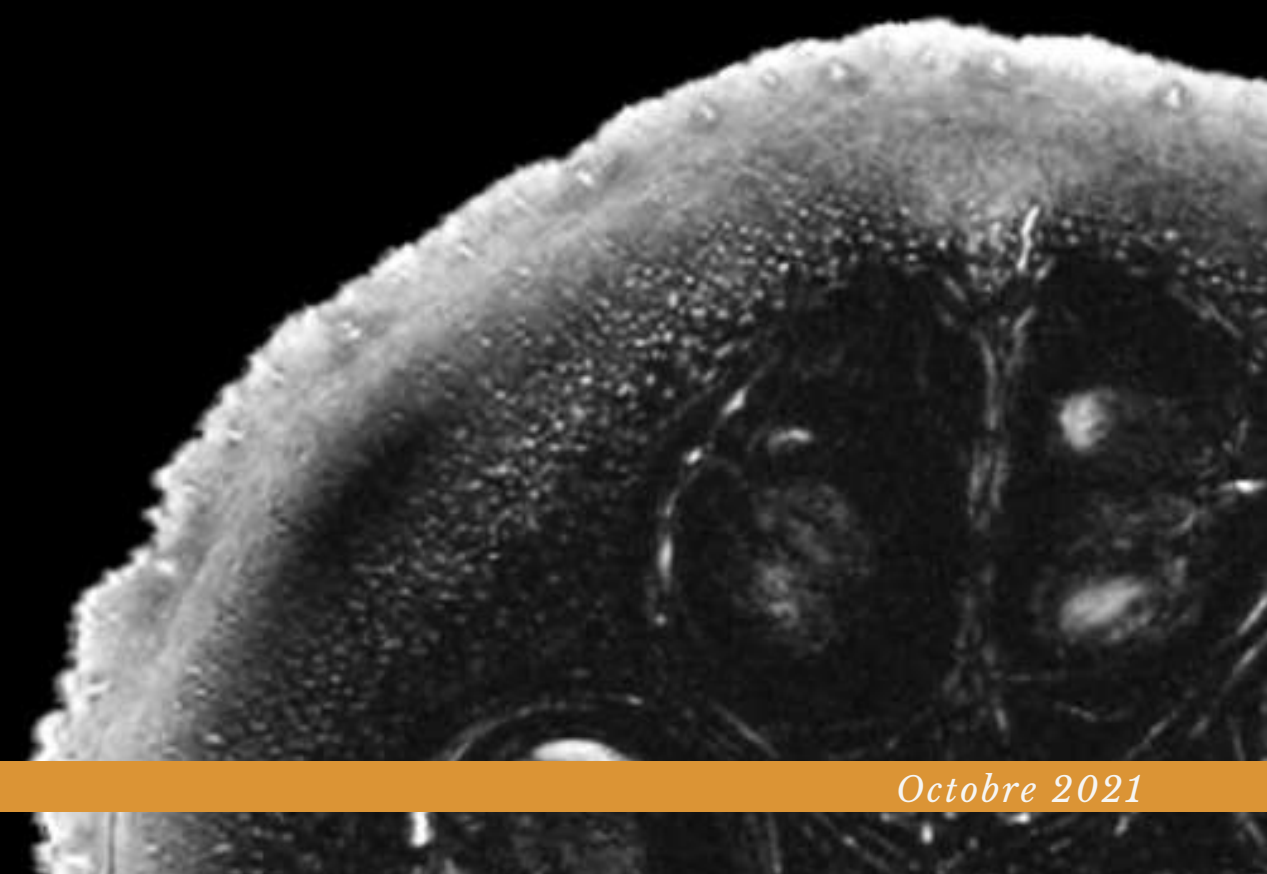
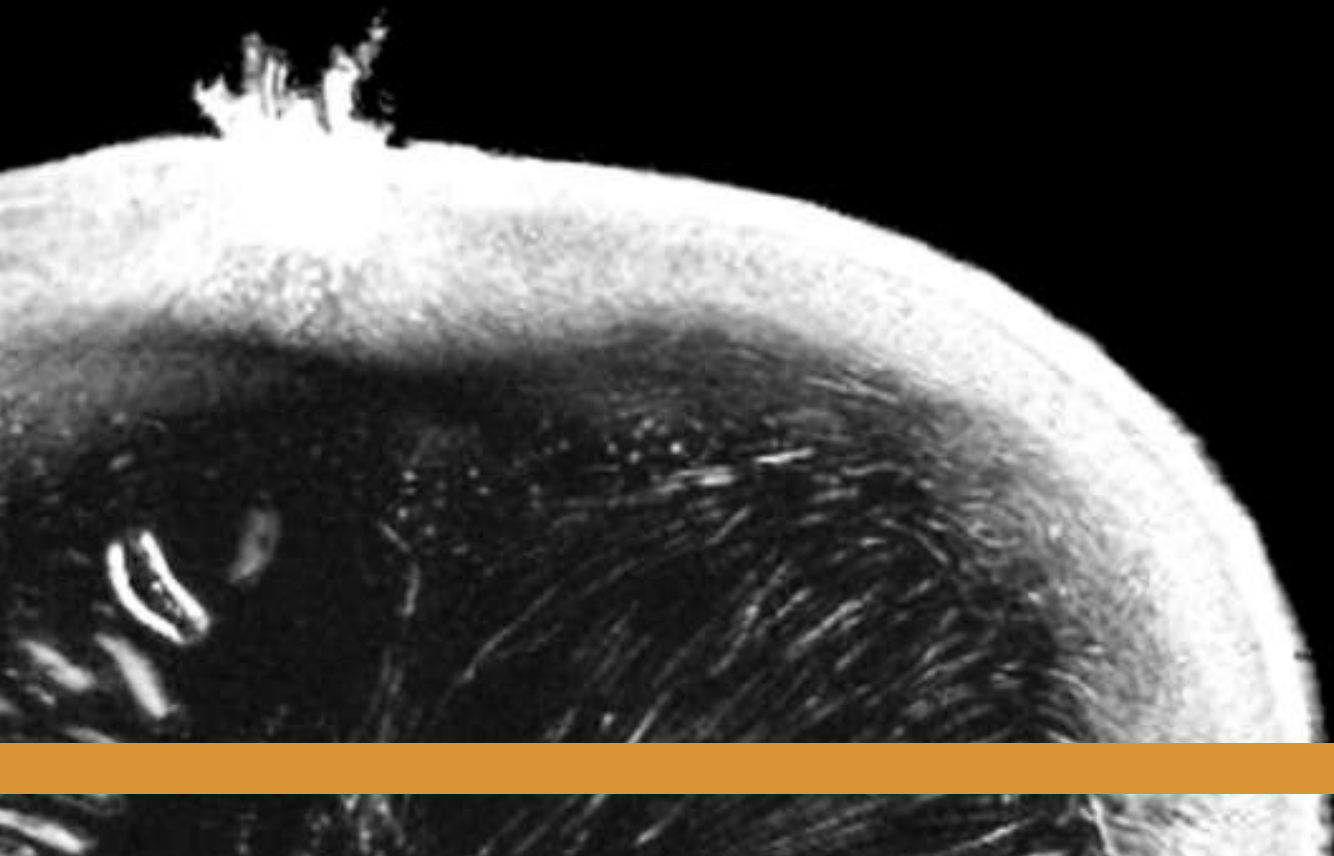
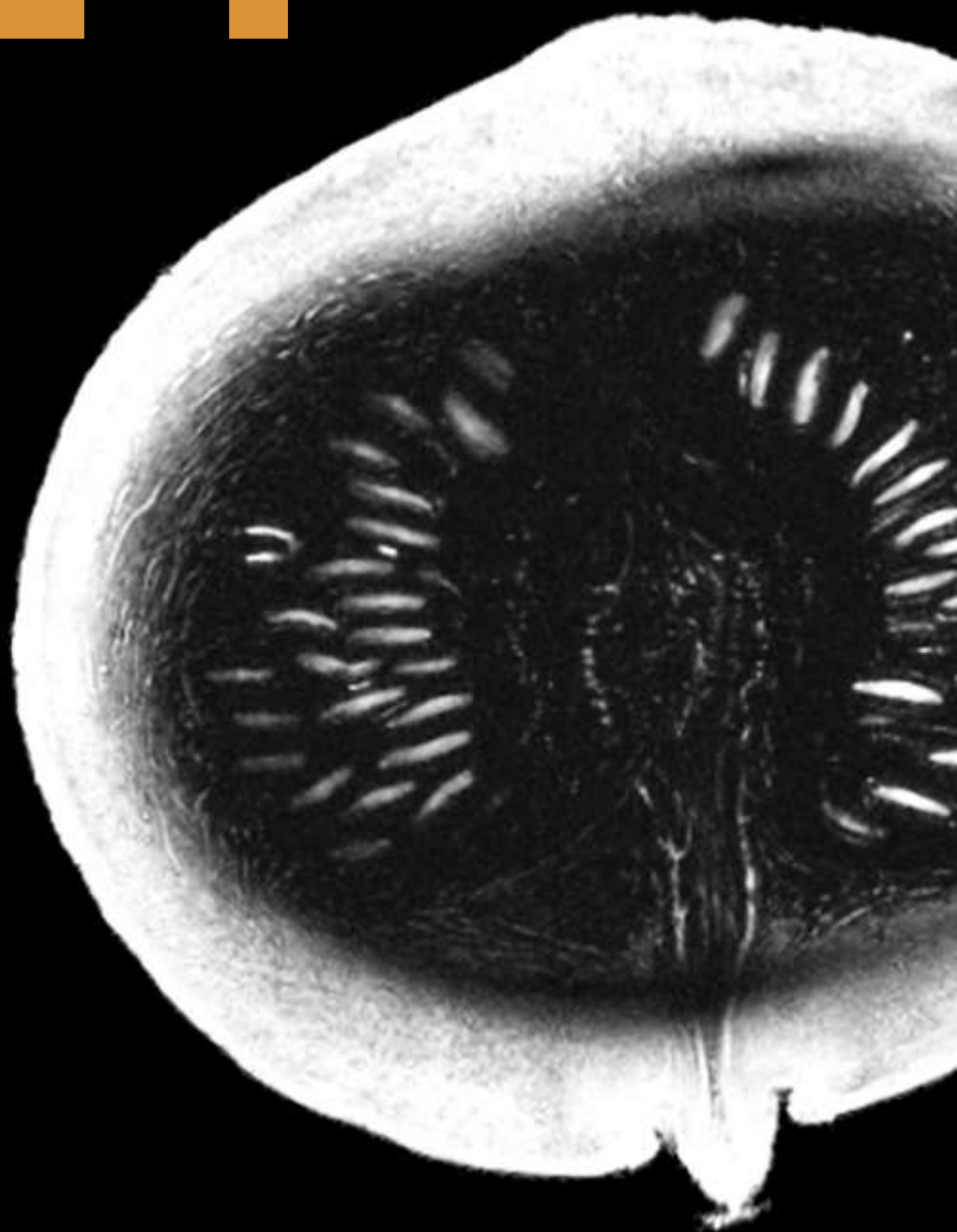


PROJET

ISEULT



Octobre 2021

PREMIÈRES IMAGES DE L'IRM POUR L'HUMAIN
LE PLUS PUISSANT AU MONDE

cea

Images du programme réalisées à partir de l'IRM 11,7 T du projet Iseult - Résolution de 400 microns ©

CONTACTS PRESSE

CAMILLE DECROIX
camille.decroix@cea.fr
06.63.68.52.83

TULINE LAESER
tuline.laeser@cea.fr
06.12.04.40.22

SOMMAIRE



PROJET ISEULT : L'IRM 11,7 T POUR L'HUMAIN LE PLUS PUISSANT DU MONDE	3
EN CHIFFRES L'AIMANT DU PROJET ISEULT	5
ISEULT, UNE GRANDE AVENTURE FRANCO-ALLEMANDE, BIENTÔT INTERNATIONALE	6
L'ESSENTIEL SUR L'IRM	7
CONCEPTION D'UN DISPOSITIF HORS NORME : LES SOLUTIONS TECHNOLOGIQUES RETENUES	8
LES ENJEUX DE L'IMAGERIE CÉRÉBRALE HAUTE RÉOLUTION	13

PROJET ISEULT : L'IRM 11,7 T POUR L'HUMAIN LE PLUS PUISSANT DU MONDE



Unique au monde, le projet Iseult, initié et porté par le CEA, vise au développement d'un IRM à très haut champ, exclusivement destiné à la recherche de pointe en imagerie cérébrale, pour l'exploration du cerveau à très hautes résolutions spatiale et temporelle.

L'aventure démarre au centre CEA de Paris-Saclay dès 2000, avec le projet de construction du centre de recherche pour l'innovation en imagerie cérébrale du CEA, NeuroSpin. L'objectif était de réunir au sein d'un lieu unique neuroscientifiques, physiciens, mathématiciens et médecins pour développer les outils et les modèles permettant de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau normal et pathologique. NeuroSpin devait accueillir dans les différentes arches de son bâtiment, des scanners IRM à champ magnétique intense, destinés à l'exploration du cerveau humain. Avec comme but ultime, l'accueil d'un IRM à très haut champ capable de repousser les limites de l'exploration du cerveau.



*NeuroSpin - arrivée de l'aimant
©P. Dumas / CEA*

Après plusieurs refus de spécialistes convaincus de l'infaisabilité de la fabrication d'un IRM -et plus particulièrement d'un aimant- de ce type, **les chercheurs de Neurospin ont fait appel à leurs collègues physiciens et ingénieurs du CEA-Irfu.** Ces derniers avaient déjà à leur actif la conception d'aimants de Tokamak et des aimants des détecteurs du CERN, ayant permis de découvrir le boson de Higgs. En adaptant certains concepts, en développant des innovations technologiques, ils conçoivent un aimant de 132 tonnes, de 5 m de long et autant de diamètre dont le champ magnétique atteint 11,7 T. C'est un record mondial dans le domaine de l'IRM pour ce volume, et un record absolu avec le type de matériau supraconducteur utilisé.

La fabrication débute en 2010 dans l'usine d'Alstom – devenu GE – à Belfort, en collaboration étroite entre les équipes techniques d'Alstom et du CEA-Irfu. Elle demande six ans. Quatre ans supplémentaires ont été nécessaires pour les travaux d'installation et de tests, avant la mise en service opérationnelle en juillet 2021. Nouvelle étape franchie en septembre 2021 : les premières images produites viennent couronner 20 années de R&D et ont valeur de preuve de concept. **L'aimant est devenu IRM.**



*L'IRM 11,7 T du projet Iseult à Neurospin au CEA-Paris-Saclay
©Francis Rhodes / CEA*

Avec cet aimant hors norme, son dispositif de blindage et son système cryogénique associés (voir p.8), ce projet constitue une vraie prouesse technologique, fruit d'une riche collaboration franco-allemande qui a fédéré près de 200 personnes, et du transfert de développements technologiques innovants, dans le domaine de la physique des particules, à la recherche médicale - transfert permis par la transversalité des activités du CEA

Outre les défis technologiques qu'il représente, cet IRM à très haut champ est une promesse d'avancées majeures pour les neurosciences et la recherche médicale (voir p. 13). Celui-ci permettra d'obtenir des images du cerveau humain 10 fois plus précises qu'avec les IRM que l'on trouve actuellement dans les hôpitaux, dont le champ magnétique est au maximum de 3 T. En effet, le gain en résolution et en contraste des images obtenues par IRM est un atout essentiel pour mieux observer et donc mieux comprendre le fonctionnement du cerveau et ses dysfonctionnements.



*Images du potimarron réalisées à partir de l'IRM 11,7 T du projet Iseult -
Résolution de 400 microns ©CEA*

EN CHIFFRES, L'AIMANT DU PROJET ISEULT

- 11,7 teslas, son champ magnétique (1,5 et 3 T pour les IRM en service dans les hôpitaux)
- 132 tonnes, 5 mètres de long, 5 mètres de diamètre
- 182 km de fils supraconducteurs
- 1 500 ampères circulant dans la bobine
- - 271,35 °C (1,8 K)
- 90 cm d'ouverture centrale pour permettre les études sur un corp humain entier
- 5 heures pour une montée en courant (plusieurs jours pour les IRM que l'on trouve dans les hôpitaux)

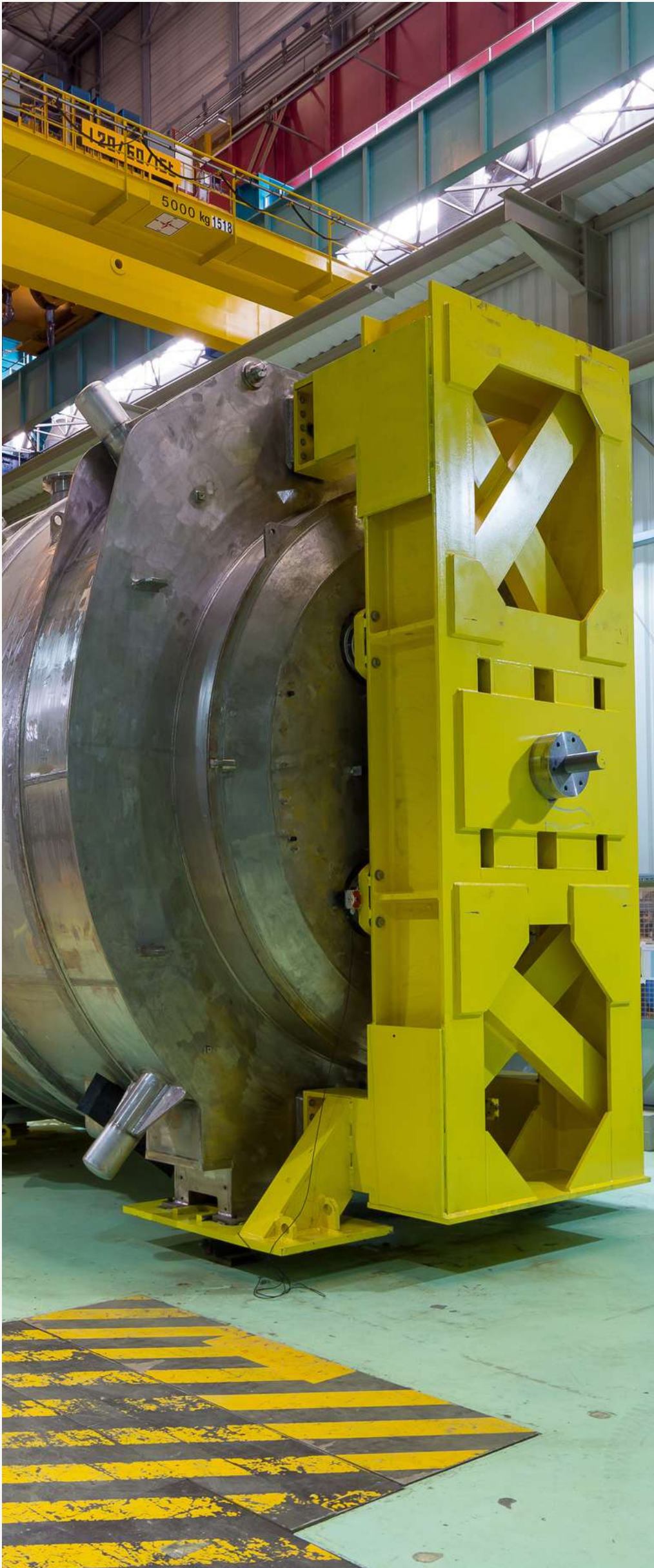
PROJET ISEULT : DE L'ÉTUDE DE FAISABILITÉ AUX PREMIÈRES IMAGES

2004	Fin de l'étude de faisabilité
2005	Projet franco-allemand signé par le président Chirac et le chancelier Schröder
2007-2010	R&D et qualifications de l'aimant
2010	Plans de détails et contrats industriels de fabrication + R&D outils et procédés d'assemblage à Alstom (Belfort)
2017	Arrivée de l'aimant au centre CEA de Paris-Saclay et installation dans l'arche
2018	14 semaines pour passer de la température ambiante à sa température nominale (- 271,35 °C, soit 1,8 K)
2019	Montée en champ et 11,7 T atteints en 24 heures
MARS 2021	L'aimant fête ses 2 ans à 1,8 K
JUILLET 2021	Premier signal
SEPTEMBRE 2021	Acquisition des premières images sur un potimarron : l'aimant se transforme en IRM.



ISEULT, UNE GRANDE AVENTURE FRANCO-ALLEMANDE, BIENTÔT INTERNATIONALE

Initié et piloté par le CEA, le projet Iseult/Inumac fédère plus de 200 personnes et s'intègre dans une coopération franco-allemande initiée en 2006. Il résulte d'une collaboration entre des partenaires industriels (Siemens Healthineers, Bruker Biospin, Alstom – intégré à General Electric depuis – et Guerbet) et des partenaires académiques (le CEA et l'Université de Freiburg). Il bénéficie d'un soutien financier partiel d'agences publiques (Bpifrance, le Ministère fédéral allemand de l'Éducation et de la Recherche).



Départ de l'aimant du projet Iseult de Belfort
©P. Dumas / CEA

- **General Electric** a été en charge de la fabrication de l'aimant. Pour ce faire, GE a conçu et réalisé des outils spécifiques à cette fabrication, a défini les séquences et les instructions de la réalisation et mis en place des procédés de contrôles tout au long du projet. GE a également travaillé de concert avec le CEA sur l'optimisation du design lors de la réalisation de l'aimant. GE a apporté en particulier son savoir-faire et expertise concernant :
 - le roulage et la polymérisation des doubles-galettes de la bobine principale ;
 - le roulage et l'imprégnation sous vide et pression des bobines de blindage ;
 - les opérations de soudage de la masse froide, de l'écran thermique et de l'enceinte à vide ;
 - la manutention de composants encombrants et lourds ;
 - ainsi que les nombreuses opérations de contrôles électriques et d'étanchéité.
- **Guerbet**, fabricant français d'agents de contraste utilisés en imagerie médicale, s'est appuyé sur ce centre d'exception qu'est NeuroSpin pour identifier plusieurs concepts d'agents de contraste et les évaluer en utilisant la plateforme d'IRM à très hauts champs magnétiques. Les résultats de ces évaluations ont été utilisés par Guerbet pour confirmer la sélection de la molécule à plus fort potentiel d'application chez l'homme (P03277), un agent de contraste à très haute relaxivité qui permet de visualiser des métastases cérébrales de très petite taille. Le P03277 est actuellement en phase clinique IIb.
- Les physiciens du CEA et les équipes **Siemens Healthineers** ont travaillé ensemble pour installer les composants complémentaires du système d'imagerie par résonance magnétique (gradients, chaîne de radiofréquence, capot, table...) et procéder à tous les réglages nécessaires à l'obtention des premières images. Siemens Healthineers accompagne la prise en main de l'équipement et de la console d'imagerie par résonance magnétique, qui contrôle l'ensemble du système.
- **Bpifrance** a financé en 2008 les deux partenaires français, le CEA et Guerbet, dans le cadre du projet Iseult pour un engagement de 54 M€.
- La contribution du groupe de l'**Université de Freiburg** a porté sur le développement de nouvelles technologies et méthodes pour l'IRM à ultra haut champ incluant de nouvelles technologies pour le codage spatial du signal IRM, la correction prospective en temps réel de mouvements ainsi que de nouvelles méthodes pour l'imagerie fonctionnelle ultra-rapide. Ce projet qui s'est étendu de 2006 à 2012 a été une grande réussite et a mené à de nombreux projets de suivi (y compris deux subventions du *European Research Council* - ERC).

PERSPECTIVES

D'un point de vue technologique : les travaux effectués dans le cadre du projet Iseult ont pour perspective le transfert des technologies vers d'autres scanners IRM innovants, aussi bien à champ supérieur qu'inférieur. Ainsi, des équipes américaines et européennes envisagent la conception et la fabrication de prototypes d'aimants IRM pour l'homme opérant à 14 T, voire 20 T, pour lequel les spécifications et développements de l'aimant de NeuroSpin servent déjà de bases de référence.

Du point de vue des applications : le CEA encourage l'ouverture de ses grandes infrastructures de recherche. Ainsi, dans le domaine de la santé et des sciences du vivant, la plateforme de recherche en imagerie cérébrale, NeuroSpin, qui héberge sur le site CEA-Paris Saclay le scanner IRM du projet Iseult aux côtés d'autres équipements de pointe dédiés à l'imagerie cérébrale, a pour vocation de donner accès aux instruments uniques qui s'y trouvent à un grand nombre d'équipes internationales, sur un mode collaboratif ou un mode plateforme. NeuroSpin entretient déjà de nombreuses collaborations, notamment avec des universités européennes, américaines et asiatiques. L'ouverture aux équipes extérieures, pour des projets méthodologiques ou applicatifs, se fera bien sûr progressivement en fonction de l'état d'avancement du scanner et de l'obtention des autorisations réglementaires.

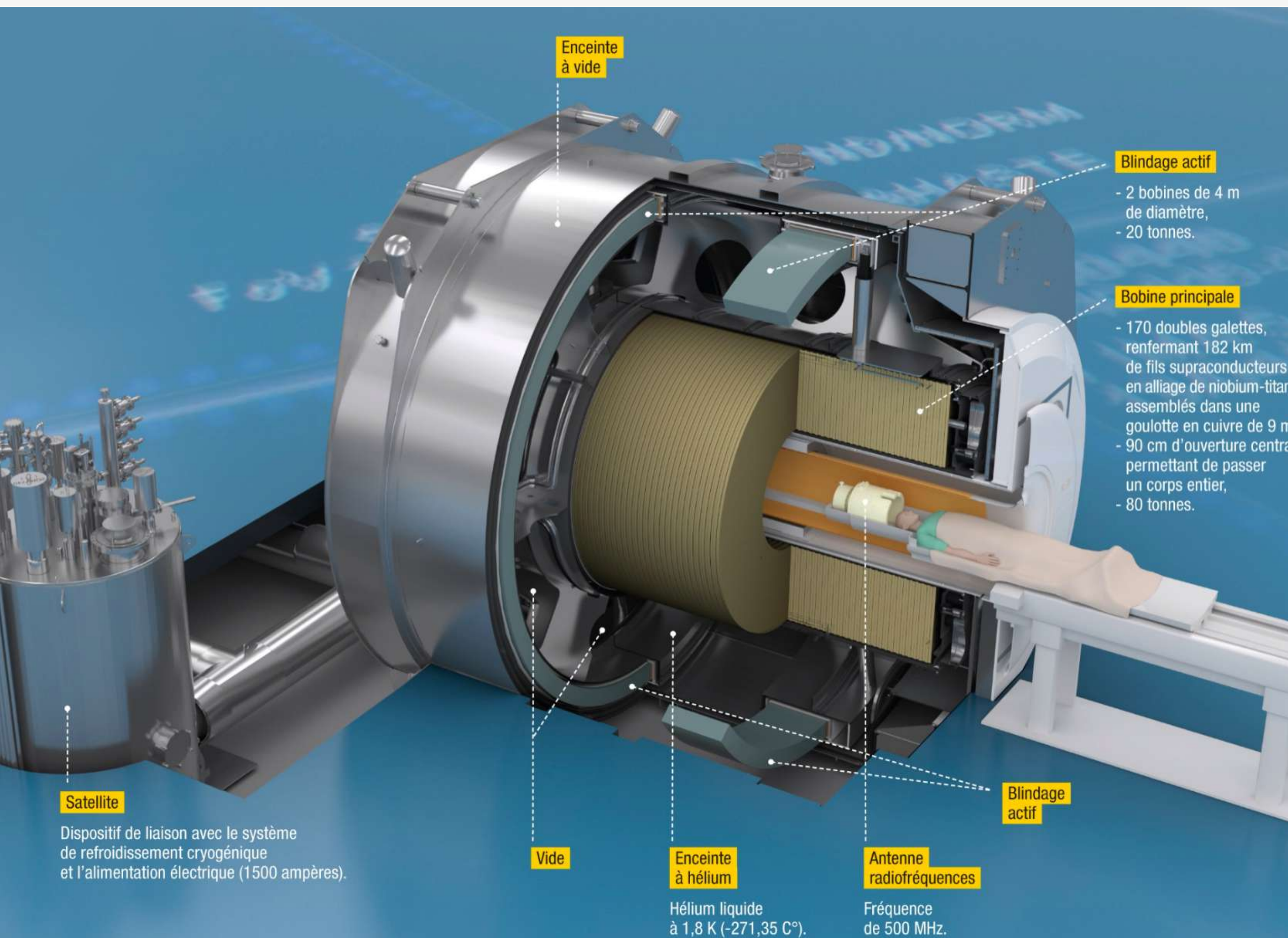
L'ESSENTIEL SUR L'IRM

SON FONCTIONNEMENT

Réalisation d'une image des tissus mous, comme le cerveau, à partir des propriétés magnétiques (spin) des noyaux d'hydrogène présents dans les molécules des tissus biologiques. Technique : un aimant génère un champ magnétique et une antenne émet des ondes radio de fréquences variées, sous forme d'impulsions très brèves, pour modifier l'orientation du spin. À la fin de chaque impulsion, celui-ci retourne à sa position initiale en émettant une onde réceptionnée par l'antenne. La mesure de cette onde (notamment sa durée) renseigne sur la nature des tissus et des molécules auxquels les noyaux d'hydrogène sont liés. À noter : plus le champ magnétique est intense, plus les images sont précises (meilleure résolution spatiale et/ou temporelle).

Un aimant supraconducteur pour un champ magnétique

Production d'un champ magnétique intense par une bobine principale constituée de matériaux supraconducteurs. Soumis à des températures proches du zéro absolu (1,8 K ou - 271,35 C°) grâce à l'hélium liquide, ceux-ci perdent leur résistivité, ce qui permet de créer des électro-aimants au champ magnétique plus puissant. L'ensemble du système est contenu dans une enceinte à vide qui l'isole des apports thermiques avec l'extérieur. Il est également doté d'équipements sophistiqués et fiables pour dissiper la chaleur en toute sécurité en cas d'incident de fonctionnement.



CONCEPTION D'UN DISPOSITIF HORS NORME : LES SOLUTIONS TECHNOLOGIQUES RETENUES

Pour obtenir la qualité d'image souhaitée, les équipes du CEA ont dû concevoir un aimant IRM spécifique, capable de générer un champ magnétique de 11,7 T, stable dans le temps et homogène dans l'espace, et d'accueillir un patient en son sein, tout en s'appuyant sur un système d'analyse et de traitement de données qui reconstitueront des images à la précision jamais égalée sur l'Homme (de l'ordre de la centaine de microns).

Pour y parvenir, les ingénieurs-chercheurs du CEA, en étroite collaboration avec les neuroscientifiques, ont à la fois adapté des concepts existants et conçu des solutions technologiques nouvelles, qui ont donné lieu à 12 dépôts de brevets dont 6 portant sur l'aimant.



*NeuroSpin - Descente de l'aimant dans la caverne
©Francis Rhodes / CEA*

LE SECRET DU HAUT-CHAMP : LA SUPRACONDUCTIVITÉ

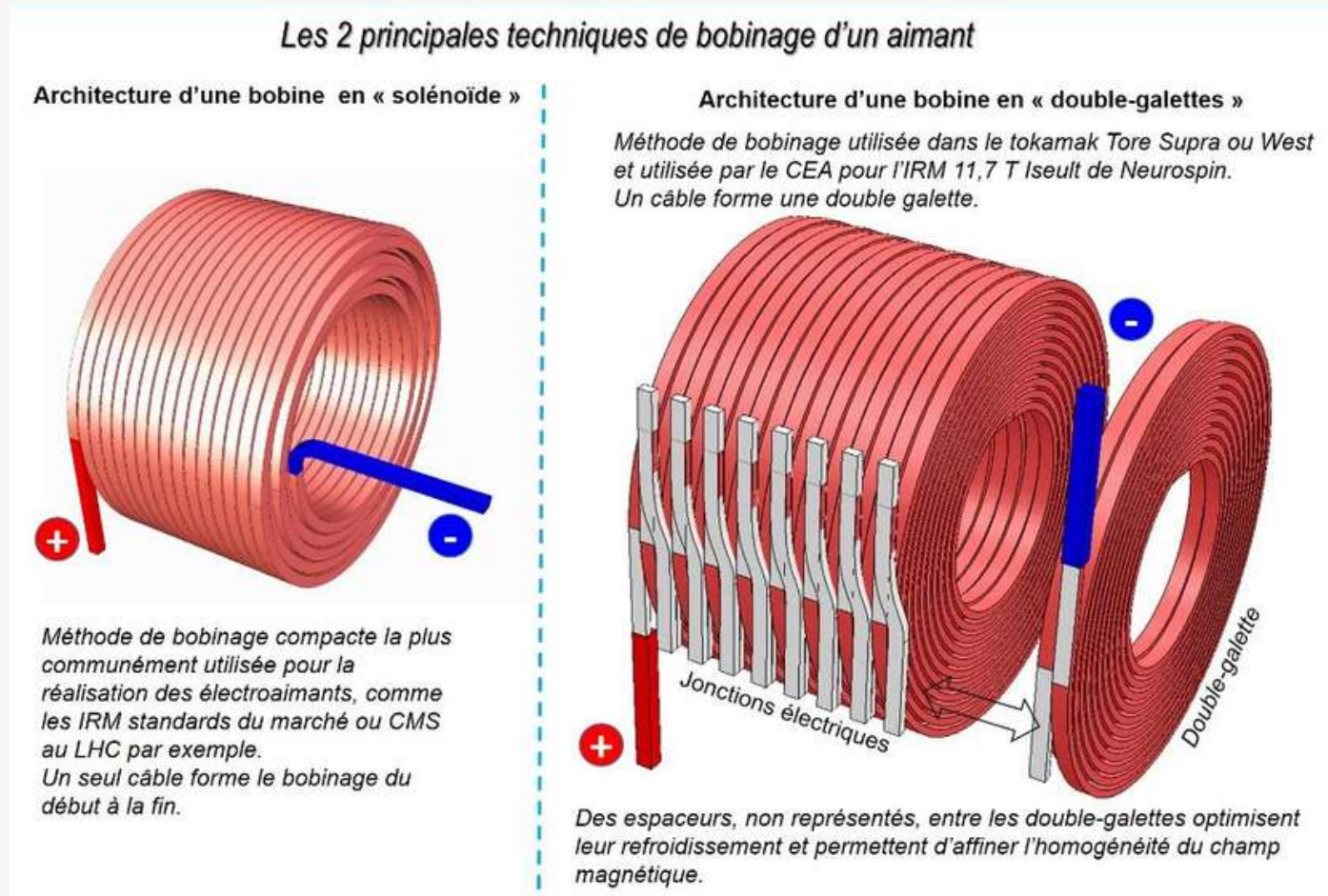
Seules les propriétés physiques de la supraconductivité permettent d'atteindre une intensité aussi élevée. Pour générer un champ magnétique de 11,7 T, les ingénieurs du CEA ont conçu une bobine où doit circuler un courant de 1 500 Ampères. Plusieurs années de R&D ont été nécessaires pour développer les solutions adaptées aux différents défis techniques posés par la complexité de cet aimant. Le Nobium-Titane (NbTi) a été choisi comme supraconducteur pour le câble électrique de 182 km constituant la bobine. C'est pour cette raison tout en gardant une marge de sécurité que le champ magnétique ne dépasse pas les 11,7 T (la limite ultime accessible du NbTi étant 12 T).

UN DIMENSIONNEMENT DE LA MACHINE RÉPONDANT AUX CONTRAINTES

Outre la gestion de l'intensité du champ, l'aimant devait comporter une ouverture centrale de **90 cm de diamètre**, pour accueillir une personne mais également pour prévenir d'un risque de « quench », c'est-à-dire le retour accidentel de l'aimant de l'état supraconducteur vers l'état résistif. Au cours d'un tel incident, l'énergie stockée dans l'aimant va être dissipée dans une résistance externe pour protéger l'aimant contre l'augmentation de température au cœur de l'aimant et les fortes contraintes mécaniques qui pourraient apparaître.

Par ailleurs, l'IRM exige un champ parfaitement homogène dans l'espace, stable dans le temps et confiné à l'intérieur de la salle d'examen. Ces contraintes ont fixé la taille de l'aimant à environ **5 m de longueur et de diamètre** pour un poids total de 132 tonnes.

UNE ARCHITECTURE INNOVANTE : UN JEU DE BOBINES



Le bobinage de l'aimant principal est basé sur **une structure innovante en « double-galette »** pour assurer son refroidissement dans des conditions optimales. La bobine principale compte 170 doubles galettes dont la position dans l'espace a été optimisée pour atteindre la très bonne homogénéité du champ magnétique requise et ainsi garantir la qualité des images IRM.

Les ingénieurs du CEA ont également dû mettre en place un système de bobinage qui génère un contre-champ magnétique afin de confiner le champ magnétique principal dans la salle d'examen. Ces bobines, dites de **blindage actif**, entourent l'aimant principal et permettent de limiter la zone d'exposition au champ à quelques mètres autour de l'IRM (seuil réglementaire : $5 \cdot 10^{-4}$ T aux abords de la salle d'examen).



Usine cryogénique à Neurospin
© F. Rhodes / CEA

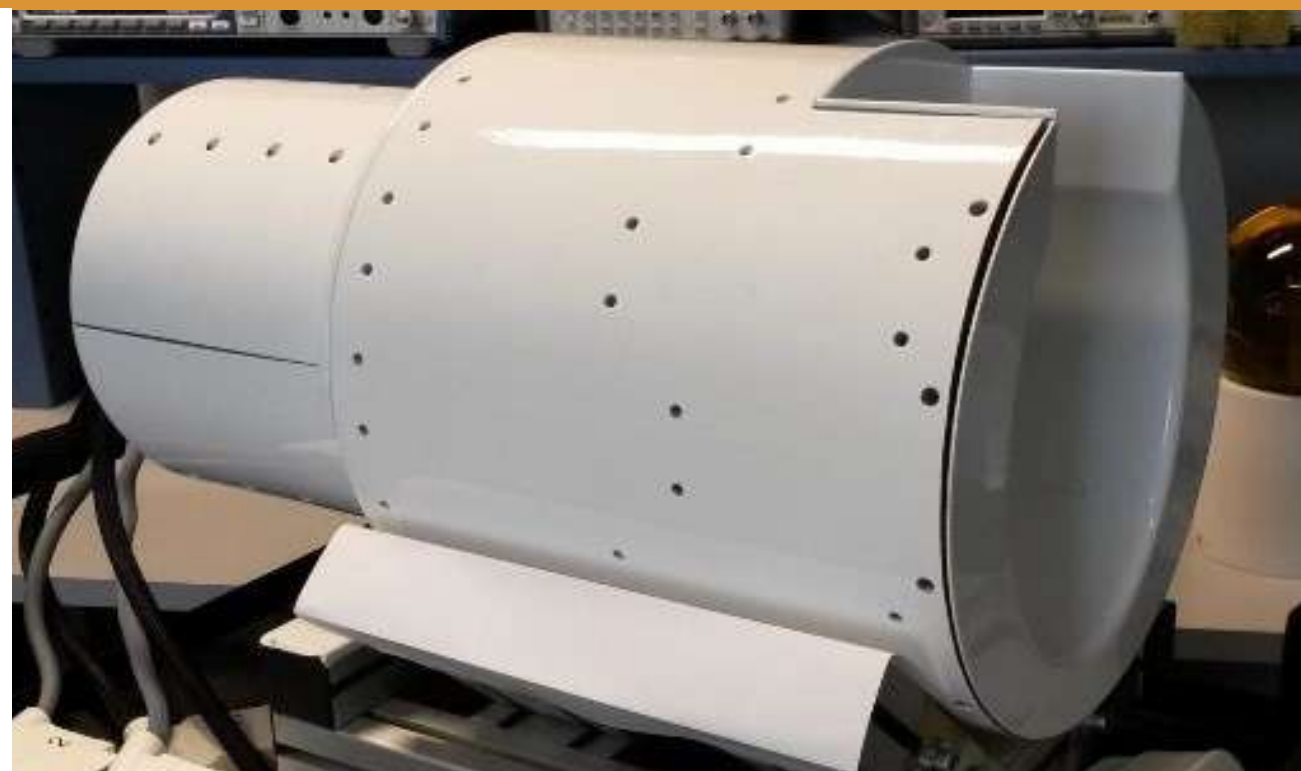
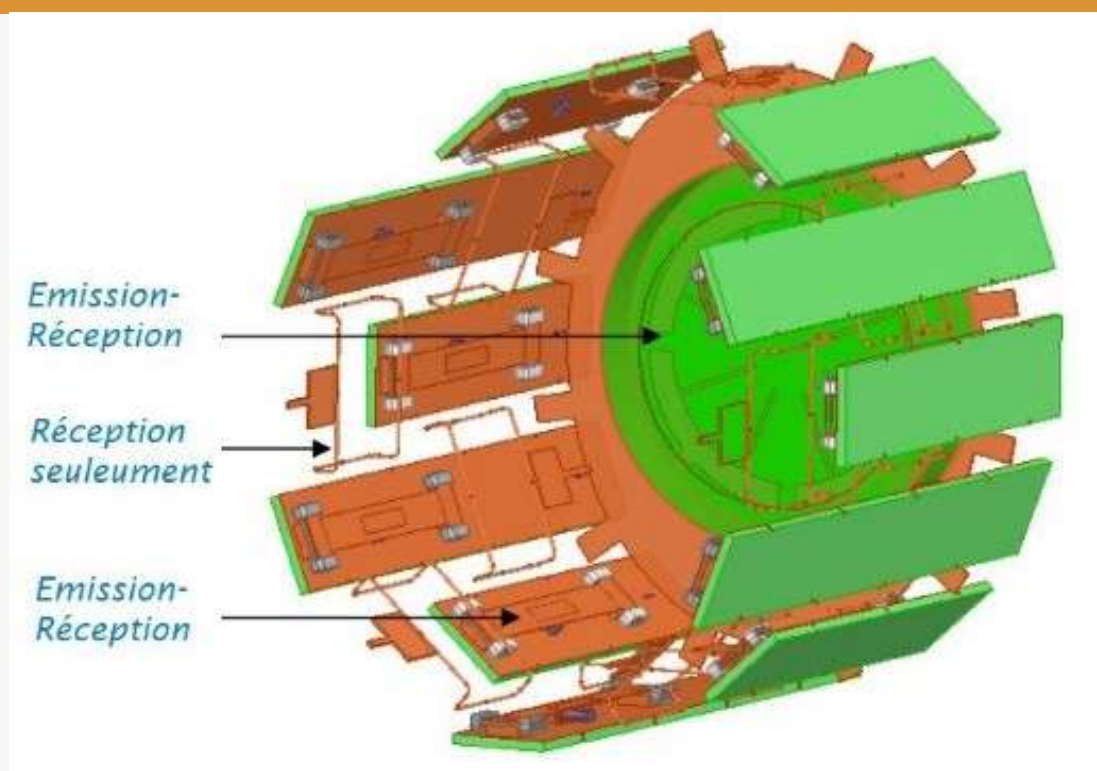
UNE USINE CRYOGÉNIQUE POUR REFROIDIR LE DISPOSITIF

L'utilisation de la supraconductivité implique que le matériau utilisé soit refroidi en continu à une température la plus proche possible du zéro absolu, pour permettre au courant de circuler sans frottement et sans échauffement. Si les IRMs standards fonctionnent à la température à laquelle l'hélium - leur « liquide de refroidissement » - est liquide (4,2 K), l'aimant du projet Iseult doit être refroidi à **1,8 K (- 271,35 °C)**, température à laquelle l'hélium est dans un état physique particulier, dit « superfluide ». Ce niveau de température permet d'atteindre les performances électriques ultimes du niobium-titane.

UN SYSTÈME ÉLECTRIQUE INÉDIT

Pour que le champ magnétique demeure stable dans le temps, il faut s'assurer que le courant électrique circulant ne varie pas. Or, le choix de structure en « double-galette » présente un désavantage : les soudures entre chaque galette sont la cause d'une légère perte électrique. Comme il y en a 170 au total, cela implique d'alimenter en permanence l'aimant par un générateur électrique externe, et d'équiper le circuit d'un limiteur de courant inédit (objet d'un dépôt de brevet) qui donne la très grande stabilité électrique requise pour cet aimant. C'est la première fois qu'un aimant, supraconducteur et aussi puissant, est doté d'un tel système électrique.

Les ingénieurs du CEA ont également équipé le système d'une résistance externe qui permet, en cas de problème, de décharger l'énergie emmagasinée dans la bobine de façon contrôlée et progressive, protégeant ainsi le patient et prévenant tout endommagement de la machine. Le courant étant ainsi dissipé à l'extérieur de l'enceinte de l'aimant, le risque d'échauffement du matériau supraconducteur et de l'aimant est maîtrisé.



Antenne spécifiquement développée pour Iseult. Les développements réalisés sont protégés par six brevets portant à la fois sur la nature des résonateurs et sur la manière de les associer, notamment pour réduire la diaphonie entre les résonateurs et pour produire un pilotage optimal des émetteurs à partir de 8 amplificateurs de puissance. © CEA Irfu

UNE ARCHITECTURE D'ANTENNE SPÉCIFIQUE

Pour fonctionner à un champ magnétique de 11,7 T, l'antenne placée autour de la tête du patient doit fonctionner à 500 MHz et générer un champ magnétique radiofréquence le plus uniforme possible.

Cependant, à cette fréquence, l'interaction entre l'onde émise et la matière organique rend l'excitation fortement non-uniforme, ce qui gêne les observations. Outre cette difficulté, il faut également limiter l'échauffement des tissus et le parasitage du signal collecté, ainsi que l'encombrement (la taille) de l'antenne.

Ces contraintes ont donc requis la mise au point d'une technologie spécifique par le CEA : une antenne hybride reposant sur un réseau de composants à la fois émetteurs et récepteurs (12 résonateurs), doublé d'un réseau uniquement récepteur (10 résonateurs), afin d'obtenir la meilleure sensibilité dans un volume minimal.

Les innovations développées portent sur les composants eux-mêmes mais aussi sur les interfaces entre les différents composants, permettant notamment de piloter 12 résonateurs à partir de 8 sources de signaux radiofréquence (transmission parallèle).

DE NOUVELLES TECHNIQUES D'ACQUISITION ET TRAITEMENT DES DONNÉES

Au-delà des innovations apportées à l'antenne en elle-même, il a également fallu concevoir des nouvelles techniques et outils informatiques pour reconstituer des images à partir des données collectées.

Ces techniques reposent sur un nombre élevé de composants émetteurs et une utilisation non conventionnelle des gradients de champ magnétique, éléments de structure positionnés entre le patient et l'aimant principal – qui sont par ailleurs indispensables à la reconstitution d'images à partir des données collectées. Cette configuration a également impliqué le développement de séquences et d'algorithmes spécifiques.

Autre difficulté liée au fait de travailler à la fréquence élevée de 500 MHz : l'énergie absorbée par le corps du patient augmente. Pour limiter ce phénomène et éviter l'échauffement du tissu cérébral, encore une fois la transmission parallèle répartit l'énergie disponible sur 8 sources de signaux radiofréquence et permet de compenser cette tendance. Une autre approche développée à NeuroSpin vise à réduire la quantité d'informations acquise pour reconstruire plus rapidement des images sans perte de qualité, grâce à des algorithmes mathématiques originaux conçus pour ces acquisitions parcimonieuses.

Enfin, la correction des mouvements physiologiques des patients (mouvements rigides, respiratoires et cardiaques) deviendra essentielle pour atteindre la très haute résolution visée. Des systèmes de correction de mouvement, à l'aide de petites sondes qui mesurent les variations du champ magnétique, ont été développés à l'Université de Zurich et la société Skope MRT et pourront être adaptés au futur IRM 11,7 T de NeuroSpin.

UNE EXIGENCE ABSOLUE : LA SÉCURITÉ

Le CEA a développé un système de haute disponibilité. Si les procédés sont connus et maîtrisés dans le secteur nucléaire au CEA, c'est la première fois que ce type de fonctionnement est mis en œuvre pour un aimant supraconducteur d'IRM. Tous les équipements critiques ont été doublés afin de permettre de fonctionner en cas de problème ou de maintenance. L'aimant est équipé contre les coupures électriques, les pannes du réseau informatique, et bénéficie d'une autonomie de son refroidissement de 7 jours même en cas de problème majeur sur l'usine cryogénique. La protection de l'aimant est assurée par un automate qui se base sur un système de vote entre les différentes acquisitions pour prendre une décision.

Depuis l'installation de tous les équipements auxiliaires autour et dans le trou central de l'aimant, le fonctionnement de l'aimant a été testé pour étudier l'influence de ces autres équipements et leurs interactions, même en cas d'arrêt d'urgence ou de panne. Les systèmes de protection électrique, les systèmes d'acquisition et d'instrumentation et le refroidissement de l'aimant ont été scrutés attentivement, en particulier pour évaluer l'impact des bobines de gradient qui génèrent par leur fonctionnement des pertes cryogéniques et des tensions électriques au cœur des bobinages. Le risque est de provoquer une décharge rapide de l'aimant, qui permet de protéger l'aimant en baissant le courant en quelques minutes sans aucun risque pour le patient, mais avec des conséquences importantes sur la cryogénie et un arrêt potentiel de plusieurs mois pour remettre en service l'installation.

DE L'INSTALLATION DE L'AIMANT À NEUROSPIN AUX PREMIÈRES IMAGES : DES ÉTAPES DE HAUTE PRÉCISION

- **Connecter l'aimant aux équipements auxiliaires déjà installés et testés.** Car en parallèle de la fabrication de l'aimant à Belfort, un intense travail a été mené à NeuroSpin pour installer l'usine cryogénique et l'ensemble des équipements auxiliaires nécessaires au fonctionnement de l'aimant. Les systèmes de contrôle-commande, les automates, les alimentations électriques, et tous les équipements cryogéniques avaient déjà été installés et testés individuellement. Après l'installation de l'aimant dans son arche en mai 2017, les équipes du CEA-Irfu ont œuvré pendant près de deux ans pour connecter l'aimant à tous ces équipements auxiliaires et préparer la première montée en champ magnétique de 11,7 T. A chaque étape, une batterie de tests sur les circuits de refroidissement, les circuits électriques et l'instrumentation devait être réalisée.
- **Atteindre une température homogène de 1,8 K.** L'aimant doit être refroidi à 1,8 K (- 271,35°C), température à laquelle l'hélium, son « liquide de refroidissement », est dans un état physique particulier, dit « superfluide ». À ce niveau de température, le conducteur qui compose l'aimant (alliage niobium-titane) n'oppose alors aucune résistance au courant électrique qu'il transporte, évitant ainsi toute dissipation du courant et tout échauffement : il est à l'état supraconducteur. Pour atteindre cette température, une « usine cryogénique » est nécessaire. Il aura fallu 14 semaines, 250000 litres d'azote liquide et 18500 litres d'hélium liquide pour sa première mise en froid. Cela fait maintenant plus de deux ans que l'aimant est à 1,8 K, sans interruption de service, ce qui représente un exploit majeur pour une installation aussi complexe. La performance est reconnue mondialement par plusieurs citations dans différentes revues scientifiques. En circuit quasi fermé, l'usine cryogénique fonctionne désormais avec seulement 7 500 litres d'hélium liquide.
- **Monter par palier pour atteindre 11,7 T.** Une fois le conducteur refroidi à sa température nominale, il a fallu ensuite injecter progressivement le courant dans l'aimant pour atteindre le champ magnétique prévu de 11,7 T. Cette « montée en puissance » s'est réalisée en plusieurs étapes, avec de nombreux essais électriques et magnétiques, ainsi que des tests des procédures d'arrêt d'urgence. En tout, 1 300 procédures prévues pour détecter l'apparition de défauts potentiels ont été testées. D'autres tests ont été effectués pour régler l'homogénéité spatiale ($11,72 \pm 0,00000293$ teslas) et temporelle, deux paramètres clés pour la qualité de l'image.
- **Tester l'influence des équipements annexes et leurs interactions.** Les systèmes de protection électrique, d'acquisition, d'instrumentation et de refroidissement de l'aimant ont été scrutés attentivement pour évaluer le risque de décharge rapide de l'aimant qui aurait des conséquences importantes sur la cryogénie et la mise en service de l'aimant.
- **Intégrer les équipements d'imagerie de Siemens Healthineers.** Avec un aimant pleinement opérationnel (l'aimant est disponible 24h/24), le relais a été passé aux experts de Siemens pour le transformer en appareil d'IRM à même de réaliser des images. De nombreux équipements ont été ajoutés : bobines de gradients, antennes radiofréquences, lit patient, habillage extérieur.



PERSPECTIVES

- 1 Dans les prochains mois, dernières vérifications des équipements d'imagerie et premiers tests de l'antenne développée spécifiquement dans le cadre du projet Iseult. Cette antenne est le fruit d'un important travail de R&D et a donné lieu à 6 dépôts de brevets.
- 2 Le projet européen Aroma va permettre la mise au point d'une méthodologie pour le fonctionnement optimal de cet IRM par le biais, notamment, de tests à plus bas champ sur volontaires sains et sur objet-test à 11,7T.
- 3 Après l'accord des autorités sanitaires, le nouvel IRM permettra de conduire des recherches à l'aide de volontaires.

LES ENJEUX DE L'IMAGERIE CÉRÉBRALE HAUTE RÉOLUTION

L'IRM à très haut champ du projet Iseult constitue une promesse d'avancées majeures pour les neurosciences et la recherche médicale. En effet, le gain en résolution des images obtenues par IRM est un atout essentiel pour observer le cerveau à des résolutions encore jamais atteintes in vivo et donc mieux comprendre sa structure et son fonctionnement. Tout le champ des neurosciences cognitives et cliniques bénéficiera d'une résolution et d'un contraste massivement augmentés. Voici quelques exemples d'applications possibles.



Représentation du gain en résolution en passant d'un IRM à 3T (gauche), 7 T (milieu) à 11,7 T (droite, IRM préclinique de NeuroSpin) à partir d'images acquises sur des coupes de cerveau ©CEA / J. Beaujoin

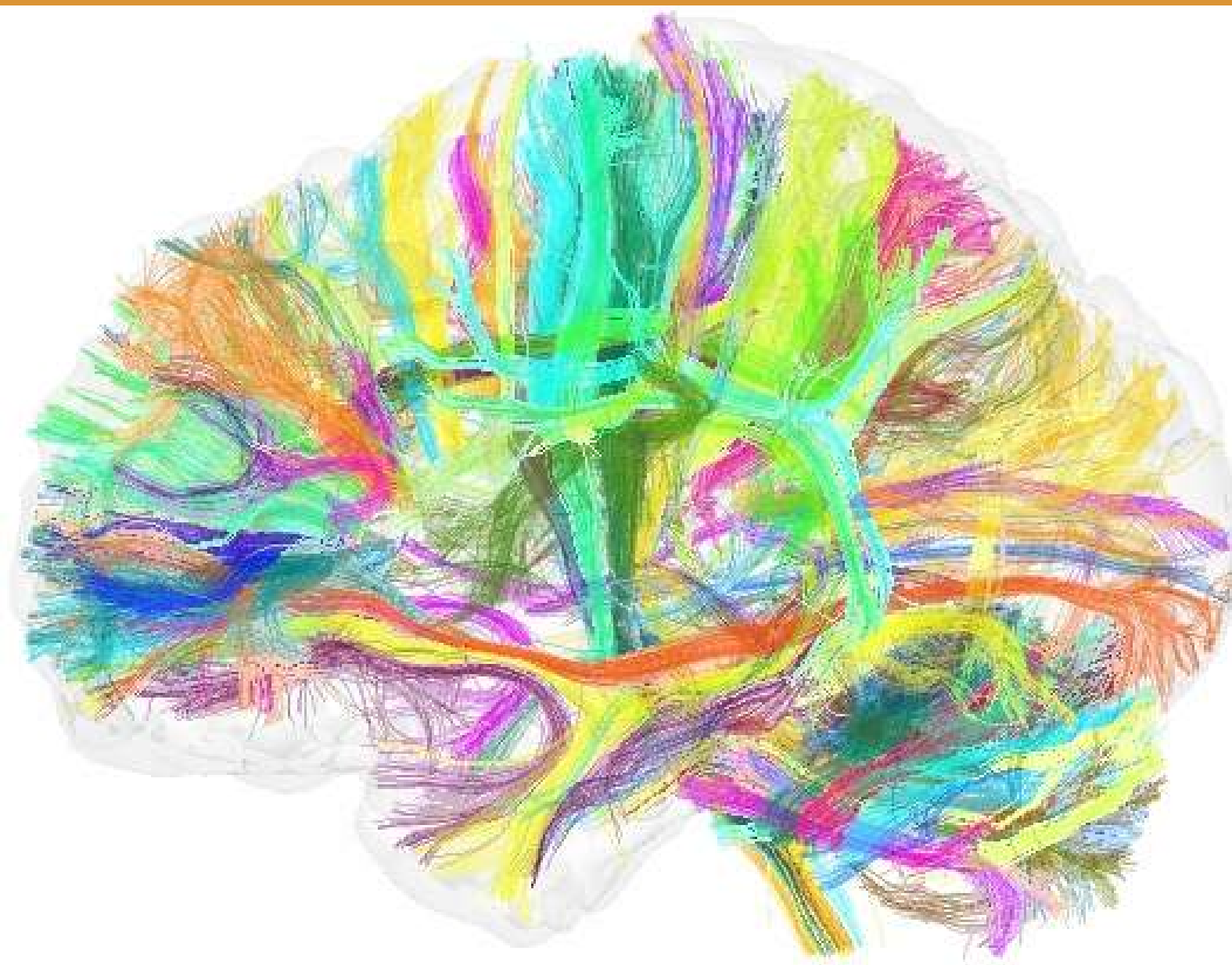
CARTOGRAPHIER IN VIVO LA CYTO-ARCHITECTURE DU CORTEX CÉRÉBRAL

Dès le XIX^{ème} siècle, les neuroanatomistes ont cherché à comprendre l'organisation du cortex cérébral à l'échelle cellulaire. Grâce à l'observation au microscope du cortex cérébral, de la taille des neurones, de leur forme et de leur densité, ils ont pu identifier quelques dizaines de régions distinctes à la surface du cortex, élaborant ainsi les premiers atlas cytoarchitectoniques (=architecture des cellules) du cortex cérébral. Pendant longtemps, l'hypothèse retenue était que ces aires corticales correspondaient à des fonctions cérébrales distinctes, sans confirmation fonctionnelle de cette hypothèse puisque ces atlas avaient été construits à partir de cerveaux humains post-mortem. En outre, la construction d'un atlas reposait sur trop peu de cerveaux pour capturer la variabilité des aires cytoarchitectoniques entre les individus.

On sait aujourd'hui que le couplage entre l'architecture cérébrale et la fonction n'est pas aussi simple, et que la frontière entre régions est variable d'un individu à l'autre. Les nouvelles approches d'imagerie anatomique et fonctionnelle in vivo sont une opportunité unique pour aller plus loin, et concevoir les premiers atlas anatomo-fonctionnels du cerveau humain rendant compte du couplage structure-fonction et de sa variabilité inter-individuelle. Des résultats récents obtenus à partir de la base de données anatomo-fonctionnelles acquises dans le cadre du Human Connectome Project ont déjà permis d'identifier près de 200 régions fonctionnelles à la surface du cortex. L'IRM à très haut champ du projet Iseult permettra d'aller encore plus loin dans l'analyse du couplage entre structure et fonction en permettant l'acquisition de données de neuroimagerie dotées d'une bien meilleure résolution spatio-temporelle.

A l'image d'une carte routière, le cerveau humain est doté d'un vaste réseau de connexions reliant les aires fonctionnelles entre elles, structuré autour de grandes « autoroutes » véhiculant l'information à distance, les grands faisceaux de substance blanche décrits par les neuroanatomistes du siècle dernier. Mais il existe également des routes secondaires de l'information, beaucoup plus petites et situées sous le cortex, qu'aucun atlas anatomique n'a décrit jusqu'à maintenant faute de technique suffisamment avancée pour y accéder. L'IRM à très haut champ, en permettant l'acquisition de données plus résolues, devrait permettre de les cartographier *in vivo* et d'étudier leur variabilité entre individus.

La connectivité anatomique n'est par ailleurs que le substrat anatomique de la connectivité fonctionnelle qui pourrait être bien plus complexe à cartographier. L'IRM à très haut champ, en particulier des états d'activation au repos, devrait également permettre d'affiner les cartes de connectivité fonctionnelle mesurant des régions s'activant simultanément, pour atteindre un niveau de précision permettant de distinguer des activations au sein des couches corticales dont l'épaisseur ne dépasse pas au plus quelques centaines de micromètres, voire de distinguer des activations à la surface du cortex entre colonnes corticales adjacentes.



*Représentation de 38 faisceaux longs de la substance blanche cérébrale (chaque couleur code 1 faisceau).
© D. Duclap, B. Schmitt, A. Lebois, P. Guevara, D. Le Bihan, J-F. Mangin, C. Poupon / CEA*

IMAGERIE MOLÉCULAIRE

L'enjeu de l'IRM à très haut champ est également de développer l'imagerie moléculaire, en permettant la mise au point des marqueurs spécifiques à certaines maladies, comme des agents de contraste paramagnétiques d'un nouveau type qui viendraient se fixer à une cible pathologique pour en rehausser le contraste. L'objectif de ces recherches est de mieux quantifier les dépôts amyloïdes observés au niveau du cortex cérébral au cours du développement de la maladie d'Alzheimer, de mieux en appréhender son origine et son évolution.

OBSERVER D'AUTRES ATOMES QUE L'HYDROGÈNE

Les IRM en service dans les hôpitaux (1,5 T et 3 T) permettent l'étude de l'anatomie et de la fonctionnalité du cerveau grâce à l'interaction du champ magnétique qu'ils produisent et les molécules d'eau dont est constitué cet organe à 80 %. D'autres espèces chimiques peuvent interagir avec le champ magnétique, mais soit leur sensibilité au champ est bien moindre (c'est le cas pour le sodium, le chlore, le phosphore ou le potassium), soit leur abondance naturelle est moindre (carbone 13, azote 15 ou oxygène 17). Ces espèces sont pourtant largement impliquées dans les mécanismes biochimiques responsables de l'activité cérébrale.

Augmenter le champ magnétique est un moyen d'accéder aux cartographies de leur biodistribution dans le cerveau et permet donc de sonder de manière non-invasive les états d'équilibre entre ces différentes espèces chimiques conduisant à un métabolisme normal. Ces nouvelles cartographies peuvent aussi être mises à profit pour caractériser les états pathologiques du métabolisme cérébral et ainsi servir de biomarqueurs d'imagerie de ces pathologies.

Mais on peut encore aller plus loin, et cartographier par exemple la distribution de certains médicaments. C'est le cas par exemple du lithium, utilisé dans le traitement de certains troubles psychiatriques comme le trouble bipolaire ou la schizophrénie. Le lithium étant administré en très petite quantité, seul un champ magnétique très élevé permet d'en cartographier la biodistribution. De premiers essais ont été menés sur l'IRM 7T de Neurospin dans le cadre d'une étude sur le trouble bipolaire, qui devrait permettre d'identifier où sont situées les structures cérébrales cibles du lithium chez les patients et de regarder la variabilité de cette biodistribution entre bons et mauvais réponders au traitement.

METTRE EN ÉVIDENCE LE « CODE NEURAL » DANS CHAQUE AIRE DU CERVEAU

Les neurosciences cognitives font l'hypothèse que chaque région cérébrale abrite un code neural spécifique. Le grand défi des neurosciences consiste à apprendre à le décoder. De la même façon que le code génétique repose sur un assemblage spatial d'atomes constituant l'ADN, le code neural pourrait se cacher dans l'organisation spatiale des assemblées de neurones qui s'activent au cours d'une tâche cognitive. On sait déjà, par exemple, que les différents types d'images que nous sommes capables de reconnaître activent des régions distinctes du cortex visuel. Il est ainsi possible de déterminer, par imagerie, si une personne visualise un visage, un lieu, ou un mot en examinant quelle région du cortex s'active.

Dans le cerveau humain, d'autres codes neuronaux contribuent à la représentation des mots, des phrases, des outils, des mathématiques, des conventions culturelles... Les équipes de NeuroSpin ont identifié certains de leurs circuits cérébraux, mais leur analyse est limitée par l'échelle macroscopique. L'IRM à 11,7T permettra de mieux comprendre l'organisation des réseaux spatiaux et temporels à l'échelle de quelques milliers de neurones (échelle mésoscopique) d'où pourrait émerger un code neural propre à l'espèce humaine. La connaissance de ce code permettrait de progresser dans la compréhension des mécanismes sous-tendant les processus cognitifs, normaux ou pathologiques.