, mon collègue de souffrance au VNA, merci de ta patience lorsque je découvrais les paramètres S et merci de ta bonne humeur générale ! Enfin, Eric mon vieux père de toujours, merci d'avoir lutté, galéré à des heures indues au laboratoire en ma compagnie, même si nous n'avions pas les mêmes sujets, je savais

---

que je pouvais compter sur ton soutien. Je ne sais pas comment j'aurais pu faire sans toi à de très nombreuses reprises, merci mille fois. En tout cas, on est ensemble peu importe où l'on se retrouvera.

Merci à Yizhen et Tierno, les deux stagiaires que j'ai pu croiser pendant ma période au laboratoire pour les idées et l'ambiance de travail qu'ils ont su instaurer.

Merci Valernst (le digne successeur scientifique de Michel et Simon) pour l'énorme panel de compétence que tu possèdes dont j'ai pu allègrement profiter et ce, toujours dans la bonne humeur. Merci pour tous ces échanges, ces discussions, ton arrivée a clairement permis d'élever le niveau du travail que je présente ici, j'en suis convaincu. Je te souhaite du courage mais je suis certain que tu réussiras avec brio la suite de ta thèse.

Merci à Léana mon amie de toujours depuis que tu as mis les pieds dans le labo. Merci de ton encadrement pendant ma thèse, j'espère avoir pu t'apporter satisfaction avec mes idées et mon travail. Merci aussi pour tout ce que l'on a pu faire en dehors du labo et que l'on continuera à faire! On se voit au prochain concert.

Le meilleur pour la fin, merci à Cam-cam ou Camila (à prononcer à la française pour plus d'impact). Quiconque a vu ma soutenance sait que l'on a formé un sacré binôme pendant ces années de thèse, il en est presque dommage que je n'ai pas fait de 4ème année pour terminer en même temps que toi, cela aurait eu plus de sens! Tu as l'impression que je suis toujours calme et optimiste mais c'est parce que toutes les fois où je ne l'étais pas, tu étais présente. Personne n'aime autant la soudure que toi et pour ça, je dis bravo pour ton travail passé et pour ton travail futur!

Dans un second temps je souhaiterais remercier mes parents. Angéline Sika et Isidore Gnanago qui ont parcouru tant de chemin pour que je puisse soutenir cette thèse. Depuis les villages du centre de la Côte d'Ivoire dans les années 80 jusqu'à une remise de diplôme à Cachan puis une soutenance de thèse à Lyon, peu de gens peuvent s'enorgueillir d'un tel trajet de vie. Merci de votre soutien et de votre rigueur. Je vous ai toujours admiré et plus j'avance, plus ce sentiment croît. Merci à vous deux et à mes frères et soeurs Marie, Pélagie, Fabrice, Ludovic et Alvina d'avoir toujours cru en moi depuis tout petit. Je suis certes le petit dernier et le premier docteur de la famille mais c'est surtout grâce à vous. Merci aussi pour l'adorable armée de petits neveux et nièces que je suis content d'avoir.

Merci aux amis de prépa pour les encouragements dans la dernière ligne droite, je pense à Mr. Chieu, Lulu, Vico et Louis. Mention spéciale pour Coco (et Mél, je ne suis pas fou) qui ont apporté un soutien moral sorti de nulle part au meilleur moment.

Merci au Brain cachanais, équipe homogène et inhomogène d'amis pour la vie : Yass', Zou, Cisco, Quecle, le Thug, le grand B., Lothar, Chu, Gab (l'inconnu), Lucki pour ces années de plaisir et de (dur) réveil scientifique (Bonus : Monsieur Marguet au grand coeur et au gros volume en dB). Merci aux autres cachanais de mon coeur Valou, Lolo, Lixou et Adrien.

Merci aux amis de Lyon qui m'ont fait découvrir cette ville et qui l'ont fait passer numéro un dans mon coeur de Parisien : Chu (oui encore) l'intellectuel beauf qui me suit (ou que je suis) depuis 8-9 ans maintenant, ma Clara Nakamura (peu importe ce que disent les rageux), Aurel le meilleur coach et cuistot dont on puisse rêver, Elo qui est toujours là pour rendre les bons moments encore meilleurs, Clara C. la baroudeuse qui revient périodiquement nous voir, Momo la femme aux mille vies dont les journées font au moins 30h et les semaines 10 jours, Marion la chaleureuse qui aime tant le contact humain, Jo' l'homme de Marseille (top 3 à chaque brésilienne), Magalie la nouvelle amie sur une période courte et intense, Nao my rowing partner, Hugo le sang et Thomas

---

qui sait communiquer ses passions comme personne et organise tout simplement les meilleurs anniversaires de la région.

Cécile un énorme merci pour tout : l'amitié, les conseils, les rires, l'hébergement (en toutes circonstances), toutes ces vacances passées ensemble et toutes celles à venir.

Un grand merci à la branche lyonnaise des Loreille avec Pascaline, Franck, Rosalie et Noëlie, une belle surprise de vous retrouver ici. Je vous suis reconnaissant du lien familial que j'ai pu conserver ici. Merci plus généralement aux Bossard/Loreille qui ont toujours cru en moi et m'ont toujours apporté un soutien sans faille et ce, probablement sans même le réaliser. Merci Juju, Cassis, Caro, Raph, Catherine, Jean-Charles et Grand-maman. Je n'aurais pas pu rêver mieux pour comme seconde famille depuis tout petit jusqu'à cette soutenance.

Merci à Inès et Léo amis de longue date, du type de ceux dont l'amitié vous suit indéfiniment.

Merci à Marwan (et à la Team Lisser), Néjib, Clem et Guillaume les tôleurs du 15.

Je souhaiterais remercier le voisin, le frère absent habitué des retournements de situation, le musicien et l'homme le plus rigoureux de Lyon : Gabriel. En espérant te revoir partout où j'irai.

Je n'oublie pas la personne dont j'ai la chance de partager la vie en France comme à l'étranger, chouchou alias Salambô. C'est de très loin la personne la plus remarquable que je connaisse pour une myriade de petites raisons dont elle n'a même pas idée. Je la remercie pour son amour et sa présence, ses conseils, sa délicatesse, son adresse et son tact, sa rigueur et son brio, son humour et sa détermination ainsi que sa capacité à faire bloc avec moi à l'approche de chaque difficulté. Le simple fait de la côtoyer depuis si longtemps fait de moi une meilleure personne et je la remercie pour cela.

# Table des matières

Liste des tableaux	2
Table des figures	3
Table des matières	4
Abstract	9
Introduction	12
<b>1 Caractérisation 3D par IRM de tissus vivants in vitro/ex vivo</b>	<b>18</b>
1.1 Limitations des modalités d'imagerie standards pour la caractérisation 3D des tissus in vitro/ex vivo	19
1.1.1 Modalité optique	19
1.1.2 Modalité ultrasonore	20
1.1.3 Enjeux et limitations des modalités de caractérisation de tissus in vitro/ex vivo	21
1.2 L'IRM : vers une modalité adaptée à la caractérisation 3D de tissus vivants in vitro/ex vivo	24
1.2.1 Le signal en IRM : Fondamentaux	24
1.2.2 Antennes RF	38
1.2.3 Séquences	53
1.3 De l'IRM clinique à la microscopie IRM de tissus vivants in vitro/ex vivo	55
1.3.1 Microscopie IRM	55
1.3.2 Maintien en vie de tissus caractérisés	58
<b>2 Conception, réalisation et caractérisations d'une enceinte IRM pour l'imagerie 3D de tissus mous</b>	<b>62</b>
2.1 Conception de l'enceinte de caractérisation IRM	64
2.1.1 La Plastronique 3D comme méthode de fabrication de l'enceinte IRM	64
2.1.2 Chambre de culture	76
2.1.3 Antenne RF intégrée à la chambre de culture	77
2.1.4 Sarcophage et banc de fixation	85
2.2 Réalisation de l'enceinte de caractérisation IRM	93
2.2.1 Impression 3D	93
2.2.2 Métallisation	95
2.2.3 Report des composants discrets	96
2.3 Caractérisation numérique : Simulation électromagnétique du capteur	97
2.3.1 Paramètres de modélisation	98

2.3.2	Caractérisation préliminaire des interconnexions . . . . .	99
2.3.3	Caractérisation numérique finale de l'enceinte IRM complète . . .	103
2.4	Caractérisation sur banc . . . . .	109
2.5	Caractérisation en imagerie . . . . .	115
2.6	Conclusion du chapitre . . . . .	121
<b>3</b>	<b>Intégration de fonctions au sein de l'enceinte de caractérisation IRM</b>	<b>123</b>
3.1	Fonction de capteur de conditionnement de l'échantillon . . . . .	125
3.2	Circuit d'apport en nutriments et de régulation du milieu de culture . .	126
3.2.1	Conception . . . . .	126
3.2.2	Caractérisation numérique : Simulations fluidiques . . . . .	130
3.2.3	Caractérisation en imagerie . . . . .	135
3.2.4	Conclusion . . . . .	138
3.3	Excitateur mécanique pour l'élastographie IRM . . . . .	139
3.3.1	Introduction . . . . .	139
3.3.2	Les actionneurs piézoélectriques . . . . .	141
3.3.3	Actionneur pour l'enceinte IRM : l'actionneur polymère . . . . .	143
3.3.4	Conclusion et perspectives . . . . .	153
3.4	Conclusion du chapitre . . . . .	154
<b>4</b>	<b>Applications et résultats préliminaires</b>	<b>155</b>
4.1	Caractérisation morphologique 3D par microscopie IRM : l'embryon de poulet comme modèle animal . . . . .	157
4.1.1	Matériel et méthodes . . . . .	159
4.1.2	Résultats . . . . .	162
4.2	Caractérisation dans le temps de la diffusion au sein d'un modèle tumoral imprimé en 3D . . . . .	166
4.2.1	Matériel et méthodes . . . . .	166
4.2.2	Résultats . . . . .	169
	<b>Conclusion</b>	<b>171</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>175</b>
	<b>Annexe A Compact MRI bioreactor for real-time monitoring 3D printed tissue- engineered constructs. ISMRM 2021</b>	<b>A-1</b>
	<b>Annexe B 3D MRI characterization of 3D printed tumor tissue models using a plastronic MR-Bioreactor. ISMRM 2022</b>	<b>A-7</b>
	<b>Annexe C The MR-Bioreactor : Micro-MRI of thick living tissues to characterize 4-days old ex-ovo chick embryo morphology. ISMRM 2023</b>	<b>A-14</b>
	<b>Annexe D Actuators for MRE : New Perspectives With Flexible Electroactive Materials</b>	<b>A-20</b>

# Résumé

## Résumé

Au cours des deux dernières décennies, la comparaison entre culture cellulaire 2D et 3D a montré que cette dernière est la méthode de culture cellulaire reproduisant le plus fidèlement l'environnement physiologique *in vivo*. La culture cellulaire 3D s'est donc rapidement imposée dans la recherche en biologie. Du point de vue de la caractérisation, la généralisation de la culture cellulaire 3D pose de nouveaux défis. En effet, la modalité optique, couramment utilisée en culture cellulaire 2D, ne permet pas de caractériser en 3D les tissus mous épais et opaques à cause de la faible profondeur de pénétration. Ce problème de caractérisation s'étend aux tissus mous *ex vivo* de modèles animaux. Il faut donc trouver un équivalent à l'imagerie optique mais applicable aux tissus mous épais opaques en 3D.

L'IRM s'impose comme une modalité de choix pour ces caractérisations 3D de par ses qualités non-invasive, non-ionisante, ses caractérisations multi-échelles et multi-paramétriques. L'IRM est une modalité couramment utilisée en clinique mais qui souffre d'une grande complexité qui la réserve aux utilisateurs expérimentés. De plus, les dispositifs IRM cliniques sont inadaptés à la caractérisation 3D de tissus mous épais maintenus vivants. Enfin, les dimensions des structures d'intérêt en culture cellulaire 3D ou chez les petits modèles animaux motivent des caractérisations 3D aux résolutions spatiales de l'ordre de la centaine de  $\mu m$ . La conception d'un dispositif permettant une caractérisation 3D IRM de tissus mous *in vitro/ex vivo* maintenus vivants à des résolutions inférieures à la centaine de  $\mu m$  constituerait donc une étape importante du développement de la culture cellulaire 3D et de la recherche en biologie plus générale.

Pour y parvenir, l'utilisation d'une méthode de fabrication innovante appelée "Plastronique 3D" est favorisée. La "Plastronique 3D" permet l'intégration de fonctions électroniques à la surface 3D d'un polymère mis en forme. Cette méthode de fabrication permet aussi l'intégration de fonctions dans le volume du polymère, permettant ainsi la création de capteurs fonctionnels aux formes complexes adaptables à plusieurs types d'applications.

L'objectif de cette thèse est donc d'illustrer les possibilités offertes par la plastronique 3D pour la conception et la réalisation d'un dispositif de caractérisation IRM 3D combinant un conditionnement de tissus maintenus vivants et une antenne IRM intégrée dédiée à la microscopie IRM. Ce dispositif est appelée "enceinte IRM".

Dans un premier temps, les caractérisations par simulation numérique et sur banc ont permis d'évaluer les performances de l'enceinte IRM par rapport aux dispositifs réalisés par des méthodes de fabrication conventionnelles. En terme de figure de bruit, l'antenne IRM plastronique 3D est comparable aux antennes sur substrat FR-4. L'intégration de l'antenne IRM au sein de l'enceinte montre une dégradation de la figure de bruit de l'ordre de plusieurs dizaines de pourcents. Cette intégration constitue donc un axe de travail pour l'optimisation des performances de l'enceinte IRM.

Dans un second temps, les caractérisations sur banc ont permis de mettre en évidence une amélioration du rapport signal-sur-bruit allant jusqu'à un facteur 10 par rapport aux dispositifs expérimentaux commerciaux permettant le même type de caractérisations.

De plus, l'intégration de fonctions supplémentaires comme l'intégration d'un actionneur mécanique pour l'élastographie ainsi qu'un circuit fluide d'apport des nutriments nécessaires à la culture cellulaire 3D est étudiée dans ce travail de thèse.

Enfin, l'application de l'enceinte IRM comme outil de caractérisation morphologique microscopique 3D d'un embryon de poulet est présentée. En outre le suivi du développement d'un modèle tumoral à travers la mesure du coefficient apparent de diffusion est aussi présenté.

Mots-clés : Plastronique 3D, Imagerie par résonance magnétique, Antennes radiofréquence, Impression 3D, Métallisation Electroless, Ingénierie tissulaire, Modèles animaux, Polymères piézoélectriques.

# Abstract

## Abstract

Over the last two decades, the comparison between 2D and 3D cell culture has shown that the latter is the cell culture method that most closely reproduces the *in vivo* physiological environment. 3D cell culture has therefore rapidly become an established part of biology research. From the point of view of characterisation, the generalisation of 3D cell culture poses new challenges. In fact, the optical modality, commonly used in 2D cell culture, does not allow the characterisation of thick soft tissues in 3D due to its poor penetration depth. This problem extends to *ex vivo* soft tissues of animal models, so an equivalent to optical imaging but applicable to thick opaque 3D soft tissues is required.

MRI has emerged as the modality of choice for such 3D characterisations due to its non-invasive, non-ionising, multi-scale and multi-parameter characterisations. MRI is a commonly used clinical modality but suffers from a high degree of complexity that reserves it for experienced users. In addition, clinical MRI devices are unsuitable for 3D characterisation of thick, live soft tissue soft tissues kept alive. In addition, the dimensions of the structures of interest in 3D cell culture or in small animal models motivate 3D characterisations with spatial resolutions of the order of a few hundreds of  $\mu\text{m}$ . The design of a device allowing 3D MRI characterisation of soft tissues *in vitro/ex vivo* kept alive at resolutions below a hundred  $\mu\text{m}$  would therefore constitute an important step in the development of cell culture.

To achieve this, the use of an innovative manufacturing method called “3D Plastronics” is favoured. “3D Plastronics” allows the integration of ‘electronic’ functions into the 3D surface of an object. The 3D Plastronics method allows the integration of electronic functions into the 3D surface of a shaped polymer. This fabrication method also allows the integration of functions in the volume of the polymer, thus allowing the creation of functional sensors with complex shapes adaptable to several types of applications.

The aim of this thesis is to illustrate the possibilities offered by 3D plastronics for the design and realisation of a 3D MRI characterisation device combining live tissue conditioning and an integrated MRI antenna dedicated to MRI microscopy. This device is called an “MRI enclosure”. The first step was to evaluate the performance of the MRI enclosure in comparison with devices produced by conventional manufacturing methods. In terms of noise figure, the 3D plastronic MRI antenna is comparable to FR-4 substrate antennas. The integration of the MRI antenna within the MRI enclosure shows a degradation of the noise figure by a few dozen percents. This integration therefore constitutes a work axis for the optimisation of the performance of the MRI enclosure.

In the second part of the study, the bench-top characterisations showed an improvement in the signal-to-noise ratio of up to a factor of 10 compared to commercial experimental devices allowing the same type of characterisations.

In addition, the integration of additional functions such as a mechanical actuator for elastography and a fluidic circuit for the supply of nutrients necessary for 3D cell culture is studied in this thesis.

Finally, the application of the MRI enclosure as a tool for 3D morphological characterisation of a chicken embryo is presented. In addition, the monitoring of the develop-

ment of a tumour model through the measurement of the apparent diffusion coefficient is also presented.

Tag words : 3D Plastronics, Magnetic Resonance Imaging, Radiofrequency Antennas, 3D Printing, Electroless Plating, Tissue Engineering, Animal models, Piezoelectric polymers

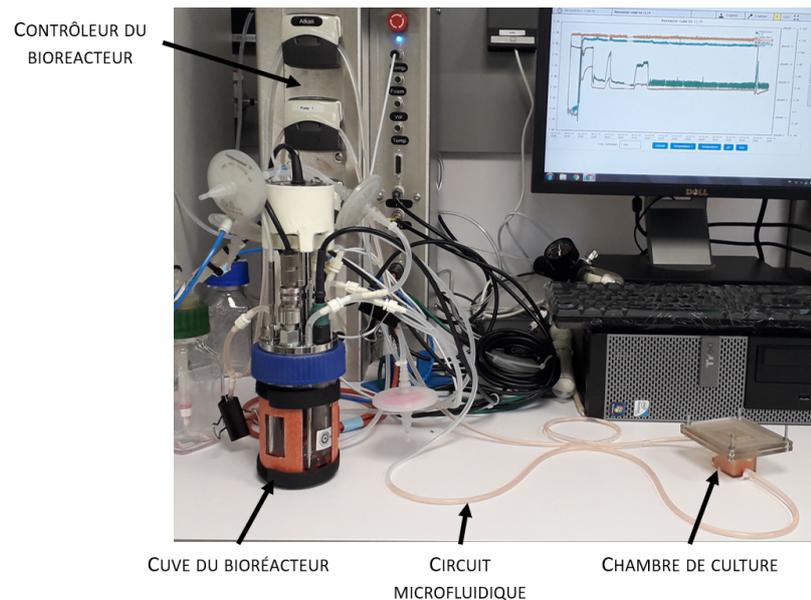
# Introduction

La culture cellulaire est un ensemble de méthodes utilisées en biologie depuis plus d'un siècle [1] pour isoler, observer et mieux caractériser *in vitro* les mécanismes et processus biologiques. Aujourd'hui, le recours à la culture cellulaire s'est généralisé à de nombreux domaines de la biologie et de l'industrie pharmaceutique. La culture cellulaire est devenue une méthode incontournable dans l'étude du développement des tumeurs et permet de mettre au point, dans des phases précliniques, de nouveaux médicaments. Néanmoins, la culture cellulaire est surtout pratiquée sur lames destinées à la microscopie optique et se limite donc à des tissus de faible épaisseur en deux dimensions. Or la validité des modèles tissulaires en deux dimensions pour représenter des tissus en conditions physiologiques *in vivo* est sérieusement remise en question cette dernière décennie.

Devant les limitations de la culture cellulaire 2D, la culture cellulaire 3D s'est imposée comme une alternative [2–7]. La culture cellulaire 3D utilise une structure 3D comme support mécanique de développement des cellules. Cette structure est appelée *scaffold* en anglais et nous conserverons sa traduction en français "échafaudage". En plus d'un échafaudage, un dispositif expérimental appelé bioréacteur est nécessaire pour accueillir et permettre la croissance des cellules au sein de l'échafaudage.

Un bioréacteur est composé de trois parties (figure 1) :

- **Une cuve.** La cuve contient le milieu de culture ainsi que les capteurs de l'environnement physiologique (pH, température,  $p\text{CO}_2$ ...). C'est au sein de cette cuve que le milieu de culture est régulé avant d'être transmis à la chambre de culture via un circuit fluidique.
- **Chambre de culture.** La chambre de culture est la partie du bioréacteur qui accueille le tissu en culture. Elle est connectée à la cuve par un circuit fluidique. La circulation du fluide au sein de la chambre de culture doit répondre à des exigences bien précises de débit, nombre de points d'entrée et de sortie, de pression dynamique en fonction du type de tissu à réaliser (taille, compacité, fragilité des cellules, concentration en cellules). Pour reproduire les conditions de croissance *in vivo*, le tissu est maintenu en conditions physiologiques dans la chambre de culture grâce à : un ajustement adapté des apports nutritifs (nutriments et facteurs de croissance), et de gaz ( $\text{O}_2$  et  $\text{CO}_2$ ) ainsi qu'à un contrôle de l'état de l'environnement physicochimique du tissu (pH, température, contraintes mécaniques)
- **Un contrôleur.** Le rôle du contrôleur est de permettre la régulation des paramètres physiologiques du milieu de culture (la température, le pH, le  $p\text{O}_2$ , le  $p\text{CO}_2$ ...) via un asservissement. Il est relié à un ordinateur et à des pompes qui lui permettent de modifier les valeurs des paramètres physiologiques.



**Figure 1 :** Photographie du bioréacteur de la plateforme 3DFab (Villeurbanne, France) composé d'un contrôleur, une cuve, un circuit fluïdique et une chambre de culture.

Comme nous le montrons au chapitre 1, la modalité d'imagerie optique est utilisée en routine pour caractériser les échantillons 2D. Un équivalent reste à trouver pour les échantillons 3D. A cause de leur limitation en profondeur de pénétration, les modalités optiques et ultrasonores sont mal adaptées à des tissus mous épais. De plus, ces tissus peuvent être opaques ce qui complique d'autant plus l'usage de la modalité optique, même en surface d'un échantillon 3D.

Dans ce contexte, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) semble être la modalité d'imagerie la plus adaptée à la caractérisation 3D de tissus *in vitro/ex vivo* épais et opaques. L'IRM permet des caractérisations non-invasives, non-ionisantes, multi-échelles et multiparamétriques. L'IRM est la modalité la plus adaptée pour caractériser les échantillons *in vitro/ex vivo*. Cependant, c'est une modalité complexe à mettre en oeuvre, difficile d'accès et coûteuse et qui manque de sensibilité de détection. Cette faible sensibilité explique la difficulté à obtenir des images de hautes résolutions spatiales sur des appareils cliniques. De plus, les dispositifs commerciaux sont mal adaptés aux caractérisations de tissus *in vitro/ex vivo* maintenus vivants.

Pour obtenir des résolutions plus fines que celles obtenues en clinique (de l'ordre de 1 mm) des ajustements sur la partie matérielle ou logicielle sont nécessaires. La microscopie IRM correspond aux caractérisations IRM avec des résolutions spatiales de l'ordre de 100  $\mu\text{m}$ . Généralement la microscopie IRM peut se réaliser sur des IRM dédiés qui possèdent un champ magnétique très élevé ( $>3\text{T}$ ) ou avec des temps d'acquisitions de l'ordre de la dizaine de minutes au minimum. Une autre voie pour augmenter la résolution spatiale d'une acquisition IRM consiste à optimiser l'antenne radiofréquence responsable de l'acquisition du signal. Cependant, la diversité de taille, de forme et de contrainte de conditionnement des tissus à imager fait qu'il ne peut pas y avoir une antenne et un support adapté à chaque tissu. L'IRM est alors réalisé dans des conditions sous optimales.

Les travaux de cette thèse consistent à apporter une solution à ce problème sous la forme d'un outil simple pour la caractérisation en microscopie IRM 3D de tissus

in vitro/ex vivo maintenus vivants. Cet outil de caractérisation IRM 3D a pour but de remplacer la chambre de culture présentée figure 1 et de pouvoir s'insérer au sein d'un IRM pour réaliser la caractérisation d'un tissu. Pour permettre la conception et la fabrication sur mesure d'un tel outil il est nécessaire de faire appel à un ensemble de techniques de fabrication innovantes appelé "plastronique 3D".

En effet la plastronique 3D, abordée au chapitre 2 est un champ de recherche qui combine plasturgie et électronique pour intégrer des fonctions électroniques à la surface de polymères mis en forme en 3D à l'inverse des méthodes de fabrication 2D conventionnelles. Cette technologie permet d'améliorer l'intégration de circuits électroniques au sein de supports polymères, de faciliter l'assemblage de plusieurs fonctions au sein du même dispositif et d'augmenter le choix des matériaux possibles pour réaliser le support. Ainsi il est possible de métalliser les surfaces 3D de matériaux dont les propriétés physiques sont multiples en fonction de l'application visée : matériaux à température de fusion élevée pour des applications à haute température, matériaux avec des résistances au choc élevés dans l'industrie automobile, polymères biocompatibles pour des applications biomédicales etc... Les applications de ces méthodes de fabrication aux dispositifs radiofréquences comme les antennes de récupération d'énergie existent [8; 9] mais l'application de la plastronique au domaine spécifique des antennes IRM et plus largement des dispositifs médicaux commence à être explorée [10].

Ce travail thèse explore donc les possibilités offertes par la plastronique 3D pour la conception d'un dispositif de caractérisation IRM 3D appelé "Enceinte IRM" qui combine de manière compacte une chambre de culture pour tissus 3D in vitro/ex vivo et une antenne IRM dédiée permettant d'atteindre des résolutions inférieures à 100  $\mu m$ . Par ailleurs, l'intégration d'un actionneur, d'un système fluide et d'un capteur optique au sein de la même enceinte IRM ont été étudiés (chapitre 3). L'enceinte IRM a enfin été utilisée pour suivre la croissance d'un modèle de tissu tumoral imprimé en 3D et également pour réaliser une imagerie microscopique d'un embryon de poulet maintenu " vivant " (chapitre 4).

Le manuscrit s'articule selon quatre chapitres :

1. Le premier chapitre présente l'état de l'art des méthodes de caractérisation des tissus mous en 3D. En comparant l'IRM aux autres modalités d'imagerie, nous démontrons que l'IRM est la modalité la plus adaptée aux applications de ces travaux de thèse. Ensuite, les fondements théoriques du signal et de la caractérisation en IRM nécessaires à la compréhension du chapitre 2 sur la conception, la réalisation et la caractérisation de l'enceinte IRM sont décrits. Au vu des échantillons considérés, une résolution de l'ordre de la centaine voire de la dizaine de  $\mu m$  est indispensable. Cette contrainte de résolution inscrit nos travaux dans le domaine de la microscopie IRM de tissus maintenus vivants. Ce chapitre est donc clos par un état de l'art de la microscopie IRM appliquée à la caractérisation de tissus mous maintenus vivants.
2. Le second chapitre aborde la conception, la réalisation et la caractérisation de l'enceinte IRM. Les contraintes de conception (conditions d'utilisation de l'enceinte, conditionnement de l'échantillon, taille, intégration dans un banc d'imagerie préexistant, circuit électronique etc...) sont présentées ainsi que les solutions qui leur sont apportées. Dans un second temps, les étapes de la réalisation plastronique de l'enceinte IRM sont détaillées jusqu'à l'assemblage. Pour valider la conception et la réalisation plastronique de l'enceinte IRM les différents aspects

de l'enceinte IRM et plus particulièrement de son antenne RF sont caractérisés de trois manières : numérique, sur banc et en imagerie.

La caractérisation numérique se concentre sur la forme de l'antenne RF intégrée à l'enceinte plastronique et permet de comparer la géométrie choisie par rapport à ce qui serait accessible par les méthodes de fabrication conventionnelles.

Ensuite la caractérisation sur banc vient confirmer certains de ces résultats tout en offrant un outil de comparaison supplémentaire en permettant de caractériser l'enceinte du point de vue de son circuit électronique complet.

Enfin la caractérisation en imagerie permet de conclure quant à l'intérêt de l'enceinte IRM du point de vue des caractérisations IRM de tissus mous. Hors des considérations de maintien en vie du tissu ou d'intégration de fonctions de caractérisation supplémentaires, cette caractérisation en imagerie permet de confirmer l'intérêt d'un des volets de ce travail de thèse. En effet, un des objectifs visé est l'amélioration du rapport signal-sur-bruit via un meilleur couplage géométrique entre l'échantillon et l'antenne représenté par un facteur de remplissage accru.

3. Après avoir validé l'intérêt de l'antenne RF conçue en plastronique au chapitre 2, l'intégration de fonctions supplémentaires de caractérisation au sein de l'enceinte IRM est détaillée dans le chapitre 3. Trois fonctions sont abordées : un capteur de conditionnement de l'échantillon (capteur optique), un circuit d'apport de nutriments et de régulation du milieu de culture de l'échantillon (un circuit fluide) et enfin un excitateur mécanique pour l'élastographie IRM (une membrane piézoélectrique). Pour chaque fonction, l'intégration au sein de l'enceinte IRM est facilitée par l'utilisation de la méthode plastronique utilisée et décrite au chapitre 2. En effet, la possibilité de complexifier la forme de l'enceinte IRM en impression 3D permet une intégration améliorée des trois fonctions citées plus haut.

Dans ce chapitre, nous simulons numériquement et faisons la caractérisation en imagerie le circuit fluide. L'accord entre les résultats de ces deux caractérisations démontre l'intérêt d'une conception et d'une réalisation plastronique pour l'intégration d'un circuit fluide au sein d'un appareil de caractérisation IRM.

Une caractérisation sur banc de la fonction d'excitateur mécanique conclut le chapitre. Les caractérisations sur banc de l'excitateur encouragent à la poursuite des travaux vers une caractérisation en imagerie de la membrane piézoélectrique étudiée dans le cadre de cette thèse.

L'intégration des fonctions de capteur de conditionnement de l'échantillon ainsi que l'excitateur mécanique pour l'élastographie a été conçue et réalisée mais ces fonctions n'ont pas été testées en conditions d'imagerie.

4. Le quatrième chapitre inclut deux applications réalisées avec l'enceinte de caractérisation IRM. Les deux applications couvrent les deux domaines d'applications envisagés pour l'enceinte IRM à savoir les échantillons *in vitro* issus de culture cellulaire et les échantillons *ex vivo* du petit animal.

En premier lieu nous illustrons les capacités de caractérisation IRM microscopique (résolution inférieure à  $100 \mu m$ ) à travers une caractérisation morphologique d'un embryon de poulet à 4 jours de développement. Une comparaison avec un atlas correspondant permet de valider l'utilisation de l'enceinte IRM comme outil de caractérisation morphologique des tissus mous *ex vivo*.

---

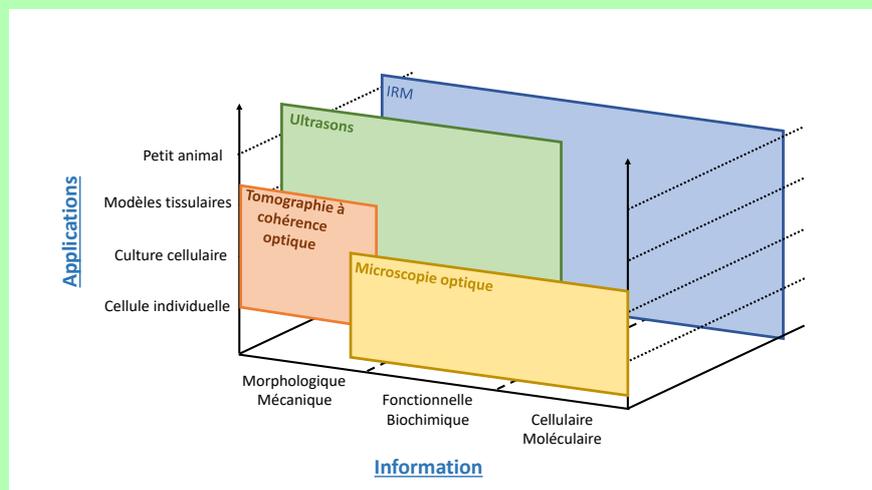
En second lieu, une illustration des possibilités de caractérisation indirecte des échantillons in vitro issus de la culture cellulaire 3D est présentée. En effet, dans cette applications nous démontrons que la caractérisation des propriétés de diffusion de l'eau au travers d'un échantillon à plusieurs semaines d'intervalles peut être reliée à l'évolution de la densité cellulaire de cet échantillon.

# Chapitre 1 :

## Caractérisation 3D par IRM de tissus vivants in vitro/ex vivo

### Résumé du chapitre

- Les principes physiques ainsi que les applications en ingénierie tissulaire des principales modalités d'imagerie sont introduites. Il apparaît que l'IRM est la modalité la plus adaptée à l'étude des tissus in vitro/ex vivo.



- Les antennes IRM cliniques sont mal adaptées aux tissus in vitro/ex vivo et la conception d'antennes précliniques sur mesure est nécessaire. Nous introduisons quelques concepts permettant de comprendre et caractériser les antennes.
- Le conditionnement des tissus in vitro/ex vivo et leur caractérisation requiert leur maintien en vie ainsi que des résolutions spatiales qui relèvent de la microscopie IRM. Nous établissons donc l'état de l'art de la microscopie IRM et du conditionnement des tissus en IRM préclinique.

## Différentes modalités de caractérisation pour les tissus mous

Une modalité d'imagerie est un moyen d'acquisition d'un signal physiologique converti en une image. Le phénomène physique à l'origine du signal donne son nom à la modalité. On retrouve ainsi les modalités suivantes :

- l'imagerie optique
- l'imagerie ultrasonore
- l'imagerie par résonance magnétique
- l'imagerie par tomographie à émission de positons
- l'imagerie par rayons X

Un rapide passage en revue des différentes modalités d'imagerie caractérisant les tissus mous est présenté dans la suite de ce manuscrit. Les modalités ionisantes ou invasives ne permettant pas une caractérisation "neutre" du point de vue de l'état physiologique de l'échantillon, elle ne sont pas considérées ici. Seules les modalités non-ionisantes et non-invasives sont abordées. Le principe physique sous-jacent à l'acquisition du signal de chaque modalité est rapidement présenté ainsi que le conditionnement de l'échantillon nécessaire pour permettre cette acquisition du signal. Enfin, les limites de résolutions temporelles et spatiales et les applications de cette modalités sont aussi évoquées.

### 1.1 Limitations des modalités d'imagerie standards pour la caractérisation 3D des tissus *in vitro/ex vivo*

#### 1.1.1 Modalité optique

Les méthodes optiques classiquement utilisées pour les échantillons en deux dimensions reposent sur la transmission de la lumière (en réalité une diffusion multiple ou de la luminescence) à travers un échantillon transparent et ne peuvent donc pas être utilisées sur des échantillons épais et opaques. Il existe différentes variantes de la modalité optique dont chacune corrige un ou plusieurs défaut de la microscopie en champ clair qui est la méthode la plus simple et la plus utilisée en imagerie optique [11] :

- La microscopie confocale qui permet une meilleure focalisation de la zone imagée en utilisant un diaphragme confocal et un laser. Le résolution axiale est donc améliorée.

Ordre de grandeurs : résolution axiale  $\approx 5 \mu m$ , résolution latérale  $\approx 600 nm$ , résolution temporelle :  $\approx 10 images/sec$ , profondeur de pénétration :  $\approx 300 \mu m$ .

- La microscopie multiphotonique utilise une excitation laser à deux photons ce qui a pour effet de réduire la zone excitée par les lasers (étant donné que la probabilité d'absorption de deux photons est plus faible que la probabilité d'absorption d'un seul photon). De plus, les interactions non-linéaires pendant une absorption multiphotons permettent à deux photons de provoquer le même état d'excitation qu'un photon unique dont l'énergie serait plus haute. Cela a pour conséquence

de permettre l'usage de lasers proche infrarouge qui permettent une profondeur de pénétration accrue de l'ordre du  $mm$ .

Ordre de grandeurs : résolution axiale  $\approx 1 \mu m$ , résolution latérale  $\approx 600 nm$ , résolution temporelle  $\approx 10 images/sec$ , profondeur de pénétration  $\approx 1 mm$ .

- La tomographie par cohérence optique repose sur la mesure du temps de trajet d'un rayon lumineux traversant les différentes interfaces d'un tissu grâce à des méthodes interférométriques.

Ordre de grandeurs : résolution axiale  $\approx 1 - 10 \mu m$ , résolution latérale  $\approx 10 \mu m$ , résolution temporelle  $\approx 1000 images/sec$ , profondeur de pénétration  $\approx 2 - 3 mm$ .

## Conclusion

Les nombreuses applications de ces modalités d'imagerie s'expliquent premièrement par la familiarité des biologistes et des médecins avec les modalités optiques en comparaison des autres modalités. De plus, à l'exception des modalités ultrasonores, ces modalités sont les moins coûteuses et les moins encombrantes. Ces points favorisent la conception d'approches co-modales dont un des éléments serait de nature optique. Le processus de fixation des tissus pour une étude d'échantillon *ex vivo* n'entrave pas la caractérisation de cet échantillon par méthode optique. En revanche, lorsque la caractérisation concerne un échantillon *in vitro* ou *ex vivo* maintenu vivant, un soin particulier doit être apporté à la conception du bioréacteur au sein duquel l'échantillon est placé. En effet, celui-ci ne doit pas atténuer, bloquer ou distordre le rayon lumineux émis par le système optique et le rayon lumineux transmis par l'échantillon. D'un point de vue technique, les modalités optiques ont une excellente résolution latérale de l'ordre du micron voire inférieure au micron qui leur permet un accès à des informations présentes à l'échelle cellulaire. En outre, l'utilisation de fluorophores pour les variantes fluorescentes de ces modalités permettent quant à elles l'accès à des informations fonctionnelles. Cette résolution doit en revanche faire l'objet d'un compromis avec la largeur du champ de vue ainsi que la profondeur de pénétration. Parmi les limitations de ces méthodes, la profondeur de pénétration est la plus importante. En effet, seule la tomographie par cohérence optique permet d'atteindre des profondeurs de plusieurs millimètres. Or l'épaisseur des petits échantillons de tissus mous considérés ici (qu'ils soient *in vitro* ou *ex vivo*) est de plusieurs millimètres. Enfin, la résolution temporelle de ces méthodes dépend du temps de scan et est excellente avec des taux d'acquisitions qui permettent l'observation de processus biologiques dont l'échelle de temps est inférieure à la seconde. Cette excellente résolution temporelle ainsi que la non-invasivité et le caractère non-ionisant de ces méthodes en fait des modalités de choix pour un suivi longitudinal de tissu en cas de couplage avec un bioréacteur.

### 1.1.2 Modalité ultrasonore

L'imagerie ultrasonore est une modalité non-invasive et non-ionisante qui s'est développée suite à l'utilisation massive du radar/sonar dont le fonctionnement est proche [12]. Les systèmes d'imagerie à ultrasons utilisent des séquences alternant un pulse de pression acoustique (un ensemble de compressions/dépressions) et un temps de pause appelé "écho". A chaque traversée d'une interface entre deux milieux une partie de l'onde incidente est transmise au milieu "suivant" et une partie est réfléchi. Le temps

d'écho est le temps pendant lequel le transducteur est en mode "réception" et permet de capter le signal réfléchi à la traversée d'interface entre deux milieux aux propriétés acoustiques différentes.

Ordres de grandeur : résolution axiale :  $\approx 10\mu m$ , résolution latérale :  $\approx 1mm$ , résolution temporelle :  $\approx 100images/sec$ , profondeur de pénétration :  $\approx 10cm$ .

## Conclusion

La caractérisation de tissus mous par imagerie ultrasonore a pour avantage principal d'être peu coûteuse et disponible, ce qui la rend très utilisée en contexte clinique. Au point que c'est la modalité la plus économique et la seule qui soit transportable facilement d'un laboratoire à un autre. L'imagerie ultrasonore permet, une caractérisation anatomique avec une résolution de l'ordre de plusieurs dizaines de microns en profondeur des tissus. En outre, cette modalité permet aussi une caractérisation mécanique des tissus. Enfin, l'excellente résolution temporelle permet de suivre à la fois des processus biologiques rapides et aussi des processus plus longs comme pendant un suivi longitudinal par exemple. Comme pour chaque technique d'imagerie, le phénomène physique utilisé pour produire le contraste est l'élément limitant lorsque l'on considère le conditionnement des échantillons vivants. Les techniques ultrasonores ne dérogent pas à la règle car les applications *in vitro* / *ex vivo* nécessitent de prendre en compte les caractéristiques acoustiques du conditionnement des échantillons afin d'éviter des effets parasites de réflexions non désirées [13]. Ainsi, il est courant de voir soit les échantillons plongés dans un gel [14; 15] soit l'utilisation d'un gel de contact ultrason entre le transducteur et le contenant de l'échantillon [16; 17] permettant la transmission de l'onde acoustique émise par le transducteur jusqu'à l'échantillon.

### 1.1.3 Enjeux et limitations des modalités de caractérisation de tissus *in vitro/ex vivo*

Après avoir étudié les modalités d'imagerie non-ionisantes les plus courantes, il apparaît que la modalité optique atteint à la fois la résolution spatiale la plus fine et une excellente résolution temporelle, ce qui permet de caractériser morphologiquement les tissus mous. Grâce à l'abondance des marqueurs fluorescents de l'activité cellulaire, la modalité optique est aussi la plus indiquée pour effectuer une caractérisation cellulaire des tissus mous. En revanche, il s'agit de la modalité ayant la plus faible profondeur d'imagerie (de l'ordre du millimètre pour la tomographie à cohérence optique) ainsi que le plus petit champ de vue. A l'inverse, la modalité d'imagerie ultrasonore permet des caractérisations avec une profondeur de l'ordre de plusieurs dizaines de centimètres voire du mètre. De telles profondeurs sont surtout utilisées dans le domaine clinique avec les échographies prénatales mais les petits échantillons de tissus mous considérés dans cette thèse peuvent avoir des dimensions de l'ordre du centimètre, ce qui exclut l'imagerie optique pour des caractérisations sur toute l'épaisseur d'un tel échantillon. L'imagerie ultrasonore est la plus simple à mettre en oeuvre avec un faible coût et un équipement facilement transportable. Les principaux inconvénients de la modalité ultrasonore sont la plus faible résolution et le faible contraste entre tissus de densités proches. Une utilisation de produits de contraste peut être requise dans le cas de certaines caractérisations morphologiques sur des échantillons où les différents milieux ont des impédances très proches. Ces limitations réduisent les capacités de caractérisations cellulaires en profondeur de l'échantillon. Pour réaliser une caractérisation longitudinale

sur tissus mous *in vitro* et/ou *ex vivo*, il faut que les échantillons soient maintenus en conditions de croissance ou au moins en maintenus vivants. Cela nécessite un conditionnement particulier souvent réalisé à l'aide d'un bioréacteur. Un effort doit être réalisé pour conditionner l'échantillon tout en permettant cette caractérisation. Dans le cas de la modalité optique, cela signifie que le conditionnement ne modifie ou ne bloque pas le parcours de la lumière incidente et transmise par l'échantillon. Dans le cas de la modalité ultrasonore, cela signifie que le conditionnement ne constitue pas un milieu à l'interface duquel l'onde ultrasonore incidente sera principalement réfléchi.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) repose sur la transmission d'un signal électromagnétique de fréquence bien inférieure au visible. Pour établir un contraste et former une image, ce sont les propriétés magnétiques des tissus qui sont sondées.

Ce fonctionnement permet une profondeur de pénétration illimitée ouvrant la voie à une véritable caractérisation 3D. En dépit de sa faible résolution spatiale (10 min) et de sa résolution spatiale limitée (50-100  $\mu\text{m}$  en préclinique et 1 mm en clinique), l'IRM est sensible à des phénomènes ayant lieu à des échelles spatiales plus fines que sa résolution via des acquisitions multi-paramétriques. L'usage de produit de contraste en IRM permet d'atteindre des caractérisations cellulaires en plus des caractérisations mécaniques, biochimiques et morphologiques que cette modalité permet par ailleurs.

En contrepartie de cette variété dans les caractérisations accessibles, l'IRM est la modalité la plus complexe et la plus coûteuse à mettre en oeuvre. En effet, le coût total d'un appareil permettant une caractérisation est un à trois ordres de grandeurs plus important que pour les autres modalités non-ionisantes

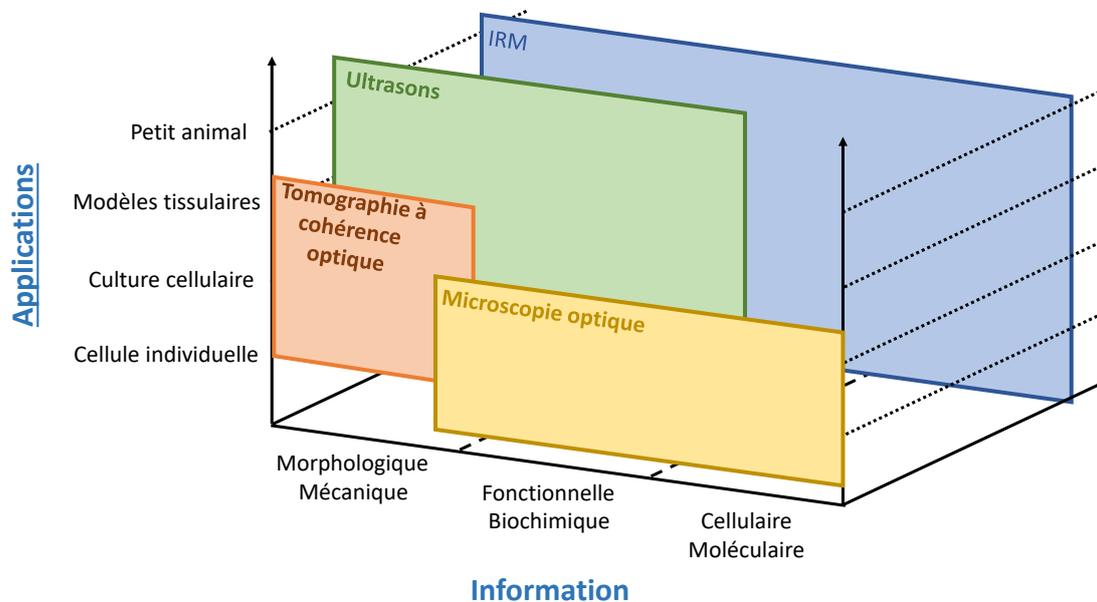


Figure 1.1 : Possibilités de caractérisation de chaque modalité d'imagerie non-ionisante [18]

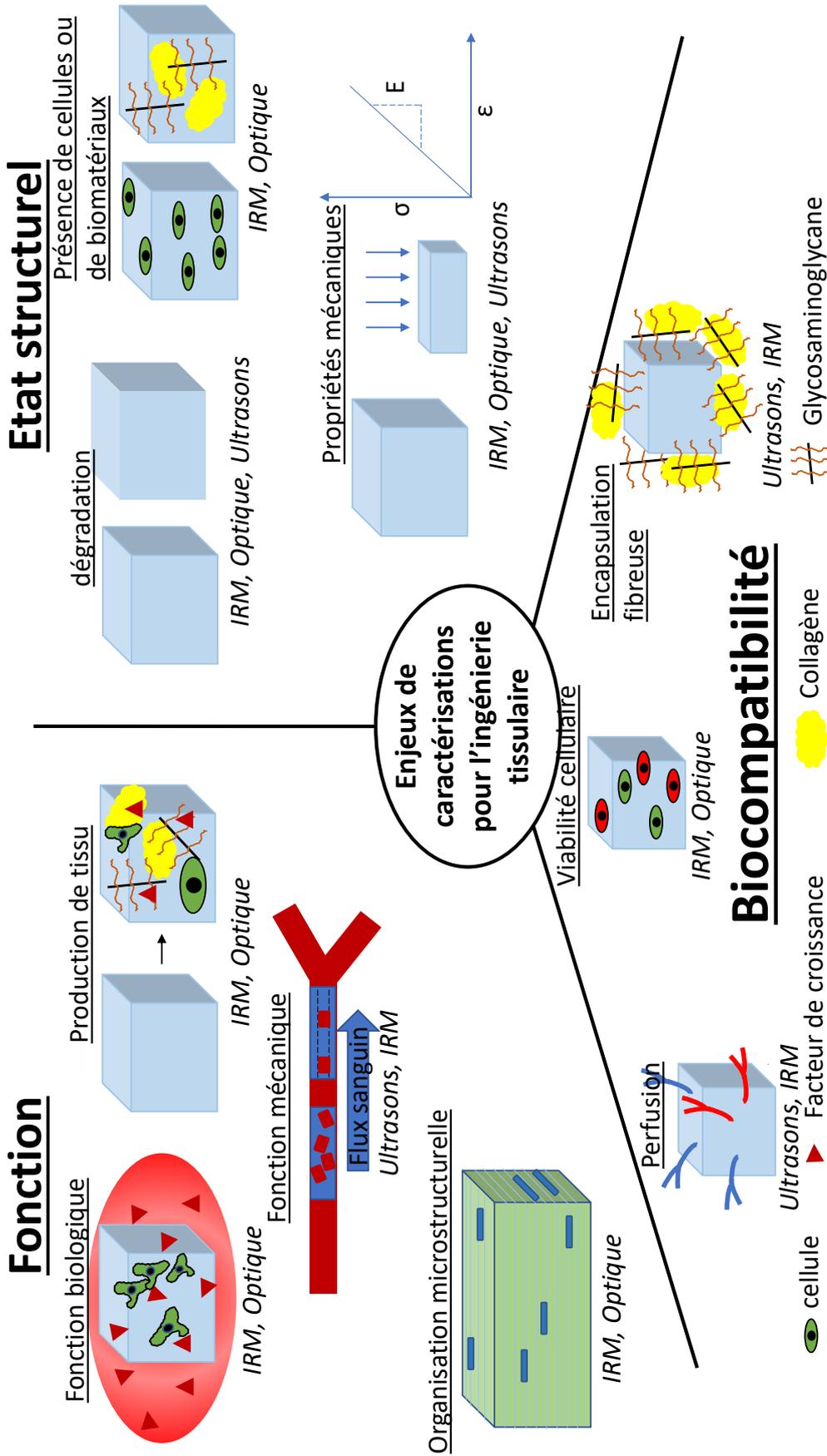


Figure 1.2 : Schéma représentant les domaines clés pour caractériser les tissus issus de culture cellulaire et ingénierie tissulaire. Les modalités d'imagerie correspondant sont indiquées. [19]

La culture cellulaire en trois dimensions étant encore en phase de développement, de nombreuses caractérisations variées sont nécessaires pour apporter aux biologistes des outils leur permettant d'améliorer le contrôle et la qualité des tissus cultivés en 3D. C'est pourquoi il est important de bénéficier d'une modalité d'imagerie flexible permettant plusieurs échelles de caractérisations (figure 1.2). De prime abord, l'IRM apparaît comme étant la modalité la plus complète (voir figure 1.1). Cependant les dispositifs commerciaux sont mal adaptés aux échantillons de tissus vivants qui nécessitent un conditionnement particulier pour être maintenus en vie. Dans le cas de l'IRM, ce conditionnement ne doit pas contenir de matériaux ferromagnétiques car ceux-ci présentent des dangers pour l'utilisateur et l'échantillon (dues aux interactions magnétiques).

Pour répondre aux besoins de caractérisations des petits échantillons de tissus mous (figure 1.2), le choix a été fait de se tourner vers l'IRM. L'utilisation de l'IRM pour les applications de tissus *in vitro/ex vivo* implique la conception d'un appareil de caractérisation IRM 3D qui permet à la fois de caractériser un tissu par IRM mais aussi de conditionner un tissu pour le maintenir dans des conditions de vie. Nous verrons dans la partie suivante comment le signal IRM est créé et quel dispositif expérimental est nécessaire pour capter ce signal car l'intégration de ce dispositif au sein d'un appareil de conditionnement du tissu constitue la majeure partie de ce travail de thèse.

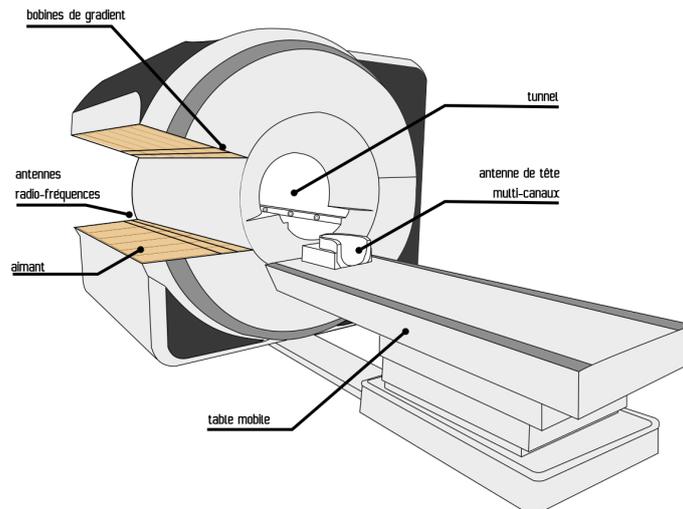
## 1.2 L'IRM : vers une modalité adaptée à la caractérisation 3D de tissus vivants *in vitro/ex vivo*

Nous venons de voir en quoi l'imagerie par résonance magnétique est la modalité d'imagerie la plus indiquée pour caractériser en trois dimensions des échantillons de tissus mous issus *in vitro/ex vivo*. Nous aborderons dans cette section la théorie autour de l'acquisition d'un signal multi-paramétrique, multi-échelle, non-invasif et non-ionisant par résonance magnétique.

### 1.2.1 Le signal en IRM : Fondamentaux

#### Préliminaires

L'acquisition d'un signal par résonance magnétique repose sur la possibilité de manipuler et mesurer l'interaction des noyaux atomiques avec des champs magnétiques. Pour y arriver, un IRM est constitué de trois parties principales 1.3 :



**Figure 1.3 :** Schéma d'un IRM comprenant les bobines de gradient pour la localisation du voxel dont le signal est acquis, le tunnel, une antenne tête, les antennes radiofréquences corps et l'aimant supraconducteur.

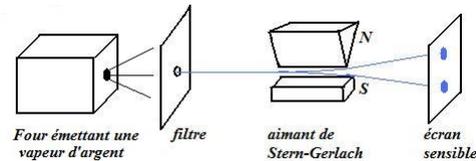
- L'aimant supraconducteur dont le but est d'appliquer un champ magnétique statique appelé champ  $B_0$ . C'est selon ce champ  $B_0$  que les spins vont généralement s'aligner.
- Les bobines de gradient appliquent un champ magnétique statique  $G$  qui varie linéairement dans l'espace. Ce champ statique additionnel fait que chaque voxel voit un champ magnétique statique total différent des voxels à proximité. Le but de ce champ statique additionnel est en réalité de permettre la localisation du voxel dont le signal est acquis. Ainsi en "déplaçant" le voxel dont le signal est acquis par le biais du champ  $G$ , il est possible d'acquérir une image correspondant à un champ de vue donné.
- Les antennes radiofréquences corps et tête qui produisent un champ magnétique pulsé  $B_1$  qui sera émis pendant la phase d'émission. L'interaction de ce champ  $B_1$  et de l'échantillon provoque l'émission d'un signal RF par l'échantillon. Ce signal RF est capté par les antennes radiofréquences pendant la phase de réception et permet la constitution d'une image IRM.

Une explication plus détaillée de l'acquisition IRM est donnée dans la suite.

### Origine du signal

En mécanique classique, de la même façon qu'une translation est décrite par une quantité de mouvement, un mouvement de rotation est associé à un moment cinétique qui permet de le décrire. Dans l'étude des noyaux atomiques, il est possible de distinguer deux types de moments cinétiques : le moment cinétique **orbital** et le moment cinétique **intrinsèque**. Le moment cinétique orbital est celui qui se conçoit le plus aisément car il correspond à la rotation d'une particule autour d'un noyau. En revanche, le moment cinétique intrinsèque correspond à une propriété intrinsèque des particules élémentaires (électrons, positrons, quarks etc...) au même titre que leur masse. Ce moment cinétique ne correspond pas à une rotation au sens classique des particules sur elles-mêmes. L'existence de cette notion de spin vient du besoin d'expliquer l'expérience de Stern

et Gerlach (1922) (figure 1.4). En effet, quand un faisceau d'atomes d'argent avec un moment cinétique **orbital** nul sont propulsés dans un champ magnétique non-uniforme, le faisceau se sépare en deux. Les masses et les moments cinétiques orbitaux de tous les atomes du faisceau étant égales, il existe donc une propriété intrinsèque quantifiée (en deux valeurs dans ce cas précis) de la matière qui explique une différenciation entre les atomes aboutissant à deux faisceaux. C'est ainsi que la notion de spin apparaît pour la première fois.



**Figure 1.4 :** *Schéma de l'expérience de Stern et Gerlach. Un faisceau d'atomes d'argent émis par un four sont soumis à un champ magnétique inhomogène. Toutes choses égales par ailleurs, au lieu d'obtenir une seule tâche continue représentant l'éventail des trajectoires possibles dans ce champ magnétique, deux tâches distinctes sont observées. Cette expérience met en lumière la nécessité de créer une nouvelle grandeur, quantifiée et intrinsèque aux particules qui permette de décrire en partie les interactions avec un champ magnétique.*

Presque toutes les particules élémentaires possèdent un spin et sont même classées en fonction de celui-ci, en effet si la particule possède un spin entier c'est un boson, si celui-ci est demi-entier, c'est un fermion. Pour étudier la résonance magnétique, il faut connaître la valeur de spin d'un proton (mesurée expérimentalement) :

$$s_{proton} = \frac{1}{2} \quad (1.1)$$

Tout noyaux atomique possédant un nombre impair de protons et neutrons possède un spin non nul. Pour acquérir un signal IRM, seule la résonance magnétique **nucléaire** est à considérer.

**Résonance magnétique nucléaire** Décrire le phénomène de résonance magnétique nécessite la combinaison de deux approches, une description classique et une description quantique. Nous étudierons brièvement les deux en soulignant dans chaque description les éléments essentiels à l'origine du signal en résonance magnétique : l'interaction d'un spin avec un champ magnétique statique et l'interaction de ce spin avec un champ radiofréquence pulsé. En revanche, les calculs aboutissant aux équations de précession dans le domaine quantique ne seront pas abordés ici (voir chapitres 5 et 6 du livre de Brown [20]).

**Description classique** Bien que celle-ci ne soit pas rigoureusement correcte, l'analogie avec la rotation des particules sur elles-mêmes permet de comprendre qu'une particule chargée ayant un mouvement de rotation créé une boucle de courant équivalente et donc possède un moment magnétique  $\vec{\mu}$  associé à cette boucle de courant ( $\vec{\mu} = IS\vec{n}$ , avec I le courant, S la surface de cette boucle de courant et  $\vec{n}$  le vecteur orthogonal à cette surface orienté vers l'extérieur). On peut montrer que le lien entre le

moment magnétique  $\vec{\mu}$  et le moment cinétique  $\vec{J}$  est une relation de proportionnalité.

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} \quad (1.2)$$

$$\gamma = \frac{q}{2m} \quad (1.3)$$

Le coefficient de proportionnalité  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique. Ce rapport dépend de la charge électrique  $q$  et de la masse  $m$  du noyau étudié et prend donc plusieurs valeurs différentes pour les noyaux atomiques aux spins non nuls (tableau 1.1).

Noyau	Spin	$\frac{\gamma}{2\pi}$ (MHz/T)	Abondance dans le corps humain (mol/L)
Hydrogène $^1\text{H}$	1/2	42.58	88
Sodium $^{23}\text{Na}$	3/2	11.27	$8 * 10^{-2}$
Phosphore $^{31}\text{P}$	1/2	17.25	$7.5 * 10^{-2}$
Oxygène $^{17}\text{O}$	5/2	-5.77	$1.75 * 10^{-2}$
Fluorine $^{19}\text{F}$	1/2	40.08	$4 * 10^{-6}$

**Tableau 1.1 :** *Liste de noyaux utilisés en IRM avec leurs valeurs de spins (à  $\hbar$  près), leur rapport gyromagnétique et leur abondance moyenne dans le corps humain. Le signe négatif observé pour le rapport gyromagnétique de l'oxygène indique seulement que le moment magnétique est de sens opposé au moment cinétique intrinsèque de spin. Tiré de [20]. D'après (1.3), le rapport gyromagnétique de l'hydrogène devrait être de loin le plus grand compte tenu de sa plus faible masse. En réalité, tous les nucléons composant un noyau n'interviennent pas de manière équivalente dans le calcul du rapport gyromagnétique, ainsi ce rapport est plutôt mesuré expérimentalement que calculé.*

Tout dipôle magnétique de moment magnétique  $\vec{\mu}$  plongé dans un champ magnétique  $\vec{B}$  subit un moment de force  $\Gamma$  :

$$\Gamma = \vec{\mu} \wedge \vec{B} \quad (1.4)$$

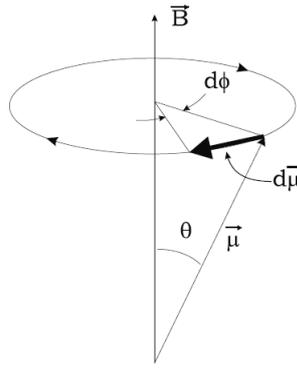
En l'absence de champ magnétique extérieur, l'agitation thermique est le principal phénomène responsable de l'orientation des spins. En moyenne, le moment de force résultant de cette agitation thermique est nulle. En présence d'un champ magnétique, le théorème des moments donne :

$$\frac{d\vec{J}}{dt} = \Gamma \quad (1.5)$$

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \wedge \vec{B} \quad (1.6)$$

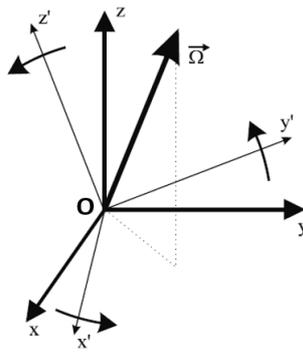
L'équation (1.6) représente l'interaction principale qui permet l'acquisition d'un signal en imagerie par résonance magnétique. Dans un champ magnétique, si le moment magnétique n'est pas aligné avec le champ magnétique alors l'interaction entre spin et champ magnétique donne lieu à la précession d'un spin autour de la direction du champ magnétique (voir figure 1.5). De cette équation, on tire la fréquence de cette précession, la **fréquence de précession de Larmor** :

$$f_{\text{larmor}} = \gamma \|\vec{B}\| \quad (1.7)$$



**Figure 1.5 :** *Illustration du phénomène de précession. Ici  $\vec{B}$  est pris sur l'axe vertical et  $\vec{\mu}$  "précesse" autour de lui : La pointe du vecteur  $\vec{\mu}$  reste dans un plan défini par  $\theta$  et tourne autour de  $\vec{B}$ . Pendant un temps  $dt$ ,  $\vec{\mu}$  parcourt une distance  $\|d\vec{\mu}\| = \gamma B dt$*

Supposons un repère tournant  $(Ox'y'z')$ . Ce repère possède un vecteur de rotation  $\vec{\Omega}$  autour du point  $O$  (figure 1.6).



**Figure 1.6 :** *Le repère du laboratoire est le repère  $(Oxyz)$  tandis que le repère tournant est le repère  $(Ox'y'z')$ . Ce dernier tourne avec un vecteur de rotation  $\vec{\Omega}$  autour du point  $O$ .*

Par composition des vitesses, nous avons l'équation :

$$\left(\frac{d\vec{\mu}}{dt}\right)_{R\text{tournant}} = \gamma\vec{\mu} \wedge \left(\vec{B} + \frac{\vec{\Omega}}{\gamma}\right) \quad (1.8)$$

Dans ce nouveau repère,  $\vec{\mu}'$  est donc en précession autour du vecteur  $\gamma\vec{\mu} \wedge (\vec{B} + \frac{\vec{\Omega}}{\gamma})$ . Ce vecteur est en fait la somme de deux vecteurs dont l'un est fixé par le champ magnétique appliqué et l'autre est fixé par la vitesse angulaire de rotation arbitraire de notre repère. Il existe donc un vecteur angulaire de rotation  $\vec{\Omega}$  tel que celui-ci annule la précession dans le repère tournant. Cette condition est remplie si la vitesse angulaire de rotation  $w_{\text{tournant}}$  est égale à la fréquence de précession de Larmor. C'est la condition de résonance. Si cette condition est réalisée, alors le moment magnétique n'est soumis à aucun champ magnétique dans ce repère tournant, il n'y a pas de précession dans ce repère et celui-ci "suit" le spin en précession dans le repère du laboratoire.

Si le moment magnétique n'est soumis à aucun champ dans le repère tournant, un champ même de faible intensité serait capable de provoquer une précession de  $\vec{\mu}$  autour de son axe. C'est le rôle du champ radiofréquence  $B_1$ . Il est généralement polarisé

circulairement et comme vu précédemment, il possède une fréquence  $w = w_{\text{armor}}$  puisqu'il appartient au repère tournant. Ce champ est appliqué pendant de courtes périodes appelées "pulses". Dans le repère tournant, la fréquence de précession autour du champ  $B_1$  est donnée par

$$w_1 = \gamma B_1 \quad (1.9)$$

Par analogie avec ce qui a été décrit plus haut pour le champ  $B_0$ , la pointe du vecteur parcourt un angle  $\Delta\theta$  pendant la durée  $\tau$  selon la formule :

$$\theta = \int \gamma B_1 d\tau \quad (1.10)$$

Ou si l'on considère  $B_1$  constant pendant la durée du pulse :

$$\Delta\theta = \gamma B_1 \tau \quad (1.11)$$

Cet angle est appelé angle de bascule. A titre d'exemple, un champ  $B_1$  de  $5.9\mu T$  est nécessaire pendant 1 ms pour avoir un angle de 90 degrés.

**Description quantique** L'existence d'un moment cinétique orbital et d'un moment cinétique intrinsèque de spin se retrouve dans l'expression :

$$\vec{J} = \vec{L} + \vec{S} \quad (1.12)$$

Avec  $\vec{J}$  le moment cinétique total,  $\vec{L}$  le moment cinétique orbital et  $\vec{S}$  le moment cinétique de spin. En imagerie de résonance magnétique nucléaire, nous nous concentrons sur l'étude de  $\vec{S}$ . En mécanique quantique, toute grandeur **observable** est caractérisée par une application appelée **opérateur** que l'on applique aux vecteurs représentant l'état d'une particule. Les valeurs propres de ces opérateurs correspondent directement aux valeurs mesurables expérimentalement lorsque l'on mesure l'observable associée à un opérateur. Ces valeurs sont quantifiées (cf Expérience de Stern et Gerlach sur lequel on voit deux tâches). Le moment cinétique de spin est une observable et si l'on projette sa valeur sur l'axe z (axe choisi arbitrairement) :

$$S_z = m_s \hbar \quad (1.13)$$

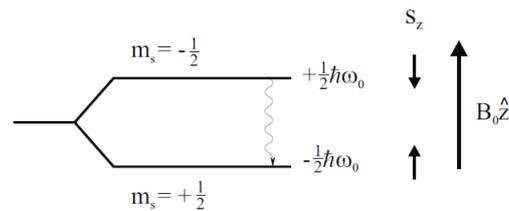
Sachant que  $m_s$  ne peut prendre que  $2s + 1$  valeurs par pas de 1. Pour un proton, nous avons vu équation (1.1) que le spin valait 1/2, on a donc seulement deux valeurs possibles pour la projection du moment cinétique de spin sur l'axe z :  $S_z = \pm \frac{1}{2} \hbar$ . Chaque valeur correspond respectivement à une orientation parallèle et antiparallèle à l'axe z. Il est important de rappeler sur le fait que le spin n'est pas réellement aligné avec le champ, nous considérons ici que la **projection sur l'axe z** du spin. En négligeant le moment cinétique orbital des protons, on a :

$$\vec{J} = \vec{S} \quad (1.14)$$

Or si les valeurs du moment cinétique de spin sont quantifiées alors les valeurs du moment cinétique total le sont aussi et en utilisant (1.2), les valeurs du moment magnétique aussi. De plus, en présence d'un champ magnétique, l'énergie potentielle magnétique associée à un moment magnétique s'écrit :

$$E_p = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\gamma m_s \hbar B_0 \quad (1.15)$$

Il existe donc deux niveaux d'énergie accessibles aux protons correspondant aux deux valeurs de  $m_s = \pm \frac{1}{2}$  (figure 1.7). Le niveau d'énergie le plus bas correspondant à une projection de l'orientation du spin parallèle au champ  $B_0$



**Figure 1.7 :** Niveaux d'énergie du proton soumis à un champ magnétique constant  $B_0$ . En l'absence de champ magnétique extérieur, les deux valeurs de spins possèdent la même énergie potentielle. La présence d'un champ magnétique sépare en deux niveaux distincts, les états accessibles aux protons. Cette séparation porte le nom d'effet Zeeman. Le niveau d'énergie le plus bas correspondant à l'orientation du parallèle du spin avec le champ  $B_0$ . Le passage de l'état supérieur à l'état inférieur d'un proton s'accompagne de l'émission d'un photon d'énergie égale à la différence d'énergie c'est-à-dire  $\hbar\omega_0$ .

La population de protons sur chaque niveau d'énergie suit la loi de répartition de Boltzmann. Ce qui signifie que le rapport de population entre le niveau supérieur et inférieur est décrit par :

$$\frac{N_{m_s=-\frac{1}{2}}}{N_{m_s=+\frac{1}{2}}} = \exp\left(-\frac{\gamma\hbar B_0}{k_B T}\right) \quad (1.16)$$

Avec  $k_B$  la constante de Boltzmann,  $T$  la température et  $\hbar$  la constante de Planck divisée par  $2\pi$ . En prenant un champ magnétique de 7 T, un noyau d'hydrogène ( $\gamma = 42.58 \text{ MHz/T}$ ) et une température de 300 K, le rapport de population est de :

$$\frac{N_{m_s=-\frac{1}{2}}}{N_{m_s=+\frac{1}{2}}} = 0.999999999999525 \quad (1.17)$$

L'énergie nécessaire pour faire passer un proton de l'état  $m_s = -\frac{1}{2}$  à l'état  $m_s = \frac{1}{2}$  correspond à un photon à la fréquence de Larmor. C'est ce rôle que vient remplir le champ radiofréquence  $B_1$ . La différence de population entre les deux niveaux est très faible mais c'est ce changement d'état qui permet la modification de l'orientation des moments magnétiques. Cette modification d'orientation est la source du signal en imagerie par résonance magnétique. Nous allons voir dans la section suivante comment ces changements d'état à l'échelle microscopique se retranscrivent à l'état macroscopique.

**Aimantation et équations de Bloch** La densité volumique de moments magnétiques est représentée par le vecteur aimantation  $\vec{M}$ .

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_V \vec{\mu} \quad (1.18)$$

En combinant (1.18) et (1.6) et en négligeant les interactions des spins avec leur environnement on obtient :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \wedge \vec{B} \quad (1.19)$$

Or, selon la convention, en considérant que le champ magnétique est appliqué selon

la direction  $z$ , on a  $\vec{B} = B_0 \vec{e}_z$ . (1.19) devient donc :

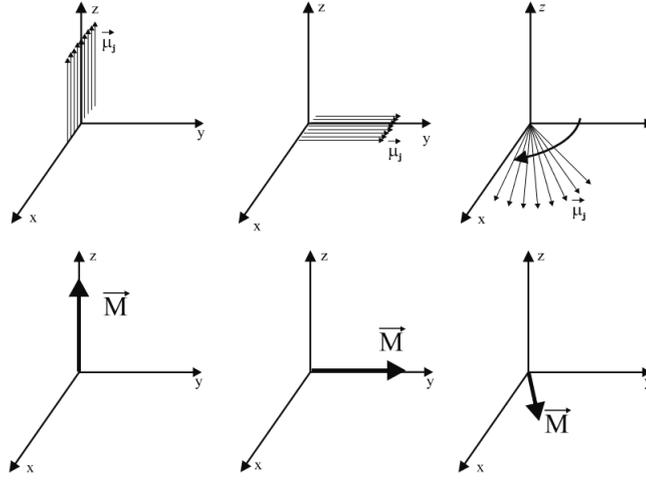
$$\vec{M}_z = \vec{M}_{\parallel} \quad (1.20)$$

$$\vec{M}_x + \vec{M}_y = \vec{M}_{\perp} \quad (1.21)$$

$$\frac{d\vec{M}_{\parallel}}{dt} = 0 \quad (1.22)$$

$$\frac{d\vec{M}_{\perp}}{dt} = \gamma \vec{M}_{\perp} \wedge \vec{B} \quad (1.23)$$

Les équations (1.22) et (1.23) sont valables pour les cas où les spins sont considérés sans interactions avec leur environnement.



**Figure 1.8 :** Schémas représentant la bascule de l'aimantation d'un angle de  $90^\circ$ . Les trois schémas supérieurs correspondent à la représentation des moments magnétiques basculés dans le plan  $xy$ . A cause des inhomogénéités spatiales de champ et des interactions spins-spins, chaque moment magnétique voit un champ différent de celui de ses voisins. Ces différences de champ magnétique perçue par chaque moment magnétique explique l'effet "d'éventail" visible. Les trois schémas inférieurs correspondent aux mêmes configurations que les schémas supérieurs avec une description utilisant le vecteur aimantation. Cette illustration est tirée de [20].

Lorsqu'une quantité suffisante de moments magnétiques est "basculée" d'un angle de  $90^\circ$ , l'aimantation n'est plus alignée avec le champ  $\vec{B}_0$  (figure 1.8). Or, minimiser l'énergie potentielle (1.15) revient à aligner le vecteur aimantation avec le champ magnétique. Pendant ce retour à l'équilibre, les spins interagissent avec leur environnement (réseau atomique ou autres spins). En prenant en compte ces interactions, les équations (1.22) et (1.23) deviennent les équations de Bloch :

$$\frac{d\vec{M}_{\parallel}}{dt} = \frac{\vec{M}_0 - \vec{M}_{\parallel}}{T_1} \quad (1.24)$$

$$\frac{d\vec{M}_{\perp}}{dt} = \gamma \vec{M}_{\perp} \wedge \vec{B} - \frac{\vec{M}_{\perp}}{T_2} \quad (1.25)$$

L'équation empirique (1.24) illustre le lien de proportionnalité entre le taux de variation de l'aimantation transverse  $M_z$  et l'écart entre  $M_z$  et une valeur  $M_0$  qui

correspond à la valeur d'aimantation à l'équilibre. Le coefficient de proportionnalité est l'inverse du temps dit de relaxation spin-réseau  $T_1$ . L'équation (1.25) introduit quant à elle, le temps de relaxation spin-spin  $T_2$ . Le terme  $\gamma \vec{M}_\perp \wedge \vec{B}$  correspond à la précession déjà étudiée plus haut. Les deux temps caractérisent la façon dont les interactions avec le réseau atomique et les interactions spin-spin affectent la dynamique de retour à l'équilibre du vecteur aimantation  $\vec{M} = \vec{M}_\parallel + \vec{M}_{\text{perp}}$ . Une description plus détaillée et rigoureuse des équations de Bloch est disponible au chapitre 6 du livre de Brown [20].

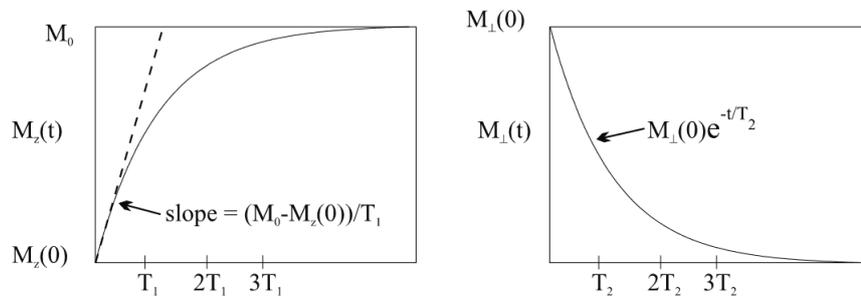
Les solutions des équations (1.24) et (1.25) sont les suivantes :

$$M_x(t) = e^{-\frac{t}{T_2}} (M_x(0)\cos(\omega_0 t) + M_y(0)\sin(\omega_0 t)) \quad (1.26)$$

$$M_y(t) = e^{-\frac{t}{T_2}} (M_y(0)\cos(\omega_0 t) + M_x(0)\sin(\omega_0 t)) \quad (1.27)$$

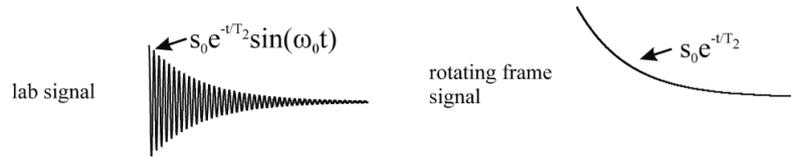
$$M_z(t) = M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad (1.28)$$

Les facteurs en  $e^{-\frac{t}{T_2}}$  des équations (1.26) et (1.27) correspondent à la décroissance de la composante transverse de l'aimantation. Les termes en  $M_{xy}(0)\cos(\omega_0 t) + M_{yx}(0)\sin(\omega_0 t)$  correspondent à la précession autour de l'axe z. Pour l'équation (1.28), le terme en  $M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}}$  correspond à la décroissance de la composante longitudinale initiale tandis que le terme en  $M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right)$  correspond à la croissance d'une aimantation longitudinale jusqu'à atteindre l'aimantation d'équilibre  $M_0$ . Les valeurs  $M_x(0)$ ,  $M_y(0)$  et  $M_z(0)$  sont déterminées par le pulse RF utilisé pour la bascule initiale du vecteur aimantation. Voir figure 1.9. Attention, ce graphe correspond à l'évolution de la composante transversale de l'aimantation dans le **référentiel tournant** évoqué plus haut. Les termes oscillants correspondant à la précession ne sont donc pas visibles sur les graphes.



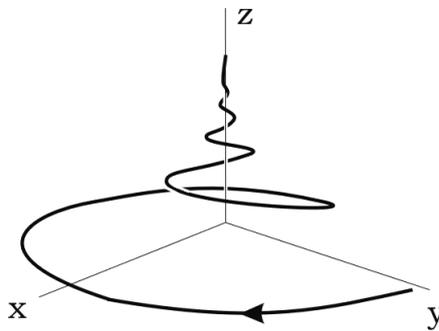
**Figure 1.9 :** Evolution dans le temps des composantes longitudinales et transversales de l'aimantation. La figure de gauche correspond à la “repousse” de la composante longitudinale jusqu'à la valeur d'équilibre  $M_0$ . La figure de droite correspond à la décroissance exponentielle de la composante transverse de l'aimantation. Attention, ce graphe correspond à l'évolution de la composante transversale de l'aimantation dans le référentiel tournant évoqué plus haut. Les termes oscillants correspondant à la précession ne sont donc pas visibles sur les graphes. Cette illustration est tirée de [20].

En observant la relaxation de l'aimantation transverse, dans le **référentiel du laboratoire**, on obtient ce qui est appelé la “Free Induction Decay” qui correspond à la courbe de droite de la figure 1.9 avec la composante oscillante (figure 1.10).



**Figure 1.10 :** *Courbes de la relaxation de l’aimantation transverse illustrant la différence entre les deux référentiels : tournant et laboratoire. La courbe de gauche correspond au référentiel du laboratoire tandis que la courbe de droite correspond au référentiel tournant. Cette illustration est tirée de [20].*

La trajectoire de la pointe du vecteur aimantation est représenté sur la figure 1.11.



**Figure 1.11 :** *Trajectoire de la pointe du vecteur aimantation suite à une bascule dans le plan  $xy$ . Le retour à la position d’équilibre autour de l’axe  $z$  se fait par une précession autour de  $z$  avec décroissance de la composante transverse et “repousse” de la composante longitudinale de l’aimantation. Cette illustration est tirée de [20].*

Nous avons étudié dans cette section l’origine du signal aimantation qui est le fondement de l’imagerie par résonance magnétique. Nous verrons dans la partie suivante comment ce signal est détecté.

### Détection de l’aimantation

Nous décrivons dans cette section le phénomène physique responsable de la détection du signal IRM ainsi que le principal moyen de détection : le capteur.

**Phénomène d’induction** Les équations de Maxwell régissent le comportement du champ électromagnétique dans le vide et dans les matériaux. Dans un milieu quelconque, ces équations sont les suivantes :

$$\operatorname{div} \vec{E} = -\frac{\rho}{\epsilon} \quad (1.29)$$

$$\operatorname{div} \vec{B} = 0 \quad (1.30)$$

$$\vec{\operatorname{rot}} \vec{E} = -\frac{d\vec{B}}{dt} \quad (1.31)$$

$$\vec{\operatorname{rot}} \vec{B} = \mu \vec{j} + \mu \epsilon \frac{d\vec{E}}{dt} \quad (1.32)$$

$\vec{E}$  est le champ électrique,  $\vec{B}$  le champ (d'induction) magnétique,  $\rho$  la densité de charges électrique,  $\vec{j}$  la densité surfacique de courant,  $\mu$  la perméabilité magnétique du milieu considéré et  $\epsilon$  la permittivité électrique du milieu.

L'équation (1.29) traduit le fait qu'un champ électrique  $\vec{E}$  est créé par des charges électriques.

L'équation (1.30) traduit le fait qu'il n'existe pas de "charges magnétiques" sous forme de monopôle comme c'est le cas pour les charges électriques.

L'équation (1.31) traduit le fait que la variation temporelle d'un champ magnétique  $\vec{B}$  peut donner naissance à une variation spatiale de champ électrique  $\vec{E}$ . C'est cette équation qui permet d'expliquer le plus intuitivement la détection du signal IRM.

L'équation (1.32) traduit le fait qu'une variation temporelle de champ électrique  $\vec{E}$  ou la présence d'une densité de courant peuvent donner naissance à une variation spatiale de champ magnétique  $\vec{B}$ .

En intégrant sur une surface l'équation (1.31), on obtient :

$$\iint_S \vec{r} \text{rot} \vec{E} \cdot d\vec{S} = \iint_S -\frac{d\vec{B}}{dt} \quad (1.33)$$

Or le théorème de Stokes nous donne :

$$\oint_l \vec{X} \cdot d\vec{l} = \iint_S \vec{r} \text{rot} \vec{X} \cdot d\vec{S} \quad (1.34)$$

On en déduit donc :

$$\oint_l \vec{E} \cdot d\vec{l} = \iint_S -\frac{d\vec{B}}{dt} \quad (1.35)$$

$$e = -\frac{d\Phi}{dt} \quad (1.36)$$

Avec  $e$  la force électromotrice et  $\Phi = \iint_S -\frac{d\vec{B}}{dt}$  le flux du champ magnétique  $\vec{B}$  à travers une surface. Cette équation est la source du phénomène appelé détection de Faraday. En effet, elle fait le lien entre une tension  $e$  induite aux bornes d'un conducteur par la variation temporelle du flux d'un champ magnétique à travers la surface entourée par ce conducteur. En IRM, le circuit électronique utilisé pour la détection du signal est appelée "antenne radiofréquence", nous étudierons les caractéristiques de ces composants dans la section suivante.

Considérons une antenne placée près d'un échantillon au sein d'un IRM juste après l'émission du pulse radiofréquence provoquant une bascule de  $90^\circ$  de l'aimantation. Les variations temporelles de l'aimantation  $\vec{M}$  donnent naissance à un champ magnétique variant temporellement ( $\vec{r} \text{rot} \vec{B} = \mu \vec{r} \text{rot} \vec{M}$ ). Si le flux de ce champ magnétique est intercepté par une antenne, alors il induira une tension  $e$  mesurable aux bornes de cette antenne.

## Principe de réciprocité et rapport signal sur bruit intrinsèque

**Principe de réciprocité** L'efficacité de la détection du signal repose donc sur la capacité de l'instrumentation à mesurer la tension  $e$  induite aux bornes du capteur boucle. Or, il est possible de montrer (voir [20] page 100) que la tension  $e$  peut s'exprimer :

$$e = -\frac{d}{dt} \int d^3r \vec{M}(\vec{r}, t) \cdot \vec{B}^{\text{produit}}(\vec{r}) \quad (1.37)$$

avec

$$\vec{B}_{produit} = \frac{\vec{B}(\vec{r})}{I} \quad (1.38)$$

le champ magnétique **par unité de courant** produit par l'antenne au point  $r$ .

La tension mesurée dépend logiquement de la quantité d'aimantation dans l'échantillon mais aussi du champ magnétique par unité de courant  $\vec{B}$  **produit par l'antenne partout où l'aimantation  $\vec{M}$  n'est ni nulle ni perpendiculaire à  $\vec{B}$** . L'expression (1.37) peut servir de formulation au principe de réciprocité selon lequel, l'efficacité de la mesure de l'aimantation par l'instrumentation dépend de l'efficacité de production du champ magnétique de cette instrumentation. Autrement dit, meilleure est l'instrumentation pour produire un champ magnétique, meilleure sera sa détection du signal IRM.

En injectant les expressions (1.26), (1.27), (1.28) solutions des équations de Bloch, dans (1.37), apparaît la forme générale du signal IRM.

$$e \propto -\frac{d}{dt} \int d^3r \left( B_{\parallel}^{produit} M_{\parallel} \right) + \left( B_{\perp}^{produit} M_{\perp} \right) \quad (1.39)$$

En dérivant par rapport au temps le terme sous l'intégrale, plusieurs termes en  $\omega_0$  (provenant des dérivées temporelles de  $M_{\perp}$ ), en  $1/T_1$  (provenant de la dérivée temporelle de  $M_{\parallel}$ ) et en  $1/T_2$  (provenant des dérivées temporelles de  $M_{\perp}$ ). Or avec

$$T_1 \approx 100ms \quad \frac{1}{T_1} = 10^4 Hz \quad (1.40)$$

$$T_2 \approx 10ms \quad \frac{1}{T_2} = 10^5 Hz \quad (1.41)$$

$$f = 64Mhz \quad \omega = 4.10^8 Hz \quad (1.42)$$

Toutes choses étant égales par ailleurs, les termes en  $1/T_1$  et  $1/T_2$  sont donc négligeables devant les termes en  $\omega_0$ . On obtient donc

$$e \propto \omega_0 \int d^3r M_{\perp}(\vec{r}, t) B_{\perp}(\vec{r}) \quad (1.43)$$

Cela signifie donc que si toutes les composantes de l'aimantation participent au signal IRM, les composantes transverses de l'aimantation ont une contribution dominante au sein du signal détecté.

En supposant que l'échantillon est homogène, que l'aimantation initialement basculée de  $90^\circ$  est **complètement** revenue dans sa position d'équilibre et suite à des calculs de thermodynamiques présentés dans [20], il est possible d'arriver à la forme suivante pour l'amplitude du signal :

$$e \propto \omega_0 M_0 B_{\perp} \delta V \quad (1.44)$$

$$\text{avec } M_0 = \frac{1}{4} \rho_0 \frac{\gamma^2 \hbar^2}{kT} B_0 \quad (1.45)$$

Avec  $\rho_0$  la densité volumique de spin au sein d'un voxel et  $\delta V$  le volume de ce voxel (c'est-à-dire la résolution spatiale). Dans la pratique, le signal mesuré par les instruments IRM n'est pas celui exprimé à l'expression (1.44). Une tension de bruit est à ajouter à ce signal.

**Bruit** En général, dans le cadre d'acquisitions IRM, le bruit est principalement issu de l'agitation thermique des électrons des conducteurs de l'antenne et des ions contenus dans l'échantillon. Ce bruit étant purement aléatoire, sa valeur moyenne est nulle. Dans une antenne de résistance  $R$ , le bruit est caractérisé par la racine carré de sa variance selon la formule :

$$\sigma = \sqrt{4k_B R T B_p} \quad (1.46)$$

Avec  $R$  la résistance de l'antenne,  $B_p$  la bande passante utilisée pour l'acquisition. Lorsqu'un échantillon est placé à proximité d'une antenne, il est possible de modéliser les différentes sources de pertes par une résistance génératrice de bruit. En ajoutant ces pertes aux pertes ohmiques dues à la résistance  $R$ , on obtient une résistance effective  $R_{\text{eff}}$ . Ainsi la tension de bruit induite aux bornes de l'antenne en présence d'un échantillon voit la racine de sa variance :

$$\sigma = \sqrt{4k_B R_{\text{eff}} T B_p} \quad (1.47)$$

Les différentes sources de pertes sont les suivantes :

- **Les pertes diélectriques** Les échantillons sont des milieux conducteurs de résistivité que l'on notera  $\sigma$ . De plus, les propriétés diélectriques des matériaux sont caractérisés par leur permittivité complexe  $\epsilon = \epsilon' - j\epsilon''$ . Lorsqu'un échantillon est placé à proximité d'une antenne, deux phénomènes induisent des pertes. Tout d'abord, de l'énergie électromagnétique est convertie en chaleur sous l'effet de courants de Foucault induits dans l'échantillon conducteur. De plus, de l'énergie électromagnétique est aussi perdue lorsque le champ polarise la matière et que ces modifications du réseau entraînent un échauffement.  $\epsilon''$  caractérise ces pertes dans un diélectrique. La puissance de l'ensemble de ces deux contributions aux pertes peut être exprimé de la comme suit :

$$P = \iiint \vec{J} \cdot \vec{E} dv \quad (1.48)$$

Or, ici

$$\vec{J} = (\sigma + \omega_0 \epsilon'') \vec{E} \quad (1.49)$$

D'où

$$P = \iiint (\sigma + \omega_0 \epsilon'') E^2 dv \quad (1.50)$$

En comparant pour du sérum physiologique à 0.9% (utilisé pour toutes les caractérisations de ce travail de thèse), nous avons[21] :

$$\begin{aligned} \sigma &= c * (\lambda_{Na^+} + \lambda_{Cl^-}) \\ c &= 154 \text{ mol/m}^3 \quad \lambda_{Na^+} = 5 \text{ mS m}^2 \text{ mol}^{-1} \quad \lambda_{Cl^-} = 7.634 \text{ mS m}^2 \text{ mol}^{-1} \\ \sigma &= 1.94 \text{ S/m} \end{aligned} \quad (1.51)$$

$$\begin{aligned} \omega_0 &= 2 * \pi * 300.10^6 \quad \epsilon'' = 100 * \epsilon_0 \\ \omega_0 \epsilon'' &= 1.66 \text{ S/m} \end{aligned} \quad (1.52)$$

Les deux causes de pertes diélectriques ont des contributions comparables et aucune ne saurait donc être négligée. En faisant des hypothèses d'homogénéité de l'échantillon, sur l'homogénéité du courant parcourant l'antenne et dans des géométries simples comme un cylindre, il est possible d'obtenir des formules analytiques pour calculer ces pertes. Ces pertes sont modélisées par une résistance  $R_d$ .

- **Les pertes dues au couplage capacitif** Un effet capacitif entre la surface de l'antenne et la surface de l'échantillon conducteur lui aussi peut se créer. Cette capacité supplémentaire peut modifier la fréquence de résonance de l'antenne. De plus, les différences de potentiel que ce couplage peut créer génèrent des champs électriques qui peuvent gonfler les pertes diélectriques évoquées plus haut. Ces pertes sont modélisées par une résistance  $R_{cc}$ .
- **Les pertes ohmiques** Ces pertes correspondent à la dissipation d'énergie due à la résistance des pistes de l'antenne. Au sein de ces pertes ohmiques, on peut distinguer : les pertes dues à la nature résistive du cuivre utilisé pour faire les antennes, les pertes dues à la résistance parasite des composants discrets utilisés dans les antennes et les résistances de soudure. Ces pertes sont modélisées par une résistance  $R_{\Omega}$ .
- **Les pertes par rayonnement** Ces pertes correspondent à la dissipation d'énergie provoquée par le rayonnement en champ lointain de l'antenne. Ces pertes sont négligeables dans le cas d'une antenne boucle [22]. Ces pertes sont modélisées par une résistance  $R_{ray}$ .

On a donc pour (1.47) :  $R_{eff} = R_d + R_{cc} + R_{\Omega} + R_{ray}$ .

Que l'on peut réécrire :  $R_{eff} = R_{éch} + R_{\Omega}$  avec  $R_{éch} = R_d + R_{cc}$  et en négligeant  $R_{ray}$ .

En conclusion, il est possible d'exprimer le rapport signal-sur-bruit intrinsèque d'une acquisition IRM par la formule suivante :

$$RSB \propto \frac{\omega_0 M_0 B_{\perp} \delta V}{\sqrt{4k_B R_{eff} T B_p}} \quad (1.53)$$

Si l'on prend en compte certains paramètres d'imagerie comme le nombre d'acquisitions  $N_{acq}$  par voxel afin d'obtenir un signal moyen et le temps d'acquisition  $T_{acq}$ , on a

$$RSB \propto \sqrt{N_{acq} T_{acq}} \frac{\omega_0 M_0 B_{\perp} \delta V}{\sqrt{4k_B R_{eff} T B_p}} \quad (1.54)$$

Dans cette formule, une seule température est utilisée. Or  $R_{eff}$  contient des contributions dues au circuit électronique à  $T_{électronique}$  et des contributions dues à l'échantillon à  $T_{échantillons}$ . Dans cette formule, nous supposons que l'échantillon et le circuit sont à même température, T. Refroidir le circuit est une des voies de recherche utilisées pour améliorer le rapport signal-sur-bruit. Une étude plus détaillée de l'influence d'autres paramètres de séquences affectant le rapport signal-sur-bruit est disponible au chapitre 15 du livre de Brown [20]. Le rapport signal-sur-bruit est la métrique de référence pour quantifier la qualité d'une acquisition IRM. Avoir un bon rapport signal-sur-bruit permet à l'expérimentateur d'améliorer à la fois la résolution spatiale et la résolution temporelle. En effet, un rapport signal-sur-bruit élevé permet de réduire  $T_{acq}$  ou  $\delta V$  et maintenir le rapport signal-sur-bruit suffisamment élevé pour permettre l'exploitation des images. Le rôle de chaque expérimentateur en IRM est d'optimiser cette valeur à travers deux leviers : l'optimisation de paramètres de séquences ou l'optimisation du matériel d'acquisition du signal. Cette thèse s'inscrit dans la deuxième démarche. Nous présenterons dans la suite les caractéristiques d'une antenne radiofréquence.

### 1.2.2 Antennes RF

De nombreux dispositifs appelés “antennes” permettent de générer et donc de détecter des champs magnétiques. Nous appellerons dans la suite “antennes radiofréquences (antenne RF)” les dispositifs utilisés pour générer et détecter les variations temporelles de l’aimantation d’un échantillon.

Les antennes radiofréquences sont responsables à la fois de fournir le champ  $\vec{B}_1$  nécessaire à la bascule de l’aimantation dans le plan transverse à la direction du champ statique  $\vec{B}_0$  (voir équation (1.11)) et être capable de détecter les variations temporelles du vecteur aimantation  $\vec{M}$ . Ces deux rôles correspondent aux rôles d’antenne IRM de transmission et d’antenne IRM de réception. Nous présenterons dans la suite les propriétés que doivent avoir les différentes antennes :

- **Les antennes de transmission.** Ces antennes sont responsables de la bascule de l’aimantation au sein de l’échantillon, ainsi il est nécessaire qu’elles génèrent le champ  $\vec{B}_1$  le plus homogène possible sur tout le volume de l’échantillon. En résolvant les équations de Maxwell pour obtenir un champ magnétique homogène, il apparaît que la distribution de courant doit s’approcher le plus possible d’une distribution spatiale de courant sinusoïdale. De plus, le temps nécessaire pour basculer l’aimantation doit être minimisé. Ce temps qui peut être exprimé à partir de l’équation (1.11) dépend de  $\|\vec{B}_1\|$ . Or  $\|\vec{B}_1\|$  dépend du courant  $I$  parcourant l’antenne. Sachant que la puissance transmise par l’IRM à l’antenne de transmission est fixée, il est nécessaire de minimiser l’impédance de l’antenne pour maximiser le courant. On voit donc que le lien entre le temps nécessaire pour faire basculer l’aimantation est lié à l’impédance de l’antenne qui est un paramètre de construction.
- **Les antennes de réception.** Ces antennes ont pour objectif de détecter le signal issu de la variation temporelle de l’aimantation. Nous avons vu dans la sous-section 1.2.1 que le rapport signal-sur-bruit est la métrique à optimiser pour les acquisitions IRM. Le bruit considéré dans (1.47) est celui induit dans l’antenne de réception. Une attention particulière doit donc être portée à la conception de cette antenne afin d’obtenir le rapport signal-sur-bruit le plus grand possible.

La résistance équivalente  $R_{eff}$  peut être décomposée comme :

$$R_{eff} = R_{éch} + R_{ant} \quad (1.55)$$

avec

$$R_{éch} = R_d + R_{cc} \quad R_{ant} = R_{\Omega} + R_{ray} \quad (1.56)$$

Or les pertes sont proportionnelles au volume de l’échantillon,

$$R_{éch} \propto V_{sensibilité} \quad (1.57)$$

Avec  $V_{sensibilité}$  le volume de l’échantillon dont l’antenne de réception détecte le signal.

D’où

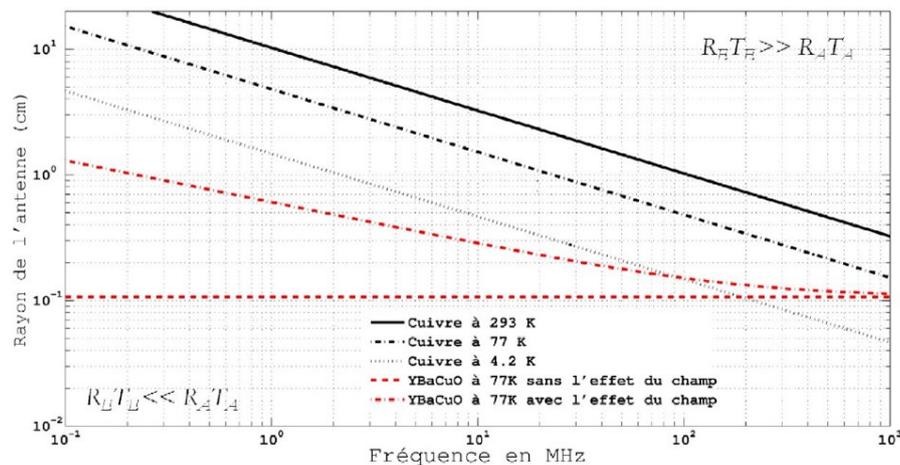
$$RSB \propto \frac{1}{\sqrt{V_{sensibilité}}} \quad (1.58)$$

La relation 1.58 illustre le compromis à faire lors de la création d’une antenne de réception. Il faut pouvoir faire l’acquisition de tout le volume de notre échantillon

tout en minimisant le volume de sensibilité pour maintenir le rapport signal-sur-bruit le plus haut possible. En second lieu, il est important que l'antenne ait une sensibilité la plus homogène possible sur le volume de l'échantillon. En effet, une trop grande inhomogénéité de la sensibilité de l'antenne pourrait moduler le signal émis par l'échantillon et limiter localement le contraste entre deux tissus par exemple. Ce compromis peut aussi s'illustrer en observant un échantillon semi-infini placé à proximité d'une antenne. Dans ce cas, la résistance de l'échantillon et celle de l'antenne s'écrivent :

$$R_{ech} \propto \omega_0^2 a^3 \quad R_{ant} \propto a\sqrt{\omega_0} \quad (1.59)$$

En utilisant ces formules, il est possible de tracer un diagramme des domaines de dominance de bruit (figure 1.12) en fonction de la taille de l'antenne et de la fréquence de travail. Le domaine où le bruit de l'antenne est dominant correspond à des conditions expérimentales où la réduction des pertes dans l'antenne conduit à une amélioration significative du RSB. Dans le domaine de bruit de l'échantillon dominant, le RSB n'est pas limité par les performances de l'antenne et ne peut donc pas être amélioré. A fréquence fixée, une augmentation du rayon permet donc de changer de domaine de bruit et atteindre le domaine de bruit de l'échantillon dominant. Cependant, les formules 1.59 illustrent par ailleurs que les deux contributions du bruit sont croissantes avec le rayon de l'antenne ; il y a donc tout intérêt à garder celui-ci le plus petit possible tout en permettant un volume de sensibilité couvrant la totalité de l'échantillon. Un optimum est donc à trouver.



**Figure 1.12 : Diagramme de dominance de bruit.** Le domaine de bruit de l'antenne dominant correspond à des conditions expérimentales où la réduction des pertes dans l'antenne conduit à une amélioration significative du RSB. Dans le domaine de bruit de l'échantillon dominant, le RSB n'est pas limité par les performances de l'antenne et ne peut donc pas être amélioré.

Certaines antennes fonctionnent uniquement en transmission, d'autres fonctionnent uniquement en réception mais il existe des antennes fonctionnant à la fois en réception et en transmission, le passage entre les deux modes s'effectuant grâce à un T/R switch. Ce switch agit comme un interrupteur permettant la désactivation complète d'un mode et l'activation de l'autre. Ces antennes transmission/réception sont plus complexes à mettre en oeuvre.

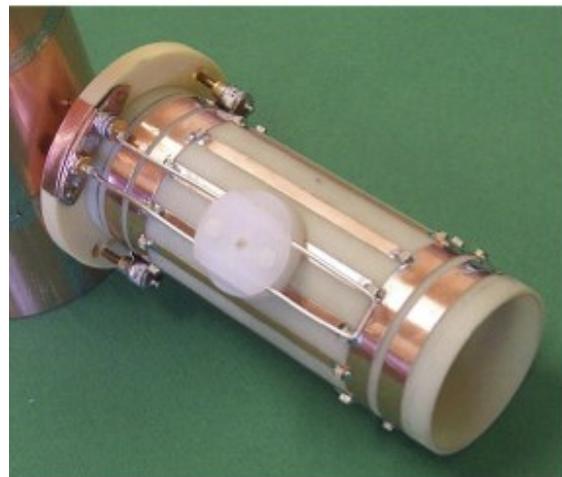
Pour répondre aux problématiques que l'on vient d'évoquer, deux types d'antennes se distinguent : les antennes volumiques et les antennes surfaciques.

### Antennes volumiques

Les antennes volumiques sont par définition des antennes qui enveloppent complètement les échantillons ou les parties du corps du patient caractérisés. Parmi les antennes volumiques on trouve les plus couramment utilisées sont appelées "birdcages" (cage d'oiseau). Les birdcages peuvent être vues comme des lignes à transmissions résonantes au sein desquelles le courant possède une distribution spatiale sinusoïdale. La construction de ce type d'antenne s'avère plus complexe que celles d'autres antennes volumiques (solénoïdes, Helmholtz) mais leur usage est très répandue dans la communauté IRM. Il existe donc d'importantes ressources pour appréhender leur construction. Parmi les antennes, les antennes volumiques ont la meilleur homogénéité de champ magnétique au sein du volume qu'elles englobent. La figure 1.13a présente une birdcage clinique, la figure 1.13b présente une birdcage utilisée dans un contexte préclinique.



(a) *Birdcage clinique*



(b) *Birdcage préclinique*

**Figure 1.13 :** *Photographies d'antennes volumiques de type Birdcage. (a) La birdcage est semblable à celles utilisées dans un environnement clinique. (b) La birdcage La birdcage est semblable à celles utilisées dans un environnement préclinique. (extrait de [23])*

L'homogénéité du champ au sein d'une antenne volumique de type birdcage ainsi que la possibilité d'insérer l'échantillon (ou le patient) au sein de cette antenne et donc de générer un angle de bascule dans un grand volume fait des antennes volumiques (et plus particulièrement les birdcage) les antennes de choix pour agir comme antennes de transmission.

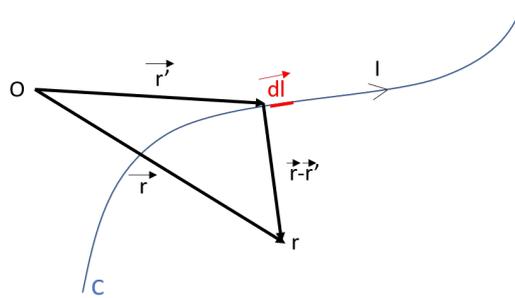
### Antennes surfaciques

Dans le domaine des antennes de surface, les antennes dites boucles et leurs variations (carrées, triangles etc...) sont de loin les plus couramment utilisées. Ces antennes sont faciles à mettre en oeuvre à l'aide des méthodes de fabrication conventionnelles en deux dimensions. Ces antennes peuvent être vues comme solénoïdes plans à un seul tour d'enroulement.

La loi qui permet de calculer le champ magnétique d'une distribution de courant est la loi de Biot-Savart :

$$\vec{B}(\vec{r}) = \oint_C \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I d\vec{l} \wedge (\vec{r} - \vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \quad (1.60)$$

Dans un repère orthonormé de centre O, le champ  $B(\vec{r})$  généré au point  $r$  ( $\vec{r} = \vec{O}r$ ) par un courant  $I$  circulant dans un circuit C (voir figure 1.14) est donné par la relation (1.60). Ce champ résulte de la somme intégrale des champs créés par les éléments de circuits  $d\vec{l}$  repérés par leur position  $\vec{r}' = \vec{O}r'$ .



**Figure 1.14 :** Schéma illustrant la loi de Biot-savart (1.60). Dans un repère orthonormé de centre O, le champ  $B(\vec{r})$  généré au point  $r$  ( $\vec{r} = \vec{O}r$ ) par un courant  $I$  circulant dans un circuit C (voir figure 1.14) est donné par la relation (1.60). Ce champ résulte de la somme intégrale des champs créés par les éléments de circuits  $d\vec{l}$  repérés par leur position  $\vec{r}' = \vec{O}r'$ .

En appliquant (1.60) sur l'axe  $z$  d'une boucle simple boucle de courant de rayon  $a$  on obtient :

$$\frac{B_z}{I} = \frac{\mu_0}{2} \frac{a^2}{(a^2 + z^2)^{\frac{3}{2}}} \quad (1.61)$$

Cette formule est normalement utilisée en statique. Cependant, dans le cas d'une antenne que l'on étudie en champ proche, cette formule est valide. La zone que l'on peut appeler champ proche pour une antenne dépend de la longueur d'onde de travail et donc de la fréquence. L'idée étant que si la longueur d'onde est très grande devant les dimensions du problème (taille de l'échantillon, taille de l'antenne) alors cette formule constitue une excellente approximation. C'est le cas en pratique à 1.5T ou dans notre cas à 7T pour une antenne de l'ordre du centimètre. Le champ magnétique est donc important très près de l'antenne et décroît rapidement avec la distance. Si un échantillon est trop proche de l'antenne, l'important champ magnétique peut avoir pour conséquence d'augmenter fortement les pertes induites par courant de Foucault et donc augmenter  $R_d$ . En fonction de la conductivité des échantillons, ces pertes peuvent être plus importantes que le gain de signal résultant de ce fort champ magnétique. Ainsi, dans certains cas, le rapport signal-sur-bruit peut être réduit dans une zone trop proche de l'antenne. Eloigner l'échantillon d'une distance déterminée empiriquement de l'ordre d'un dixième du diamètre de l'antenne permet de réduire les pertes dues à  $R_d$  mais aussi  $R_{cc}$ . Enfin, leur faible rayonnement en champ lointain [22] n'est pas rédhibitoire car l'IRM constitue un cas d'application en champ proche. Ces antennes sont d'ailleurs principalement utilisées en tant que sondes de champ électromagnétique.

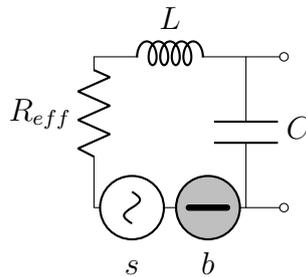
Le fort champ magnétique produit par les antennes de surface en champ proche ainsi que leur facilité de construction a pour conséquence leur usage très important dans le

domaine de l'IRM en tant qu'antennes de réception. Cependant, la rapide décroissance de l'amplitude du champ produit par les antennes de surface est un problème pour les applications où une grande profondeur de caractérisation IRM est nécessaire (ex : en clinique où les organes sont à une dizaine de centimètres de profondeur). Pour tirer parti des avantages des antennes de surface en conservant la possibilité de couvrir un volume important de tissus, un assemblage d'antennes de surface est possible, ce sont les réseaux d'antennes. Nous ne les détaillerons pas dans ce manuscrit mais de nombreux détails peuvent être trouvés dans la littérature.

Les antennes de surface sont modélisées par des circuits RLC dont l'étude permet de déduire le comportement électrique des antennes. Nous verrons dans la sous-section suivante quelles sont les caractéristiques des circuits RLC.

**Les antennes surfaciques : Circuit équivalent** Les antennes de surface sont le plus souvent en cuivre massif mais de nouveaux travaux utilisent des câbles coaxiaux [24] ou de l'encre conductrice liquide en guise de conducteurs [25]. Les antennes RF de surface sont modélisées par des circuits RLC. En l'absence d'échantillon, la résistance est celle des pistes de conducteur nommée  $R_{\Omega}$  plus haut. En présence d'un échantillon, la résistance à considérer est  $R_{eff}$ . L'inductance du circuit dépend de la forme géométrique de l'antenne. Enfin, l'aspect capacitif du circuit est du aux composants discrets ou aux effets capacitifs distribués utilisés dans certaines géométries à enroulement de pistes [24].

Le circuit équivalent d'une antenne RF de surface est donc composé d'une résistance, d'une inductance et d'un condensateur (voir figure 1.15).



**Figure 1.15 :** Schéma du circuit RLC équivalent d'une antenne RF. "s" est le signal issu de la variation temporelle de l'aimantation et "b" est le signal de bruit.  $L$  et  $C$  sont définis par la forme de pistes de l'antenne et ainsi que les composants discrets.  $R_{eff}$  est défini par la forme des pistes de l'antenne et par les pertes définies à la sous-section 1.2.1.

Un circuit RLC fonctionne de manière cyclique. En effet, lorsqu'un champ est induit dans le circuit, l'aspect inductif du circuit stocke l'énergie magnétique ( $E_m = \frac{1}{2}Li^2$ ) et cette énergie est transmise aux charges du circuit. Un courant est ainsi créé et celui charge la capacité du circuit. Une fois chargé ce condensateur se décharge son énergie électrique ( $E_e = \frac{1}{2}Cu^2$ ) dans le circuit en agissant comme une source de tension, créant ainsi un courant qui donne naissance à un champ magnétique. Un cycle d'échange d'énergie est ainsi complété. La partie résistive du circuit crée des pertes à chaque cycle en dissipant par effet Joule une partie de l'énergie totale, la présence d'une dissipation empêche la conservation de l'énergie. Le circuit se comporte comme un oscillateur harmonique amorti. La fréquence de résonance représente la fréquence à laquelle cet échange se fait le plus efficacement.

La fréquence de résonance d'un tel circuit est définie par la formule :

$$f_{res} = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad (1.62)$$

Le facteur de qualité permet de mesurer les performances d'un capteur IRM car il permet de quantifier les pertes dissipées à chaque cycle. Il est défini comme le rapport de l'énergie maximale stockée dans l'antenne et les pertes liées à la dissipation à chaque cycle :

$$Q = \frac{\text{Energie maximale emmagasinée}}{\text{Pertes à chaque cycle}} \quad (1.63)$$

$$Q = \omega_0 \frac{\frac{1}{2}Li^2}{\frac{1}{2}Ri^2} \quad (1.64)$$

$$Q = \frac{L\omega_0}{R_{eff}} \quad (1.65)$$

Il est mesuré expérimentalement grâce à la formule :

$$Q = \frac{f_0}{\Delta f_{-3dB}} \quad (1.66)$$

De ces équations il est aisé de comprendre qu'un circuit ayant un mauvais facteur de qualité va atténuer rapidement le signal induit dans le circuit par la relaxation de l'aimantation transverse. Sachant que les informations de phase, de fréquence et d'amplitude sont extraites de l'aimantation transverse pour la reconstruction de l'image, si l'atténuation du signal est trop importante, cela conduit à une perte d'information.

Le facteur de remplissage est un paramètre quantifiant l'efficacité de transmission de l'énergie magnétique à l'échantillon. Il est défini comme le rapport de l'énergie stockée dans l'échantillon et l'énergie stockée dans l'antenne :

$$\eta = \frac{\text{Energie dans l'échantillon}}{\text{Energie dans l'antenne}} \quad (1.67)$$

$$\eta = \frac{\frac{1}{2\mu_0} \iiint_{ech} B_1^2 dv}{\frac{1}{2\mu_0} \iiint_{total} B_1^2 dv} \quad (1.68)$$

Dans la pratique, il est déterminé par :

$$\eta = \frac{B_1^2}{QP} \quad (1.69)$$

Avec Q le facteur de qualité et P la puissance à l'entrée de l'antenne.

Afin de caractériser les antennes, il est aussi courant de quantifier le rapport de facteur de qualité  $Q_{ratio}$  pour une antenne chargée par la présence d'un échantillon et une antenne non-chargée :

$$Q_{ratio} = \frac{Q_{non\ chargé}}{Q_{chargé}} = \frac{R_{\Omega} + R_{éch}}{R_{\Omega}} \quad (1.70)$$

Kumar et al [26] a montré que cette mesure pouvait être reliée à la figure de bruit de l'antenne, nous développerons cet aspect dans la suite.

Si  $Q_{ratio}$  est très grand, cela signifie que  $R_{éch} \gg R_{\Omega}$  et donc que les pertes totales (échantillon + antenne) sont dominées par celles de l'échantillon. Cela a pour

conséquence de limiter l'impact de l'expérimentateur sur le rapport signal-sur-bruit. En effet, réduire les pertes de l'antenne par les moyens usuels (utilisation de meilleurs composants, de meilleurs conducteurs etc...) n'aura qu'un impact limité sur les pertes totales. Tandis que si  $Q_{ratio}$  est très petit alors  $R_{ech} \ll R_{\Omega}$  auquel cas, toute amélioration de la qualité de l'antenne aura un impact significatif sur les pertes totales et donc sur le rapport signal-sur-bruit.

Rapprocher l'échantillon de l'antenne a pour conséquence d'augmenter  $R_{\Omega}$  et donc de faire croître à la fois  $Q_{ratio}$  et  $\eta$ . Avoir un  $Q_{ratio}$  plus grand rend plus pertinente l'optimisation d'une antenne RF et avoir  $\eta$  plus grand laisse penser que l'antenne transmet plus efficacement son champ à l'échantillon. Rapprocher l'échantillon de l'antenne a donc deux conséquences opposées : augmenter les pertes et améliorer l'efficacité de l'antenne. En effet, en rapprochant l'échantillon, on augmente à la fois  $\vec{B}_1$  (dont dépend  $\eta$  (1.69)) et  $\vec{E}$  (dont dépend  $R_{ech}$ ). Or pour une antenne boucle, le champ magnétique créé en champ proche est plus important que le champ électrique [22]. En somme, rapprocher l'échantillon de l'antenne a une conséquence positive sur le rapport signal-sur-bruit en dépit des pertes de l'échantillon accrues.

En reprenant l'expression du rapport signal sur bruit (1.54), on note qu'il peut s'écrire en fonction d'un terme correspondant à la sensibilité  $S$  de l'antenne surfacique.

$$RSB \propto \sqrt{N_{acq} T_{acq}} S M_0 \delta V \quad (1.71)$$

Avec la sensibilité  $S$  donnée par

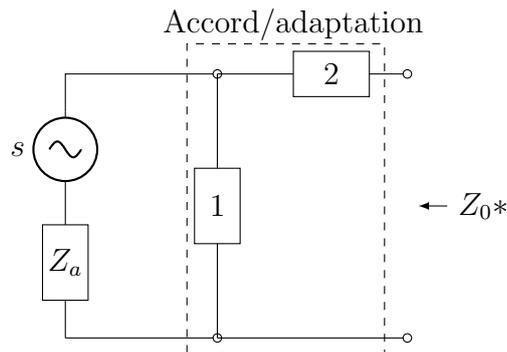
$$S = \frac{\omega_0 B_{\perp}}{\sqrt{4k_B R_{eff} T B_p}} \quad (1.72)$$

Dans l'hypothèse où le champ radiofréquence émis par l'antenne est homogène près de l'antenne, la sensibilité et donc le rapport signal-sur-bruit est proportionnelle à la racine carré du produit entre le facteur de qualité et le facteur de remplissage :

$$S \propto \sqrt{\eta Q} \quad (1.73)$$

Cette dépendance de la sensibilité en fonction du facteur de remplissage justifie les travaux effectués pendant cette thèse. Nous y reviendrons dans la conclusion du chapitre.

**Les antennes surfaciques : Connexion à l'IRM** L'antenne, le circuit d'accord/adaptation ainsi que l'imageur sont successivement sources et charges l'un pour l'autre et il est primordial qu'il n'y ait pas de pertes aux interfaces entre chaque parties. Il peut être montré (voir [27]) que le transfert de puissance est optimal si l'impédance de la source et l'impédance de la charge sont complexes conjuguées. Etant donné que l'impédance caractéristique de l'imageur est de  $50 \Omega$ , il est nécessaire que l'impédance présentée à l'imageur soit aussi de  $50 \Omega$ . Cela implique deux contraintes sur la conception de l'antenne, celle-ci doit être accordée en fréquence et adaptée à l'impédance caractéristique de l'imageur. C'est le rôle du circuit d'accord/adaptation. Celui-ci est généralement intégré directement sur l'antenne, il n'y a donc pas à considérer les pertes dues à une désadaptation d'impédance. Dans le cadre de ce travail, nous nous limitons aux circuits d'accord/adaptations en "L" à deux composants (voir figure 1.16).



**Figure 1.16 :** *Le rôle du circuit d'accord/adaptation est de transformer l'impédance  $Z_{in}$  présentée par l'antenne en l'impédance conjuguée  $Z_0^*$  de l'imageur, ici  $50 \Omega$ .*

**Adaptation de l'antenne** Selon l'intensité du champ magnétique  $B_0$  produit par l'imageur IRM, la fréquence à laquelle l'antenne de surface doit entrer en résonance diffère selon la formule (1.7). A 7T, cette fréquence vaut  $f = 297.2 MHz$ . Dans la pratique, le champ statique émis par les imageur n'est pas idéal et sa valeur peut varier dans le temps. L'imageur que nous avons utilisé tout au long de cette thèse fonctionne par exemple à 300.28 MHz. L'adaptation de l'antenne à la fréquence de l'imageur se fait le plus souvent grâce à des condensateurs. En effet, l'ajout de condensateurs en parallèle du circuit change la valeur de la capacité du circuit RLC modélisant l'antenne. Ainsi, si C est changé, selon la formule (1.62) la fréquence de résonance du circuit est modifiée. La courbe figure 1.17 représentant la partie réelle de l'impédance d'un circuit RLC parallèle, illustre le principe de l'adaptation d'une antenne. La hauteur du pic dépend du facteur de qualité, plus Q est grand plus le pic est étroit. Le but de l'adaptation en fréquence est de régler les composants du circuits pour que la fréquence de résonance soit de telle sorte que  $Re(Z) = 50 \Omega$  (voir figure 1.18) soit atteint pour la fréquence d'utilisation de l'IRM. Deux valeurs de fréquences  $f_1$  et  $f_2$  correspondent à cette équation. Le domaine de fréquences inférieures à la zone de résonance correspond à un fonctionnement inductif de l'antenne tandis que le domaine de fréquences supérieures correspond à fonctionnement capacitif de l'antenne. Une augmentation ou une diminution de la valeur du condensateur utilisé pour accorder l'antenne déplace le pic de résonance dans les deux sens. La valeur de composant choisie pour l'accord est déterminante pour l'accord que nous verrons par la suite.

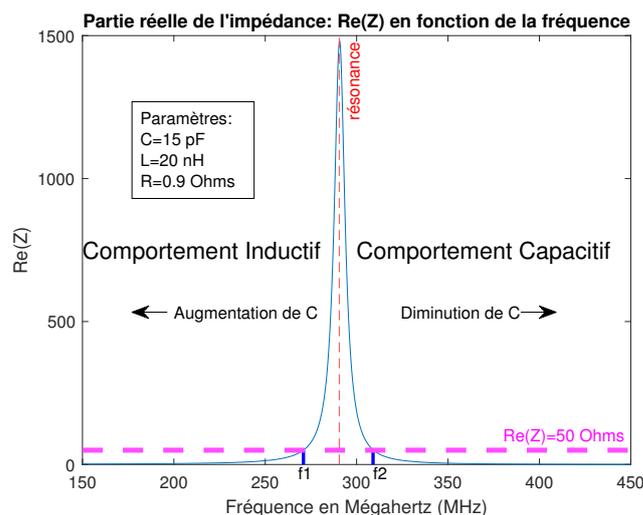


Figure 1.17 : *Partie réelle de l'impédance en fonction de la fréquence d'un circuit RLC parallèle dont les paramètres sont  $R = 0.9$ ,  $L = 20\text{nH}$  et  $C = 15\text{pF}$ . La hauteur du pic dépend du facteur de qualité, plus  $Q$  est grand plus le pic est étroit. Le but de l'accord en fréquence est de régler la valeur des condensateurs du circuit pour que la condition  $\text{Re}(Z) = 50\Omega$  soit atteinte pour la fréquence d'utilisation de l'IRM. Deux valeurs de fréquences  $f_1$  et  $f_2$  correspondent à cette équation. Le domaine de fréquences inférieures à la zone de résonance correspond à un fonctionnement inductif de l'antenne tandis que le domaine de fréquences supérieures correspond à fonctionnement capacitif de l'antenne. Une augmentation ou une diminution de la valeur du condensateur utilisé pour adapter l'antenne déplace le pic de résonance dans les deux sens.*

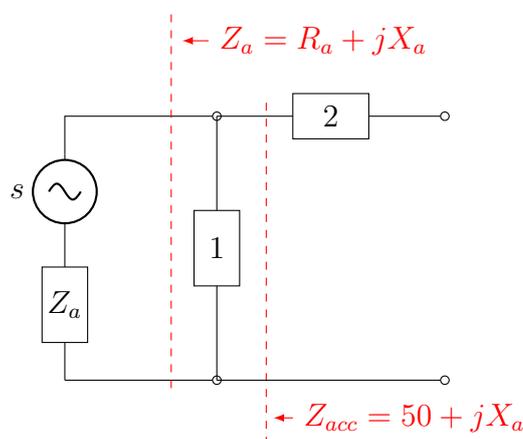
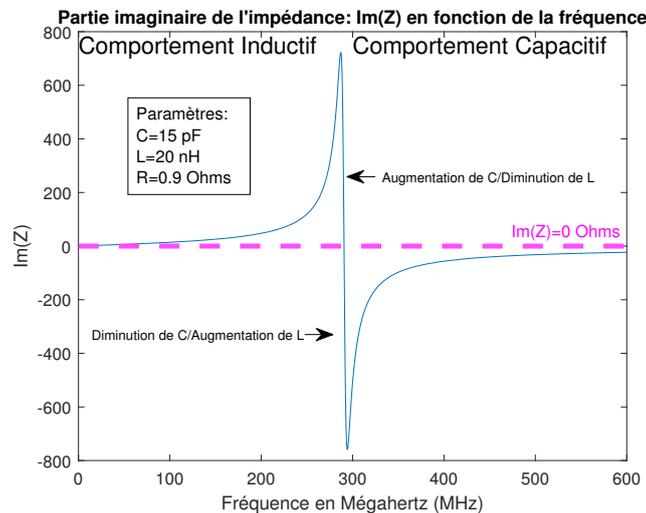


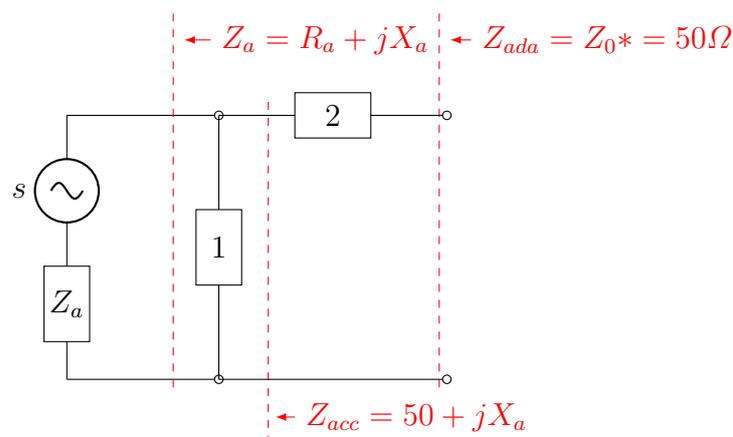
Figure 1.18 : *Principe de l'adaptation d'une antenne. Dans cette configuration en L, le rôle du condensateur d'accord 1 est d'adapter la courbe de résonance de sorte que la partie réelle de l'impédance soit égale à  $50\Omega$  à la fréquence d'utilisation de l'IRM.*

**Accord** Suite à l'adaptation d'impédance, la partie réelle de l'impédance est égale à  $50\Omega$  mais la partie imaginaire de l'impédance n'est pas contrainte et dépend donc de la forme et des composants utilisés pour concevoir et réaliser l'antenne. Pour atteindre  $Z = 50\Omega$ , il faut donc que  $\text{Im}(Z) = 0\Omega$ . Or,  $\text{Im}(Z) \neq 0\Omega$ , il faut donc compenser cette

partie imaginaire à l'aide d'un composant. Le choix de la valeur choisie pour l'adaptation en fréquence intervient dans cette étape. En effet, selon que l'on choisisse une fréquence dans le domaine inductif ou capacitif de l'antenne (figure 1.19), le composant à utiliser pour compenser  $Im(Z)$  est différent. Pour  $Im(Z) < 0\Omega$  alors une inductance sera placée en série de l'antenne, tandis qu'avec  $Im(Z) > 0\Omega$ , un condensateur placé en série de l'antenne aura le même effet (figure 1.20).



**Figure 1.19 :** *Partie imaginaire de l'impédance en fonction de la fréquence d'un circuit RLC parallèle dont les paramètres sont  $R = 0.9$ ,  $L = 20\text{nH}$  et  $C = 15\text{pF}$ . Le but de l'adaptation en fréquence est de régler la valeur du composant 2 du circuit figure 1.16 pour que la condition  $Im(Z) = 0$  soit atteinte pour la fréquence d'utilisation de l'IRM. Le domaine de fréquences inférieures à la zone de résonance correspond à un fonctionnement inductif de l'antenne tandis que le domaine de fréquences supérieures correspond à fonctionnement capacitif de l'antenne. Une augmentation ou une diminution de la valeur du condensateur utilisé pour accorder l'antenne déplace le pic de résonance dans les deux sens.*



**Figure 1.20 :** *Principe de l'accord d'une antenne. Dans cette configuration en L, le rôle du composant 2 est de compenser la partie imaginaire de l'impédance de l'antenne à la fréquence de l'IRM. Si cette partie imaginaire est positive alors le composant 2 est un condensateur. Si cette partie imaginaire est négative alors le composant 2 est une inductance.*

Comme nous l'avons vu à la section 1.2.1, il existe des couplages de nature capacitif et inductif, ces couplages changent donc l'impédance de l'antenne vue par le circuit d'accord/adaptation. La présence de l'échantillon change donc les valeurs de composants nécessaires pour permettre l'accord/adaptation du circuit. L'utilisation de composants dont il est possible de faire varier les valeurs en fonction de l'échantillon s'impose donc. Dans le contexte préclinique, le circuit d'accord/adaptation est réalisé avec des condensateurs variables dont la valeur est modifiée une fois que l'antenne est à proximité de l'échantillon au sein de l'imageur IRM. Lorsque l'imageur IRM a un tunnel étroit, cette manipulation des condensateurs variables n'est pas possible. Une des pistes explorée au cours de cette thèse repose sur l'utilisation d'un circuit d'accord/adaptation situé à distance en dehors du tunnel IRM relié à l'antenne via un câble coaxial. Le câble coaxial se comporte comme une ligne de transmission [28] qui transforme l'impédance présentée par l'antenne. Selon la longueur du câble coaxial, celui se comporte soit comme un condensateur ou une inductance. Contrôler la taille du câble coaxial utilisé pour l'accord à distance est donc crucial pour la conception du circuit d'accord/adaptation. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, du choix de fréquence utilisé pour l'accord dépend le type de composant utilisé pour l'adaptation. Une longueur de câble coaxial mal évaluée peut aboutir à une configuration qu'il est impossible d'accorder (si l'on a une antenne en comportement capacitif que l'on cherche à accorder à l'aide d'un condensateur variable par exemple).

**Découplage** Lors de la phase d'émission, un champ radiofréquence pulsé  $B_1$  est émis par l'antenne d'émission. Ce champ, s'il est capté par l'antenne de réception (qui résonne à la fréquence de  $B_1$ ), va induire un courant dans cette antenne dont la valeur est proportionnel au champ émis. Ce courant peut atteindre des valeurs dangereuses pour les composants de l'antenne de réception et peut causer des échauffements importants près de l'échantillon. Ce couplage donne naissance à un champ magnétique parasite généré par le courant parcourant l'antenne de réception. Ce champ parasite cause d'importantes inhomogénéités dans le champ  $B_1$  et donne lieu à une distribution de l'angle de bascule inhomogène au sein de l'échantillon. Il est donc nécessaire d'empêcher l'antenne de réception de capter ce signal transmis par l'antenne de transmission. Il existe trois procédés permettant d'empêcher le couplage entre antennes de réception et d'émission durant la phase de transmission :

- **Le découplage passif géométrique** Cette technique consiste à disposer orthogonalement l'antenne de réception et l'antenne d'émission. Cette position orthogonale relative annule le flux du champ  $B_1$  à travers l'antenne de réception et aucun courant parasite n'est induit dans cette antenne.
- **Le découplage passif électronique** Cette technique consiste en l'utilisation d'un circuit résonnant LC placé en parallèle de l'antenne. Pour une efficacité accrue, ce circuit doit résonner à la même fréquence que l'antenne. Des diodes sont intégrées à ce circuit pour permettre l'activation et la désactivation de ce circuit. Ainsi, la tension aux bornes des diodes est la tension induite par le champ  $B_1$  aux bornes de l'antenne de réception pendant la phase d'émission. Si cette tension dépasse la tension de seuil des diodes alors celles-ci ferment le circuit qui agit comme un circuit présentant une très haute impédance à la fréquence de résonance.
- **Le découplage actif électronique** Cette technique repose sur le même principe que le découplage passif électronique à la différence que la fermeture ou l'ouverture

du circuit de découplage par une diode est commandé par un signal externe synchronisé avec les phases d'émission. Cela permet un meilleur découplage dans les cas où la tension induite aux bornes de l'antenne de réception en phase d'émission ne serait pas supérieure à la tension de seuil des diodes.

Les diodes généralement utilisées pour les circuits de découplages électroniques sont de type diodes PIN connues pour leur faible capacité en sens bloqué et leur grande vitesse de commutation.

### Méthodes de caractérisation des antennes

Le but d'une antenne est de permettre la caractérisation IRM d'un tissu. La caractérisation la plus importante d'une antenne est donc sa capacité à imager un tissu. Ceci est évalué directement sur imageur IRM à l'aide de séquences que nous aborderons dans la suite. Cependant, de nombreux indicateurs des performances d'une antenne peuvent être caractérisés en amont d'une expérience sur imageur. Ces indicateurs peuvent être caractérisés expérimentalement ou numériquement.

**Caractérisation expérimentale** Nous développerons dans cette partie les éléments qui permettent de caractériser les antennes radiofréquences utilisées dans le cadre de cette thèse.

Ces caractérisations reposent sur l'utilisation d'un analyseur de réseau (ZNL3, Rohde & Schwarz, Munich, Allemagne) grâce auquel il est possible d'analyser la réponse fréquentielle d'une antenne radiofréquence de trois façons différentes :

- **La mesure directe.** Un branchement direct via un des ports de l'analyseur permet la caractérisation sur banc. Pour être fiables, ces caractérisations directes nécessitent une bonne calibration de l'appareil ainsi qu'une bonne adaptation d'impédance à  $50 \Omega$  des composants qui y sont branchés. De ces mesures, il est possible d'extraire le facteur de qualité via la formule suivante :

$$Q_{réel} = (1 + k)Q_{mesuré} \quad (1.74)$$

avec  $Q_{mesuré}$  le facteur de qualité directement affiché sur l'écran du VNA et avec  $k$  le coefficient de couplage défini comme le ratio de la puissance dissipée dans la charge sur la puissance dissipée dans le capteur. Ce coefficient vaut 1 dans le cas d'une antenne parfaitement adaptée et accordée.

- **La méthode simple boucle par compensation.** Cette méthode est décrite dans [29] est réalisée en deux temps :
  - Tout d'abord, une mesure en réflexion "à vide" (c'est-à-dire dans l'air, éloigné de tout dispositif radiofréquence) est effectuée à l'aide d'une sonde simple boucle.
  - Ensuite, une seconde mesure en réflexion est effectuée avec un composant radiofréquence comme notre capteur IRM placé à proximité de cette sonde simple boucle. Un couplage inductif relie alors la sonde et l'antenne et l'intensité de ce couplage modifie la mesure en réflexion.

Cependant, si les valeurs de la première mesure sont soustraites à celles de la seconde mesure alors la contribution de la sonde simple boucle est compensée.

Cette méthode permet de calculer la sensibilité du capteur IRM ainsi que son facteur de qualité. Cette méthode a pour avantage de ne pas être affectée par la distance entre l'antenne et la sonde simple boucle (et donc par l'intensité du couplage inductif) puisque les valeurs de facteur de qualité trouvées peuvent être corrigées ensuite via la formule :

$$Q_{réel} = \frac{Q_{mesuré}}{1 - \rho_{compensé}} \quad (1.75)$$

Avec  $\rho_{compensé}$  le coefficient de réflexion obtenu en soustrayant la première mesure à la seconde et  $Q_{mesuré}$ , la valeur du facteur de qualité affiché sur l'écran après la soustraction.

- **La méthode de la double boucle** Cette méthode utilise deux sondes simple boucles coplanaires avec un recouvrement géométrique qui assure un découplage inductif entre ces deux sondes. Dans le cas où les deux sondes ont une taille très petite devant celles des antennes caractérisées, on peut considérer que ces deux sondes sont soumises au même champ émis par l'antenne. Une des deux sondes est utilisée comme émettrice et la seconde sonde comme réceptrice. Cette méthode est détaillée dans [30]. En utilisant cette méthode, le facteur de qualité est déduit par :

$$\frac{Q_{mesuré}}{Q_{réel}} = 1 - 2 * G \quad (1.76)$$

Avec G le gain linéaire en transmission des deux sondes simple boucles. Ce gain est une mesure indirecte du coefficient de couplage inductif entre les deux sondes simples boucles. Si les antennes ont un coefficient en transmission S21 inférieur à -40dB alors, les mesures de facteur de qualité peuvent s'affranchir du terme correctif et on a :  $Q_{mesuré} = Q_{réel}$ .

**Caractérisation numérique** En phase de prototypage, pour anticiper le comportement physique d'un composant, il est nécessaire de simuler le fonctionnement du composant conçu. Dans le cas où cette simulation ne serait pas possible analytiquement, il existe des méthodes de résolution approchées. Dans le cadre de cette thèse nous avons eu recours à la méthode des éléments finis. Nous avons utilisé deux logiciels reposant sur cette méthode : CST Microwave Studio (SIMULIA, Dassault Systèmes, Vélizy, France) et COMSOL (COMSOL Inc, Stockholm, Suède). Nous donnerons dans cette section une présentation rapide de la méthode des éléments finis.

Le principe de la méthode des éléments finis est d'obtenir une approximation la plus fidèle possible de fonctions représentant les grandeurs pertinentes d'un problème. Parmi ces grandeurs pertinentes, on retrouve par exemple : le champ de vitesse, le tenseur de déformation, le champ électromagnétique etc... Pour les obtenir, en fonction de la nature de la simulation, différentes équations constitutives sont à résoudre :

- Equations de Maxwell dans le cas d'une simulation électromagnétique.
- Equations de Navier-Stokes dans le cas d'une simulation en mécanique des fluides.
- Equations d'élasticité dans le cas d'une simulation en mécanique des milieux déformables.

Le composant modélisé ainsi que son environnement sont discrétisés spatialement en éléments volumiques (tétraèdres, hexaèdres etc...) appelés “éléments finis”. L’enjeu de ces simulations est de résoudre les équations constitutives le long des frontières de ces éléments ainsi qu’en leurs sommets. La valeur d’une grandeur physique évaluée ailleurs que sur ces frontières est obtenue par interpolation. Ainsi, pour un même composant simulé, plus les éléments sont nombreux meilleures sont les interpolations et les résultats.

Nous allons présenter dans la suite les paramètres qui constituent la base d’une simulation par éléments finis. Les paramètres importants de la modélisation sont les suivants :

- Le choix du solveur utilisé (fréquentiel, temporel, modes propres...).
- Le critère de convergence utilisé pour définir l’arrêt des itérations de calculs de la simulation.
- Les conditions aux limites des domaines.
- Le maillage utilisé pour discrétiser l’espace.

**Solveur** Les équations constitutives peuvent être résolues soit dans le domaine fréquentiel soit dans le domaine temporel ou soit selon les modes propres du composant. Nous ne présenterons pas ce dernier car il est rarement utilisé.

Dans le domaine fréquentiel, un système linéaire d’équation est généré pour chaque fréquence de travail. Ainsi, si l’on souhaite simuler une structure à un ensemble de fréquences données, le solveur fréquentiel ne résoudra que les systèmes d’équations correspondants. De plus, le solveur fréquentiel utilise une méthode de balayage fréquentiel afin de fournir une caractérisation large bande de la structure à partir d’un faible nombre de fréquences pour lesquelles le système d’équation est résolu. Une modélisation sur une large bande avec ce type de solveur est déconseillée car deux cas de figures se présentent :

- **L’utilisateur configure de nombreuses fréquences de travail pour échantillonner la large bande.** Avec le solveur fréquentiel, le temps de calcul évoluant linéairement avec le nombre de fréquences de travail, le temps de calcul risque d’être trop grand.
- **L’utilisateur définit un faible nombre de fréquences de travail.** Dans ce cas, l’interpolation que la méthode de balayage fréquentiel opère sur toute la plage de fréquence risque d’être de moins bonne qualité.

Ce type de solveur est donc indiqué pour les modélisations où le composant est utilisé à des fréquences précises et qui ne requiert ni l’étude du régime transitoire ni l’étude du composant sur de larges bandes de fréquence.

Dans le domaine temporel, le solveur calcule la propagation des grandeurs à travers le temps et l’espace. Dans ce cas, à la fois temps et espace sont discrétisés. Ici la discrétisation temporelle et spatiale sont dépendantes car le schéma de résolution n’est stable que dans le cas où le pas de temps est inférieur au temps nécessaire pour qu’une grandeur se propage d’un pas de discrétisation spatiale. Plus le maillage spatial est dense plus le pas de temps est petit. Sans traitement particulier, dans le cas où des pas de discrétisation spatiale de tailles très différentes maillent la structure, le temps de calcul est contrôlé par les plus petits pas. En conclusion ce type de solveur est donc

particulièrement approprié pour les études où un circuit est étudié pour son régime transitoire ou sur une large bande de fréquence.

**Critères de convergence** L'utilisation de la méthode par éléments finis aboutit à un système linéaire d'équations à résoudre de type

$$A\vec{x} = \vec{b} \quad (1.77)$$

pour approcher les fonctions qui correspondent aux grandeurs que l'on souhaite modéliser. Ce système est généralement trop grand pour être résolu exactement en un temps court. Les logiciels ont donc recouru à des méthodes approchées comme la méthode du gradient conjugué. Cette méthode itérative (décrite elle-aussi en annexe) permet de déterminer une solution approchée  $\vec{x}_{approx}$  au problème 1.77. L'écart à la solution exacte est évaluée par le résidu  $r$

$$\vec{r} = \vec{b} - A\vec{x}_{approx} \quad (1.78)$$

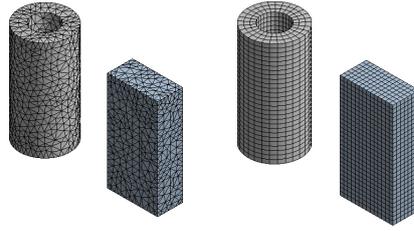
. Si cette valeur est au dessous d'un certain seuil, alors le calcul mené par le logiciel de simulation à éléments finis est terminé. Ce seuil s'appelle critère de convergence et peut être modifié dans les deux logiciels cités plus haut. La diminution de la valeur de ce seuil entraîne le calcul de plus d'étapes itératives de l'algorithme de gradient conjugué et donc un temps de calcul plus long.

**Les conditions aux limites et conditions d'excitation** Les grandeurs que l'on modélise sont calculées sur un domaine qui comprend généralement une géométrie avec un composant qui modifie ces grandeurs et l'environnement de ce composant. La zone de calcul de taille finie correspond donc à tout ce domaine défini par des frontières. Cependant, pour que le problème soit bien posé mathématiquement, il faut que le comportement des grandeurs modélisées soit imposé aux bornes de ce domaine. Ces valeurs imposées aux bornes du domaine sont appelées conditions aux limites. Ces conditions aux limites peuvent être :

- Périodiques. Cela signifie que deux frontières opposées sont connectées par un déphasage permettant un effet de propagation périodique des grandeurs simulées.
- Ouvertes. Cela signifie que les frontières sont artificiellement étendues et qu'une grandeur non nulle sur la frontière traversera cette frontière sans réflexion.
- Tangentielles/Normales. Elles s'appliquent aux grandeurs de natures vectorielles. Ces conditions aux limites forcent les directions des vecteurs à la proximité d'une frontière. Ainsi selon la condition aux limites appliquée, une grandeur peut voir sa composante tangentielle devenir nulle à l'interface d'une de ces frontières.

Pour modéliser le comportement d'un système pour en extraire le comportement de certains paramètres physiques, il est nécessaire de fournir un signal d'excitation au système. Ce signal d'excitation va agir comme la source en entrée du système (ex : débit, puissance électrique...).

**Maillage** Le maillage représente la discrétisation spatiale du domaine de calcul. Pour les simulations en 3D qui nous concernent dans cette thèse, il se distingue deux types d'éléments. Les éléments peuvent être de type tétraèdre ou hexaèdre (figure 1.21).



**Figure 1.21 :** *Illustration des deux types de maillages possibles sur des géométries simples. Le maillage tétraédrique est visible sur le cylindre et le parallélépipède rectangle de gauche tandis que le maillage hexaédrique est visible sur le cylindre et le parallélépipède rectangle de droite.*

L'avantage du maillage tétraédrique est sa capacité à mailler les éléments de forme complexe en un temps plus court. Ils donnent en revanche un résultat moins précis que les hexaèdres qui en général, sont plus longs à générer et maillent mal les géométries complexes.

### 1.2.3 Séquences

Les oscillations rapides présente dans le signal acquis dans le référentiel du laboratoire à  $\omega_0$  sont supprimées en pratique par démodulation électronique. Le signal obtenu est donc équivalent à celui dans le référentiel tournant introduit plus haut. La phase du signal démodulé est donnée par :

$$\phi(\vec{r}, t) = -\gamma B_z(\vec{r})t + \phi_0(\vec{r}) \quad (1.79)$$

Avec  $\phi_0$  la phase à l'état initial de bascule de l'aimantation. Nous considérerons cette constante de phase comme nulle dans la suite pour alléger les écritures.

L'équation (1.79) illustre le fait que la phase du signal contient les informations relatives au champ local statique  $B_z(\vec{r})$ . Il est possible de réécrire ce champ  $B_z(\vec{r}) = B_0 + \Delta B(\vec{r})$  afin d'obtenir :

$$\phi(\vec{r}, t) = -\gamma(B_0 + \Delta B(\vec{r}))t \quad (1.80)$$

Avec  $\Delta B(\vec{r})$  qui contient les variations locales spatiales de champ magnétique. Ces variations peuvent être volontaires (pour localiser le signal du voxel que l'on caractérise) ou involontaires (interactions spin-spin, antennes RF non homogènes etc...).

Les bobines de gradients présentes au sein d'un imageur établissent un champ magnétique statique aux variations spatiales linéaires. Les gradients utilisés en imagerie préclinique atteignent jusqu'à 1000 mT/m. Ces gradients  $G$  s'ajoutent au champ magnétique statique  $B_0$ . Le champ total dépend donc linéairement de l'espace :

$$B_z(r) = B_0 + G_r r \quad (1.81)$$

La dépendance spatiale du champ magnétique statique implique une dépendance spatiale de la fréquence de Larmor :

$$\omega(r) = \frac{\gamma}{2\pi} B_{statique}(r) \quad (1.82)$$

Cette dépendance spatiale permet la sélection précise d'un voxel dont on veut acquérir le signal. En théorie, la finesse du gradient de champ limite donc la finesse des

voxels sélectionnables. Cependant, dans la pratique, l'équation (1.54) illustre que le rapport signal-sur-bruit est limité par la taille d'un voxel ce qui limite en pratique la résolution maximale atteignable.

Les bobines de gradients constituent des variations locales de champ magnétique statique volontaires. Nous allons voir dans la suite comment les variations involontaires sont traitées grâce aux séquences. Les séquences sont une suite d'actions commandées aux instruments radiofréquences qui composent l'imager IRM et qui ont pour but de contrôler l'aimantation de l'échantillon.

### Echo de spin

Les séquences dites écho de spin ont été créées pour s'affranchir des effets d'inhomogénéité de champ statique indésirables qui aboutissent à des pertes par un amortissement accru du signal IRM. Les inhomogénéités de champ peuvent provenir des instruments mais aussi avoir pour cause les inhomogénéités dans l'échantillon. Ces séquences consistent en deux pulses RF successifs d'angles différents. Le premier pulse a pour but de basculer l'aimantation d'un angle de  $\frac{\pi}{2}$ . Ce pulse est suivi d'un second pulse d'angle  $\pi$ . Ce second pulse a pour but d'inverser les décalages de phase entre les spins d'un voxel induits par les inhomogénéité de champ. Sachant que la phase des spins évolue à la même vitesse, au bout d'un temps appelé temps d'écho ( $T_E$ ), tous les spins soumis à des variations spatiales de champ magnétique ont la même phase. Ce temps est égal à deux fois le temps  $\tau$  qui sépare les deux pulses :  $T_E = 2\tau$ . De plus nombreux détails sont donnés dans [20].

### Phénomène de diffusion

Nous venons de voir qu'il est possible de compenser le décalage de phase entre les moment magnétiques de spins créés par les inhomogénéités de champ magnétique local grâce aux séquences écho de spin. Il est en outre possible de compenser les effets de déphasage liés aux bobines de gradient de champ magnétique en inversant ces gradients. Cependant, le déphasage peut aussi être créé par les déplacements aléatoires dus au mouvement brownien. Dans ce cas, les spins soumis aux mouvements browniens ont une position qui varie aléatoirement dans le temps ce qui les expose à des champ magnétiques locaux qui varient eux aussi aléatoirement. Ainsi, le signal issu de la relaxation de l'aimantation correspond à la décroissance transverse T2 mais aussi à la diffusion des spins :

$$M_{\perp}(t) \propto M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} e^{-bD} \quad (1.83)$$

Avec  $b = \frac{\gamma^2 G^2 t^3}{3}$  et D le coefficient de diffusion (qui est un tenseur dans le cas général). L'amortissement du signal conséquent du phénomène de diffusion n'est pas réversible et permet la quantification de la diffusion dans un échantillon, surtout aux temps longs (dépendance en  $t^3$ ).

### Écoulements en IRM : vélocimétrie

Dans le cas où les spins d'un échantillon sont en mouvement sous l'effet d'un écoulement, leur phase se trouve également impactée. En effet, on peut écrire pour un spin se déplaçant à la vitesse  $v_x$  par exemple :

$$x = x_0 + v_x t \quad (1.84)$$

or pour un gradient  $G$ , cela provoque une phase :

$$\phi(\tau) = \gamma G x_0 \tau + \frac{1}{2} \gamma G v_x \tau^2 \quad (1.85)$$

Avec  $\tau$  la durée d'application des gradients.

Cette phase dépend donc de la vitesse d'écoulement  $v_x$  de l'échantillon. Lorsque la séquence ne comporte pas de phase d'inversion de gradients adéquate pour s'affranchir des effets d'écoulements, ceux-ci débouchent sur des artéfacts d'imagerie. Il existe en revanche des séquences appelées séquence de vélocimétrie permettant la caractérisation précise des vitesses d'écoulement (voir chapitre 24 de [20])

## 1.3 De l'IRM clinique à la microscopie IRM de tissus vivants in vitro/ex vivo

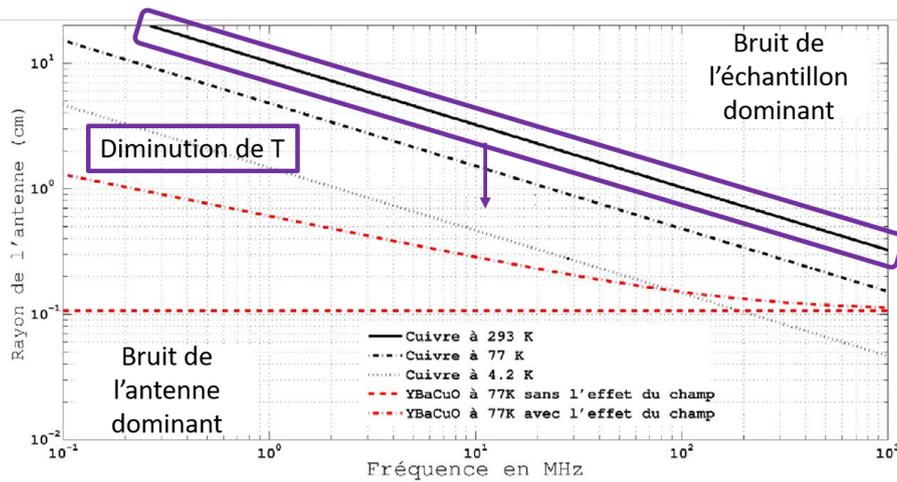
La caractérisation de petits échantillons de tissus mous issus de l'ingénierie tissulaire requiert à la fois une fine résolution spatiale et idéalement le maintien de l'échantillon en condition de vie. La taille des structures d'intérêt en ingénierie tissulaire impose une limite de résolution minimale dans le plan de l'ordre de grandeur de  $100 \mu m$ . Cette résolution est plus fine que celle permise par les capteurs traditionnels utilisés en imagerie IRM clinique, les antennes permettant une telle résolution appartiennent au domaine de la microscopie IRM.

### 1.3.1 Microscopie IRM

Pour atteindre de telles résolutions, il convient d'augmenter le rapport signal-sur-bruit afin de pouvoir réduire la taille du voxel d'acquisition tout en maintenant un rapport signal-sur-bruit exploitable au sein du voxel.

La question du rapport signal-sur-bruit peut aussi être abordée en utilisant les domaines de dominance de bruit. En effet, les antennes utilisées en microscopie IRM sont généralement de petite taille (rayon de l'ordre du cm) ce qui permet de réduire les deux contributions au bruit (les formules 1.59 illustrent la croissance du bruit avec la taille de l'antenne). Ce type d'antenne se situe donc naturellement dans le domaine de bruit de l'antenne dominant illustré 1.12. Pour se rapprocher du domaine de bruit de l'échantillon dominant tout en conservant une faible taille d'antenne, la formule (1.54) fait ressortir deux méthodes :

- La diminution de la température de l'antenne permet de réduire les pertes ohmiques dans le matériau conducteur utilisé pour concevoir l'antenne ( $R_{ant}$  diminue donc). De plus, la température de l'antenne intervient dans la définition du bruit du aux fluctuations induites par l'agitation thermique des charges dans le conducteur. Rapporté au diagramme de dominance de bruit, cela revient à "faire descendre" la limite de dominance de bruit (voir figure 1.22) ce qui rapproche les petites antennes du cas idéal du bruit de l'échantillon dominant.



**Figure 1.22 :** *Diagramme de dominance de bruit lorsque la température diminue. On observe que limite de dominance de bruit dépend de la température et devient plus favorable aux antennes de petit rayon lorsque la température diminue. Cela permet donc d'être dans des conditions proches de conditions de bruit de l'échantillon dominant tout en utilisant de petites antennes.*

Il apparaît donc que réduire la température de l'antenne et l'électronique qui y est associée est une piste de recherche intéressante. Le refroidissement d'antennes à des températures cryogéniques impose des contraintes techniques sur la conception de l'antenne. En effet, toute pièce non refroidie en contact avec l'antenne refroidie réchauffe celle-ci, il s'agit du phénomène de pont thermique. Or, il n'est pas envisageable de refroidir toute la chaîne de connexion jusqu'à la console de l'IRM. Le couplage inductif entre l'antenne cryogénique et la console de l'IRM permet de s'affranchir de ces contraintes [31]. L'antenne cryogénique peut donc être refroidie et l'acquisition bénéficie donc du gain en rapport signal-sur-bruit espéré en limitant le nombre de pièces refroidies et la complexité du montage expérimental. Pour refroidir l'antenne, il est possible de placer un intermédiaire entre le fluide réfrigérant (azote liquide ou hélium liquide) à l'aide d'un montage dit en "doigt froid" où l'intermédiaire est une pièce en matériau à haute conductivité thermique comme une tige en saphire [31]. Il est également possible de faire circuler le fluide réfrigérant directement au contact de l'antenne sans intermédiaire [32]. Ce type de montage peut être plus lourd car il nécessite la conception d'un circuit microfluidique doté d'une pompe pour faire circuler mais il a l'avantage de permettre un meilleur contrôle de la température de l'antenne.

Pour des raisons de sécurité, il est nécessaire d'espacer l'antenne et l'échantillon de sorte que l'échantillon ne soit pas au contact de l'antenne refroidie. Cette distance est à optimiser à l'aide de techniques d'isolations afin de ne pas limiter le gain en rapport signal-sur-bruit observable. Enfin, les antennes cryogéniques sont difficiles à mettre en oeuvre en laboratoire car elles nécessitent parfois l'utilisation de matériaux supraconducteurs [33; 34] rares, coûteux et difficiles à mettre en forme pour des applications dédiées. Ces solutions manquent donc d'adaptabilité.

- L'augmentation de l'aimantation d'équilibre  $M_0$  dans l'échantillon. Cette aimantation à l'équilibre dépend du champ magnétique statique  $B_0$  comme illustré par l'équation (1.45). Le rapport signal-sur-bruit montre une dépendance en  $B_0^2$ . Ainsi, dans le domaine de bruit de l'échantillon dominant, si le champ magnétique

est doublé, un rapport signal sur bruit 4 fois plus grand peut être obtenu et il est possible de réduire d'un facteur 4 la taille d'un voxel sans perte de signal.

Rapporté au diagramme de dominance de bruit, cela revient à travailler à des fréquences placées le plus à droite du diagramme, ce qui est plus favorable aux antennes à petits rayons.

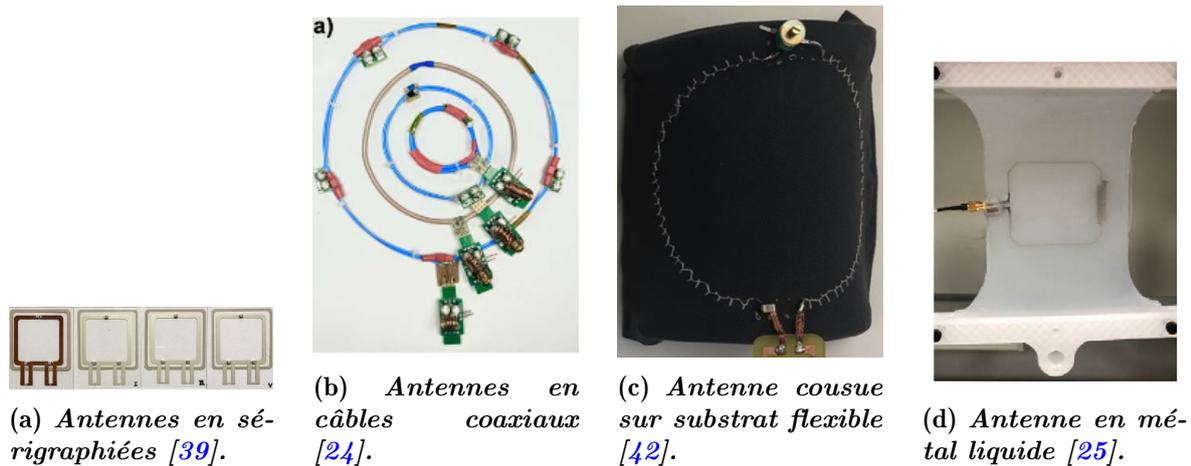
C'est l'approche choisie par les travaux dits à ultra hauts champs comme [35; 36] où les imageurs étaient respectivement à 16,4T et 22.3T. La conception d'un dispositif expérimental fonctionnant à de telles fréquences est plus délicate qu'aux champs conventionnels rencontrés en cliniques 10 fois moins grands. En effet, les longueurs d'ondes sont les suivantes (en assimilant l'échantillon à de l'eau) :

$$\lambda_{16.4T} = 30cm \quad (1.86)$$

$$\lambda_{22.3T} = 24cm \quad (1.87)$$

Les longueurs d'ondes sont donc proches d'être du même ordre de grandeur que la taille des échantillons. Les phénomènes de propagation du champ magnétique à travers l'échantillon ne sont donc plus négligeables et une plus grande attention doit être portée à la conception des antennes [37; 38]. A ces fréquences les dimensions des pistes provoquent des effets parasites plus importants qui compliquent la modélisation des antennes, de plus l'énergie électromagnétique déposée dans l'échantillon atteint des niveaux pouvant provoquer des brûlures. De plus, maintenir un champ magnétique statique intense et homogène est plus facile sur de plus petits volumes. C'est pourquoi ces champs sont le plus souvent atteints sur des appareils de spectroscopie à géométrie verticale qui ne laissent que peu d'espace d'accès aux dispositifs expérimentaux.

Une piste de travail supplémentaire pour améliorer le RSB d'antennes dédiées à des applications précliniques est l'optimisation du facteur de remplissage. La combinaison des équations (1.71) et (1.73) montre que le rapport signal-sur-bruit a une dépendance à la puissance 1/2 du coefficient de remplissage. Pour améliorer ce facteur de remplissage, les progrès sont principalement techniques avec des antennes conformables (étirables ou juste déformables) ou conformées. L'essor de l'électronique flexible favorise ces développements techniques. Plusieurs méthodes sont employées parmi lesquelles le dépôt de couches métalliques sur substrats déformables [39; 40] (figure 1.23a), l'utilisation de câbles (coaxiaux ou non) comme conducteurs pour l'antenne [24; 41] (figure 1.23b) la fixation d'un conducteur sur substrat étirable [42] (figure 1.23c) ou l'utilisation de métal liquide sur substrat étirable [25] (figure 1.23d).



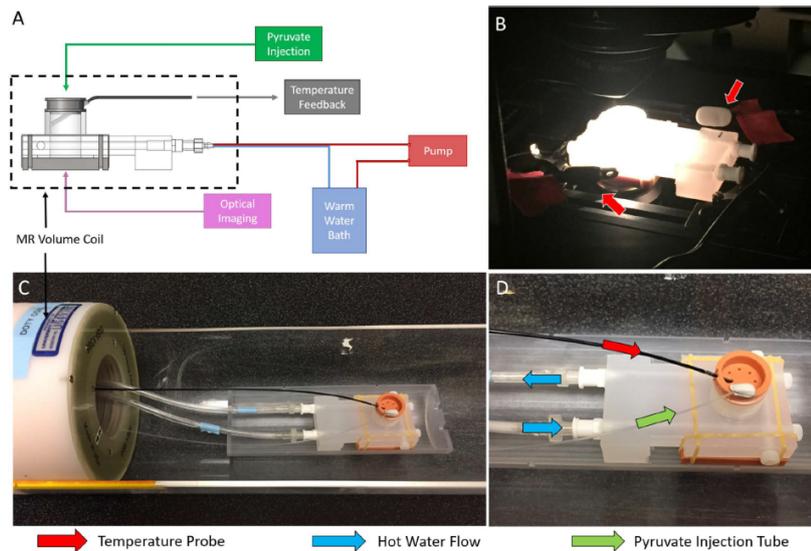
**Figure 1.23 :** En (a) : Un réseau d'antenne sérigraphié sur support flexible en polycarbonate [39]. En (b) : Antennes flexibles réalisées en câble coaxial [24]. En (c) : Antenne dont le conducteur a été cousu sur le substrat flexible [42]. En (d) : Antenne réalisée en argent liquide [25].

Les antennes déformables possèdent deux défauts majeurs : leur faible robustesse mécanique surtout aux points de connexions et soudures et la modification des caractéristiques électroniques (principalement l'inductance) qui varient en fonction de la forme de l'antenne. Pour compenser ces modifications d'inductances, des condensateurs variables sont généralement utilisés. Cependant, les condensateurs variables ont généralement un facteur de qualité un ordre de grandeur inférieur aux condensateurs fixes, leur usage doit donc être limité dans la mesure du possible. Il est à noter que les fréquences de résonance des antennes déformables utilisant des câbles coaxiaux sont moins sensibles aux déformations.

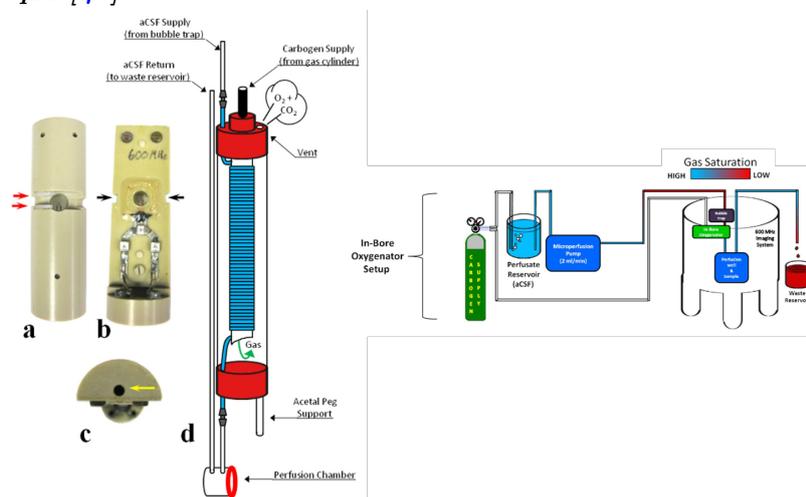
### 1.3.2 Maintien en vie de tissus caractérisés

La difficulté de la caractérisation 3D de tissus mous vivants ne réside pas seulement dans la résolution spatiale à atteindre mais aussi dans la capacité à maintenir l'échantillon vivant tout au long de la caractérisation qui peut durer jusqu'à plusieurs heures. Les bioréacteurs utilisés en recherche biomédicale exposés dans l'introduction permettent l'intégration d'une chambre de culture amovible. Les travaux proposant des dispositifs de caractérisation IRM de tissus vivants s'inscrivent dans cette démarche à différents degrés de complexité. Cox et al [43] (figure 1.24a) utilisent une circulation microfluidique afin de fournir l'échantillon en milieu de culture, d'administrer un produit de contraste et assurer le maintien en température de leur échantillon. Leur chambre de culture est aussi dotée d'une fenêtre pour permettre une caractérisation multimodale spectroscopie iRM/optique. Dans ces travaux, la spectroscopie IRM se fait en utilisant une antenne volumique commerciale mais l'ajout d'une antenne surfacique placée par dessus la chambre à culture est possible. De leur côté Flint et al [44] (figure 1.24b) ont conçu un système de microperfusion et d'oxygénation pour l'étude d'échantillons vivants. Un dispositif de contrôle de l'oxygénation est mis en oeuvre ainsi qu'une antenne surfacique dédiée intégrée au sein de la chambre de culture. Cependant, la méthode de fabrication conventionnelle de l'antenne et de son circuit d'accord adaptation ainsi que l'utilisation d'un spectromètre vertical ne permet pas une flexibilité dans la forme et le type d'échantillons caractérisables. Les travaux les plus aboutis dans le domaine de

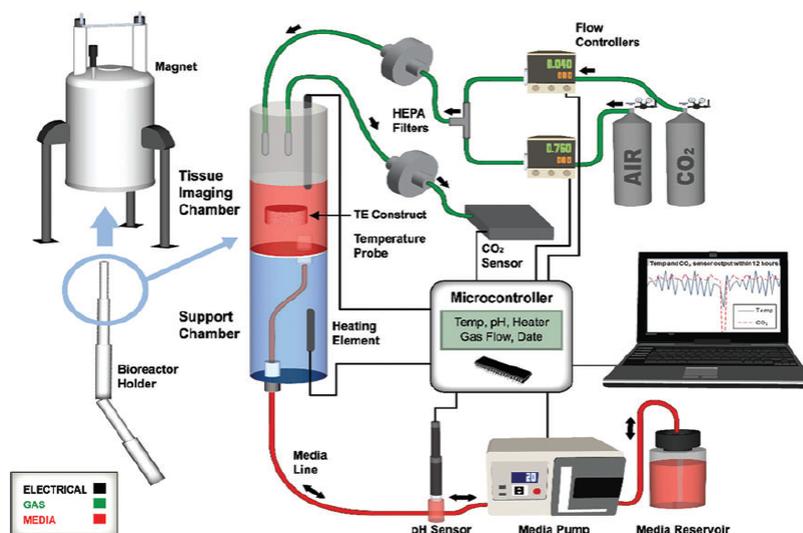
la caractérisation IRM d'échantillons maintenus vivants sont les travaux d'Othman et al. [45] (figure 1.24c). Leurs travaux présentent l'intégration d'une chambre de culture appelée "e-incubator" équipée de capteurs de température, de pH et de  $p\text{CO}_2$  au sein d'un spectromètre vertical. Ce dispositif est le plus avancé de la littérature car il intègre au plus proche de l'échantillon tous les capteurs nécessaires à la surveillance de la croissance de l'échantillon. Cette intégration permet de modifier au plus proche de l'échantillon les conditions de culture (température, pH, etc..). Ces travaux présentent même la culture d'un échantillon de tissu reconstruit osseux pendant 4 semaines et la comparent avec un incubateur classique. Enfin, on retrouve dans ces travaux un réel suivi longitudinal complet pendant les 4 semaines de croissance de l'échantillon. Les principaux défauts de "l'e-incubator" est le manque d'intégration des fonctions annexes correspondant aux capteurs, l'absence d'optimisation de l'antenne ainsi que le manque d'adaptabilité en fonction de différents échantillons. La multitude de capteurs ainsi que l'intégration de la chambre de culture dans un espace prévu pour des tubes à essais de spectroscopie rend l'usage du "e-incubator" réservé à des experts et freine son usage par les chercheurs du domaine biomédical. De plus, à moins d'utiliser les spectromètres aux plus hauts champs et donc les plus coûteux, il est difficile d'obtenir une qualité de caractérisation suffisante pour explorer les diverses structures d'intérêt dans les petits échantillons d'ingénierie tissulaire en toutes circonstances. Une optimisation de l'antenne et de ses caractéristiques est donc souhaitable si l'on cherche à obtenir une caractérisation avec un rapport signal-sur-bruit et une résolution satisfaisante.



(a) *Chambre de culture compatible spectroscopie IRM et optique [43].*



(b) *Chambre de culture avec circuit de microperfusion et oxygénation [44].*



(c) *E-incubator [45]*

Figure 1.24 : En (a) : Schéma de l'intégration des fonctions au sein des chambres de culture. Photographie de l'intégration de la chambre de culture au sein de l'antenne volumique [43]. En (b) : Photographies de l'antenne et son support. Schémas du circuit d'oxygénation des échantillons [44]. En (c) : Schémas de l'intégration du "e-incubator" au sein du spectromètre IRM et de l'intégration au sein du dispositif expérimental de contrôle des paramètres de culture [45].

De manière générale, le rapport signal-sur-bruit est limité dans les dispositifs où une antenne commerciale fait simplement l'objet d'une intégration mécanique à la chambre de culture ([43; 45]). Les antennes dédiées permettent généralement d'obtenir un rapport signal-sur-bruit plus élevé [44]. Cependant, intégrer une antenne à la fois optimisée pour une forme d'échantillon donnée et adaptable à plusieurs types d'échantillons est inaccessible avec les méthodes de fabrication traditionnelles. De plus, l'IRM étant une modalité complexe, sa généralisation dans les laboratoires de biologie ne sera possible qu'avec une simplification des dispositifs expérimentaux de caractérisation ainsi qu'une multimodalité permettant aux expérimentateurs d'utiliser le même dispositif sur plusieurs plateformes d'imagerie différentes.

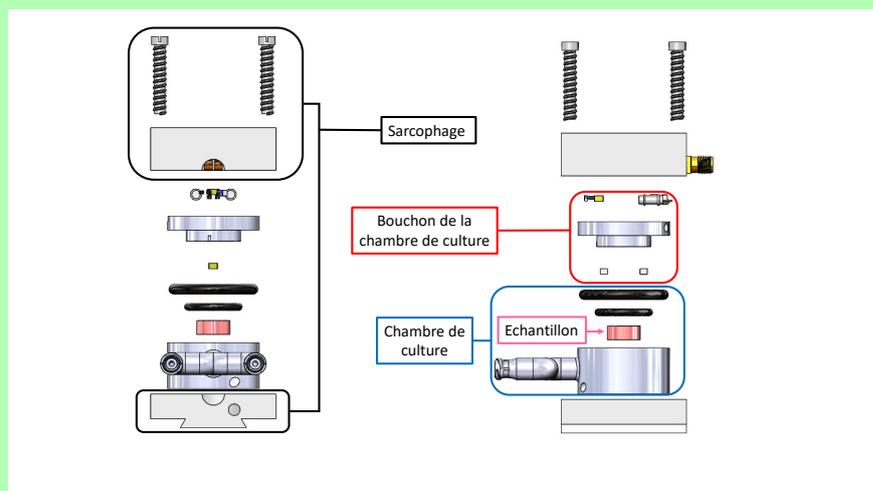
C'est dans ce cadre que la plastronique intervient pour la conception d'une chambre de culture facilement utilisable, adaptable, permettant une meilleure intégration de l'antenne et des fonctions périphériques intégrées. En outre, la plastronique permet la conception d'antennes conformables et d'antennes conformées qui permettent une optimisation du facteur de remplissage. Ces efforts d'optimisation du facteur de remplissage couplés à une antenne de petite taille (12mm) et un champ haut (7T) permettent d'envisager la conception d'une antenne avec un RSB suffisant pour la microscopie IRM et donc la caractérisation de petits échantillons. De plus, une telle antenne ouvrirait la voie à des travaux supplémentaires avec l'une des démarches décrites ci-dessus avec soit l'utilisation d'antennes plastroniques à plus haut champ soit l'utilisation d'antennes plastroniques refroidies. Le tout ayant pour objectif d'être au plus près possible d'un domaine de bruit de l'échantillon dominant avec une antenne de petite taille.

# Chapitre 2 :

# Conception, réalisation et caractérisations d'une enceinte IRM pour l'imagerie 3D de tissus mous

## Résumé du chapitre

- L'intégration d'une antenne IRM au sein d'un dispositif de conditionnement de l'échantillon vivant requiert l'utilisation d'une méthode de fabrication non-conventionnelle. Nous introduisons les méthodes plastroniques et leurs limites.



- La conception (CAO, simulation numérique) et la réalisation (impression 3D, métallisation, brasage) de l'enceinte de caractérisation IRM constituent le coeur de ce travail de thèse. Nous les détaillons ici.
- Nous caractérisons par simulation, sur banc et en imagerie l'enceinte IRM ainsi construite.
- Contributeurs : S. Lambert, M. Cabrera, T. Gerges, C. Pereira Sousa, V. Gilmus, P. Lombard, V. Semet (Ampere) S. Martinez (UCBL)
- Publications : Poster ISMRM 2021 ([46]) + Article NMR in Biomedicine à soumettre

Nous venons d'aborder les principes qui guident le design du bioréacteur IRM. Dans la partie suivante nous allons détailler la conception du bioréacteur IRM ainsi que les méthodes de fabrication utilisées.

## 2.1 Conception de l'enceinte de caractérisation IRM

Dans cette section, seront détaillées les étapes de conception et de fabrication ayant mené à la fabrication d'un bioréacteur IRM.

### 2.1.1 La Plastronique 3D comme méthode de fabrication de l'enceinte IRM

L'intérêt d'avoir un capteur dont le facteur de remplissage est le plus important possible pour un échantillon donné a été vu précédemment. En fonction de la forme de l'échantillon, atteindre cet objectif peut nécessiter l'utilisation d'une antenne non-planaire. Les antennes ainsi que les circuits classiques sont plans et réalisés sur des cartes de circuits imprimés (Printed Circuit Board, PCB en anglais). Ces cartes sont composées d'un isolant en fibre de verre renforcé à l'époxy et d'une ou deux couches de cuivre disposées de part et d'autre de l'isolant. Il existe cependant déjà des variantes flexibles des PCB comme les circuits sur substrat en duroïde par exemple (Rogers RT/Duroid 5870, Rogers Corporation, Chandler, USA).

Grâce à un ensemble de techniques permettant le dépôt de pistes conductrices sur substrat polymère aux formes complexes il est désormais possible de créer des circuits électroniques fonctionnalisés en trois dimensions. Les techniques de dépôt de pistes sont étroitement liées aux techniques de mise en forme du substrat et l'ensemble est désigné sous le nom de "Plastronique 3D". Les procédés utilisés pour réaliser l'enceinte IRM seront exposés dans la suite.

La plastronique 3D est un domaine qui vise à intégrer des fonctions électroniques directement à la surface 3D de polymères. Les pistes conductrices 3D sont utilisées pour relier entre deux différents composants discrets sous la forme d'un circuit électrique. Dans certains cas, les pistes conductrices 3D peuvent être utilisées en l'état sans composants [8; 9]. Cette technologie est déjà utilisée pour concevoir des capteurs de pH [47], des dispositifs de récupération d'énergie ([48; 49]) par exemple et les premiers travaux appliquant cette technologie aux antennes IRM ont été menés [10]. L'utilisation de la plastronique 3D requiert la définition des caractéristiques de son application selon les critères suivants :

- *A quelle température seront soumises les pièces ?* Cela détermine la gamme des polymères utilisables pour le substrat.
- *Y a-t-il des besoins spécifiques pour le polymère (ex : étanchéité, biocompatibilité etc. . .) ?* Cela détermine à la fois les propriétés du substrat à utiliser mais aussi la façon de le mettre en forme.
- *Des composants discrets seront-ils nécessaires à la fonctionnalisation de la surface polymère ?* Selon que la pièce soit fonctionnalisée avec des composants discrets fixes/variables ou non le choix de la technique de métallisation ainsi que le choix du polymère sont changés. Il en va de même pour la méthode d'adhésion des composants (collage, brasage etc...).

- *Dans quel domaine de fréquence les pièces créées vont-elles fonctionner ?* Selon la fréquence d'utilisation de la pièce créée, les imperfections des pistes (rugosité de surface, pistes non homogènes, pistes de tailles approximatives etc...) conductrices peuvent avoir des effets considérables sur le fonctionnement de la pièce (pertes, adaptation, fréquence de résonance etc...). Certains de ces effets comme un décalage de fréquence de résonance par exemple sont compensables par l'utilisation de composants discrets mais ce n'est pas systématique.
- *Les formes des pistes conductrices sont-elles complexes ? Sont-elles susceptibles de changer fréquemment au cours de la phase de prototypage ?* Certaines techniques de plastronique nécessitent l'usage de moules sur mesure pour la mise en forme du polymère. Cet usage de moule sur mesure pour chaque pièce est un inconvénient pour la phase de prototypage où les pistes conductrices ainsi que le substrat (et donc les moules) peuvent changer grandement d'un prototype à l'autre.
- *A quelle étape de la conception le projet est-il ?* Selon l'état d'avancement d'un projet, la quantité de pièces produire, la complexité et le coût des pièces peuvent permettre de privilégier l'usage de certaines techniques plastronique.

### Le choix du polymère

Il est nécessaire de quantifier les propriétés des substrats utilisés grâce à quelques grandeurs physiques qui permettent de rapidement comparer deux polymères.

**Caractéristiques physiques clés des polymères** Plusieurs grandeurs physiques caractérisent les polymères comme la température de transition vitreuse ou le module d'Young par exemple. Ces grandeurs sont à connaître pour choisir le polymère qui convient comme substrat pour une application donnée.

Les principales grandeurs peuvent être regroupées comme suit :

- *Propriétés thermiques* En premier lieu desquelles on trouve la température de transition vitreuse,  $T_g$ . Cette température représente la température autour de laquelle un polymère donné subit une transition de phase d'un état solide vers un état caoutchouteux. Cette température de transition vitreuse caractérise les phases **amorphes** des matériaux. Dans le cas des polymères, il s'agit de ceux dont les chaînes de monomères ne sont pas ordonnées. Les phases amorphes sont définies par opposition aux phases cristallines dont les chaînes de monomères sont organisées spatialement à l'échelle microscopique. Dans la réalité, tout polymère se comporte comme un mélange de phases cristallines et amorphes. Les phases cristallines ne possèdent pas de température de transition vitreuse mais une température de fusion  $T_f$ . Cette température marque la transition entre un état caoutchouteux et un état liquide ou visqueux.  
Une autre grandeur physique à considérer pour caractériser les propriétés thermiques des polymères est le tenseur de dilatation thermique  $\alpha$ . Celui-ci représente la variation relative de volume induite par un changement de température du polymère à pression constante et s'exprime en  $K^{-1}$ .
- *Propriétés mécaniques* Les propriétés mécaniques des polymères sont à considérer dans la conception d'une pièce en plastronique car le substrat sera soumis à de nombreuses contraintes au cours de sa mise en forme puis potentiellement pendant son utilisation. Les propriétés mécaniques des matériaux sont définies par la loi

de Hooke établissant le rapport de linéarité entre contrainte et déformation. En fonction du type de contraintes appliquées. Lorsqu'elle est accessible, une courbe de type contrainte/déformation  $\sigma(\epsilon)$  permet d'accéder à la fois à la limite de rupture du polymère mais aussi au module d'Young. Le module d'Young est la grandeur qui quantifie la contrainte qu'il faudrait appliquer pour obtenir une élongation de 100%. Il s'exprime en Pa.

- *Propriétés électriques* Les polymères sont des matériaux aux propriétés diélectriques qu'il faut pouvoir quantifier. La relation qui lie le vecteur déplacement électrique  $\vec{D}$  au sein du polymère et le vecteur de champ électrique  $\vec{E}$  est la suivante :  $\vec{D} = \epsilon \vec{E}$ . Avec *epsilon* le tenseur d'ordre 2 qui représente la permittivité diélectrique du polymère. Dans un milieu isotrope, cette matrice devient une simple constante. Pour des pièces plastroniques destinées à des applications en régime alternatif comme les applications radiofréquence, la permittivité devient une grandeur complexe. La partie imaginaire correspond aux pertes dans le matériau tandis que la partie réelle correspond à la propagation de l'onde électromagnétique à travers le matériau. Il existe une grandeur permettant de quantifier ces phénomènes :  $\tan\delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$ .

**Types de polymères** Au sein des polymères, on distingue plusieurs classes que l'on peut en partie définir grâce aux grandeurs introduites ci-dessus. **Les thermodurcissables** sont des polymères dont les longues chaînes polymérisées en trois dimensions aboutissent généralement à une rigidité dans toutes les directions. Ils ont généralement le plus grand module d'Young parmi les polymères considérés ici. Une fois que le processus de polymérisation a eu lieu, l'apport d'énergie thermique supplémentaire ne permet pas de défaire ce processus. Celui-ci est irréversible et le matériau est infusible et insoluble. Ces matériaux sont dans un état vitreux solide à température ambiante. La température de transition vitreuse de ces polymère dépend du degré de réticulation du polymère, elle est en général de l'ordre de la centaine de degrés celsius. Si le polymère est très réticulé, le polymère sera détruit en cas d'échauffement avant d'atteindre la transition de phase vers une phase caoutchouteuse.

**Les élastomères** sont des polymères qui tirent leur nom de leur comportement élastique sur une plage de contraintes (et donc de déformations) beaucoup plus grande que les autres types de polymères. Au sein d'un élastomère, les forces de cohésion entre les chaînes de monomères sont faibles. Leur température de transition vitreuse est inférieure à la température ambiante, ce qui en fait une matière dont les propriétés mécaniques sont remarquables à température ambiante. Le caoutchouc est un exemple d'élastomère courant.

**Les thermoplastiques** sont des polymères qui sont constitués de chaînes polymérisées aux faibles interactions entre elles. Ces polymères peuvent présenter à la fois une phase amorphe et une phase cristalline non négligeable. Ce qui aboutit à l'apparition de multiples comportements mécaniques. En dessous de  $T_g$  phases vitreuses et cristallines cohabitent (le matériau est dur), de  $T_g$  à  $T_f$  il y a présence de phases cristalline et caoutchouteuse (le matériau se ramollit) et enfin au delà de  $T_f$ , un état visqueux général est observable. Chacune de ces phases possède des propriétés mécaniques (et donc un module d'Young) différentes. L'avantage de ces polymères réside dans le fait que ces changements sont réversibles. La figure 2.1 classe ces matériaux polymères sous une forme de pyramide. Les polymères

sont classés en fonction de leur stabilité thermique et de leur coût.

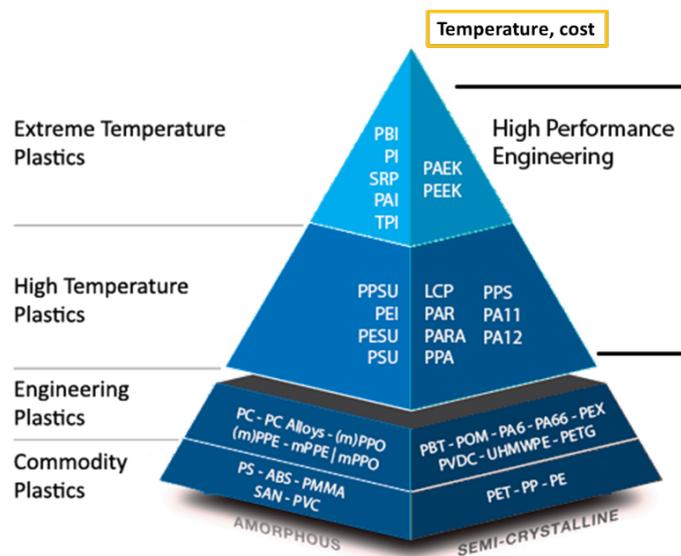


Figure 2.1 : *Pyramide des thermoplastiques*

## Procédés

Le tableau 2.1 récapitule les différentes étapes de la réalisation d'une pièce plastronique. Après la mise en forme du substrat, nous présenterons les méthodes de métallisation des pièces.

Mise en forme	Métallisation	Localisation	Report
<b>Production de masse</b>	Electroless	Masquage physique	Collage
Injection	Sérigraphie	Elimination	Brasage
Hot embossing	Sous vide		
<b>Prototypage</b>			
Impression 3D			

Tableau 2.1 : *Etapes d'un procédé de fabrication plastronique*

**Mise en forme du polymère** Pour réaliser une pièce, le substrat a besoin d'être mis en forme. Le substrat peut être façonné par injection, par thermoformage, par impression 3D ou par usinage [50].

L'injection repose sur la fonte de granules de polymères chauffés et contraints sous pression dans un moule spécifique à la pièce désirée [51; 52]. L'injection permet de produire en masse des pièces de grande taille à faible coût. Le procédé d'injection (figure 2.2) compte 4 étapes principales.

1. Les granules de polymères sont introduits via la trémie dans la conduite chauffée. Les granules de polymère thermoplastique sont chauffés au delà de  $T_f$  et subissent de plus les forces de cisaillement tangentielles appliquées par le pas de la vis.

2. Lorsque les granulés ont fondu, la vis injecte le polymère chaud dans le moule à grande vitesse.
3. Ensuite, le polymère est refroidi au sein du moule en étant maintenu sous pression.
4. Enfin, le moule s'ouvre et dégage la pièce une fois la pièce complètement refroidie.

Parmi le matériel nécessaire à la réalisation d'un prototype en injection, le moule est la pièce la plus importante. Il doit être réalisé sur mesure pour chaque type de pièce ce qui destine cette méthode à des applications avancées où la forme des pièces plastiques n'est pas susceptible de changer. De plus, le moule a, dans cette méthode, les rôles multiples de contrôler l'alimentation en polymère liquide, la mise en forme du polymère, l'éjection ainsi que la régulation thermique du polymère pendant son refroidissement. Ces multiples fonctions aboutissent à des moules complexes et coûteux.

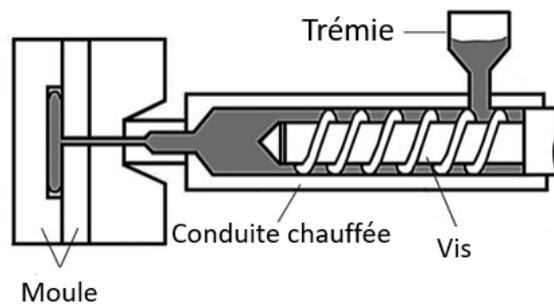


Figure 2.2 : *Injection moulée* [52]

L'injection n'est pas la seule méthode de production de masse, le thermoformage permet aussi une production de masse de substrats 3D.

Le principe du thermoformage (figure 2.3) est le suivant :

1. La feuille de thermoplastique est fixée mécaniquement avant d'être chauffée.
2. La feuille est mise en forme sur le moule sous pression.
3. La pièce est démoulée et évacuée.

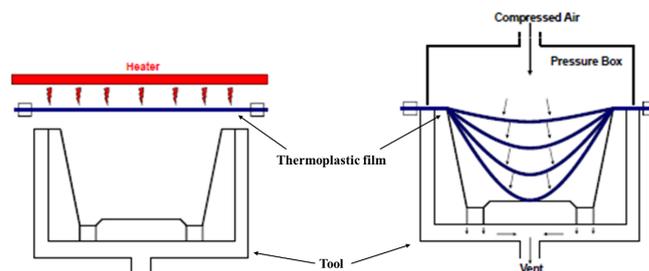
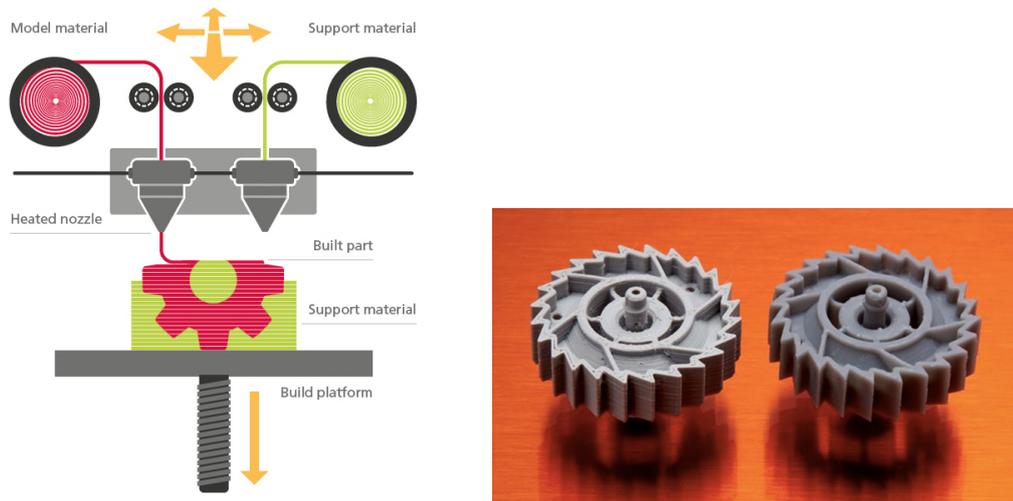


Figure 2.3 : *Principe du thermoformage par pression et chauffage d'une feuille polymère thermoplastique.*

Ces deux méthodes faisant appel à des moules coûteux car complexes à produire, elles sont peu adaptées à des phases de prototypage. L'injection et le thermoformage sont donc moins utilisés dans un contexte de recherche.

L'impression 3D s'affranchit de cette limitation en ne nécessitant pas de moule particulier et peut donc mettre en forme deux substrats aux géométries très différentes d'affilée. Ici la forme des pièces ne dépend plus des moules mais d'un code informatique généré à partir d'un maillage 3D réalisé avec un logiciel de Conception Assistée par Ordinateur (CAO). De nombreuses techniques coexistent dans le domaine de l'impression 3D mais nous allons en décrire ici deux : le dépôt de fil fondu et la stéréolithographie.

Le dépôt de fil fondu (DFF) est une technique d'impression 3D reposant sur l'utilisation d'un fil de thermoplastique porté au delà de  $T_f$ . Les polymères les plus courants en DFF sont l'acide polylactique (PLA) et l'Acrylonitrile butadiène styrène (ABS). Le fil de polymère est présent à l'état solide sous forme de bobine. C'est lorsque le fil est déroulé et traverse la buse chauffée qu'il devient semi-liquide. La buse vient en temps réel déposer le fil de polymère couche de par couche sur un plateau d'impression. Le fil de polymère déposé refroidit ensuite jusqu'à température ambiante à l'air libre. L'avantage de cette méthode est qu'elle permet un prototypage 3D rapide et peu onéreux.

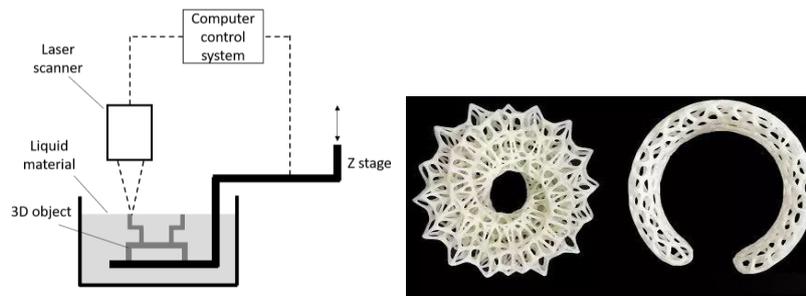


(a) Schéma de principe du dépôt de fil fondu. (b) Exemple d'une pièce réalisée en dépôt de fil fondu.

Figure 2.4 : Impression 3D par DFF.

La stéréolithographie est une méthode qui repose sur l'illumination UV pour déclencher une réaction de polymérisation couche par couche au sein d'une résine polymère liquide à température ambiante [53–56]. La résine est constituée de monomères ainsi que de photo-initiateurs. L'apport d'énergie UV est localisé autour du point de focalisation du laser ce qui permet une réticulation locale du polymère et donc la possibilité d'atteindre des résolutions spatiales de l'ordre de la dizaine de  $\mu\text{m}$ . Le laser est déplacé pour permettre de réticuler la résine à différents endroits et réaliser une pièce complexe.

Grâce à la nature liquide de la résine photopolymère SLA, les pièces imprimées en SLA n'ont pas de porosité et ont un excellent état de surface. En revanche le coût de la matière première est bien plus élevé (facteur 3x à 10x) qu'en DFF. Ainsi, même au sein de l'impression 3D, les deux méthodes ne sont pas destinées au même usage. Les petites pièces ayant besoin d'une grande précision seront réalisées en stéréolithographie tandis que les pièces nécessitant plus de matière mais moins détaillées seront imprimées par DFF.



(a) *Schéma de principe de la stéréolithographie.* (b) *Exemple d'une pièce réalisée en stéréolithographie.*

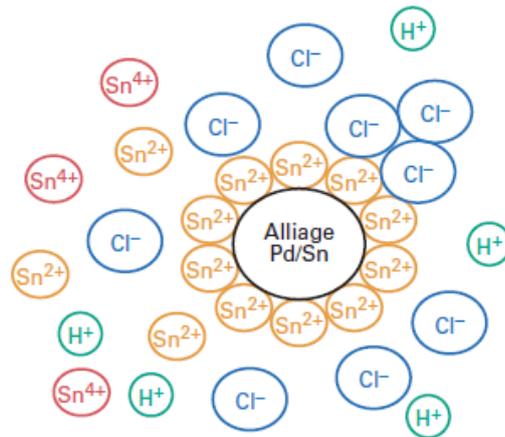
**Figure 2.5 : Impression 3D par SLA.**

**Métallisation** Les pièces imprimées en 3D ne portent aucune fonction électronique, c'est le rôle de la métallisation des pièces. Après la mise en forme des pièces, le substrat demeure un matériau non-conducteur, ainsi, l'électrodéposition n'est pas possible en l'état directement sur la surface des pièces. L'application d'une première couche métallique est nécessaire. L'application de cette première couche peut être réalisée de différentes façons (peinture conductrice, encre conductrice, métallisation électroless, sputtering etc...). L'électrodéposition est ensuite réalisée principalement pour faire croître l'épaisseur de la couche conductrice. Cette étape n'est pas nécessaire pour toutes les applications et est surtout utilisée pour les applications de puissance et les applications où l'épaisseur de peau est plus épaisse que  $6 - 7\mu m$ . L'intérêt de l'électrodéposition dans notre cas d'application sera étudié.

Parmi les méthodes de métallisation, nous nous concentrerons sur la méthode de métallisation dite "electroless" ne nécessitant pas le passage d'un courant. Cette méthode consiste en une réaction d'oxydo-réduction ayant lieu à la surface du polymère [51; 57]. La réaction d'oxydo-réduction utilisée ici nécessite un catalyseur pour être démarrée.

La première étape de la métallisation consiste donc à préparer la surface du polymère pour la catalyse. La pièce est plongée dans une solution au sein de laquelle une réaction chimique crée une rugosité à la surface de l'objet. La composition chimique de la solution, le temps d'exposition à cette solution ainsi que la température nécessaire à la bonne réalisation de cette étape varient pour les différents substrats polymères.

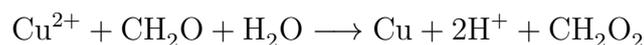
Après lavage, la pièce est placée dans un bain contenant une solution colloïdale au palladium et au chlorure d'étain (figure 2.6) afin d'activer la surface du polymère à l'aide d'un catalyseur pour l'initialisation de la réaction d'oxydo-réduction. Le chlorure d'étain présent stabilise la solution colloïdale. Sous sa forme oxydée  $Pd^{2+}$ , le palladium n'est pas catalyseur de la réaction recherchée ici. Après avoir été plongé dans le bain au palladium, la pièce est nettoyée avec de l'eau ce qui modifie le pH localement à la surface de la pièce. Le palladium est réduit en  $Pd^0$  et devient catalyseur.



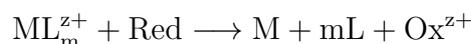
**Figure 2.6 :** *Solution colloïdale au palladium et chlorure d'étain.*

Enfin, la pièce est plongée dans un bain contenant des ions métalliques ( $\text{Cu}^{2+}$  par exemple), un agent réducteur (formaldéhyde  $\text{CH}_2\text{O}$ ) ainsi qu'un agent complexant. Cette solution est dans un équilibre méta-stable ce qui signifie que la réaction de réduction du cuivre ne peut se déclencher qu'en présence du catalyseur. La réaction de réduction a donc lieu à la surface du polymère. Le dépôt s'arrête après la formation de la première couche de métal. Cependant pour certains métaux, la réaction d'oxy-réduction aboutissant au dépôt de métal est auto-catalytique et chaque couche peut servir de catalyseur aux couches supplémentaires et ainsi des épaisseurs plus importantes peuvent être atteintes. Parmi ces métaux se trouvent le cuivre, l'argent, l'or ou le fer.

Une version simplifiée de la réaction chimique impliquée dans le dépôt d'une couche de cuivre peut s'écrire comme [51; 57] :



En réalité, la réaction ayant lieu dans le dernier bain de métallisation est une réaction impliquant une complexation par l'agent complexant :



Avec M le métal déposé, L l'agent complexant, m la coordinence de l'atome central du complexe,  $\text{ML}_m^{z+}$  l'ion complexe formé par le métal déposé et ses ligands et Red/Ox $^{z+}$ . Le rôle de l'agent complexant est de réduire la proportion d'ions  $\text{Cu}^{2+}$  en solution afin de maintenir la solution en condition d'équilibre méta-stable. De cette façon, la solution n'est pas contaminée par les oxydes que pourraient former des ions  $\text{Cu}^{2+}$  libres en solution.

La métallisation électroless du cuivre est donc un procédé au cours duquel l'épaisseur de la couche de métal dépend de la durée d'exposition de la pièce dans le bain de métallisation. La croissance de cette couche ne cesse que si les réactifs sont consommés ou si les paramètres du bain (pH, température etc...) sont modifiés de sorte que la condition de méta-stabilité n'est plus respectée.

La métallisation peut aussi se faire via le dépôt d'encre conductrice. Ce dépôt est possible par impression jet d'encre ou par sérigraphie. La sérigraphie est une technique d'impression de motifs sur substrat utilisant un masque imperméable à cette encre aux endroits où l'on ne souhaite pas avoir d'encre. Le motif produit sur le substrat est donc

le négatif du motif présent sur le masque. Le substrat est placé en dessous du masque et l'encre est "imprimée" mécaniquement sur le substrat par passage d'un racloir qui applique une contrainte sur l'encre déposée à la surface du masque. En fonction du nombre de couches d'encres déposées, il est possible d'atteindre une épaisseur de métal de l'ordre de la dizaine de microns. L'impression jet d'encre consiste quant à elle à venir déposer une encre liquide à la surface d'un polymère par une buse d'impression. Pour la sérigraphie et l'impression jet d'encre, un temps de séchage et/ou de chauffage est nécessaire après dépôt de l'encre pour s'assurer de son adhérence.

Enfin, il est possible de déposer une couche mince métallique à la surface d'un polymère par pulvérisation cathodique (méthode dite de "sputtering" en anglais). Plus de détails sur cette méthode sont donnés dans [58].

Les méthodes de métallisation que nous venons de décrire permettent, si aucune précaution particulière n'est prise, une métallisation dite "pleine plaque". Cela signifie que toute la pièce est métallisée et les pistes conductrices de la pièce finale ne sont pas définies. Ce problème est celui de la localisation des pistes. Pour le résoudre, il est possible de procéder à un masquage physique avant métallisation ou d'éliminer localement la couche métallique aux endroits non-désirés après métallisation.

Enfin, la fonctionnalisation de la pièce considérée à l'aide de composants discrets se fait principalement de deux façons différentes. Les composants peuvent être connectés aux pistes grâce à une colle conductrice ou brasés. Il est généralement préférable de les braser car l'étain utilisé pour la brasure a une conductivité électrique qui ne dégrade pas la qualité du circuit final, ce qui n'est pas le cas de la colle conductrice. Cette dernière est seulement utilisée dans les cas où le polymère est détérioré définitivement par la haute température nécessaire au brasage (autour de 200°C).

## Etat de l'art

Dans cette partie nous allons évoquer les procédés les plus courants en plastronique.

**Bi-injection** Nous avons décrit l'injection permettant de mettre en forme un polymère, ici la bi-injection permet la mise en forme en une seule injection, d'une pièce faite de deux matériaux imbriqués.

La bi-injection est un procédé de fabrication combinant l'utilisation de deux polymères [50] (figure 2.7). Le premier polymère est injecté dans un moule afin de donner la forme globale de la pièce en laissant vide l'espace dédié au second polymère. En couplant ainsi les deux polymères, la mise en forme est réalisée par l'injection du premier polymère tandis que le second polymère est moulé dans une cavité du premier polymère. De plus, si l'étape d'activation catalytique de la métallisation électroless de la pièce est réalisée après la première injection, seule la surface du premier polymère est catalytique pour la réaction de dépôt métallique. Cette association de polymère permet un potentiel découplage des fonctions en utilisant des polymères aux propriétés mécaniques, thermiques et électromagnétiques différentes et réaliser des pièces répondant à des contraintes variées. En revanche, des problèmes d'adhérence peuvent survenir à l'interface entre les deux polymères ce qui limite les choix d'associations de polymères possibles.

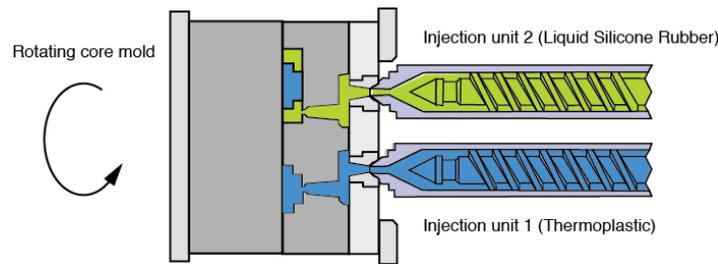


Figure 2.7 : *Principe de fabrication d'une pièce via la méthode de bi-injection.*

**Structuration directe par laser** La structuration laser directe représente à elle-seule 50% du marché en plastronique [50; 59]. La maturité industrielle du procédé explique le grand nombre de polymères utilisables comme substrat de cette technique. Nous décrirons ici la méthode de structuration directe par laser conventionnelle ainsi que la méthode ProtoPaint LDS.

La méthode de structuration directe par laser utilise des granules de polymère contenant un organométallique pouvant être transformé en catalyseur de la réaction de métallisation électroless pour la mise en forme de la pièce. Le substrat est d'abord mis en forme par injection avant qu'un laser ne vienne révéler les particules de catalyseur à la surface de ce substrat et réduire ces particules. C'est à cette étape que la localisation des pistes est réalisée. Ce passage du laser réduit le complexe organométallique et le transforme en catalyseur. Enfin, la surface activée par laser peut subir une métallisation électroless dans un bain comme décrit plus haut. La nécessité d'utiliser un moule destine la méthode de structuration directe par laser à la production de pièces identiques en grande quantité. De plus la longueur du procédé le rend inadapté à une phase de prototypage rapide dans laquelle ce travail de thèse s'inscrit.

Une méthode alternative utilisant la ProtoPaint LDS est plus adaptée aux phases de conception. En effet, la mise en forme peut être réalisée en impression 3D avant qu'une couche de ProtoPaint LDS (LPKF) ne soit déposée à la surface de la pièce. Cette peinture contient le catalyseur qui sera ensuite activé et réduit par laser avant de permettre la métallisation électroless de la pièce.



Figure 2.8 : *Etapes de fabrication d'un objet par structuration laser directe.*

L'usage de la ProtoPaint est donc bien plus adaptée aux phases préliminaires de conception avec le remplacement de la mise en forme moulée par une mise en forme en fabrication additive. En revanche, cette méthode se prête difficilement aux formes complexes qui comportent des cavités difficiles d'accès au laser et à la peinture.

Les procédés cités ci-dessus sont adaptés à des substrats polymères 3D que l'on peut **conformer** selon les besoin d'une application. Dans le domaine des substrats polymères 3D **conformables**, l'In Mold Electronics est le procédé principalement utilisé. Il vise à permettre la conception et la réalisation de feuilles polymères fonctionnelles. De plus amples détails sont donnés dans Goument et al [60].

Ainsi, une méthode combinant mise en forme par fabrication additive (impression 3D) couplée à une métallisation électroless avec préparation catalytique par voie liquide s'impose comme une méthode de choix pour la réalisation de l'enceinte de caractérisation IRM. Les travaux de Sergkei Kamotesov [59] ont soulevé la question de l'épaisseur du cuivre dans les applications radiofréquences. Dans le cadre de sa thèse S. Kamotesov a eu recours à l'électrodéposition. Son cas d'application à 6,78MHz donne, en utilisant la conductivité du cuivre massif, une épaisseur de peau de  $\delta = 25\mu m$  ce qui est au delà des épaisseurs que l'on peut atteindre en métallisation électroless. De surcroît, le procédé LDS utilisé pour la conception de ses pistes a montré avoir une conductivité électrique inférieure au cuivre massif dans le cadre de cette thèse. Dans les fréquences de l'ordre du GHz par exemple [48], l'électrodéposition ne s'est pas avérée nécessaire. Notre application est située entre les deux applications citées avec une épaisseur de peau  $\delta = 3.5\mu m$  à 300 MHz. De plus, l'épaisseur de peau à 7T est du même ordre de grandeur que l'épaisseur de la couche déposée par métallisation électroless, la conduction électrique au sein des pistes est sujette aux variations d'épaisseur du cuivre déposé. Par principe de précaution, nous avons donc opté pour une électrodéposition à la suite de la métallisation électroless.

### Méthode de fabrication d'une enceinte IRM

Nous avons vu à la fin de l'état de l'art précédent que la méthode de fabrication la plus adaptée à une phase de prototypage avec des formes complexes comprenant des cavités reposait sur une mise en forme par fabrication additive et métallisation électroless avec préparation catalytique par voie liquide suivi d'une électrodéposition [10]. Nous donnons dans cette partie plus de détails sur les choix techniques employés à chaque étape.

Parmi les différentes techniques d'impression 3D, nous avons opté pour la stéréolithographie pour plusieurs raisons :

- La non-porosité des pièces assure une étanchéité optimale pour la circulation de milieu de culture au sein de l'enceinte de caractérisation IRM. Pour cette raison, la stéréolithographie présente un avantage par rapport à l'impression DFF.
- La nécessité d'utiliser des composants à braser directement à la surface des pistes conductrices limite l'usage de matériaux dont les  $T_g$  sont basses comme la plupart des thermoplastiques). Pour cette raison la stéréolithographie présente un avantage à la fois par rapport à l'impression DFF mais aussi par rapport à l'impression au frittage sélectif par laser.

Le modèle d'imprimante Form 3 de Formlabs (Somerville, USA) a été choisi pour réaliser les pièces au laboratoire. Parmi les résines disponibles, notre choix s'est tourné vers la résine High Temp Resin RS-F2-HTAM-02 de Formlabs (Somerville, USA) pour les raisons suivantes :

- Notre projet impliquant la culture et/ou le maintien en vie de cellules au sein du bioréacteur, il est important que celui-ci ne soit pas dégradé par plusieurs cycles d'autoclaves à plus de 100°C. La résine High Temp Resin RS-F2-HTAM-02 est donc indiquée pour cette application car elle est conçue de façon à assurer une bonne tenue mécanique à haute température.
- Bien que les caractéristiques diélectriques des résines ne soient pas disponibles sur le site du constructeur, un autre doctorant de l'équipe (Nguyen Xuan Viet

Linh) a caractérisé avec précision cette résine et nous a donc permis de modéliser précisément le comportement électromagnétique de notre antenne. A 300 MHz, les mesures de Linh sont les suivantes :

$$\epsilon_r = 2.95 \quad \tan\delta = 0.0375 \quad (2.1)$$

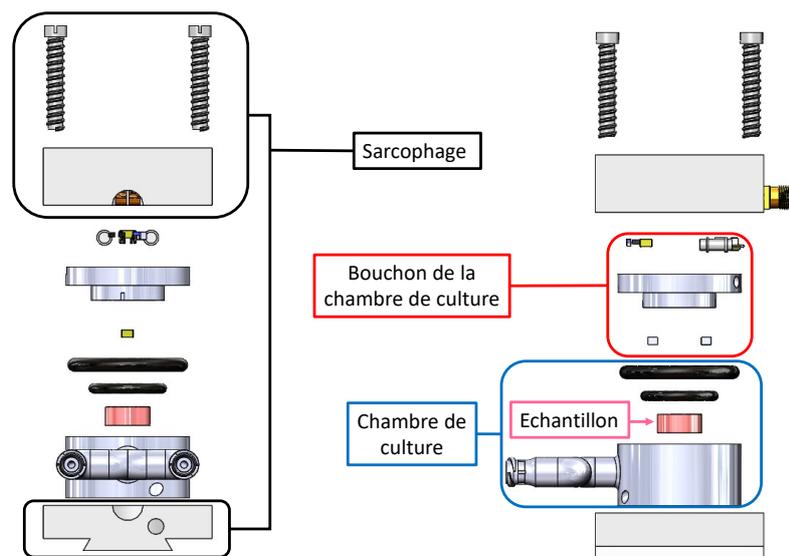
- Les bioréacteurs n'étant pas exposés à des chocs importants ou à des contraintes mécaniques fortes, la forte propension à la casse de cette résine ne pose pas de problème.

La localisation des pistes est quant à elle réalisée à priori avec un masquage physique avec du vinyle adhésif découpé à la traçeuse avant la phase d'activation catalytique de la surface du polymère.

Enfin, le report de la dizaine de composants que comporte l'antenne a été effectué par brasage à l'étain effectué manuellement. (Voir photos dans la section 2.2)

### Présentation de l'enceinte IRM

La figure 2.9 présente les différentes parties (sarcophage, bouchon de la chambre de culture, la chambre de culture) de l'enceinte IRM conçue dans le cadre de ce travail de thèse. Les sections qui suivent donnent les détails de conception de chaque partie.



**Figure 2.9 :** Vues éclatées de l'enceinte IRM et de ses différentes parties. Les deux pièces du sarcophage recouvrent la chambre de culture (qui contient l'échantillon en rose) et son bouchon

L'enceinte IRM se compose donc de 3 parties principales :

- La chambre de culture (ici dans sa forme finale) qui accueille l'échantillon et les échanges entre l'échantillon et le milieu de culture. Cette chambre doit être étanche.
- Le bouchon de la chambre de culture accueille l'antenne de surface ainsi que le circuit électronique de l'antenne. Son rôle est aussi d'assurer l'étanchéité de la chambre de culture selon un mécanisme que nous détaillerons plus tard.

- Le sarcophage qui sert à assurer à la fois le bon assemblage de l'enceinte avec le banc de fixation mais aussi le contact électrique entre l'antenne et la console de l'IRM.

### 2.1.2 Chambre de culture

Nous faisons le choix ici de commencer par décrire la conception de la chambre de culture à perfusion avant de présenter la partie électronique du projet. Cependant, dans les faits, la conception s'est faite de manière itérative avec des allers-retours en fonction de chacune des contraintes (qu'elles soient mécaniques, biologiques ou électroniques). Dans le chapitre précédent nous avons vu l'état de l'art des enceintes de culture et plus particulièrement l'usage des enceintes de culture à perfusion. Cette enceinte de culture à perfusion doit pouvoir accueillir en son sein la culture d'un tissu et donc pouvoir être stérilisée. Cette stérilisation se fait par autoclave à 121°C pendant 20 minutes. Comme précisé dans le sous-chapitre précédent, il est donc nécessaire d'utiliser une impression par stéréolithographie en utilisant la résine haute température. L'ensemble de la phase de conception s'est déroulée en utilisant le logiciel de Conception Assisté par Ordinateur (CAO) Solidworks (Dassault Systèmes, Vélizy, France).

Dans le cadre de cette thèse il a été décidé de concevoir une chambre de culture à perfusion pour un tissu cylindrique de 12mm de diamètre et 8mm de haut. La forme générale de l'enceinte de culture à perfusion est cylindrique. La taille extérieure de cette chambre a principalement été contrainte par la taille du circuit électronique plutôt que par l'espace nécessaire à l'échantillon. La taille extérieure de la chambre de culture n'est pas un frein à son intégration dans un circuit de culture conventionnel. En revanche, l'espace disponible pour les composants et pistes dépend de la taille du bouchon et donc de la chambre de culture. Enfin, l'intégration de fonctions supplémentaires en plus du capteur IRM peuvent nécessiter l'augmentation de la taille disponible. L'adaptabilité permise par l'impression 3D permet donc d'envisager la conception de cette enceinte de culture à perfusion sachant que les dimensions peuvent facilement être changées en cas de besoin.

**Les aspects fluidiques de la conception de cette chambre de culture seront abordés au chapitre 3. Il est donc normal de voir dans ce paragraphe une chambre de culture qui ne ressemble pas à la chambre finale. La chambre finale contient des aspects fluidiques qui sont présentés plus tard.**

La chambre de culture à perfusion conçue est visible figure 2.10 et 2.11.

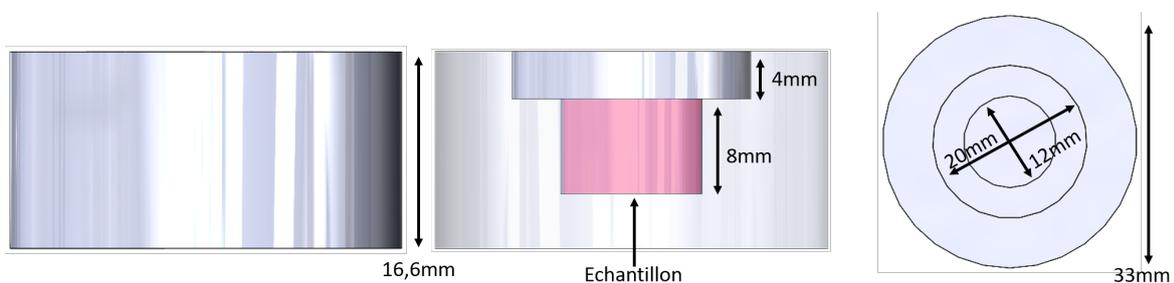
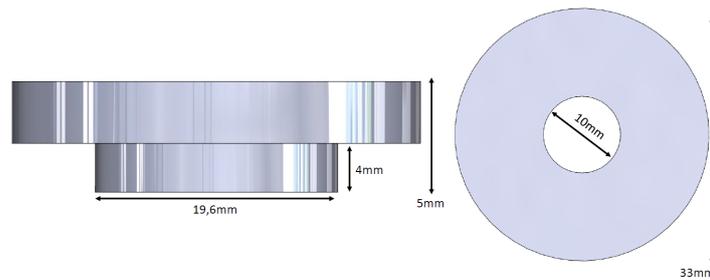


Figure 2.10 : Vue 3D et dimensions globales de la chambre de culture



**Figure 2.11 :** *Vue 3D et dimensions globales du bouchon de la chambre à perfusion.*

La chambre à perfusion mesure 16.6mm de haut et 33mm de diamètre. Un premier enlèvement de matière cylindrique de 4mm de haut et 20mm de diamètre permet l'insertion du bouchon visible figure 2.11. Un second enlèvement de matière cylindrique de 8mm de haut et de 12mm de diamètre est prévu pour accueillir l'échantillon de tissu à caractériser. Une ouverture traversante de 10mm au centre du bouchon servant de fenêtre est prévue pour pouvoir observer l'échantillon à travers depuis le dessus une fois que la chambre de culture est refermée.

### 2.1.3 Antenne RF intégrée à la chambre de culture

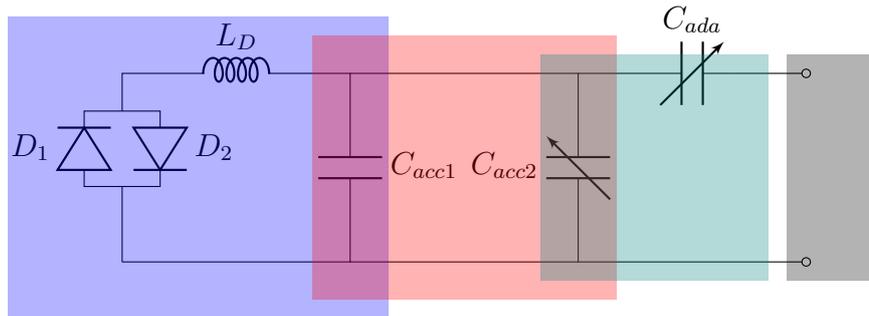
Dans le chapitre précédent, nous avons présenté les antennes radiofréquences, nous présenterons ici les caractéristiques de l'antenne conçue.

Tout d'abord, l'antenne doit pouvoir être interfacée en l'état sur le canal mono-élément d'un imageur préclinique. Ensuite, la conception des pistes conductrices composant l'antenne répond aux contraintes suivantes :

- Nécessité d'avoir des pistes suffisamment larges pour permettre le brasage des composants discrets dans de bonnes conditions. Les conséquences du mauvais brasage peuvent être nombreuses. Si un composant est mal brasé sur une de ses connexions, une résistance parasite de soudure non négligeable peut s'ajouter à la résistance du composant. De plus, dans le cas de brasures de qualité inégales aux connexions d'un même composant, les contraintes mécaniques s'appliquent de manière inégale sur les brasures. Si ces contraintes sont trop grandes, les pistes conductrices peuvent être arrachées au support polymère.
- Nécessité d'avoir une conception globale adaptable et indépendante de la forme de l'échantillon de façon à pouvoir conserver le plus possible les résultats des travaux de conception, réalisation et caractérisation en cas de nouvelle application.
- Nécessité de conserver une enceinte IRM le plus compact possible. L'un des buts de ce travail étant de participer à la démocratisation de la caractérisation IRM au sein des laboratoires de biologie, il est nécessaire de limiter les dimensions de l'enceinte IRM fin qu'elle soit utilisable dans le plus grand nombre de plateformes précliniques dont les antennes d'émissions birdcage peuvent avoir des diamètres intérieurs de l'ordre de quelques dizaines de millimètres. La contrainte de compacité de l'enceinte IRM nous a poussé à réfléchir à une intégration volumique de l'antenne radiofréquence qui sera détaillée dans la suite.
- Nécessité d'assurer la durée de vie du bioréacteur IRM en préservant les pistes électriques des fluides utilisés pour maintenir en vie les échantillons.

## Fonctions radiofréquences

La conception d'un capteur IRM nécessite l'assemblage de plusieurs fonctions radiofréquence décrites plus haut. Pour réaliser l'accord de l'antenne, deux condensateurs sont situés de part et d'autre de l'antenne. Pour son adaptation, un circuit en L a été choisi pour sa simplicité et son nombre réduit de composants nécessaires. Enfin, pour le découplage, par soucis d'intégration, un découplage passif a été mis en oeuvre. Le schéma préliminaire équivalent où seuls les composants évoqués apparaissent est visible figure 2.12. La connexion à l'IRM sera abordée dans la suite.



**Figure 2.12 :** Schéma équivalent d'une antenne de réception classique. Le circuit de découplage passif est en **bleu**, le circuit de l'antenne est en **rouge** et le circuit d'adaptation en **vert**. La connexion à l'IRM est indiquée par un cadre noir.

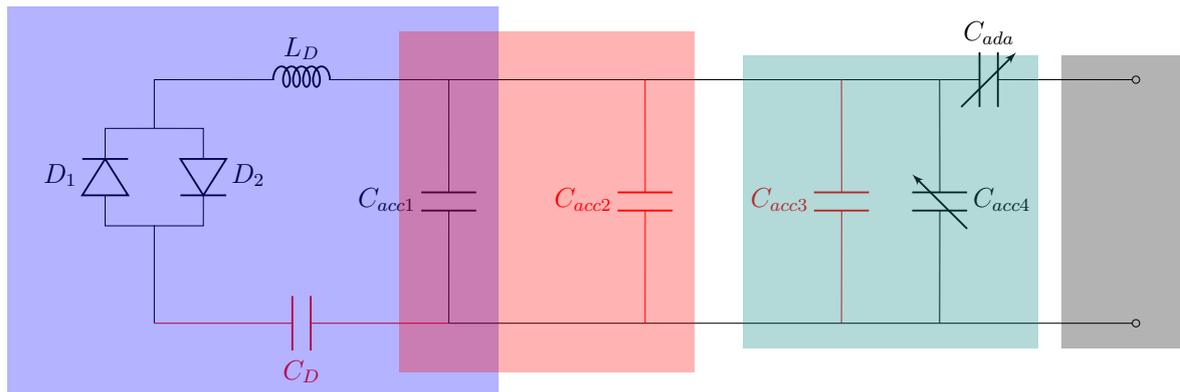
$D_1$  et  $D_2$  sont les diodes PIN (1N4148, Vishay, USA) permettant le découplage passif expliqué dans le chapitre précédent. L'inductance  $L_D$  (High Q, Low DC resistance Chip Inductor LQW18/LQW2B/LQW2U Murata, Japon) est utilisée pour accorder le circuit de découplage à  $f_{res}$  en combinaison avec  $C_{acc1}$ . Le condensateur fixe  $C_{acc1}$  (Classic HiQ, non magnetic ceramic capacitors, Exxelia, France) ainsi que le condensateur variable  $C_{acc2}$  (Non-Magnetic High Voltage PTFE Trimmers, Knowles, USA) servent à l'accord de l'antenne à  $f_{res}$ . Enfin le condensateur variable  $C_{ada}$  (Non-Magnetic High Voltage PTFE Trimmers, Knowles, USA) sert à effectuer l'adaptation à  $50\Omega$  du circuit radiofréquence.

Dans un second temps, des modifications de circuit ont été apportées au schéma figure 2.12 pour des raisons pratiques :

- A valeur de  $C_{acc1}$  constante, le réglage de la fréquence du circuit de découplage ne dépend que de la valeur de  $L_d$ . En théorie il est possible d'atteindre  $f_{res}$  en ne modifiant que  $L_d$ . Ces pièces étant petites et fragiles, il n'est pas conseillé de leur faire subir plusieurs cycles de brasage/débrasage. C'est pourquoi, nous avons rajouté un condensateur fixe  $C_D$  dans le circuit de découplage passif afin de redonner un degré de liberté à la conception de ce circuit.
- A notre connaissance, la taille des plus petits condensateurs variables strictement non magnétiques du marché étant très importante en comparaison de la taille de l'antenne (8-10mm de long contre 12mm de diamètre pour l'antenne), il a été décidé de ne conserver que des condensateurs fixes plus petits (3.3mm de long) sur l'antenne et de déporter la partie variable de l'accord en fréquence. Un condensateur fixe  $C_{acc2}$  remplace donc  $C_{acc1}$ .
- L'intégration de l'antenne au sein du bioréacteur IRM avec une disposition au plus proche de l'échantillon ne permettait pas de mettre en parallèle plusieurs

condensateurs, sous forme d'empilement, à cause de contraintes spatiales. Cet empilement de condensateurs est en général nécessaire pour affiner les valeurs de capacité que l'on peut atteindre. Un emplacement pour un condensateur supplémentaire a donc été réalisé afin de permettre de régler plus précisément la valeur des condensateurs d'accord.

Un schéma représentant le circuit final en ne considérant que les composants discrets prévus pour assurer les fonctions radiofréquences (accord/adaptation, découplage, connexion à l'IRM) nécessaires au bon fonctionnement du capteur IRM est visible fig 2.13 . Les nouveaux composants sont visibles en rouge.



**Figure 2.13 :** Schéma équivalent des composants électroniques choisis pour l'antenne de réception intégrée au bouchon de la chambre de culture. Le circuit de découplage passif est encadré en bleu, le circuit de l'antenne en rouge et le circuit d'adaptation en vert. La connexion à l'IRM est indiquée par un cadre noir. Les composants en rouge  $C_D$ ,  $C_{acc2}$ ,  $C_{acc3}$  correspondent aux composants supplémentaires par rapport au circuit figure 2.12

Le tableau 2.2 détaille les constructeurs, les modèles et les valeurs des composants discrets utilisés dans le circuit de l'antenne IRM.

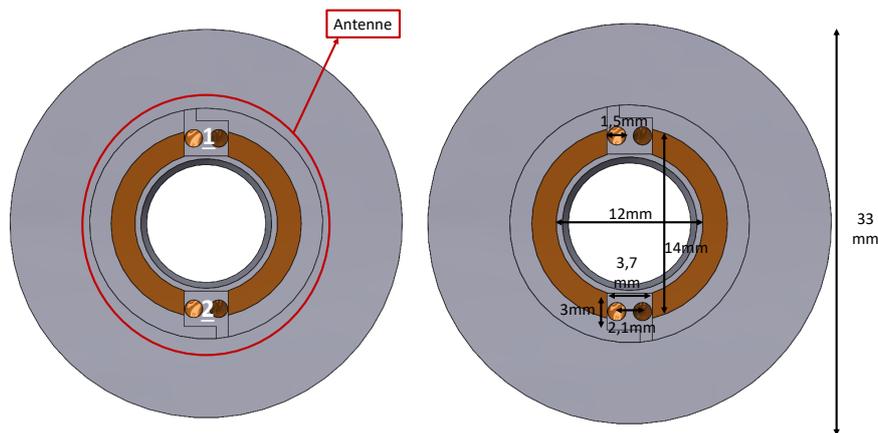
Nom	Modèle	Fonction RF	Valeurs
Diodes PIN $D_1, D_2$	1N4148 Vishay	Découplage	N/A
Inductance $L_D$	High Q Chip Inductor Murata	Découplage	1-400nH
Condensateur fixe $C_D$	CHB series Exxelia	Découplage	1-1000pF
Condensateurs fixes $C_{acc1}, C_{acc2}, C_{acc3}$	CHB series Exxelia	Antenne	1-1000pF
Condensateurs variables $C_{acc4}, C_{ada}$	NMA4M5HV, Knowles Voltronics	Accord/Adaptation	0.6-5pF

**Tableau 2.2 :** Tableau récapitulatif des composants nécessaires à la fonctionnalisation du bouchon en antenne.

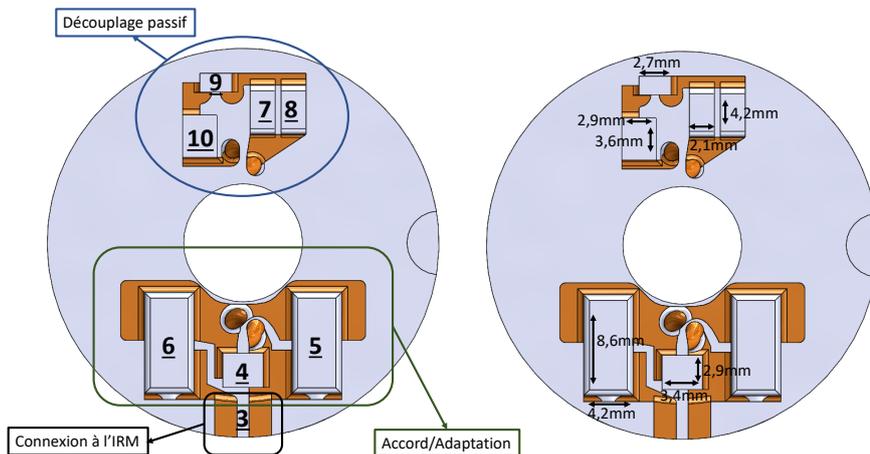
### Pistes conductrices

Le premier rôle des pistes conductrices composant l'antenne est de relier les différents composants discrets (tableau 2.3). De plus elles doivent permettre la connexion entre les différentes fonctions radiofréquences vues ci-dessus et assurer la connexion avec l'imageur IRM. Les premiers échantillons d'ingénierie tissulaire à notre disposition ayant un volume de l'ordre du  $\text{cm}^3$ , en exploitant la figure 1.12 il a été décidé que l'antenne aurait un diamètre interne de 12mm car à 300MHz, cela nous place à la limite des

domaines de bruit. La largeur des pistes étant de 2mm. Cette largeur de piste a été choisie pour permettre un brasage optimal de composants dont la largeur va jusqu'à 3mm. La contrainte de compacité couplée à la contrainte de proximité de l'antenne avec l'échantillon a orienté la conception de l'antenne IRM vers une intégration en 3 dimensions dans le bouchon du bioréacteur IRM. Seule l'antenne est conservée au plus proche de l'échantillon tandis que le reste des fonctions est intégrée sur la partie supérieure du bouchon du bioréacteur (voir figures 2.14 et 2.15 ).



**Figure 2.14 :** *Vue 3D de la face inférieure (au contact de l'échantillon) du bouchon fonctionnalisé. Les pistes conductrices métallisées sont visibles en orange, le substrat polymère est en gris.*

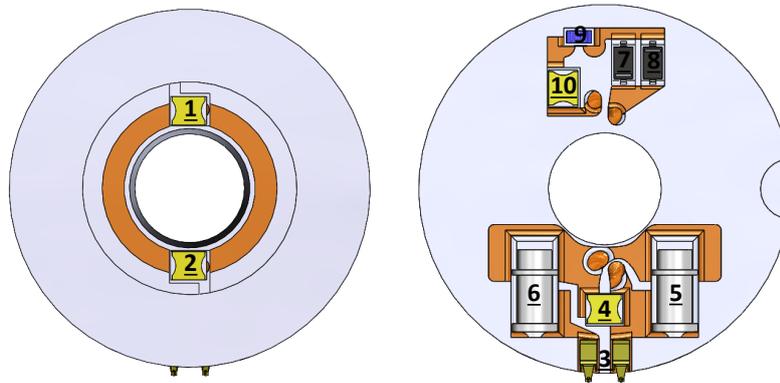


**Figure 2.15 :** *Vue 3D de la face supérieure du bouchon fonctionnalisé. Les pistes conductrices métallisées sont visibles en orange, le substrat polymère est en gris.*

Emplacement	Composant	Fonction RF	Dimensions (mm) (Haut x Long x Large)
1	Condensateur $C_{acc1}$	Antenne	2.02 * 3.3 * 2.6
2	Condensateur $C_{acc2}$	Antenne	2.02 * 3.3 * 2.6
3	Contacteurs	Connexion RF	3.8 * 1.5 * 3.45
4	Condensateur $C_{acc3}$	Antenne	2.02 * 3.3 * 2.6
5	Condensateur $C_{acc4}$	Accord/Adaptation	3.04 * 3.04 * 8.6
6	Condensateur $C_{ada}$	Accord/Adaptation	3.04 * 3.04 * 8.6
7	Diode PIN $D_1$	Découplage	1.35 * 3.85 * 1.7
8	Diode PIN $D_2$	Découplage	1.35 * 3.85 * 1.7
9	Inductance $L_D$	Découplage	2 * 2.2 * 1
10	Condensateur $C_D$	Découplage	2.02 * 3.3 * 2.6

**Tableau 2.3 :** *Tableau de correspondance des composants avec leurs dimensions et leurs emplacements*

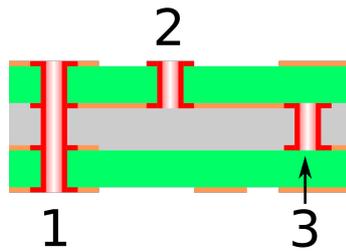
L'assemblage de ces composants au sein des deux faces du bouchon est visible figure 2.16.



**Figure 2.16 :** *Faces inférieure et supérieure du bouchon assemblées avec les composants discrets.*

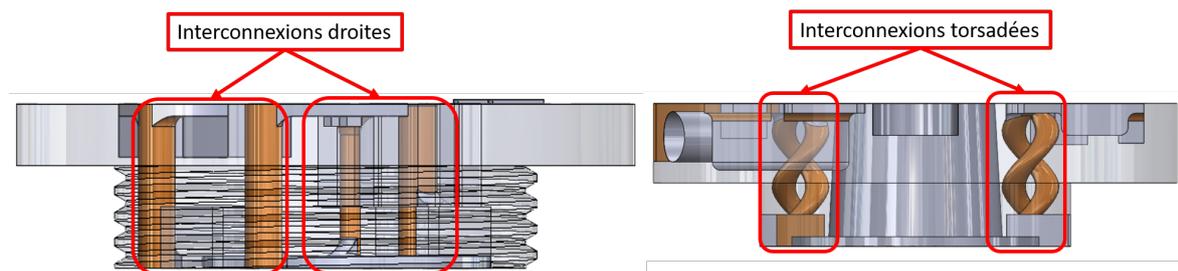
## Vias

Pour relier électriquement deux plans conducteurs séparés par un isolant électrique, les méthodes de fabrication traditionnelles utilisent des interconnexions en métallisant un “trou” dans le substrat (voir figure 2.17). Ces trous traversent l’intégralité du substrat isolant et sont métallisés pour permettre la connexion électrique entre deux plans conducteurs.



**Figure 2.17 :** Schéma des différents types de vias. 1) Le trou est dit “traversant”. 2) le trou est qualifié de “via aveugle” car il connecte un plan conducteur apparent et un plan conducteur dans l’épaisseur du substrat. 3) Le trou est qualifié de “via enterré” car il connecte deux plans situés dans l’épaisseur du substrat.

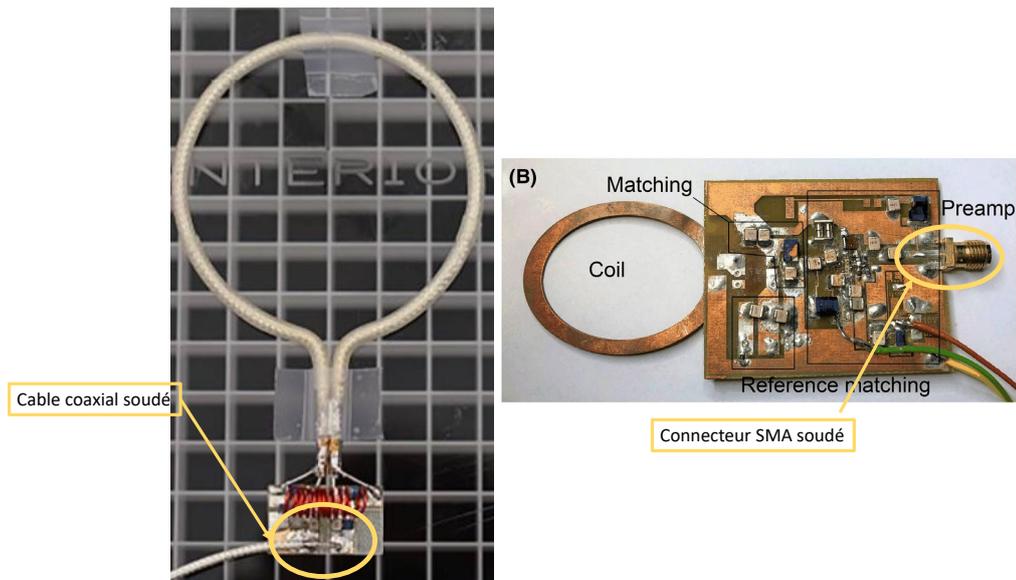
Suivant le même principe, pour relier électriquement les deux faces du bouchon une interconnexion par trous métallisés est utilisée. Ainsi chaque branche de l’antenne est à la fois reliée au circuit de découplage et au circuit d’A/A. Ces vias sont réalisés par des trous métallisés de 1.5mm de diamètre et mesurent 7mm de haut (figure 2.18). Deux géométries ont été réalisées aux cours de ce travail de thèse, une première géométrie avec des interconnexions rectilignes et une seconde avec des interconnexions torsadés. Chronologiquement, des interconnexions rectilignes ont été les premières à être utilisées, nous verrons dans la suite quelles considérations ont menées à la conception d’interconnexions torsadées.



**Figure 2.18 :** Vue en transparence de deux bouchons d’enceinte permettant d’observer les différences entre les deux solutions de vias envisagées.

### Connexion à l’IRM

Dans le domaine de l’IRM préclinique, la connexion est en général réalisée soit par brasage du coeur et de la gaine métallique d’un câble coaxial directement sur les pistes du capteur soit par connexion à un ou plusieurs connecteurs coaxiaux (figure 2.19). Les formats de connecteurs coaxiaux les plus courants sont les SMA, SMB et MCX en raison de leur compacité. Dans le domaine de l’IRM clinique, la connexion d’un capteur IRM au scanner IRM est réalisée par des boîtiers de connexion spécifiques à chaque constructeur. Au sein de ces boîtiers, c’est en réalité la solution utilisant des connecteurs coaxiaux qui est utilisée (figure 2.20).



**Figure 2.19 :** Deux cas de figure de connexions à l'IRM. Un câble coaxial directement soudé en sortie de circuit RF est visible à gauche [61]. Un connecteur de type SMA est utilisé pour réaliser une connexion en sortie du préamplificateur sur l'image de droite [62].



**Figure 2.20 :** Exemple d'un boîtier de connexion utilisé sur les IRM cliniques commerciales. La partie de gauche est liée à l'imageur tandis que la partie de droite est reliée au réseau d'antennes. On peut voir les connecteurs coaxiaux mâles dorés sur quatre rangées de 4 sur le boîtier de droite. Les petites pins de connexion visibles au milieu de ce boîtiers assurent la transmission de signaux continus (DC) qui commandent les circuits de découplage actif.

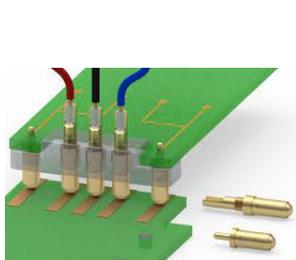
Lorsque la connexion se fait sur des circuits RF construits à l'aide des méthodes conventionnelles, le choix entre ces deux solutions peut être dicté soit par la disposition des pistes conductrices (l'écart entre les pistes peut ne pas correspondre aux standards des connecteurs) soit par soucis de durabilité de la connexion. En effet, la soudure d'un composant rigide comme un composant assure une plus grande durabilité dans le temps. De plus, l'adhérence des pistes conductrices au substrat est assurée

dans toutes les conditions de travail que peuvent rencontrer les circuits. Ceci n'est pas toujours le cas pour les circuits réalisés par technologie plastronique, l'adhérence des pistes conductrices au substrat peut varier. L'adhérence des pistes au substrat polymère est le principal verrou scientifique de cette technique. Ainsi, un décollement des pistes conductrices peut être observé si des contraintes mécaniques importantes sont appliquées accompagnées ou non d'un échauffement local. C'est un point qu'il est possible d'optimiser pour chaque application. Afin d'optimiser l'adhérence des pistes de cuivre, un traitement de surface est nécessaire. Ce traitement de surface peut-être physique ou chimique (comme décrit dans la partie sur la métallisation électroless). Les détails sur ces optimisations et sur la quantification de l'adhérence des pistes conductrices au substrat sont donnés dans [63].

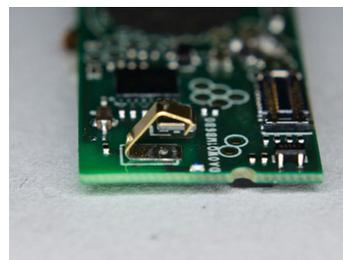
Pour la conception de l'enceinte IRM il a été décidé de ne pas effectuer la connexion à la console IRM directement en sortie du circuit RF afin de maximiser la durabilité du prototype en n'utilisant pas de connecteur SMA directement en sortie de circuit RF. En effet, lorsqu'un câble coaxial est branché sur un connecteur SMA, le couple de torsion que certains câbles peuvent présenter se répercute sur les points de brasage du connecteur SMA aux pistes. Dans certains cas, les points de brasage ou les pistes du circuit rompent. La connexion est donc déportée sur une pièce extérieure appelée sarcophage. La connexion entre le bouchon présenté plus haut et le sarcophage est assurée par des contacteurs électroniques de cartes PCB (Spring Fingers 3-2199250-5, TE Connectivity, Suisse) (voir figure 2.21 pour la solution retenue et figures 2.22a et 2.22b pour des exemples d'utilisation). Grâce au sarcophage pièce, un découplage entre la fonction électronique des pistes et la fonction mécanique du support pourra être réalisé. La conception du sarcophage est présentée dans la suite.



Figure 2.21 : Exemple de contacteurs de type spring fingers



(a) Exemple d'une connexion inter-cartes PCB



(b) Exemple d'intégration d'un contacteur sur PCB.

Figure 2.22 : Connexion électrique par contacteurs à ressorts

La représentation complète du bouchon fonctionnalisé en capteur IRM (figure 2.16) avec ses composants présentés dans le tableau 2.2 et ainsi que les contacteurs visibles figure 2.21 permet de visualiser l'intégration de tous les composants.

### 2.1.4 Sarcophage et banc de fixation

La chambre de culture ainsi que son bouchon fonctionnalisé en capteur IRM doivent être connectés électriquement et mécaniquement à la plateforme d'imagerie comprenant un imageur et une table (voir figure 2.24 et 2.23).

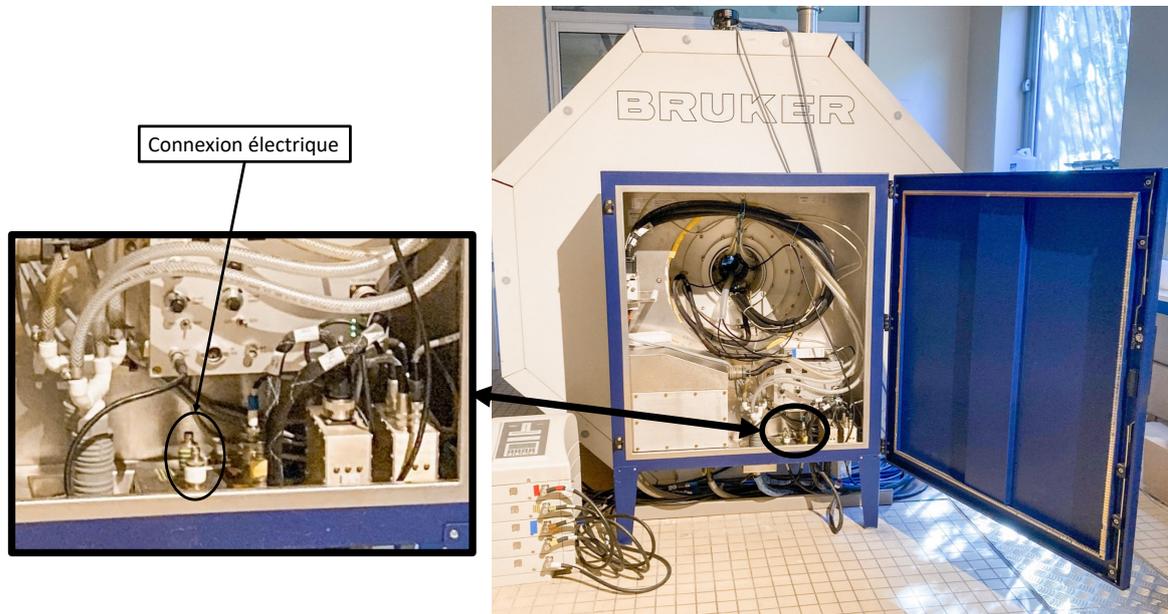


Figure 2.23 : Vue de l'arrière de l'IRM 7T utilisé.

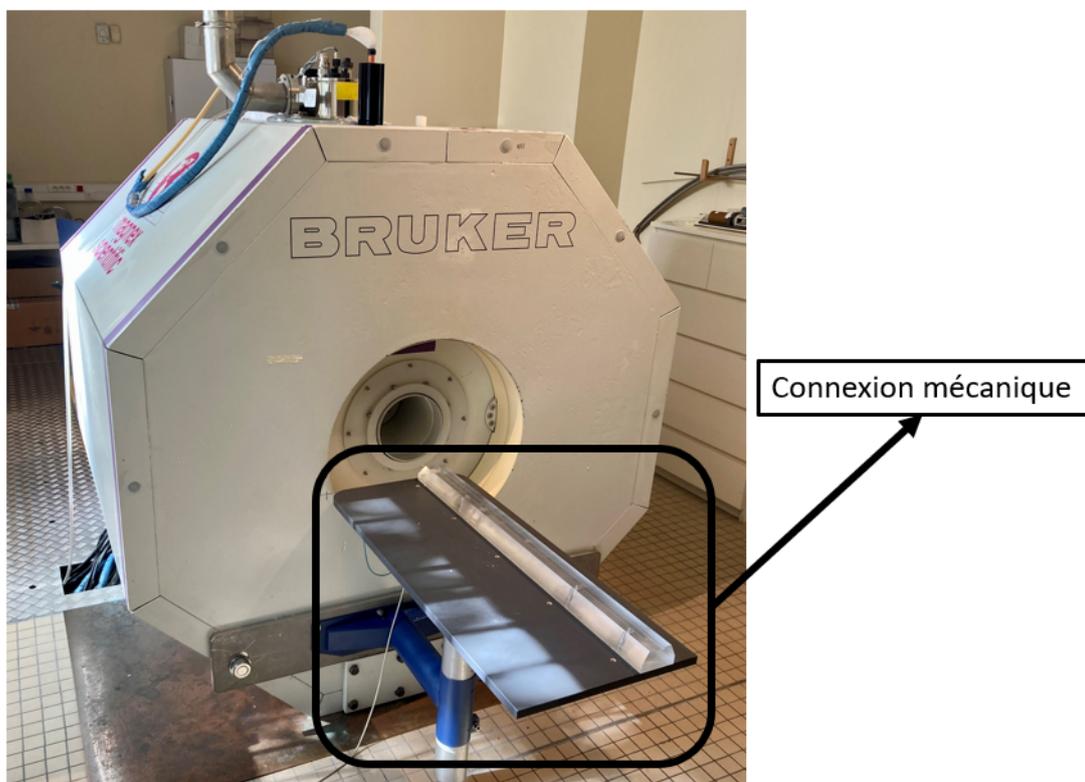


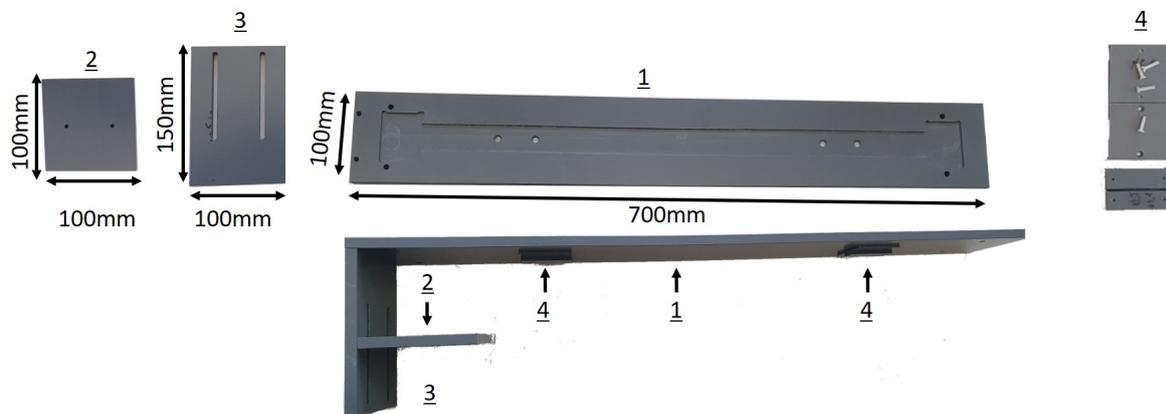
Figure 2.24 : Vue avant de l'IRM 7T utilisé et de sa table

### Banc de fixation expérimental

Nous avons vu que les bobines de gradients sont utilisées pour encoder spatialement l'information en produisant un champ magnétique dépendant de la position et qui vient s'ajouter au  $B_0$  homogène. Le courant qui parcourt ces gradients est de l'ordre de la centaine d'ampères. Les bobines de gradients qui sont parcourues par ces courants et situées dans un champ de 7T subissent donc des forces de Laplace importantes. Les variations d'orientation de courant et donc de forces de Laplace auxquelles sont soumises les bobines de gradient provoquent des vibrations.

Dans un contexte clinique, les manifestations sonores de ces effets sont les plus handicapantes car elles limitent le confort du patient. Dans le contexte préclinique dans lequel ce projet de thèse se place, les vibrations mécaniques auxquelles peuvent être soumis les objets placés à l'intérieur d'un imageur peuvent constituer le facteur limitant d'une acquisition dont le but est d'atteindre une résolution spatiale de l'ordre de la dizaine de microns. En effet, si l'enceinte IRM ainsi que l'échantillon vibrent à une fréquence proche de l'inverse du temps de répétition  $T_R$ , les déplacements de l'échantillon seront codés dans la phase du signal et peuvent aboutir à des artéfacts d'imagerie. Plus généralement, les déplacements de l'échantillon du même ordre de grandeur que la résolution provoquent des artéfacts qui détériorent les caractérisations.

C'est pourquoi la construction d'un banc de fixation mécanique expérimental adapté à la plateforme d'imagerie (figure 2.24) est primordial. L'ensemble des pièces usinées pour les besoins de ce banc de fixation mécanique a été fabriqué à l'atelier de mécanique de l'université Lyon 1 dirigé par Stéphane Martinez.



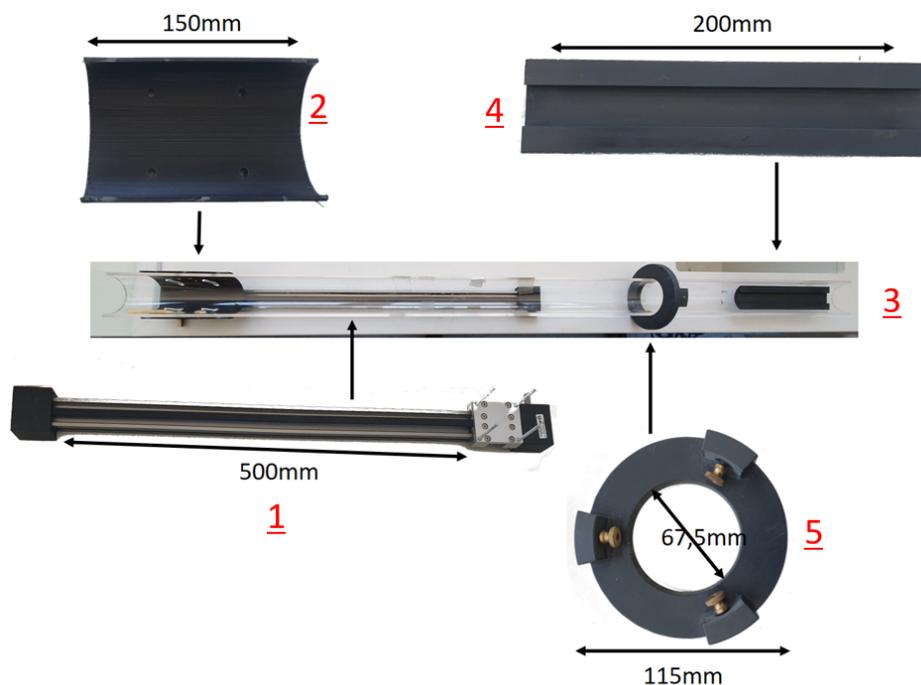
**Figure 2.25 :** *Eléments constituant la fixation du banc à la table de la plateforme d'imagerie (1,2,3,4 sur la partie supérieure) ainsi que le montage final (partie inférieure).*

**Fixation à la table** La conception du banc peut être divisée en deux parties. Une partie est destinée à permettre la fixation à la table. Cette partie est constituée de trois parties réalisées par usinage de pièces en PVC (figure 2.25) :

1. La pièce 1 mesure 700mm de long et 100mm de large. Elle est creusée pour accueillir un rail que l'on décrira dans la suite. Le dessous de cette plaque est équipée de deux parties support en queue d'aronde dont le profil correspond à celui de la table de la plateforme. Ces supports en queue d'aronde se vis à la pièce 1 grâce à deux vis de taille M2 par support.

2. La pièce numéro 2 mesure 100mm de haut et 100mm de large. Elle se dans les deux lumières verticales de la pièce numéro 2 grâce à deux vis en métal de taille M6.
3. La pièce numéro 3 mesure 150mm de haut et 100mm de large. Elle se fixe à la pièce numéro 1 grâce à deux vis en métal de taille M6.
4. Les pièces numéro 4 forment les deux supports en queue d'aronde qui permettent au banc de se fixer à la table visible figure 2.24.

L'ensemble a une forme en "F" conçue pour s'adapter à la table de la plateforme. Un exemple du montage fini est visible figure 2.25 sur la partie inférieure.



**Figure 2.26 :** *Eléments constituant le lit de fixation (gauche) ainsi que le montage final (droite).*

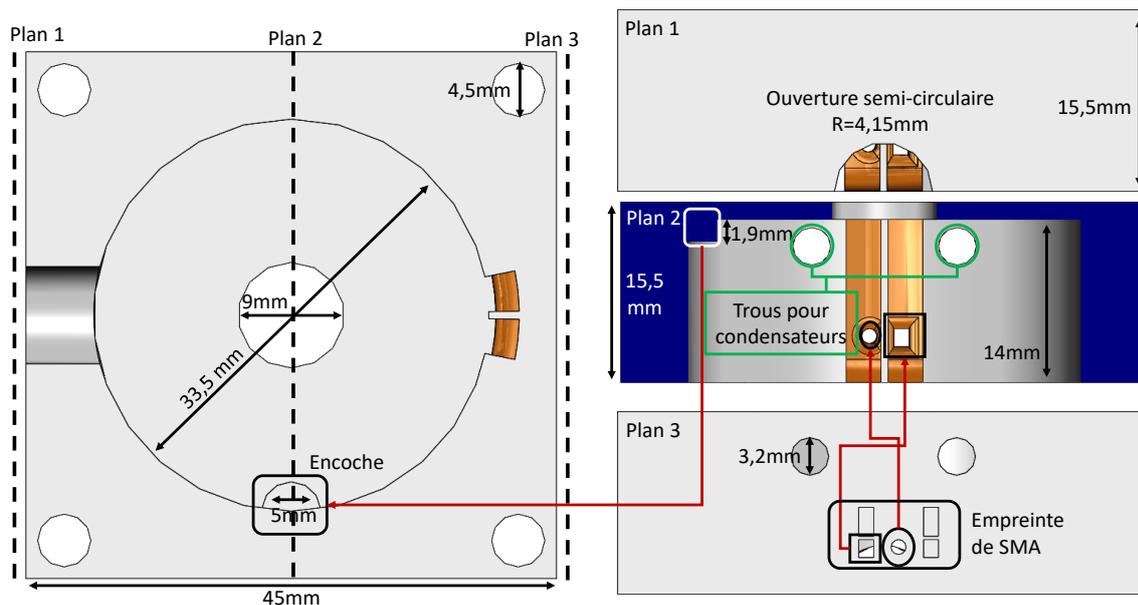
**Lit de fixation** Le lit de fixation (figure 2.26) est réalisé grâce aux pièces suivantes :

1. Un guide linéaire (ZLW-0630B, Igus, France) en aluminium. La course de ce guide est longue de 500mm. Le plateau a une longueur de 60mm et possède 4 trous taraudés pour des vis M4. Ce guide a pour rôle de contrôler la position de l'enceinte IRM sur l'axe horizontal au sein de l'IRM.
2. Un demi-cylindre long de 150mm avec une base carrée imprimé en 3D par méthode DFF. Ce demi-cylindre a pour rôle d'établir un contact mécanique entre le plateau du guide linéaire de forme carrée et le banc demi-cylindrique (pièce 3). Ainsi le banc a une position stable sur le plateau du guide linéaire.
3. Un demi-cylindre long de 1300mm usiné en plexiglas. Ce demi-cylindre a un diamètre extérieur de 68mm et un diamètre intérieur de 60mm. Ce demi-cylindre constitue la pièce principale du lit de fixation que l'on conçoit. Cette pièce accueille l'enceinte IRM et la conduit au centre de l'IRM.

4. Un rail usiné en PVC avec un profil semi-circulaire d'un côté et un profil en queue d'aronde de l'autre. Le rayon de courbure du côté semi-circulaire est 60mm. Le rôle de ce rail est de permettre la connexion mécanique entre l'enceinte IRM dont le fond est plat et le banc en plexiglas dont le profil est circulaire.
5. Un anneau de centrage usiné en PVC équipé de 3 vis en laiton. Cet anneau de centrage a un diamètre extérieur de 120mm (pour un diamètre du tunnel de l'IRM de 128mm). Son diamètre intérieur est de 67.5mm afin de comprimer légèrement le banc en plexiglas qui passe au travers. Le rôle de cet anneau est d'assurer un centrage optimal du banc au sein du tunnel de l'IRM.

### Sarcophage

La connexion électrique de l'enceinte IRM est réalisée par l'intermédiaire du sarcophage. Cette pièce vient recouvrir l'enceinte de culture et son bouchon. Ce sarcophage remplit trois rôles : celui d'assurer la fermeture mécanique de l'enceinte de culture et s'assurer ainsi de son étanchéité en comprimant les joints toriques, celui de permettre une connexion électrique du bouchon fonctionnel à l'IRM et celui de lier mécaniquement l'enceinte de culture au banc de fixation mécanique que nous allons décrire plus tard. Le sarcophage se compose d'une partie inférieure et d'une partie supérieure.



**Figure 2.27 :** *Partie supérieure du sarcophage. Une vue du dessous est visible sur la gauche de la figure. Trois plans (deux plans extérieurs : plans 1 et 3 et un plan médian : plan 2) permettent de souligner différents aspects de conception du sarcophage. Les correspondances tracées en rouge correspondent à l'encoche utilisée pour bloquer la rotation du bouchon de la chambre de culture au sein du sarcophage et aux trous conçus pour accueillir le connecteur SMA. Deux trous permettent l'accès aux condensateurs variables du circuit d'accord/adaptation de l'antenne intégrée au bouchon.*

**Sarcophage supérieur** La partie supérieure du sarcophage (figure 2.27) est celle qui assure la connexion électrique à l'IRM. Elle doit donc permettre de relier le bouchon

fonctionnalisé en capteur IRM et la console IRM. Nous avons déjà vu que le signal radiofréquence en sortie du capteur IRM intégré au bouchon était transmissible par l'intermédiaire de contacteurs à ressorts. La partie supérieure du sarcophage a donc été conçue avec des pistes conductrices permettant le contact électrique avec ces contacteurs. Ce sont sur ces pistes que doivent être soudés un câble coaxial ou un connecteur. Les pistes dessinées parcourent donc toute la hauteur de la pièce pour permettre un contact avec les contacteurs. Un congé est présent au bout de ces pistes pour faciliter l'écoulement des solutions nécessaires à la métallisation des pistes.

Pour améliorer la durabilité de notre dispositif, une configuration avec un connecteur coaxial encastré dans l'épaisseur du sarcophage a été choisie. Il est possible de voir sur la figure 2.23 le connecteur coaxial par lequel le signal radiofréquence doit être transmis à la console de l'IRM. Ce connecteur est de type "Bayonet Neill-Concelman" (BNC). La grande taille des connecteurs BNC compliquait leur intégration dans l'épaisseur du sarcophage. C'est pourquoi un connecteur coaxial SMA (bien plus petit qu'un BNC) et un câble coaxial SMA-BNC (8259 RG58A/U, Belden, USA) sont utilisés pour relier l'enceinte IRM située au milieu du tunnel de l'IRM et la console située à l'arrière de l'IRM. Une empreinte de connecteur SMA bord de carte a donc été dessinée sur la face extérieure de la pièce de sarcophage. Ensuite, une interconnexion avec les pistes conductrices a été réalisée par l'intermédiaire d'un trou traversant. Cette interconnexion permet donc à un connecteur SMA assemblé sur l'extérieur du sarcophage d'être connecté aux pistes conductrices et donc au bouchon via des contacteurs à ressorts (figure 2.28).

Deux trous utilisés pour régler les deux condensateurs variables présents sur le bouchon sont visibles sur un des côtés de la partie supérieure du sarcophage. Un troisième trou est visible sur le dessus de la pièce, il est aligné avec le trou du bouchon et permet donc de vérifier le positionnement de l'échantillon une fois que le sarcophage est en place autour de l'enceinte IRM.

Une encoche semi-circulaire de rayon  $2.5\text{mm}$  et de  $1.9\text{mm}$  de haut est visible dans l'intérieur de la pièce. Cette encoche sert deux buts : empêcher la rotation du bouchon fonctionnalisé et servir de point de contact pour appliquer la contrainte mécanique orthogonale au plan du bouchon permettant d'obtenir l'étanchéité de l'enceinte par pression sur les joints toriques.

Une ouverture semi-circulaire de rayon  $4.15\text{mm}$  est réalisée sur un des côtés du sarcophage pour mettre le passage du circuit fluide de l'enceinte.

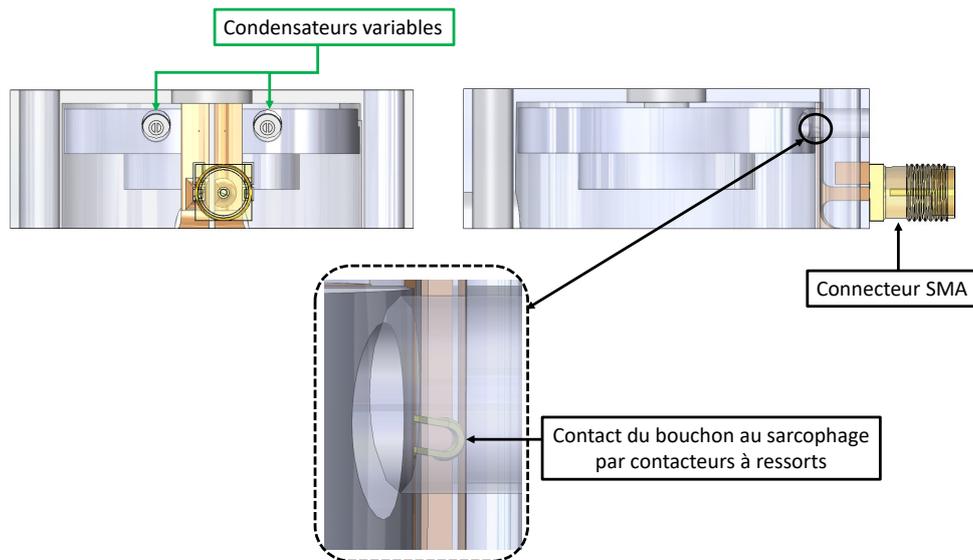


Figure 2.28 : Vues en transparence de l'intégration du bouchon de la chambre de culture au sein du sarcophage supérieur. Les condensateurs variables ainsi que le connecteur SMA apparaissent. Un zoom permet d'illustrer le contact électrique assuré entre le bouchon et le sarcophage via les contacteurs à ressorts. Le désalignement entre les condensateurs variables et les trous correspondent à une marge prise pour assurer l'étanchéité de l'enceinte IRM. Ce point est expliqué plus en détail dans la suite.

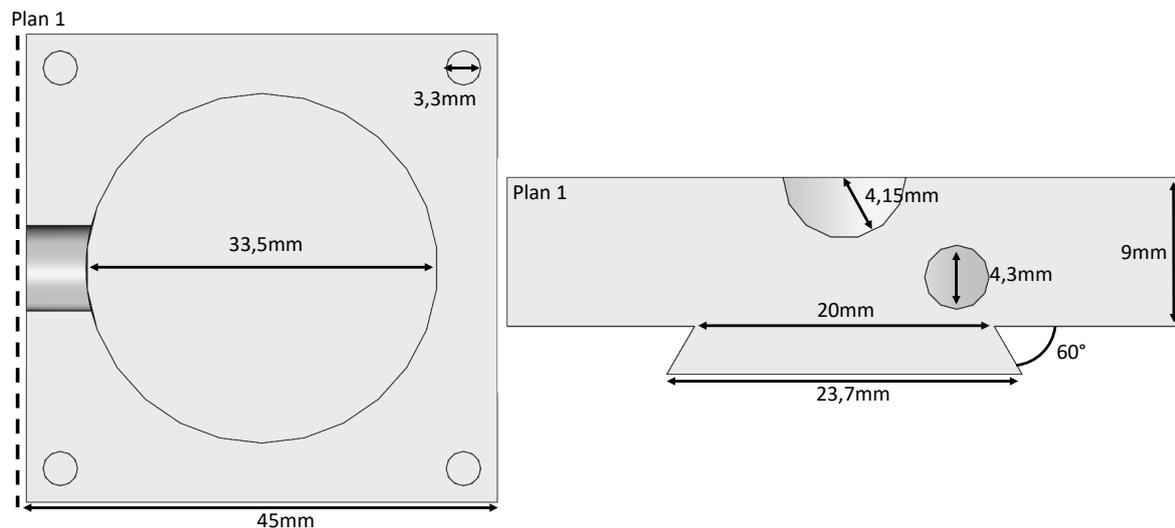


Figure 2.29 : Vue 3D du sarcophage inférieur. Une vue du dessus est visible sur la gauche de la figure. La figure de droite correspond au plan 1 décrit sur la partie gauche de la figure.

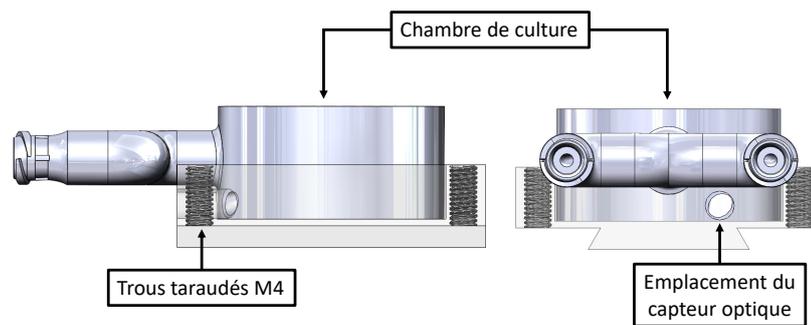
**Sarcophage inférieur** La pièce inférieure du sarcophage (figure 2.29) permet quant à elle de fixer l'enceinte IRM (figure 2.30). En effet elle accueille l'enceinte et permet de

relier l'enceinte IRM au banc de fixation mécanique (figure 2.26) conçu pour se greffer à la plateforme visible figure 2.24. Cette pièce est donc munie d'une queue d'arronde pour permettre son intégration sur le rail en PVC.

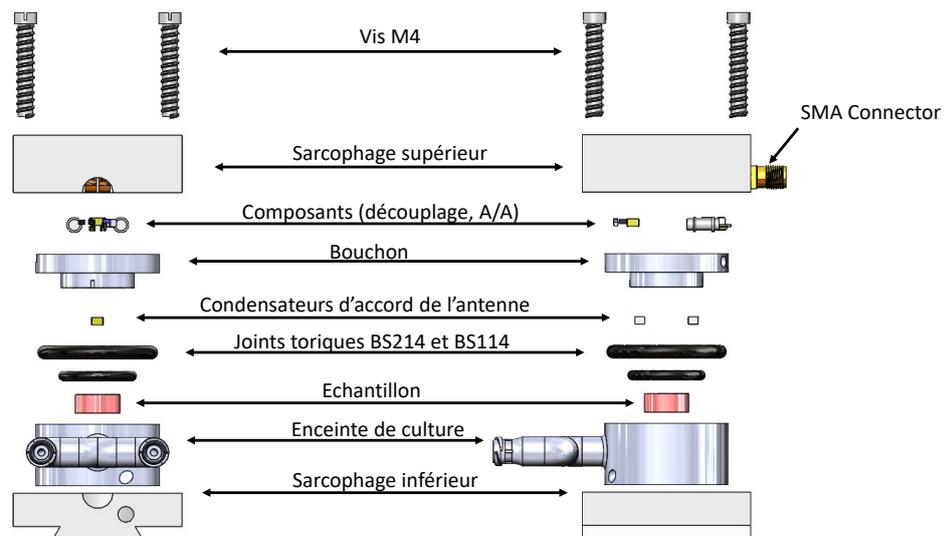
Le sarcophage supérieur est fixé à la partie inférieure à l'aide de 4 vis M4 en nylon. Des trous taraudés M4 sont donc nécessaires (figure 2.30).

Le sarcophage inférieur est crucial pour l'enceinte IRM en général car toute intégration de fonction supplémentaire (capteurs de pH,  $pO_2$ , actionneur mécanique etc...) nécessitera une modification et possiblement une métallisation. Dans le cas de l'intégration d'un capteur optique de pH, un trou de  $4.3mm$  prévu pour permettre le passage d'une fibre optique est visible sur la figure 2.29, son intégration avec la chambre de culture est présenté figure 2.30.

La même ouverture semi-circulaire de rayon  $4.15mm$  que dans la partie supérieure du sarcophage est réalisée ici dans le même but, celui de permettre le passage du circuit microfluidique de la chambre de culture.



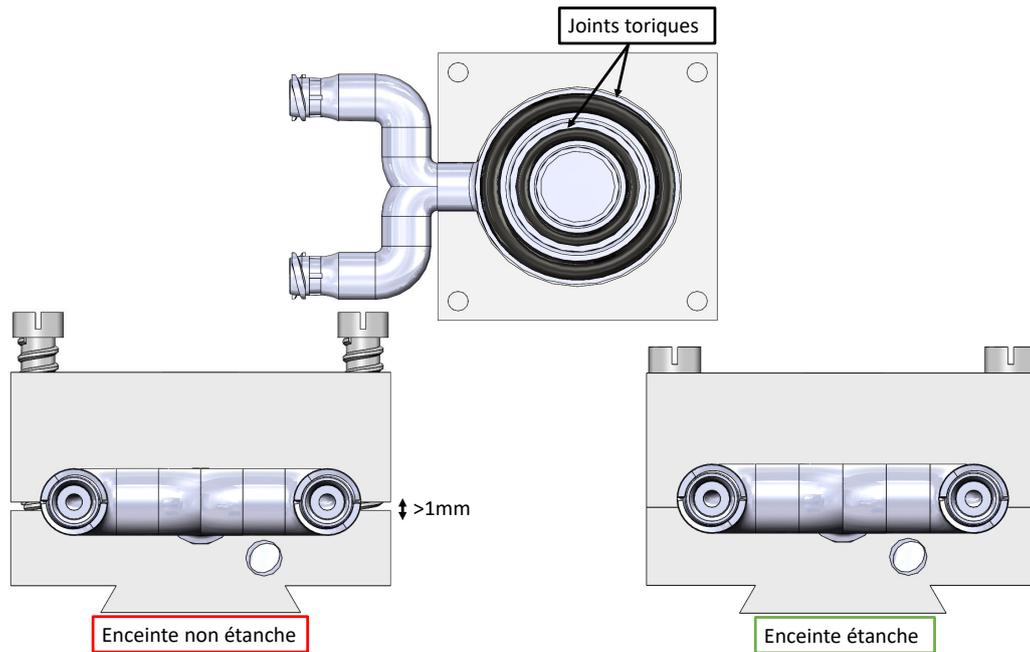
**Figure 2.30 :** *Vues en transparence de l'intégration de la chambre de culture au sein du sarcophage inférieur. Les trous taraudés M4 ainsi que l'emplacement pour un capteur optique (dont l'intégration sera présentée plus tard) sont présentés.*



**Figure 2.31 :** *Vues éclatées de l'enceinte IRM au complet : Sarcophage + enceinte de culture + bouchon capteur IRM. La vue éclatée de gauche correspond à la vue de face de l'enceinte IRM tandis que la vue éclatée de droite correspond à la vue de côté de l'enceinte IRM.*

**Vue d'ensemble** Une vue éclatée de l'enceinte IRM complète assemblée est visible [2.31](#). Les principaux éléments décrits précédemment sont présents sur cette vue. Par ailleurs, un dernier aspect important de la conception de l'enceinte IRM est présenté ci-dessous : l'étanchéité de l'enceinte IRM vis à vis du milieu de culture circulant dans la chambre de culture figure [2.32](#). Cette étanchéité assure que le milieu de culture reste bien confiné à l'intérieur de la chambre et ne coule pas dans le reste de l'enceinte IRM (plus particulièrement sur les pistes de connexion entre l'antenne et le sarcophage) :

Sur la gauche on peut voir une vue de face de l'enceinte IRM une fois assemblée. Sur cette vue, un écart de 1mm est visible entre les parties supérieure et inférieure du sarcophage. Solidworks (dans la version utilisée au laboratoire) ne gère pas les collisions. Lorsqu'une rigole a un diamètre plus petit que le joint torique qu'elle accueille, le logiciel ne gère pas la collision entre la rigole et le joint et donc ne génère pas la déformation du joint due à sa compression radiale. L'écart de 1mm visible est donc sous-estimé par rapport à la réalité. Cet écart est ce qui permet aux joints d'assurer l'étanchéité l'ensemble de l'enceinte. En effet, sans visser les vis M4, les joints sont à l'équilibre dans une forme proche d'un toroïde et un écart supérieur à 1mm sépare les deux parties du sarcophage. Dans cet état, l'enceinte IRM n'est pas étanche car les joints ne sont pas utilisés en compression. Dès lors que l'on commence à visser les 4 vis M4 (et donc à refermer l'enceinte IRM), le sarcophage supérieur fait pression sur le bouchon de la chambre de culture (via l'encoche) qui lui-même fait pression sur les joints toriques dans leurs rigoles. Ainsi dans ce montage, la distance entre les deux parties du sarcophage permet de se faire une idée de la pression appliquée sur les joints toriques et donc sur l'étanchéité de l'ensemble de l'enceinte IRM.



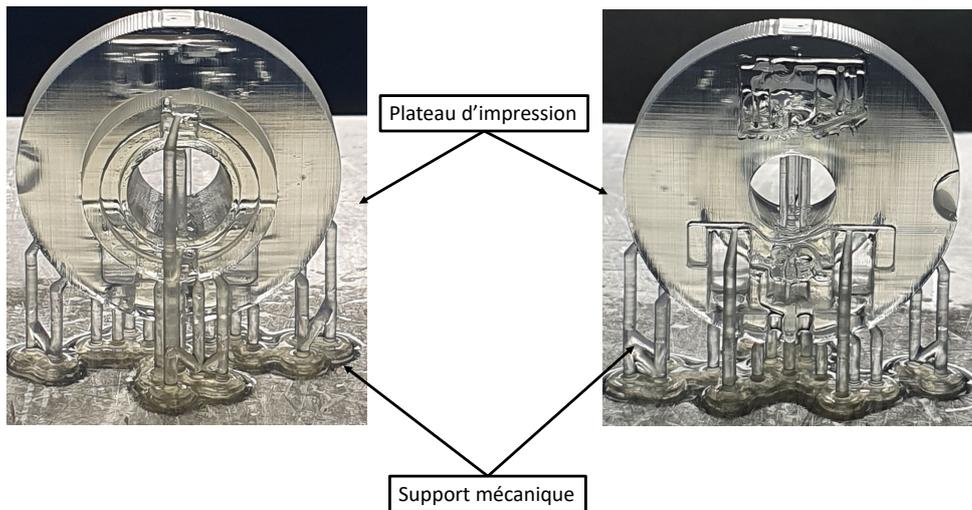
**Figure 2.32 :** *Illustration du mécanisme permettant l'étanchéité de l'enceinte. La partie supérieure de la figure illustre le positionnement des joints toriques dans leurs rigoles respectives. A l'état initial non vissé (partie inférieure gauche), l'écart entre sarcophage inférieur et sarcophage supérieur est supérieur à 1mm et l'enceinte n'est pas étanche. A l'état final vissé (partie inférieure droite), les deux parties du sarcophages sont quasiment au contact l'une de l'autre ce qui permet l'étanchéité de l'enceinte IRM via la compression des joints toriques dans leurs rigoles.*

## 2.2 Réalisation de l'enceinte de caractérisation IRM

Dans cette partie nous allons détailler les étapes de réalisation de l'enceinte IRM.

### 2.2.1 Impression 3D

Les fichiers réalisés sous Solidworks sont transmis sous format STL (pour **ST**éréo**L**ithographie) à l'imprimante 3D. Le logiciel PreForm (Formlabs, Somerville, USA) permet de contrôler les paramètres d'impression ainsi que le positionnement des pièces à imprimer. Les pièces comportant des pistes à métalliser sont orientées de sorte que les picots de supports mécanique se retrouvent le moins possible sur ces pistes (voir figure 2.33).



**Figure 2.33 :** *Exemple d'un bouchon d'enceinte de culture imprimé grâce à une imprimante par stéréolithographie.*

En effet, la présence de supports même s'ils sont retirés à la fin de l'impression a un effet indésirable sur l'état de surface. La rugosité est élevée autour des points de support. (voir figure 2.34).



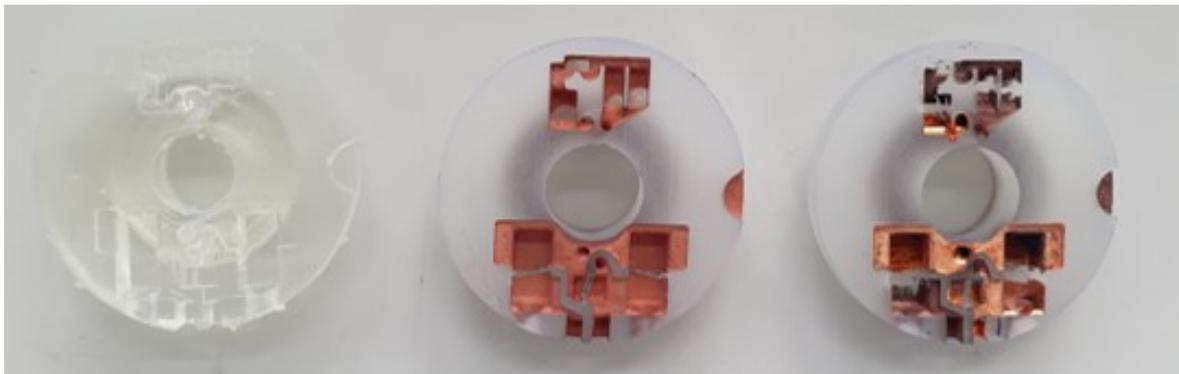
**Figure 2.34 :** *Exemple de la surface inférieure de la chambre de culture sur laquelle on voit les restes de supports mécaniques nécessaires à l'impression. Des imperfections sont visibles à la fois sur le dessous de la chambre interne de culture mais aussi sur le dessous du circuit microfluidique (sur la droite de la photo).*

Les résidus de support constituent des excroissances en surface des pièces imprimées tandis qu'autour de ces pics se trouvent parfois des crevasses avec moins de résine. Pour

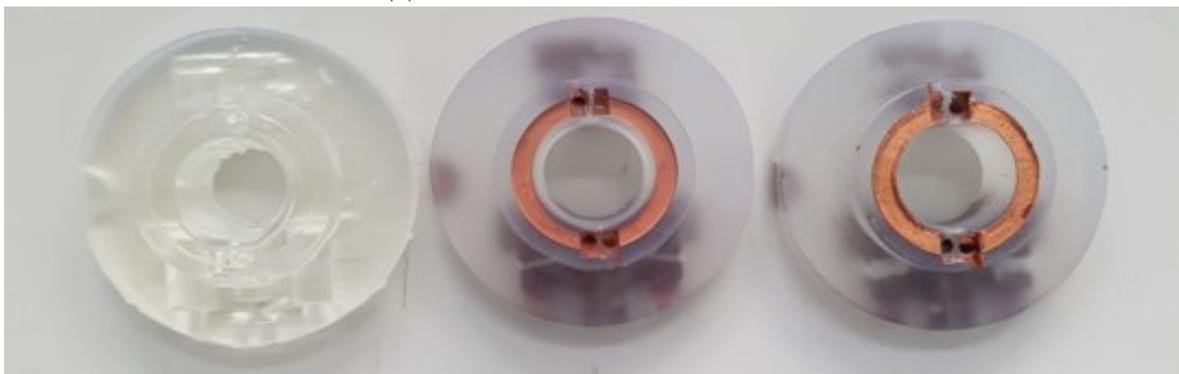
conserver le dessin des pistes le plus proche possible des pistes conçues en CAO, il est préférable d'éviter de faire reposer les supports d'impression aux endroits où les pistes seront métallisées. Les dimensions des pièces telles que spécifiées sur Solidworks et une fois imprimées peuvent différer de plusieurs centaines de microns, c'est pourquoi, après avoir nettoyées les pièces de la résine résiduelle non réticulée et retiré les supports, un test d'assemblage des différentes pièces imprimées est réalisé avant métallisation. Si cet assemblage est trop difficile, un ponçage des pièces est réalisé jusqu'à ce que les pièces soient ajustées.

### 2.2.2 Métallisation

Une fois les pièces correctement ajustées en taille, nettoyées, séparées de leur support et post-traitées dans un four à UV pour finaliser la réticulation, les pièces sont métallisées par voie chimique selon le procédé décrit dans [63], en cours de soumission). Ce procédé comprend une métallisation electroless ainsi qu'une électrodéposition permettant d'atteindre une épaisseur totale de cuivre de l'ordre de 30-40  $\mu m$  (mesuré par fluorescence X). Un aperçu de l'aspect des pièces à chaque étape est donné figure 2.35



(a) *Vue du dessus des bouchons*



(b) *Vue du dessous des bouchons*

**Figure 2.35 :** Photographies des bouchons de la chambre de culture au cours des différentes étapes du processus de métallisation. Un bouchon sortant de l'impression 3D (à gauche) est ensuite métallisé par procédé electroless (au milieu) avant de faire croître l'épaisseur de la couche métallique par électrodéposition (à droite)

### 2.2.3 Report des composants discrets

Comme mentionné en début de ce chapitre, la résine haute température choisie nous permet de braser les composants de l'enceinte IRM. Les composants ont été soudés sur les pistes de cuivre à l'aide d'un fer à soudé porté à 300°C et de l'étain sans utilisation de flux. Le résultat de cette fonctionnalisation apparaît figure 2.36. Pour protéger le circuit de l'antenne du milieu de culture circulant dans la chambre interne de culture, une vitre en polycarbonate a été collée aux pistes à l'aide de résine haute température. Une faible quantité de résine liquide a été versée à la surface de l'antenne jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'espace entre l'antenne et la vitre posée dessus. Puis l'ensemble a été mis dans le four à UV pour une réticulation courte permettant la solidification de la jonction entre l'antenne et la vitre.

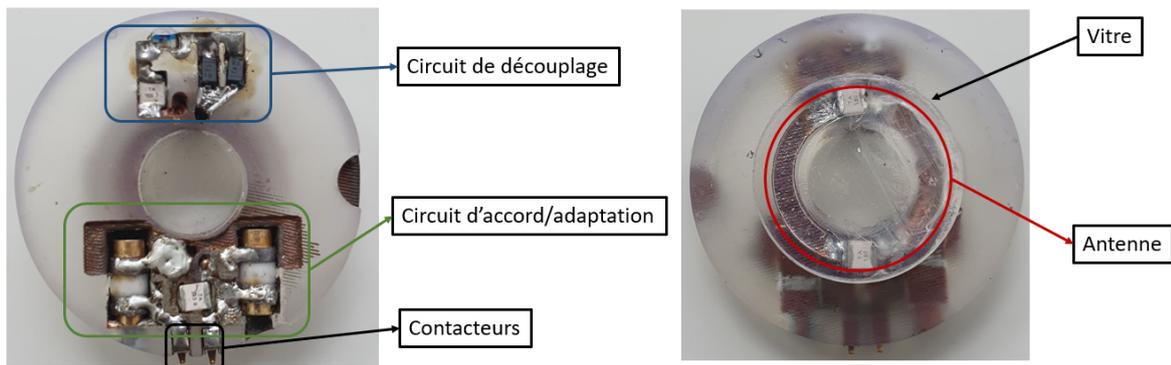


Figure 2.36 : Photographies de la face supérieure et inférieure du bouchon fonctionnalisé. Les fonctions radiofréquences décrites ci-dessus sont encadrées.

La partie supérieure du sarcophage a été métallisée puis le connecteur SMA y a été inséré puis brasé contre les pistes conductrices (figure 2.37).

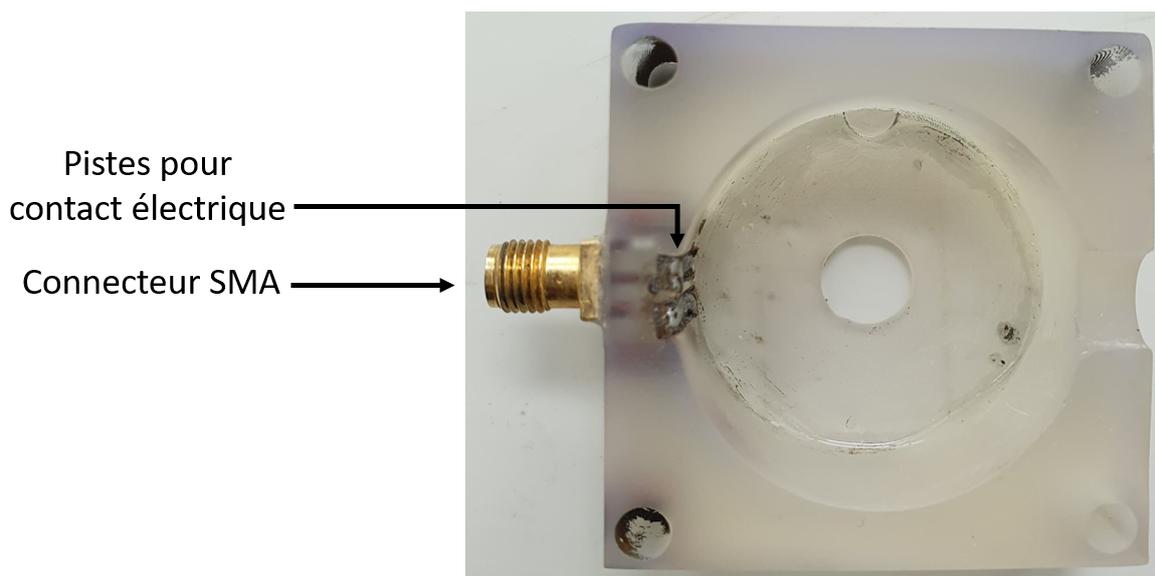
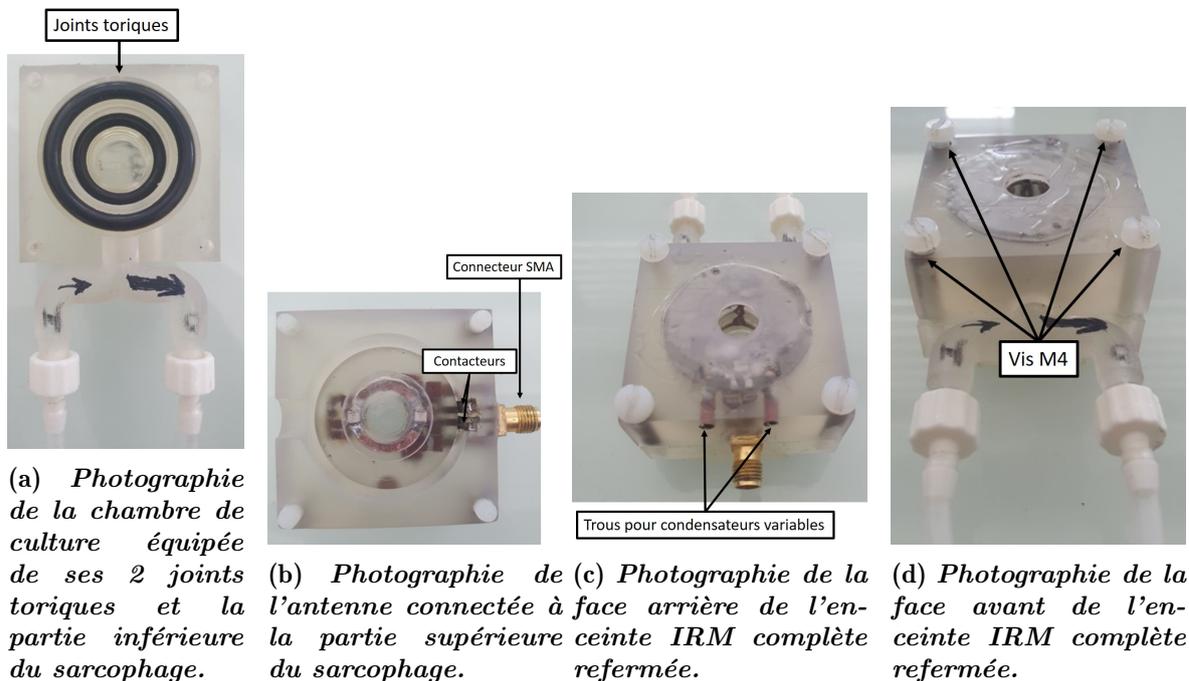


Figure 2.37 : Photographie de la partie supérieure du sarcophage. Le connecteur SMA ainsi que les pistes qui permettent sa connexion à l'antenne apparaissent.

L'ensemble des pièces composant l'enceinte IRM s'assemblent de la façon suivante (figure 2.38) : la chambre de culture s'insère dans la partie inférieure du sarcophage,

le bouchon de la chambre de culture s'insère dans la partie supérieure du sarcophage avec une connexion à l'IRM assurée par les contacteurs RF au contact des pistes du sarcophage. Les vis maintiennent les deux parties du sarcophage.



**Figure 2.38 :** Photographies de l'assemblage de l'enceinte IRM. Les pièces visibles sont les deux parties du sarcophage, l'antenne et la chambre de culture équipée d'embouts leur lock.

### 2.3 Caractérisation numérique : Simulation électromagnétique du capteur

Les méthodes plastroniques permettent des géométries complexes jusque là inaccessibles aux méthodes de fabrication conventionnelles. L'impact de ces géométries quant à la qualité des capteurs reste à caractériser. Dans les prochains paragraphes, nous présenterons les résultats obtenus grâce à la simulation numérique du capteur IRM. Cette caractérisation numérique est réalisée à l'aide de CST Microwave Studio (Simulia, Dassault Systèmes, Velizy, France). Un outil de co-simulation est intégré à CST Microwave Studio qui permet via la fonction "AC Combine" de mener les simulations électromagnétiques des capteurs IRM selon la méthode décrite par [64] et implémentée sur un cas concret par [65]. Cette méthode consiste à d'abord calculer la matrice S de l'antenne simulée en remplaçant les composants discrets par des ports discrets de  $50 \Omega$ . Parallèlement, les ports sont utilisés tour à tour pour calculer les champs électromagnétiques créés par chaque port. Dans un second temps, les valeurs des composants discrets peuvent être intégrés à la simulation via l'outil de co-simulation. Ces valeurs permettent d'accorder en fréquence et adapter en impédance l'antenne simulée. Les valeurs de composants permettent de mettre à jour la matrice S calculée ainsi que le champ électromagnétique général résultant de la combinaison des champs des différents ports. Cette méthode est résumée dans la figure 1 du travail de Kozlov et al. [64].

### 2.3.1 Paramètres de modélisation

A la section, 1.2.2 nous avons évoqués les paramètres les plus importants d'une modélisation par éléments finis. Voyons quels paramètres de réglage de la simulation ont été choisis pour l'ensemble des simulations électromagnétiques de l'enceinte IRM.

#### Choix du solveur

L'antenne est un circuit résonant qui ne fonctionne dans l'IRM qu'à la fréquence de Larmor soit 300.28 MHz à 7 T. Comme expliqué dans la section 1.2.2, le solveur le plus adapté pour l'étude d'une antenne à une fréquence donnée est le solveur fréquentiel, la méthode de balayage fréquentiel de ce solveur étant suffisante pour déterminer la matrice S du circuit sur des plages de fréquences de plusieurs dizaines de MHz autour de 300 MHz. Compte tenu de la taille de l'antenne (12mm de diamètre) comparée à la longueur d'onde à 300 MHz (de l'ordre du mètre), nous concentrons notre étude sur la caractérisation de l'antenne en régime permanent.

#### Critère de convergence

Le résidu  $r$  est choisi pour permettre le meilleur compromis entre temps et précision. Une rapide étude de l'influence de ce paramètre sur les résultats d'une simulation d'une antenne simple a permis de conclure qu'une réduction d'un facteur 10 de ce résidu n'a pas d'effet notable (de l'ordre du pourcent) sur les valeurs de facteur de qualité obtenus et a logiquement fait croître le temps de simulation. La valeur par défaut du logiciel CST MWS de 0.0001 est donc maintenue.

#### Maillage

Le maillage choisi est le maillage tétraédral pour sa capacité à mailler les géométries complexes (formes, spirales etc...) que l'on va retrouver particulièrement au niveau des interconnexions du capteur IRM. De plus, le maillage est amélioré grâce à l'option "affinement adaptatif du maillage" de CST Microwave Studio. Cette technologie a pour but d'améliorer localement le maillage pour améliorer la précision de la simulation. Pour y arriver, CST MWS utilise un critère de convergence spécifique. Ce critère est calculé par la différence entre les matrices S calculées pour deux itérations successives de l'algorithme d'affinement. De plus CST est capable d'évaluer localement la contribution d'une zone du maillage à cette différence entre matrices S. Si cette différence semble converger vers une valeur inférieure au critère défini, alors le maillage est optimal, sinon le maillage est affiné dans les zones qui contribuent le plus à cet écart. La valeur par défaut est fixée à 0.02.

#### Conditions aux limites et excitations

Aucun plan ou axe de symétrie n'existe pour la géométrie du capteur IRM. Des conditions aux limites ouvertes sont appliquées aux frontières d'un domaine de simulation s'étendant 50mm autour du capteur IRM complet. Dans l'outil de cosimulation, la puissance du signal d'entrée utilisé pour simuler le champ électromagnétique observé est fixée à 1W.

### 2.3.2 Caractérisation préliminaire des interconnexions

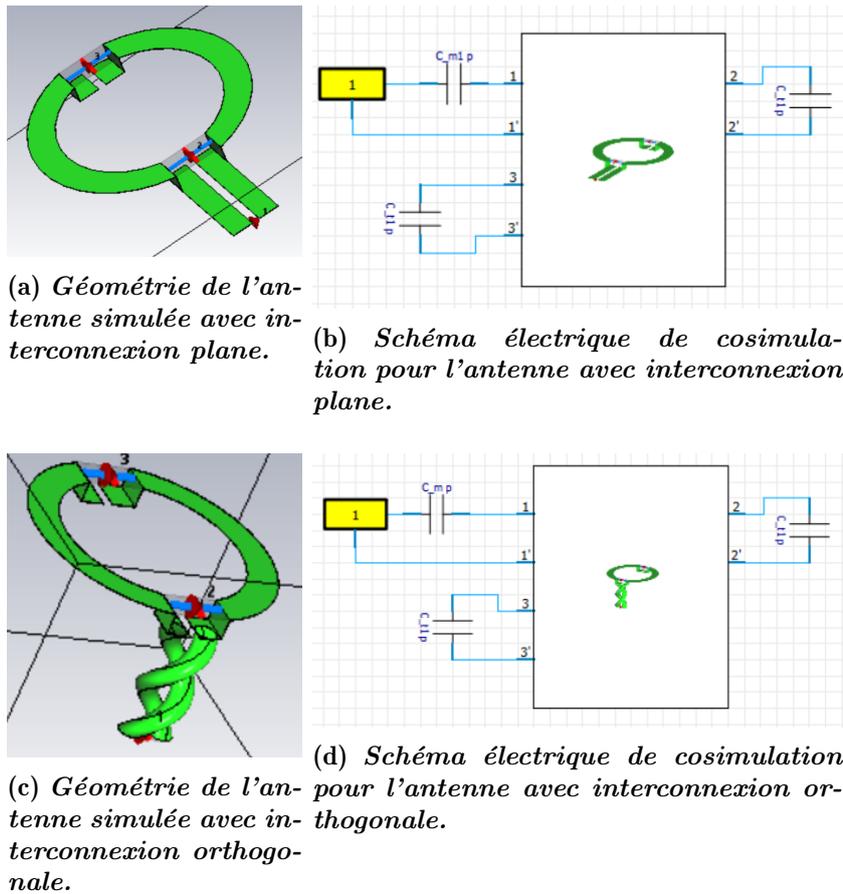
La présence d'interconnexions de taille non-négligeable devant les dimensions du circuit, dans un substrat non conventionnel (voir paragraphe 2.1.3) est une spécificité de ce projet de thèse. Ce choix de conception vient de la volonté de maintenir une enceinte IRM compacte. Ce type d'interconnexion étant une nouveauté dans le domaine des capteur IRM, il convient de les caractériser numériquement afin d'évaluer leur influence sur les performances du capteur IRM. Une première caractérisation préliminaire a été menée pour caractériser l'influence de la troisième dimension des interconnexions.

- **Interconnexions orthogonales** En effet, traditionnellement en instrumentation IRM, la liaison électrique entre les différentes fonctions radiofréquences du capteur est réalisée à l'aide de pistes conductrices situées **dans le plan de l'antenne**. L'effet des pistes d'interconnexions orthogonales au plan de l'antenne doit donc être évalué.
- **La forme des interconnexions.** Nous avons présenté les deux formes d'interconnexions explorées au cours de cette thèse. Les interconnexions torsadées étant apparues chronologiquement après les interconnexions droites (figure 2.18). Nous présenterons les caractérisations qui ont mené à ce choix.

#### La troisième dimension des interconnexions

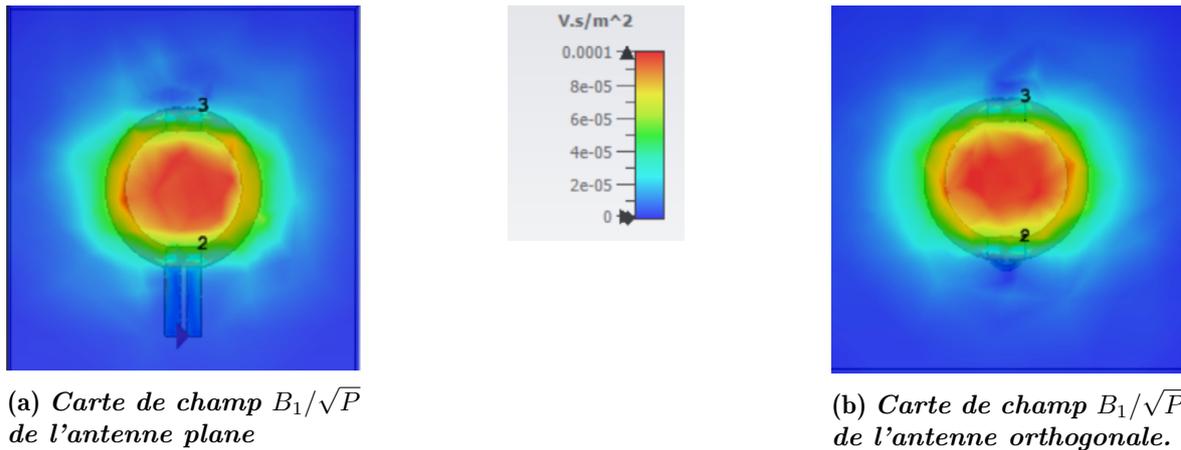
Nous avons comparé deux antennes circulaires de même diamètre avec pour l'une des interconnexions droites dans le prolongement des pistes et l'autre des interconnexions torsadées orthogonales au plan de l'antenne. L'accord et l'adaptation des deux antennes sont réalisés de la même manière (figure 2.39). Pour ne pas biaiser la comparaison, les interconnexions planes et orthogonales ont la même longueur. Le circuit de découplage n'étant pas nécessaire pour la comparaison, il n'a pas été inclus dans ces simulations. Pour ces simulations, nous n'introduisons pas de substrat et l'environnement est constitué d'air. Par souci de simplicité, nous appellerons dans la suite "antenne orthogonale" l'antenne aux interconnexions orthogonales au plan de l'antenne.

Les valeurs des composants sont choisies pour obtenir le meilleur accord/adaptation possible à 297.2 MHz. Les schémas électroniques équivalents sont visibles figure 2.39. On constate la proximité des valeurs des composants entre les géométries. Cela laisse penser que les effets capacitifs/inductifs parasites causés par les interconnexions sont comparables.



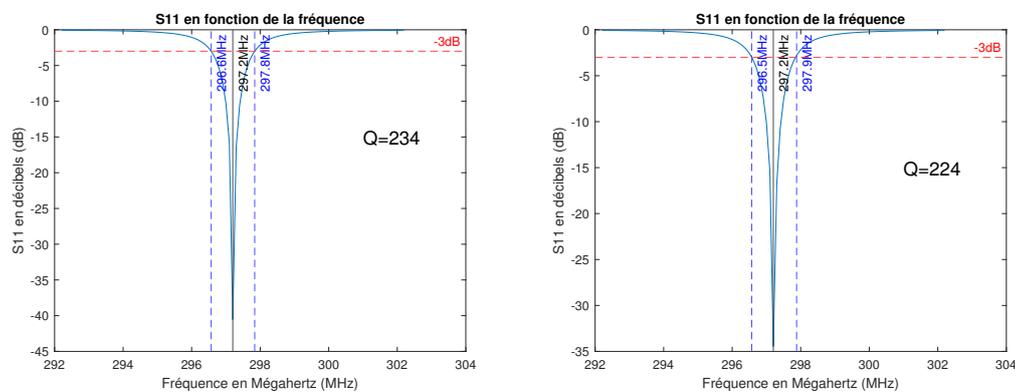
**Figure 2.39 :** Géométries 3D et schéma électrique des deux antennes utilisés dans la simulation. Caractéristiques des deux simulations utilisées pour caractériser les deux types d'interconnexions. Vues de côté des deux différentes géométries utilisées pour évaluer l'impact d'interconnexions verticales sur les performances d'une antenne IRM. En (a)(b), l'antenne aux interconnexions planes. En (c)(d) l'antenne orthogonale. Les chiffres 1, 2 et 3 représentent les ports discrets utilisés pendant la simulation. Les ports 2 et 3 correspondent aux condensateurs d'accord tandis que le port 1 correspond au condensateur d'adaptation et la connexion au terminal pour évaluation du  $S_{11}$ . En (b) et (d) Le carré jaune numéroté "1" correspond à la console IRM. Les antennes sont plongées dans un milieu constitué d'air.

Les cartes de champ  $B_1/\sqrt{P}$  résultant des simulations et cosimulations des deux géométries apparaissent figure 2.40. Le plan de référence choisi pour comparer les deux cartes de champ a été choisi à 4mm au dessus de l'antenne. Cette valeur de 4mm correspond au milieu de la chambre interne de culture de l'enceinte qui est haute de 8mm. Il n'y a pas de différence d'homogénéité nette entre les deux géométries comparées. Ces deux géométries ont une carte de champ  $B_1$  similaire. Les inhomogénéités causées par les interconnexions orthogonales se retrouvent dans les plans qui coupent ces interconnexions mais ceux-ci sont situés hors de l'endroit où l'échantillon est placé dans le montage avec l'enceinte IRM.



**Figure 2.40 :** Cartes de champ  $B_1/\sqrt{P}$  produites par les deux géométries comparées ici. Le plan visible ici est situé à 4mm au dessus de l'antenne, ce qui correspond au milieu de la chambre interne de culture haute de 8mm. On constate l'homogénéité du champ  $B_1$  au centre de l'antenne pour les deux géométries.

Enfin, pour compléter la comparaison, les facteurs de qualité des deux géométries ont été calculés (figures 2.41a et 2.41b) à l'aide de la formule  $Q = \frac{f_0}{\Delta_{-3dB,f}}$ . Les facteurs de qualités obtenus sont  $Q=234$  pour l'antenne plane et  $Q=223.6$  pour l'antenne orthogonale. La diminution de moins de 5% de facteur de qualité peut s'expliquer par des effets capacitifs indésirables plus importants dans le cadre d'interconnexions en trois dimensions du fait de la plus grande surface de conducteurs en regard.



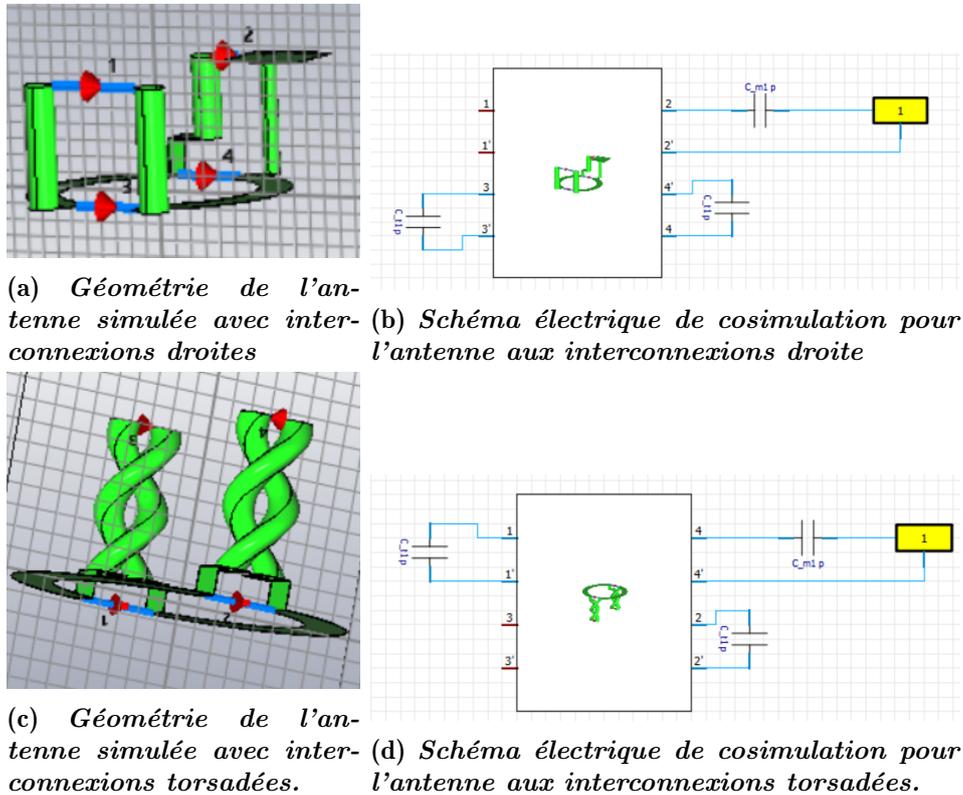
**Figure 2.41 :** Comparaison des coefficients de réflexion  $S_{11}$  pour les interconnexions planes et torsadées

### Influence de la forme des interconnexions orthogonales

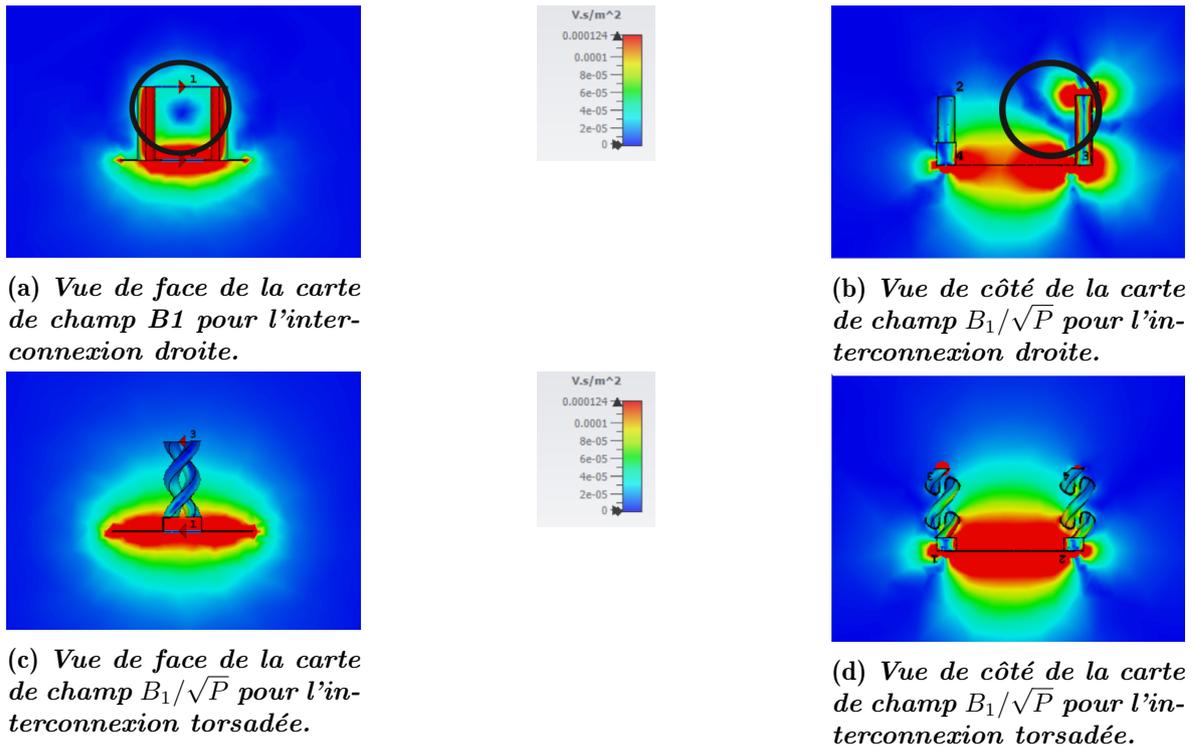
Deux géométries pour les interconnexions orthogonales ont été présentées figure 2.18. Pour comparer ces deux solutions, nous avons simulé deux circuits comprenant chacun deux paires d'interconnexions. Chacun des deux circuits a des pistes de cuivre d'épaisseur  $35 \mu\text{m}$ . Aucun de ces deux circuits ne comportent de circuit de découplage, cependant les interconnexions reliant l'antenne au circuit de découplage sont inclus

dans la simulation. Au sein de l'outil de co-simulation, les ports correspondant au circuit de découplage sont laissés ouverts, ce qui correspond à la situation idéale en phase de réception où le circuit de découplage est un ouvert. L'environnement des antennes est constitué d'air. Les géométries des deux antennes simulées ainsi que les circuits de cosimulations sont données à la figure 2.42.

La figure 2.43 regroupe les cartes de champs B1 simulées.



**Figure 2.42 :** Caractéristiques des deux simulations utilisées pour caractériser les deux types d'interconnexions. Vues de côté des deux différentes géométries utilisées pour évaluer l'influence d'interconnexions verticales sur l'homogénéité du champ magnétique émis par une antenne IRM. En (a)(b), l'antenne aux interconnexions droites. En (c)(d), l'antenne aux interconnexions torsadées. Les chiffres 1, 2, 3 et 4 représentent les ports discrets utilisés pendant la simulation. Pour la simulation aux interconnexions droites les ports 3 et 4 correspondent aux condensateurs d'accord et le port 1 correspond au condensateur d'adaptation et la connexion au terminal. Pour la simulation aux interconnexions torsadées, ce sont les ports 1 et 2 correspondent aux condensateurs d'accord et le port 4 correspond au condensateur d'adaptation et la connexion au terminal. Les antennes sont plongées dans un milieu constitué d'air. En (b) et (d) Le carré jaune numéroté "1" correspond à la console IRM. Les antennes sont plongées dans un milieu constitué d'air.



**Figure 2.43 :** Cartes de champ  $B_1/\sqrt{P}$  pour les deux antennes simulées pour caractériser l'impact de la forme des interconnexions verticales sur l'homogénéité du champ  $B_1$ . Les cercles noirs correspondent aux zones d'annulations du champ.

On aperçoit une annulation du champ  $B_1$  sur une zone située au milieu des interconnexions droites. Ces annulations de champ, si elles se trouvent près du champ de vue d'acquisitions IRM peuvent causer un artéfact. L'usage d'interconnexions torsadées supprime cet effet d'annulation et permet donc d'envisager des géométries où le champ de vue ne serait pas limité par l'apparition d'artéfacts.

## Conclusion

Cette série de caractérisations numériques préliminaires ont permis d'évaluer la dégradation des performances de l'enceinte IRM en fonction de la forme des interconnexions. Ces caractérisations ont permis de valider le choix d'interconnexions torsadées et orthogonales au plan de l'antenne.

## 2.3.3 Caractérisation numérique finale de l'enceinte IRM complète

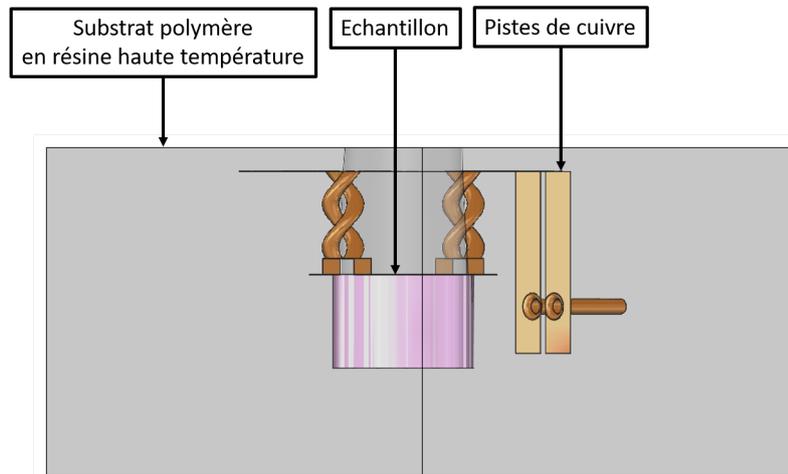
### Modèle de l'enceinte IRM

Le modèle géométrique complet de l'enceinte IRM comprend trois aspects principaux : les pistes, le substrat, l'échantillon (figure 2.44) :

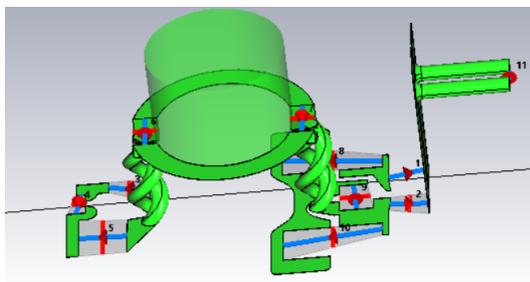
- Les pistes sont en cuivre pur épais de  $35\mu\text{m}$ .
- Le substrat est en résine Haute Température. Un autre doctorant du laboratoire, Xuan Linh Viêt a caractérisé cette résine, en sont les suivants : avec une permittivité relative de  $\epsilon_r = 2.95$  ainsi qu'une tangente de pertes  $\tan \delta = 0.0375$ . Le substrat n'est pas séparé en plusieurs parties avec sarcophages supérieurs et

inférieurs, bouchons et chambres de culture. Le substrat est constitué d'un seul bloc et ne prend donc pas en compte les fines couches d'air qui séparent dans la réalité les différentes pièces de l'enceinte IRM.

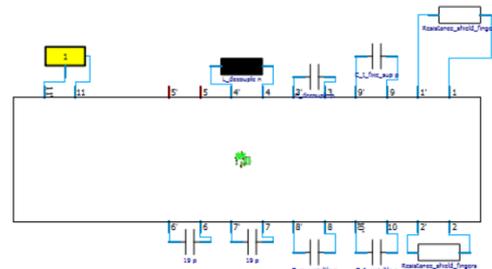
- L'échantillon est un cylindre occupant tout l'espace de la chambre de culture à perfusion c'est-à-dire un cylindre de 8 mm de haut et 12 mm de diamètre. L'échantillon est modélisé par de l'eau ( $\sigma = 3.53S/m, \epsilon = 74$ ). .



**Figure 2.44 :** *Modèle de l'enceinte IRM. Le modèle comprend un substrat polymère en résine haute température, des pistes en cuivre ainsi que l'échantillon. Des trous sont laissés à la place des composants discrets.*



**(a)** *Vue de côté de la géométrie importée de l'enceinte IRM et de ses ports discrets.*



**(b)** *Schéma électrique de cosimulation associé à l'enceinte IRM.*

**Figure 2.45 :** *Elements de simulation de l'enceinte IRM. Les ports 1 et 2 correspondent aux contacteurs radiofréquences. Les ports 3, 4 et 5 correspondent au circuit de découplage : le port 3 pour le condensateur, le port 4 pour l'inductance, le port 5 pour les deux diodes en polarisation inversée. Les ports 6 et 7 correspondent aux condensateurs d'accord. Les ports 8, 9 et 10 correspondent au circuit d'accord/adaptation. Le port 11 correspond au port vers la console IRM.*

Sur la figure 2.45 l'ensemble des ports discrets et les composants simulés à ces ports sont affichés. Les ports 1 et 2 correspondent aux contacteurs radiofréquences. Les ports 3, 4 et 5 correspondent au circuit de découplage : le port 3 pour le condensateur, le port 4 pour l'inductance, le port 5 pour les deux diodes en polarisation inversée. Les ports 6 et 7 correspondent aux condensateurs d'accord. Les ports 8, 9 et 10 correspondent au circuit d'accord/adaptation. Le port 11 correspond au port vers la console.

## Maillage

Le maillage final obtenu pour le calcul contient 81 996 éléments (figure 2.46) et le temps de calcul de la simulation est 7 min 31 s.

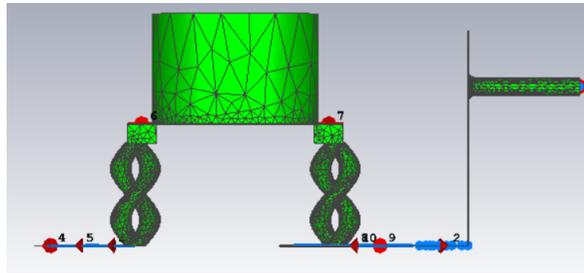


Figure 2.46 : Maillage de la géométrie de l'enceinte IRM. Le maillage contient 81 996 éléments.

## Principe

Les caractérisations numériques présentées ici ont pour but de caractériser l'enceinte IRM. Nous caractérisons dans un premier temps l'enceinte IRM dans les conditions décrites au sous chapitre 2.3.3 afin d'établir une référence pour les performances (facteur de qualité,  $B_1/\sqrt{P}$ ) de l'enceinte IRM. Dans un second temps nous menons deux études annexes afin d'évaluer l'influence du substrat et l'influence de l'épaisseur de cuivre au sein des interconnexions sur les performances globales de l'enceinte IRM.

## Résultats

**Enceinte IRM** La figure 2.47 contient le coefficient de réflexion  $S_{11}$  obtenus par simulation. En figure 2.48 apparaissent les cartes de champs  $B_1$  obtenues.

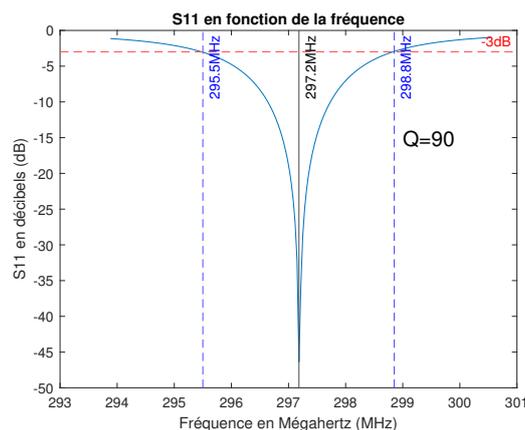
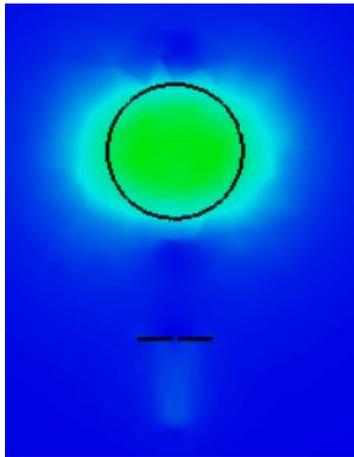
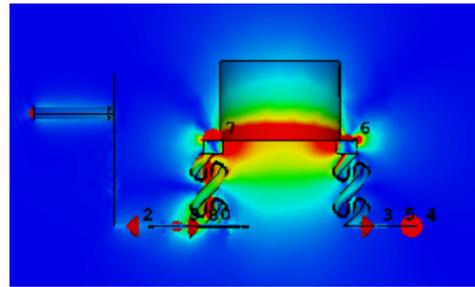
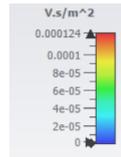


Figure 2.47 : Coefficient de réflexion  $S_{11}$  de l'enceinte IRM. Le facteur de qualité est  $Q=90$ .



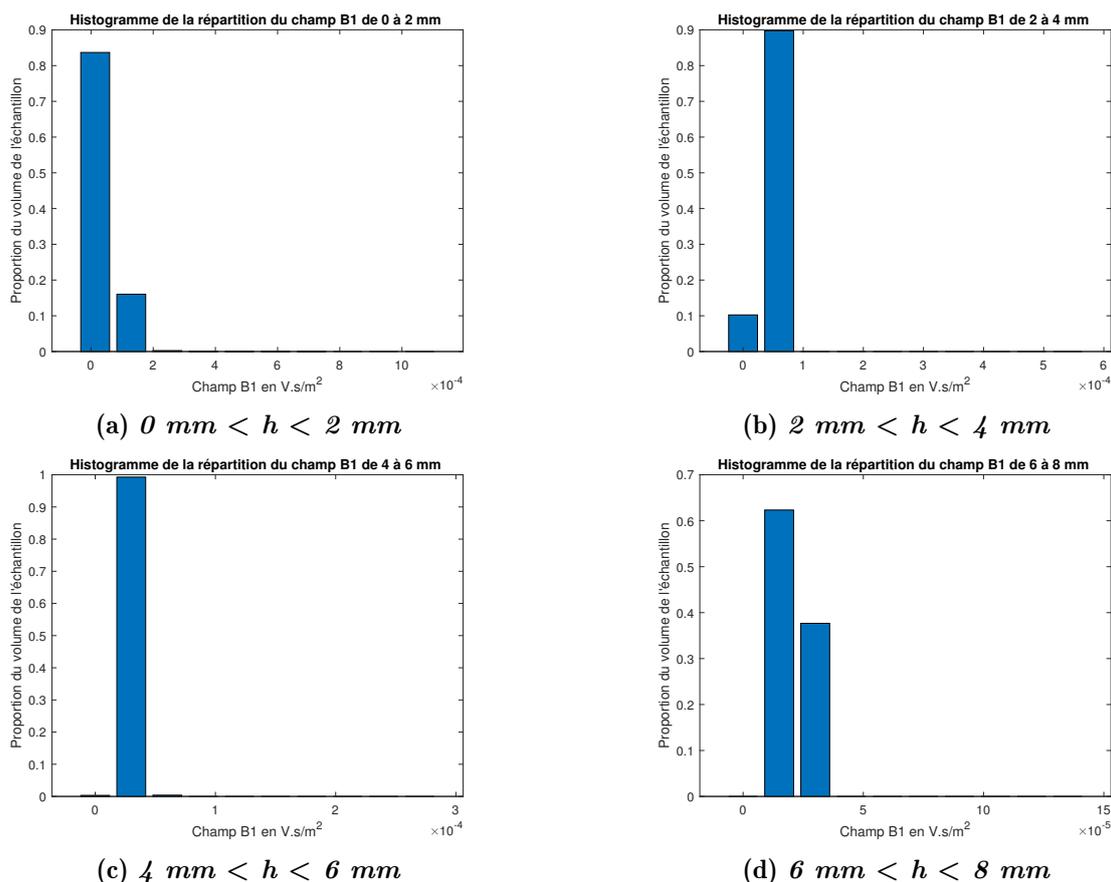
(a) *Vue du dessus de la carte de champ  $B_1/\sqrt{P}$  simulée pour l'enceinte IRM. La coupe est prise à 4mm de profondeur au sein de l'échantillon d'eau.*



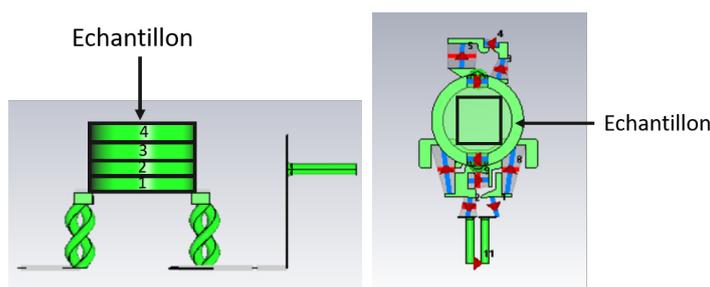
(b) *Vue de côté de la carte de champ  $B_1/\sqrt{P}$  simulée pour l'enceinte IRM. La coupe est prise au centre de l'antenne.*

**Figure 2.48 :** *Cartes de champ  $B_1$  pour l'enceinte IRM.*

Les cartes de champs figure 2.48 illustre l'homogénéité du champ  $B_1$  produit par l'enceinte IRM. Une coupe située au milieu de l'échantillon ainsi qu'une coupe traversant l'enceinte en son centre illustrent cette homogénéité. Pour confirmer l'homogénéité du champ  $B_1$ , 4 histogrammes correspondant à la répartition du champ  $B_1$  au sein de l'échantillon sont calculés figure 2.49. Pour calculer ces histogrammes, 4 parallélépipèdes rectangles sont sélectionnés dans le volume de l'échantillon (voir figure 2.50. Chaque parallélépipède est haut de 2 mm, large et long et 4.2mm.



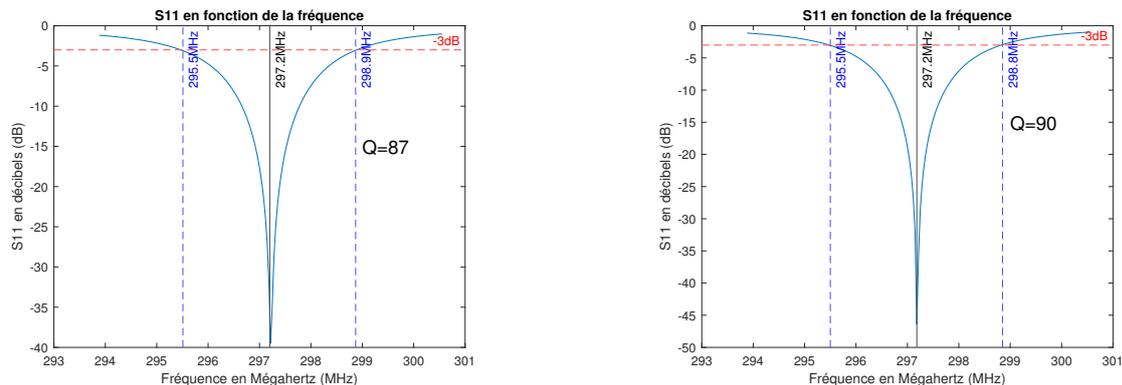
**Figure 2.49 :** *Histogrammes de la répartition du champ  $B_1/\sqrt{P}$  dans 4 volumes successifs de l'échantillon. Chaque volume est un parallélépipède de 2mm de haut et 8mm de côté. Les 4 parallélépipèdes sont inscrits dans l'échantillon. Chaque histogramme a été réalisé avec 10 déciles. La plage couverte par les déciles est volontairement prise de taille décroissante selon que l'on s'éloigne de l'antenne afin de mieux prendre en compte les faibles variations de champ.*



**Figure 2.50 :** *Positionnement des parallélépipèdes utilisés pour calculer les histogrammes figure 2.49. Le positionnement des parallélépipèdes rectangles au sein de l'échantillon est indiqué en noir.*

Pour chaque tranche d'échantillon, seule une ou deux valeurs de champ  $B_1/\sqrt{P}$  prédomine. Les histogrammes figure 2.49 confirment donc l'homogénéité du champ  $B_1/\sqrt{P}$  à travers les différentes couches de l'échantillon. Par exemple, en (a) plus de 80 % du volume couvert par l'échantillon a une valeur de champ magnétique comprise entre 0 et 1 V.s/m<sup>2</sup>. La taille des couches a été fixée à 2mm afin d'échantillonner la charge de l'antenne (4 volumes) tout en gardant un temps de calcul raisonnable.

**Influence de l'épaisseur de cuivre dans les interconnexions** Pour comparer l'influence de l'épaisseur de cuivre, nous avons utilisé la structure précédente. Une épaisseur de cuivre de  $5 \mu\text{m}$  pour les interconnexions sera considérée ici et comparée aux résultats précédents. Cette épaisseur correspond à ce que l'on peut attendre d'une électrodéposition incomplète au sein des interconnexions. Nous maintenons le reste des pistes conductrices à une épaisseur de  $35 \mu\text{m}$  car les pistes planes sont facilement accessible pour une électrodéposition. Les géométries des antennes sont donc identiques et les circuits électriques de co-simulation associés le sont également. Seules les valeurs des composants sont réajustées pour permettre l'accord/adaptation. La figure 2.51 contient les coefficients de réflexion S11 obtenus par simulation et les facteurs de qualités qui en découlent.



(a) Coefficient de réflexion de l'antenne aux interconnexions à 5 microns d'épaisseur. Le facteur de qualité vaut  $Q=87$ .

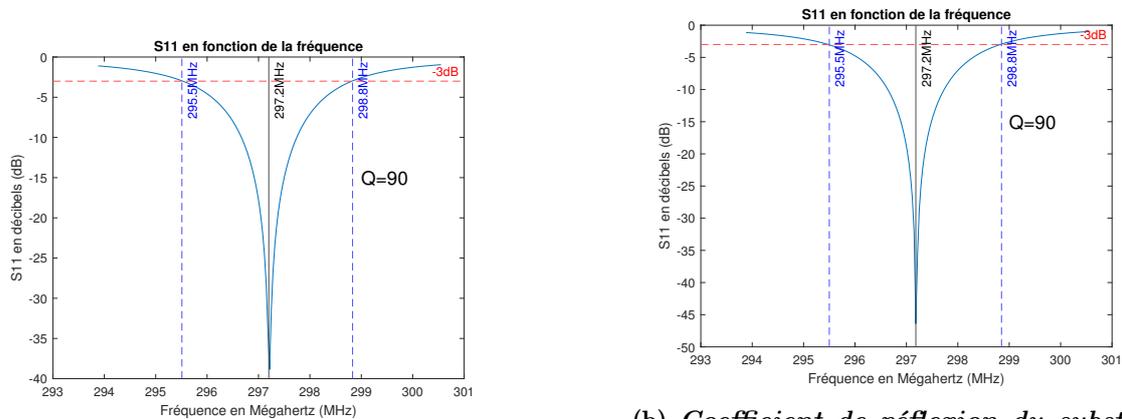
(b) Coefficient de réflexion de l'antenne aux interconnexions à 35 microns d'épaisseur. Le facteur de qualité vaut  $Q=90$ .

**Figure 2.51 :** Comparaison des coefficients de réflexion pour différentes épaisseur de cuivre au sein des interconnexions.

Les simulations ont pour résultats deux facteurs de qualité de 87 et 90 respectivement pour les interconnexions à  $5 \mu\text{m}$  et  $35 \mu\text{m}$  d'épaisseur. Ces facteurs de qualité identiques montrent que les difficultés de métallisation au sein des interconnexions n'auront pas d'impact significatif sur les performances de l'antenne. A 300 MHz et pour du cuivre, l'épaisseur de peau se situe autour de  $3.5 \mu\text{m}$ . Cette valeur d'épaisseur de peau étant proche des  $5 \mu\text{m}$  que l'on obtient en cas de métallisation, les résultats obtenus en simulation sont susceptibles d'être modifiés par les inhomogénéités d'épaisseur du cuivre. Cependant, les simulations montrent qu'en s'assurant d'une épaisseur de cuivre constante de  $5 \mu\text{m}$ , la phase d'électrodéposition n'est pas nécessaire.

**Influence du substrat** Les pistes conductrices sont faites de cuivre pur tandis que le substrat est un polymère résine Haute Température. Les pertes diélectriques présentes dans un substrat sont généralement déterminantes pour la conception d'antennes à haute fréquence. L'influence de la valeur des pertes diélectriques est évaluée sur le facteur de qualité et le champ B1 émis par le capteur. Ici, nous comparons les performances du capteur IRM intégré dans une enceinte IRM en résine Haute température (Xuan Viet Linh NGUYEN :  $\epsilon_r = 2.95$ ,  $\tan \delta = 0.0375$  à 500 MHz). à un capteur équivalent idéal qui serait intégré dans une enceinte en FR-4 ( $\epsilon_r = 4.3$  et  $\tan \delta = 0.025$ ). La figure 2.52 présente la comparaison entre le coefficient de réflexion S11 obtenu avec la résine haute température comme substrat et le FR-4. Les deux simulations sont identiques à

l'exception du substrat et des valeurs de composants nécessaires pour l'accord/adaptation.



**Figure 2.52 :** Comparaison des coefficients de réflexion pour différentes épaisseur de cuivre au sein des interconnexions.

Le substrat en résine haute température présente des pertes qui limitent les performances de l'enceinte IRM. L'impact des pertes de ce substrat sont comparables aux pertes obtenues en utilisant le substrat standard dans l'industrie microélectronique, le FR-4.

## Conclusion

Nous avons caractérisé numériquement l'impact des choix techniques effectués pour la conception de l'enceinte IRM. La caractérisation a montré que le choix des interconnexions orthogonales au plan de l'antenne a un impact limité sur les performances de l'antenne. Il peut en revanche avoir une influence significative sur la distribution du champ magnétique B1 dans l'espace si la forme de ces interconnexions n'est pas optimisée. Les interconnexions torsadées permettent de limiter ce problème. De plus, les limitations de métallisation en voie humide et de l'électrodéposition ne permettent pas toujours une métallisation homogène au sein des interconnexions. Les caractérisations précédentes montrent que l'absence de l'électrodéposition n'a pas d'influence sur les performances de l'enceinte IRM. Enfin, les pertes dues au substrat polymère choisi sont suffisamment proches de celles du standard industriel, le FR-4, pour que la nature du substrat utilisé n'ait pas d'influence significative sur les performances du capteur. La quantité de substrat utilisé autour de l'antenne est plus déterminante que la qualité de celui-ci. Cela s'explique aussi par le fait que les pertes sont 5 fois plus importantes dans l'échantillon que dans le substrat.

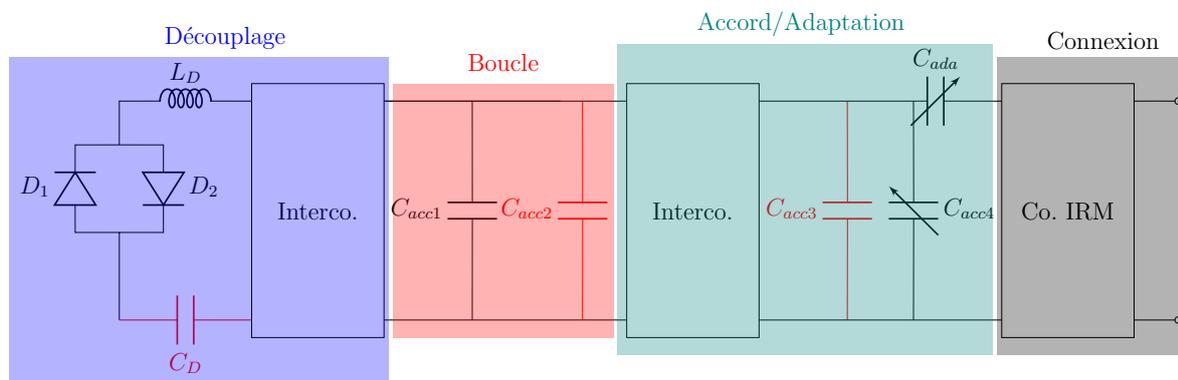
## 2.4 Caractérisation sur banc

Après la caractérisation numérique, nous présentons dans cette partie la caractérisation sur banc des éléments constituant le capteur IRM intégré au bouchon. Le capteur IRM est divisé en plusieurs parties comme indiquées sur le schéma donné 2.13. Cependant, depuis ce schéma, des interconnexions torsadées ont été introduites dans la conception

de ce capteur et celles-ci doivent donc être intégrées au modèle de capteur IRM que nous analysons. Lors de la caractérisation d'un capteur IRM, deux types de pertes sont à considérer : les pertes dans le capteur  $R_c$  et les pertes dans l'échantillon conducteur  $R_{éch}$ . Les pertes  $R_c$  sont dues à la résistance des différents composants utilisés pour la conception du capteur tandis que  $R_{éch}$  dépendent de la taille et du type de tissu. L'évaluation relative de ces deux contributions permet de conclure quant au régime de pertes dominantes dans lequel ce travail de thèse s'inscrit. Le régime de pertes dominantes est important car il permet de déterminer si les performances d'une antenne constituent le point limitant (en terme de RSB) d'une caractérisation IRM ou non.

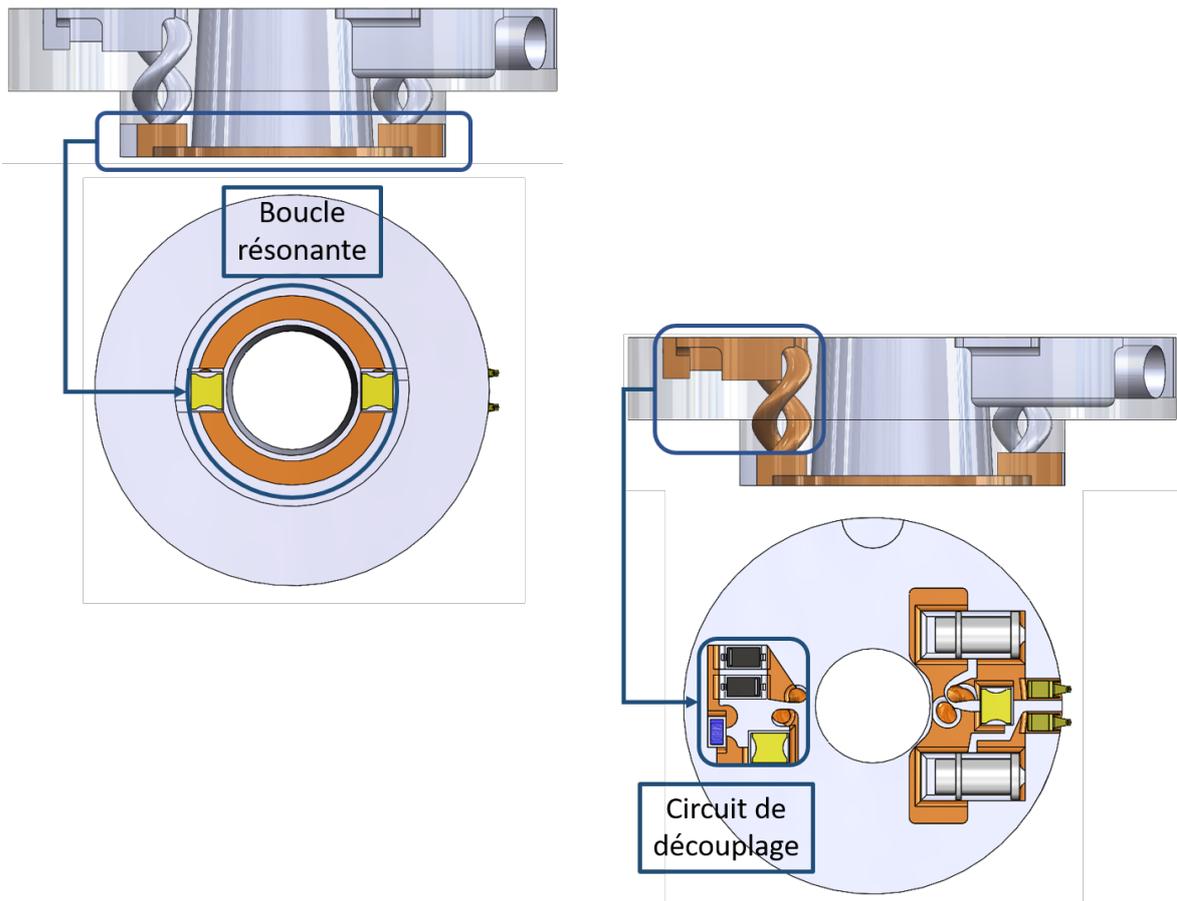
## Matériel et méthodes

Le schéma équivalent de l'antenne est présenté figure 2.53.



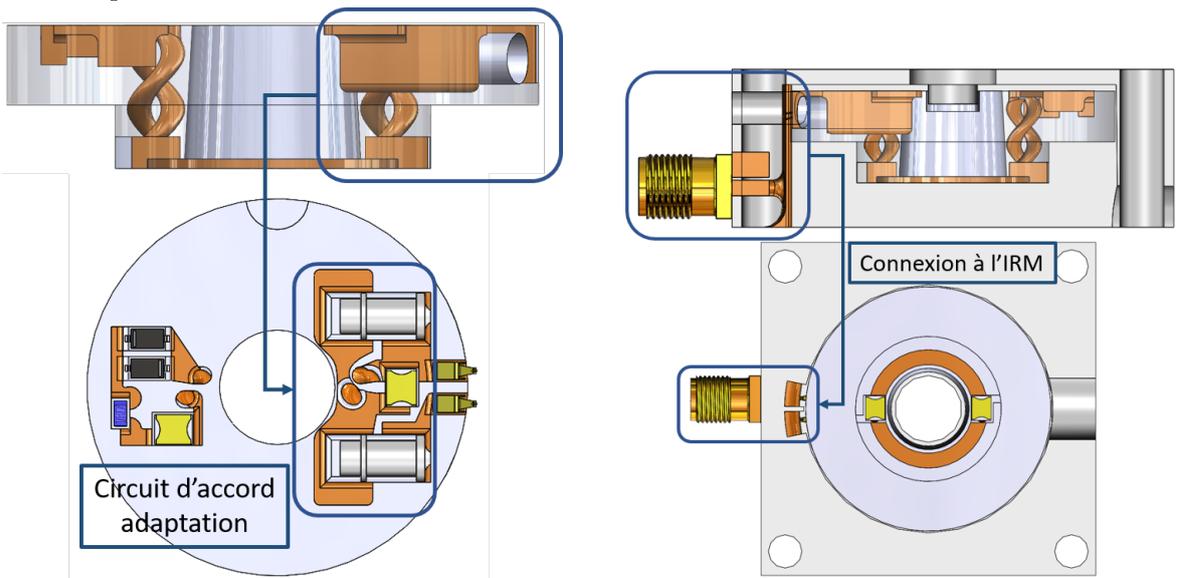
**Figure 2.53 :** Schéma électrique du capteur IRM comprenant les interconnexions torsadées. Les deux quadripôles appelés “Interco.” correspondent à ces interconnexions torsadées. Le quadripôle “Co IRM” correspond aux contacteurs RF ainsi que les pistes du sarcophage supérieur. Les cadres colorés correspondent aux différentes fonctions radiofréquences de l'antenne de surface : Boucle puis Circuit de découplage puis Circuit d'accord/adaptation puis Connexion à l'IRM.

Les correspondances entre les fonctions RF décrites sur la figure 2.53 et le modèle CAO de l'antenne sont établies figure 2.54.



(a) *Boucle résonante. Elle constituée de pistes formant la boucle et deux condensateurs pour l'accord.*

(b) *Circuit de découplage. Il est constitué d'une paire d'interconnexions torsadées et d'un circuit composé de deux diodes, un condensateur et une inductance. les composants du circuit de découplage ainsi qu'une paire d'interconnexions sont caractérisés.*



(c) *Circuit d'accord/adaptation. Il est constitué d'une paire d'interconnexions torsadées et d'un condensateur fixe et deux condensateurs variables.*

(d) *Connexion à l'IRM. La connexion à l'IRM est constituée des contacteurs RF à ressorts et des pistes du sarcophage supérieur.*

Figure 2.54 : Positionnement des différentes parties du capteur IRM à caractériser.

Le facteur de bruit est défini comme le ratio du signal-sur-bruit à l'entrée et à la sortie d'un composant. D'après Kumar et al. [26], dans le cas d'une antenne radiofréquence, cela correspond à comparer la puissance de bruit incluant le bruit de l'antenne et la puissance de bruit d'une antenne idéale sans bruit.

$$F_B = \frac{RSB_{entrée}}{RSB_{sortie}} \quad (2.2)$$

Cette grandeur quantifie donc le bruit apporté par l'antenne en s'affranchissant du bruit de l'échantillon.

$$F_B = \frac{R_{ech} + R_{ant}}{R_{ech}} = \frac{\frac{Q_{nc}}{Q_c}}{\frac{Q_{nc}}{Q_c} - 1} = \frac{RSB_{nonchargée}}{RSB_{chargée}} \quad (2.3)$$

Avec  $R_{ech}$  et  $R_{ant}$  les résistances équivalentes de l'échantillon et de l'antenne comme vu au chapitre 1.  $RSB_{nonchargée}$  correspond au rapport signal-sur-bruit de l'antenne sans échantillon tandis que  $RSB_{chargée}$  correspond au rapport signal-sur-bruit de l'antenne en présence d'un échantillon. L'équation (2.3) illustre en pratique la mesure du facteur de bruit à l'aide de deux mesures de facteur de qualité, en charge ( $Q_c$ ) et hors charge ( $Q_{nc}$ ).

Enfin, la figure de bruit NF s'exprime comme :

$$NF = 10 * \log(F_B) \quad (2.4)$$

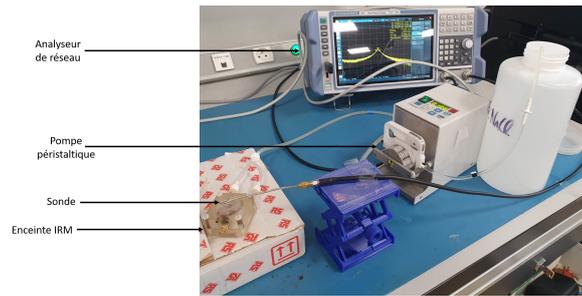
Les grandeurs  $F_B$  et  $NF$  sont définies pour des puissances. La méthode développée par Kumar et al. dans [26] permet de comparer une antenne à une antenne idéale qui n'aurait pas de pertes ohmiques. Elle permet donc de déduire le rapport signal-sur-bruit intrinsèquement atteignable en supposant que la chaîne de réception ainsi que les paramètres d'acquisition sont optimaux. Cette caractérisation des antennes dépend donc de la charge présentée à l'antenne.

Afin de caractériser notre enceinte IRM, trois mesures sont réalisées sur les antennes plastronique :

- Une caractérisation de la figure de bruit de la boucle résonante seule.
- Une caractérisation de la figure de bruit de la boucle résonante, du circuit de découplage (D) et du circuit d'accord/adaptation (A/A)
- Une caractérisation de la figure de bruit de l'enceinte IRM complète.

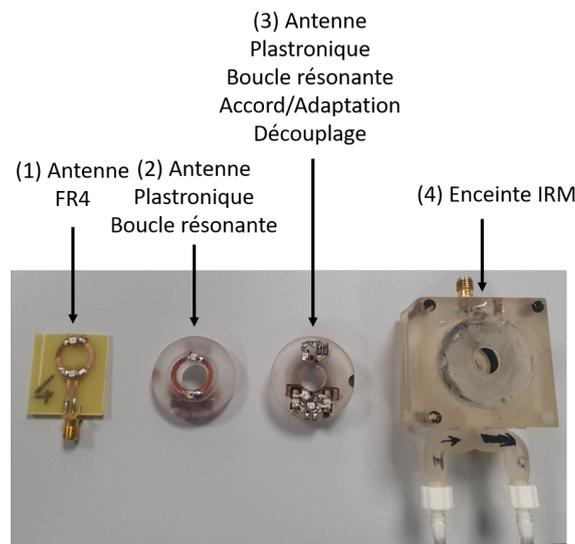
Pour pouvoir comparer avec l'état de l'art, une caractérisation de la figure de bruit d'une antenne conventionnelle sur substrat FR4 est aussi réalisée.

Ces caractérisations sont réalisées à l'aide de la méthode simple boucle [29], un exemple est présenté figure 2.55.



**Figure 2.55 :** *Illustration d'une mesure de facteur de qualité via la méthode simple probe par compensation décrite par Girard et al. dans [29] et résumée dans le sous-chapitre 1.2.2*

Les différentes antennes radiofréquences caractérisées sont regroupées figure 2.56. Chaque antenne est caractérisée sans charge puis avec une charge correspondant au volume de la chambre interne de culture de l'enceinte IRM avec du sérum physiologique à 0.9% et enfin avec une charge correspondant à une bouteille de 75cL de sérum physiologique pour jouer le rôle d'une charge semi-infinie.



**Figure 2.56 :** *Photographie des quatre antennes radiofréquences caractérisées par la méthode simple boucle. (1) Une antenne FR4, (2) une antenne plastronique sans les interconnexions torsadées, (3) une antenne plastronique avec les interconnexions torsadées, le circuit de découplage ainsi que le circuit d'accord/adaptation et (4) l'enceinte IRM complète et assemblée.*

## Résultats

Les résultats des mesures de facteur de qualité ainsi que les figures de bruit qui en découlent sont regroupées dans les tableaux 2.4 et 2.5.

Antenne	Type de charge	Facteur de qualité
(1) Antenne FR4	Sans charge	204
(1) Antenne FR4	Faible charge	102
(1) Antenne FR4	Charge semi-infinie	94
(2) Antenne plastronique	Sans charge	197
(2) Antenne plastronique	Faible charge	92
(2) Antenne plastronique	Charge semi-infinie	73

**Tableau 2.4 :** *Résultats des caractérisations sur banc du facteur de qualité par méthode de la simple boucle.*

Il apparaît qu'indépendamment de la charge, l'antenne plastronique a un facteur de qualité comparable à celui de l'antenne sur substrat FR4.

Antenne	Type de charge	Facteur de qualité
(2) Antenne plastronique	Sans charge	197
(2) Antenne plastronique	Faible charge	92
(2) Antenne plastronique	Charge semi-infinie	73
(3) Antenne plastronique D+A/A	Sans charge	124
(3) Antenne plastronique D+A/A	Faible charge	73
(3) Antenne plastronique D+A/A	Charge semi-infinie	64
(4) Enceinte IRM	Sans charge	117
(4) Enceinte IRM	Faible charge	88
(4) Enceinte IRM	Charge semi-infinie	96

**Tableau 2.5 :** *Résultats des caractérisations sur banc du facteur de qualité par méthode de la simple boucle.*

La mesure du facteur de qualité des différentes configurations d'antennes plastroniques permettent d'illustrer les pertes croissantes du capteur dues à l'accumulation de pistes et de composants. Hors charge, l'addition du circuit d'accord/adaptation semble avoir le plus gros impact sur le facteur de qualité. En revanche, l'augmentation du facteur de qualité entre la configuration (3) et (4) en charge est difficilement explicable.

Des tableaux 2.4 et 2.5 on déduit les tableaux 2.6 et 2.7 regroupant les figures de bruit en tension ainsi que les dégradations de rapport signal-sur-bruit par rapport à une antenne idéale sans pertes.

Antenne	Type de charge	Figure de bruit NF (en dB)	Dégradation du RSB
(1) Antenne FR4	Faible charge	3	19 %
(1) Antenne FR4	Charge semi-infinie	2.68	17 %
(2) Antenne plastronique	Faible charge	2.73	17 %
(2) Antenne plastronique	Charge semi-infinie	2	12%

**Tableau 2.6 :** *Tableau de comparaison des deux méthodes de fabrication d'antenne via la dégradation du rapport signal-sur-bruit relative par rapport à une antenne idéale.*

Le tableau 2.6 vient confirmer les performances similaires des antennes conçues en utilisant une méthode plastronique et une méthode sur substrat FR4.

Antenne	Type de charge	Figure de bruit NF (en dB)	Dégradation du RSB
(2) Antenne plastronique	Faible charge	2.73	17%
(2) Antenne plastronique	Charge semi-infinie	2	12%
(3) Antenne plastronique D+A/A	Faible charge	3.8	25%
(3) Antenne plastronique D+A/A	Charge semi-infinie	3.16	20%
(4) Enceinte IRM	Faible charge	6	41 %
(4) Enceinte IRM	Charge semi-infinie	7.4	53 %

**Tableau 2.7 :** *Tableau de caractérisation de la dégradation du rapport signal-sur-bruit à chaque étage de l'assemblage de l'enceinte IRM.*

Le tableau 2.7 illustre le fait que malgré la hausse du facteur de qualité entre les configurations (3) et (4) en charge, l'écart entre ces valeurs et les valeurs du facteur de qualité hors charge des configurations (3) et (4) assurent une cohérence aux résultats de pertes en rapport signal-sur-bruit. En effet plus l'antenne plastronique est complexe (configuration (2) puis (3) puis (4)) plus il est éloigné, en terme de rapport signal-sur-bruit, d'une antenne idéale sans pertes. Pour l'enceinte IRM, le rapport signal-sur-bruit est réduit de moitié. Cela peut s'expliquer par de multiples raisons :

- La première est l'ajout de pistes et de composants qui augmentent les pertes ohmiques de l'enceinte IRM.
- La seconde est l'utilisation de contacteurs non blindés et dont le contact mécanique par ressort est susceptible de varier au cours du temps (d'une acquisition IRM ou avec les cycles de montage, démontage). Malheureusement, il est très difficile de trouver sur le marché des connecteurs coaxiaux miniatures, non magnétiques et facilement débranchable sans risque d'abîmer les pistes de cuivre plastronique.
- La troisième est la quantité de substrat diélectrique utilisée pour le sarcophage et l'antenne augmentant ainsi les pertes diélectriques. La conception et la réalisation d'un design bien plus économique en substrat diélectrique doit être une des suites données à ces travaux.

La comparaison des performances entre les deux types de charges permet de valider la cohérence des mesures. En effet, plus la charge est importante, plus le bruit apporté par cette charge est important relativement au bruit apporté par les pertes de l'antennes. Nous sommes donc censés observer en conséquence, un écart à l'antenne idéale qui décroît quand la charge augmente. Cela se vérifie pour les configurations (1), (2) et (3).

## 2.5 Caractérisation en imagerie

Enfin, après la caractérisation sur banc de l'enceinte IRM, une caractérisation en imagerie est nécessaire. Cette caractérisation a eu lieu sur la plateforme d'imagerie IRM 7T Bruker (Paravision 5.1) du CERMEP à Bron (69).

### Matériel et méthodes

Les acquisitions ont toutes été réalisées avec du sérum physiologique (NaCl 0.9%) pour fantôme. La majorité des éventuelles bulles d'air de l'enceinte IRM ont été chassées en faisant circuler du sérum physiologique à grand débit volumique dans l'enceinte IRM.

Deux versions de l'enceinte IRM sont caractérisées. La première version caractérisée ici date d'octobre 2021 et correspond à un montage où le bouchon de l'antenne RF ne comporte pas le circuit d'accord/adaptation sur le bouchon. L'accord/adaptation est réalisé à distance avec un boîtier PCB d'accord/adaptation comportant un circuit en L (Condensateur parallèle, Condensateur série). La seconde version de l'enceinte IRM date de juillet 2022 et correspond au dispositif actuel décrit tout au long de ce manuscrit.

Le rapport signal-sur-bruit est calculé à l'aide de séquences flash 3D (dont les paramètres sont donnés dans la suite) en délimitant 1 région d'intérêt pour le signal et 1 région d'intérêt dans la résine polymère à proximité de l'échantillon. La valeur moyenne du signal dans la région d'intérêt du fantôme est ensuite divisée par la déviation standard du bruit de la région d'intérêt dans l'air. Dans le cas d'une image en magnitude, un terme correctif doit être apporté à cette formule. En effet, la distribution du bruit dans les régions d'intérêt situées dans l'air n'est pas forcément Gaussienne mais suit une distribution de Rayleigh qui est un cas particulier de distribution Ricienne. Le rapport entre le rapport signal-sur-bruit mesuré et le rapport signal-sur-bruit réel est [66; 67] :

$$RSB_{réel} = \sqrt{\frac{4 - \pi}{2}} RSB_{mesuré} \quad (2.5)$$

Nous appliquons cette méthode de calcul à 5 montages expérimentaux :

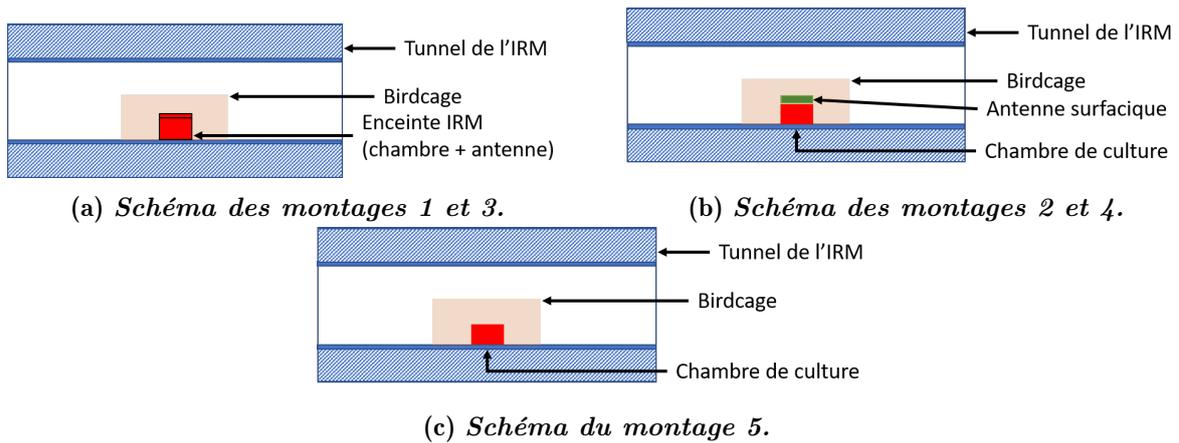
1. **Antenne d'émission** : Birdcage 72 mm de diamètre. **Antenne de réception** : Enceinte IRM (version d'octobre 2021).
2. **Antenne d'émission** : Birdcage 72 mm de diamètre. **Antenne de réception** : Antenne commerciale Bruker surfacique de rayon 15 mm.
3. **Antenne d'émission** : Birdcage 72 mm de diamètre. **Antenne de réception** : Enceinte IRM (version de juillet 2022).
4. **Antenne d'émission** : Birdcage 72 mm de diamètre. **Antenne de réception** : Antenne commerciale Bruker surfacique de rayon 15 mm.
5. **Antenne d'émission** : Birdcage 72 mm de diamètre. **Antenne de réception** : Birdcage 72 mm de diamètre.

Pour les montages 1 et 3 : l'enceinte IRM est placée au centre de l'antenne volumique Bruker.

Pour les montages 2 et 4 : L'antenne commerciale est fixée à l'aide d'une bande adhésive à la chambre de culture. Pour éviter les fuites de liquide, la chambre de culture est fermée par un couvercle en résine haute température. La chambre de culture est placée au centre de l'antenne volumique

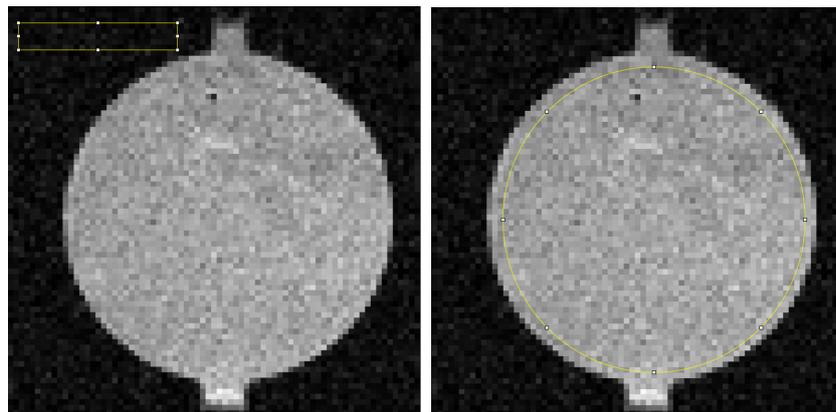
Pour le montage 5 : La chambre de culture fermée est placée au centre de l'antenne volumique Bruker.

La figure 2.57 regroupe les schémas de chacun de ces montages.



**Figure 2.57 :** Schémas des différents montages de caractérisation du rapport signal sur bruit. (a) Le schéma du montage de caractérisation du SNR de l'enceinte IRM. (b) Le schéma du montage de caractérisation du SNR de l'antenne commerciale surfacique Bruker. (c) Le schéma du montage de caractérisation du SNR de l'antenne volumique

Les régions d'intérêt utilisées pour les calculs de rapport signal-sur-bruit sont représentées figure 2.58. La direction de lecture étant "Head-Feet", la région d'intérêt utilisée pour la mesure du bruit est sélectionnée le long de la direction de phase.



(a) Région d'intérêt utilisée pour la mesure du bruit. (b) Région d'intérêt utilisée pour la mesure du signal.

**Figure 2.58 :** Régions d'intérêt utilisées pour les calculs de rapport signal-sur-bruit. La direction de lecture étant "Head-Feet", la région d'intérêt utilisée pour la mesure du bruit est sélectionnée le long de la direction de phase.

Les caractérisations 1 et 2 ont été réalisées en octobre 2021 à l'aide de séquences 3D Flash dont les paramètres sont les suivants :

- TE=3 ms
- TR=15 ms
- 16 moyennes
- Angle de bascule : 15°
- FOV : 15\*15\*5 mm<sup>3</sup>

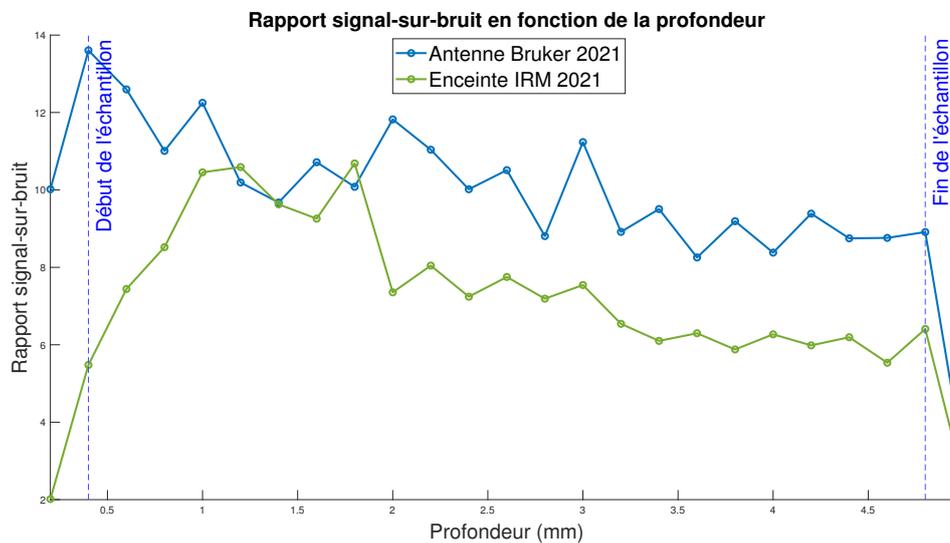
- Matrice :  $75*75*25$
- Résolution :  $200 \mu m^3$
- Temps d'acquisition : 7 min 30 s

Les caractérisations 3, 4 et 5 ont été réalisées en juillet 2022 à l'aide de séquences 3D Flash dont les paramètres sont les suivants :

- TE=3 ms
- TR=15 ms
- 10 moyennes
- Angle de bascule :  $5^\circ$
- FOV :  $19.2*19.2*19.2 mm^3$
- Matrice :  $64*64*32$
- Résolution :  $300 \mu m$  isotropes
- Temps d'acquisition : 5 min 7 s

## Résultats

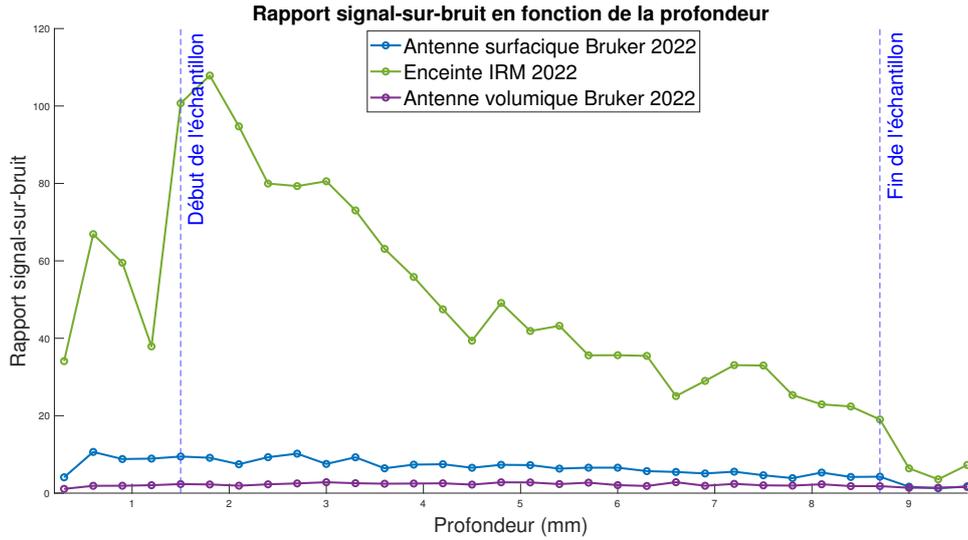
La figure 2.59 présente les rapports signal-sur-bruit de chaque montage en fonction de la profondeur dans l'échantillon.



**Figure 2.59 :** Courbes de rapports signal-sur-bruit dans l'échantillon en fonction de la profondeur par les antennes de réception des montages 1 et 2.

Il apparaît sur la figure 2.59 que le montage 2 utilisant l'antenne surfacique commerciale possède un rapport signal-sur-bruit qui est supérieur au rapport signal-sur-bruit de l'enceinte IRM sur la quasi totalité de la profondeur de l'échantillon. Il est à noter que l'échantillon utilisé pour cette caractérisation ne mesure pas exactement 5 mm et ne remplit donc pas totalement la cuve de l'enceinte.

La figure 2.60 regroupe quant à elle les rapports signal-sur-bruit des montages 3, 4 et 5 en fonction de la profondeur dans l'échantillon.



**Figure 2.60 :** *Courbes de rapport signal-sur-bruit dans l'échantillon en fonction de la profondeur par les antennes de réception des montages 3, 4 et 5.*

La figure 2.60 illustre le gain en rapport signal-sur-bruit de l'enceinte IRM par rapport au signal-sur-bruit des antennes commerciales. Au vu des caractérisations sur banc de l'enceinte IRM et plus précisément du cuivre déposé par méthode plastronique, ce gain ne s'explique pas par un facteur de bruit supérieur pour les dispositifs plastroniques.

L'explication de ces performances tient aux dimensions du problème. En effet, la conception plastronique nous permet d'avoir une distance antenne - échantillon  $Dae_{enceinte}$  seulement limitée par l'épaisseur de la vitre de protection de l'antenne de l'enceinte IRM. En revanche pour l'antenne Bruker, la distance  $Dae_{bruker}$  comprend le packaging plastique de l'antenne et la profondeur de la chambre de culture. On a donc :

$$Dae_{bruker} = 1 - 2cm \quad (2.6)$$

$$Dae_{enceinte} = 1mm \quad (2.7)$$

De plus, les rayons des deux antennes sont :

$$r_{bruker} = 7.5mm \quad (2.8)$$

$$r_{enceinte} = 6mm \quad (2.9)$$

En utilisant la loi de Biot-Savart appliquée à des antennes simples boucles on a :

$$\frac{\frac{B1_{enceinte}}{I_{enceinte}}}{\frac{B1_{bruker}}{I_{bruker}}} = \frac{\frac{\mu_0}{2} \frac{r_{enceinte}^2}{(r_{enceinte}^2 + Dae_{enceinte}^2)^{\frac{3}{2}}}}{\frac{\mu_0}{2} \frac{r_{bruker}^2}{(r_{bruker}^2 + Dae_{bruker}^2)^{\frac{3}{2}}}} \quad (2.10)$$

$$\frac{\frac{B1_{enceinte}}{I_{enceinte}}}{\frac{B1_{bruker}}{I_{bruker}}} = 5.6 \quad \text{pour } Dae_{bruker} = 1cm \quad (2.11)$$

$$\frac{\frac{B1_{enceinte}}{I_{enceinte}}}{\frac{B1_{bruker}}{I_{bruker}}} = 31 \quad \text{pour } Dae_{bruker} = 2cm \quad (2.12)$$

On observe donc que la mise en forme 3D de l'antenne plastronique au sein du bouchon de l'enceinte IRM permet un gain en signal allant de 5.6 à 31 pour une distance entre l'échantillon et l'antenne Bruker comprise entre 1 cm et 2 cm. Ce résultat est à nuancer compte tenu du fait que la formule simplifiée de la loi de Biot-Savart utilisée est valable sur l'axe de l'antenne, or elle est ici appliquée justifier des résultats pris sur des régions d'intérêt large par rapport à la taille de l'échantillon.

De plus, la différence de diamètre entre les deux antennes intervient aussi dans le rapport de bruit entre les deux antennes :

$$R_E \propto \omega_0^2 a^3 \quad (2.13)$$

$$R_A \propto \alpha \sqrt{\omega_0} \quad (2.14)$$

$$\frac{B_{bruker}}{B_{IRM}} = \frac{\sqrt{R_{Ebruker}T_{Ebruker} + R_{Abruker}T_{Abruker}}}{\sqrt{R_{Eenceinte}T_{Eenceinte} + R_{Aenceinte}T_{Aenceinte}}} \quad (2.15)$$

Avec  $R_E T_E$  le bruit de l'échantillon,  $R_A T_A$  le bruit de l'antenne.

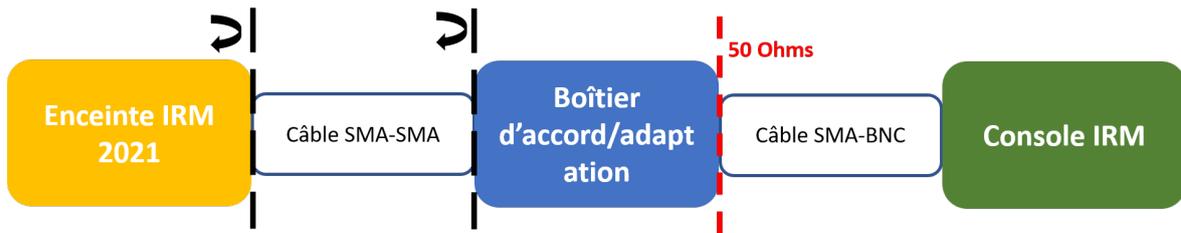
En supposant toutes les températures de l'échantillon et de l'antenne égales on obtient :

$$\frac{B_{bruker}}{B_{IRM}} = \frac{\sqrt{R_{Ebruker} + R_{Abruker}}}{\sqrt{R_{Eenceinte} + R_{Aenceinte}}} \quad (2.16)$$

$$\frac{B_{bruker}}{B_{IRM}} = 1.4 \quad (2.17)$$

On observe donc aussi un gain en bruit d'un facteur 1.4 entre l'enceinte IRM et l'antenne Bruker. La valeur de ce gain est une approximation car les formules utilisées supposent la présence d'un échantillon semi-infini donc aux dimensions grandes devant la taille de l'antenne ce qui n'est pas le cas dans ces caractérisations où l'échantillon est de taille comparable à l'antenne.

Par ailleurs, les figures 2.59 et 2.60 permettent d'observer une augmentation significative du rapport signal-sur-bruit entre ces deux itérations de l'enceinte IRM. Cette augmentation ne trouve pas son explication dans les facteurs de qualité des deux enceintes. En effet ceux-ci sont similaires (autour de 80-90 en fonction de la charge). L'écart de rapport signal-sur-bruit provient de la méthode d'accord/adaptation. Dans le cas de l'enceinte de 2021, un accord/adaptation à distance est utilisé. Le montage se décompose en 4 parties : un bouchon de chambre de culture contenant la boucle résonante de l'antenne plastronique, un câble coaxial SMA mâle - SMA mâle serti au laboratoire, un boîtier d'accord/adaptation à distance, un câble coaxial SMA mâle - BNC pour la connexion à l'imageur. Ce montage visible figure 2.61 a été imaginé pour permettre l'accord/adaptation de l'enceinte IRM depuis un poste situé en dehors du tunnel de l'IRM auquel l'accès est limité. Cependant, à l'interface de toutes ces parties, un désaccord d'impédance peut causer des pertes additionnelles.



**Figure 2.61 :** Schéma du montage expérimental pour l'accord et l'adaptation de l'enceinte IRM de 2021. L'enceinte IRM est reliée au boîtier d'accord/adaptation via un câble coaxial SMA-SMA d'une longueur proche d'un multiple de  $\frac{\lambda}{2}$ . L'enceinte IRM n'étant pas à  $50\Omega$ , il y a des réflexions à l'interface entre l'enceinte et le câble coaxial. De même, des réflexions ont lieu à l'interface entre le câble coaxial et le boîtier d'accord/adaptation.

La conception des pistes de cuivre telle qu'elle a été effectuée dans ce travail de thèse ne répondait qu'à des considérations pratiques (brasure aisée des composants) et n'a pas fait l'objet d'une optimisation poussée par simulation numérique. L'impédance présentée par l'antenne n'a pas été un critère de conception de ces pistes de cuivre. Par conséquent, l'impédance vue par le câble coaxial SMA-SMA n'est pas optimisée pour être à  $50\Omega$  (à l'aide de stubs par exemple). Ce qui peut causer d'importantes réflexions à l'interface avec un câble d'impédance caractéristique de  $50\Omega$ . A titre d'exemple, à 300 MHz, les pertes de désaccords s'élèvent à 7dB pour l'interface entre l'enceinte IRM de 2021 et le câble coaxial.

## 2.6 Conclusion du chapitre

Nous avons tout d'abord montré qu'il est impératif de bien identifier les besoins du capteur conçu afin d'opter pour la meilleure méthode plastronique. Les applications à faible puissance comme les antennes IRM ne posent pas de contraintes thermiques sur les substrats utilisés mais la fréquence de travail (ici 300 MHz) nécessite que les pertes diélectriques soient prises en compte et minimisées au maximum par le choix d'un matériau dont l'angle de perte est le plus faible possible (surtout dans un régime de bruit où les pertes de l'antenne ne sont pas négligeables).

Les dimensions générales de l'enceinte IRM par exemple, ont été dictées par des contraintes de taille, d'accès dans le tunnel IRM, de solidité et d'aisance de manipulation. Le volume de chaque pièce pourrait être diminué pour limiter les pertes diélectriques. La méthode de métallisation par voie chimique choisie ici permet d'accéder à une métallisation dans le volume et nous a permis de métalliser avec succès les interconnexions torsadées de l'enceinte IRM. Cependant, la métallisation électroless souffre d'un manque de reproductibilité en terme de forme des pistes et d'homogénéité en terme d'épaisseur de la couche conductrice déposée. Un dispositif expérimental spécifique de dépôt du cuivre plus poussé palie ces problèmes mais n'a pas été utilisé dans le cadre de cette thèse.

De plus, la durée de vie du cuivre déposé par voie chimique est limitée par l'oxydation et doit donc faire l'objet d'une protection pour éviter une détérioration des propriétés électriques du capteur réalisé. La méthode plastronique utilisée est donc bien adaptée aux antennes IRM où les imperfections citées plus haut sont corrigées à l'aide de composants variables (condensateurs) qui peuvent être changés si besoin mais elle est mal adaptée aux dispositifs radiofréquences de précision dont l'accord et

l'adaptation est réalisé aux moyens de pistes de cuivre comme les stubs.

Les caractérisations numériques et sur banc illustrent la possibilité de concevoir et de réaliser des antennes plastronique aux propriétés comparables aux antennes conventionnelles. Les résultats obtenus permettent de quantifier les pertes liés aux choix de conception comme le déport de la connexion SMA sur le sarcophage supérieur. Une optimisation plus fine des dimensions et de la forme des pistes permettrait de diminuer les pertes ohmiques et les pertes dues aux effets capacitifs et inductifs parasites. De plus, une meilleure optimisation des pistes permettrait de s'affranchir de certains composants (notamment dans le circuit d'accord/adaptation) et ainsi limiter les pertes dues aux résistances séries des composants.

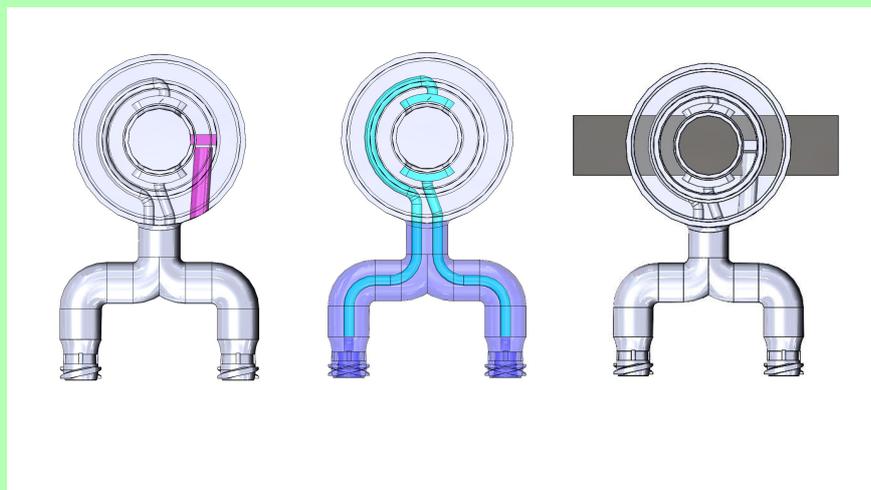
Enfin, la caractérisation en imagerie a permis de mettre en avant l'apport des capteurs réalisés sur mesure en plastronique par rapport à la réalisation d'un dispositif expérimental comprenant une antenne commerciale et une chambre de culture. L'important gain en rapport signal-sur-bruit obtenu en utilisant l'enceinte IRM a été caractérisé et détaillé en fin de chapitre. De manière générale, cette enceinte IRM constitue une preuve de principe de l'apport de la plastronique au domaine de la microscopie IRM pour des échantillons de tissus mous. Une optimisation de la conception de cette enceinte IRM pourrait lui permettre d'atteindre des rapports signal-sur-bruit encore supérieurs. Nous verrons dans le chapitre suivant la façon dont la plastronique permet l'intégration de fonctions supplémentaires au sein de l'enceinte IRM.

# Chapitre 3 :

# Intégration de fonctions au sein de l'enceinte de caractérisation IRM

## Résumé du chapitre

- Le conditionnement de tissus *in vitro/ex vivo* maintenus en vie nécessite l'intégration de fonctions supplémentaires à l'enceinte IRM. L'intégration de ces fonctions est facilitée par l'utilisation de l'impression 3D. Nous détaillons dans cette partie l'intégration d'un capteur de conditionnement de l'échantillon, le circuit d'apport en nutriments et un excitateur mécanique pour l'élastographie IRM.

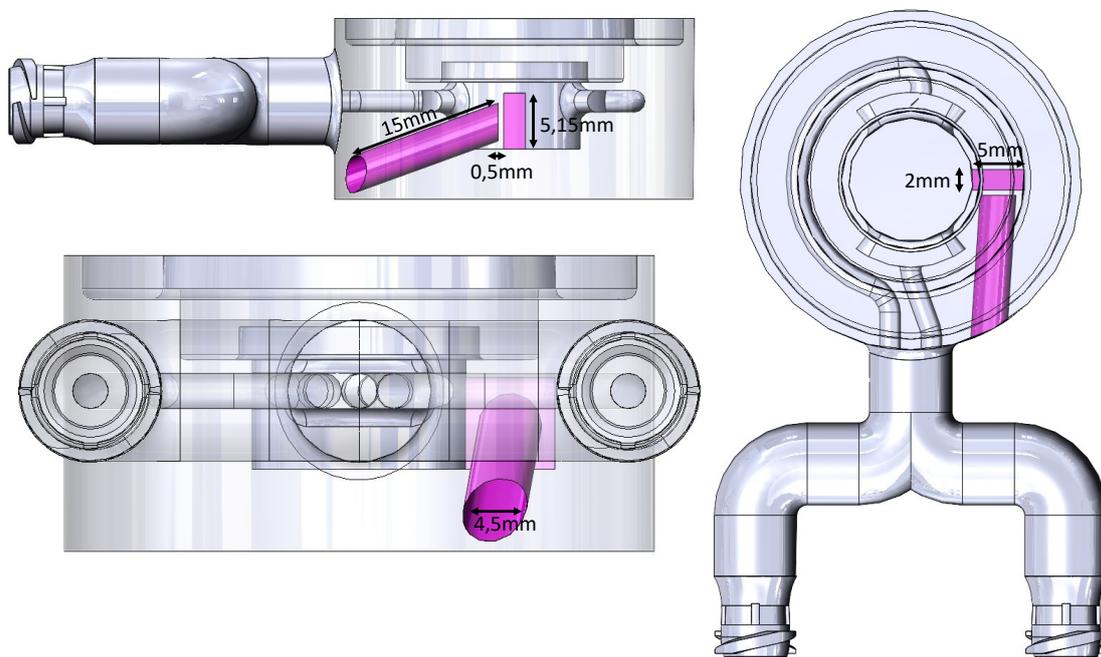


- Le capteur de conditionnement de l'échantillon est un capteur optique dont nous détaillons l'intégration.
- Le circuit d'apport en nutriments est un circuit fluide parcourant l'enceinte IRM dont nous détaillons la conception (CAO, simulations) et la caractérisation (séquence de vélocimétrie)
- L'excitateur mécanique est une membrane de PVDF utilisée comme actionneur mécanique conforme. Nous détaillons son intégration ainsi que les caractérisations sur banc.
- Contributeurs : S. Lambert, M. Cabrera, T. Gerges, C. Pereira Sousa (Ampere) JF. Capsal, T. Thetraphi, PJ Cottinet (LGEF)
- Publications : Article de revue dans *Frontiers* [68]

## Introduction

Le projet d'enceinte IRM inclut l'intégration de trois autres fonctions nécessaires à la caractérisation 3D non-invasive et non-ionisante de tissus *in vitro/ex vivo* : un capteur de conditionnement de l'échantillon, un circuit d'apport en nutriments et de régulation du milieu de culture et un excitateur mécanique pour l'élastographie par résonance magnétique. Nous détaillons dans ce chapitre l'intégration de ces trois fonctions au sein de l'enceinte IRM.

### 3.1 Fonction de capteur de conditionnement de l'échantillon



**Figure 3.1 :** *Dimensions de la cavité pour capteur optique au sein de l'enceinte*

Une des pistes de travail qui a été explorée dans le cadre de cette thèse est l'intégration de capteurs optiques au sein de la chambre interne de l'enceinte de culture. En effet, il existe des capteurs optiques commerciaux qui permettent de mesurer la température, la pression partielle en  $O_2$ , la pression partielle en  $CO_2$  ou le pH [69]. Certains de ces capteurs nécessitent l'utilisation d'une pastille de 5mm de diamètre et 75  $\mu m$  d'épaisseur. Ces pastilles réfléchissent le signal infrarouge produit par une fibre optique de 4mm de diamètre. Une cavité a donc été conçue pour permettre de coller la pastille au sein de la chambre de culture. La résine étant transparente dans le visible sur de faibles épaisseurs, une mince paroi de 0.5mm a été laissée entre le tunnel de la fibre optique et la cavité de la pastille. Cette paroi permet de s'affranchir de problèmes d'étanchéité qui auraient été présents dans le cas d'un trou creusé pour laisser passer le faisceau lumineux de la fibre jusqu'à la pastille. Cependant, faute de temps et de disponibilité des capteurs, il a été impossible de valider des mesures de pH ou de  $pCO_2$  au sein de la chambre interne de culture.

## 3.2 Circuit d'apport en nutriments et de régulation du milieu de culture

La culture d'un tissu *in vitro* ou le maintien en vie d'un tissu *ex vitro* nécessitent l'apport de nutriments et facteurs de croissance présents dans le milieu de culture. Ce dernier doit donc être acheminé jusqu'à l'échantillon. Pour de nombreuses applications en croissance tissulaire, un renouvellement du milieu de culture est nécessaire. De plus, de nombreux paramètres ( $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ , T, pH...) importants pour le contrôle de la culture sont régulés grâce au milieu de culture. Ainsi, si par exemple, la teneur en  $\text{CO}_2$  dans la chambre interne de culture est trop faible, un milieu de culture plus riche en  $\text{CO}_2$  est progressivement intégré à la chambre. La conception d'un circuit fluide reliant la chambre interne de culture à une source de milieu de culture est donc une partie essentielle de ce projet de thèse si nous voulons suivre longitudinalement dans l'IRM le tissu en croissance sans avoir besoin de le sortir pour le manipuler.

Par ailleurs, la différenciation et la prolifération des cellules souches est un phénomène connu et documenté dans le domaine de l'ingénierie tissulaire [53; 70; 71] est influencée par les contraintes de cisaillement (*in vivo* ou *in vitro* via des actionneurs par exemple) sur l'échantillon. Il est donc nécessaire de contrôler les contraintes de cisaillement au sein de la chambre interne de culture. Les contraintes de cisaillement sont liées au champ de vitesse par la relation suivante :

$$\tau(r) = \mu \frac{du(r)}{dr} \quad (3.1)$$

Avec  $\tau(r)$  la contrainte de cisaillement au point  $r$ ,  $\mu$  la viscosité dynamique et  $r$  la position dans le fluide à laquelle on évalue la contrainte de cisaillement et  $u(r)$  la vitesse au point  $r$ . Contrôler les contraintes de cisaillement revient donc à contrôler le champ de vitesse au sein de la chambre interne de culture. Il a aussi été montré qu'une répartition inégale du champ de vitesse du milieu de culture a une influence sur la croissance d'un tissu [72]. Dans le cas général, pour avoir un tissu à la croissance homogène, il est nécessaire d'obtenir un champ des vitesses homogène au sein de la chambre de culture. Comme précisé par Vunjak-Novakovic [73], les bioréacteurs à perfusions doivent dans l'idéal remplir les caractéristiques suivantes :

- Permettre une concentration uniforme de cellules au sein de l'échafaudage.
- Permettre le contrôle des conditions en milieu de culture (température, niveaux d'oxygène, de dioxyde de carbone, de métabolites etc...)
- Faciliter le transfert de masse entre les cellules et l'environnement de culture.
- Fournir les conditions physiques nécessaires à la culture d'un tissu donné (ex : fluide interstitiel pour les échafaudages poreux, les contraintes de cisaillement, les contraintes de compression).

### 3.2.1 Conception

Pour alimenter la chambre interne de culture en milieu de culture il est nécessaire d'intégrer un circuit de fluide à l'enceinte déjà réalisée et qui permet de répondre aux caractéristiques décrites en fin de paragraphe précédent. Cette intégration est visible figure 3.2.

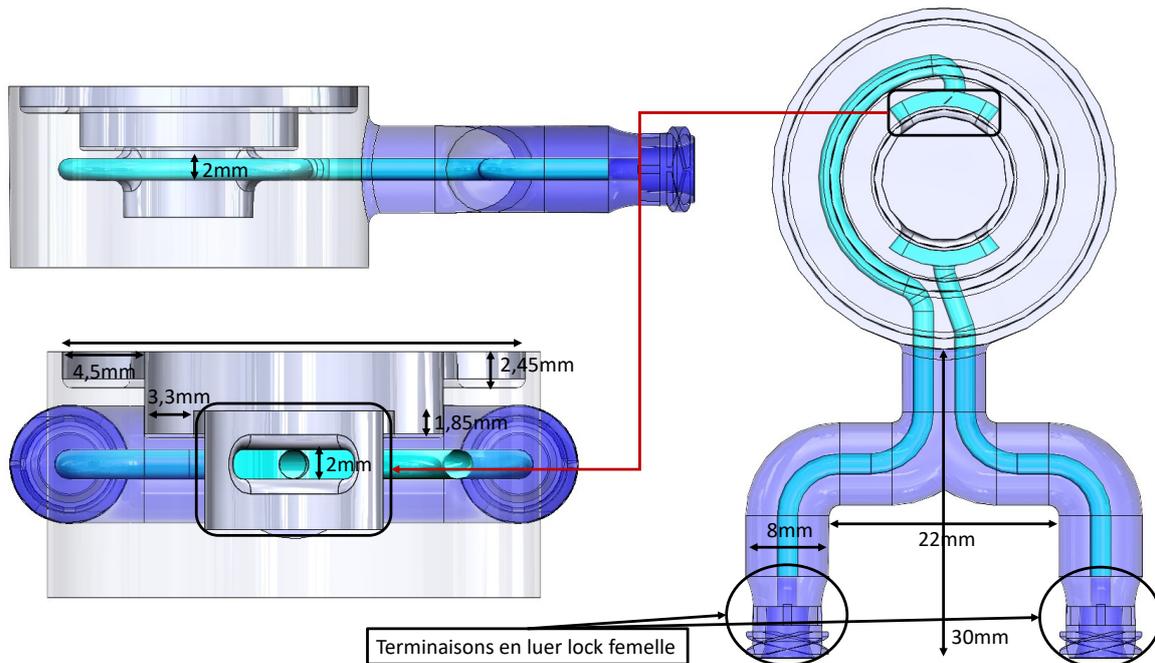


Figure 3.2 : Dimensions du circuit fluide au sein de l'enceinte

Le circuit fluide comprend une entrée et une sortie toutes deux terminées par une empreinte luer lock femelle. Ce type de connecteur est un standard dans le domaine de la santé et permet de se connecter à de nombreux composants disponibles dans le commerce. L'impression 3D par stéréolithographie permet de dessiner deux conduits de 2mm de diamètre à travers l'enceinte.

L'usage en tant que chambre de culture de l'enceinte IRM nécessite la possibilité de stériliser l'enceinte. Ces stérilisations sont souvent effectuées par autoclave au delà de 100°C. Ces cycles thermiques peuvent poser des problèmes de cassure sur certaines parties de l'enceinte. C'est pourquoi les canaux fluidiques sont abrités par des conduits circulaires de 8mm de diamètre en forme de U qui assurent une résistance mécanique au circuit fluide.

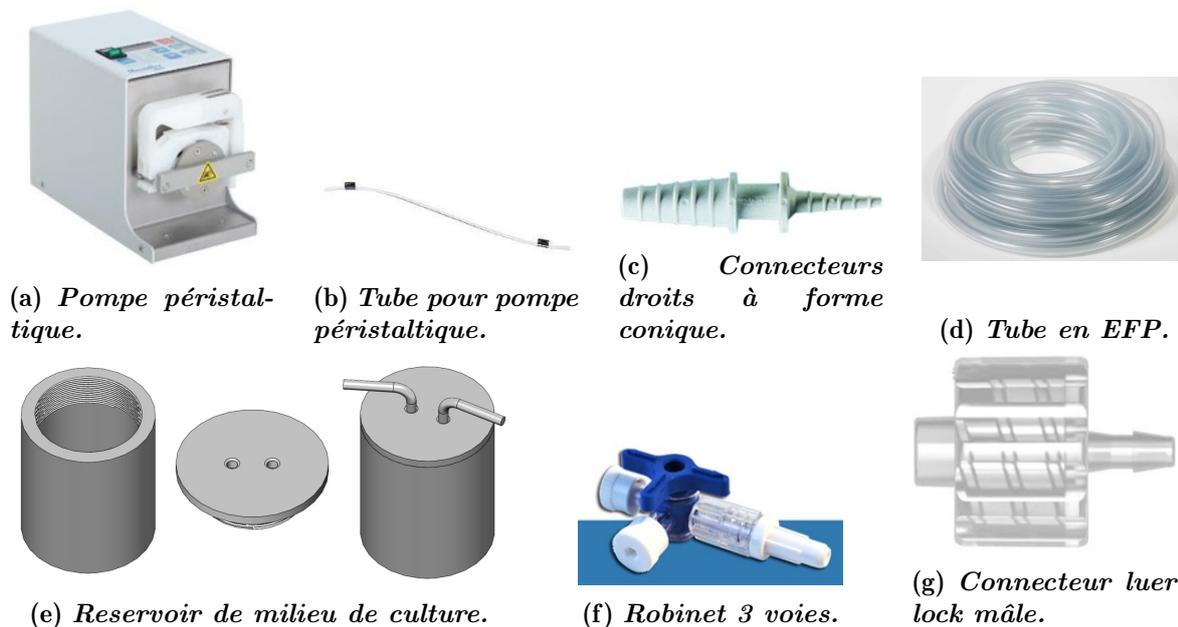
Une circulation de fluide dans la chambre interne de l'enceinte de culture implique la nécessité d'avoir une chambre de culture fermée de manière étanche. L'utilisation de deux joints toriques en nitrile butadiène (BS114 et BS214, O-ring kit to BS1806, RS, UK) dans un montage statique radial permet d'assurer l'étanchéité l'enceinte. Les gorges dessinées pour accueillir ces joints toriques mesurent respectivement 3.3mm de large/1.85mm de haut et 4.5mm de large/2.45mm de haut. Le diamètre extérieur des gorges est 3% plus petit que les diamètres extérieurs des deux joints (BS114 :20.64mm ; BS214 :31.75mm) pour assurer une étanchéité optimale.

Pour alimenter l'enceinte IRM, un circuit externe fermé de circulation a été mis en place avec les pièces suivantes :

- Une pompe péristaltique (Reglo Digital Variable-Speed Multichannel Peristaltic Pumps, Masterflex ISMATEC Cole Parmer, Illinois USA). Cette pompe a pour rôle de faire circuler le milieu de culture au sein du circuit externe fermé. Cette pompe étant constituée de matériaux magnétiques, elle doit être placée loin de l'imageur. Figure 3.3a.
- Des tubes à crans pour pompes péristaltiques (Tygon LMT-55, IMLAB, Lille, France). Ce sont ces tubes qui insérés dans la pompe et qui sont écrasés par les

rouleaux de la pompe en fonctionnement. Ces tubes mesurent 20 cm et sont donc trop petits pour assurer l'entière circulation du milieu de culture depuis la pompe jusqu'à l'enceinte IRM. Figure 3.3b.

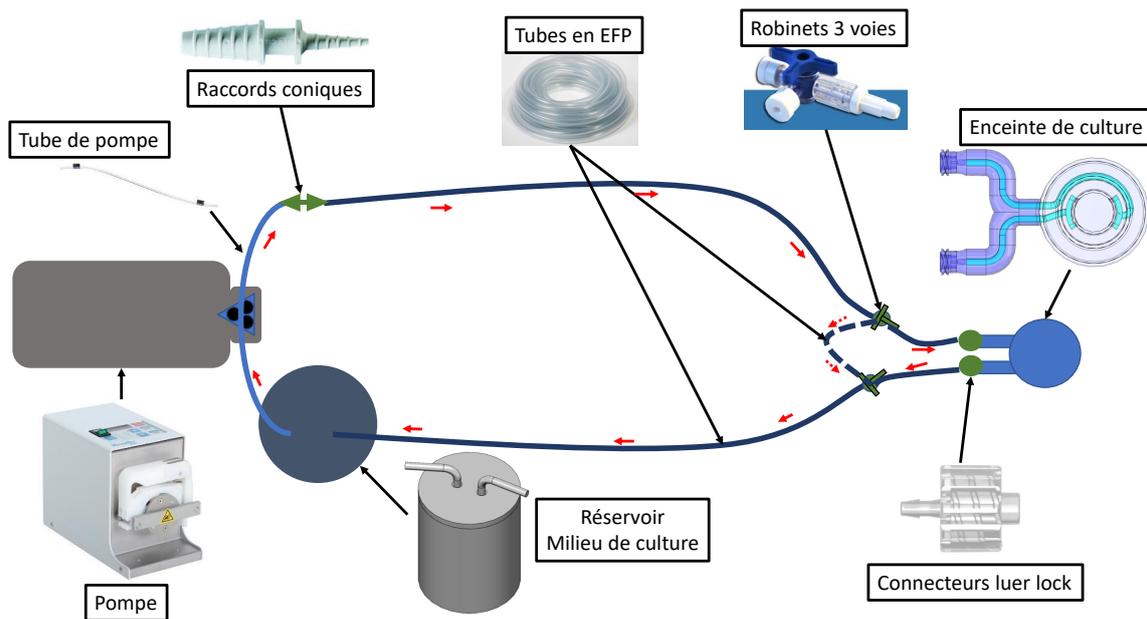
- Des connecteurs droits de forme conique en polypropylène (Connecteurs droits, Buerkle, Bad Bellingen, Allemagne). Ces connecteurs ont pour but de faire la connexion entre les tubes de la pompe et les tubes plus longs qui constituent la majeure partie du circuit externe.
- Des tubes flexibles en éthylène propylène fluoré (EFP) (Tubulure FEP, Saint-Gobin, Courbevoie, France). Le rôle de ces tubes est de relier l'enceinte IRM placée au coeur du scanner à la pompe et au réservoir de milieu de culture. Figure 3.3c.
- Un réservoir de milieu de culture imprimé en 3D grâce à une imprimante par dépôt de fil fondu. Ce réservoir est conçu pour accueillir 230 mL de milieu de culture. Figure 3.3e.
- Des robinets 3 voies avec terminaisons en luer lock (Robinet 3 voies, Robe médical, Saint-Etienne-Les-Remiremont, France). Ces robinets ont pour but d'isoler différentes parties de ce circuit externe de circulation. Ces robinets permettent ainsi de déconnecter certaines parties du circuit sans perte de fluide. Figure 3.3f.
- Des connecteurs luer lock mâles en nylon avec raccords cannelés (Masterflex, Cole Palmer, Illinois, USA). Ces connecteurs standard luer lock permettent de connecter l'enceinte IRM au reste de ce circuit externe de circulation. Figure 3.3g.



**Figure 3.3 : Pièces nécessaires à la réalisation du circuit externe de circulation de milieu de culture.**

Le circuit externe de circulation basique est assemblé selon le montage présenté figure 3.4. Pour la phase de remplissage, le milieu de culture circule à travers le tube de pompe, le raccord conique, le tube en FEP puis rencontre le premier robinet 3 voies. Dans un premier temps ce robinet ne permet pas l'accès à l'enceinte IRM. Le

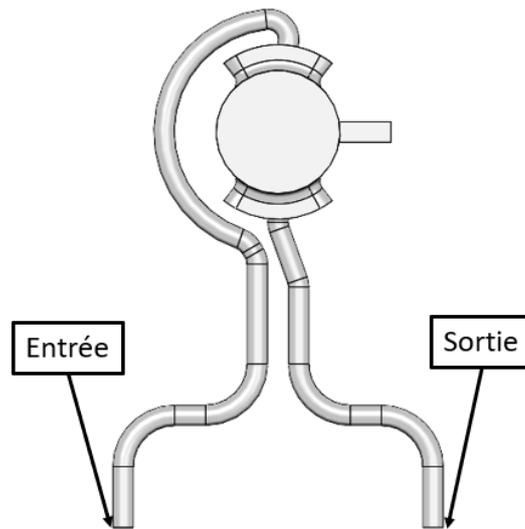
chemin de milieu de culture est “court-circuité” par le tube en EFP secondaire en pointillé sur 3.4. Le milieu atteint donc le tube en EFP de “retour” qui débouche sur le réservoir de milieu de culture. Dans un second temps, une fois l’air présent dans les tubes entièrement chassé (absence de bulles à la sortie du tube en EFP), le robinet entrant trois voies bloque l’accès au tube secondaire et laisse le milieu de culture pénétrer dans l’enceinte IRM. En sortie de l’enceinte, le robinet trois voies bloque le passage vers le tube secondaire en EFP. L’air présent dans l’enceinte IRM est chassé jusque dans le milieu de culture. Ce fonctionnement en plusieurs étapes permet de ne pas chasser l’air des tubes en EFP à travers l’enceinte IRM et limite donc les risques d’avoir des bulles d’air près de l’échantillon dans le champ de vue de l’antenne.



**Figure 3.4 :** Schéma du circuit externe de circulation. La mise en oeuvre de ce circuit comprend plusieurs étapes : 1. Le milieu de culture est extrait du réservoir grâce à la pompe équipée du tube pour pompe. 2. Le milieu de culture traverse le raccord conique ainsi que le tube en EFP jusqu’au premier robinet 3 voies. 3. Le robinet bloque l’accès à l’enceinte IRM et laisse passer le milieu de culture à travers le tube en EFP secondaire (en pointillés). Le second robinet bloque aussi l’accès à l’enceinte IRM mais permet la circulation au sein du tube en EFP de retour vers le réservoir de milieu de culture. La pompe est laissée en fonctionnement jusqu’à ce que la totalité de l’air initialement présente dans le circuit soit chassée dans le réservoir de milieu de culture. 4. Les robinets coupent l’accès au tube en EFP secondaire et laissent le milieu de culture s’écouler dans l’enceinte IRM. L’air présent dans l’enceinte s’échappe donc à travers le tube en EFP de retour dans le réservoir. Ce fonctionnement en deux séquences permet d’éviter de faire transiter l’air présent initialement dans les tubes en EFP à travers l’enceinte IRM. En effet, plus la quantité d’air traversant l’enceinte IRM est importante plus les risques d’avoir des bulles d’air près de l’échantillon sont grands. Or ces bulles d’air provoquent des artéfacts d’imagerie.

### 3.2.2 Caractérisation numérique : Simulations fluidiques

Nous avons mené les simulations numérique de cet ensemble afin de caractériser l'écoulement auquel est soumis l'échantillon. L'interaction entre le milieu de culture et l'échantillon a lieu au sein de la chambre interne de culture, seul le circuit fluidique a été caractérisé. La caractérisation s'est faite à l'aide du logiciel de simulations par éléments finis COMSOL (COMSOL inc, Burlington, MA). La géométrie du circuit fluidique caractérisé (figure ) correspond au "négatif" de l'enceinte décrite figure 3.2.



**Figure 3.5 :** *Géométrie du circuit fluidique caractérisé numériquement. Ce circuit fluidique est le négatif de l'enceinte décrite 3.2.*

Les paramètres de cette caractérisation sont détaillés dans les sections suivantes.

#### Choix du solveur

Pour caractériser la chambre interne de culture, nous nous intéressons à l'état d'écoulement permanent c'est-à-dire quand l'écoulement est établi. Pour cela, nous avons utilisé un solveur stationnaire.

#### Critère de convergence

Le résidu  $r$  choisi pour ces études a été fixé à la valeur de 0.001.

#### Maillage

Le maillage choisi est un maillage non-structuré tétraédral libre s'adaptant mieux aux formes complexes rencontrées dans la conception de l'enceinte IRM.

#### Conditions aux limites

Les conditions aux limites classiques rencontrées dans les problèmes d'écoulement dans une conduite ont été utilisées à savoir :

- Un débit  $Q_{in}$  imposé à l'entrée du circuit fluidique (indiquée sur la figure 3.5).
- Une condition de pression atmosphérique  $P_{out} = P_{atm}$  à la sortie du circuit fluidique (figure 3.5).

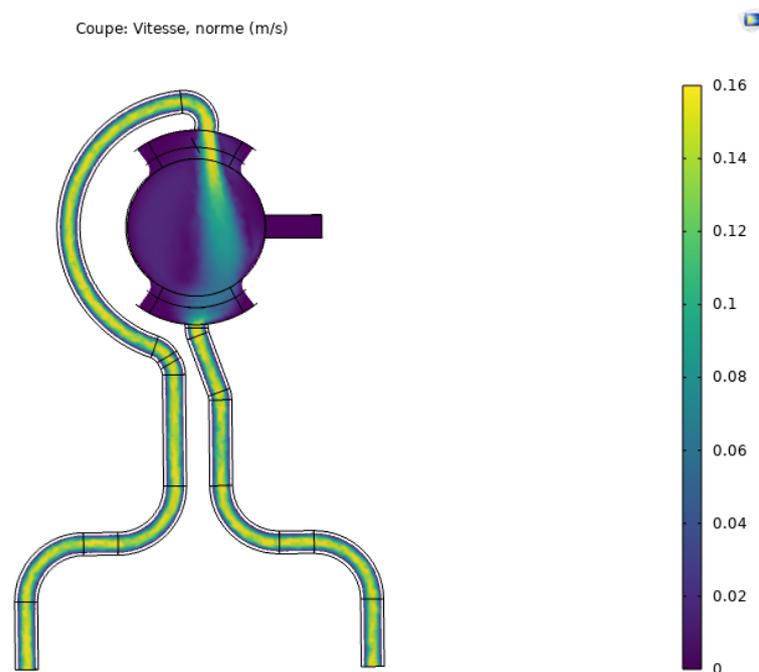
La longueur d'entrée est définie comme la distance à l'entrée à partir de laquelle l'écoulement est pleinement développé, passant d'un écoulement uniforme à un écoulement parabolique de type Poiseuille. Cette distance est calculée approximativement selon la formule :

$$L_h \approx 0.05ReD \quad (3.2)$$

Avec  $L_h$  la longueur d'entrée,  $Re$  le nombre de Reynolds,  $D$  le diamètre de la conduite. La valeur de cette grandeur est fixée à l'entrée. Les valeurs utilisées pour  $Q_{in}$  sont les suivantes :  $Q_{in} = 26.8\text{mL}/\text{min}$ ,  $Q_{in} = 7\text{mL}/\text{min}$ ,  $Q_{in} = 1.75\text{mL}/\text{min}$ . Elles correspondent aux valeurs aisément réglables sur la pompe péristaltique utilisée dans le cadre de ce travail de thèse. De plus, les débits rencontrés dans le domaine de l'ingénierie tissulaire sont de l'ordre de 1-10 mL/min. Le milieu de culture est modélisé par de l'eau.

### Résultats

Les cartes de champ de vitesse obtenues en régime permanent sont présentés figures 3.6, 3.7 et 3.8.



**Figure 3.6 :** Carte du champ des vitesses stationnaire obtenue par simulation numérique par la méthode des éléments finis pour un débit à  $Q_{in} = 26.8\text{mL}/\text{min}$ .

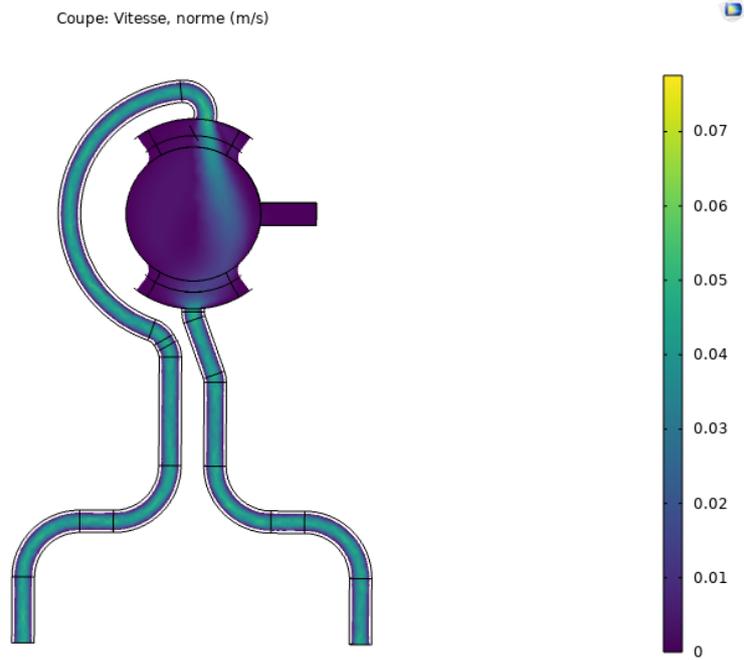


Figure 3.7 : Carte du champ des vitesses stationnaire obtenue par simulation numérique par la méthode des éléments finis pour un débit à  $Q_{in} = 7\text{mL}/\text{min}$ .

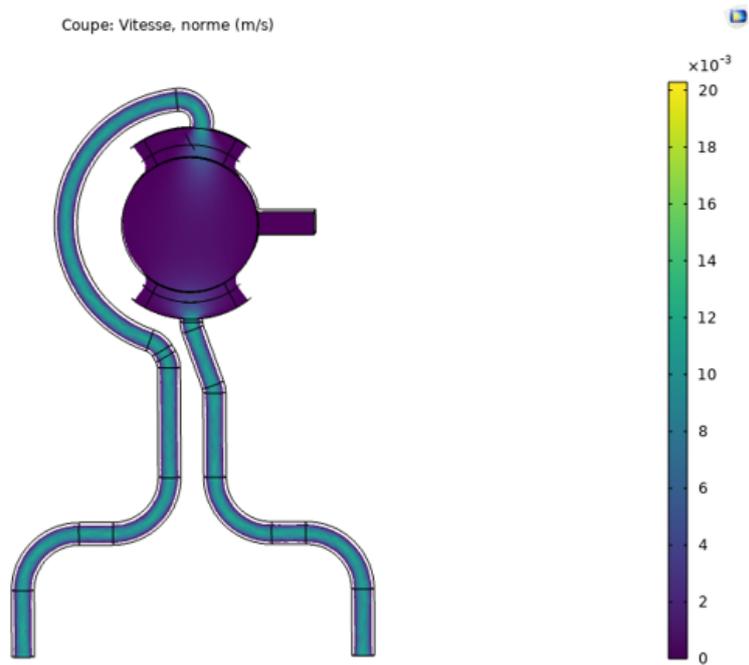


Figure 3.8 : Carte du champ des vitesses stationnaire obtenue par simulation numérique par la méthode des éléments finis pour un débit à  $Q_{in} = 1.75\text{mL}/\text{min}$ .

	$Q = 26.8\text{mL}/\text{min}$	$Q = 7\text{mL}/\text{min}$	$Q = 1.75\text{mL}/\text{min}$
Nombre de Reynolds $Re$	229	61	15
Longueur d'entrée $L_h$ (en mm)	23	6	1.53
Déviations standard $\sigma$	0.022134	0.005394	0.000679

**Tableau 3.1 :** *Grandeurs physiques permettant de caractériser les écoulements simulés. Le nombre de Reynolds représente le rapport entre les forces d'inerties et les forces visqueuses et permet de déterminer le régime turbulent ou laminaire de l'écoulement. La longueur d'entrée représente la distance caractéristique au bout de laquelle le profil de l'écoulement est semblable à son écoulement établi. La déviation standard permet de quantifier la dispersion au sein d'une distribution. Plus la valeur est haute, plus grande est la dispersion. Ces déviations standards sont calculées sur tout le volume de la chambre interne de culture.*

La forme de l'écoulement visible sur les caractérisations numériques aux débits  $Q = 26.8\text{mL}/\text{min}$  et  $Q = 7\text{mL}/\text{min}$  peut s'expliquer en utilisant la longueur d'entrée dans la chambre interne de culture. La longueur d'entrée correspond à la distance qu'il faut à un fluide après l'entrée d'un fluide dans une conduite pour que les effets d'entrée soient négligeables et l'écoulement complètement développé. Cette longueur dépend du nombre de Reynolds et donc de la vitesse du fluide. Or celle-ci est reliée au débit appliqué en entrée du circuit fluidique par la pompe. Les différentes valeurs de longueurs d'entrées correspondant aux différents débits sont regroupées dans le tableau 3.1. L'ouverture du circuit fluidique correspond à une situation d'entrée dans une conduite. De plus, la conservation du débit volumique entre les tuyaux d'alimentation et la chambre de culture impose une diminution de la vitesse du fluide égale au rapport des surfaces. Il est possible d'interpréter la forme de "jet" du milieu de culture comme un effet d'entrée avant le développement de l'écoulement dans la nouvelle conduite qu'est la chambre de culture. La longueur d'entrée des cas  $Q = 26.8\text{mL}/\text{min}$  et  $Q = 7\text{mL}/\text{min}$  étant plus grande que la chambre de culture elle-même, l'écoulement n'a pas la distance nécessaire pour se développer dans cette seconde conduite. On constate dans le tableau 3.1 que la longueur d'entrée pour le débit  $Q = 1.75\text{mL}/\text{min}$  est d'une taille comparable à celle des ouvertures courbes de la chambre interne de culture. Ainsi, l'écoulement s'établit sur une courte distance. Bien entendu, proche des parois, les forces visqueuses assurent une faible vitesse du fluide.

Il apparaît qu'à des débits importants (figures 3.6 et 3.7), le champ des vitesses est inhomogène et conduit à des zones où la norme du vecteur vitesse est très grande par rapport à d'autres zones au sein de la chambre interne de culture. Cette inhomogénéité du champ de vitesse se retrouve dans les déviations standard calculées dans le tableau 3.1 et dans les histogrammes figures 3.9, 3.10 et 3.11. **Ces histogrammes sont calculés sur une section circulaire parallèle au plan du fond de la chambre interne de culture et coupant celle-ci en son milieu.** La surface totale de cette section est donc de  $A = \pi 6^2 = 113\text{mm}^2$ .

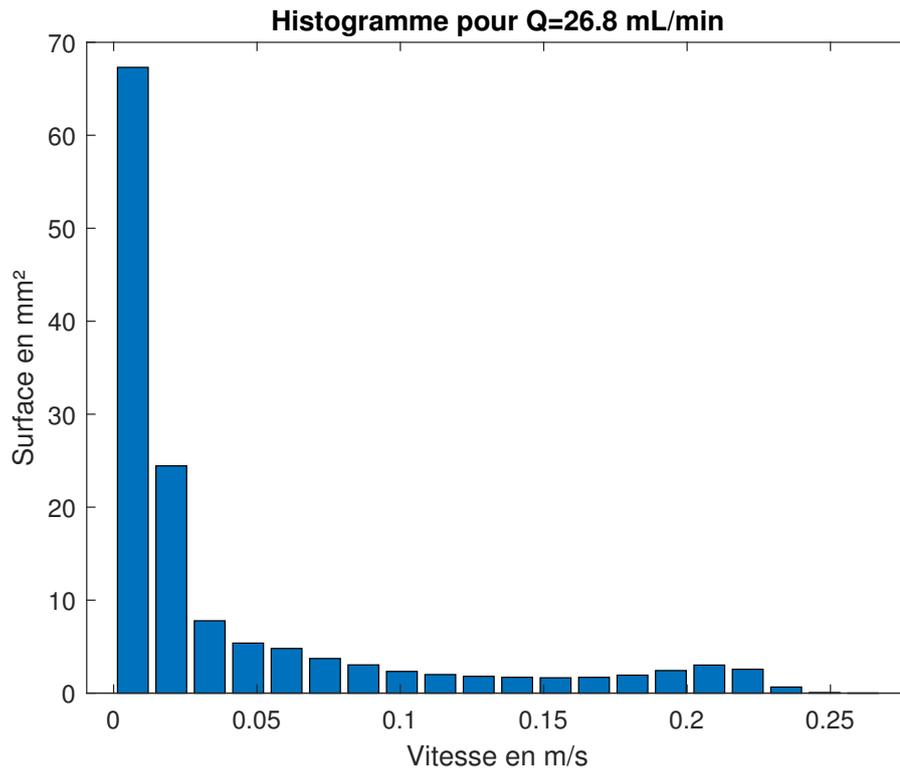


Figure 3.9 : *Histogramme obtenu pour la distribution des vitesses dans un plan parallèle au fond de la chambre interne de culture et coupant celle-ci en son milieu. Cette distribution des vitesses correspond à un débit  $Q_{in} = 26.8\text{mL}/\text{min}$*

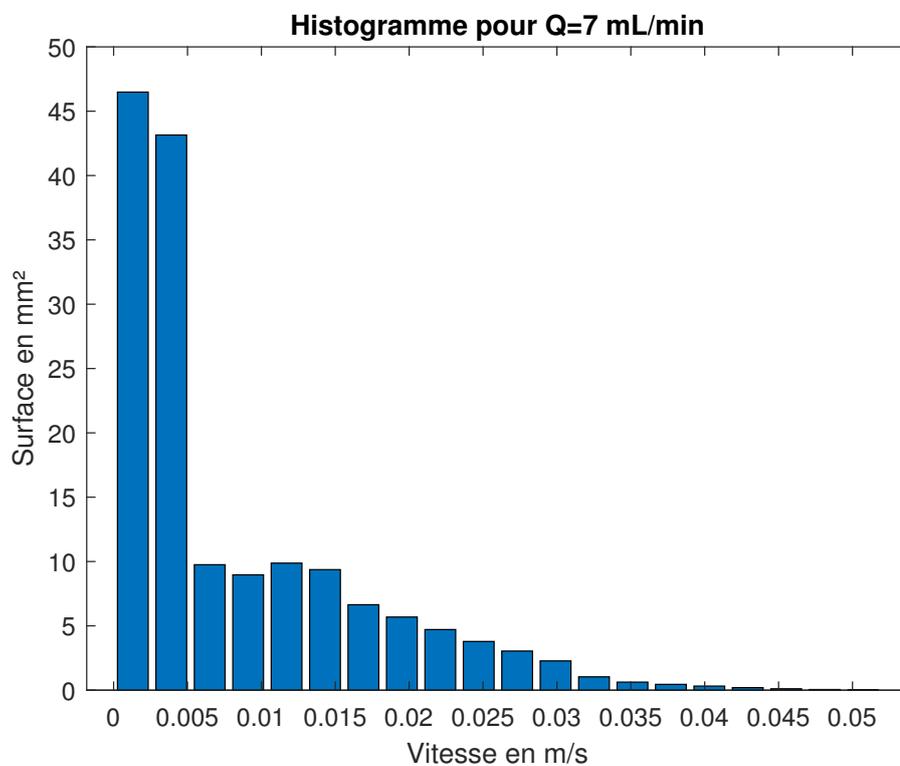


Figure 3.10 : *Histogramme obtenu pour la distribution des vitesses dans un plan parallèle au fond de la chambre interne de culture et coupant celle-ci en son milieu. Cette distribution des vitesses correspond à un débit  $Q_{in} = 7\text{mL}/\text{min}$*

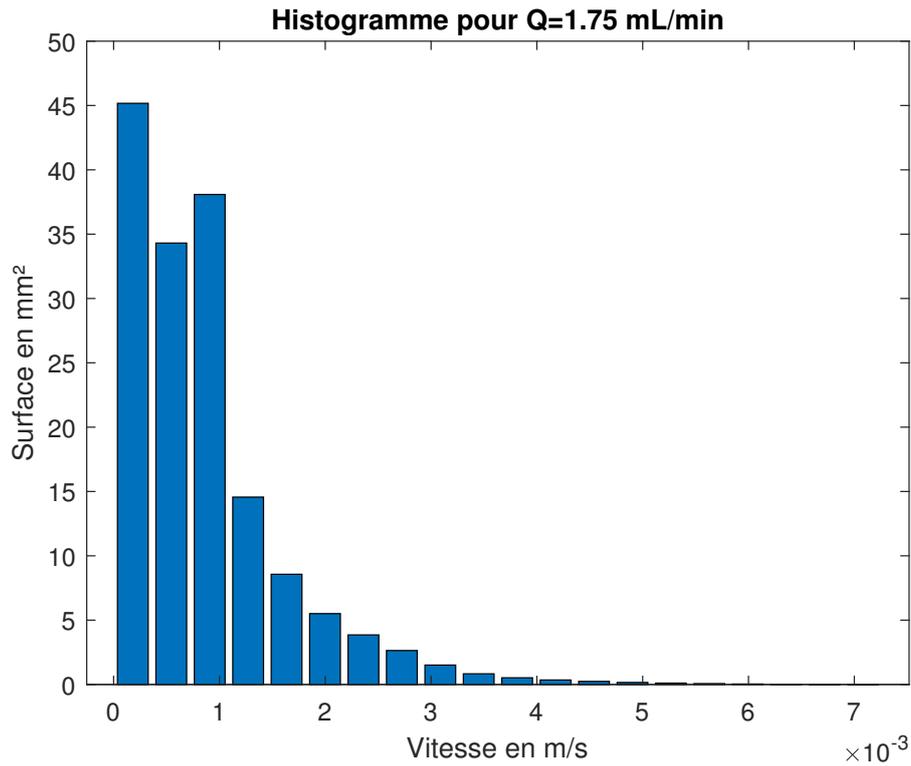
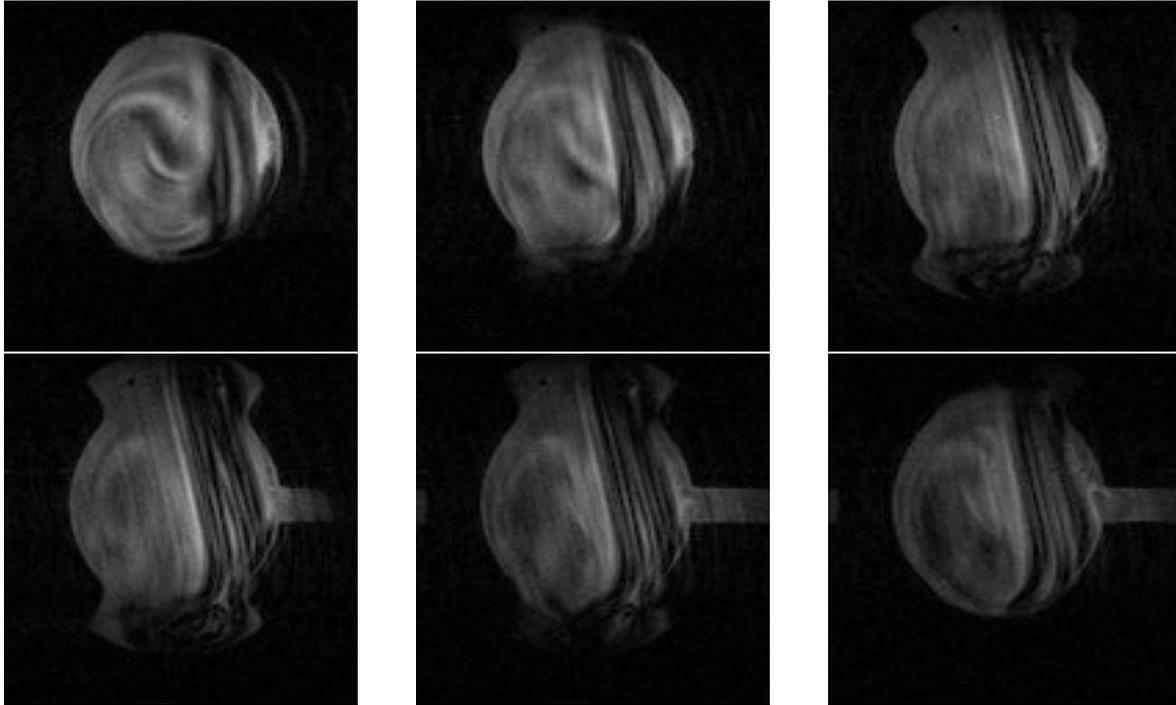


Figure 3.11 : *Histogramme obtenu pour la distribution des vitesses dans un plan parallèle au fond de la chambre interne de culture et coupant celle-ci en son milieu. Cette distribution des vitesses correspond à un débit  $Q_{in} = 1.75\text{mL}/\text{min}$*

### 3.2.3 Caractérisation en imagerie

Sur un imageur, l'écoulement d'un fluide (un fluide ayant un signal IRM) au cours d'une séquence classique (echo de gradient, écho de spin) produit des artefacts de phase comme expliqué à la section 1.2.3. Un exemple des artefacts rencontrés dans le cadre de ce travail de thèse est visible figure 3.12.



**Figure 3.12 :** *Acquisitions coronales en séquence TurboRARE T2 :  $TR = 3264ms$ ,  $TE = 9ms$ , 4 averages,  $FOV = 20mm * 20mm$ ,  $Matrix = 128 * 128$ ,  $Slice\ thickness = 500\mu m$ . Ces images coronales, issues d'une même séquence et correspondent à plusieurs plans différents espacés de  $500\mu m$ . Ces images illustrent les artéfacts d'écoulement observables lors d'acquisitions réalisées avec l'enceinte IRM avec un débit  $Q = 26.8mL/min$ .*

Seules des informations qualitatives sur la présence et la forme de l'écoulement peuvent être déduites de ces acquisitions. Il est impossible d'extraire des informations quantitatives de ces acquisitions. Pour cela, il faut utiliser une séquence de vélocimétrie comme brièvement présenté au sous-chapitre 1.2.3 Les acquisitions issues de ces séquences sont présentées figures 3.13, 3.14 et 3.15.

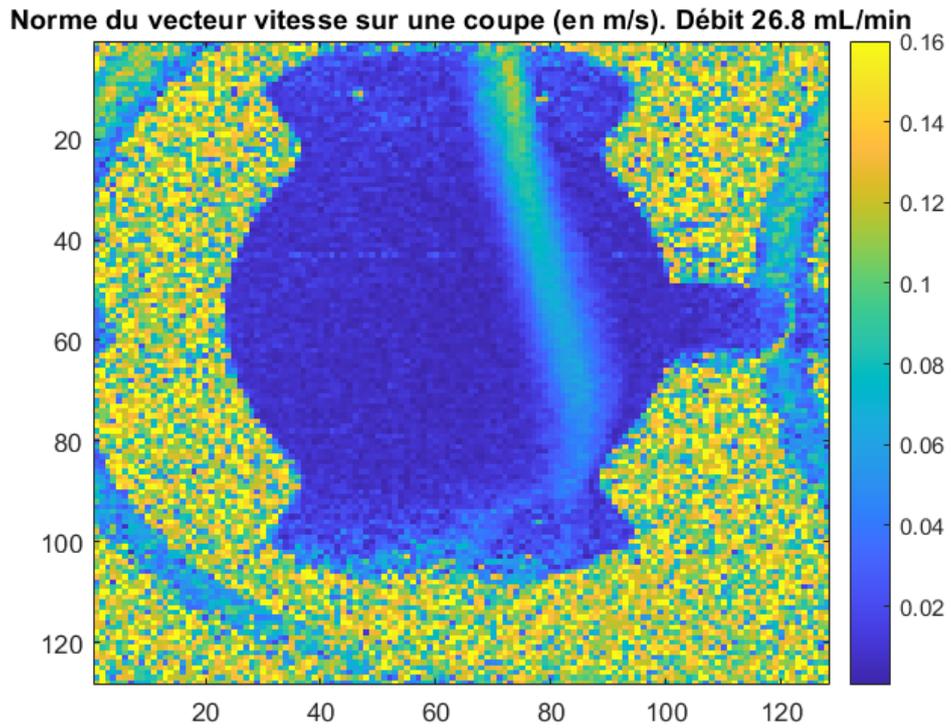


Figure 3.13 : Acquisition coronale en séquence de vélocimétrie réalisée pour un débit  $Q_{in} = 26.8 \text{ mL/min}$ . Le plan choisi est le plan médian à la chambre interne de culture.

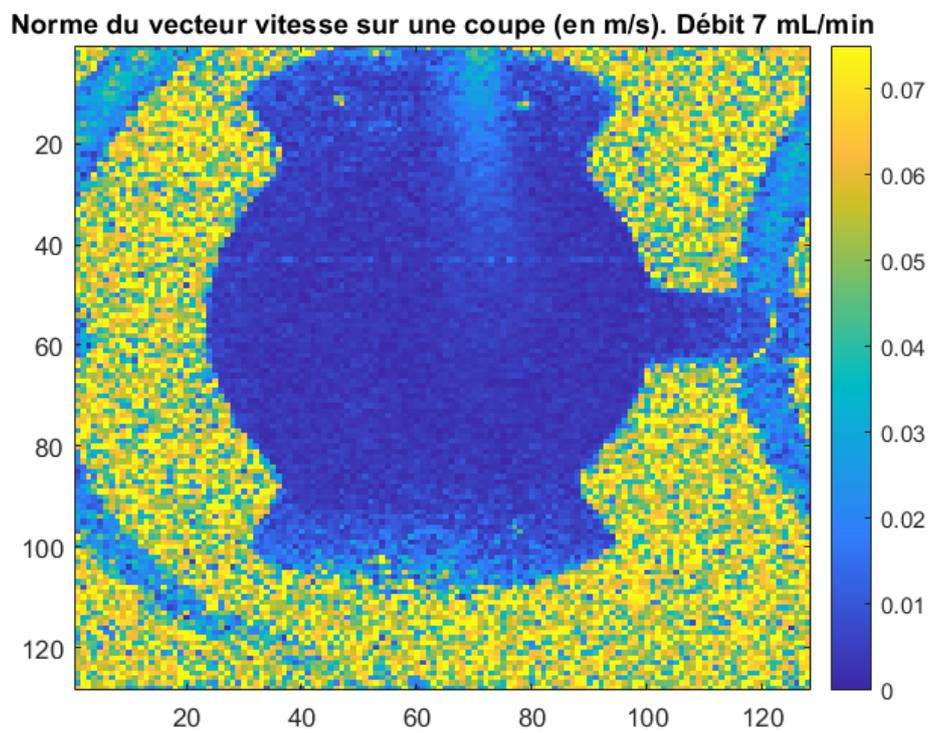
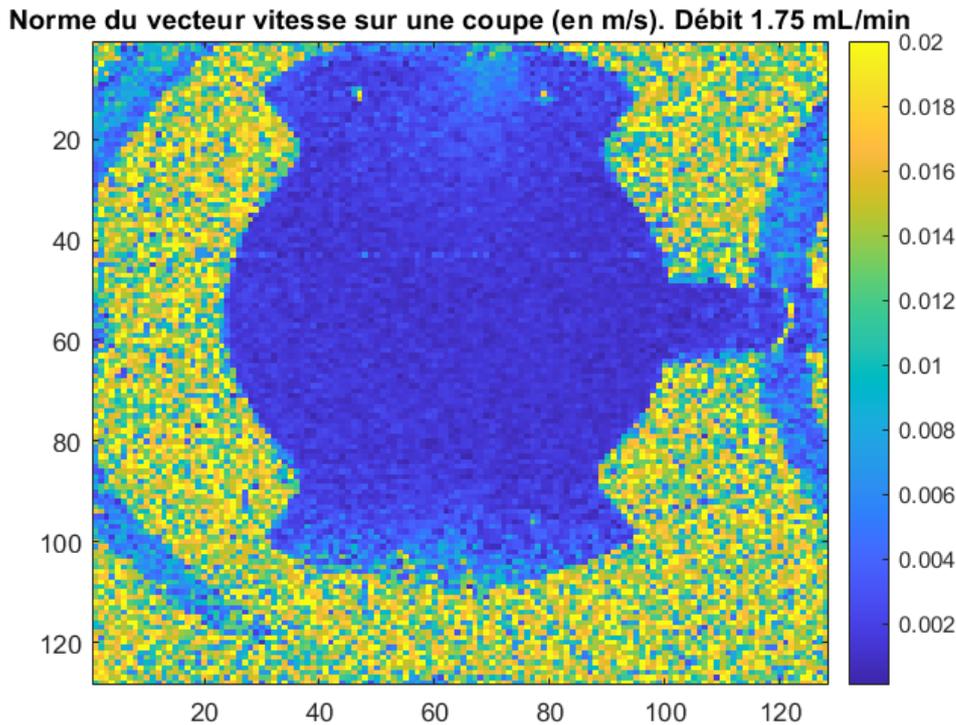


Figure 3.14 : Acquisition coronale en séquence de vélocimétrie réalisée pour un débit  $Q_{in} = 7 \text{ mL/min}$ . Le plan choisi est le plan médian à la chambre interne de culture.



**Figure 3.15 :** *Acquisition coronale en séquence de vélocimétrie réalisée pour un débit  $Q_{in} = 1.75\text{mL}/\text{min}$ . Le plan choisi est le plan médian à la chambre interne de culture.*

Les champs de vitesses sont inhomogènes lorsque le débit est important et cela peut causer des dégâts irréversibles à l'échantillon présent en culture. En revanche, aux débits utilisés en ingénierie tissulaire, les champs de vitesses sont homogènes ce qui induit de faibles contraintes de cisaillement sur l'échantillon et assure un apport en nutriment homogène aux échantillons.

### 3.2.4 Conclusion

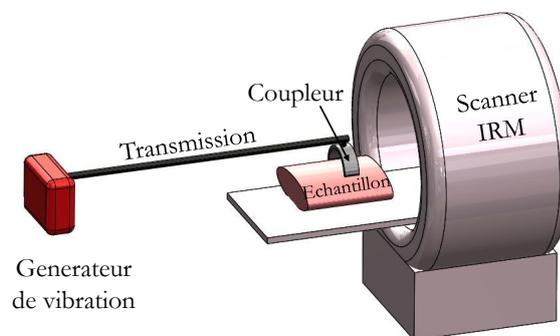
Les champs de vitesses simulés (figures 3.8, 3.7 et 3.6) correspondent respectivement aux champs de vitesses obtenus par caractérisation IRM (figures 3.15, 3.14 et 3.13). Ces résultats valident donc la méthodologie de caractérisation numérique des écoulements ayant lieu dans la chambre interne de culture. Cette validation permet d'envisager la conception d'enceintes IRM avec différents types de circuits fluidiques modifiant ainsi l'écoulement sur mesure au sein de la chambre de culture en fonction des besoins de différents échantillons. Des cultures cellulaires avec un champ de vitesse volontairement inhomogène pourrait servir à modéliser une hétérogénéité vasculaire par exemple ou anticiper les effets hypoxiques induits par une mauvaise perfusion de tissus de grande taille. Des caractérisations numériques en fluide plus approfondies (interactions fluide-structure déformable) pourraient permettre la caractérisation précise des stimuli mécaniques auxquels est soumis l'échantillon. Il a été montré que ces stimuli ont un effet sur la différenciation des cellules souches [53]. En allant plus loin, l'enceinte IRM pourrait permettre la croissance de tissus osseux nécessitant des stimuli mécaniques sans avoir recours à des dispositifs mécaniques extérieurs [74] mais en utilisant la circulation fluide comme stimulateur mécanique.

### 3.3 Excitateur mécanique pour l'élastographie IRM

L'introduction qui suit est une traduction tirée de l'article de revue écrit au cours de cette thèse et portant sur l'utilisation potentielle de matériaux électroactifs flexibles comme actionneurs mécaniques pour l'élastographie IRM. Cet article de revue est disponible en annexes.

#### 3.3.1 Introduction

L'élastographie par résonance magnétique repose sur le suivi de la propagation d'une onde mécanique à travers un milieu par le changement de phase que cette propagation induit dans le signal de résonance magnétique. Pour créer cette onde mécanique au sein d'un échantillon, un actionneur mécanique est nécessaire. En général, un actionneur destiné à la caractérisation mécanique d'un échantillon comporte les pièces suivantes (figure 3.16) : un générateur de vibrations, une transmission et un coupleur. Le générateur de vibration est généralement non compatible IRM et doit donc être placé loin de l'IRM. L'énergie mécanique qu'il génère est ensuite transmise au coupleur via une transmission dont les pertes sont déterminantes pour la caractérisation de l'actionneur complet. Le couplage entre le coupleur et l'échantillon est la partie la plus difficile à optimiser et à caractériser. Nous détaillerons les différents composants d'un actionneur dans la suite.



**Figure 3.16 :** Schéma général d'un actionneur mécanique utilisé en élastographie par résonance magnétique. Le générateur de vibration produit une excitation mécanique qui est transmise à l'échantillon via une transmission et un coupleur. La présence d'une transmission est nécessaire car le générateur de vibration est généralement non-compatible IRM. Le coupleur est la partie au contact de l'échantillon.

**Un générateur d'excitation** Il s'agit de la partie responsable de la génération d'une onde mécanique. Ce sont principalement des composants actifs qui transforment l'énergie électrique en une énergie mécanique. Les générateurs de vibrations sont à diviser en deux catégories : électromécaniques et piézoélectriques. Au sein des générateurs de

vibration électromécaniques nous trouvons deux sous-catégories : les générateurs acoustiques de vibrations et les générateurs de vibrations à force de Laplace. Les générateurs acoustiques reposent sur le même principe qu'un haut-parleur. Les générateurs à force de Laplace utilisent la force de Laplace ( $\vec{F} = I\vec{dl} \wedge \vec{B}$ ) grâce à une bobine parcourue par un courant alternatif et le champ permanent  $\vec{B}_0$  de l'IRM pour produire un déplacement dont la fréquence est celle du courant alternatif. Le défaut de ces générateurs est que leur fonctionnement dépend de leur orientation par rapport au champ  $\vec{B}_0$ .

Les générateurs piézoélectriques reposent sur l'utilisation de matériaux (céramiques, composites, polymères...) piézoélectriques. L'effet piézoélectrique inverse est recherché dans ces applications. En effet une tension est appliquée aux bornes de ces matériaux et en résulte une excitation mécanique.

Les générateurs acoustiques sont les plus faciles à mettre en oeuvre et les moins coûteux. De manière plus générale, les générateurs électromécaniques sont capables de produire des excitations mécaniques de grande amplitude à basse fréquence (10-150 Hz). En revanche leur mauvaise compatibilité IRM (les hauts parleurs contiennent des aimants, les bobines des générateurs de Laplace créent un contre-champ magnétique qui s'oppose au  $B_0$ ) pousse à l'utilisation de transmissions longues et qui limitent leurs performances. En comparaison, les générateurs piézoélectriques ont une plus grande compatibilité IRM et peuvent fournir une excitation mécanique à plus haute fréquence (jusque 5700 Hz [75]). Les deux principaux défauts des générateurs piézoélectriques sont la complexité de leur mise en oeuvre et la faible amplitude des excitations mécaniques qu'ils fournissent.

De manière générale, il est attendu des générateurs de vibration qu'ils aient les caractéristiques suivantes :

- Une excitation mécanique d'une seule fréquence. En effet, exciter mécaniquement un tissu avec plusieurs fréquence peut avoir un effet délétère sur les étapes de reconstruction des propriétés mécaniques en post-traitement d'une caractérisation par élastographie ([76]).
- La capacité de générer des ondes de grande amplitude dans l'échantillon (au minimum une dizaine de microns).
- Une amplitude d'excitation constante sur une plage de fréquences.
- La compatibilité IRM.

**Une transmission.** Il s'agit de la partie responsable de transmettre l'excitation mécanique depuis le générateur de vibrations jusqu'à la zone où l'échantillon est situé dans le scanner. Cette pièce est réalisée en matériaux non-magnétique. Ces transmissions peuvent être des tubes pneumatiques [77], des tiges rigides [78–81], des tiges flexibles [76] ou des tubes hydrauliques [82]. L'avantage des tubes pneumatiques est qu'ils sont compatibles IRM mais ils induisent des harmoniques dans la transmission puisqu'ils fonctionnent sur leurs modes de résonance. Les transmissions les plus rigides sont utilisées pour les applications aux fréquences supérieures à 100 Hz en raison de leur haute fidélité à haute fréquence.

**Un coupleur.** Il s'agit de la partie au contact de l'échantillon. Elle transmet directement l'excitation à l'échantillon et doit donc être non-magnétique. L'efficacité du transfert d'énergie mécanique entre le générateur de vibration et l'échantillon dépend du bon couplage entre le coupleur et l'échantillon. Un coupleur qui épouse la forme de l'échantillon permet une meilleure transmission de l'énergie mécanique produite par

le générateur. Un coupleur en forme de C, imprimé en 3D a par exemple été inventé pour réaliser une élastographie mammaire [83]. Pour les petits échantillons biologiques *in vitro/ex vivo*, les actionneurs généralement développés sont surdimensionnés. Pour ces applications, les actionneurs sont donc généralement redimensionnés et le coupleur peut être soit un tube à essai dans lequel l'échantillon est placé ou une aiguille dont le but est de transmettre les ondes de cisaillement directement au coeur de l'échantillon [84–86].

La caractérisation des actionneurs est généralement effectuée grâce à un vibromètre laser Doppler interférométrique. Cette caractérisation permet de caractériser la réponse fréquentielle des actionneurs en conditions de charge. Ces caractérisations sont limitées car les poids utilisés pour charger les actionneurs ne possèdent pas les mêmes propriétés mécaniques que les échantillons. Ces caractérisations ne peuvent donc pas se substituer aux expériences en conditions d'imagerie sur un fantôme.

La compatibilité IRM des actionneurs est un point important dans le choix d'un actionneur pour une application donnée en élastographie. En effet, tout matériaux ferromagnétique et paramagnétique est à proscrire près d'un IRM pour des raisons de sécurité. De plus, les circuits actifs (pour contrôler un actionneur par exemple) sont aussi à éviter au coeur de l'IRM car ils peuvent engendrer des artéfacts. Ils doivent être tenus à l'écart et/ou être isolés électromagnétiquement. Enfin, une attention particulière doit être portée à tout matériaux conducteur au sein d'un IRM car les pulses RF peuvent y induire des courants de Foucault qui par la suite engendreraient des hausses de température près de l'échantillon.

### 3.3.2 Les actionneurs piézoélectriques

Les actionneurs reposant sur des générateurs piézoélectriques de vibrations ont une compatibilité IRM accrue. Ils peuvent donc être placés plus proches de l'échantillon à caractériser et permettre d'utiliser une transmission plus courte. Cependant des précautions particulières doivent être prises pour alimenter à très haute tension les générateurs piézoélectriques de vibrations (filtres passe-bas, blindage des câbles etc...) [87]. Pour palier leur manque d'amplitude de déplacement, plusieurs pistes ont été explorées dans la littérature que nous détaillerons par la suite

#### Matériaux piézocéramiques

Les générateurs de vibrations piézoélectriques les plus utilisés sont en céramique piézoélectrique. Ils sont principalement en titano-zirconate de plomb (PZT) car c'est la céramique piézoélectrique qui a la meilleure conversion électrique/mécanique [88]. Les deux types d'assemblages dans lesquels on retrouve ces matériaux sont les suivants :

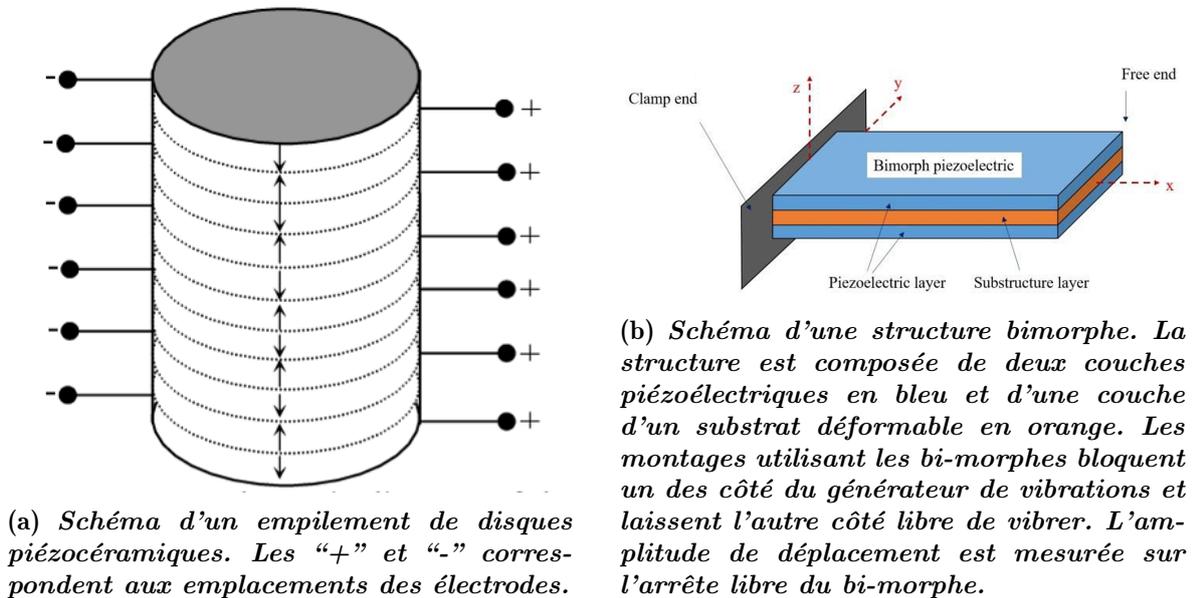
- L'empilement de piézocéramiques. Avec des générateurs piézoélectriques longitudinaux assemblés en piles, il est possible d'obtenir un déplacement suffisamment important pour les applications en élastographie.

Les structures bi-morphes. En combinant une couche piézocéramique en expansion, une couche piézocéramique en compression et un milieu déformable sous la forme d'un empilement des 3 couches on obtient un générateur de vibrations piézoélectrique. L'avantage des bi-morphes par rapport aux empilements longitudinaux est leur plus grande amplitude de déplacement. Cependant, leur force de blocage est plusieurs ordres de grandeur inférieure. La force de blocage est la force maximale générée par le générateur de vibrations.

Le tableau 3.2 regroupent les valeurs trouvées dans la littérature pour le déplacement et la force de blocage de ces deux configurations.  $\Delta L$  représente l'élongation de l'empilement piézocéramique,  $n$  représente le nombre d'éléments piézocéramiques présents dans l'empilement  $d_{33}$  représente le coefficient de charge piézoélectrique en élongation et  $V$  représente la tension aux bornes de l'empilement. Sachant que  $d_{33} = 700.10^{-12}m/V$ . La figure 3.17 contient deux illustrations de ces deux structures.

	Empilement de piézocéramiques	Bi-morphes
Déplacement ( $\mu m$ )	$\Delta L = nd_{33}V$ avec $d_{33} \approx 700.10^{-12}m/V$	$\propto 1mm$ (pour $\propto 100V$ )
Force de blocage (N)	$\propto 100N$	$\propto 0.1N$

**Tableau 3.2 :** Comparaison d'ordre de grandeurs entre les empilements de piézocéramiques et les bi-morphes.



**Figure 3.17 :** Schémas des deux types de générateurs de vibrations piézocéramiques

En raison de leur faible amplitude de déplacement et de leur grande force de blocage, les empilements de piézocéramiques sont régulièrement utilisés en combinaison de structures mécaniques amplifiant le mouvement (voir [68]). Ces structures sont généralement complexes et nécessitent d'importantes caractérisations numériques [89].

### Matériaux flexibles électroactifs

Pour des applications précliniques avec des petits échantillons in vitro/ex vivo, il n'est pas nécessaire de recourir à des actionneurs à grande force de blocage. Cependant, la résolution importante qu'il est nécessaire d'avoir pour de petits échantillons nécessite des caractérisations à plus haute fréquence. A ces fréquences, optimiser la forme du coupleur est important compte tenu de la plus forte atténuation des ondes mécaniques dans le tissu. Pour adapter la forme du coupleur aux échantillons, les matériaux flexibles (donc conformables) électroactifs font office de parfaits candidats. Parmi les matériaux flexibles électroactifs, il est possible de classifier les matériaux en trois catégories :

- Les piézoélectriques composites. Ces matériaux consistent en un composé incorporant des particules céramiques piézoélectriques dans une matrice de polymère non piézoélectrique. Ainsi, la compatibilité IRM et la flexibilité du polymère sont préservées et le composite possède un comportement piézoélectrique.
- Les polymères piézoélectriques. Ces matériaux possèdent des phases cristallines qui permettent un comportement piézoélectrique. Ils ne comportent pas de particules céramiques.
- Les matériaux électrostrictifs. Tout matériau diélectrique possède un comportement électrostrictif et un comportement piézoélectrique. L'électrostrictivité se distingue de la piézoélectricité par le fait que c'est un phénomène symétrique. Le réseau cristallin du matériau réagit à la norme du champ électrique appliqué au carré, ce phénomène ne dépend donc pas de la direction du champ. De plus, il n'existe pas d'électrostrictivité inverse. Lorsque le comportement électrostrictif d'un matériau n'est pas négligeable devant son comportement piézoélectrique, les amplitudes de déplacement envisageables sont bien supérieures aux polymères piézoélectriques et composites.

L'usage de ces matériaux est très restreint dans le domaine de l'élastographie par résonance magnétique. En élargissant l'étude au domaine biomédical en général, les composites trouvent de nombreuses applications dans les domaines des capteurs biomédicaux [90; 91]. Les matériaux électrostrictifs ont servi en qualité de générateurs de vibrations dans le cas d'une micropompe [92]. Dans un contexte d'imagerie par résonance magnétique, une antenne a été reconfigurée mécaniquement par un actionneur en matériau électrostrictif [93], ce qui illustre à la fois la grande force de blocage de ces matériaux ainsi que leur compatibilité IRM.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons conçu et commencé un travail permettant la réalisation d'un actionneur mécanique intégré à la chambre de culture. Afin de maintenir l'aspect adaptable du projet de l'enceinte IRM, il était nécessaire de concevoir un actionneur conformable. C'est pourquoi, nous nous sommes dirigés vers un matériau flexible électroactif. Nous détaillerons dans la suite les résultats relatifs à ces travaux.

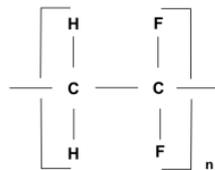
### 3.3.3 Actionneur pour l'enceinte IRM : l'actionneur polymère

Dans le cadre de l'intégration d'un actionneur au sein de l'enceinte IRM une solution faisant appel à un actionneur flexible a été étudiée. Un actionneur de type polymère polarisé, en Polyfluorure de vinylidène (PVDF) est l'objet de cette étude. La force de blocage de ce type d'actionneurs étant faible, un placement au plus proche de l'échantillon est crucial afin d'induire une onde mécanique d'amplitude supérieure au micromètre au sein du tissu. Nous détaillerons dans la partie qui suit les travaux exploratoires menés autour de l'intégration d'un tel actionneur.

Comme évoqué dans l'introduction, les avantages principaux de ce type d'actionneur résident dans leur compatibilité IRM accrue par rapport aux actionneurs céramiques ainsi que leur caractère conformable. Le couplage mécanique entre un échantillon de forme complexe et un tel actionneur est facilité et permet donc une meilleure transmission de l'énergie mécanique générée au niveau de l'actionneur jusque dans l'échantillon. Parmi les matériaux polymères piézoélectriques, le PVDF a l'un des coefficients piézoélectrique le plus haut (allant jusqu'à  $d_{33} = 49.5 \text{ pm/V}$ ) et est donc souvent utilisé pour des applications en récupération d'énergie par exemple [94; 95].

### Pourquoi le polymère PVDF a un comportement piézoélectrique ?

Le PVDF est un polymère constitué d'un monomère de formule  $(C_2H_2F_2)_n$ . (figure 3.18). Les atomes de Fluor sont les plus électronégatifs de la classification périodique. Ils ont une électronégativité largement supérieure à l'électronégativité du carbone et de l'hydrogène. L'électronégativité d'un atome caractérise la capacité d'un atome à attirer vers lui le nuage électronique d'une liaison chimique formée avec un autre atome. Cela donne naissance à un moment dipolaire électrique présent pour chaque monomère. Ce moment dipolaire rend sensible l'orientation du monomère aux champs électriques extérieurs appliqués. Lorsqu'il est sous forme cristalline, le réseau atomique du polymère est donc sensible aux champs électriques extérieurs. Cette réaction du réseau cristallin aux champs électriques extérieurs est le fondement du comportement piézoélectrique du PVDF. Il existe différentes phases cristallines du PVDF mais seules celles qui maintiennent la polarité du PVDF possèdent un caractère piézoélectrique. En effet, il existe des configurations spatiales pour lesquelles le moment dipolaire d'un monomère annule celui d'un monomère voisin. Dans ces configurations, la polarité du PVDF est annulée et le réseau cristallin n'est plus sensible aux variations de champ électrique extérieur. Parmi les différentes phases cristallines du PVDF, la phase  $\beta$  est celle qui donne les propriétés piézoélectriques les plus importantes. De plus, les co-polymères du PVDF comme le PVDF-TrFE possèdent des propriétés piézoélectriques allant jusqu'à deux fois celles du PVDF.



**Figure 3.18 :** *Le monomère de PVDF. Il est composé de deux atomes de carbone, deux atomes d'hydrogène ainsi que deux atomes de fluor.*

### Pourquoi le PVDF ?

En plus d'être piézoélectrique, le PVDF est flexible et transparent dans le visible. De plus, sa biocompatibilité, son inertie chimique et sa capacité à être stérilisable par radiations en fait un polymère déjà utilisé dans certaines applications médicales [96].

### Quelle intégration pour un actionneur en PVDF ?

L'intégration de l'actionneur a été pensée et réalisée sur une version antérieure de l'enceinte IRM que celle qui est décrite dans le reste du manuscrit.

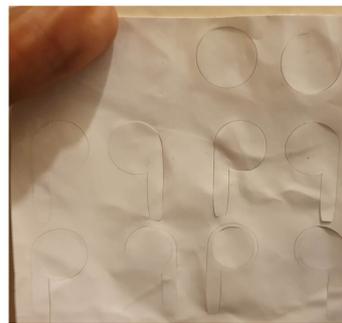
Le protocole de réalisation de membranes en PVDF (figure 3.22) est le suivant :

1. Découper un carré de PVDF afin de le métalliser (figure 3.19).



**Figure 3.19 :** *Photographie d'un carré de film de PVDF prêt à être métallisé.*

2. Créer un masque correspondant à la forme des électrodes que l'on souhaite déposer sur le film de PVDF à l'aide d'une machine de découpe et d'un film vinyle épais (figure 3.20).



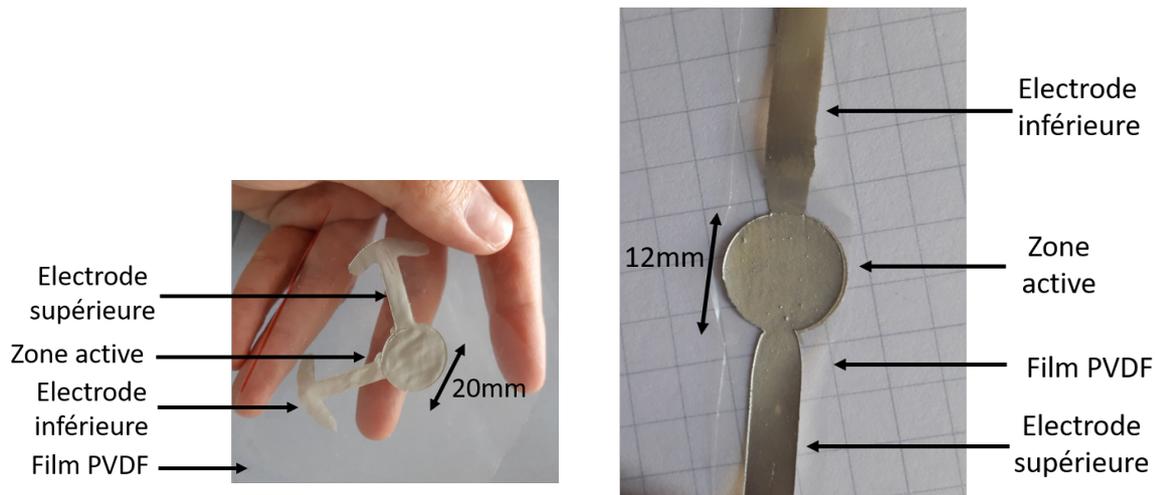
**Figure 3.20 :** *Photographie de plusieurs masque en vinyle découpés à l'aide d'une machine à découper.*

3. Coller le masque sur un film PVDF.
4. Appliquer de la laque d'argent (Laque conductrice RS PRO, RadioSpare, Royaume-Uni) sur le film PVDF en se servant du masque (figure 3.21).



**Figure 3.21 :** *Photographie du film PVDF recouvert de masques et de laque d'argent.*

5. Mettre l'ensemble PVDF + Argent + Masque au four à 30-40°C pendant 10 min.
6. S'assurer que la laque d'argent est sèche puis décoller le masque en vinyle et découper le film PVDF à la taille de la membrane désirée (figure 3.22).

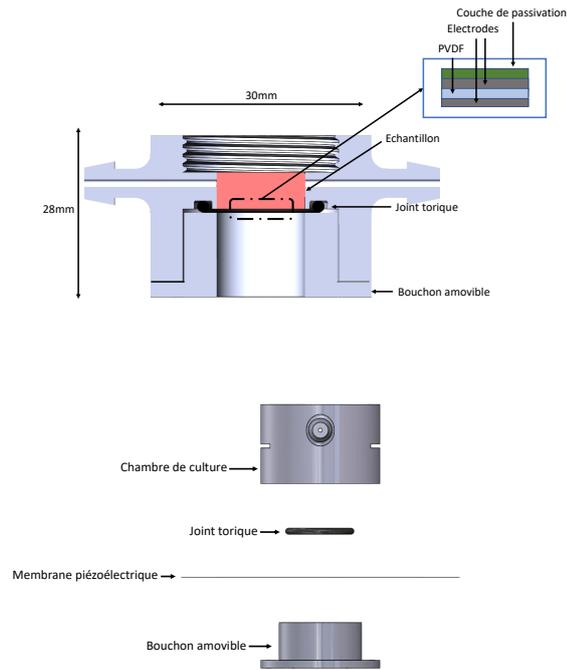


**Figure 3.22 :** Photographies de deux films PVDF fonctionnalisés. Les deux actionneurs possèdent des électrodes en laque d'argent déposées de part et d'autre du film PVDF. Pour le premier actionneur les électrodes sont écartées d'un angle de  $120^\circ$ . Pour le second actionneur les électrodes sont écartées d'un angle de  $180^\circ$ . La zone active correspond au recouvrement des deux électrodes.

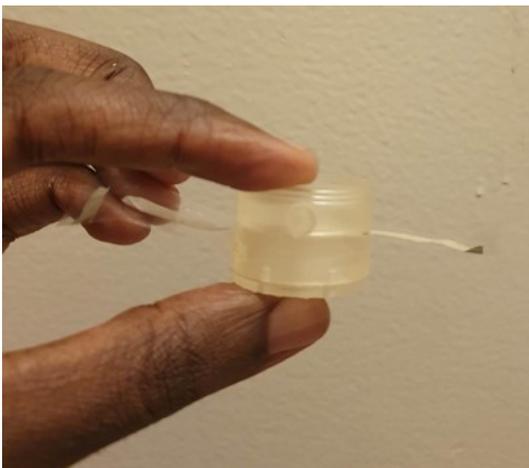
L'intégration de l'actionneur au sein de l'enceinte IRM est prévue sous la forme d'une lame de PVDF destinée à être glissée sous l'échantillon et maintenue par contrainte mécanique contre l'échantillon. Pour contraindre mécaniquement cette lame de PVDF, le fond de la chambre à perfusion est amovible et se fixe au reste de la chambre à l'aide de vis. Trois problèmes se posent alors :

- La répétabilité des contraintes mécaniques inter-expériences est compromise. En effet, l'usage des vis rend difficile la répétabilité des contraintes mécaniques après chaque cycle de montage/démontage. Pour y remédier, les trous taraudés sont tous de même taille et volontairement plus grands que les vis. Ainsi les vis viennent compresser les deux parties de la chambre à perfusion entre elles avec la plus grande reproductibilité possible. Cette étape est importante car la réponse fréquentielle de l'actionneur dépend grandement des contraintes mécaniques imposées à ses bords.
- L'étanchéité de la chambre à perfusion n'est plus assurée. L'ajout d'une partie amovible supplémentaire entraîne de nouvelles zones où l'étanchéité n'est pas assurée. C'est pourquoi, un montage avec des joints toriques est choisi pour être au contact de la membrane en PVDF et refermer la chambre de perfusion.
- La passivation de la membrane PVDF et ses électrodes est nécessaire. En effet, la laque d'argent utilisée pour les électrodes n'est pas biocompatible. De plus, le milieu de culture ainsi que l'échantillon sont conducteurs, les mettre au contact direct d'une électrode causerait un court-circuit. Une couche de passivation en PVDF non métallisée est donc conçue pour isoler physiquement et électriquement l'électrode située du côté de l'échantillon. Nous verrons dans la suite quelles solutions ont été envisagées.

Les détails sur le montage et l'intégration de l'actionneur au sein de la chambre de culture sont visibles figures 3.23,3.24. Le trou visible dans la partie amovible de la chambre à perfusion a pour but de régler finement la fréquence de résonance de l'actionneur couplé à la structure vibrante que représente la chambre à perfusion.



**Figure 3.23 :** Schéma de l'intégration de la membrane PVDF au sein d'une chambre à perfusion. La chambre à perfusion présente sur ce schéma est d'une itération précédente (avec laquelle des pas de vis imprimés en 3D permettent l'assemblage des différents éléments au lieu de recourir au sarcophage). La partie amovible contraint donc les joints toriques qui viennent à leur tour "écraser" le film de PVDF. Le zoom sur la membrane de PVDF permet de discerner les différentes couches constituées par les électrodes en argent, le film de PVDF ainsi que la couche de passivation en PVDF elle aussi.



(a) Vue de côté de la chambre de culture avec l'actionneur PVDF



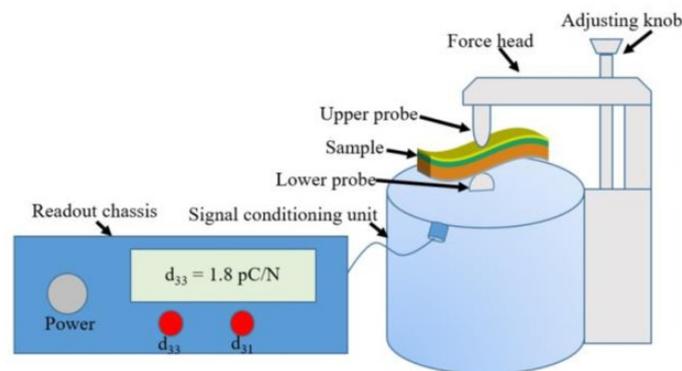
(b) Vue de face de la chambre de culture avec l'actionneur

**Figure 3.24 :** Photographies de côté et de face de l'intégration de l'actionneur au sein de la chambre de culture.

### Caractérisation expérimentale

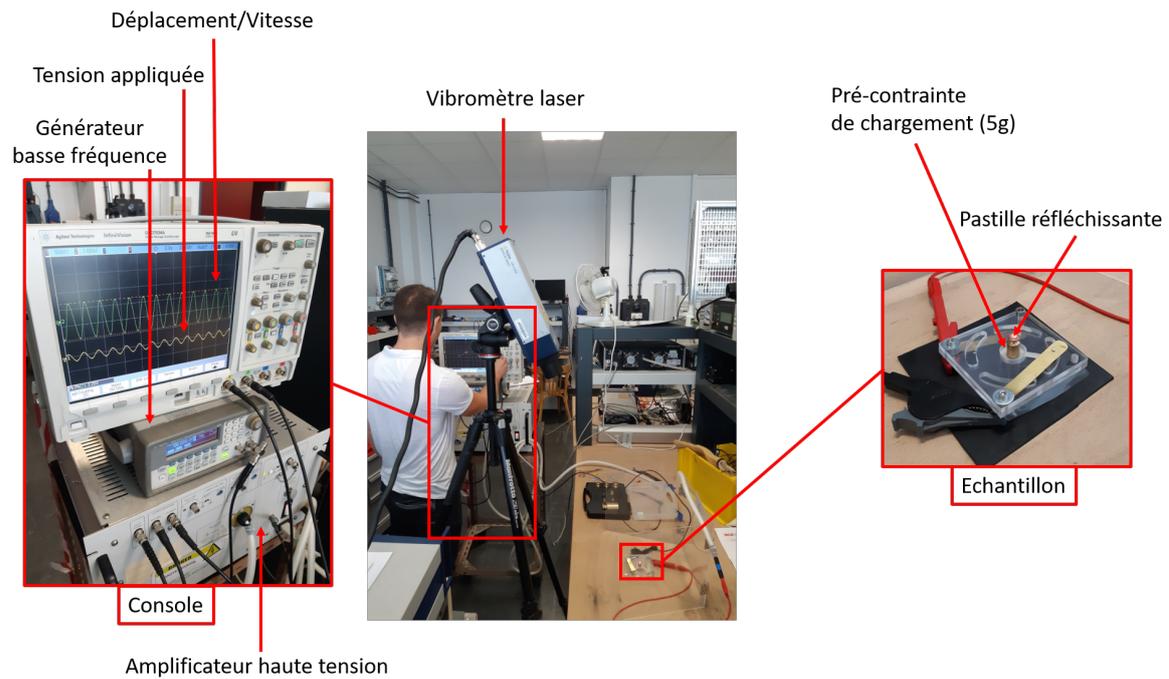
Nous détaillerons dans cette partie la caractérisation expérimentale de l'actionneur au sein de la chambre de culture.

**Principe** Le procédé de fabrication des actionneurs en PVDF est validé par la caractérisation du coefficient de charge piézoélectrique  $d_{33}$  de celle-ci. Cette caractérisation est réalisée à l'aide d'un D33-mètre (APC International, USA). Le principe de la caractérisation repose sur l'effet piézoélectrique direct. La membrane est bloquée mécaniquement par des pinces métalliques. Une force à basse fréquence est ensuite appliquée sur la membrane. Le signal électrique résultant est traité par le D33-mètre et est comparé à des valeurs de références (figure 3.25). Le coefficient  $d_{33}$  est déduit de cette comparaison.



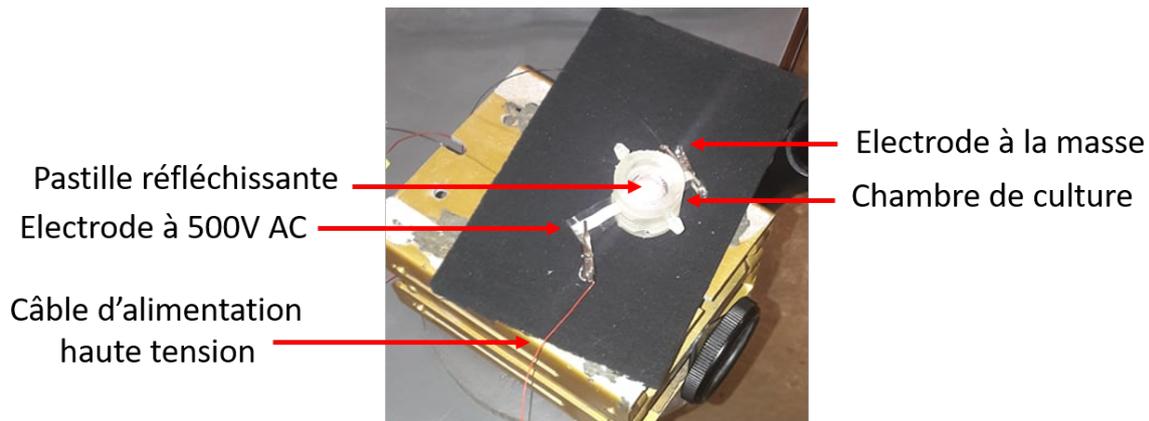
**Figure 3.25 :** Schéma d'une mesure réalisée par un D33-mètre. L'échantillon est placé entre les sondes de mesure. L'échantillon à caractériser est contraint mécaniquement par la sonde supérieure et la sonde inférieure. La sonde supérieure est celle qui applique la force périodique de basse fréquence à l'échantillon responsable du signal électrique piézoélectrique. Ce signal piézoélectrique est ensuite acquis par les deux sondes et transmis au D33-mètre.

La caractérisation expérimentale de la membrane de PVDF a été réalisée au Laboratoire de Génie Electrique et Ferroélectricité (LGEF) grâce à la direction et aux conseils de Jean-Fabien CAPSAL, Kritsadi THETPRAPHI et Pierre-Jean COTTINET. La caractérisation de l'intégration de la membrane de PVDF au sein de la chambre de culture est réalisée à l'aide d'un vibromètre laser (Polytec OVF-505, Polytec GmbH, Allemagne) dont le montage est détaillé figure 3.26. La membrane piézoélectrique est alimentée par un générateur basse fréquence (GBF) dont la tension est amplifiée par un amplificateur haute tension. Le vibromètre émet un laser qui est réfléchi par l'échantillon à caractériser à l'aide d'une surface réfléchissante. Les signaux réfléchis et émis interfèrent au sein du vibromètre laser. Les vibrations de la membrane modifient ainsi donc les caractéristiques de la figure d'interférence. La vitesse ou le déplacement de la membrane sont extraits de cette figure d'interférence et sont traduits en tension observable à l'oscilloscope. La valeur du calibre de conversion choisi sur le vibromètre permet la conversion tension-vitesse ou tension-déplacement.



**Figure 3.26 :** Montage de caractérisation de membrane piézoélectrique au vibromètre laser. Un vibromètre laser est alimenté et illumine une surface réfléchissante déposée à la surface de la membrane à caractériser. Il est possible de déposer cette surface réfléchissante à la surface d'un poids de pré-contrainte lui-même déposé à la surface de la membrane à caractériser. La membrane est soumise à une tension sinusoïdale générée par un générateur basse fréquence (GBF) dont la sortie est amplifiée par un amplificateur haute tension. Le signal réfléchi par la surface réfléchissante est traité par la console du vibromètre qui le convertit en une tension qui correspond soit à des vitesses soit à des déplacements. Une conversion à l'aide d'un calibre fixé par la console du vibromètre permet d'établir une courbe de caractérisation fréquentielle de la membrane piézoélectrique.

La figure 3.26 correspond à la caractérisation d'un autre dispositif similaire à celui utilisé dans ce travail, le dispositif que nous avons caractérisé est visible figure 3.27.



**Figure 3.27 :** *Dispositif utilisé et caractérisé dans le cadre de cette thèse. La pastille réfléchissante est collée à la zone active de la membrane PVDF. L'électrode de masse et l'électrode à 500V sont situées de part et d'autre de la membrane piézoélectrique. La membrane est insérée au sein de la chambre de culture.*

Les deux types de passivation envisagées sont une passivation au film PVDF et une passivation au film vinyle biocompatible. Le film en vinyle est autocollant, il peut donc directement être appliqué sur l'électrode supérieure tandis que le film en PVDF nécessite une couche de silicone pour adhérer à l'électrode supérieure (figure 3.28b). Les différences de propriétés mécaniques entre ces deux types de passivation ont deux conséquences. L'absorption mécanique par cette couche limite l'amplitude de déplacement observable sur le dessus de la membrane. De plus, les différences d'élasticité changent la réponse fréquentielle de l'actionneur. Deux types de zones actives sont envisagées pour l'actionneur. Une zone active sous forme de disque plein et une zone sous forme de couronne (figures 3.28c et 3.28d) ont été étudiées. Dans le cas du disque plein, la large zone active permet une conversion d'énergie piézoélectrique plus grande que dans le cas de la couronne. L'intérêt de la couronne est qu'elle permet plus de liberté dans le placement de la membrane PVDF puisqu'elle ne masque pas optiquement l'échantillon même dans une configuration où la membrane serait placée au dessus de l'échantillon. L'échantillon serait donc toujours visible par l'ouverture supérieure du sarcophage. La forme de couronne permet d'explorer de nouvelles formes d'électrodes. Ces nouvelles formes d'électrodes permettraient de contrôler précisément les points vibrants sur la membrane et permettre ainsi un contrôle précis de la forme de l'actionneur ainsi que le motif de vibration. L'utilisation de plusieurs points de vibration via des motifs spécifiques d'électrode est mise en oeuvre dans plusieurs domaines comme le contrôle de miroirs par exemple [97].

A l'aide du dispositif décrit figure 3.26, nous caractérisons quatre membranes qui diffèrent par leur zone active (figure 3.28) et leur couche de passivation :

- 1 membrane dont la zone active est un disque plein et la couche de passivation est réalisée par un film vinyle.
- 1 membrane dont la zone active est un disque plein et la couche de passivation est réalisée par une couche de PVDF supplémentaire collée à l'électrode supérieure grâce à une couche de silicone.
- 1 membrane dont la zone active est une couronne de laque d'argent et la couche de passivation est réalisée par un film vinyle.

- 1 membrane dont la zone active est une couronne et la couche de passivation est réalisée par une couche de PVDF supplémentaire collée à l'électrode supérieure grâce à une couche de silicone.

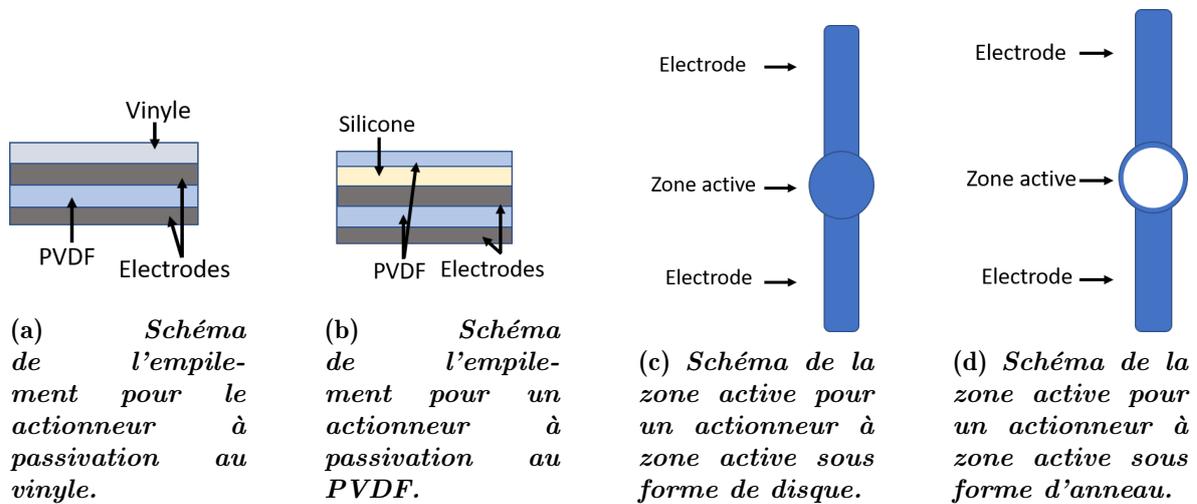


Figure 3.28 : Schémas des différentes spécificités caractérisées au vibromètre laser.



Figure 3.29 : Photographie des 4 actionneurs caractérisés.

Les réponses fréquentielles des 4 membranes (figure 3.29) ont été caractérisés de 50 Hz à 400 Hz. Ces fréquences correspondent à celles qui sont généralement utilisées en élastographie [68]. Lors de nos mesures, les acquisitions en déplacement ont posé de nombreux problèmes de précision et de bruit empêchant l'acquisition de plus de la moitié des points de la plage de fréquence. Nous avons donc opté pour une caractérisation en vitesse de déplacement ainsi qu'une caractérisation en déplacement seulement pour les points de résonance.

Une tension de 500V est appliquée aux bornes de chaque actionneur caractérisé. Une précontrainte correspondant à une masse en laiton de 1 g est appliquée sur la face supérieure de l'actionneur. Cette valeur de masse a été choisie car elle correspond à la masse d'un cylindre de 8 mm de haut et de 6 mm de rayon et dont la densité serait celle de l'eau. Ces valeurs correspondent à peu près au chargement qu'un échantillon de tissu reconstruit représenterait pour l'actionneur.

**Résultats** Le résultat de la caractérisation du coefficient de charge piézoélectrique  $d_{33}$  des membranes PVDF métallisées est le suivant :

$$d_{33} = 25pC/N \quad (3.3)$$

La caractérisation fréquentielle des 4 membranes est visible figure 3.30. La membrane appelée “Disque (vinyle)” correspond à la membrane dont la zone active est un disque plein et dont la couche de passivation est une pastille de vinyle. La membrane appelée “Couronne (vinyle)” correspond à la membrane dont la zone active est une couronne et dont la couche de passivation est en vinyle. Les appellations des membranes “Disque (PVDF)” et “Couronne (PVDF)” suivent le même principe. Les fréquences de résonance sont clairement visibles pour les membranes dont les zones actives sont des disques. On a

$$f_{res_{PVDF}} = 180Hz \quad (3.4)$$

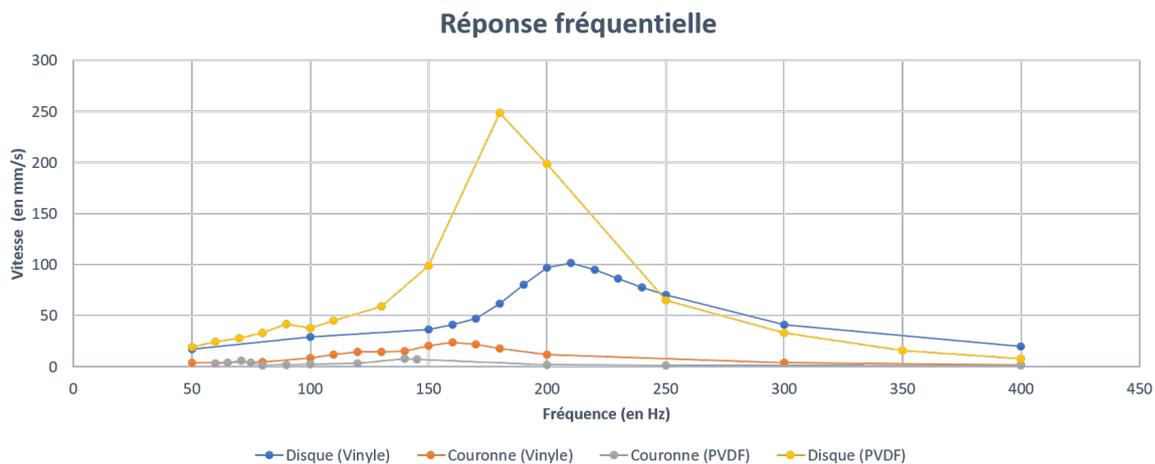
$$f_{res_{vinyle}} = 210Hz \quad (3.5)$$

A ces fréquences, nous avons le déplacement suivant :

$$\delta|_{f_{res_{PVDF}}} = 22\mu m \quad (3.6)$$

$$\delta|_{f_{res_{vinyle}}} = 7.625\mu m \quad (3.7)$$

Ces fréquences sont moins nettement visibles pour les membranes aux zones actives en forme de couronne.



**Figure 3.30 :** Graphique représentant la vitesse de déplacement de la membrane en fonction de la fréquence. La membrane appelée “Disque (vinyle)” correspond à la membrane dont la zone active est un disque plein et dont la couche de passivation est une pastille de vinyle. La membrane appelée “Couronne (vinyle)” correspond à la membrane dont la zone active est une couronne et dont la couche de passivation est en vinyle. Les appellations des membranes “Disque (PVDF)” et “Couronne (PVDF)” suivent le même principe. Les fréquences de résonance sont clairement visibles pour les membranes dont les zones actives sont des disques. On a  $f_{res} = 180Hz$  pour la membrane passivée en PVDF et  $f_{res} = 210Hz$  pour la membrane passivée en vinyle. Ces fréquences sont moins nettement visible pour les membranes aux zones actives en forme de couronne.

La figure 3.30 illustre le fait que l’amplitude de déplacement dépend de la surface active utilisée comme électrode. En effet, pour les deux méthodes de passivation, les amplitudes sont plus importantes pour les mesures “Disques” que pour les mesures “Couronnes”. Une plus grande énergie est transférée au polymère dans le cas des membranes “Disques”. De plus, la plus grande amplitude observée pour la passivation en

PVDF est le résultat d'un plus faible module d'élasticité en comparaison des feuilles de vinyle (entre 0.002 et 10.2 GPa pour le PVDF contre 3.7-94.5 GPa pour le vinyle). Une plus grande partie de l'énergie apportée par la tension appliquée aux électrodes est donc "consommée" pour déformer les membranes passivées au vinyle que les membranes passivées au PVDF. Une caractérisation en élongation des membranes de PVDF et de vinyle utilisées au laboratoire permettrait de quantifier cet écart en module d'élasticité et de le lier à l'écart en amplitude.

### 3.3.4 Conclusion et perspectives

Une membrane PVDF a été conçue, métallisée et intégrée dans une chambre de culture avant d'être caractérisée. Cette membrane peut être utilisée en guise d'actionneur pour des petits échantillons. Les diverses caractérisations de cette membrane ont permis d'explorer la piste de ce matériaux encore peu connu en élastographie par résonance magnétique.

Les valeurs du coefficient  $d_{33}$  obtenues sont du même ordre de grandeur que les valeurs trouvées dans la commerce allant de 20 pC/N à 30 pC/N. Ces mesures permettent donc de valider la méthode de fabrication des actionneurs en PVDF construits dans le cadre de ce travail.

Le dispositif expérimental utilisé pour ces caractérisations ne permettait pas de caractérisation en amplitude de déplacement fiable pour toute la plage de fréquence. Cela est dû aux faibles valeurs d'amplitudes (inférieures à  $10\mu m$ ) atteintes par notre actionneur intégré au sein de la chambre de culture. Nous nous sommes donc limités à une caractérisation de la fréquence de résonance en fonction de la vitesse de déplacement. Les amplitudes de déplacement n'ont été relevées que pour les fréquences de résonance. De plus grandes tensions (750V-1000V) appliquées aux bornes de l'actionneur pourraient contribuer à augmentation de l'amplitude de l'actionneur hors des fréquences de résonance.

Les caractérisations fréquentielles des actionneurs intégré au sein de la chambre de culture ont permis de montrer que les fréquences de résonances sont situées dans les fréquences d'intérêt en élastographie par résonance magnétique clinique. En revanche, les applications précliniques nécessitent des fréquences d'opération plus hautes [98] de l'ordre de grandeur de 1000Hz. Les déplacements obtenus aux fréquences de résonance sont de l'ordre de grandeur de la dizaine de  $\mu m$  ce qui se situe dans le même ordre de grandeur de ce que l'on trouve dans la littérature [68]. Cependant, les valeurs exposées dans la figure 3 de [68] correspondent aux valeurs observées par caractérisation en imagerie **au sein** des échantillons. Ces valeurs prennent donc en compte les atténuations dues aux pertes viscoélastiques de l'échantillon caractérisé ce qui n'est pas le cas dans notre caractérisation sur banc de l'actionneur PVDF. Il existe des méthodes permettant une caractérisation sur banc des conditions d'excitation **au sein** des échantillons [99] mais elles sont complexes à mettre en oeuvre. Ces résultats sont donc prometteurs mais nécessitent d'être approfondis pour valider l'intérêt des actionneurs PVDF pour l'élastographie préclinique car les limitations de l'intégration actuelle sont nombreuses.

Une alternative à ces actionneurs PVDF consisterait à utiliser des générateurs d'ondes en céramique piézoélectrique dont la réponse fréquentielle est plus stable aux fréquences utilisées en élastographie. Utilisés en stacks, ces générateurs d'ondes mécaniques pourraient permettre d'augmenter le déplacement obtenu. De plus, l'absence de conformabilité des disques piézoélectriques céramiques pourrait être partiellement compensée par la réalisation de coupleurs rigides en impression 3D adaptés pour chaque

échantillon. En cas d'artéfacts d'imagerie, ces disques piézoélectriques nécessiteraient la construction d'un actionneur complet (générateur + transmission + coupleur) aux dimensions adaptées pour un échantillon *in vitro/ex vivo*.

La suite à donner à ces travaux est un test en imagerie afin d'évaluer la compatibilité électromagnétique des actionneurs en PVDF et de valider expérimentalement leur usage pour caractériser par élastographie les échantillons *in vitro/ex vivo*. Pour mettre en place un test il reste à :

- Mettre en place l'alimentation de la membrane de manière à ce qu'elle n'interfère pas avec l'IRM, avec la connexion d'une alimentation haute tension située dans une autre pièce.
- utiliser une séquence IRM adaptée à l'acquisition de données d'élastographie sur l'imageur du CERMEP. Une solution a été envisagée qui repose sur le principe de l'élastographie passive et qui ne nécessiterait pas développement de séquence. En effet il suffirait d'acquérir des images à très haute cadence pendant l'excitation avec une séquence EPI et utiliser l'outil de post-traitement développé par des collaborateurs du LABTAU (S. Catheline)

### 3.4 Conclusion du chapitre

Nous avons vu dans ce chapitre comment la méthode plastronique choisie permet, via l'utilisation de l'impression 3D, une intégration de fonctions supplémentaires à l'antenne radiofréquence. Sur le même principe, de nombreuses fonctions supplémentaires pourraient être intégrées de façon à s'affranchir à terme de la cuve du bioréacteur (figure 1) et intégrer en un seul objet, la cuve du bioréacteur ainsi que la chambre de culture. L'intégration de ces capteurs simplifierait le dispositif expérimental nécessaire pour effectuer une caractérisation longitudinale d'un échantillon *in vitro* en croissance. Dans l'hypothèse d'une fusion de la cuve et de la chambre de culture du bioréacteur, les capteurs utilisés pour le contrôle du conditionnement de l'échantillon se doivent d'être non-magnétique comme les capteurs optiques de pH évoqués en première partie de ce chapitre.

En outre, la multimodalité est un élément essentiel pour viser la généralisation de l'enceinte IRM comme un outil de caractérisation parmi les biologistes. Pour faciliter l'adaptation de l'enceinte IRM à plusieurs types de plateformes de caractérisation, l'intégration de fenêtres spécifiques sur le même modèle que les travaux de Cox et al [43] pourrait permettre une caractérisation optique des tissus sans avoir à les manipuler. Plusieurs travaux amateurs vont dans ce sens avec l'impression 3D de pièces qu'un traitement de surface particulier peuvent rendre optiquement intéressantes pour des applications optiques (appareils photos etc...).

# Chapitre 4 :

# Applications et résultats préliminaires

## Résumé du chapitre

- L'enceinte de caractérisation IRM a été conçue pour permettre une caractérisation microscopique 3D de tissus maintenus vivants. Nous détaillons ici des cas d'application



- La caractérisation morphologique d'un embryon de poulet à 4 jours de développement et dont les tissus sont maintenus vivants est présentée. La résolution spatiale dans le plan de  $78 \mu m$  permet de distinguer des structures caractéristiques du développement anatomique chez l'embryon.
- La caractérisation dans le temps de la diffusion dans un modèle tumoral imprimé 3D est présentée. Le coefficient apparent de diffusion est caractérisé à 3 instants de développement différents. La décroissance de l'ADC est ensuite reliée à la cellularité du modèle tumoral par mesure optique.
- Contributeurs : S. Lambert, M. Cabrera (Ampere), J. Falk, S. Calvet (Neuromyogène), E. Petiot, C. Marquette (3D Fab)
- Publications : Poster ISMRM 2022 et 2nd prix du Cancer Imaging : Study group [100], Poster ISMRM 2023 accepté ("The MR-Bioreactor : Micro-MRI of thick living tissues to characterize 4-days old ex-ovo chick embryo morphology" J. Gnanago, V. Gilmus, C. Pereira Sousa, S. Calvet, J. Falck, M. Cabrera, S.A. Lambert ), Article NMR in Biomedicine à soumettre.

Nous détaillerons dans ce chapitre deux applications au sein desquelles l'enceinte IRM a été utilisée comme outil de caractérisation de modèles précliniques. La première concerne un échantillon *ex vivo* et illustre l'intérêt de l'enceinte IRM pour la caractérisation 3D morphologique de petits modèles animaux. La seconde application souligne l'intérêt de l'enceinte IRM au sein d'une application *in vitro* de suivi d'un modèle de tissu tumoral imprimé en 3D.

## 4.1 Caractérisation morphologique 3D par microscopie IRM : l'embryon de poulet comme modèle animal

Les embryons de poulet servent de modèles de développement biologique depuis de nombreuses années [101]. Les travaux concernés par le prix nobel de médecine de 1986 attribué à Rita Liva-Montalcini ont été réalisés sur des embryons de poulet. En biologie, les modèles animaux les plus courants sont de la famille des rongeurs. Cependant, l'utilisation de ces rongeurs pose problème. En effet, un très grand nombre de souris et de rats (de l'ordre de plusieurs dizaines de millions) sont utilisés pour des études qui peuvent s'avérer traumatisantes [102]. L'utilisation d'embryons de poulet durant les trois premières dizaines de jours de développement ne soulève pas autant de problèmes éthiques. En comparaison des modèles animaux traditionnels les embryons de poulet possèdent deux autres avantages majeurs :

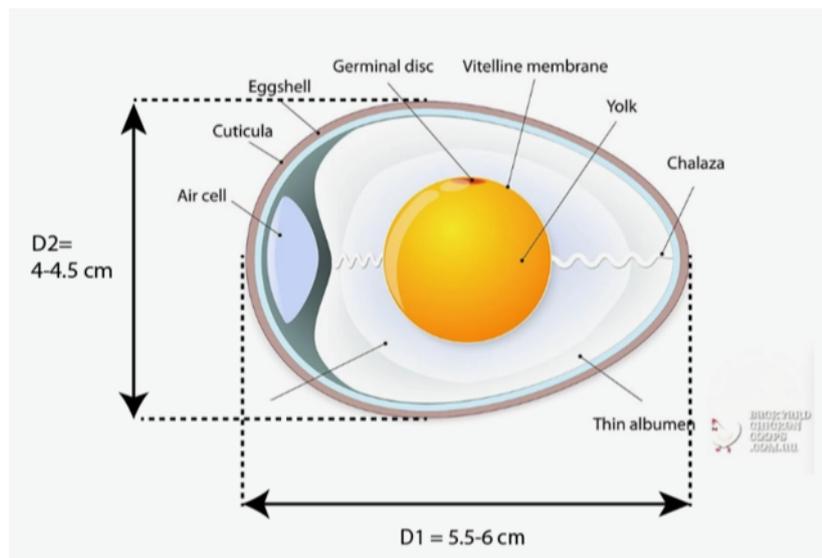
- La disponibilité : les embryons de poulet sont disponibles facilement et à bas coût et ce dans le monde entier.
- L'accessibilité : les embryons de poulet sont facilement manipulables expérimentalement (manipulation génétique [103; 104] ou les greffes par exemple).

Ces avantages ont permis l'utilisation des embryons de poulet comme modèles animaux dans des domaines variés comme l'étude du système immunitaire en développement, l'organogénèse [102] et le système neuronal en particulier ainsi que l'étude du développement tumoral [105].

Pour ces applications, une caractérisation 3D non-invasive des embryons de poulet est nécessaire afin de suivre leur développement. Comme vu au chapitre 1, les méthodes optiques sont régulièrement utilisées par les biologistes pour caractériser les tissus mous. Cependant, dans ce cas précis, les méthodes optiques sont limitées. En effet, elles nécessitent une intervention sur l'oeuf et/ou sur l'embryon pour être utilisées. L'oeuf étant un milieu opaque, utiliser une méthode optique nécessite le découpage d'une ou plusieurs "fenêtres" dans la coquille de l'oeuf. Si cela n'interrompt pas la croissance de l'embryon observé, cela induit un risque lié à une manipulation supplémentaire. De plus, l'optimum à trouver entre résolution spatiale, profondeur de pénétration et largeur de champ de vue tend à augmenter le nombre d'acquisitions nécessaire pour couvrir la totalité de l'échantillon, surtout pour des embryons dont le développement est avancé. L'IRM en revanche offre la possibilité d'une caractérisation 3D non-invasive, non-ionisante, multi-échelle et multi-paramétrique pour permettre le suivi de plusieurs paramètres d'intérêt pendant le développement d'un embryon. Pour les ondes radiofréquences utilisées en IRM, la coquille d'un oeuf étant "transparente", il est possible de caractériser un embryon de poulet sans manipulation expérimentale supplémentaire. La rupture de cette coquille n'intervenant que dans le cas où l'administration d'un produit spécifique (produit de contraste, médicament etc...) est nécessaire.

Bien qu'idéale pour le suivi longitudinal du développement d'un embryon de poulet [106; 107], l'IRM in ovo présente quatre désavantages majeurs :

- L'oeuf contient de l'air ce qui peut causer des artéfacts de susceptibilité à proximité des zones contenant de l'air.
- Le métabolisme de l'embryon provoque des mouvements qui peuvent causer d'importants artéfacts. Cela contraint les expérimentateurs à refroidir les oeufs pour en limiter le métabolisme.
- Au cours de son développement, l'embryon se déplace à l'intérieur de l'oeuf sur des échelles de temps plus grandes (de l'ordre de plusieurs jours) que les mouvements du métabolisme. La position de l'embryon par rapport à l'antenne n'étant pas fixe dans le temps, le SNR atteignable par l'antenne change au cours du développement de l'embryon (figure 4.1).
- Les dimensions de l'oeuf de poule sont de l'ordre du centimètre voire de la dizaine de centimètres pour le demi-grand axe (figure 4.1). Ces dimensions poussent les expérimentateurs à utiliser des antennes volumiques commerciales pouvant accueillir en leur sein des oeufs entiers. L'utilisation de telles antennes mène à un faible facteur de remplissage.



**Figure 4.1 :** Schéma d'un embryon de poulet dans un oeuf. L'échantillon à caractériser représente une faible proportion du volume total de l'oeuf.

- Les battements du coeur de l'embryon peuvent causer des artéfacts de déplacement. C'est pourquoi les travaux d'imagerie de l'oeuf refroidissent les oeufs afin de ralentir leur métabolisme.

La combinaison des deux derniers points poussent les expérimentateurs à utiliser soit des champs très hauts ( $<9.4T$ ) [108; 109], de longs temps d'acquisition ( $<3h$ ) [110] ou des agents de contraste [111] pour atteindre des résolutions inférieures à  $100 \mu m$ . Ces résolutions sont nécessaires pour caractériser le développement de l'embryon. L'IRM ex-ovo permet [110], pour une caractérisation ponctuelle, de s'affranchir de ces contraintes et d'optimiser le dispositif expérimental comprenant l'antenne et l'embryon. Les caractérisations ex-ovo nécessitent la fixation des tissus de l'embryon pour éviter

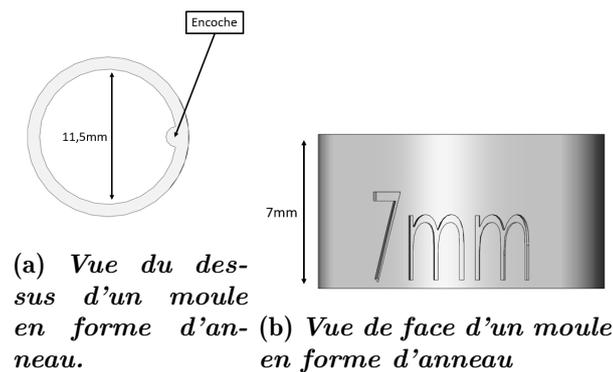
une dégradation de l'échantillon avant ou pendant la caractérisation. Cependant, il a été montré que cette fixation au formaldéhyde modifie les temps de relaxation (réduction du T1, et du T2) ainsi que les propriétés de diffusion des tissus (augmentation du coefficient apparent de diffusion) [112].

Pour pallier ces défauts, nous utilisons l'enceinte IRM décrite au chapitre 2 pour effectuer une caractérisation 3D morphologique par microscopie IRM d'un embryon de poulet maintenu dans des conditions de vie au sein de l'enceinte grâce à la circulation fluide décrite chapitre 3.2. Cet embryon est inclus dans un disque d'agarose mélangé à du milieu de culture.

### 4.1.1 Matériel et méthodes

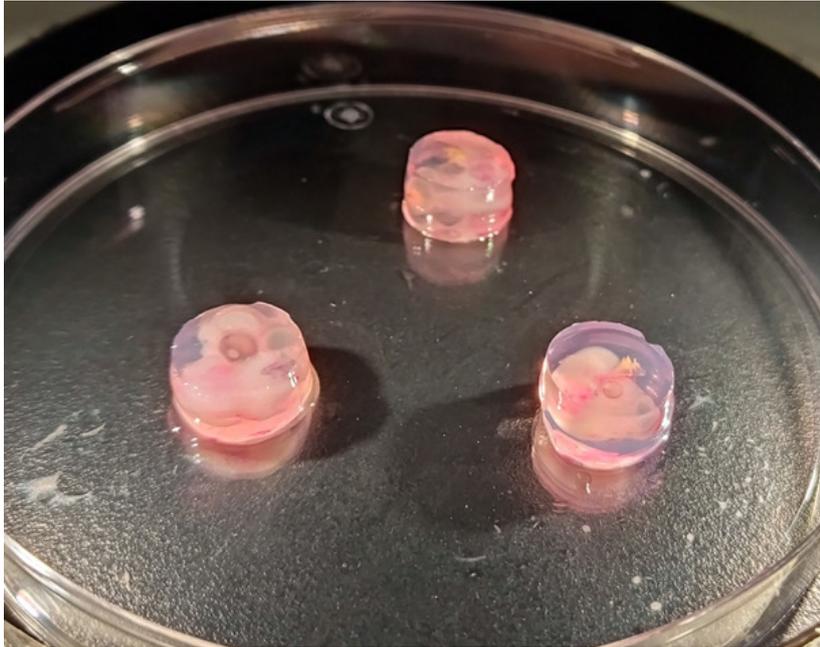
#### Préparation de l'échantillon

Pour être maintenu au sein de l'enceinte IRM, l'échantillon est inclus dans un cylindre d'agarose aux dimensions de la chambre interne de culture. Pour obtenir ces échantillon, des oeufs fécondés sont incubés pendant 4 jours avant d'extraire l'embryon. L'embryon est ensuite placé dans un moule (figure 4.2) dans lequel un mélange d'agarose (Agarose low gelling, Sigma-Aldrich Cat#A9414) et de milieu de culture F12 (ThermoFischer Scientific Cat#21765 029) sont versés.



**Figure 4.2 :** Dimensions des moules en forme d'anneaux utilisés pour la préparation des échantillons *ex vivo*. Les anneaux ont un diamètre intérieur de 11.5 mm et une hauteur de 7 mm. Ces anneaux servent à mettre en forme l'agarose autour de l'embryon de poulet et obtenir ainsi l'échantillon à caractériser. Ces anneaux possèdent une encoche qui permet le repérage de la position de l'échantillon.

L'ensemble est ensuite laissé à gélifier (figure 4.3).



**Figure 4.3 :** *Photographie de plusieurs échantillons d'embryons de poulet inclus dans l'agarose préparés selon le protocole décrit.*

La taille du moule permet l'intégration aisée des échantillons au sein de la chambre de culture figure 4.4.



**Figure 4.4 :** *Photographie d'un échantillon inséré au sein de l'enceinte IRM.*

Les échantillons sont ainsi préparés le jour même de la caractérisation IRM.

#### **Maintien en vie de l'échantillon**

Afin d'évaluer la capacité de l'enceinte IRM à maintenir en conditions de vie l'embryon de poulet un protocole de test est mis en place. Ce protocole vise à comparer l'état (vivantes/mortes) des cellules entre un embryon placé au sein de l'enceinte IRM et un

embryon de contrôle maintenu dans son oeuf et extrait juste avant la caractérisation de ses cellules. Cette caractérisation a été réalisée au laboratoire Neuromyogène par Julien FALK et Sophie CALVET.

1. Un embryon inclus dans l'agarose est placé au sein de l'enceinte IRM et est soumis à la circulation d'un milieu de culture F12 (ThermoFischer Scientific > Cat#21765-029 froid sur lit de glace) à travers le circuit fluide de l'enceinte pendant 1h30. Cette durée correspond à peu près à la durée pendant laquelle l'échantillon serait caractérisé au cours d'un examen IRM (les acquisitions présentées dans la suite ont duré 1h40 par exemple).
2. Une fois le temps écoulé, la tête, le cœur et les annexes extra-embryonnaires sont d'abord enlevés. Les embryons sont ensuite épinglés face dorsale vers le haut sur une boîte recouverte de silicone (Sylgard 184, Dow corning). La peau est enlevée et la moelle épinière ouverte le long de la ligne médiane en faisant glisser des pinces fines (Dumont #5 Fine Forceps, ref.11254-20, Tools and Materials). La moelle épinière est ensuite détachée délicatement des tissus adjacents à l'aide de pinces fines.
3. Les morceaux de moelle dorsale sont récupérés dans 300  $\mu$ l de HBSS et sont traités avec 2.5 mg/mL de trypsine (T5266, Sigma) et 0.033 mg/mL de DNase1 (DN25, Sigma) pendant 10 min à 37°C. La trypsine est inactivée avec 200  $\mu$ L de sérum de veau fœtal (SVF) et les fragments sont transférés dans 200  $\mu$ L de milieu de culture. Les cellules sont ensuite dissociées mécaniquement en faisant 15 allers-retours à la P1000 puis la P200.
4. 1 volume de solution de bleu de trypan est ajouté à 1 volume de suspension cellulaire (dans notre cas 10  $\mu$ L) et les cellules sont comptées dans une lame de comptage sur un microscope inversé. Les cellules bleues sont considérées comme mortes.

### Caractérisations IRM

Les caractérisations morphologiques des embryons de poulet ont été réalisées à l'aide de séquences TurboRARE coronales et axiales (Echo de spin) aux paramètres suivants :

Pour les séquences coronales

- Orientation : Coronale
- $TE = 17.5ms$ ,  $TR = 4883.1ms$
- Angle de bascule 180°
- Taille de la matrice 256 \* 256
- FOV 20 mm \* 20 mm
- Résolution 78 $\mu$ m \* 78 $\mu$ m \* 500 $\mu$ m
- Nombre de moyennes 16
- Temps d'acquisition 31 min et 15 s.

Pour les séquences axiales

- Orientation : Axiale
- $TE = 17.5ms$ ,  $TR = 6185.26ms$
- Angle de bascule  $180^\circ$
- Taille de la matrice  $256 * 256$
- FOV  $20\text{ mm} * 20\text{ mm}$
- Résolution  $78\mu m * 78\mu m * 500\mu m$
- Nombre de moyennes 16
- Temps d'acquisition 39 min et 35 s.

Les caractérisations en pondération T2 ont été réalisées à l'aide de séquences Multi-Slice Multi Echo (MSME, Echo de spin) aux paramètres suivants :

- Orientation : Coronale
- $\Delta TE = 11ms$ ,  $TR = 4816.63ms$
- Angle de bascule  $180^\circ$
- Taille de la matrice  $128 * 128$
- FOV  $20\text{ mm} * 20\text{ mm}$
- Résolution  $150\mu m * 150\mu m * 500\mu m$
- Nombre de moyennes 4
- Temps d'acquisition 30 min et 49 s.

L'ensemble de ces acquisitions ont été réalisées sur un IRM 7T Bruker équipé de Paravision 5.1. L'antenne d'émission utilisée étant une antenne birdcage commerciale de 72mm de diamètre interne tandis que l'antenne de réception est l'antenne intégrée à l'enceinte IRM.

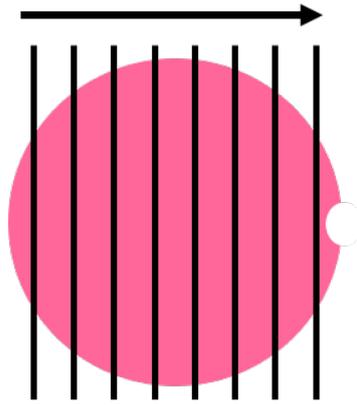
### 4.1.2 Résultats

#### Maintien en vie

L'échantillon de contrôle a eu un taux de mort cellulaire de 1/101 soit 0.99 %. L'échantillon présent dans l'enceinte IRM pendant 1h30 a quant à lui un taux de mort cellulaire de 3/145 soit 2.07 %.

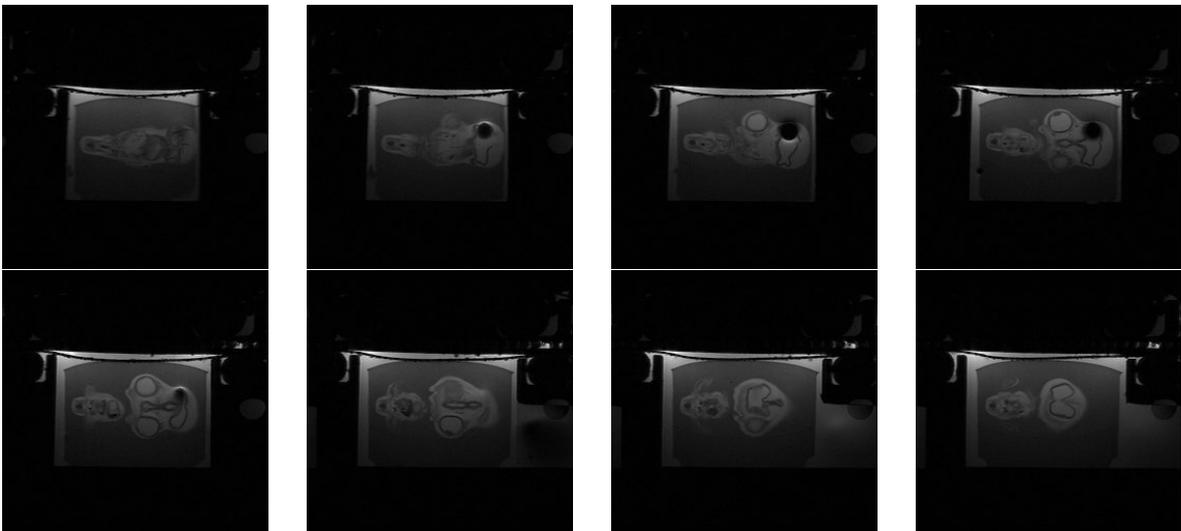
#### Caractérisation IRM

Les coupes d'acquisition axiales qui suivent sont positionnées selon le schéma 4.5.



**Figure 4.5 :** *Positionnement des coupes d'acquisitions axiales*

Un total de 8 coupes axiales (figure 4.6) permettent de couvrir l'ensemble de l'embryon de poulet.



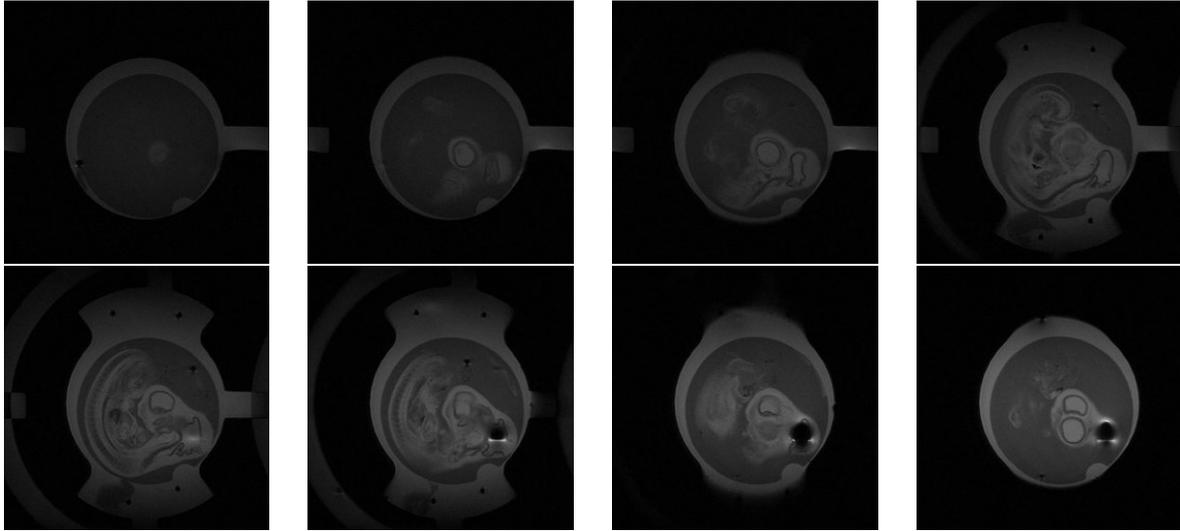
**Figure 4.6 :** *Huit acquisitions Turborare axiales. Les différentes images correspondent à différents plans espacés de 500  $\mu\text{m}$ . La résolution dans le plan est de 78  $\mu\text{m}^2$ .*

Les coupes d'acquisition coronales qui suivent sont positionnées selon le schéma 4.7.



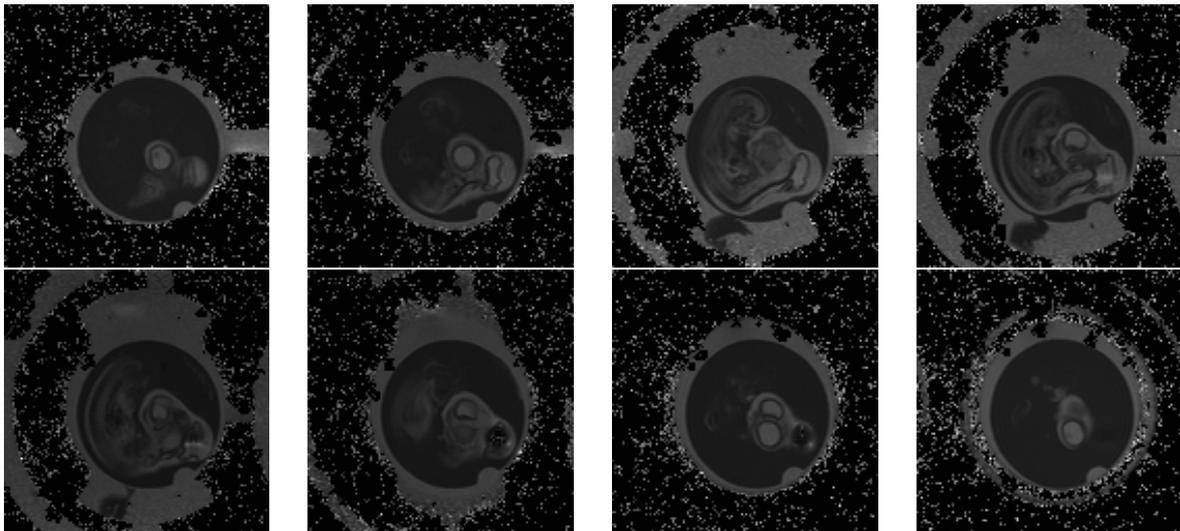
**Figure 4.7 :** *Positionnement des coupes d'acquisitions coronales*

Un total de 8 coupes coronales (figure 4.8) permettent de couvrir l'ensemble de l'embryon de poulet.



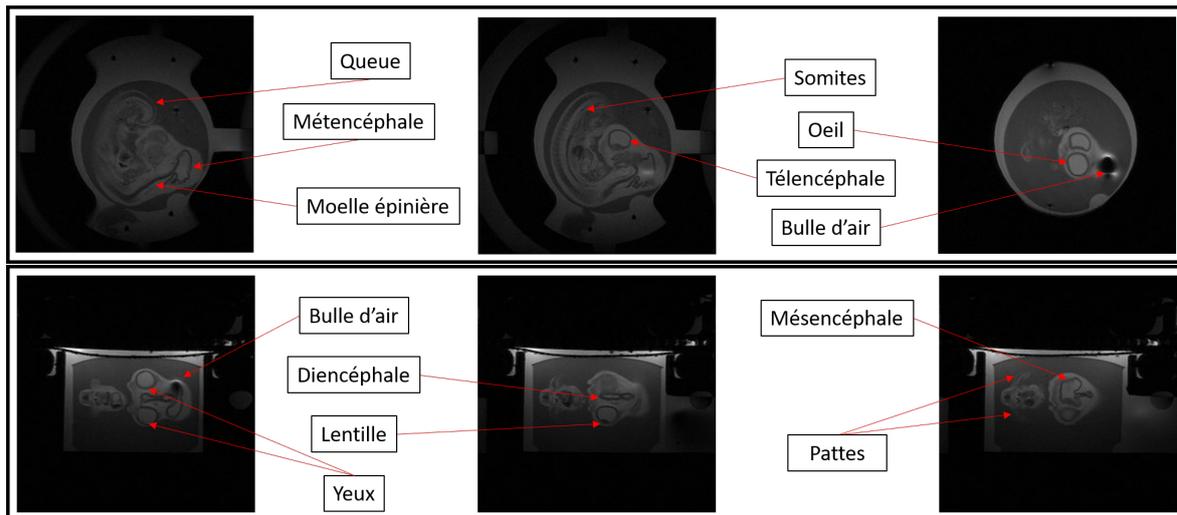
**Figure 4.8 :** *Huit acquisitions Turborare coronales. Les différentes images correspondent à différents plans espacés de 500  $\mu\text{m}$ . La résolution dans le plan est de 78  $\mu\text{m}^2$ .*

De même, 8 coupes coronales en pondération T2 (figure 4.9) couvrent l'ensemble de l'embryon de poulet.



**Figure 4.9 :** *Huit acquisitions MSME T2 Coronales. Les différentes images correspondent à différents plans espacés de 500  $\mu\text{m}$ . La résolution dans le plan est de 150  $\mu\text{m}^2$ .*

Les acquisitions Turborare figures 4.6, 4.8 réalisées couplées aux acquisitions MSME T2 coronales donnant accès à un autre contraste permettent de souligner différentes structures morphologiques. La comparaison avec un atlas morphologique pour l'embryon à ce stade de développement permet d'identifier ces structures regroupées figures 4.10.



**Figure 4.10 :** *Structures morphologiques identifiables sur les acquisitions IRM Turborares de l'embryon de poulet de 4 jours. La queue, le métencéphale, la moelle épinière, les somites, le télencéphale, le diencéphale, les lentilles, les yeux, le mésencéphale et les pattes sont clairement visibles.*

## Conclusion

Les travaux présentés ci-dessus permettent de valider l'intérêt de l'enceinte IRM comme outil de caractérisation 3D en microscopie IRM et de conditionnement d'un embryon de poulet à 4 jours de développement avec un temps d'acquisition limité, un champ magnétique de 7T et l'absence de produit de contraste. De plus, les caractérisations ont été réalisées en maintenant l'échantillon en vie à l'aide du circuit microfluidique de l'enceinte IRM. En effet, la possibilité d'alimenter en milieu de culture à 4°C l'échantillon permet de le maintenir dans des conditions de vie optimales sans avoir recours à l'utilisation de formaldéhyde pour fixer les tissus. Ces travaux ouvrent la voie à la caractérisation microscopique d'échantillons 3D ex vivo maintenus en vie opaques et épais dans des situations où les caractérisations optiques montrent leurs limites. Cependant, le conditionnement de l'embryon ne faisant que maintenir les tissus en vie et non l'embryon extrait de sa coquille. Ces caractérisations sont donc à réserver à des observations ponctuelles intéressantes pour confirmer des hypothèses sur le développement de l'embryon. En revanche, si l'on souhaite accéder à des caractérisations longitudinales, un dispositif permettant de caractériser l'embryon **au sein** de son oeuf est indispensable.

Ces travaux marquent le début d'une collaboration avec le laboratoire Neuromyogène et plus particulièrement avec Julien FALK et Sophie CALVET pour la caractérisation électrique des tissus l'embryon de poulet. Le rôle des courants et champs électriques dans le développement des embryons de poulet a déjà été mis en évidence [113]. Le but de cette collaboration est d'aller plus loin et d'utiliser les caractérisations électriques des tissus de l'embryon caractériser le développement de l'embryon de poulet dont la moelle épinière a été altérée.

## 4.2 Caractérisation dans le temps de la diffusion au sein d'un modèle tumoral imprimé en 3D

Le but initial de l'ingénierie tissulaire est de réparer et/ou remplacer à terme les organes défectueux chez l'Homme. Avec le développement des techniques d'ingénierie tissulaire, de plus en plus d'applications ont pu bénéficier des avancées réalisées comme la régénération de cartilage [114], la greffe de peau [115], de tissus adipeux [116] ou de tissus osseux [117]. Les techniques d'ingénierie tissulaires ont aussi pu s'étendre à des domaines plus éloignées comme la recherche pharmaceutique ou l'étude de tissus tumoraux [118]. Ainsi l'impression 3D de tissus biologiques a permis l'impression de tissus tumoraux dont le suivi peut permettre de caractériser l'évolution des tumeurs [119].

Bien que des progrès aient été réalisés, peu de systèmes permettent à la fois de permettre la croissance d'un tissu et de le caractériser en temps-réel. La modalité d'imagerie la plus couramment utilisée pour ces outils de culture et caractérisation est l'imagerie optique. Ceci implique la création d'une chambre de culture transparente pour les faisceaux lumineux. L'imagerie optique de tissus *in vitro* vivants étant limitée à des profondeurs de pénétration autour du millimètre (OCT), les tissus *in vitro* dans ce type de chambres de culture sont souvent de faible épaisseur (<1mm) [120–123]. La caractérisation optique est complétée par une seconde modalité comme la spectroscopie par résonance magnétique [43] qui donne des informations sur la composition chimique d'un échantillon.

L'imagerie par résonance magnétique permet une caractérisation en 3D sans limite de profondeur de champ ni de champ de vue et multi-paramétrique permettant de caractériser de nombreuses caractéristiques du développement d'un tissu reconstruit [124; 125]. La conception d'un outil de caractérisation IRM permettant aussi en son sein la culture d'un tissu reconstruit est une tâche complexe car elle nécessite de combiner l'électronique radiofréquence propre aux antennes IRM et l'équipement propre aux chambres de culture qui sont le plus souvent non-compatible IRM. Dans le cadre de ce travail, l'enceinte IRM est utilisée pour caractériser les propriétés de diffusion d'un tissu tumoral en croissance. Nous nous concentrerons sur la caractérisation de l'Apparent Diffusion Coefficient (ADC) car celui-ci est connu pour être un marqueur de la densité cellulaire [126]. Les caractérisations IRM de l'ADC des échantillons de modèles tumoraux seront comparées aux caractérisations optiques.

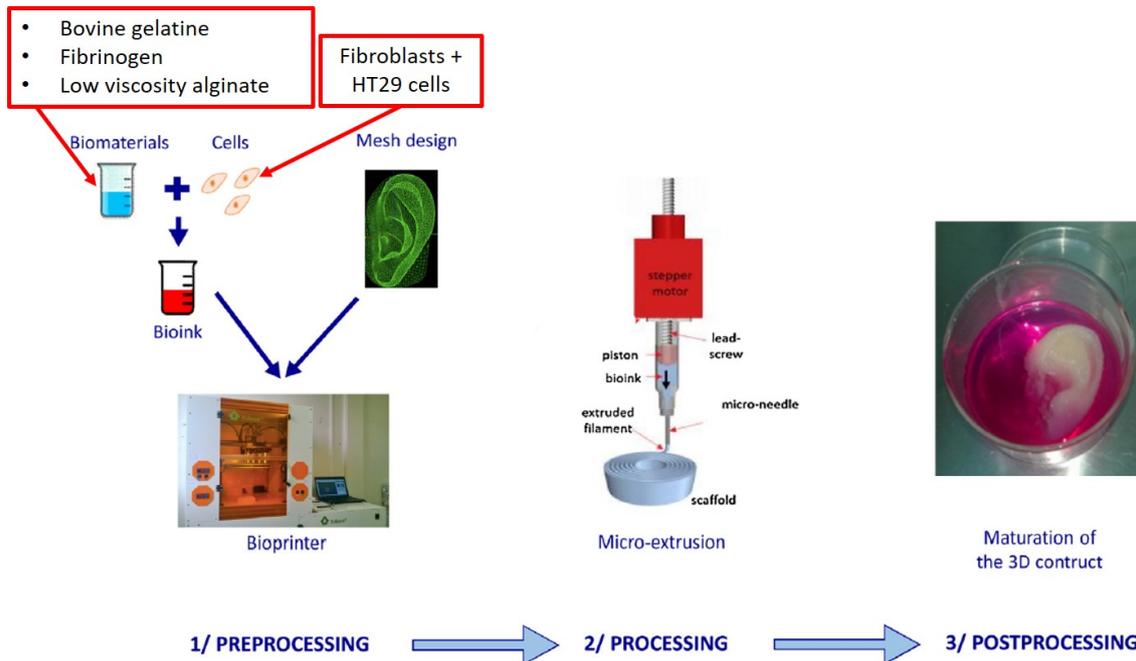
### 4.2.1 Matériel et méthodes

#### Préparation

Les échantillons ont été préparés par 3d.Fab.Platform selon la méthode décrite dans [127] et appliquée dans [72; 128]. Des fibroblastes ainsi que des cellules tumorales HT29 sont prélevées et cultivées avant d'être intégrées à une bio-encre dont la formulation est la suivante : 10% de gélatine bovine (Sigma-Aldrich, France), 2% de fibrinogène (Sigma-Aldrich, France) et 0.5% d'alginate à basse viscosité (Alpha Aesar, France) dissous dans du NaCl à 0.9% (Laboratoire Aguettant, France).

Les cellules de fibroblastes et HT29 sont ensuite mélangées à la bio-encre avant que l'ensemble soit déposé dans une seringue stérile de 10 mL (Nordson, USA) (figure 4.11). La forme choisie pour les échantillon est un cube de  $15 \times 15 \times 5$  mm<sup>3</sup> d'une porosité de 80% figures et 4.12. L'impression est réalisée par une imprimante 3D développée par la

plateforme 3d.Fab. Les cubes ainsi obtenus sont ensuite déposés dans un incubateur à 37°C et 5% de CO<sub>2</sub>.

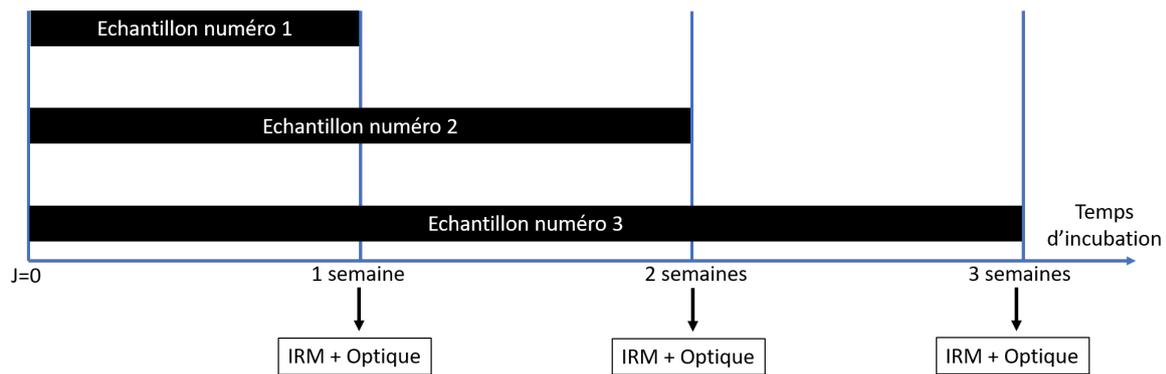


**Figure 4.11** : Schéma résumant le protocole d'impression des modèles tumoraux utilisés comme échantillons dans cette étude. Les cellules de fibroblastes et HT29 sont intégrées à la bioencres composée de gélatine bovine, de fibrinogène et d'alginate basse viscosité. L'ensemble est ensuite intégré dans la buse d'éjection d'une imprimante 3D à fil. Le fil de bioencres est ensuite déposé selon les instructions du maillage fourni à l'imprimante pour former les échantillons. Ces échantillons sont par la suite placés dans des incubateurs pour prolifération et développement des cellules. Ce schéma est tiré de [127]



**Figure 4.12** : Photographie d'un échantillon de modèle tumoral imprimé.

Au jour J=0, 3 échantillons sont imprimés et déposés dans l'incubateur à 37°C et 5% de CO<sub>2</sub>. Chaque semaine, un échantillon différent est sorti de l'incubateur pour une caractérisation IRM ainsi qu'une caractérisation optique (figure 4.13).



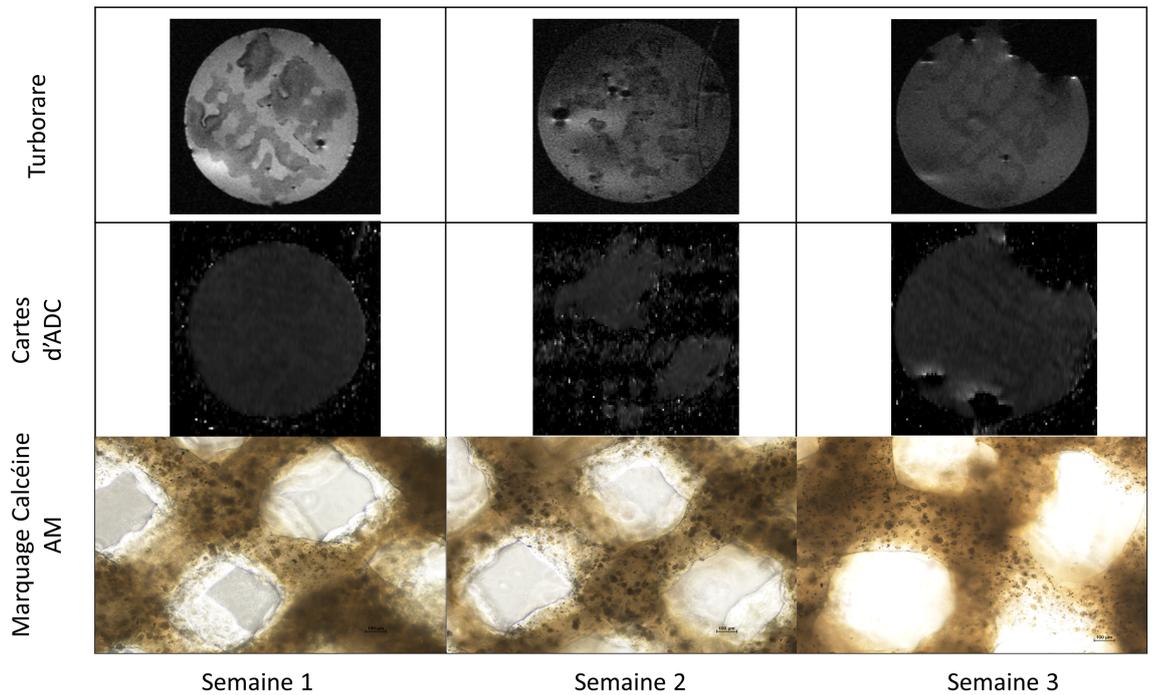
**Figure 4.13 :** *Schéma de l'organisation des caractérisations des modèles tumoraux mis en incubation. Chaque semaine, un échantillon est sorti de l'incubateur pour subir une caractérisation IRM non invasive suivi d'une caractérisation optique.*

Les caractérisations sont réalisées dans l'ordre suivant :

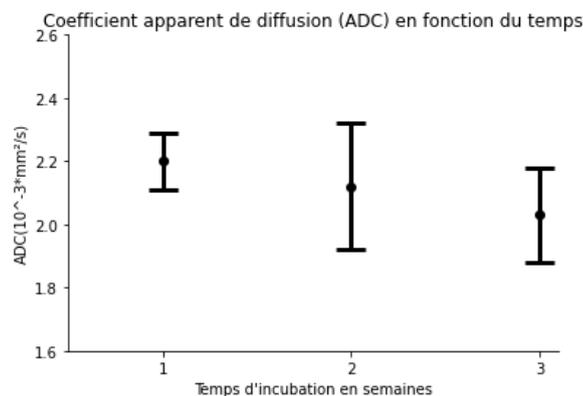
- Deux séquences morphologiques Turborare Axiales et Coronales (TR=3700ms, TE=20ms, 16 averages, FOV=1.92\*1.92 cm<sup>2</sup>, 256<sup>2</sup> matrix, 400 μm d'épaisseur de coupe).
- Une séquence de diffusion EPI ADC (TE=19.39ms, TR=5250ms, 8 segments, 8 averages, FOV=1.92\*1.92, 128<sup>2</sup> matrix, b=0 100 200 300 500 750 1000 s/mm<sup>2</sup>).
- Un marquage des cellules vivantes d'une tranche de l'échantillon à la calcéine AM.

Les caractérisations IRM sont réalisées sur un IRM 7T Bruker opéré par Paravision 5.1. Les valeurs d'ADC sont calculées à l'aide du logiciel de post-traitement intégré à Paravision. Les régions d'intérêts utilisées pour calculer les valeurs d'ADC sont définies par un contour qui renferme l'échantillon. L'antenne d'émission utilisée étant une antenne birdcage commerciale de 72mm de diamètre interne tandis que l'antenne de réception est l'antenne intégrée à l'enceinte IRM.

## 4.2.2 Résultats



**Figure 4.14 :** *Caractérisations IRM et optiques des modèles tumoraux. Chaque modèle tumoral correspond à une semaine. Chaque modèle tumoral a été caractérisé en IRM puis en optique. Les caractérisations comprennent des caractérisations morphologiques grâce aux séquences Turborares, des caractérisations en diffusion grâce aux séquences EPI ADC ainsi que des caractérisations de densité cellulaires grâce au marquage à la calcéine AM.*



**Figure 4.15 :** *Caractérisation de l'ADC en fonction du temps d'incubation des modèles tumoraux. Une décroissance de l'ADC en fonction du temps d'incubation est apparente grâce aux mesures. La large barre d'erreur à la semaine 2 est explicable par le fait que l'échantillon a été très déformé et s'est rompu en de nombreux endroits.*

La caractérisation IRM des trois modèles tumoraux (figure 4.14) a permis d'observer une décroissance du coefficient apparent de diffusion au cours du développement (figure

4.15). Cette décroissance est en accord avec l'augmentation de la densité cellulaire visible figure grâce au marquage optique de cellules vivantes.

### Conclusion

Dans l'hypothèse où les trois modèles tumoraux sont identiques pour des temps d'incubation identiques, l'enceinte IRM permet de suivre le développement d'un modèle tumoral et de caractériser sa densité cellulaire. Les variations des propriétés mécaniques inter-échantillons et intra-échantillons (au cours de leur développement) est un frein à ces caractérisations car le dispositif expérimental doit être adapté pour maintenir dans des conditions mécaniques similaires (déplacement et déformation) chaque échantillon. Ces variations mécaniques ainsi que la mauvaise adaptation des conditions de débit dans la chambre de culture sont la cause de la détérioration des tissus qui a aboutit à des caractérisation de mauvaise qualité. Une meilleure maîtrise du dispositif expérimental permettrait désormais de procéder aux mêmes types de mesures dans de meilleures conditions.

En présence d'un échantillon endommagé voir décomposé en plusieurs morceaux les résultats obtenus peuvent dépendre des régions d'intérêt sélectionnées. Dans notre cas, le placement de régions d'intérêt à été difficile. En effet, le cas idéal aurait été d'avoir pour chaque caractérisation, un échantillon intègre qui aurait permis de sélectionner une région d'intérêt couvrant la totalité de l'échantillon afin d'avoir une valeur d'ADC moyenne pour l'échantillon. Une cartographie de l'ADC aurait ensuite été intéressante pour affiner les résultats en comparant les valeurs pour les zones proches et éloignées du centre du modèle tumoral. Dans notre cas, les régions d'intérêt ont été placées sur les morceaux de parois encore présents dans la chambre de culture. La correspondance entre le modèle tumoral original et les morceaux caractérisés était donc impossible.

Un modèle analytique [129] ainsi qu'un échantillonnage temporel plus fin voire un suivi longitudinal de l'ADC avec un modèle tumoral en croissance dans l'IRM permettrait de déduire la prolifération ainsi que la motilité des cellules à l'aide de l'enceinte IRM. Ces travaux ouvrent donc la voie à une caractérisation avancée du développement cellulaire de modèles tumoraux en trois dimensions.

# Conclusion

La caractérisation en 3D les échantillons de tissus *in vitro/ex vivo* issus soit de l'ingénierie tissulaire (sphéroïdes, modèles tumoraux, tissus artificiels...) soit des modèles animaux représente un enjeu pour de nombreuses applications en recherche préclinique. Nous avons vu au chapitre 1 en quoi les principes physiques des modalités optiques ou ultrasonores sont limitants pour la caractérisation des tissus mous en profondeur (sur plusieurs millimètres voire centimètres) avec une résolution spatiale de l'ordre de la dizaine de microns. L'IRM ne souffre pas des mêmes limitations physiques est limitée par la complexité et l'accessibilité de la modalité. De plus, les usages les plus courants et les plus maîtrisés de la modalité IRM sont dans un contexte clinique où les besoins en résolution spatiale et/ou les considérations conditionnement de l'échantillon vivant sont moins contraignants qu'en préclinique. Le problème posé par la caractérisation IRM 3D des échantillons de tissus mous est donc double : à la fois simplifier et rendre plus accessible la modalité IRM et adapter l'instrumentation de l'IRM de façon à ce que la résolution spatiale et le conditionnement de l'échantillon permettent de caractériser les tissus mous jusqu'à l'échelle micrométrique. Le conditionnement des échantillons *in vitro/ex vivo* est généralement assuré par une chambre de culture associé à un bioréacteur qui contrôle les paramètres de culture ou de maintien en vie. En outre, de nombreuses pistes de recherche pour atteindre une résolution spatiale meilleure que  $100 \mu m$  en IRM ont été explorées comme les antennes cryogéniques ou l'utilisation de scanner à ultra haut champ. Le frein à une caractérisation 3D IRM de tissus vivants *in vitro/ex vivo* réside dans l'absence d'intégration des fonctions d'imagerie (antenne RF pour la microscopie, actionneur pour l'élastographie, fenêtre transparente pour modalité optique etc ...) et des fonctions de conditionnement de l'échantillon.

Ce travail de thèse présente l'utilisation d'une méthode de fabrication innovante, la Plastronique 3D pour la conception et la réalisation d'une enceinte IRM capable de caractériser en 3D des tissus *in vitro/ex vivo* maintenus vivants.

Les travaux du chapitre 2 permettent de valider l'intérêt de la méthode plastronique en tant que méthode de fabrication non-conventionnelle permettant la conception et la réalisation d'antennes RF. Les caractérisations sur banc montrent que les antennes plastroniques ont des facteurs de qualité équivalents aux antennes issues de méthodes de fabrication conventionnelles.

La suite des résultats obtenus à la fois en caractérisation sur banc mais aussi en simulation numérique permet de quantifier les pertes additionnelles causées par la structuration 3D de l'antenne, du circuit de découplage, du circuit d'accord/adaptation et de la connexion à la console IRM.

Enfin, les résultats de la caractérisation en imagerie de l'enceinte IRM ont permis d'illustrer l'avantage en termes de RSB que possède notre enceinte IRM par rapport aux solutions accessibles actuellement. Le gain en RSB s'élève jusqu'à 10 par rapport à une antenne commerciale classique fixée manuellement à une enceinte de culture. Ces résultats encourageants démontrent l'intérêt de la plastronique pour la conception de capteurs IRM sur-mesure dédiés.

En l'état, la conception d'antennes RF planes est validée par les résultats obtenus mais ne présente pas un intérêt scientifique particulier en comparaison des antennes sur substrat FR-4. Une antenne plane en substrat FR-4 bien intégrée dans une enceinte imprimée en 3D obtiendrait des résultats similaires. En revanche, ces résultats constituent les premières étapes d'une démarche permettant la conception d'antennes RF de formes courbes permettant la maximisation du facteur de remplissage pour des échantillons de formes complexes comme les organes de rongeurs (foies, cerveaux etc...) dont

la forme peut être approchée en impression 3D. C'est sur ce type d'applications sur de petits échantillons aux formes courbes et/ou irrégulières que les antennes sur mesure plastronique se démarqueront et surpasseront les antennes FR-4 aussi bien intégrées soient-elles. De plus, les résultats de caractérisation sur banc laissent penser qu'une grande marge de progression existe quant à l'optimisation du circuit RF de l'antenne. En effet, avec un soin plus particulier apporté à la forme des pistes il serait possible de se passer de plusieurs composants discrets dont les pertes associées nuisent aux performances de l'antenne mais aussi de limiter les effets parasites (capacitifs, inductifs) qui nuisent aussi à ces performances.

Le chapitre 3 illustre l'intégration de fonctions permettent de maintenir l'échantillon vivant, de contrôler l'environnement de l'échantillon et de le caractériser mécaniquement. L'adaptabilité offerte par l'impression 3D dans la conception des pièces permet de concevoir un enceinte IRM capable d'accueillir un capteur optique de pH commercial.

Il est aussi possible concevoir et réaliser un circuit fluide permettant un apport en nutriments à l'échantillon et la régulation du milieu de culture. L'accord entre les simulations numériques et les caractérisations en imagerie du circuit fluide permettent de valider l'outil de simulation numérique comme un outil de caractérisation fluide des chambres de culture réalisées en impression 3D. Ces résultats permettent d'imaginer des circuits fluidiques plus complexes permettant d'alimenter des cultures cellulaires où une répartition spécifique des nutriments (inhomogénéités spatiales par exemple) est nécessaire. Néanmoins, les résultats présentés dans le chapitre 3 correspondent à une chambre de culture vide au sein de laquelle l'écoulement n'est pas gêné. Dans la pratique, les interactions fluide-structure entre le milieu de culture et l'échantillon modifient le champ de vitesse observé. Pour étendre ces travaux, des caractérisations en imagerie et des simulations numériques supplémentaires en présence d'un échantillon sont donc à prévoir. Les travaux de simulations numériques en mécanique des fluides en ingénierie tissulaire considèrent généralement l'échantillon comme un milieu indéformable. Les résultats de ces simulations sont souvent confirmés indirectement à l'aide de coupes histologiques dont la densité cellulaire est relevée. L'utilisation des séquences de vélocimétrie pourrait ouvrir la voie à une validation expérimentale directe des simulations prenant en compte les interactions fluide-structure.

Par ailleurs, l'intégration d'un excitateur mécanique pour l'élastographie est aussi étudiée dans le chapitre. Dans un souci d'adaptabilité aux différents échantillons in vitro/ex vivo, la piste d'une membrane piézoélectrique en PVDF a été explorée. Les caractérisations sur banc ont permis de confirmer le potentiel de la membrane PVDF pour générer des amplitudes de vibration de l'ordre de la trentaine de microns en charge ce qui permet d'envisager des applications en élastographie IRM. L'amplitude mesurée sur banc est cependant une surestimation de l'amplitude de l'onde mécanique se propageant au sein d'un échantillon. En effet, les mesures sur banc ne prennent pas en compte les atténuations dues à la nature viscoélastique des échantillons. Un banc de caractérisation mécanique plus avancé utilisant des techniques de corrélation d'images pourrait permettre la prise en compte des effets viscoélastiques dans la caractérisation des actionneurs mécaniques.

Enfin, le chapitre 4 présente deux types d'applications pour lesquelles l'enceinte IRM a été utilisée : une caractérisation morphologique directe en microscopie IRM et une caractérisation cellulaire indirecte via la mesure du coefficient de diffusion. Grâce aux  $78 \mu\text{m}$  de résolution obtenus dans le plan, la caractérisation morphologique d'un embryon de poulet ex vivo a permis de valider l'utilisation de l'enceinte IRM en micro-

scopie IRM. De plus, la comparaison avec un atlas morphologique a permis de retrouver les différentes structures normalement présentes à 4 jours de développement d'un embryon. Malgré la résolution dans le plan inférieure à 100 microns dans le plan, le RSB est suffisamment élevé pour permettre l'identification des différentes structures morphologiques normalement présentes à 4 jours de développement d'un embryon à la fois sur les coupes coronales et axiales.

En plus des caractérisations morphologiques en imagerie, la capacité de l'enceinte IRM à maintenir les tissus vivants a aussi été testée et validée. Ces résultats encourageants constituent la première étape dans le cadre de la collaboration scientifique avec l'institut Neuromyogène dont le but est de réaliser une caractérisation électrique longitudinale des embryons de poulet après une greffe de moëlle épinière. Une caractérisation où l'embryon greffé est maintenu en vie pendant plusieurs jours au sein de l'enceinte IRM avec une caractérisation régulière de la conductivité peut maintenant faire partie des objectifs à moyen terme à condition de valider par ailleurs la faisabilité des caractérisations de conductivité par l'une des différentes méthodes existantes.

Outre les caractérisation *ex vivo*, l'enceinte IRM a été utilisée pour caractériser la densité cellulaire d'un modèle tumoral *in vitro* au cours du temps. La caractérisation IRM du modèle tumoral a permis de relier les mesures du coefficient de diffusion apparent à la densité cellulaire (mesurée en histologie) et ainsi de confirmer le rôle du coefficient de diffusion apparent comme marqueur de la densité cellulaire d'un modèle tumoral. Pour ces caractérisations, différents modèles tumoraux (imprimés et incubés au même moment) ont été utilisés et une hypothèse forte de similarité entre chacun de ces modèles est faite pour exploiter les résultats obtenus. Cette hypothèse de similarité est à nuancer compte tenu du manque de reproductibilité au niveau de l'impression 3D de tissus que nous avons pu constater. Dans le futur, des essais de culture dynamique au sein même de l'enceinte IRM devraient ouvrir la voie à la culture 3D d'un modèle tumoral au sein d'un IRM avec une caractérisation IRM 3D dont la résolution spatiale serait seulement limitée par le temps d'acquisition des séquences.

En conclusion, l'enceinte IRM plastronique constitue un pas important vers une meilleure intégration des fonctions de caractérisation (antenne RF, excitateur mécanique...) et des fonctions de conditionnement (capteur optique de pH, circuit fluide...) au-delà des avancées actuelles de la littérature. L'enceinte IRM plastronique est le premier outil de caractérisation 3D IRM dont la conception et la réalisation sont pensées pour être adaptable à différents types d'échantillons à caractériser mais aussi différents types de fonctions supplémentaires. L'enceinte IRM est une preuve de concept supplémentaire de l'intégration 3D réussie d'antennes RF plastroniques dans un substrat polymère dont nous avons pu quantifier les pertes associées à certains choix de conception. En revanche, l'enceinte IRM ne présente pas d'avancée majeure sur le terrain de l'accessibilité et de la complexité de la modalité IRM. En effet, l'enceinte IRM a été conçue pour un IRM 7T dont le coût prohibitif (1000 euros/jour) ne permet pas un usage répandu au sein de la communauté des biologistes. La suite de ces travaux devra se concentrer sur l'adaptation de l'enceinte IRM pour des IRM bas champ dont l'accessibilité, le coût et la complexité sont favorables aux biologistes. L'adaptation de l'enceinte IRM impliquera nécessairement de compenser la perte de RSB due au champ B0 plus faible. La piste la plus prometteuse au vu des résultats obtenus en évaluant le domaine de bruit de l'enceinte IRM est la piste du refroidissement cryogénique d'une antenne RF plastronique intégrée. De nombreuses difficultés d'isolement thermique, d'interfaçage ainsi que d'optimisation de séquences seront liées à l'adaptation de l'enceinte IRM à un IRM bas champ.

# Bibliography

- [1] R. I. Freshney, *Culture of animal cells: a manual of basic technique and specialized applications*, 6th ed. (Wiley-Blackwell, Hoboken, N.J, 2010) oCLC : ocn553361168.
- [2] J. C. Fontoura, C. Viezzer, F. G. dos Santos, R. A. Ligabue, R. Weinlich, R. D. Puga, D. Antonow, P. Severino, and C. Bonorino, *Materials Science and Engineering: C* **107**, 110264 (2020).
- [3] C. Jensen and Y. Teng, *Frontiers in Molecular Biosciences* **7**, 33 (2020).
- [4] K. Duval, H. Grover, L.-H. Han, Y. Mou, A. F. Pegoraro, J. Fredberg, and Z. Chen, *Physiology* **32**, 266 (2017).
- [5] Y. Li and K. A. Kilian, *Advanced Healthcare Materials* **4**, 2780 (2015).
- [6] E. L. Fong, D. A. Harrington, M. C. Farach-Carson, and H. Yu, *Biomaterials* **108**, 197 (2016).
- [7] J. W. Haycock, in *3D Cell Culture*, Vol. 695, edited by J. W. Haycock (Humana Press, Totowa, NJ, 2011) pp. 1–15, series Title : Methods in Molecular Biology.
- [8] S. Kamotesov, P. Lombard, C. Vollaie, V. Semet, M. Cabrera, R. Dahmani, A. Veille, and M. Moguedet, in *2016 12th International Congress Molded Interconnect Devices (MID)* (2016) pp. 1–6.
- [9] X. V. L. Nguyen, T. Gerges, J.-M. Duchamp, P. Benech, J. Verdier, P. Lombard, M. Cabrera, and B. Allard, in *SOCC* (IEEE, Las Vegas, United States, 2021) pp. 34–39.
- [10] T. Gerges, V. Semet, P. Lombard, S. Gaillard, M. Cabrera, and S. A. Lambert, *Frontiers in Physics* **8**, 240 (2020).
- [11] I. Georgakoudi, W. L. Rice, M. Hronik-Tupaj, and D. L. Kaplan, *Tissue Engineering Part B: Reviews* **14**, 321 (2008).
- [12] C. X. Deng, X. Hong, and J. P. Stegemann, *Tissue Engineering Part B: Reviews* **22**, 311 (2016).
- [13] W. Secomski, K. Bilmin, T. Kujawska, A. Nowicki, P. Grieb, and P. A. Lewin, *Ultrasonics* **77**, 203 (2017).
- [14] M. Gudur, R. R. Rao, Y.-S. Hsiao, A. W. Peterson, C. X. Deng, and J. P. Stegemann, *Tissue Engineering Part C: Methods* **18**, 935 (2012).

- [15] Y. Sun, J. Park, D. N. Stephens, J. A. Jo, L. Sun, J. M. Cannata, R. M. G. Saroufeem, K. K. Shung, and L. Marcu, *Review of Scientific Instruments* **80**, 065104 (2009).
- [16] S. A. Fernandez, L. Danielczak, G. Gauvin-Rossignol, C. Hasilo, A. Bégin-Drolet, J. Ruel, S. Paraskevas, R. L. Leask, and C. A. Hoesli, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **9**, 674125 (2021).
- [17] S. Kreitz, G. Dohmen, S. Hasken, T. Schmitz-Rode, P. Mela, and S. Jockenhoevel, *Tissue Engineering Part C: Methods* **17**, 1021 (2011).
- [18] S. Y. Nam, L. M. Ricles, L. J. Suggs, and S. Y. Emelianov, *Tissue Engineering Part B: Reviews* **21**, 88 (2015).
- [19] D. B. Berry, E. K. Englund, S. Chen, L. R. Frank, and S. R. Ward, *Biomaterials Science* **9**, 301 (2021).
- [20] R. W. Brown, Y.-C. N. Cheng, E. M. Haacke, M. R. Thompson, and R. Venkatesan, *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*, second edition ed. (John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, 2014).
- [21] D. H. Gadani, V. A. Rana, S. P. Bhatnagar, A. N. Prajapati, and A. D. Vyas, *APPL PHYS* **50**, 6 (2012).
- [22] C. A. Balanis, *Antenna theory: analysis and design*, 3rd ed. (John Wiley, Hoboken, NJ, 2005).
- [23] J. Mispelter and M. Lupu, *Comptes Rendus Chimie* **11**, 340 (2008).
- [24] L. Nohava, R. Czerny, S. Roat, M. Obermann, A. Kuehne, R. Frass-Kriegl, J. Felblinger, J.-C. Ginefri, and E. Laistler, *IEEE Transactions on Medical Imaging* **40**, 1267 (2021).
- [25] E. Motovilova, E. T. Tan, V. Taracila, J. M. Vincent, T. Grafendorfer, J. Shin, H. G. Potter, F. J. L. Robb, D. B. Sneag, and S. A. Winkler, *Scientific Reports* **11**, 16228 (2021).
- [26] A. Kumar, W. A. Edelstein, and P. A. Bottomley, *Magnetic Resonance in Medicine* **61**, 1201 (2009).
- [27] J. Mispelter, M. Lupu, and A. Briguet, *NMR Probeheads For Biophysical And Biomedical Experiments Theoretical Principles And Practical Guidelines*, 2nd Edition (Imperial College Press, 2015).
- [28] D. M. Pozar, *Microwave Engineering*, 4th edition (John Wiley & Sons, Inc, 2012).
- [29] O. Girard, J.-C. Ginefri, M. Poirier-Quinot, and L. Darrasse, *Review of Scientific Instruments* **78**, 124703 (2007).
- [30] L. Darrasse and G. Kassab, *Review of Scientific Instruments* **64**, 1841 (1993).
- [31] J.-C. Ginefri, L. Darrasse, and P. Crozat, *Magnetic Resonance in Medicine* **45**, 376 (2001).

- [32] C. Koo, R. F. Godley, J. Park, M. P. McDougall, S. M. Wright, and A. Han, *Lab on a Chip* **11**, 2197 (2011).
- [33] M. Poirier-Quinot, G. Frasca, C. Wilhelm, N. Luciani, J.-C. Ginefri, L. Darrasse, D. Letourneur, C. Le Visage, and F. Gazeau, *Tissue Engineering Part C: Methods* **16**, 185 (2010).
- [34] R. D. Black, T. A. Early, P. B. Roemer, O. M. Mueller, A. Mogro-Campero, L. G. Turner, and G. A. Johnson, *Science, New Series* **259**, 793 (1993).
- [35] S. N. Jespersen, C. R. Bjarkam, J. R. Nyengaard, M. M. Chakravarty, B. Hansen, T. Vosegaard, L. Østergaard, D. Yablonskiy, N. C. Nielsen, and P. Vestergaard-Poulsen, *NeuroImage* **49**, 205 (2010).
- [36] R. van Schadewijk, J. R. Krug, D. Shen, K. B. S. Sankar Gupta, F. J. Vergeldt, T. Bisseling, A. G. Webb, H. Van As, A. H. Velders, H. J. M. de Groot, and A. Alia, *Scientific Reports* **10**, 971 (2020).
- [37] M. E. Ladd, P. Bachert, M. Meyerspeer, E. Moser, A. M. Nagel, D. G. Norris, S. Schmitter, O. Speck, S. Straub, and M. Zaiss, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **109**, 1 (2018).
- [38] B. Vachha and S. Y. Huang, *European Radiology Experimental* **5**, 35 (2021).
- [39] C. Pereira Sousa, J.-L. Gnanago, V. Gilmus, T. Gerges, P. Lombard, M. Cabrera, H. Dorez, and S. A. Lambert, in *Proceedings of the 30th International Society in Magnetic Resonance for Medicine Annual Meeting 2003 (2022)* (2022) p. 3.
- [40] J. R. Corea, A. M. Flynn, B. Lechêne, G. Scott, G. D. Reed, P. J. Shin, M. Lustig, and A. C. Arias, *Nature Communications* **7**, 10839 (2016).
- [41] B. Wang, S. S. Siddiq, J. Walczyk, M. Bruno, I. Khodarahmi, I. M. Brinkmann, R. Rehner, K. Lakshmanan, J. Fritz, and R. Brown, *Scientific Reports* **12**, 15010 (2022).
- [42] J. M. Vincent and J. V. Rispoli, in *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (IEEE, Berlin, Germany, 2019) pp. 6798–6801.
- [43] B. L. Cox, S. Erickson-Bhatt, J. M. Szulczewski, J. M. Squirrell, K. D. Ludwig, E. B. Macdonald, R. Swader, S. M. Ponik, K. W. Eliceiri, and S. B. Fain, *Magnetic Resonance in Medicine* **81**, 3379 (2019).
- [44] J. J. Flint, K. Menon, B. Hansen, J. Forder, and S. J. Blackband, *Scientific Reports* **5**, 18095 (2015).
- [45] S. F. Othman, K. Wartella, V. Khalilzad Sharghi, and H. Xu, *Tissue Engineering Part C: Methods* **21**, 347 (2015).
- [46] J.-L. GNANAGO, T. GERGES, L. Chastagnier, E. Petiot, V. SEMET, P. Lombard, C. Marquette, M. Cabrera, and S. A. Lambert, .
- [47] I. F. Ait-Ali, .

- [48] X. V. L. Nguyen, T. Gerges, J.-M. Duchamp, P. Benech, J. Verdier, P. Lombard, M. Cabrera, and B. Allard, in *2022 Wireless Power Week (WPW)* (IEEE, 2022) pp. 156–161.
- [49] X. V. L. Nguyen, T. Gerges, J. Verdier, P. Lombard, M. Cabrera, B. Allard, J.-M. Duchamp, and P. Benech, in *2022 24th European Conference on Power Electronics and Applications (EPE'22 ECCE Europe)* (IEEE, 2022) pp. 1–9.
- [50] J. Franke, *Three-dimensional molded interconnect devices (3D-MID): materials, manufacturing, assembly, and applications for injection molded circuit carriers* (Hanser Publishers ; Hanser Publications, Munich : Cincinnati, OH, 2014).
- [51] K. Cheval, *Etude et réalisation de circuits imprimés sursubstrats polymères 3D (MID 3D) par microtamponnage*, Ph.D. thesis, Université Claude Bernard Lyon 1 (2015).
- [52] R. Zheng, R. I. Tanner, and X.-J. Fan, *Injection Molding* (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2011).
- [53] J. Huang, Q. Qin, and J. Wang, *Processes* **8**, [10.3390/pr8091138](#) (2020).
- [54] P. F. Jacobs, in *1992 international solid freeform fabrication symposium* (1992).
- [55] .
- [56] C. W. Hull and S. Gabriel, .
- [57] G. O. Mallory and J. B. Hajdu, *Electroless Plating - Fundamentals and Applications* (American electroplaters and surface finishers society, 1990).
- [58] S. Swann, *Physics in Technology* **19**, 67 (1988).
- [59] S. Kamotesov, *Transmission d'énergie par induction électromagnétique en plasmatronique 3D*, Ph.D. thesis (2019).
- [60] C. Goument, T. Gerges, P. Lombard, H. Lakhdar, M. Arli, V. M. Gilmus, S. A. Lambert, B. Allard, J.-Y. Charneau, and M. Cabrera, *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology* , 1 (2023).
- [61] B. Zhang, D. K. Sodickson, and M. A. Cloos, *Nature Biomedical Engineering* **2**, [570](#) (2018).
- [62] W. Wang, V. Zhurbenko, J. D. Sánchez-Heredia, and J. H. Ardenkjær-Larsen, *Magnetic Resonance in Medicine* **85**, 544 (2021).
- [63] T. Gerges, V. Semet, P. Lombard, B. Allard, and M. Cabrera, En révision .
- [64] M. Kozlov and R. Turner, *Journal of Magnetic Resonance* **200**, 147 (2009).
- [65] R. A. Lemdiasov, A. A. Obi, and R. Ludwig, *Concepts in Magnetic Resonance Part A* **38A**, 133 (2011).
- [66] H. Gudbjartsson and S. Patz, *Magnetic Resonance in Medicine* **34**, 910 (1995).
- [67] O. Dietrich, J. G. Raya, S. B. Reeder, M. F. Reiser, and S. O. Schoenberg, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **26**, 375 (2007).

- [68] J.-L. Gnanago, J.-F. Capsal, T. Gerges, P. Lombard, V. Semet, P.-J. Cottinet, M. Cabrera, and S. A. Lambert, *Frontiers in Physics* **9**, 633848 (2021).
- [69] A. Steinegger, O. S. Wolfbeis, and S. M. Borisov, *Chemical Reviews* **120**, 12357 (2020).
- [70] A. B. Yeatts and J. P. Fisher, *Bone* **48**, 171 (2011).
- [71] H. Wang, G. M. Riha, S. Yan, M. Li, H. Chai, H. Yang, Q. Yao, and C. Chen, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **25**, 1817 (2005).
- [72] L. Pourchet, E. Petiot, C. Loubière, E. Olmos, M. Dos Santos, A. Thépot, B. J. Loïc, and C. A. Marquette, *Bioprinting* **13**, e00039 (2019).
- [73] G. Vunjak-Novakovic, in *Novartis Foundation Symposia*, edited by G. Bock and J. Goode (John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2008) pp. 34–51.
- [74] Z. Hao, Z. Xu, X. Wang, Y. Wang, H. Li, T. Chen, Y. Hu, R. Chen, K. Huang, C. Chen, and J. Li, *Frontiers in Cell and Developmental Biology* **9**, 790050 (2021).
- [75] J. Braun, H. Tzschätzsch, C. Körting, A. Ariza de Schellenberger, M. Jenderka, T. Drießle, M. Ledwig, and I. Sack, *Magnetic Resonance in Medicine* **79**, 470 (2018).
- [76] J. H. Runge, S. H. Hoelzl, J. Sudakova, A. S. Dokumaci, J. L. Nelissen, C. Guenther, J. Lee, M. Troelstra, D. Fovargue, J. Stoker, A. J. Nederveen, D. Nordsletten, and R. Sinkus, *Physics in Medicine and Biology* **64**, 045007 (2019).
- [77] S. K. Venkatesh, M. Yin, and R. L. Ehman, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **37**, 544 (2013).
- [78] C. J. Lewa, M. Roth, L. Nicol, J.-M. Franconi, and J. D. d. Certaines, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **12**, 784 (2000), [\\_eprint : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1522-2586%28200011%2912%3A5%3C784%3A%3AAID-JMRI18%3E3.0.CO%3B2-Z](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1522-2586%28200011%2912%3A5%3C784%3A%3AAID-JMRI18%3E3.0.CO%3B2-Z).
- [79] S. Hirsch, J. Guo, R. Reiter, S. Papazoglou, T. Kroencke, J. Braun, and I. Sack, *Magnetic Resonance in Medicine* **71**, 267 (2014), [\\_eprint : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/mrm.24674](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/mrm.24674).
- [80] Y. Feng, M. Zhu, S. Qiu, P. Shen, S. Ma, X. Zhao, C.-h. Hu, and L. Guo, *Magnetic Resonance Imaging* **51**, 29 (2018).
- [81] I. Sack, B. Beierbach, U. Hamhaber, D. Klatt, and J. Braun, *NMR in Biomedicine* **21**, 265 (2008).
- [82] R. S. Sahebjavaher, A. Baghani, M. Honarvar, R. Sinkus, and S. E. Salcudean, *Magnetic Resonance in Medicine* **69**, 411 (2013).
- [83] A. Bohte, J. Nelissen, J. Runge, O. Holub, S. Lambert, L. de Graaf, S. Kolkman, S. van der Meij, J. Stoker, G. Strijkers, A. Nederveen, and R. Sinkus, *NMR in Biomedicine* **31**, e3932 (2018).
- [84] C. A. Guertler, R. J. Okamoto, J. L. Schmidt, A. A. Badachhape, C. L. Johnson, and P. V. Bayly, *Journal of Biomechanics* **69**, 10 (2018).

- [85] S. A. Lambert, S. P. Näsholm, D. Nordsletten, C. Michler, L. Juge, J.-M. Serfaty, L. Bilston, B. Guzina, S. Holm, and R. Sinkus, **PHYSICAL REVIEW LETTERS**, **6** (2015).
- [86] Q. Chan, G. Li, R. Ehman, R. Grimm, R. Li, and E. Yang, **Magnetic Resonance in Medicine** **55**, 1175 (2006).
- [87] Z. T. H. Tse, Y. J. Chan, H. Janssen, A. Hamed, I. Young, and M. Lamperth, **The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery**, n/a (2011).
- [88] X. Gao, J. Yang, J. Wu, X. Xin, Z. Li, X. Yuan, X. Shen, and S. Dong, **Advanced Materials Technologies** **5**, 10.1002/admt.201900716 (2020).
- [89] W. Xu and T. King, **Precision Engineering** **19**, 4 (1996).
- [90] C. Dagdeviren, P. Joe, O. L. Tuzman, K.-I. Park, K. J. Lee, Y. Shi, Y. Huang, and J. A. Rogers, **Extreme Mechanics Letters**, 13 (2016).
- [91] C. Dagdeviren, Y. Shi, P. Joe, R. Ghaffari, G. Balooch, K. Usgaonkar, O. Gur, P. L. Tran, J. R. Crosby, M. Meyer, Y. Su, R. Chad Webb, A. S. Tedesco, M. J. Slepian, Y. Huang, and J. A. Rogers, **Nature Materials** **14**, 728 (2015), number : 7 Publisher : Nature Publishing Group.
- [92] T.-B. Xu and J. Su, **Sensors and Actuators A: Physical** **121**, 267 (2005).
- [93] J. Vogan, A. Wingert, and D. Kacher, in *Proceedings of the 2004 International Conference on Robotics & Automation* (New Orleans, LA, USA, 2004) pp. 2498–2504.
- [94] P. Ueberschlag, **Sensor Review** **21**, 118 (2001), publisher : MCB UP Ltd.
- [95] G. Kalimuldina, N. Turdakyn, I. Abay, A. Medeubayev, A. Nurpeissova, D. Adair, and Z. Bakenov, **Sensors** **20**, 5214 (2020).
- [96] E. Urban, M. W. King, R. Guidoin, G. Laroche, Y. Marois, L. Martin, A. Cardou, and Y. Douville, **ASAIO J.** **40**, 145 (1994).
- [97] K. Thetpraphi, *Development of electroactive polymer actuators for next generation mirror : Live-Mirror*, Ph.D. thesis, L’Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, Lyon (2020).
- [98] M. Bigot, F. Chauveau, O. Beuf, and S. A. Lambert, **Frontiers in Neurology** **9**, 1010 (2018).
- [99] A. Zorgani, T. A. Ghafour, M. Lescanne, S. Catheline, and A. Bel-Brunon, **Physics in Medicine & Biology** **64**, 055007 (2019).
- [100] J.-L. Gnanago, T. Gerges, L. Chastagnier, E. Petiot, V. Semet, P. Lombard, C. A. Marquette, M. Cabrera, and S. A. Lambert, **Proceedings of the 30th International Society in Magnetic Resonance for Medicine Annual Meeting 2003** (2022), 3 (2022).
- [101] J. B. Murphy, **Journal of Experimental Medicine** **17**, 482 (1913).

- [102] P. Garcia, Y. Wang, J. Viallet, and Z. Macek Jilkova, *Frontiers in Immunology* **12**, 791081 (2021).
- [103] T. Sauka-Spengler and M. Barembaum, in *Methods in Cell Biology*, Vol. 87 (Elsevier, 2008) pp. 237–256.
- [104] H. Rashidi and V. Sottile, *BioEssays* **31**, 459 (2009).
- [105] A. Herrmann, A. Taylor, P. Murray, H. Poptani, and V. Sée, *Molecular Imaging* **17**, 153601211880958 (2018).
- [106] S. Duce, F. Morrison, M. Welten, G. Baggott, and C. Tickle, *Magnetic Resonance Imaging* **29**, 132 (2011).
- [107] Z. Zhou, Z. Chen, J. Shan, W. Ma, L. Li, J. Zu, and J. Xu, *BMC Developmental Biology* **15**, 29 (2015).
- [108] Z. Zuo, T. Syrovets, F. Genze, A. Abaei, G. Ma, T. Simmet, and V. Rasche, *NMR in Biomedicine* **28**, 440 (2015).
- [109] B. Hogers, L. van der Weerd, H. Olofsen, L. M. van der Graaf, M. C. DeRuiter, A. C. G.-d. Groot, and R. E. Poelmann, *NMR in Biomedicine* **22**, 365 (2009).
- [110] X. Li, J. Liu, M. Davey, S. Duce, N. Jaber, G. Liu, G. Davidson, S. Tenent, R. Mahood, P. Brown, C. Cunningham, A. Bain, K. Beattie, L. McDonald, K. Schmidt, M. Towers, C. Tickle, and S. Chudek, *Journal of Anatomy* **211**, 798 (2007).
- [111] B. R. Smith, E. L. Effmann, and G. Allan Johnson, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **2**, 237 (1992).
- [112] T. M. Shepherd, P. E. Thelwall, G. J. Stanis, and S. J. Blackband, *Magnetic Resonance in Medicine* **62**, 26 (2009).
- [113] K. B. Hotary and K. R. Robinson, .
- [114] Z. Yin, T. M. Schmid, T. K. Yasar, Y. Liu, T. J. Royston, and R. L. Magin, *Tissue Engineering Part C: Methods* **20**, 611 (2014).
- [115] K. Vig, A. Chaudhari, S. Tripathi, S. Dixit, R. Sahu, S. Pillai, V. Dennis, and S. Singh, *International Journal of Molecular Sciences* **18**, 789 (2017).
- [116] M. Proulx, K. Aubin, J. Lagueux, P. Audet, M. Auger, M.-A. Fortin, and J. Fradette, *Tissue Engineering. Part C, Methods* **21**, 693 (2015).
- [117] J. Henkel, M. A. Woodruff, D. R. Epari, R. Steck, V. Glatt, I. C. Dickinson, P. F. M. Choong, M. A. Schuetz, and D. W. Huttmacher, *Bone Research* **1**, 216 (2013).
- [118] S. V. Murphy and A. Atala, *Nature Biotechnology* **32**, 773 (2014).
- [119] A. Villasante and G. Vunjak-Novakovic, *Expert Opinion on Drug Discovery* **10**, 257 (2015).
- [120] M. Laganà and M. T. Raimondi, *Biomedical Microdevices* **14**, 225 (2012).

- [121] H. Witte, M. Stubenrauch, U. Fröber, R. Fischer, D. Voges, and M. Hoffmann, *Engineering in Life Sciences* **11**, 140 (2011), eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/elsc.201000045>.
- [122] V. Vickerman, J. Blundo, S. Chung, and R. Kamm, *Lab on a Chip* **8**, 1468 (2008).
- [123] J. Stephens, J. Cooper, F. Phelan, and J. Dunkers, *Biotechnology and Bioengineering* **97**, 952 (2007).
- [124] H. Xu, S. F. Othman, and R. L. Magin, *Journal of Bioscience and Bioengineering* **106**, 515 (2008).
- [125] J. Frese, A. Morgenroth, M. E. Mertens, S. Koch, L. Rongen, A. T. Vogg, B. D. Zlatopolskiy, B. Neumaier, V. N. Gesche, T. Lammers, T. Schmitz-Rode, P. Mela, S. Jockenhoevel, F. M. Mottaghy, and F. Kiessling, *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* **59**, 10.1515/bmt-2013-0029 (2014).
- [126] A. R. Padhani, G. Liu, D. Mu-Koh, T. L. Chenevert, H. C. Thoeny, T. Takahara, A. Dzik-Jurasz, B. D. Ross, M. Van Cauteren, D. Collins, D. A. Hammoud, G. J. Rustin, B. Taouli, and P. L. Choyke, *Neoplasia* **11**, 102 (2009).
- [127] N. Sigaux, L. Pourchet, P. Breton, S. Brosset, A. Louvrier, and C. Marquette, *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* **120**, 128 (2019).
- [128] L. J. Pourchet, A. Thepot, M. Albouy, E. J. Courtial, A. Boher, L. J. Blum, and C. A. Marquette, *Advanced Healthcare Materials* **6**, 1601101 (2017).
- [129] B. M. Ellingson, P. S. LaViolette, S. D. Rand, M. G. Malkin, J. M. Connelly, W. M. Mueller, R. W. Prost, and K. M. Schmainda, *Magnetic Resonance in Medicine* **65**, 1131 (2011).

**Annexe A :**

**Compact MRI bioreactor for real-time monitoring 3D printed tissue-engineered constructs. ISMRM 2021**

Jean-Lynce Gnanago<sup>1</sup>, Tony Gerges<sup>1</sup>, Laura Chastagnier<sup>2</sup>, Emma Petiot<sup>2</sup>, Vincent Semet<sup>1</sup>, Philippe Lombard<sup>1</sup>, Christophe Marquette<sup>2</sup>, Michel Cabrera<sup>1</sup>, Simon Lambert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Lyon, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Ecole Centrale de Lyon, CNRS, Ampère UMR5005, Villeurbanne, France.

<sup>2</sup>3d.FAB, Univ Lyon Université Lyon1 CNRS, INSA, CPE-Lyon ICBMS UMR 5246, Villeurbanne, France

## Compact MRI bioreactor for real-time monitoring 3D printed tissue-engineered constructs.

### Synopsis

Tissue engineering for regenerative medicine is a growing field which faces structural and functional challenges at different scales. Real-time quantitative 3D characterization of tissues both *in vitro* and *in vivo* would help biologists assessing their methods. Magnetic Resonance Imaging (MRI) offers the possibility to perform such characterization non-invasively. We propose here a 7T MRI coil integrated within a perfusion tissue engineering bioreactor to perform tissue assessments throughout its growth. This MRI bioreactor is built using 3D printing and plasmonics. This work resulted in a successful observation of a bioprinted tissue with a 75  $\mu\text{m}$  in plane resolution.

### Introduction

Tissue engineering and regenerative medicine have been developing for a few decades now and the number of applications is growing <sup>1</sup>. From cartilage to skin, a wide range of tissues are currently being studied and constructed. However, along with the increasing number of applications, comes an increasing number of different parameters of interest for tissue characterization depending on its application. With multiscale and multiparametric acquisitions, MRI is best suited for characterizing various types of key properties in tissue development. Recent advances <sup>2</sup> highlighted the interest of real-time monitoring of tissues during their growth. As a non-invasive and non-ionizing modality, MRI also qualifies as a potential candidate for this task. In this context, the development of dedicated MRI apparatus specifically designed for this field becomes mandatory. Here we study the feasibility of integrating an MRI sensor directly into the bioreactor to monitor in real time cell fate and tissue growth in 3D printed tissue-engineered constructs.

### Method

Different MRI setups have been designed for small tissue samples over the years <sup>3, 4</sup>. The present case is different as the tissue is living and growing while being probed, to our knowledge, only one group <sup>5</sup> tackled this issue. This implies the combined integration of a coil and a non-magnetic bioreactor within the bore of the scanner. Merging these two functions can be done by addition with a conventional FR4-based circular coil placed on top of an operating bioreactor. This method is simple to setup, on the downside, the loss in coil sensitivity due to the bioreactor being placed

between the sample and the coil can be detrimental. In addition, this loss would be bioreactor-dependent, leading to poor setup transferability between applications. On the other side, another solution exists with the integration of the coil within the bioreactor itself. This integration has been made possible by the previous advances in plasmonics techniques<sup>6</sup>. Once the design of the bioreactor was conceived in SOLIDWORKS, simulations were conducted using CST MICROWAVE STUDIO. The purpose was to evaluate the influence of the dielectric environment of the coil on its sensitivity and field homogeneity compared to a conventional FR4 coil that would be considered as a reference (figure 2).

A 12mm reception circular coil was designed and integrated within a perfusion bioreactor based on a previous design<sup>7</sup>. This type of bioreactor is commonly used in tissue engineering<sup>8</sup> and fits the scope of this work as it contains no active parts. The cell culture medium is flowing through to the sample via 2 inlets connected to external fluidic circulation pumps. The bioreactor was 3D printed using high temperature resin. The copper coil was then deposited on the surface of the bioreactor following the method described in<sup>6</sup>. X-ray fluorescence measurements showed a copper thickness of 45µm and a 4-points method placed the resistivity around  $1.75 \times 10^{-8} \Omega \cdot m$ . As illustrated in figure 1, the coil and its passive decoupling circuit were conceived in 3D using via through the wall of the bioreactor. The 300 MHz tuning/matching of the coil was done remotely with a tuning box with two trimmer capacitors, one in parallel (tuning) and one in series (matching). Finally, a mechanical support was built to allow the bioreactor to fit inside a 36mm radius birdcage transmission coil.

Bench characterization of the coil included unloaded/loaded quality factor measurements. For comparison purposes, bench characterization has also been conducted on a coil made with copper tapped on an FR4 plate. Additional characterization of the bioreactor coil has been conducted in imaging conditions with a 7T Bruker MRI scanner. SNR measurements were performed on an echographic gel using 3D Flash sequence with following parameters: matrix 128×128×64, a FOV 19.2×19.2×9.6 mm<sup>3</sup> i.e. 150µm<sup>3</sup> isotropic resolution, TR 33.81ms, TE 15ms, 16 averages for a total acquisition time of 74min. As proof of concept for our bioreactor, a 2D turboSPGR MRI acquisition was performed on a tissue engineering construct with following parameters: matrix 256×256×64, a FOV 19.2×19.2mm<sup>2</sup> i.e. 75µm<sup>2</sup> in-plane resolution, 12 slices of 500 µm thickness, TR 3000ms, TE 15ms, Rare factor 8, 4averages for a total acquisition time of 4min 48s

## Results

For long TE sequences, an important image artifact appeared. Numerical simulations showed that this is due to the 3D structure of the bioreactor coil leading to a parasitic loop causing field extinction near its location (figure 4). This parasitic loop could explain that the SNR was 1.36 times lower than the SNR obtained with a larger commercial single loop coil available at the imaging facility (16 mm diameter). An in-plane 75 µm<sup>2</sup> resolution on the bioprinted sample was achieved with the bioreactor.

## Conclusion

The 3D integration of the MRI coil to the bioreactor needs to be improved to open the way for the first real-time monitoring of a constructing tissue. A validation step for this integration would require a B1 mapping using recent methods<sup>9</sup>. The integration of a piezoelectric vibrating membrane is also studied for elastography purposes. In conclusion, this work demonstrates the feasibility of an integrated coil inside a bioreactor and paves the way for a democratization of the MRI tool for biologists using tissue-tailored fully integrated MRI- bioreactors.

## Acknowledgements

This work was supported by a grant from the Agence Nationale de la Recherche (ESTIMATE Project N°ANR-18-CE19-0009-01). The financial support provided by Ingénierie@Lyon, member of the Carnot Institute Network (Metafab 3D project) for the postdoctoral scholarship of Dr T. Gerger is also acknowledged. Moreover, the role of CERMEP – Imagerie du vivant and Radu Bolbos is acknowledged.

## Figures

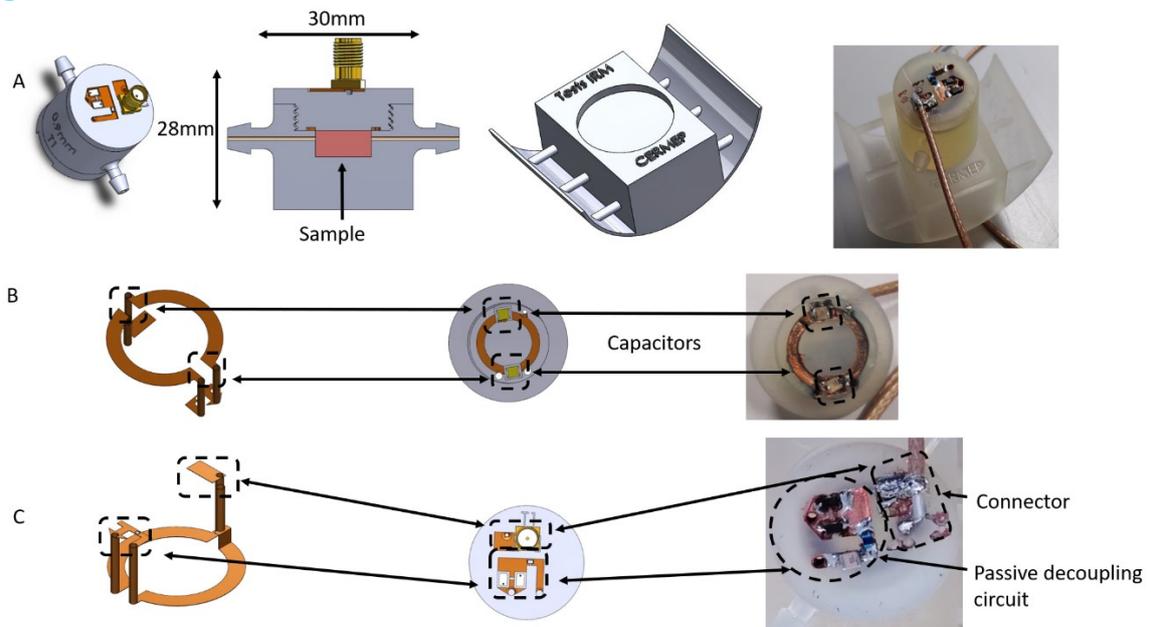


Figure 1: Design and conception of the bioreactor (A) 3D model of the bioreactor and its support (B) Detailed view of the bottom of the 3D coil circuit and its integration. (C) Detailed view of the top of 3D coil circuit and its integration.

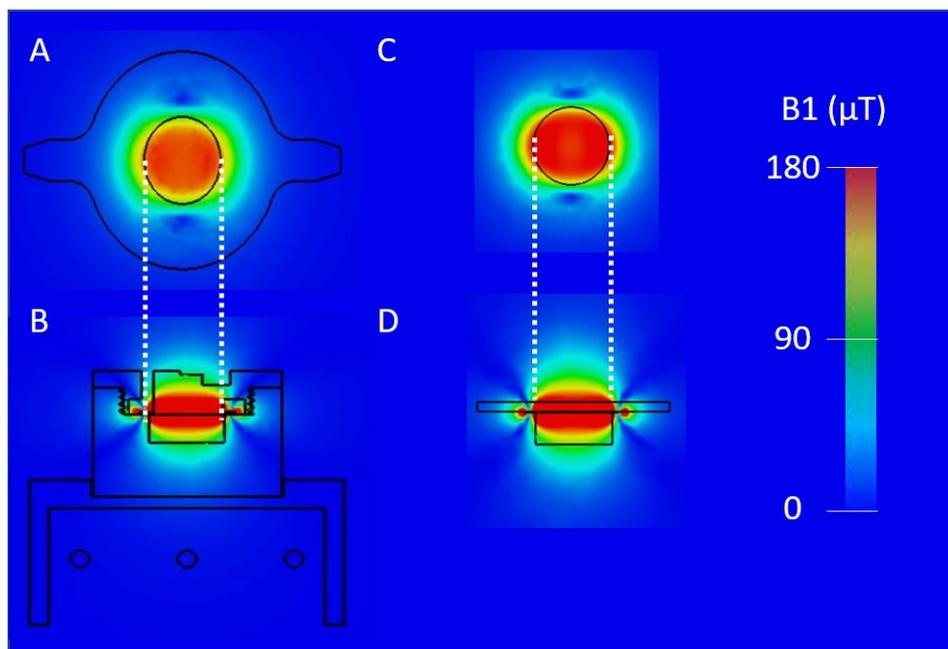


Figure 2 : Results of CST Microwave simulations of 1W-normalized B1-field. (A) In plane XZ view of the bioreactor. (B) In plane YZ view of the bioreactor. (C) In plane XZ view of the FR4 coil. (D) In plane YZ view of the FR4 coil.

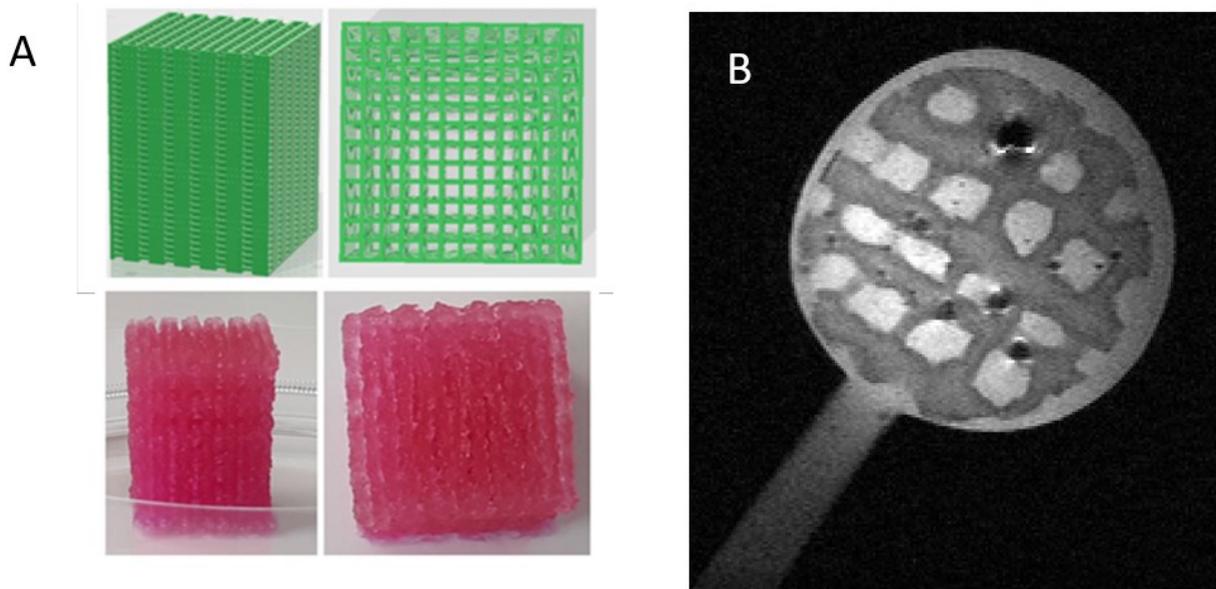


Figure 3 : (A) Picture of the bioprinted tissue after construction. (B) 2D Turborare image of the tissue using the bioreactor acquired on a 7T MRI scanner with a 75  $\mu\text{m}$  in plane resolution.

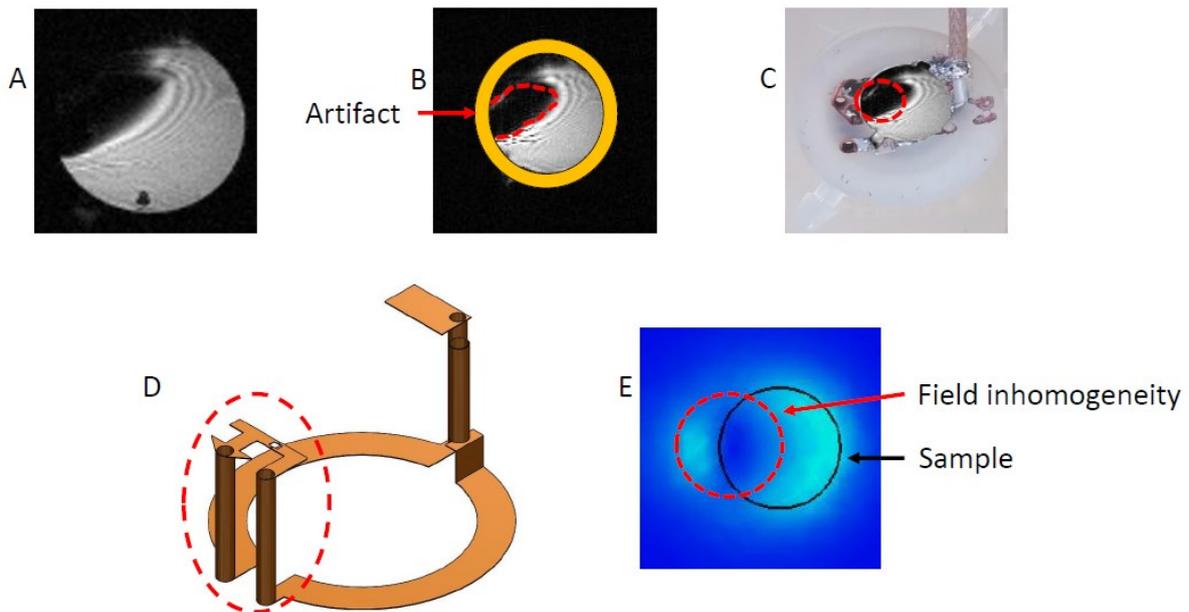


Figure 4 : (A) Image acquired on the 7T MRI scanner with a 3D flash sequence. (B) Image artifact underlining. (C) Superposition of the location of the image artifact on top of the bioreactor. (D) Location of the parasitic coil responsible for the heterogeneous field (E) B1-field simulated on the XZ plane at the center of the sample.

	FR4-based coil	Bioreactor
Measured Q unloaded	130	110
Measured Q loaded	110	108

Table 1 : Quality factors of the bioreactor and a conventionnal FR4 coil.

1. Shafiee, A. & Atala, A. Tissue Engineering: Toward a New Era of Medicine. *Annu. Rev. Med.* **68**, 29–40 (2017).
2. Welter, J. F. & Baskaran, H. Monitoring and real-time control of tissue engineering systems. in *Principles of Tissue Engineering* 1459–1467 (Elsevier, 2020). doi:10.1016/B978-0-12-818422-6.00079-4.
3. Meadowcroft, M. D. *et al.* Direct magnetic resonance imaging of histological tissue samples at 3.0T. *Magn. Reson. Med.* **57**, 835–841 (2007).
4. Sengupta, S. *et al.* High resolution anatomical and quantitative MRI of the entire human occipital lobe ex vivo at 9.4 T. *NeuroImage* **168**, 162–171 (2018).
5. Othman, S. F., Wartella, K., Khalilzad Sharghi, V. & Xu, H. The e -Incubator: A Magnetic Resonance Imaging-Compatible Mini Incubator. *Tissue Engineering Part C: Methods* **21**, 347–355 (2015).
6. Gerges, T. *et al.* 3D Plastronics for Smartly Integrated Magnetic Resonance Imaging Coils. *Front. Phys.* **8**, 240 (2020).
7. Pourchet, L. LARGE 3D BIOPRINTED TISSUE\_ HETEROGENEOUS PERFUSION AND VASCULARIZATION. 13.
8. Gaspar, D. A., Gomide, V. & Monteiro, F. J. The role of perfusion bioreactors in bone tissue engineering. *Biomatter* **2**, 167–175 (2012).
9. Sacolick, L. I., Wiesinger, F., Hancu, I. & Vogel, M. W. B1 mapping by Bloch-Siegert shift. *Magn. Reson. Med.* **63**, 1315–1322 (2010).

## **Annexe B :**

**3D MRI characterization of 3D printed tumor tissue models using a plasmonic MR-Bioreactor. ISMRM 2022**

Jean-Lynce Gnanago<sup>1</sup>, Tony Gerges<sup>1</sup>, Laura Chastagnier<sup>2</sup>, Emma Petiot<sup>2</sup>, Vincent Semet<sup>1</sup>, Philippe Lombard<sup>1</sup>, Christophe Marquette<sup>2</sup>, Michel Cabrera<sup>1</sup>, Simon Lambert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Lyon, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Ecole Centrale de Lyon, CNRS, Ampère UMR5005, Villeurbanne, France.

<sup>2</sup>3d.FAB, Univ Lyon Université Lyon1 CNRS, INSA, CPE-Lyon ICBMS UMR 5246, Villeurbanne, France

## 3D MRI characterization of 3D printed tumor tissue models using a plastronic MR-Bioreactor : Preliminary results.

### Synopsis

Tissue engineering for regenerative medicine have been developing for a few decades now and the number of applications is increasing to tackle the shortage of organ donors. To date, only few systems can allow both monitoring and 3D characterization of tissue constructs during their growth. In this study, we decided to focus on characterizing the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) known to be a marker of cell density and built a MR-bioreactor to probe the ADC of a growing tissue. In this preliminary work, we were able to follow the cell density of our tissues.

### Introduction

Tissue engineering for regenerative medicine have been developing for a few decades now and the number of applications is increasing to tackle the shortage of organ donors. From cartilage to skin, a wide range of tissues are currently being studied with the goal of restoring or replacing damaged tissues<sup>1</sup>. While massive progress has been achieved to produce 3D printed constructs, only few systems can allow both monitoring and 3D characterization of tissue constructs during their growth<sup>2,3</sup>. Despite a lower spatial resolution compared to optical modalities, Magnetic Resonance Imaging (MRI) allows non-destructive 3D characterizations of soft tissues based on multiscale parameters that are key in assessing tissue development<sup>4,5</sup>. In this study, we decided to focus on characterizing the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) known to be a marker of cell density<sup>6</sup> and built a MR-bioreactor to probe the ADC of a growing tissue<sup>5,7</sup>. Performing MR characterization of growing tissues is challenging because it requires to couple an imaging apparatus and a bioreactor which are usually not MR-compatible. To our knowledge, only one group tackled this issue by building a dedicated MR-compatible bioreactor<sup>3</sup> to be used with a commercial surface MR coil. Generally, those coils are large (~1-10cm) compared to engineered tissues (~0.1-5cm) and thus do not allow optimal MRI conditions. In addition to that, using such a setup consisting in two devices adds complexity to an already complex modality, especially for non-experts. The resulting poor integration of the bioreactor and the MR coil can result in non-reproducible measurements. Hence, we decided to pursue our previous work<sup>2</sup> and propose here an improved MR-bioreactor for ADC assessment of a 3D printed tumor tissue model.

### Method

Based on our previous work based on plastronic techniques<sup>2,8</sup>, both the electrical and mechanical aspects of our MR-bioreactor were improved.

The coil geometry and the passive decoupling scheme remained unchanged but two electrical connections needed to be modified. First, the connection between the coil and the decoupling circuit integrated within the top cap has been made using a pair of twisted vias in order to avoid parasitic loops leading to imaging artifacts (figure 1a,1b). Second, the connection between the MR-bioreactor and the scanner has been displaced to an external 3D printed cover to reduce the mechanical load on the MR-bioreactor copper tracks (figure 1c). The connection between this cover and the MR-bioreactor is made using shield fingers (figure 5a).

Mechanical stability and hence measurement repeatability of the experiments were improved with a bench support designed specifically for our imaging platform (figure 5b,5c).

The imaging platform we used was equipped with a 7 T Bruker MRI Scanner running ParaVision 5.1 and a transmitting 72mm birdcage.

To illustrate the ability of our MR-bioreactor to obtain morphological images of small samples we 3D printed the logo of our laboratory and filled the MR-bioreactor with a 0.9% sodium chloride solution.

3D printed tissue models were provided by 3d.FAB platform. At time  $t=0$ , 3 tissues samples were printed and put inside a 37°C 5% CO<sub>2</sub> dedicated incubator. The tissues samples were 80% porous hydrogel scaffolds containing HT29 cells and fibroblasts (CAF). Each week, one sample was placed in our MR-Bioreactor for MRI characterization. After the MRI experiment, a calcein-am marking of living cells was performed on the sample.

During the experiments, tissues were immersed in a 0.9 % sodium chloride solution to ensure tissue viability during the acquisition time. Fluid circulation was also needed for removing air bubbles.

The samples were imaged using three acquisition sequences:

- Two morphological sequences. One axial and one coronal TurboRARE T2 (Repetition time (TR)=3700ms, Echo time (TE)=20ms, 16 averages, Field-of-view(FOV)=1.92\*1.92, 256<sup>2</sup> matrix, 400 microns slice thickness)
- One quantitative EPI ADC diffusion sequence (TE=19.39ms, TR=5250ms, 8 segments, 8 averages, FOV=1.92\*1.92, 128<sup>2</sup> matrix,  $b=0\ 100\ 200\ 300\ 500\ 750\ 1000\ \text{s/mm}^2$ ) in order to quantify the ADC.

Regions of interest (ROI) were positioned within the sample. The ADC was computed using the ParaVision's post-processing tool.

## Results

Figures 1a,1b demonstrate the artefact suppression using our twisted vias. Moreover, figures 1b,1c shows how having an additional connection with a connected cover between the MR-bioreactor and the terminal can be detrimental to the SNR.

A 40µm in plane resolution image of the logo of our laboratory can be seen figure 2.

A decreasing tendency of the ADC over the three weeks can be seen figure 3. On figure 5, the calcein AM marking of the living cells illustrate an increasing number of cells which is in agreement with the results shown by the ADC.

## Conclusion

In this preliminary work, we were able to follow the cell density of our tissues. An analytical model<sup>9</sup> along with a higher sampling rate would allow to derive the proliferation and cell motility from our

measurements. However, that would necessitate to have a more precise positioning of the sample with no displacement or deformation which is challenging due to samples' mechanical properties and fluid circulation. In any case, those results are the first step towards in vitro 3D tumor tissue model characterization.

## Acknowledgement

This work was supported by a grant from the Agence National de la Recherche (Estimate Project N° ANR-18-CE19-0009-01). The financial support provided by Ingénierie@Lyon, member of the Carnot Institutes Network (Metafab 3D project) for the postdoctoral scholarship of Dr T. Gerges is also acknowledged. Moreover, the role of CERMEP - Imagerie du vivant and especially Radu Bolbos is acknowledged.

## Figures

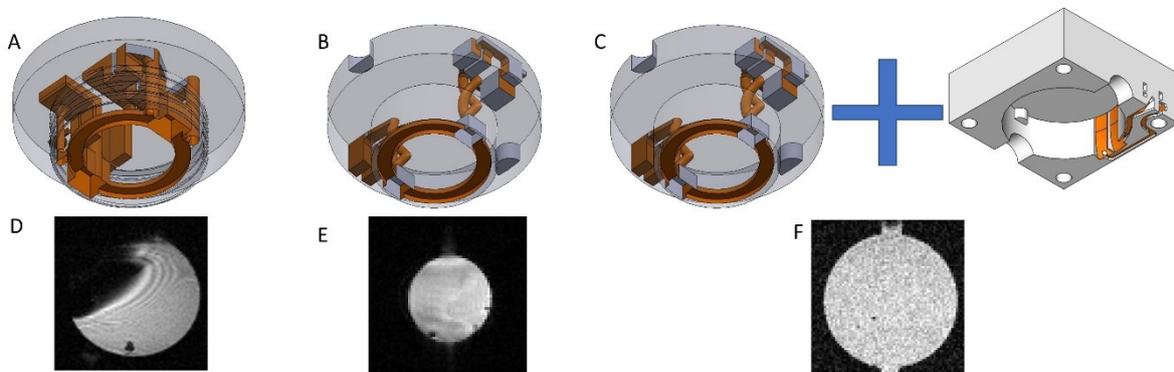


Figure 1: Electronic conception of the MR-bioreactor and its effects (A) Previous work exhibiting an imaging artefact. (B) Second version with twisted vias and a direct connection to the scanner (C) Third version with twisted vias and a connection to the scanner using an additional 3D printed housing. (D) 3D Flash ( $150\mu\text{m}^3$  resolution  $\text{TR}=33,81\text{ms}$ ,  $\text{TE}=15\text{ms}$ ) image produced by the first prototype (E) 3D Flash ( $300\mu\text{m}^3$  resolution  $\text{TR}=33,81\text{ms}$ ,  $\text{TE}=15\text{ms}$ ) image produced by the second prototype (F) 3D Flash image ( $200\mu\text{m}^3$  resolution,  $\text{TR}=15\text{ms}$ ,  $\text{TE}=3\text{ms}$ ) produced by the third prototype.

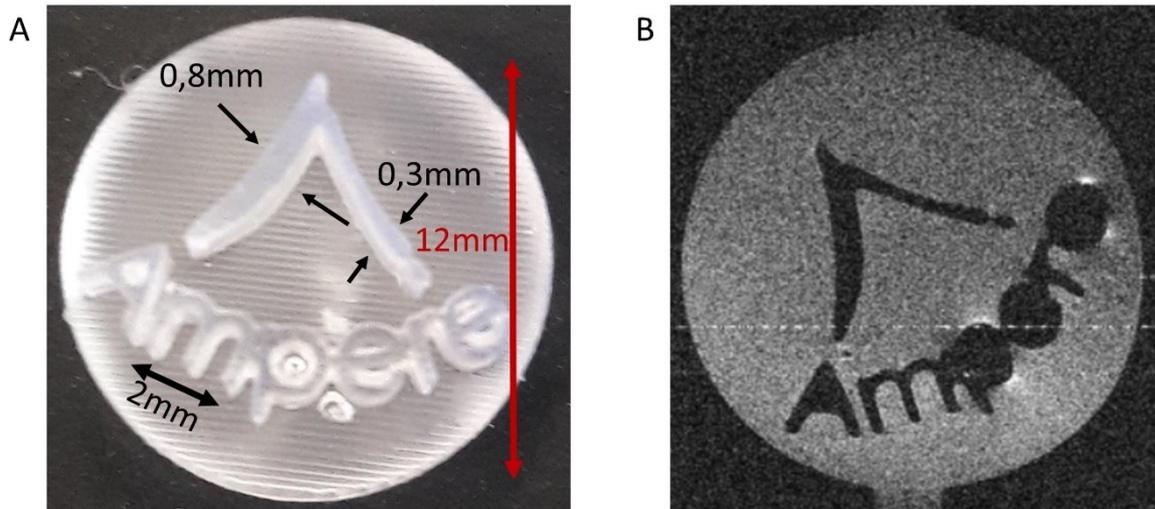


Figure 2: 3D Printed sample for our MR-bioreactor characterization. (A) A picture of the 3D printed sample made with the logo of our laboratory (B) The resulting turbore 2D ( $40\mu\text{m}$  in plane resolution, slice thickness= $400\mu\text{m}$ , TR= $2000\text{ms}$ , 8 avg) image using our MR-bioreactor.

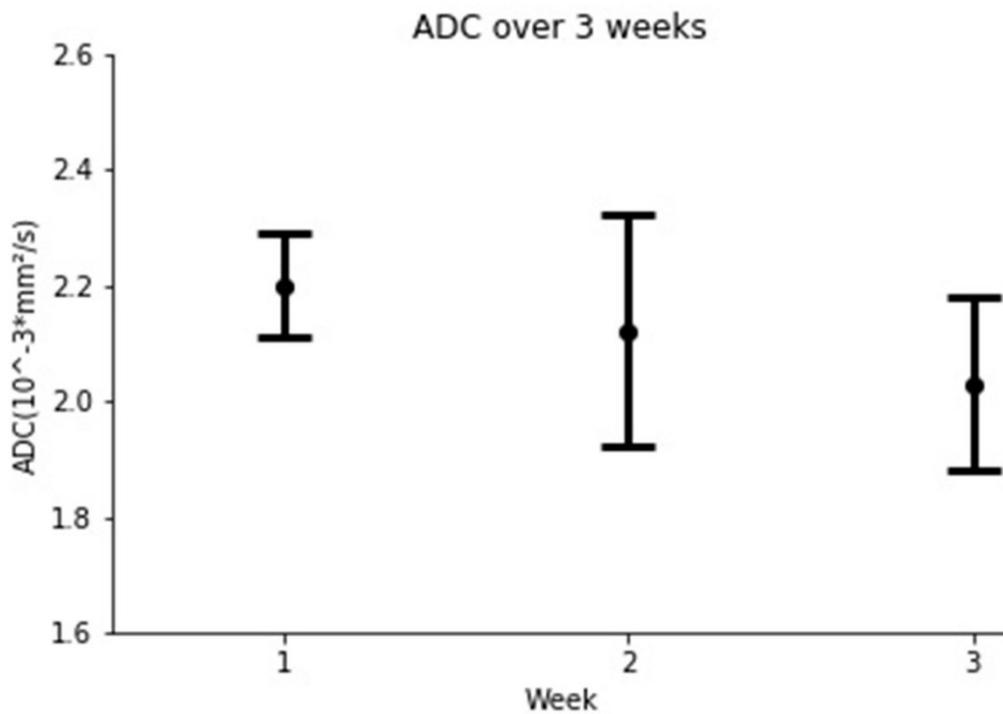


Figure 3: The evolution of the Apparent Diffusion Coefficient over the three weeks of experiments. The error bars are the standard deviation calculated with Paravision 5.1 post-processing tool.

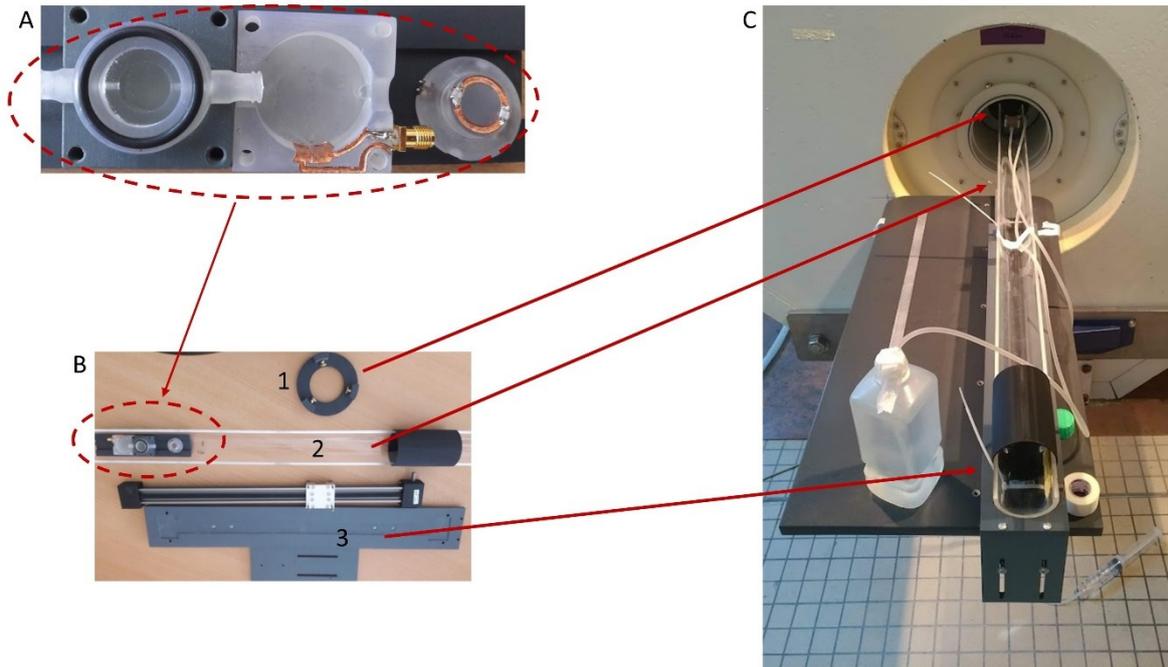


Figure 4: The MR-Bioreactor complete set-up. (A) A close-up of our MR-Bioreactor and its dedicated housing. (B) A view of the separated pieces of our MR-Bioreactor setup. 1. A centering ring designed to ensure the perfect alignment of the setup within the bore. 2. A PMMA bench carries the MR-bioreactor inside the bore. 3. A support designed to adapt the bench to the MRI platform. (C) A complete view of the set-up in place.

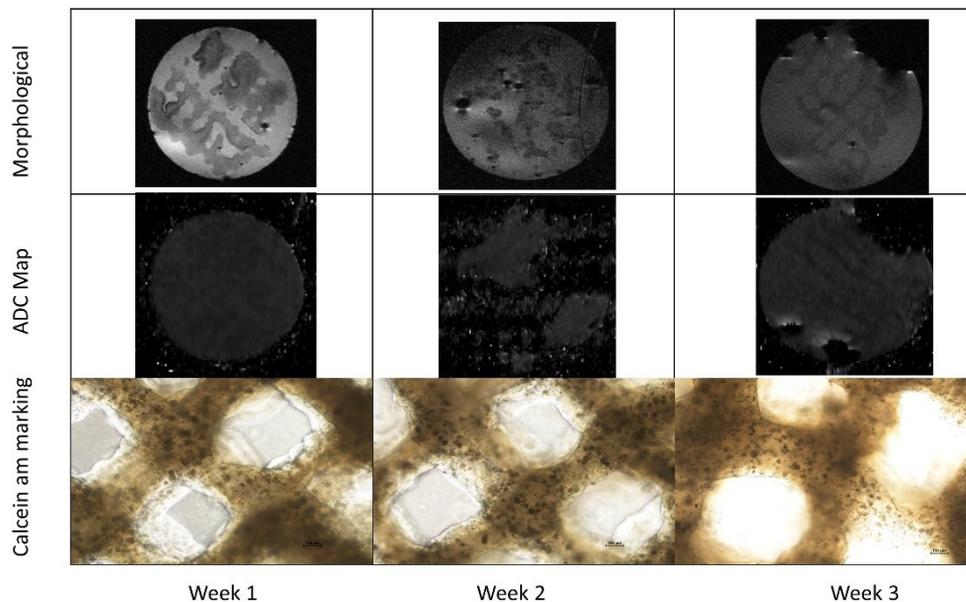


Figure 5: General view of the images acquired during the 3-week study using our MR-Bioreactor and a calcein am marking. Morphological images can be seen in the top row. The ADC maps can be seen in the middle row. The images of the living cells using a calcein am marking can be seen in the bottom row.

## References

1. Langer, R. & Vacanti, J. Tissue engineering. *Science* **260**, 920–926 (1993).
  2. Gnanago, J.-L. *et al.* Compact MRI bioreactor for real-time monitoring 3D printed tissue-engineered constructs. in *Proceedings of the 29th International Society in Magnetic Resonance for Medicine Annual Meeting* 3122 (2021).
  3. Othman, S. F., Wartella, K., Khalilzad Sharghi, V. & Xu, H. The e-Incubator: A Magnetic Resonance Imaging-Compatible Mini Incubator. *Tissue Engineering Part C: Methods* **21**, 347–355 (2015).
  4. Frese, J. *et al.* Nondestructive monitoring of tissue-engineered constructs. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* **59**, (2014).
  5. *Magnetic resonance imaging in tissue engineering*. (Wiley Blackwell, 2017).
  6. Padhani, A. R. *et al.* Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia* **11**, 102–125 (2009).
  7. Kotecha, M., Schmid, T. M., Odintsov, B. & Magin, R. L. Reduction of water diffusion coefficient with increased engineered cartilage matrix growth observed using MRI. in *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 3913–3916 (IEEE, 2014). doi:10.1109/EMBC.2014.6944479.
  8. Gerges, T. *et al.* 3D Plastronics for Smartly Integrated Magnetic Resonance Imaging Coils. *Front. Phys.* **8**, 240 (2020).
  9. Ellingson, B. M. *et al.* Spatially quantifying microscopic tumor invasion and proliferation using a voxel-wise solution to a glioma growth model and serial diffusion MRI: Image Maps of Tumor Invasion and Proliferation. *Magn. Reson. Med.* **65**, 1131–1143 (2011).
- 3d.Fab Platform <http://fabric-advanced-biology.univ-lyon1.fr/>

## **Annexe C :**

**The MR-Bioreactor : Micro-MRI of thick living tissues to characterize 4-days old ex-ovo chick embryo morphology. ISMRM 2023**

Jean-Lynce Gnanago<sup>1</sup>, Sophie Calvet<sup>2</sup>, Tony Gerges<sup>1</sup>, Valernst Gilmus<sup>1</sup>, Camila Pereira Sousa<sup>1</sup>, Michel Cabrera<sup>1</sup>, Julien Falk<sup>2</sup>, Simon Lambert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Lyon, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Ecole Centrale de Lyon, CNRS, Ampère UMR5005, Villeurbanne, France.

<sup>2</sup>Melis, CNRS UMR 5284-INSERM U1314 Université Claude Bernard Lyon 1 Institut Neuromyogène, Lyon, France.

## The MR-Bioreactor : Micro-MRI of thick living tissues to characterize 4-days old ex-ovo chick embryo morphology.

### Synopsis

Thanks to their accessibility for experimental manipulations, their availability and their low cost, chick embryos have been used as animal models for developmental biology for long. In these applications, non-invasive 3D imaging of the embryos is needed to monitor the embryos development. Morphological characterization of ex-ovo chick embryo generally require tissue fixing.

In this work, we use our MR-Bioreactor to perform a high resolution morphological characterization of a chick embryo maintained in living conditions.

### Introduction

Chick embryos have been used as animal models for developmental biology for long. This model holds several advantages. For example, the embryo is easily accessible for experimental manipulations including grafting and gene gain- and loss-of-function by electroporation<sup>1</sup>. Chick embryo were used to study different aspects of the development from axis specification to organogenesis and notably neurodevelopment, but this model is also used to study tumor progression<sup>2</sup>. In these applications, non-invasive 3D characterizations of the embryos are needed for development monitoring. While optical modalities can be used, they often require additionnal experimental manipulation depending on the optical technique used. Moreover the tradeoff between the necessary high resolution, an important depth of penetration and a large field of view often lead to multiple acquisitions depending on the embryo development stage. Magnetic Resonance Imaging (MRI) offers non-invasive, multiparametric and multiscale 3D characterizations with large field-of-view. While ideal for longitudinal probing of chick embryo development<sup>3,4</sup> in ovo MRI suffers from several limitations. Image artifacts can arise from the air contained in eggs or from chick embryo movements which can be limited by a cooling of the egg or direct embryo anesthesia. In addition, throughout its development the embryo's location within the egg is changing, which leads to a change in achievable SNR within the embryo. Furthermore, commercial volume coils, in which eggs can fit, which are not optimized i.e with poor filling factors are generally used for these characterizations. The combination of these two factors generally lead to chick embryo

characterizations to either use ultra high-fields (<9.4T)<sup>5,6</sup>, long acquisition times (<3h)<sup>7</sup>, or contrast agent<sup>8</sup> to reach resolutions below 100 microns which are needed especially for early stage development chick embryos. On the other hand for punctual probing, ex-ovo characterizations allow for more optimization in the MR setup. However, these characterizations usually require tissue fixing to avoid tissue degradation before or during the MR experiment which can be detrimental to morphological assessment of the chick embryo development<sup>9</sup>.

To tackle this, we use an improved version of our MR-bioreactor<sup>10</sup> to perform a morphological characterization of an ex-ovo chick embryo embedded in agarose and maintained in living conditions.

## Method

Fertilized eggs were incubated, for four days, at 38.5°C in a humidified incubator. On the day of the experiments, the egg shell was opened and the embryos were collected. The embryos were transferred into a 4°C F12 culture medium and the extraembryonic membranes were removed.

Embryos were embedded in 1% agarose gel. The Agarose/F12 mixture was heated in a microwave to melt the agarose and let to equilibrate 40°C in a water bath before use. Then a small amount of Agarose/F12 mixture was used to cover the bottom of a 3D printed custom-made ring container. On top of this, an embryo is placed and the custom-made ring container is filled with the rest of Agarose/F12 mixture. The whole sample was then left to gel at room temperature (figure 1).

The embedded embryo was put inside the MR-Bioreactor (figure 2) which was connected to a peristaltic pump. The pump was pumping F12 from a reservoir at a 1.75mL/min flow rate for 10min. The pump was then turned off during imaging to avoid flow artifacts. The tubes were not emptied and remained full of F12 to ensure tissue viability during the acquisition time.

A 7T Bruker MRI Scanner using Paravision 5.1 was used for the acquisitions. A 72mm diameter birdcage was used for transmission while the 12mm loop surface coil of the MR-Bioreactor was used for reception (figure 3).

Three sequences were used :

- Morphological :Coronal TurboRARE T2 (TE=17.5ms, TR=4883.1ms, FOV 20mm\*20mm, 78microns\*78microns\*500microns, 16 averages, Acquisition time 31min 15s.)
- Morphological : Axial TurboRARE T2 (TE=17.5ms, TR=6185.26ms, FOV 20mm\*20mm, 78microns\*78microns\*500microns, 16 averages, Acquisition time 39min 35s.)
- T2 Mapping : Coronal MSME T2 ( $\Delta$ TE= 11ms, 16 echos, TR=4816ms, FOV 20mm\*20mm, 150microns\*150 microns\*500microns, Acquisition time 30min 49s.)

Prior to these acquisitions, a cell viability test was run to check if the MR-Bioreactor was able to maintain the sample in living conditions for 1h30 of F12 in continuous F12 flow outside of the MR Scanner. The spinal cord of an agarose embedded embryo was extracted and its cells were marked with Trypan blue. The results were then compared to a control embryo of which the spinal cord was extracted just before the test.

## Results

Figure 4 illustrate the morphological characterization at 78 $\mu$ m<sup>2</sup> in plane resolution of a chick embryo. Various morphological features of a 4 days-old chick embryo development can be extracted from these acquisitions and compared with reference anatomical atlas.

The test performed on dissociated neurons shows a cell viability of 97.93% after incubation in the MR-Bioreactor which is close from the viability measured on freshly collected embryo (99,01%).

## Conclusion

In this work, we demonstrate the ability of our MR-Bioreactor to characterize at high-resolution important features that are stage-dependent in the development of chick embryo. The MR-Bioreactor was shown to have no impact on the cell viability. These results coupled with the compatibility of the MR-Bioreactor with optical techniques could pave the way for 3D Multimodal characterizations of animal models with thick living tissues.

## Acknowledgement

This work was supported by a grant from the Agence National de la Recherche (Estimate Project N° ANR-18-CE19-0009-01). The financial support provided by Ingénierie@Lyon, member of the Carnot Institutes Network (Metafab 3D project) for the postdoctoral scholarship of Dr T. Gerges is also acknowledged. Moreover, the role of CERMEP - Imagerie du vivant and especially Radu Bolbos is acknowledged.

## Figures

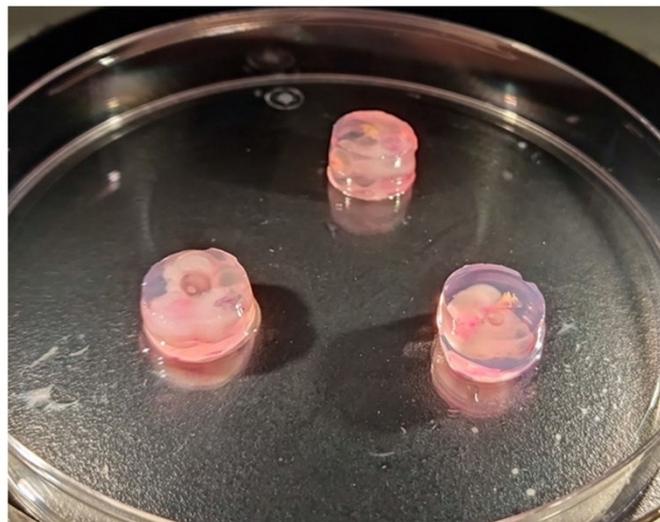


Figure 1 : Picture of the chick embryo samples prepared with low gelling agarose and F12 culture medium. Chick embryos were extracted after 4 days of egg incubation.

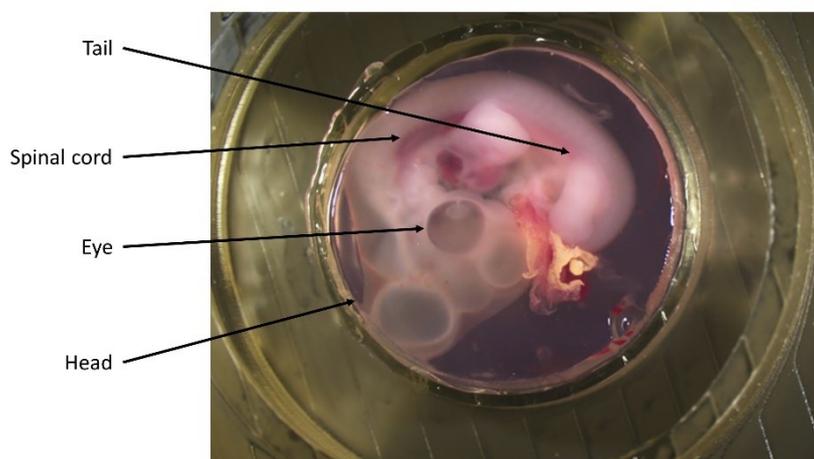


Figure 2 : Picture with annotations of a chick embryo sample placed inside of the MR-Bioreactor

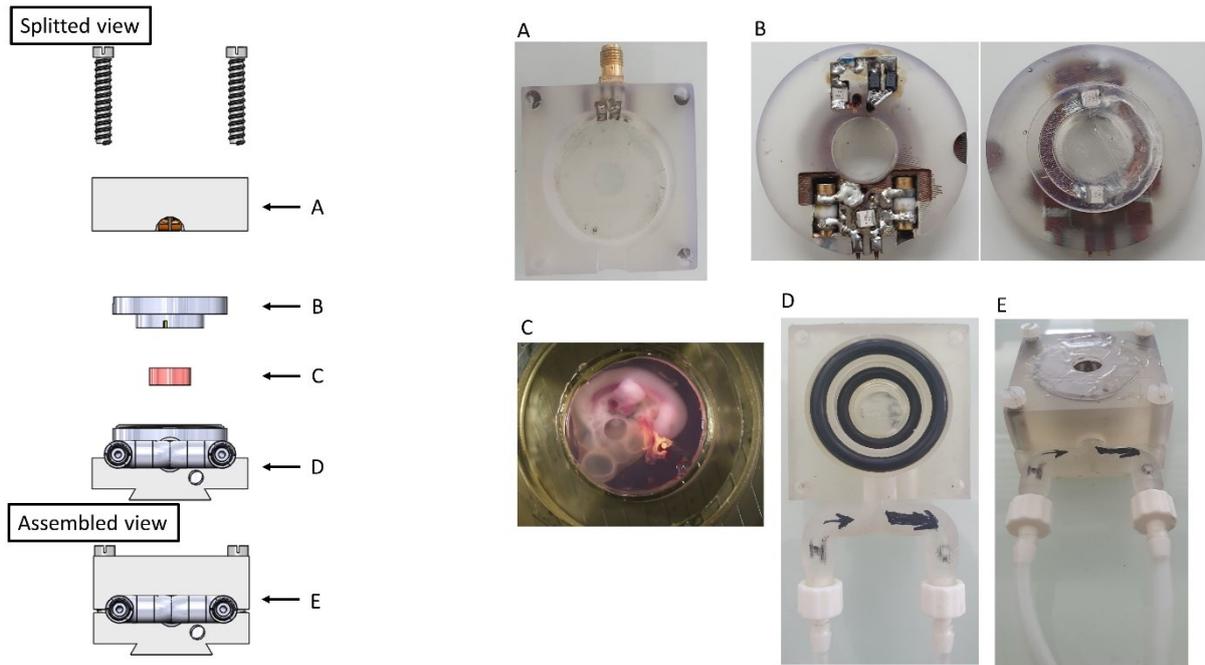


Figure 3 : CAD and pictures of the MR-Bioreactor. (Left) CAD model of the MR-Bioreactor with both a splitted view and the assembled view. (Right) Pictures of the different parts of the MR-Bioreactor in relationship to the CAD model.

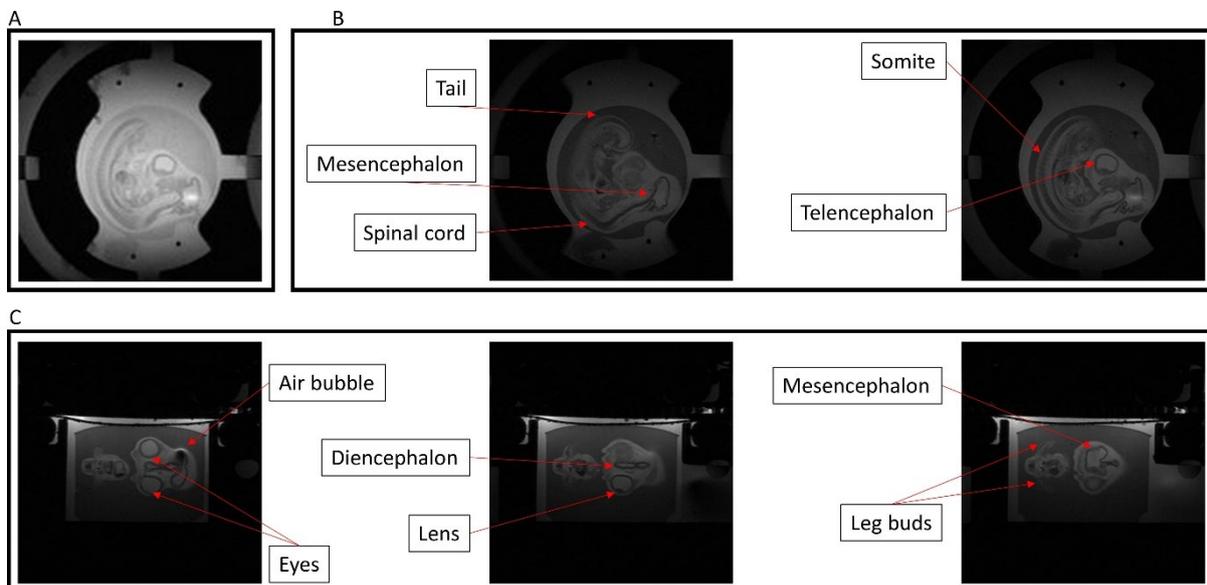


Figure 4 : Morphological and T2 mapping MR acquisition of the chick embryo. Images are annotated with morphological information. (A) T2 Mapping MSME Coronal acquisition (Delta<sub>TE</sub>=11ms, 16 echos, TR=4816ms, 150\*150\*500 μm<sup>3</sup>). (B) Morphological Coronal TurboRARE (TE=17.5ms, TR=4883ms, 78\*78\*500 μm<sup>3</sup>). (C) Morphological Axial TurboRARE (TE=17.5ms, TR=6185ms, 78\*78\*500 μm<sup>3</sup>)

- (1) Sauka-Spengler, T.; Barembaum, M. Chapter 12 Gain- and Loss-of-Function Approaches in the Chick Embryo. In *Methods in Cell Biology*; Elsevier, 2008; Vol. 87, pp 237–256. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(08\)00212-4](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(08)00212-4).
- (2) Herrmann, A.; Taylor, A.; Murray, P.; Poptani, H.; Sée, V. Magnetic Resonance Imaging for Characterization of a Chick Embryo Model of Cancer Cell Metastases. *Mol Imaging* **2018**, *17*, 153601211880958. <https://doi.org/10.1177/1536012118809585>.
- (3) Duce, S.; Morrison, F.; Welten, M.; Baggott, G.; Tickle, C. Micro-Magnetic Resonance Imaging Study of Live Quail Embryos during Embryonic Development. *Magnetic Resonance Imaging* **2011**, *29* (1), 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.08.004>.
- (4) Zhou, Z.; Chen, Z.; Shan, J.; Ma, W.; Li, L.; Zu, J.; Xu, J. Monitoring Brain Development of Chick Embryos in Vivo Using 3.0 T MRI: Subdivision Volume Change and Preliminary Structural Quantification Using DTI. *BMC Dev Biol* **2015**, *15* (1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12861-015-0077-6>.
- (5) Zuo, Z.; Syrovets, T.; Genze, F.; Abaei, A.; Ma, G.; Simmet, T.; Rasche, V. High-Resolution MRI Analysis of Breast Cancer Xenograft on the Chick Chorioallantoic Membrane: *IN OVO* HIGH-RESOLUTION MRI OF BREAST CANCER XENOGRAFT. *NMR Biomed.* **2015**, *28* (4), 440–447. <https://doi.org/10.1002/nbm.3270>.
- (6) Hogers, B.; van der Weerd, L.; Olofsen, H.; van der Graaf, L. M.; DeRuiter, M. C.; Groot, A. C. G.; Poelmann, R. E. Non-Invasive Tracking of Avian Development *in Vivo* by MRI. *NMR Biomed.* **2009**, *22* (4), 365–373. <https://doi.org/10.1002/nbm.1346>.
- (7) Li, X.; Liu, J.; Davey, M.; Duce, S.; Jaber, N.; Liu, G.; Davidson, G.; Tenent, S.; Mahood, R.; Brown, P.; Cunningham, C.; Bain, A.; Beattie, K.; McDonald, L.; Schmidt, K.; Towers, M.; Tickle, C.; Chudek, S. Micro-Magnetic Resonance Imaging of Avian Embryos. *Journal of Anatomy* **2007**, *211* (6), 798–809. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2007.00825.x>.
- (8) Smith, B. R.; Effmann, E. L.; Allan Johnson, G. MR Microscopy of Chick Embryo Vasculature. *J. Magn. Reson. Imaging* **1992**, *2* (2), 237–240. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880020220>.
- (9) Shepherd, T. M.; Thelwall, P. E.; Stanis, G. J.; Blackband, S. J. Aldehyde Fixative Solutions Alter the Water Relaxation and Diffusion Properties of Nervous Tissue: Aldehyde Fixation Alters Tissue MRI Properties. *Magn. Reson. Med.* **2009**, *62* (1), 26–34. <https://doi.org/10.1002/mrm.21977>.
- (10) Gnanago, J.-L.; Gerges, T.; Chastagnier, L.; Petiot, E.; Semet, V.; Lombard, P.; Marquette, C. A.; Cabrera, M.; Lambert, S. A. 3D MRI Characterization of 3D Printed Tumor Tissue Models Using a Plastronic MR-Bioreactor : Preliminary Results. *Proceedings of the 30th International Society in Magnetic Resonance for Medicine Annual Meeting 2003 (2022)* **2022**, 3.

## **Annexe D :**

### **Actuators for MRE : New Perspectives With Flexible Electroactive Materials**



# Actuators for MRE: New Perspectives With Flexible Electroactive Materials

Jean-Lynce Gnanago<sup>1</sup>, Jean-Fabien Capsal<sup>2</sup>, Tony Gerges<sup>1</sup>, Philippe Lombard<sup>1</sup>, Vincent Semet<sup>1</sup>, Pierre-Jean Cottinet<sup>2</sup>, Michel Cabrera<sup>1</sup> and Simon Auguste Lambert<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Université de Lyon, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Ecole Centrale de Lyon, CNRS, Ampère UMR5005, Villeurbanne, France, <sup>2</sup>EA682 Laboratoire de Génie Electrique et Ferroélectricité, Institut National des Sciences Appliquées, Villeurbanne, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Jean-Luc Gennisson,  
Laboratoire d'imagerie biomédicale  
Multimodale Paris-Saclay (BioMaps),  
France

### Reviewed by:

Ingolf Sack,  
Charité—Universitätsmedizin Berlin,  
Germany  
Najat Salameh,  
University of Basel, Switzerland

### \*Correspondence:

Simon Auguste Lambert  
simon.lambert@univ-lyon1.fr

### Specialty section:

This article was submitted to  
Medical Physics and Imaging,  
a section of the journal  
Frontiers in Physics

**Received:** 26 November 2020

**Accepted:** 20 September 2021

**Published:** 30 September 2021

### Citation:

Gnanago J-L, Capsal J-F, Gerges T,  
Lombard P, Semet V, Cottinet P-J,  
Cabrera M and Lambert SA (2021)  
Actuators for MRE: New Perspectives  
With Flexible Electroactive Materials.  
Front. Phys. 9:633848.  
doi: 10.3389/fphy.2021.633848

Since 1995, Magnetic Resonance Elastography (MRE) has been constantly developed as a non-invasive diagnostic tool for quantitative mapping of mechanical properties of biological tissues. Indeed, mechanical properties of tissues vary over five orders of magnitude (the shear stiffness is ranging from  $10^2$  Pa for fat to  $10^7$  Pa for bones). Additionally, these properties depend on the physiological state which explains the granted benefit of MRE for staging liver fibrosis and its potential in numerous medical and biological domains. In comparison to the other modalities used to perform such measurement, Magnetic Resonance (MR) techniques offer the advantages of acquiring 3D high spatial resolution images at high penetration depth. However, performing MRE tissue characterization requires low frequency shear waves propagating in the tissue. Inducing them is the role of a mechanical actuator specifically designed to operate under Magnetic Resonance Imaging (MRI) specific restrictions in terms of electromagnetic compatibility. Facing these restrictions, many different solutions have been proposed while keeping a common structure: a vibration generator, a coupling device transmitting the vibration and a piston responsible for the mechanical coupling of the actuator with the tissue. The following review details the MRI constraints and how they are shaping the existing actuators. An emphasis is put on piezoelectric solutions as they solve the main issues encountered with other actuator technologies. Finally, flexible electroactive materials are reviewed as they could open great perspectives to build new type of mechanical actuators with better adaptability, greater ease-of-use and more compactness of dedicated actuators for MRE of small soft samples and superficial organs such as skin, muscles or breast.

**Keywords:** magnetic resonance imaging, actuators, electroactive materials, magnetic resonance elastography, piezoelectricity

## INTRODUCTION

For a long time, physicians have been using palpation to detect diseases revealed by qualitative changes of tissue stiffness. In parallel, the development of quantitative methods to assess mechanical properties of living tissues at different spatial scales and their link with physiopathological states of tissues have been constantly investigated [1–3]. Indeed, mechanical properties of tissues vary over five orders of magnitude (the shear stiffness is ranging from  $10^2$  Pa for fat to  $10^7$  Pa for bones). Additionally, these properties depend on the physiological state which explains the granted benefit of Magnetic Resonance Elastography (MRE) for staging liver fibrosis and its potential in numerous medical and biological domains [4]. For instance it has been shown that extracellular matrix, i. e. the

biochemical and mechanical micro-environment of tumors, is a key determinant in the metastatic process [5].

In the last decades, different imaging modalities such as ultrasound [6], magnetic resonance imaging (MRI) [1], or even optical coherence tomography [7] have been adapted to quantitatively map the mechanical properties of tissues. Today, one dimensional (1D) ultrasound elastography is used in clinical routine to non-invasively diagnose and classify patients with liver fibrosis [8]. Two-dimensional (2D) shear wave ultrasound imaging has demonstrated various benefits to diagnose for instance chronic liver diseases [9], or breast tumors [6]. Finally MRE has the potential of characterizing *in vivo* the mechanical properties of various tissues in 3D and has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for liver fibrosis grading [10]. Unlike ultrasound elastography, MRE is not limited by the presence of the skull which makes this technique also applicable to the brain [11, 12]. MRE can be used to quantify for instance neurodegenerative disease [13, 14], brain tumor malignancy [15, 16] or more recently, brain functional activity revealed by fast measurement of mechanical changes induced by neuronal activity [17].

Whatever the modality used to map the mechanical properties, shear waves have to propagate within tissue. To this end, different methods to generate mechanical waves, each with their pros and cons, have been developed which are based on external vibrating source, radiation pressure source or more recently natural source [18]. Among these methods, the external vibrating source has by far been the most used. The first reason is that it allows extracting mechanical parameters from the recorded shear wave field and not only the wavelength as done in the recently developed passive elastography [19]. The second reason is that the excitation must be compatible with the constraints and requirements of the imaging modality (space and time resolution, harmonic or transient recording etc . . . ). In the case of MRI, the acquisition speed (maximum of 30 fps [20]) is much slower than it is with ultrasound (about 1,000 fps [21]). Therefore, MRI will have more capabilities to record low frequency signal generated by external driver than the transient wave generated by a radiation pressure source. On the contrary, ultrasound allow to record in real-time the propagating wave which does not imply any constraint on the type of excitation.

Overall, MRE relies on the use of an external mechanical actuator, which is challenging because of the constrained environment of the MRI system. Moreover, this actuator should be able, according to the dynamic approach of MRE (as opposed to the static approach), to generate low frequency (generally between 20 and 1,000 Hz) shear waves. Those actuators are often bulky, which burdens the use of MRI that is already a complex imaging modality to perform. Despite the high diagnosis performance of MRE [4], this technological lock prevents MRE to be democratized in clinic but also in preclinic experiment. In this challenging context, the question is: can technological progress allow designing an external mechanical actuator, as transparent as the shear wave generation is for users of ultrasound elastography? Among other vibration generators, piezoelectric ones offer interesting possibilities of integration, and

miniaturization. Therefore, we propose in this paper to review the current solutions for dynamic MRE actuation using piezoelectric actuators while underlining their pros and cons compared to the other methods. Finally, flexible electroactive materials will be reviewed as they could open great perspectives to build new type of mechanical actuators for MRE.

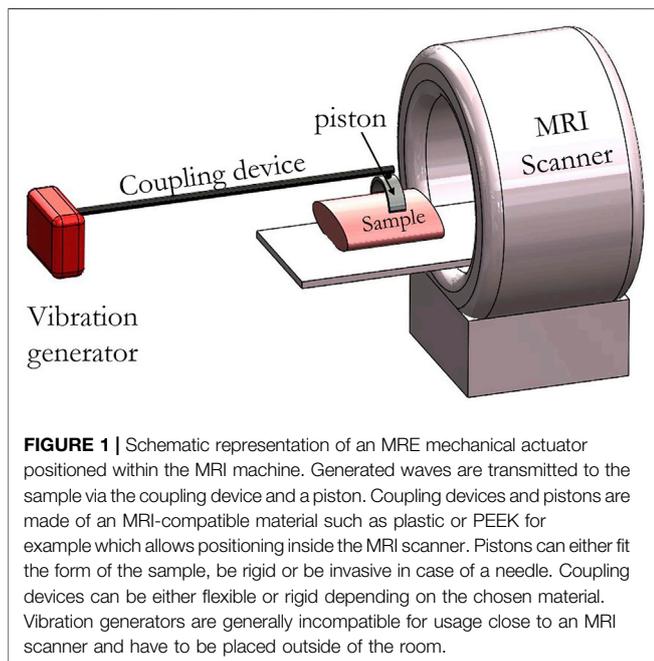
## SHEAR WAVES AS AN “*IN SITU*” BIOMECHANICAL SENSOR—SPECIFICATIONS FOR A GOOD VIBE

### Local Estimation of the Stress-Strain Relationship

In general, assessment of mechanical properties relies on the measurement of the strain induced by stressing a sample. Common non-tomographic rheological methods [22, 23] applied to soft biological tissues are coarse and integrative but the stress-strain relationship is almost directly obtained from the applied stress to the sample and its resulting strain which is derived from the displacement (linear or angular) of the actuator. Assuming that the sample is homogeneous and viscoelastic, and that the mechanical stimulation stays in the linear regime, the measurement sensitivity and accuracy relies only on the hardware and its calibration. On the other side, imaging methods require to measure the stress-strain relationship locally. For MRE this is done in two steps. First, an external actuator is used to generate waves within tissues that will locally probe the mechanical response of the tissue. Then imaging of local displacement is done by synchronizing the mechanical excitation with the MRI in order to encode the wave displacement into the phase of the complex MR signal. This allows derivation of both local strain from the displacement and local stress from the second temporal derivative of the displacement. The mechanical properties can then be identified by solving the equation of motion [1]. Therefore, the accuracy of the MRE measurements depends on the quality of the mechanical excitation source, the acquisition method of the displacement map and the reconstruction algorithm used to obtain the shear modulus.

### Physical and Acquisition Constraints

The ability to generate low frequency shear waves of sufficiently high amplitude (about tens of micrometers in the tissue) is mainly constrained by potential loss effects occurring within biological tissues, due to attenuation (i.e., conversion into heat) or scattering (i.e., energy getting dispersed in different directions). This attenuation increases with frequency and with tissue stiffness which may result in a rapid decrease of wave amplitude with tissue depth. In practice, this attenuation can be partially compensated by increasing the excitation amplitude but can induce, close to the mechanical actuator, heavy phase wraps, difficult to eliminate. Therefore, generating high amplitude waves is especially difficult for large and deep organs. Finally, the presence of tissue interfaces might lead to wave absorption and mode conversion. Nonlinear effects induced by varying



**FIGURE 1 |** Schematic representation of an MRE mechanical actuator positioned within the MRI machine. Generated waves are transmitted to the sample via the coupling device and a piston. Coupling devices and pistons are made of an MRI-compatible material such as plastic or PEEK for example which allows positioning inside the MRI scanner. Pistons can either fit the form of the sample, be rigid or be invasive in case of a needle. Coupling devices can be either flexible or rigid depending on the chosen material. Vibration generators are generally incompatible for usage close to an MRI scanner and have to be placed outside of the room.

preloading conditions (a beating heart, respiration etc) can influence the efficiency of high-amplitude mechanical wave transmission within biological tissues. These limitations can be overcome by a recent technique called reverberant shear wave elastography which uses multiple actuators to reinforce multi-directional waves. Unfortunately, this method is not yet available using MRI acquisition and may be limited to frequencies below 200 Hz [24].

From an acquisition point of view, the quality of MRE data can be estimated from phase to noise ratio which in a first approximation is tied to the signal to noise ratio (SNR) and the encoded phase shift [25]. Obviously the SNR will critically rely on the acquisition parameters but also on the spin transverse relaxation time ( $T_2^*$ ) of the tissue that can be really low for example in liver with iron overload [26] or in lungs [27] and lead to very low SNR. Be that as it may, the encoding efficiency can be optimized by the acquisition sequence and the wave amplitude will mainly depend on physical properties and mechanical actuator settings as detailed in the following section.

## Mechanical Actuator Requirements and its Characterization

As can be seen in **Figure 1**, a mechanical actuator for MRE is composed of a vibration generator which is associated with a coupling part that transmits as much as possible the mechanical excitation up to a piston which is positioned in contact with the surface of the sample. The coupling between the piston and the sample is the most difficult part of the MRE setup and has to be characterized in term of efficiency. When the vibration generator does not induce imaging artifacts, the size of the coupling device can be reduced which minimizes the associated losses. This can facilitate the integration of the mechanical actuator within the

magnet bore which leads to additional free space for instruments and a greater ease of use.

## The Vibration Generator

Existing vibration generators are mainly based on electromechanical (acoustic actuators can be considered as electromechanical transducers with internal magnets) and piezoelectric actuators. Electromechanical actuators are able to deliver waves of high amplitude at low frequency (10–150 Hz), are also cheaper and easier to build and to control than the piezoelectric one. However their compatibility with MRI (due to the static field ( $B_0$ ) distortions they induce) and related safety issues when positioned close to the patient are problematic [28, 29]. One interesting alternative is to use a compressed air supply connected with an electromagnetic valve through a hose to control the vibration frequency and generate shear wave excitation. This approach is interesting to reduce the electrical power usually needed to generate high amplitude waves. Thereby the mechanical actuator is more MR-compatible and safe than an electromechanical one which requires higher power supply [30–32]. By comparison, piezoelectric actuators can be positioned closer to the patient without inducing image artifacts and they can work at higher frequency with high fidelity (up to 5,700 Hz) [33]. Nevertheless, this type of actuator lacks amplitude and requires amplification devices which are complex to develop. Finally, new transduction principles based on innovative materials such as optomechanical azobenzene liquid crystal open great perspectives with regards to MRI compatibility [34, 35].

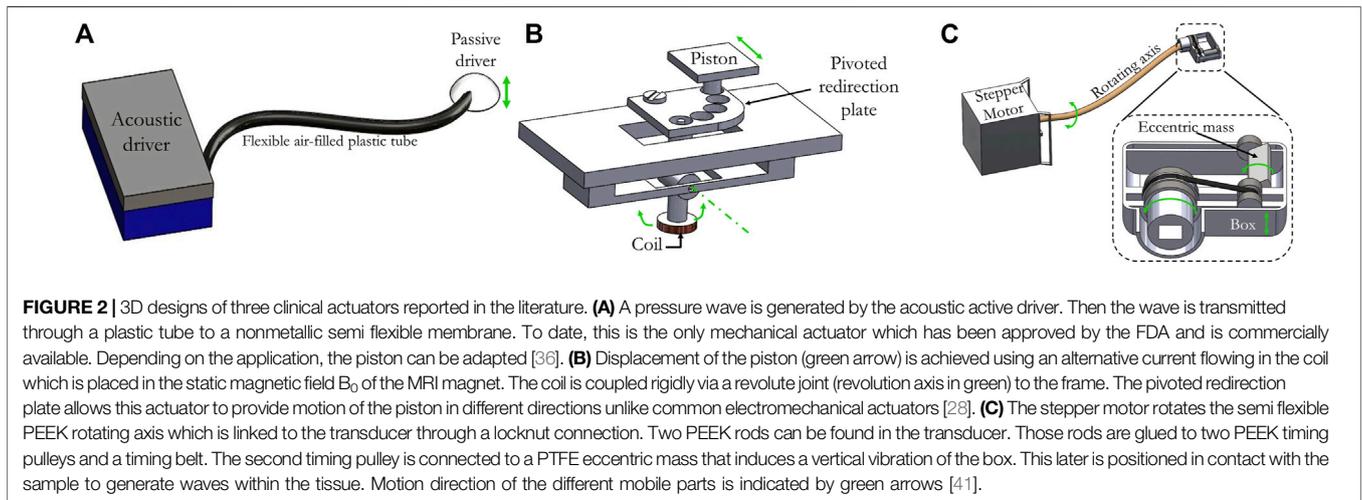
Overall, the requirements for a powerful and efficient vibration generator are the following:

- A true single-frequency vibration.
- Ability to generate high amplitude displacement when loaded.
- A constant generated amplitude over a wide range of driving frequencies.
- MRI compatibility.

## The Coupling Device

Due to the low MRI compatibility of most vibration generators, coupling devices are required to remotely transmit waves up to the piston. The drawback is that these coupling devices can degrade the performances of the vibration generator. The transmission lines are based on pneumatic pipes [36], rigid shaft [37–40], flexible shaft [41] or hydraulic pipes [42].

The pneumatic pipe is interesting in terms of MRI compatibility and safety as it allows easier positioning of the piston while satisfying space constraints. Nevertheless, the pneumatic transmission has low frequency accuracy (presence of harmonics) as it critically relies on the coupling with the resonant eigenmodes of the pipe. As demonstrated in [41], higher order harmonics could have an impact on the reconstruction accuracy depending on the number of cycles and the order of the harmonic. In addition to that, pneumatic pipes work mainly at low frequency (below 100 Hz), unless the extremity of the pipe is directly coupled to the sample [43, 44] or is used to actuate an unbalanced rotational mechanism [45, 46].



Recently a semi rigid coupling device has been developed using a flexible shaft made with PolyEther Ether Ketone polymer (PEEK) to transmit the mechanical wave generated by a stepper motor up to a gravitational transducer [41]. Thanks to the semi rigid coupling device, this actuator is easy to position and has a highly accurate on-resonance vibration frequency without harmonics.

The use of a hydraulic semi flexible hose allows, thanks to the incompressibility of water, better transmission than the pneumatic solution with up to a maximum of 2 mm amplitude for wave generation at the surface. This solution has been for example implemented for prostate MRE [42].

On **Figure 2**, 3D designs (Solidworks, Dassault Systèmes SE) of common clinical actuators are presented. The first actuator is an acoustic mechanical actuator with a flexible coupling device while the two others are electromechanical ones with a rigid and a semi-rigid coupling device.

### The Piston

The front end of the coupling device, often called piston, requires dedicated shape and materials in order to optimize the efficient generation of shear waves within the biological tissues [47]. This piston can be actuated longitudinally which allows better penetration depth and design flexibility than with transversal actuation [47, 48]. Nevertheless, this latter generates more uniform shear waves parallel to the coupling surface. The shape of the piston is also crucial. For instance, for direct contact with soft tissues such as the breast, the efficiency of the longitudinal actuation can be enhanced by a 3D printed C-shaped breast holder with a non-planar surface to maximize the contact and potential shearing of the surface of the breast [49]. On the contrary, for indirect contact such as for the brain it is more the position of the piston relative to the skull that matters. The goal is to cause the head to experience a slight nodding motion of few microns (5–50  $\mu\text{m}$ ) [11, 12]. For small biological specimens it can be beneficial to generate shear waves by transversally shearing the surface of the sample to avoid bulk motion, in order to avoid the development of complex post processing tools [50]. In the case of small and fragile samples,

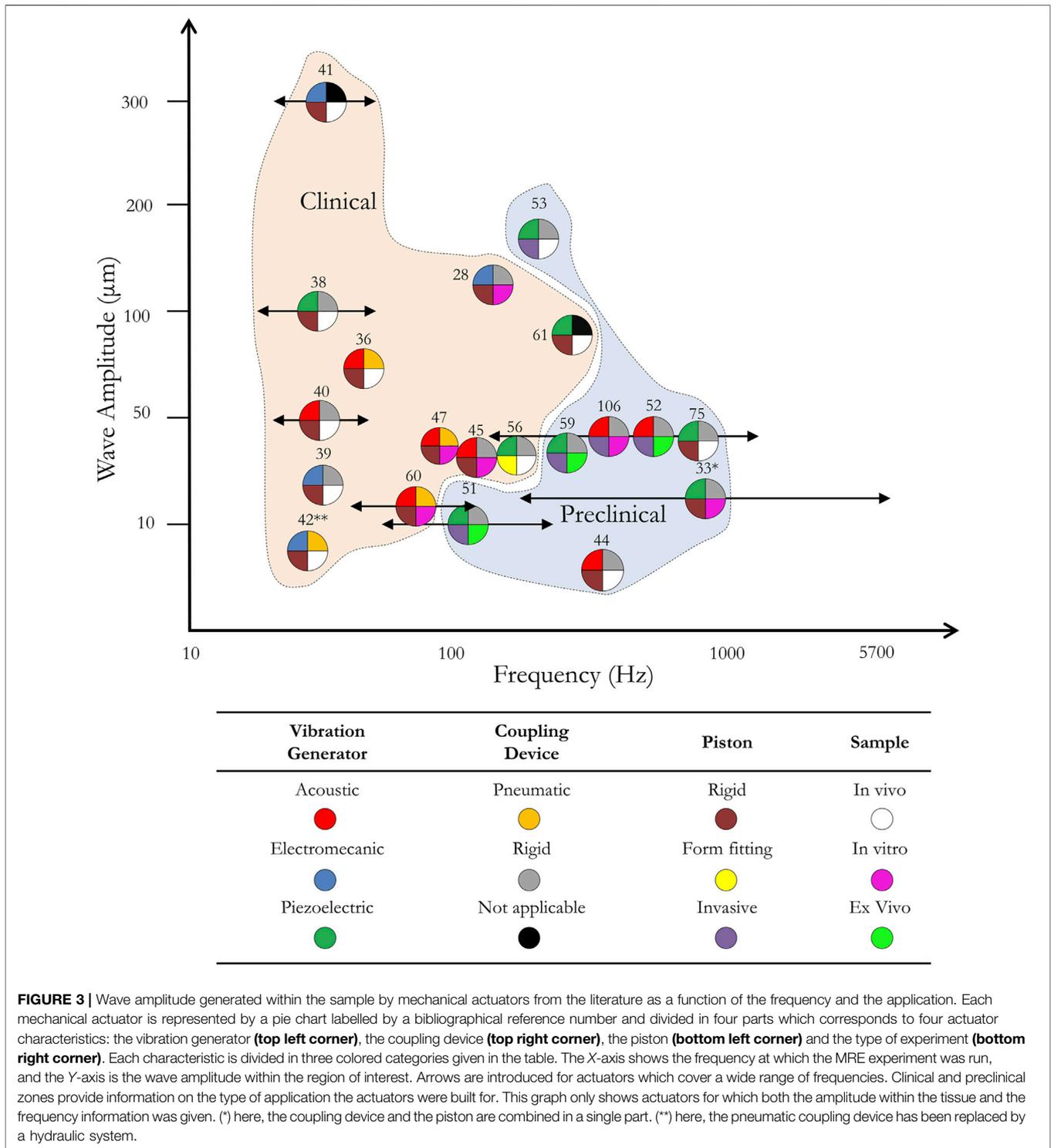
invasive solutions have often been preferred over external actuation setups. Indeed, the latter require dedicated miniaturized actuators with a sample holder to fit potentially complex 3D shapes. Therefore several research groups have based their MRE set-up on an oscillating needle inserted along the axis of the sample which is cylindrical in this case [51–53]. Needle based actuators have also been used in interventional MRE for MRI-guided procedures [54]. Nonetheless, this invasive solution is unsatisfactory, especially as the benefit of MRI comes from its non-invasiveness.

### Characterization of the MRE Actuator

The mechanical actuator can be calibrated from the vibration generator to the front end in the presence or in the absence of a load. However, the amplitude of the waves and the homogeneity of their propagation can only be checked by MRI or investigated by simulations. These simulations are also mandatory to design the coupling device and in the case of piezoelectric actuator, to design an amplification structure as done for instance in [55]. In general, characterization of the mechanical actuators have been reported either in loaded [56–59] or unloaded conditions [56, 60] mainly using a laser Doppler vibrometer. This characterization method is beneficial to characterize the frequency response of the mechanical actuator in the real condition of use. This allows one to optimize the efficiency of the setup in terms of the frequency response in order, for instance, to maximize the motion amplitude at the working frequency. Changing parts for stiffer/softer ones, or working at the eigenmodes frequencies of the setup offer simple ways to achieve the awaited specifications [61].

### MRI Compatibility

One another important constraint in the design of MRE actuators is the use of materials and active electronic parts which are MRI compatible, otherwise it may result in safety issues and deleterious image artifacts during MRI examination [62]. Overall, this MRI compatibility issue is particularly problematic in MRE experiments since materials can shorten the effective transverse relaxation time ( $T2^*$ ) of tissues which is



**FIGURE 3 |** Wave amplitude generated within the sample by mechanical actuators from the literature as a function of the frequency and the application. Each mechanical actuator is represented by a pie chart labelled by a bibliographical reference number and divided in four parts which corresponds to four actuator characteristics: the vibration generator (**top left corner**), the coupling device (**top right corner**), the piston (**bottom left corner**) and the type of experiment (**bottom right corner**). Each characteristic is divided in three colored categories given in the table. The X-axis shows the frequency at which the MRE experiment was run, and the Y-axis is the wave amplitude within the region of interest. Arrows are introduced for actuators which cover a wide range of frequencies. Clinical and preclinical zones provide information on the type of application the actuators were built for. This graph only shows actuators for which both the amplitude within the tissue and the frequency information was given. (\*) here, the coupling device and the piston are combined in a single part. (\*\*) here, the pneumatic coupling device has been replaced by a hydraulic system.

not compatible with the long echo time (TE) usually required for MRE sequences.

Regarding the MRI compatibility of materials, ferromagnetic and paramagnetic materials should be avoided near the scanner, as they would experience forces and torques caused by the high magnetic fields and gradients. It would result in serious safety

issues. Ferromagnetic materials must be distinguished from ferroelectric materials that have better MRI compatibility. That is why piezoelectric actuators that are mainly based on ferroelectric materials, can be positioned within the MRI scanner, closer to the sample. Nevertheless, non-magnetic and conductive materials especially metallic ones should be

positioned away from the sample as those materials can host eddy currents induced by the RF pulse and the switching magnetic field gradients. These currents may cause a significant increase of the material temperature and induce field heterogeneity which may lead to image artifacts and SNR degradation. This issue has been extensively studied and acquisition or hardware solutions have been developed to improve their MRI compatibility [63]. With regards to polymers, this type of material is highly MRI compatible even if some of them can lead to parasitic Nuclear Magnetic Resonance (NMR) signals, susceptibility artifacts or biocompatibility issues [64–66].

Another important source of safety issues and image artifacts are the active electronic parts. These have to be properly electromagnetically shielded and/or put away from the imaging region in order to avoid disturbance of the static magnetic field that would cause image artifacts. This source of artifact is particularly important for electromechanical and piezoelectric generators positioned close to the sample. A low-pass filter (cut-off frequency far below the Larmor frequency) is often necessary to limit electromagnetic coupling with RF and gradient MRI coils. Being one of the most common concerns in MRI, a standard test method has been established by the American Society for Testing and Materials (ASTM) to evaluate the MRI artifacts induced [67].

MRI Compatibility issues must be investigated only via an MRI examination. A multi gradient echo sequence with at least two echoes allows measurement of the static field map. More echoes could permit quantitative assessment of susceptibility maps [68]. Additional measurements can be necessary to quantify potential NMR signals from structures with short T2s as mentioned in [65]. Finally, degradation of the signal to noise ratio must be investigated by comparing SNR with and without the mechanical actuator.

**Figure 3** graphically presents an overview of different actuators for MRE cited in the bibliography and their wave amplitude generated within the sample as a function of the working frequency. The three parts of the actuator defined previously as well as the type of sample on which the actuator has been tested are presented by a pie chart with four sections. Two areas of use of the actuator, corresponding to clinical and preclinical applications, can be identified. Overall actuators for clinical application (see **Figure 2**) are designed to work at lower frequency, i.e., below 100 Hz, than the ones for preclinical applications and can generate deep within tissues higher waves amplitude than the latter. Piezoelectric actuators offer the possibility to work at high frequencies and close to the sample which could be very beneficial to increase the mechanical coupling with small samples and integration capabilities.

As will be shown in the next sections, the use of piezoelectric actuators is justified in this case as it allows closer positioning of the vibration generator and design of a form-fitting piston without the need for a coupling device.

## STATE-OF-THE-ART ON PIEZOELECTRIC ACTUATORS FOR MRE EXPERIMENTS

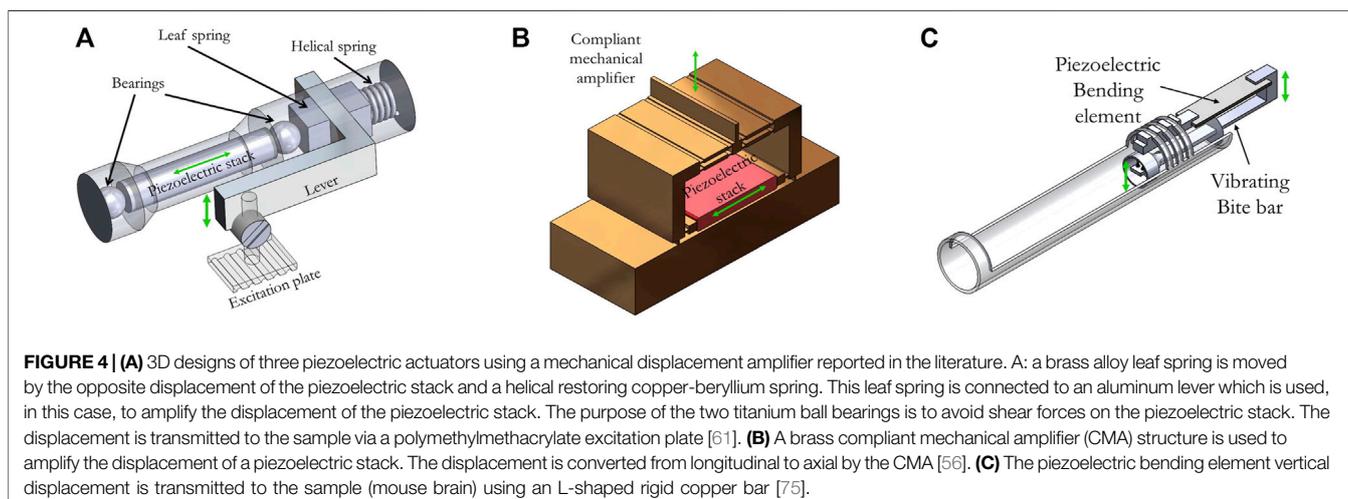
Piezoelectric actuators are becoming more attractive than pneumatic and electromechanical transducers because of

their fast response time, their independence concerning the orientation of the static magnetic field and the low image artifacts they tend to create. In the MRE context, they have three main drawbacks: generated heat from piezoceramic stacks, the complexity of their installation and their lack of displacement amplitude. The heat dissipated by the stacks has been managed by not putting them directly on top of the patient. With regards to the installation of such actuators, one concern is the high voltages needed to supply power to the piezoelectric actuators. The actuator itself is placed within the bore of the scanner close to the patient while the power is supplied via shielded coaxial cables that go through low pass filters connected to a power amplifier located outside the scanner room. This power amplifier is generally controlled via a computer that is also located outside the scanner room. Finally, adaptations have been made to overcome the amplitude limitations either by mechanically amplifying longitudinal piezoceramic actuators or by using contracting actuators with different coupling of the actuator to the tissue. In the following subsections, the different piezoelectric materials are presented as well as their integration in a set-up dedicated for MRE which requires in some cases, a mechanical amplification device.

### Basic Principles of Piezoelectric Material and Actuators

Piezoceramic actuators are usually made from Lead Zirconate Titanate (PZT), Barium Titanate ( $\text{BaTiO}_3$ ) or Zinc Oxide (ZnO). Due to its high electromechanical coupling factor (meaning the square root of the ratio of the electrical energy output to the mechanical energy), PZT is often chosen by the industry as the main material for the commercial actuators [69, 70]. The use of piezoelectric actuators is well documented in numerous fields of engineering [70, 71]. One important drawback of piezoelectric actuators is that displacement amplitude is decreasing with the working frequencies. In order to compensate for this, currently, two types of piezoelectric actuators arrangement have emerged:

- *Piezoceramic stacks*: with longitudinal piezoelectric actuators, an electric field is applied along the polarization vector that generates a material strain. This strain is too small for MRE applications but can be increased by stacking individual actuators. Actuators would be mechanically put in series with each other while being electrically connected in parallel. With such piezoelectric assemblies, nominal displacement generally reaches around 0.10–0.15% of the initial actuator length.
- *Piezoceramic bending elements*: They are constituted by contracting thin actuators attached to a deformable substrate. When activated, a bending moment vertical to the contraction is created. The advantage of this solution over the stack, is the larger displacement amplitudes for a smaller size but in return, the blocking force generated is much smaller which limits the application of this technology in the MRE context.



To date, developing a piezoelectric actuator for MRE has not been straight forward and has required combining a piezoelectric material with a mechanical amplifier or with a bending element.

## Design and Integration of Piezoelectric Actuators for MRE

### Mechanically Amplified Piezoelectric Actuators

First Xu et al. [72] then Ouyang et al. [73] proposed different compliant mechanical amplifier (CMA) topologies specially designed for piezoelectric displacement amplification. The lever arm and the double asymmetric 5 bars were the ones of interest when considering MRE applications. Lever arm-based structures are the easiest CMA to construct, therefore have been extensively used in industrial applications.

As reported in [61] and illustrated in **Figure 4A**, piezoelectric stacks have been used in combination with a lever arm to transmit its displacement to the patient. In this work, the stack was a cylinder, with a diameter of 18.5 mm and a length of 247 mm. The lever was built in a way that the axial displacement of the stack is converted into a sideways motion. Numerical simulations permitted to optimize the shape of the lever and the behavior of such actuators at the frequencies of interest. The chosen T lever provided a 5-fold amplification and the amplitude of the whole actuator reached 200  $\mu\text{m}$  at frequencies up to 300 Hz. Finally, materials such as aluminum, copper, and titanium were chosen as building materials for their nonmagnetic and limited artifacts properties.

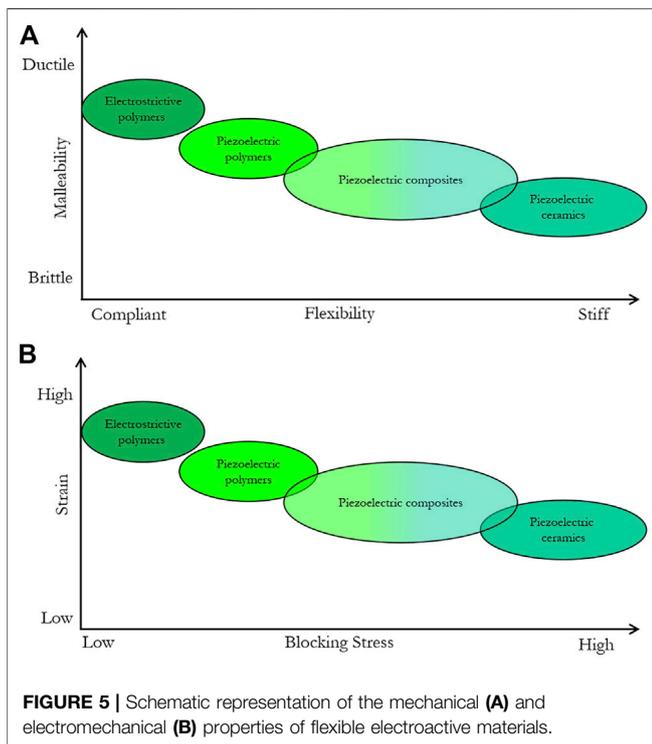
Tse et al. [74] built an actuator using the same principle but with an array of 10 bimorph ceramic piezoelectric disks and an L-shape lever that provided a 3-fold amplification. This actuator reached 336  $\mu\text{m}$  amplitude at 400 Hz and 278  $\mu\text{m}$  at 100 Hz.

As mentioned in [61, 72, 73], lever structures are convenient to build and provide significant amplitude amplification but their topology generally presents low natural frequencies, especially when the load increases over 3 g. This issue has been tackled in two different ways.

First, Arani et al. developed a symmetric 5-bar CMA brass structure [56] that can be seen on CAD modelling in **Figure 4B**.

Its advantages over the more common CMA topologies are the compactness, the absence of lateral displacement and the high natural frequency under various loads. In the laser vibrometer measurement, the CMA structure showed an amplification ratio from 10 (with a 325 g load) up to 70 (unloaded) at the respective natural frequencies ranging from 200 Hz up to 450 Hz. This paper put an emphasis on characterizing the actuator frequency response with regards to the loading. It resulted that while its natural frequency was dependent on the load in the low load regime (from no load to 240 g), its response stabilized at around 200 Hz and 240 g. The whole structure reached over 200  $\mu\text{m}$  amplitude at 200 V. In the MRE experiments conducted on a gelatin phantom, the designed structure achieved a 7.6-fold amplification within the tissue mimicking phantom at a natural frequency of 200 Hz when loaded with an endorectal coil weighting 276 g. This work paved the way to reliable higher frequency MRE applications as the whole structure can be downsized, hence resulting in a higher natural frequency needed to perform MRE of small samples. Moreover, in case of high load, improving the amplification allows to reduce the input voltage which may result in a longer operating time before overheating of the stacks. This leads to additional degrees of freedom to perform the MRE acquisition.

Second, Meinhold et al. proposed a tunable resonant actuator using two mobile masses sliding on the actuator [55]. The amplified motion was perpendicular to the actuation of the ceramic. The design of this resonator was constrained by the size of the bore diameter of a small animal MRI scanner and the height of a commercially available piezoelectric stack. Two small linear piezoelectric actuators controlled the movement of the two masses between three locations: 1, 5 and 10 mm away from the center. The actuator was built in 655 silicon bronze and its dimension was determined in order to obtain a working frequency range of 680–1,117 Hz which corresponds to the high frequency range of MRE applications. The MRI compatibility of the resonator in the passive mode at a distance of 10 cm from a silicone rubber phantom was tested in a 7T scanner and showed no imaging artifacts. However, no tests have been conducted in the active mode. The proposed



actuator opens up the possibility of tuning, in the high frequency domain, an amplified actuator.

### Non-amplified Piezoelectric Actuators

Using bending elements is another solution to increase the displacement amplitude of piezoelectric actuators. This relies on the bending of the tip of a bimorph piezoelectric to provide a displacement. Displacements are greater than the ones of regular longitudinal piezo ceramics. Alongside with Polyvinylidene fluoride (PVDF) films they find usage for example in low frequency energy harvester.

Chan et al. developed an actuator based on a piezoelectric bending element coupled with an acupuncture needle, produced a longitudinal motion of 200  $\mu\text{m}$  without using a mechanical amplifier [53]. In this work, MRE experiments and comparison with an external driver positioned at the surface of the tissue were performed at 50, 100, 150 and 200 Hz. This work demonstrated that, compared to a surface actuator, this design allows to reduce the orientation-related error in wavelength estimation. However, the invasiveness of this actuator prevents its use for *in vivo* MRE.

Another group reported the development of an actuator for mouse brain MRE also based on a piezoelectric bending element connected to a vibrating bite bar [75]. The bite bar was made out of copper because of its rigidity and its nonmagnetic properties. The setup was mechanically characterized in loaded conditions using a laser vibrometer measurement to work at the resonance frequencies of the actuator. Taking advantage of the bending element, no mechanical amplification was needed to reach a displacement amplitude of 300  $\mu\text{m}$  within a 1% agarose phantom and 30  $\mu\text{m}$  within a mouse brain both at 877 Hz. A detailed view of this actuator can be seen in **Figure 4C**.

To our knowledge, bending elements have been more used in preclinical applications where the mechanical loading applied on the vibration generator is generally lower, avoiding the main drawback of this class of piezoelectric actuators: the low blocking stress which corresponds to the maximum stress generated by the actuator.

## FROM PIEZOELECTRIC MATERIALS TO ELECTROACTIVE MATERIALS AND THEIR NON-MRE APPLICATIONS

Unlike electromechanical transducers, piezoelectric actuators do not suffer from any orientation limitation with regards to the static field. Nonetheless, bulk ceramic piezoelectric actuators are currently limited to a one-plane excitation and as mentioned earlier, to limited strain. One solution to this issue consists of using flexible electroactive materials to produce conformal actuators. These actuators can be made of the three following categories: piezoelectric composites, piezoelectric polymers and electrostrictive polymers. **Figure 5** presents different types of electroactive materials and their operating ranges in terms of strain vs stress and ductility vs stiffness. This graph shows that this type of new materials can allow a wide range of working domains for soft actuators from moderate stress/low displacement to low stress/high displacement. This field is rapidly evolving and, in this article, our aim is to explain their nature, the current applications and their potential for MRE. More information about basic principles and commercial application of electroactive materials can be found in [76].

### Piezoelectric Composites

Piezoelectric composites have been known for a long time [77, 78]. These materials are made of a piezoelectric inorganic phase combined with a polymer matrix (in most cases not piezoelectric) [79, 80]. The goal is to combine the strong piezoelectric performances of the inorganic ceramics with the mechanical properties of polymers.

Flexible piezoelectric composites have been used as sensors for biomedical applications like the monitoring of biological low frequency signals like cardiac pulses [81–83]. Most of the studies deal with piezo sensors, but some flexible actuators have also been conceived. Dagdeviren et al [84] created a conformal array of actuators and sensors using a PZT composite for soft tissue characterization through mechanical actuation. Each actuator was made with a gold electrode and a platinum electrode deposited around a layer of nanoribbons of PZT before the whole stack was encapsulated in Polyimide. The array was designed to act simultaneously as an actuator inducing a mechanical excitation from 100 to 1,000 Hz in a tissue and a sensor able to detect small deformation at the tissue surface induced by the actuator part. In their work, the elasticity of various tissues was successfully determined. For *ex vivo* samples, both lung and heart were characterized. *In vivo*, the conformal modulus sensor was able to detect a difference in elastic modulus between a normal skin and a lesion. Arrays made of piezoelectric composite materials have also been used extensively for ultrasonic

transducers [85] and flexible transducers were designed using bulk PZT, polyimide and PDMS [86].

## Piezoelectric Polymers

Ferroelectric polymers exhibit an intrinsic piezoelectric effect. There are various polymers exhibiting piezoelectricity, but the best known are mainly polymers based on PVDF and its copolymer of trifluoroethylene (PVDF-TrFE) [87], odd polyamides [88], and polymers of the polyurea [89]. However, the polymers of the PVDF (homopolymer or copolymer) have the highest piezoelectric properties and are therefore the most commonly used in applications. Using a cantilever structure based on a PVDF film, a displacement amplitude of 160  $\mu\text{m}$  was reached [90] but without attempting to create vibrations. Furthermore, a bimorph actuator using two PVDF layers validated the use of such materials with a frequency range of 10 Hz–3 kHz reaching displacement amplitude of a few micrometers [91].

## Electrostrictive Materials

During the last decade, much interest has been devoted to electrostrictive organic materials due to their large strain induced under electric fields, low weight, good mechanical properties, and easy processability. Electrostriction is a common phenomenon encountered in dielectric materials placed under the influence of an external electrical field that generates Maxwell stress which leads to material strain [92, 93]. Any dielectric material is electrostrictive by nature, but strain/stress effects are more pronounced in some of them. Such materials show promising potential in various applications where electromechanical conversion is required, such as low frequency energy harvesting or actuation in micropumps and artificial muscles. Despite lower generated stress than piezoelectric materials, electrostrictive polymers present high levels of electric field induced strain, more than 10-fold higher than piezoelectric fluorinated polymers at constant electric field. Among electrostrictive materials, we choose to underline two types of polymers that show, to our opinion, promising perspectives for the field of MRE actuation: Electrostrictive Polymers (EP) and Dielectric Elastomers (DE).

In addition to piezoelectricity, PVDF and its copolymers also exhibit electrostriction. However, plasticizers are needed to improve the electrostriction behavior and increase the strain that those materials can achieve [94, 95]. As an example of such EP, doped PVDF-TrFE films offer important relative strain (1–5%) under low electrical field. One example of a mechanical actuator based on EP was reported in [96] where a micropump diaphragm was developed. Quasi-constant displacement amplitude of 10–15  $\mu\text{m}$  over a frequency range of 0.1–1000 Hz under high electrical field of 80V/ $\mu\text{m}$  was achieved. The frequency range investigated here matches the MRE one but the required electrical field could lead to image artefacts.

Interest in DE increased since Pelrine et al. reported on a commercially available acrylic elastomer able to reach a relative strain of 100% under applied voltage [97]. More theoretical details about those materials can be found in [98]. While their

strain can reach higher relative values than other electroactive materials, they usually have low stresses below 10 MPa compared to a hundred of MPa for classical bulk piezoceramic. The mechanical characterizations conducted in [97] of the acrylic elastomer VHB 4910 showed a rapid decrease of strain with frequency which limits its use to low frequency actuation (tens of hertz). However, further studies showed that other material like CF19-2186 silicones can be used at higher frequencies, but with lower achievable strains. In the context of MRI, Vogan et al. [99] used an acrylic DE to reconfigure imaging coils within the bore of a scanner which illustrates both the relatively high blocking stress of those materials (up to half the maximum stress of bulk piezoceramics [100]) and the MRI compatibility of the experimental setup with a DC voltage applied to the polymer [101].

## PERSPECTIVES WITH FLEXIBLE ELECTROACTIVE MATERIALS FOR MRE MECHANICAL ACTUATOR

### Pros and Cons About Current Mechanical Actuators for MRE

The quality of the MRE data and elasticity estimations are dictated by the strain-to-noise ratio as explained by [102–104]. However, a mechanical actuator that can generate high wave amplitudes within the region of interest of the investigated tissue is mandatory. To our knowledge, it is unclear exactly what minimum amplitude is necessary for reconstructing an elasticity map. However, none of the actuators shown in **Figure 3** have amplitude within the tissue below 7.5  $\mu\text{m}$ . In addition, the mechanical actuator should operate at a well-suited operation frequency that offers the best compromise between spatial resolution and attenuation at a given depth. This mechanical actuator should also be able to run multi-frequency experiments in order to characterize the underlying microarchitecture of the tissue from the frequency dependence of the mechanical properties [38, 52, 105, 106].

As presented in this manuscript, electromagnetic compatibility restrictions near an MRI scanner require in most cases to place the vibration generator away from the center of the scanner. Therefore, a more or less flexible and long coupling device attached to a piston is needed to transmit the vibration to the patient/sample. As illustrated in **Figure 3**, actuators based on rigid coupling devices are the most frequently used in MRE experiments thanks to their high-fidelity at high frequencies (unlike actuators based on pneumatic coupling device). Nevertheless, the supplementary loading of the coupling device limits the choice of vibration generator that can be used. Larger loudspeaker, higher currents in the case of electromechanical actuators or mechanically amplified piezoceramic stacks must be used in order to create enough displacement under such loading conditions. Thus, the vibration generator is often oversized compare to the minimum requirement which is, as mentioned previously, only to generate few microns within biological tissues. This is particularly true in case of small soft samples (i.e. mainly

samples involved in preclinical studies) and in case of superficial organs such as skin [107], breast [49] or muscle MRE [108]. In case of adult brain MRE the question is much different as the generation of wave within the brain relies on both piston-skull and skull-brain coupling. Moreover, the use of a coupling device is often associated with complicated positioning and lack of integration which can limit experimental repeatability and reproducibility.

Regarding the piston, **Figure 3** shows that most of them are rigid despite the poor sample coupling that results from it. To our knowledge few groups have design rigid form fitting piston which makes sense to access soft tissue like breast [49], but which is more questionable for the head [40, 109]. Having a flexible form-fitting piston could ensure better sample coupling, in particular when the piston is in contact with a soft surface. To our knowledge only one group reported a flexible form-fitting piston dedicated to endorectal MRE, where the piston is in contact with a soft surface [56]. In this case, an inflatable flexible piston was designed in order to fit as much as possible to the colon wall. In this case, one major drawback is that the piston-sample coupling will critically rely on tissue stiffness which make measurements intra and inter patient dependent.

As seen on **Figure 3**, most of clinical and human *in vivo* applications of MRE are in the low range of frequencies (up to 100 Hz). Looking at the wave propagation equations it appears that reaching great depth with great amplitude is easier in this range than it would be at higher frequencies. Pneumatic devices have the drawbacks of inducing phase delay and non-harmonic mechanical excitation. However, these effects are minor in the low frequency range. Moreover, pneumatic devices are the easiest to handle among different coupling devices which explains their widespread use in that frequency range. In the preclinical environment (i.e., small samples in a small-bore preclinical system) where higher frequencies are required, piezoceramic and electromechanical are the go-to solutions as shown on **Figure 3** even though they require a more complex set up than pneumatic devices. In fact, attention must be paid for instance to the following fine-tuning operations: i/cable shielding for the high voltage supply in the case of a piezoelectric vibration generator; and ii/the orientation of the electromechanical actuator with regards to the static magnetic field.

## Towards Integrated and Flexible Mechanical Actuators

There is room for improvement in both clinical and preclinical MRE applications. Smaller, easier to use and more adaptable actuators could generalize the use of MRE in the MRI community. In the path towards a more optimal mechanical actuator two objectives prevail:

- Reducing the number of parts that compose the actuator in order to reduce the load on the vibration generator. A lower load would allow for low stress soft actuators to be used. A reduced number of parts would also result in more compact

mechanical actuator which may simplify positioning of the MRE setup in the limited space of the MRI system.

- Using flexible form fitting pistons in order to achieve better sample coupling.

Flexible electroactive materials can be a key component of a new generation of mechanical actuators fulfilling the objectives previously exposed. As discussed above, these materials can require an electric field up to tens of  $V/\mu\text{m}$  in order to reach significant strain. Studying the MRI compatibility of working at such high electric fields is the first step towards reducing the number of parts for a better integration of the actuator. If the MRI compatibility of the electroactive material is validated, the piston would be the vibration generator itself without needing a coupling device. The mechanical actuator could be more compact and integrated to the MRI coil and positioned, just as a tiny patch for cardiac monitoring, directly in contact with the patient/sample. Their low blocking stress would no longer be a major issue and their compliance combined with a high strain would make them the perfect material candidate to play the role of a form-fitting mechanical actuator in contact with the patient/sample. As mentioned before, this actuation principle could work preferentially on small soft samples and in case of superficial organs. Nevertheless, to amplify the effect of such “elastography patch”, one could combine such actuators in arrays to increase the penetration depth without increasing too much the applied electrical field.

To our knowledge, only [110] succeeded in building a Dielectric Elastomer (DE) and tested its MRI-compatibility on a phantom inside a 3-T MRI scanner. In their work, they started by studying the effect of the high magnetic fields produced by the scanner on the mechanical properties of their actuator and saw no difference regarding whether the actuator was inside or outside the bore of the scanner. Moreover, they also analyzed the image artifacts that their actuator would create. No SNR decrease was observed while increasing the electric field through the elastomer. Both studies helped the authors conclude that DE actuators are fully MRI-compatible and could be used in various MRI-specific applications directly in contact with a biological tissue. However, translating this work into the context of MRE would require additional measurements such as frequency response of the material as well as its achievable motion amplitude in loaded and unloaded conditions. The mechanical capabilities of the actuator were evaluated using a classical Stress/E-field curve but wave amplitude/phase and elasticity studies were not run on a phantom. Additionally, the field-induced image artifact has been characterized up to  $8 V/\mu\text{m}$  and it would be interesting to see if their results remain true at higher electrical fields. Nonetheless, this work is paving the way for a broader use of this type of material in MRE.

## Available Commercial Flexible Materials Suited to Design MRE Actuators

From piezoelectric composites materials to dielectric elastomers a wide range of flexible materials have been developed and optimized which make them suitable for applications in

energy harvesting, sensing and actuation. The frequency range, the strain and the stress achievable with such materials are compatible with the requirements to build MRE mechanical actuators. Moreover, the relative high “technology readiness level” (5–7 [76]) of these mechanical actuators explains the recent development of commercial solutions that could be adapted to MRE experiments.

As a matter of fact, ready to use PVDF-based transducers are commercially available (Precision acoustics, TE Connectivity, PolyK, Durham Instruments etc). However, they tend to be dedicated to ultrasonic transducing. Nonetheless, thin films of PVDF are also available from the same suppliers in order to build one’s own actuators with specific sets of boundary conditions (clamping, thickness of the electrodes, stiffness of the electrodes, loading) to tailor the frequency behavior of the actuator.

Additionally, Sateco developed an actuator based on a multilayer stack of DE (silicone with carbon electrodes) with a wide operating frequency range from 0 to 2 kHz and a blocking force around 10N. The company has a starter kit with an all-in-one solution containing the actuator and all the necessary software and controllers.

After being actively involved in the field of DE [111, 112], Danfoss shut down its production of their DE solution called InLactor which could achieve an elevated blocking force of 16N, a relative strain of 2–3% and with rather low operating frequency (<100 Hz).

Another commercial solution sold by PI under the name of DuraAct is a flexible piezoelectric actuator based on a thin piezoceramic film. Custom versions with the necessary software and controllers can be ordered for specific applications such as structural health monitoring or precise actuation. The blocking force of the Power Patch model can reach 44N for a 10  $\mu\text{m}/\text{V}$  relative axial deformation while working from -20 V up to 120 V.

Smart Material commercialized an alternative to the DuraAct transducers with a piezocomposite solution called Macro Fiber Composite (MFC). The M8557P1 version reaches 150  $\mu\text{m}$  of axial displacement with a blocking force of 900N and an operating range of -500 V up to 1500 V with a maximum working frequency of 10 kHz. As for the previous commercial solutions, Smart Materials also provide the drivers for their actuators.

To perform MRE experiment with one of these commercial transducers will probably require a slight adaptation of the setup

to be able to work in the constraint MRI environment. Particular attention must be paid to the MRI compatibility of the actuator that is often compromised by the presence of welds, electric cables and packaging parts. Fortunately, these are not always necessary for the proper operation of the actuator and can be removed with caution on a case-by-case basis.

In conclusion, recent progress made in the field of flexible electroactive materials could lead to a breakthrough in the field of actuators for MRE. These materials offer the possibility to design form-fitting actuators that are MR-compatible and can achieve relatively high displacement amplitudes with moderate blocking stresses. With few frequency limitations, they open a new path toward more adaptability, greater ease-of-use and more compactness of dedicated actuators for MRE of small soft samples and superficial organs such as skin, muscles or breast. These technological advances could be the way towards MRE experiment as easy to perform than ultrasound elastography but in 3D and with a better spatial resolution.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

J-LG, S-AL conceived the manuscript. J-LG, J-FC, S-AL wrote the manuscript. TG, PL, VS, P-JC, MC, revised and edited the manuscript.

## FUNDING

This work was supported by a grant from the Agence National de la Recherche (Estimate Project N° ANR-18-CE19-0009-01). The financial support provided by Ingénierie@Lyon, member of the Carnot Institutes Network (Metafab 3D project) for the postdoctoral scholarship of TG is also acknowledged.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank Stuart Elliott for proofreading and improving the writing of the manuscript.

## REFERENCES

- Hirsch S, Braun J, and Sack I. *Magnetic Resonance Elastography: Physical Background and Medical Applications*. John Wiley & Sons (2016).
- Fung YC. *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag (1993). doi:10.1007/978-1-4757-2257-4
- Verdier C. Rheological Properties of Living Materials. From Cells to Tissues. *J Theor Med* (2003) 5:67–91. doi:10.1080/10273360410001678083
- Mariappan YK, Glaser KJ, and Ehman RL. Magnetic Resonance Elastography: A Review. *Clin Anat* (2010) 23:497–511. doi:10.1002/ca.21006
- Wirtz D, Konstantopoulos K, and Searson PC. The Physics of Cancer: the Role of Physical Interactions and Mechanical Forces in Metastasis. *Nat Rev Cancer* (2011) 11:512–22. doi:10.1038/nrc3080
- Gennisson J-L, Defieux T, Fink M, and Tanter M. Ultrasound Elastography: Principles and Techniques. *Diagn Interv Imaging* (2013) 94:487–95. doi:10.1016/j.diii.2013.01.022
- Wang S, and Larin KV. Optical Coherence Elastography for Tissue Characterization: a Review. *J Biophoton* (2015) 8:279–302. doi:10.1002/jbio.201400108
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient Elastography: a New Noninvasive Method for Assessment of Hepatic Fibrosis. *Ultrasound Med Biol* (2003) 29:1705–13. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001
- Samir AE, Dhyani M, Vij A, Bhan AK, Halpern EF, Méndez-Navarro J, et al. Shear-Wave Elastography for the Estimation of Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease: Determining Accuracy and Ideal Site for Measurement. *Radiology* (2015) 274:888–96. doi:10.1148/radiol.14140839

10. Shire NJ, Yin M, Chen J, Railkar RA, Fox-Bosetti S, Johnson SM, et al. Test-retest Repeatability of MR Elastography for Noninvasive Liver Fibrosis Assessment in Hepatitis C. *J Magn Reson Imaging* (2011) 34:947–55. doi:10.1002/jmri.22716
11. Hiscox LV, Johnson CL, Barnhill E, McGarry MDJ, Huston J, van Beek EJR, et al. Magnetic Resonance Elastography (MRE) of the Human Brain: Technique, Findings and Clinical Applications. *Phys Med Biol* (2016) 61: R401–R437. doi:10.1088/0031-9155/61/24/R401
12. Bigot M, Chauveau F, Beuf O, and Lambert SA. Magnetic Resonance Elastography of Rodent Brain. *Front Neurol* (2018) 9:1010. doi:10.3389/fneur.2018.01010
13. Murphy MC, Huston J, and Ehman RL. MR Elastography of the Brain and its Application in Neurological Diseases. *NeuroImage* (2019) 187:176–83. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.10.008
14. Schregel K, Wuerfel nee Tysiak E, Garteiser P, Gemeinhardt I, Prozorovski T, Aktas O, et al. Demyelination Reduces Brain Parenchymal Stiffness Quantified *In Vivo* by Magnetic Resonance Elastography. *Proc Natl Acad Sci* (2012) 109:6650–5. doi:10.1073/pnas.1200151109
15. Bunevicius A, Schregel K, Sinkus R, Golby A, and Patz S. REVIEW: MR Elastography of Brain Tumors. *NeuroImage: Clin* (2020) 25:102109–9. doi:10.1016/j.nicl.2019.102109
16. Streitberger K-J, Reiss-Zimmermann M, Freimann FB, Bayerl S, Guo J, Arlt F, et al. High-Resolution Mechanical Imaging of Glioblastoma by Multifrequency Magnetic Resonance Elastography. *PLoS One* (2014) 9: e110588. doi:10.1371/journal.pone.01110588
17. Patz S, Fovargue D, Schregel K, Nazari N, Palotai M, Barbone PE, et al. Imaging Localized Neuronal Activity at Fast Time Scales through Biomechanics. *Sci Adv* (2019) 5:eaa3816. doi:10.1126/sciadv.aav3816
18. Giammarinaro B, Zorghi A, and Catheline S. Shear-Wave Sources for Soft Tissues in Ultrasound Elastography. *IRBM* (2018) 39:236–42. doi:10.1016/j.irbm.2018.01.002
19. Zorghi A, Souchon R, Dinh A-H, Chapelon J-Y, Ménager J-M, Lounis S, et al. Brain Palpation from Physiological Vibrations Using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* (2015) 112:12917–21. doi:10.1073/pnas.1509895112
20. Iltis PW, Frahm J, Voit D, Joseph AA, Schoonderwaldt E, and Altenmüller E. High-speed Real-Time Magnetic Resonance Imaging of Fast Tongue Movements in Elite Horn Players. *Quant Imaging Med Surg* (2015) 5: 374–81. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2015.03.02
21. Tanter M, and Fink M. Ultrafast Imaging in Biomedical Ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect., Freq Contr* (2014) 61:102–19. doi:10.1109/TUFFC.2014.2882
22. Janmey PA, Georges PC, and Hvidt S. Basic Rheology for Biologists. In: *Methods in Cell Biology*. Elsevier (2007). doi:10.1016/S0091-679X(07)83001-9
23. Chen DTN, Wen Q, Janmey PA, Crocker JC, and Yodh AG. Rheology of Soft Materials. *Annu Rev Condens Matter Phys* (2010) 1:301–22. doi:10.1146/annurev-conmatphys-070909-104120
24. Ormachea J, and Zvietcovich F. Reverberant Shear Wave Elastography: A Multi-Modal and Multi-Scale Approach to Measure the Viscoelasticity Properties of Soft Tissues. *Front Phys* (2021) 8:606793. doi:10.3389/fphy.2020.606793
25. Yushchenko M, Sarracanie M, Amann M, Sinkus R, Wuerfel J, and Salameh N. Elastography Validity Criteria Definition Using Numerical Simulations and MR Acquisitions on a Low-Cost Structured Phantom. *Front Phys* (2021) 9:620331. doi:10.3389/fphy.2021.620331
26. Serai SD, and Trout AT. Can MR Elastography Be Used to Measure Liver Stiffness in Patients with Iron Overload? *Abdom Radiol* (2019) 44:104–9. doi:10.1007/s00261-018-1723-9
27. Marinelli JP, Levin DL, Vassallo R, Carter RE, Hubmayr RD, Ehman RL, et al. Quantitative Assessment of Lung Stiffness in Patients with Interstitial Lung Disease Using MR Elastography. *J Magn Reson Imaging* (2017) 46: 365–74. doi:10.1002/jmri.25579
28. Braun J, Braun K, and Sack I. Electromagnetic Actuator for Generating Variably Oriented Shear Waves in MR Elastography. *Magn Reson Med* (2003) 50:220–2. doi:10.1002/mrm.10479
29. Tse ZTH, Janssen H, Hamed A, Ristic M, Young I, and Lamperth M. Magnetic Resonance Elastography Hardware Design: a Survey. *Proc Inst Mech Eng H* (2009) 223:497–514. doi:10.1243/09544119JHEIM529
30. Dittmann F, Tzschätzsch H, Hirsch S, Barnhill E, Braun J, Sack I, et al. Tomoelastography of the Abdomen: Tissue Mechanical Properties of the Liver, Spleen, Kidney, and Pancreas from Single MR Elastography Scans at Different Hydration States. *Magn Reson Med* (2017) 78:976–83. doi:10.1002/mrm.26484
31. Dittmann F, Reiter R, Guo J, Haas M, Asbach P, Fischer T, et al. Tomoelastography of the Prostate Using Multifrequency MR Elastography and Externally Placed Pressurized-Air Drivers. *Magn Reson Med* (2018) 79:1325–33. doi:10.1002/mrm.26769
32. Shahryari M, Tzschätzsch H, Guo J, Marticorena Garcia SR, Böning G, Fehrenbach U, et al. Tomoelastography Distinguishes Noninvasively between Benign and Malignant Liver Lesions. *Cancer Res* (2019) 79:5704–10. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-2150
33. Braun J, Tzschätzsch H, Körting C, Ariza de Schellenberger A, Jenderka M, and Drießle TA. Compact 0.5 T MR Elastography Device and its Application for Studying Viscoelasticity Changes in Biological Tissues during Progressive Formalin Fixation. *Magn Reson Med* (2018) 79:470–8. doi:10.1002/mrm.26659
34. Clough R, Sinkus R, Holub O, and Lambert SA. *Vibration Inducing Apparatus for Magnetic Resonance Elastography*. United States patent US (2018). p. 20180172789.
35. Ceilier M, Sablong R, Faivre M, and Lambert SA. Vers Un Transducteur Opto-Mécanique Pour L'élastographie IRM? In: *Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS) 2017*. Lyon, France.
36. Venkatesh SK, Yin M, and Ehman RL. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Technique, Analysis, and Clinical Applications. *J Magn Reson Imaging* (2013) 37:544–55. doi:10.1002/jmri.23731
37. Lewa CJ, Roth M, Nicol L, Franconi J-M, and de Certaines JD. A New Fast and Unsynchronized Method for MRI of Viscoelastic Properties of Soft Tissues. *J Magn Reson Imaging* (2000) 12:784–9. doi:10.1002/1522-2586(200011)12:5<784::AID-JMRI18>3.0.CO;2-Z
38. Hirsch S, Guo J, Reiter R, Papazoglou S, Kroencke T, Braun J, et al. MR Elastography of the Liver and the Spleen Using a Piezoelectric Driver, Single-Shot Wave-Field Acquisition, and Multifrequency Dual Parameter Reconstruction. *Magn Reson Med* (2014) 71:267–77. doi:10.1002/mrm.24674
39. Feng Y, Zhu M, Qiu S, Shen P, Ma S, and Zhao XA. Multi-Purpose Electromagnetic Actuator for Magnetic Resonance Elastography. *Magn Reson Imaging* (2018) 51:29–34. doi:10.1016/j.mri.2018.04.008
40. Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, and Braun J. Non-invasive Measurement of Brain Viscoelasticity Using Magnetic Resonance Elastography. *NMR Biomed* (2008) 21:265–71. doi:10.1002/nbm.1189
41. Runge JH, Hoelzl SH, Sudakova J, Dokumaci AS, Nelissen JL, and Guentner CA. A Novel Magnetic Resonance Elastography Transducer Concept Based on a Rotational Eccentric Mass: Preliminary Experiences with the Gravitational Transducer. *Phys Med Biol* (2019) 64:045007. doi:10.1088/1361-6560/aaf9f8
42. Sahebjavaher RS, Baghani A, Honarvar M, Sinkus R, and Salcudean SE. Transperineal Prostate MR Elastography: Initial *In Vivo* Results. *Magn Reson Med* (2013) 69:411–20. doi:10.1002/mrm.24268
43. Maitre XF, Darrasse L, Sinkus R, and Louis CB. *Apparatus and Method for Generating Mechanical Waves into Living Bodies, System and Method for Mapping an Organ or Tissue and System and Method for Characterising the Mechanical Properties of Said Organ or Tissue*. United States patent US20130237807A1 (2013).
44. Salameh N, Souris L, Sarracanie M, deRocheffort L, Sinkus R, Darrasse L, and Maitre XF. Feasibility of Brain MR-Elastography at 1.5 T with a Novel Wave Generator: An Animal Study. In: *Proceedings of the 19th Annual Meeting ISMRM Montreal; 2011 May 7–13; QC, Canada* (2011).
45. Numano T, Kawabata Y, Mizuhara K, Washio T, Nitta N, and Homma K. Magnetic Resonance Elastography Using an Air ball-actuator. *Magn Reson Imaging* (2013) 31:939–46. doi:10.1016/j.mri.2013.02.001
46. Neumann W, Schad LR, and Zollner FG. A Novel 3D-Printed Mechanical Actuator Using Centrifugal Force for Magnetic Resonance Elastography. In: *Proceedings of the 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) Seogwipo; 2017 Jul 11–15; South Korea* (2017). p. 3541–4. doi:10.1109/EMBC.2017.8037621
47. Yin M, Rouvière O, Glaser KJ, and Ehman RL. Diffraction-biased Shear Wave fields Generated with Longitudinal Magnetic Resonance Elastography

- Drivers. *Magn Reson Imaging* (2008) 26:770–80. doi:10.1016/j.mri.2008.01.019
48. Kino GS. *Acoustic Waves: Devices, Imaging, and Analog Signal Processing*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall (1987). p. 601p.
  49. Bohte AE, Nelissen JL, Runge JH, Holub O, Lambert SA, de Graaf L, et al. Breast Magnetic Resonance Elastography: a Review of Clinical Work and Future Perspectives. *NMR Biomed* (2018) 31:e3932. doi:10.1002/nbm.3932
  50. Connesson N, Clayton EH, Bayly PV, and Pierron F. Extension of the Optimised Virtual Fields Method to Estimate Viscoelastic Material Parameters from 3D Dynamic Displacement Fields. *Strain* (2015) 51:110–34. doi:10.1111/str.12126
  51. Guertler CA, Okamoto RJ, Schmidt JL, Badachhape AA, Johnson CL, and Bayly PV. Mechanical Properties of Porcine Brain Tissue *In Vivo* and *Ex Vivo* Estimated by MR Elastography. *J Biomech* (2018) 69:10–8. doi:10.1016/j.jbiomech.2018.01.016
  52. Lambert SA, Näsholm SP, Nordsletten D, Michler C, Juge L, Serfaty J-M, et al. Bridging Three Orders of Magnitude: Multiple Scattered Waves Sense Fractal Microscopic Structures via Dispersion. *Phys Rev Lett* (2015) 115:094301. doi:10.1103/PhysRevLett.115.094301
  53. Chan QCC, Li G, Ehman RL, Grimm RC, Li R, and Yang ES. Needle Shear Wave Driver for Magnetic Resonance Elastography. *Magn Reson Med* (2006) 55:1175–9. doi:10.1002/mrm.20856
  54. Corbin N, Vappou J, Breton E, Boehler Q, Barbé L, Renaud P, et al. Interventional MR Elastography for MRI-guided Percutaneous Procedures. *Magn Reson Med* (2016) 75:1110–8. doi:10.1002/mrm.25694
  55. Meinhold W, Ozkaya E, Ueda J, and Kurt M. Tuneable Resonance Actuators for Magnetic Resonance Elastography. in Proceedings of the 2019 Design of Medical Devices Conference Minneapolis; 2019 Apr 16–18; Minnesota, USA. (2019). doi:10.1115/DMD2019-3313
  56. Arani A, Eskandari A, Ouyang P, and Chopra R. A Novel High Amplitude Piezoceramic Actuator for Applications in Magnetic Resonance Elastography: a Compliant Mechanical Amplifier Approach. *Smart Mater Struct* (2017) 26:087001. doi:10.1088/1361-665X/aa71f2
  57. Vappou J, Breton E, Choquet P, Willinger R, and Constantinesco A. Assessment of *In Vivo* and post-mortem Mechanical Behavior of Brain Tissue Using Magnetic Resonance Elastography. *J Biomech* (2008) 41:2954–9. doi:10.1016/j.jbiomech.2008.07.034
  58. Othman SF, Xu H, Royston TJ, and Magin RL. Microscopic Magnetic Resonance Elastography ( $\mu$ MRE). *Magn Reson Med* (2005) 54:605–15. doi:10.1002/mrm.20584
  59. Boulet T, Kelso ML, and Othman SF. Microscopic Magnetic Resonance Elastography of Traumatic Brain Injury Model. *J Neurosci Methods* (2011) 201:296–306. doi:10.1016/j.jneumeth.2011.08.019
  60. Leclerc GE, Debernard L, Foucart F, Robert L, Pelletier KM, Charleux F, et al. Characterization of a Hyper-Viscoelastic Phantom Mimicking Biological Soft Tissue Using an Abdominal Pneumatic Driver with Magnetic Resonance Elastography (MRE). *J Biomech* (2012) 45:952–7. doi:10.1016/j.jbiomech.2012.01.017
  61. Uffmann K, Abicht C, Grote W, Quick HH, and Ladd ME. Design of an MR-Compatible Piezoelectric Actuator for MR Elastography. *Concepts Magn Reson* (2002) 15:239–54. doi:10.1002/cmr.10045
  62. Hargreaves BA, Worters PW, Pauly KB, Pauly JM, Koch KM, and Gold GE. Metal-Induced Artifacts in MRI. *Am J Roentgenol* (2011) 197:547–55. doi:10.2214/AJR.11.7364
  63. Spees WM, Buhl N, Sun P, Ackerman JHH, Neil JJ, and Garbow JR. Quantification and Compensation of Eddy-Current-Induced Magnetic-Field Gradients. *J Magn Reson* (2011) 212:116–23. doi:10.1016/j.jmr.2011.06.016
  64. Herrmann K-H, Gärtner C, Güllmar D, Krämer M, and Reichenbach JR. 3D Printing of MRI Compatible Components: Why Every MRI Research Group Should Have a Low-Budget 3D Printer. *Med Eng Phys* (2014) 36:1373–80. doi:10.1016/j.medengphy.2014.06.008
  65. Mitsouras D, Lee TC, Liacouras P, Ionita CN, Pietilla T, Maier SE, et al. Three-dimensional Printing of MRI-visible Phantoms and MR Image-guided Therapy Simulation. *Magn Reson Med* (2017) 77:613–22. doi:10.1002/mrm.26136
  66. Gerges T, Semet V, Lombard P, Gaillard S, Cabrera M, and Lambert SA. 3D Plastronics for Smartly Integrated Magnetic Resonance Imaging Coils. *Front Phys* (2020) 8:240. doi:10.3389/fphys.2020.00240
  67. Woods T. MRI Safety and Compatibility of Implants and Medical Devices. *Stainl Steels Med Surg Appl* (2003) 82–9. doi:10.1520/STP111565
  68. Hwang S-h., and Lee S-K. Efficient Experimental Design for Measuring Magnetic Susceptibility of Arbitrarily Shaped Materials by MRI. *Investig Magn Reson Imaging* (2018) 22:141. doi:10.13104/imri.2018.22.3.141
  69. Trolrier-McKinstry S, Zhang S, Bell AJ, and Tan X. High-Performance Piezoelectric Crystals, Ceramics, and Films. *Annu Rev Mater Res* (2018) 48:191–217. doi:10.1146/annurev-matsci-070616-124023
  70. Gao X, Yang J, Wu J, Xin X, Li Z, Yuan X, et al. Piezoelectric Actuators and Motors: Materials, Designs, and Applications. *Adv Mater Technol* (2020) 5:1900716. doi:10.1002/admt.201900716
  71. Niezrecki C, Brei D, Balakrishnan S, and Moskalik A. Piezoelectric Actuation: State of the Art. *Shock Vib. Dig* (2001) 33:269–80. doi:10.1177/058310240103300401
  72. Xu W, and King T. Flexure Hinges for Piezoactuator Displacement Amplifiers: Flexibility, Accuracy, and Stress Considerations. *Precision Eng* (1996) 19:4–10. doi:10.1016/0141-6359(95)00056-9
  73. Ouyang PR, Zhang WJ, and Gupta MM. A New Compliant Mechanical Amplifier Based on a Symmetric Five-Bar Topology. *J Mech Des* (2008) 130:104501. doi:10.1115/1.2965600
  74. Tse ZTH, Chan YJ, Janssen H, Hamed A, Young I, and Lamperth M. Piezoelectric Actuator Design for MR Elastography: Implementation and Vibration Issues. *Int J Med Robotics Comput Assist Surg* (2011) 7:353–60. doi:10.1002/rcs.405
  75. Boulet T, Kelso ML, and Othman SF. Long-Term *In Vivo* Imaging of Viscoelastic Properties of the Mouse Brain after Controlled Cortical Impact. *J Neurotrauma* (2013) 30:1512–20. doi:10.1089/neu.2012.2788
  76. Boyraz P, Runge G, and Raatz A. An Overview of Novel Actuators for Soft Robotics. *Actuators* (2018) 7:48. doi:10.3390/act7030048
  77. Newnham RE, Skinner DP, and Cross LE. Connectivity and Piezoelectric-Pyroelectric Composites. *Mater Res Bull* (1978) 13:525–36. doi:10.1016/0025-5408(78)90161-7
  78. Skinner DP, Newnham RE, and Cross LE. Flexible Composite Transducers. *Mater Res Bull* (1978) 13:599–607. doi:10.1016/0025-5408(78)90185-x
  79. David C, Capsal J-F, Laffont L, Dantras E, and Lacabanne C. Piezoelectric Properties of Polyamide 11/NaNbO<sub>3</sub>nanowire Composites. *J Phys D: Appl Phys* (2012) 45:415305. doi:10.1088/0022-3727/45/41/415305
  80. Capsal J-F, Dantras E, Dandurand J, and Lacabanne C. Electroactive Influence of Ferroelectric Nanofillers on Polyamide 11 Matrix Properties. *J Non-Crystalline Sol* (2007) 353:4437–42. doi:10.1016/j.jnoncrysol.2007.01.097
  81. Ono Y, Liu Q, Kobayashi M, Jen C-K, and Blouin A. 5H-2 A Piezoelectric Membrane Sensor for Biomedical Monitoring. In: Proceedings of the 2006 IEEE Ultrasonic Symposium Vancouver; 2006 Oct 3–6; BC, Canada (2006). doi:10.1109/ULTSYM.2006.164
  82. Tseng H-J, Tian W-C, and Wu W-J. Flexible PZT Thin Film Tactile Sensor for Biomedical Monitoring. *Sensors* (2013) 13:5478–92. doi:10.3390/s130505478
  83. Akiyama M, Ueno N, Nonaka K, and Tateyama H. Flexible Pulse-Wave Sensors from Oriented Aluminum Nitride Nanocolumns. *Appl Phys Lett* (2003) 82:1977–9. doi:10.1063/1.1563728
  84. Dagdeviren C, Shi Y, Joe P, Ghaffari R, Balooch G, Usgaonkar K, et al. Conformal Piezoelectric Systems for Clinical and Experimental Characterization of Soft Tissue Biomechanics. *Nat Mater* (2015) 14:728–36. doi:10.1038/nmat4289
  85. Jung J, Lee W, Kang W, Shin E, Ryu J, and Choi H. Review of Piezoelectric Micromachined Ultrasonic Transducers and Their Applications. *J Micromech Microeng* (2017) 27:113001. doi:10.1088/1361-6439/aa851b
  86. Wang Z, Xue Q-T, Chen Y-Q, Shu Y, Tian H, and Yang YA. Flexible Ultrasonic Transducer Array with Micro-Machined Bulk PZT. *Sensors* (2015) 15:2538–47. doi:10.3390/s150202538
  87. Furukawa T, Ishida K, and Fukada E. Piezoelectric Properties in the Composite Systems of Polymers and PZT Ceramics. *J Appl Phys* (1979) 50:4904–12. doi:10.1063/1.325592
  88. Capsal J-F, Dantras E, Dandurand J, and Lacabanne C. Dielectric Relaxations and Ferroelectric Behaviour of Even-Odd Polyamide PA 6,9. *Polymer* (2010) 51:4606–10. doi:10.1016/j.polymer.2010.07.040

89. Hattori T, Takahashi Y, Iijima M, and Fukada E. Piezoelectric and Ferroelectric Properties of Polyurea-5 Thin Films Prepared by Vapor Deposition Polymerization. *J Appl Phys* (1996) 79:1713–21. doi:10.1063/1.360959
90. Mahale BP, Gangal SA, and Bodas DS. PVdF Based Micro Actuator. In: Proceedings of the 1st International Symposium on Physics and Technology of Sensors (ISPTS-1); 2012 Mar 7–10; Pune, India (2012). p. 59–62. doi:10.1109/ISPTS.2012.6260878
91. Pérez R, Král M, and Bleuler H. Study of Polyvinylidene Fluoride (PVDF) Based Bimorph Actuators for Laser Scanning Actuation at kHz Frequency Range. *Sensors Actuators A: Phys* (2012) 183:84–94. doi:10.1016/j.sna.2012.05.019
92. Capsal J-F, Lallart M, Galineau J, Cottinet P-J, Sebald G, and Guyomar D. Evaluation of Macroscopic Polarization and Actuation Abilities of Electrostrictive Dipolar Polymers Using the Microscopic Debye/Langevin Formalism. *J Phys D: Appl Phys* (2012) 45:205401. doi:10.1088/0022-3727/45/20/205401
93. Lallart M, Capsal J-F, Sebald G, Cottinet P-J, and Guyomar D. Converse Electrostrictive Effect in Dielectric Polymers. *Sens Actuators B: Chem* (2014) 190:259–64. doi:10.1016/j.snb.2013.08.028
94. Della Schiava N, Le M-Q, Galineau J, Domingues Dos Santos F, Cottinet P-J, and Capsal J-F. Influence of Plasticizers on the Electromechanical Behavior of a P(VDF-TrFE-CTFE) Terpolymer: Toward a High Performance of Electrostrictive Blends. *J Polym Sci B: Polym Phys* (2017) 55:355–69. doi:10.1002/polb.24280
95. Capsal J-F, Galineau J, Lallart M, Cottinet P-J, and Guyomar D. Plasticized Relaxor Ferroelectric Terpolymer: Toward Giant Electrostriction, High Mechanical Energy and Low Electric Field Actuators. *Sens Actuators A: Phys* (2014) 207:25–31. doi:10.1016/j.sna.2013.12.008
96. Xu T-B, and Su J. Development, Characterization, and Theoretical Evaluation of Electroactive Polymer-Based Micropump Diaphragm. *Sens Actuators A: Phys* (2005) 121:267–74. doi:10.1016/j.sna.2005.01.020
97. Pelrine R, Kornbluh R, Pei Q, and Joseph J. High-Speed Electrically Actuated Elastomers with Strain Greater Than 100%. *Science* (2000) 287:836–9. doi:10.1126/science.287.5454.836
98. Carpi F, De Rossi D, Kornbluh R, Pelrine RE, and Sommer-Larsen P. *Dielectric Elastomers as Electromechanical Transducers*. Elsevier Science (2008).
99. Vogan J, Wingert A, Plante J-S, Dubowsky S, Hafez M, Kacher D, and Jolesz F. Manipulation in MRI Devices Using Electrostrictive Polymer Actuators: With an Application to Reconfigurable Imaging Coils. In: Proceedings of the 2004 International Conference on Robotics & Automation New Orleans; 2004 Apr 26–May 1; LA, USA (2004). p. 2498–504. doi:10.1109/ROBOT.2004.1307436
100. Yuan X, Changgeng S, Yan G, and Zhenghong Z. Application Review of Dielectric Electroactive Polymers (DEAPs) and Piezoelectric Materials for Vibration Energy Harvesting. *J Phys Conf Ser* (2016) 744:012077. doi:10.1088/1742-6596/744/1/012077
101. Plante J-S, Tadakuma K, DeVita LM, Kacher DF, Roebuck JR, DiMaio SP, et al. An MRI-Compatible Needle Manipulator Concept Based on Elastically Averaged Dielectric Elastomer Actuators for Prostate Cancer Treatment: An Accuracy and MR-Compatibility Evaluation in Phantoms. *J Med Devices* (2009) 3:031005. doi:10.1115/1.3191729
102. McGarry MDJ, Van Houten EEW, Perrinez PR, Pattison AJ, Weaver JB, and Paulsen KD. An Octahedral Shear Strain-Based Measure of SNR for 3D MR Elastography. *Phys Med Biol* (2011) 56:N153–N164. doi:10.1088/0031-9155/56/13/N02
103. Yue JL, Tardieu M, Julea F, Boucneau T, Sinkus R, Pellot-Barakat C, et al. Acquisition and Reconstruction Conditions In Silico for Accurate and Precise Magnetic Resonance Elastography. *Phys Med Biol* (2017) 62: 8655–70. doi:10.1088/1361-6560/aa9164
104. Papazoglou S, Hamhaber U, Braun J, and Sack I. Algebraic Helmholtz Inversion in Planar Magnetic Resonance Elastography. *Phys Med Biol* (2008) 53:3147–58. doi:10.1088/0031-9155/53/12/005
105. Bigot M, Chauveau F, Amaz C, Sinkus R, Beuf O, and Lambert SA. The Apparent Mechanical Effect of Isolated Amyloid- $\beta$  and  $\alpha$ -synuclein Aggregates Revealed by Multi-frequency MRE. *NMR Biomed* (2020) 33:33. doi:10.1002/nbm.4174
106. Ronot M, Lambert SA, Wagner M, Garteiser P, Doblas S, Albuquerque M, et al. Viscoelastic Parameters for Quantifying Liver Fibrosis: Three-Dimensional Multifrequency MR Elastography Study on Thin Liver Rat Slices. *PLoS ONE* (2014) 9:e94679. doi:10.1371/journal.pone.0094679
107. Troelstra M, Polcaro A, Worsley P, Schneider T, Runge J, and Sinkus R. High-resolution One-Dimensional Shear Wave MR Elastography at 78 Microns: Initial Results in Skin Imaging *In Vivo*. In: Proceedings of the 2019 ISMRM Annual Meeting Montreal; 2019 May 11–16; QC, Canada (2019).
108. Bensamoun SF, Ringleb SI, Littrell L, Chen Q, Brennan M, Ehman RL, et al. Determination of Thigh Muscle Stiffness Using Magnetic Resonance Elastography. *J Magn Reson Imaging* (2006) 23:242–7. doi:10.1002/jmri.20487
109. Svensson SF, De Arcos J, Darwish OI, Fraser-Green J, Storås TH, Holm S, et al. Robustness of MR Elastography in the Healthy Brain: Repeatability, Reliability, and Effect of Different Reconstruction Methods. *J Magn Reson Imaging* (2021) 53:1510–21. doi:10.1002/jmri.27475
110. Carpi F, Khanicheh A, Mavroidis C, and De Rossi D. MRI Compatibility of Silicone-Made Contractile Dielectric Elastomer Actuators. *Ieee/asme Trans Mechatron* (2008) 13:370–4. doi:10.1109/TMECH.2008.924121
111. Benslimane MY, Kiil H-E, and Tryson MJ. Dielectric Electro-Active Polymer Push Actuators: Performance and Challenges. *Polym Int* (2010) 59:415–21. doi:10.1002/pi.2768
112. Tryson MJ, Sarban R, and Lorenzen KP. The Dynamic Properties of Tubular DEAP Actuators. In: Y Bar-Cohen, editor. Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering; 2010 Mar 7–11; San Diego, California, USA (2010). doi:10.1117/12.847297

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Gnanago, Capsal, Gerdes, Lombard, Semet, Cottinet, Cabrera and Lambert. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.