

# L'instrumentation en RMN : une affaire de haute sensibilité

Dimitrios Sakellariou

- Résumé** Quelques 66 ans après sa découverte, la résonance magnétique mérite le qualificatif de technique mature. Cet article présente l'état de l'art de l'instrumentation en RMN et en IRM. Les aimants supraconducteurs sont au cœur des appareils de RMN et leurs performances vers les hauts champs magnétiques ciblent des applications à haute résolution et précision. D'autre part, des systèmes miniaturisés pourraient répondre à des questions qui ne sont pas posées aujourd'hui, comme l'analyse en dehors du laboratoire et sur le terrain, l'analyse microfluidique, l'imagerie IRM dédiée. Sont présentées ici des approches de miniaturisation utilisant des aimants permanents et des détecteurs spécialisés, des approches d'augmentation du signal par hyperpolarisation montrant le potentiel du couplage pour l'obtention d'informations à haute sensibilité, et enfin quelques applications qui pourraient avoir un intérêt en biomédecine du cancer.
- Mots-clés** **RMN, instrumentation, miniaturisation, RMN portable, IRM portable, microfluidique, ingénierie en résonance magnétique.**
- Abstract** **Instrumentation in nuclear magnetic resonance: a highly sensitivity case**  
Sixty six years after its discovery, magnetic resonance deserves the qualification of a mature technique. This paper presents the state of the art of the instrumentation in NMR and MRI. Superconducting magnets are at the heart of the NMR instruments and their performances towards high magnetic fields target high resolution and high precision applications. On the other hand, miniature systems could answer to questions that are not currently answered like the analysis outside the laboratory and in the field, chemical analysis on microfluidic chips, or systems for dedicated organ imaging. Here are presented the use of permanent magnets and specialized detectors as novel paths towards miniaturization, signal enhancement methods by hyperpolarization in order to show their potential towards coupled applications offering high sensitivity information, and finally, innovative applications that could have interest in cancer biomedicine.
- Keywords** **NMR, instrumentation, miniaturization, table-top NMR, portable MRI, microfluidics, magnetic resonance engineering.**

Des antennes en rotation à des millions de tours par minute aux effets quantiques d'hyperpolarisation de spins, des systèmes de RMN et IRM portables haute résolution aux détecteurs mécaniques nanométriques, les chercheurs en résonance magnétique ne cessent d'innover et de la redécouvrir. Les idées foisonnent, et seuls ceux qui osent arrivent à des résultats qui dépassent l'imagination et touchent des domaines variés tels que la computation quantique, les nanomatériaux, l'imagerie 3D et la biomédecine.

La résonance magnétique mérite le qualificatif de technique mature, quelques 66 ans après sa découverte. Son utilité dans le domaine de la chimie analytique, de la caractérisation moléculaire et même de la médecine, a été très importante puisqu'elle a souvent transformé la façon de pratiquer ces disciplines. Ainsi, mesurer et manipuler le magnétisme nucléaire est devenu une affaire quotidienne pour les scientifiques et les chercheurs dans le but de découvrir la structure et la dynamique moléculaires. L'instrumentation associée est devenue alors un domaine de plus en plus contrôlé par des entreprises capables de concevoir et fabriquer des systèmes complets de plus en plus performants. Le signal utile étant plus ou moins proportionnel au champ magnétique, l'effort majeur s'est concentré sur l'obtention de champs magnétiques forts et homogènes. L'arrivée en France du premier système de spectroscopie

RMN fonctionnant à 23,5 teslas (T) et le projet IRM corps entier à 11,75 T (voir *figure 1*) témoignent de la course aux hauts champs magnétiques, à la fois comme outil d'augmentation de sensibilité et comme source d'informations jamais obtenues auparavant.

Cependant, courir après le champ n'est pas toujours suffisant pour remédier à la faiblesse majeure de la RMN qui est sa sensibilité. Le fait est qu'un seul spin nucléaire sur un ensemble d'à peu près un million est détectable à température ambiante en utilisant des détecteurs ordinaires, et ceci à condition de disposer d'un aimant très fort et extrêmement homogène, qui coûte souvent plusieurs millions, quelle que soit la devise. La faiblesse de la RMN, due à son manque de sensibilité, est une limitation qui se manifeste de différentes façons : faible résolution spatiale, faible spécificité, fort coût d'investissement, non-(trans)portabilité, etc. Autant dire que la plupart des études sont effectuées au laboratoire ou à l'hôpital lorsque l'échantillon est humain. Il existe cependant de nombreuses situations où l'échantillon, objet ou sujet, ne peut pas être transporté et placé à l'intérieur d'un aimant puissant, et où la portabilité serait primordiale, d'où l'idée de développer des instruments et des méthodes dédiés et optimisés, sur mesure.

L'instrumentation en résonance magnétique a connu un grand développement ces dix dernières années, et cela ne va probablement pas ralentir avec l'essor technologique



Figure 1 - Deux très grandes infrastructures pour la résonance magnétique en France, qui sont uniques au monde.

À gauche : le spectromètre RMN à 1 GHz (aimant de 23,5 T), déjà installé à Lyon et utilisé par la communauté française et internationale. Un aimant de 12 t, haut de 4,5 m, pour étudier des échantillons millimétriques à l'aide de détecteurs cryogéniques, l'instrumentation est spectaculaire, mais les enjeux aussi. À droite : maquette de l'aimant IRM ISEULT qui sera installé en 2013 à Neurospin, pour des études fonctionnelles du cerveau humain. Avec son accès libre de 90 cm, ses 4 m de diamètre et longueur, ses 1 000 ampères de courant, une cryogénie refroidie à 1,8 K, un liquéfacteur d'hélium dédié et ses 150 t, cet aimant est un exploit en instrumentation qui se porte à la hauteur de la tâche : explorer le cerveau humain (© CRMN et CEA).

généralisé. Les avancées en sciences des matériaux ont permis de fabriquer des matériaux nouveaux, qui peuvent être utilisés pour produire des aimants de RMN et d'IRM soit plus forts, soit plus compacts et potentiellement transportables. Le développement de supraconducteurs à haute température et leur utilisation pour la fabrication de détecteurs ultrasensibles refroidis ont ouvert la voie vers des applications encore plus pointues, par exemple en biologie structurale, ou même dans le domaine de la magnétométrie en absence de champ magnétique, couramment utilisée en magnéto-encéphalographie. Des méthodes alternatives à la détection inductive (Faraday) du signal de résonance magnétique ont vu le jour ces dernières années, comme la détection par levier mécanique, qui, à leur tour, ont lancé la course vers la miniaturisation, avec comme limite la détection d'un spin nucléaire unique. L'augmentation de la polarisation nucléaire de plusieurs ordres de grandeurs (souvent appelée hyperpolarisation), grâce à des moyens non traditionnels, a aussi largement bénéficié des développements instrumentaux dans les hyperfréquences, du pompage optique des gaz inertes, ou même des développements dans la synthèse des catalyseurs pour effectuer un échange réversible de molécules isotopomériquement actives, comme le para-hydrogène.

Entre les instrumentations de plus en plus spécialisées et optimisées et les approches générales, la part des choses doit être faite, afin que les non-professionnels puissent bénéficier non seulement d'idées géniales difficilement praticables, mais surtout d'innovations technologiques appliquées à une grande variété d'études.

## Les bases de l'instrumentation en résonance magnétique

On observe par résonance magnétique les transitions entre les états de spin nucléaire des atomes. En absence de champ magnétique, ces états ont la même énergie. Pour induire ces transitions, les spins doivent être placés à

l'intérieur d'un aimant fort qui crée un champ magnétique homogène. Des irradiations résonantes sont ensuite appliquées dans le domaine des radiofréquences, à l'aide d'une antenne<sup>(1)</sup>. Cette même antenne reçoit souvent la réponse des spins lorsqu'ils retournent vers leur état d'équilibre ; elle permet de détecter les informations importantes, suite à des traitements du signal plus ou moins sophistiqués. Un dessin simplifié de l'instrumentation pour un système de spectroscopie de RMN est montré sur la figure 2. Les systèmes d'imagerie sont très similaires, la plus grande différence étant l'orientation horizontale pour le tunnel de l'aimant, afin d'avoir une position plus confortable pour les sujets vivants (animaux, patients).

L'intensité du champ magnétique joue un rôle très important car elle est responsable de la polarisation nucléaire, c'est-à-dire de la différence de population entre les différents

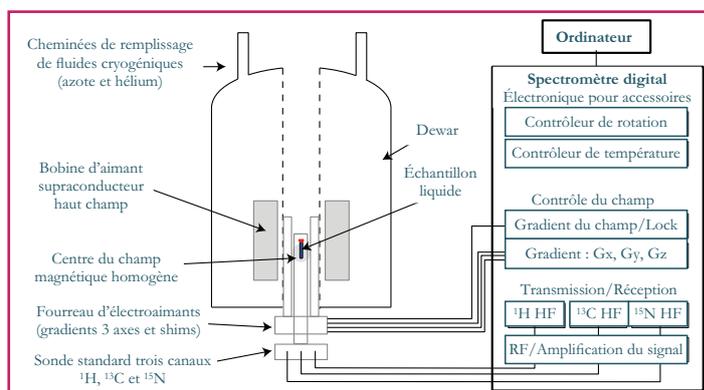


Figure 2 - Diagramme schématique simplifié de l'instrumentation standard d'un spectromètre de RMN pour des échantillons liquides.

Le trou libre de l'aimant est vertical et de diamètre 52 mm. La rotation lente de l'échantillon (1 à 10 Hz) autour de l'axe z est possible afin de moyenner l'inhomogénéité et d'améliorer la largeur des raies sur les spectres. Pour les échantillons solides, une rotation rapide autour d'un axe incliné est nécessaire ainsi que l'utilisation de radiofréquences très puissantes, d'où la nécessité d'utiliser souvent des aimants ayant un tunnel plus large (diamètre standard de 89 mm).

niveaux d'énergie ; elle est responsable en conséquence de l'intensité du signal avant détection. Dans l'histoire de la RMN, nous avons commencé dans les années 1950 avec des aimants permanents et des électroaimants refroidis à l'eau produisant quelque 0,1 à 2 T ; à partir des années 1970, les électroaimants supraconducteurs ont pris la relève, produisant progressivement des champs de plus en plus forts, de 2,35 T au début à 23,5 T aujourd'hui. L'intensité du champ est aussi importante pendant la détection, si celle-ci se fait de manière inductive, ce qui est la façon standard : l'aimantation en précession pendant son retour à l'équilibre induit un flux oscillant à travers l'antenne qui conduit à une tension alternative présente à ses bornes. L'amplitude de ce signal électrique est proportionnelle à la fréquence de l'oscillation, ainsi qu'au champ magnétique pendant la détection. Ainsi pour la RMN standard, l'amplitude du signal est proportionnelle au carré du champ magnétique à cause de la polarisation et de la détection qui ont lieu dans le même champ<sup>(2)</sup>.

La particularité de la RM au regard d'autres techniques physiques utilisant des champs magnétiques intenses se trouve dans la finesse des interactions mesurées (comme le déplacement chimique, les couplages scalaires, dipolaires, etc.), ce qui se traduit par un besoin de résolution spectrale extrêmement exigeant. Ainsi la détection du signal doit avoir lieu en présence de champ ayant souvent une homogénéité (uniformité de champ dans l'espace) de l'ordre de quelques parties par millions (ppm) pour l'imagerie, à l'intérieur de la zone d'intérêt (volume d'échantillon ou sujet), et de quelques parties par billion (ppb) pour la spectroscopie ! Ces spécifications sont difficiles à atteindre et malgré le développement d'aimants supraconducteurs ultra-homogènes, des systèmes supplémentaires de correction du champ (appelés « shims ») sont nécessaires. Ces systèmes sont à la fois refroidis et résidant dans l'aimant, et à la fois à température ambiante et résidant dans le tunnel de l'aimant. D'autre part, le besoin de coder l'espace 3D en fréquence a conduit à l'utilisation d'électroaimants pulsés qui créent un champ magnétique linéaire le long des trois directions de l'espace 3D. Ces bobines, dites de gradients, sont utilisées pendant l'excitation et la détection afin d'associer une fréquence bien spécifique à tout point de l'échantillon et d'obtenir des images. Leur linéarité spatiale ainsi que l'intensité du champ qu'ils produisent sont des facteurs cruciaux pour la qualité et la résolution des images obtenues et constituent toujours un défi pour les ingénieurs.

La détection standard utilise la loi de Faraday afin de transformer l'oscillation de l'aimantation nucléaire pendant son retour à l'équilibre vers une tension aux bornes d'une antenne. Cette antenne est un circuit résonant à plusieurs fréquences à la fois et permettant une réception optimale du signal. Différents types d'antennes existent en fonction de l'échantillon que l'on souhaite mesurer. Pour les échantillons solides où une grande efficacité est nécessaire, les bobines simples solénoïdales sont très couramment utilisées, alors que pour les liquides, on utilise des bobines en forme de selles de cheval. Pour l'imagerie, où l'homogénéité du champ de radiofréquence est un facteur très important, on utilise souvent des antennes en cage d'oiseau ou des réseaux d'antennes en phase. Chaque expérience en résonance magnétique peut avoir une antenne optimisée en fonction des exigences souhaitées, ainsi que du rapport signal sur bruit ciblé. On verra par la suite que des détecteurs hautement sophistiqués cryogéniques sont aussi couramment utilisés.

Le spectromètre comporte une partie génération de séquences, c'est-à-dire de fabrication d'événements courts, comme des impulsions de radiofréquences, des délais temporels et des impulsions de gradients du champ, ainsi qu'une partie réception, conditionnement et traitement du signal. Il est important de comprendre que les spectromètres modernes peuvent être ultra-rapides (temps d'événements inférieur à 20 ns) et gérer plusieurs canaux de radiofréquences à la fois afin d'exciter et détecter plusieurs noyaux simultanément. Il est évident que cette puissante électronique peut être complétée par des accessoires pour conditionner l'échantillon, comme contrôler sa température, sa fréquence de rotation lorsqu'il tourne, ou même la synchronisation de l'acquisition avec des événements extérieurs comme la respiration pendant des études d'imagerie *in vivo*.

## Aimants innovants pour la RMN et l'IRM

Le développement des matériaux nouveaux pour les supraconducteurs à haute température est elle-même une saga [1], et nous avons choisi de présenter ici quelques avancées sur les aimants supraconducteurs sans fluides cryogéniques, à haute température critique, ainsi que sur les aimants permanents et leur utilisation vers une RMN miniaturisée, dite de « paillasse », ou une IRM transportable compacte et dédiée.

### Aimants supraconducteurs innovants

Certains matériaux perdent leur résistance en dessous d'une certaine température (dite « température critique »  $T_c$ ) et sous certaines conditions (« champ magnétique critique », « densité de courant critique », etc.). Ces matériaux appelés supraconducteurs peuvent alors être utilisés pour fabriquer des électroaimants persistants qui ne nécessitent pas une arrivée de courant électrique (« mode persistant »). La plupart des aimants classiques pour la RMN et l'IRM utilisent des fils de NbTi qui sont à l'état supraconducteur en dessous de la température de - 263,95 °C (9,2 K) et en présence de champ magnétique plus faible que ~ 15 T (souvent nommé « champ critique »). Des filaments de Nb<sub>3</sub>Sn sont aussi très utilisés pour fabriquer des aimants plus forts. Leur champ critique est de ~ 30 T, mais leur densité de courant critique les limite à générer des champs plus faibles. Les bobines baignent dans de l'hélium liquide à 4,2 K, mais des systèmes qui travaillent à 2 K sont commercialement disponibles afin d'augmenter la valeur de la densité de courant critique et générer des champs de plus en plus importants. Ainsi aujourd'hui le champ magnétique maximum obtenu en mode persistant est de 23,5 T (~ un demi-million de fois le champ terrestre) pour l'aimant du Centre de RMN à Lyon (figure 1).

En IRM humaine, les défis à relever sont le grand volume homogène de l'aimant ainsi que le champ projeté loin de l'aimant (appelé souvent « champ de fuite »). L'énergie stockée dans l'aimant est proportionnelle au rayon et au carré du nombre d'ampères-tours, ce qui rend les aimants forts très volumineux, chers et difficiles à concevoir et à construire. Cependant, de plus en plus de systèmes 7 T corps entier commerciaux sont vendus dans le monde et des projets visant des champs encore plus importants voient le jour. En France, le projet ISEULT a pour objectif la construction d'un aimant IRM corps entier de 11, 7 T pour des études en neurosciences (figure 1). Cet aimant est basé sur une technologie d'aimant à doubles galettes et fonctionnera en mode non persistant. Si aucune précaution n'avait été prise lors de sa conception,

le champ de fuite pour un tel aimant créerait un champ supérieur à 0,5 mT (dix fois le champ terrestre) dans une surface d'un terrain de foot. Afin de diminuer l'extension du champ de fuite, des techniques avancées de conception d'aimant ont permis ces dernières années de fabriquer des systèmes dits « activement blindés » qui peuvent maintenant occuper l'espace de manière optimisée sans risque de gêner l'instrumentation et la logistique environnante. Ainsi l'aimant corps entier de 11,7 T sera installé à côté d'autres aimants d'IRM, dans une des salles (arches) d'expérimentation de Neurospin au CEA-Saclay.

D'autre part, la découverte de nouveaux matériaux supraconducteurs, et en particulier à haute température, offre de nouvelles opportunités d'innovation en résonance magnétique. Le composé  $MgB_2$  par exemple a une température critique de 39 K et un champ critique potentiel de 60 T et il est disponible depuis peu sous forme de fil. Le composé cristallin  $YBa_2Cu_3O_7$  est aussi connu pour sa température critique de 93 K, supérieure à celle de l'azote liquide (77 K) ; ce matériau est disponible commercialement sous forme de rubans. Quelques essais prometteurs de fabrication d'aimant de RMN à base de matériaux supraconducteurs à haute  $T_c$  viennent de paraître [2-3] et constituent une direction pour les années à venir.

Par ailleurs, comme le prix de l'hélium liquide ne cesse de grimper, ce type de développement sur les matériaux à haute  $T_c$  combinés aux technologies de refroidissement offre de nouvelles possibilités potentiellement favorables industriellement. Ainsi des technologies « sèches » ont été introduites récemment (technologies de refroidissement [4] sans cryogène liquide évaporé) et des systèmes d'aimants supraconducteurs à faible consommation d'hélium liquide viennent de faire leur apparition. Leur compatibilité avec les études RMN de haute résolution qui nécessitent un très faible bruit reste un défi pour ce type de systèmes, mais les premiers résultats sont encourageants.

### Aimants permanents pour liquides et solides

Le succès des aimants permanents dans les applications de RMN et IRM portables est dû à leur propriété unique : la préservation de l'intensité et de l'homogénéité du champ lorsque toutes leurs dimensions sont réduites de la même manière (transformation isomorphe). En plus, le faible coût de production et de maintenance de ces systèmes en fait de parfaits candidats pour des applications mobiles. Les matériaux magnétiques modernes pour fabriquer des aimants permanents sont des alliages de terres rares et les compositions les plus communément utilisées sont  $Nd_2Fe_{14}B$ ,  $SmCo_5$  et  $Sm_2Co_{17}$ . Les propriétés physiques importantes pour fabriquer des aimants pour la résonance magnétique sont leur rémanence ( $B_r$ ) et leur coercivité ( $H_c$ ), qui renseignent sur l'intensité du champ produit et la résilience du matériau à la désaimantation. Ainsi les aimants à terres rares, comparés aux matériaux magnétiques conventionnels comme les alliages  $AlNiCo$  ou les ferrites dures, ont des propriétés tellement meilleures qu'ils permettent, sans perte de performance en intensité de champ magnétique, une réduction du volume du matériau d'à peu près deux ordres de grandeur !

Les aimants permanents ont été utilisés très tôt en résonance magnétique, non seulement pour l'analyse haute résolution, mais aussi pour l'analyse sur le terrain de ce qui fut la première application de RMN portable [5]. Les explorations pétrolières utilisent toujours des outils complexes contenant

des aimants permanents assez peu homogènes, mais qui sont capables d'informer sur les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ , ainsi que sur la diffusion des composantes fluides dans la roche. Avec ces informations, des modèles sur la porosité et la perméabilité sont établis, ce qui permet une meilleure prise de décision. D'autre part, comme les aimants permanents n'ont pas besoin de cryogènes, ils représentent une solution à faible coût pour des applications d'imagerie dédiées, qui n'étaient pas forcément économiquement rentables lorsque des aimants supraconducteurs corps entier étaient utilisés. Des systèmes d'IRM vétérinaires, interventionnels ou dédiés pour les extrémités, sont actuellement disponibles commercialement. Ces dernières années ont témoigné d'un effort significatif vers la miniaturisation extrême des aimants permanents, le but étant de fabriquer des systèmes de paillasse ou même des systèmes dédiés à certaines applications de laboratoire.

Les systèmes miniaturisés à aimant permanent ont été proposés en 1996 avec la construction de la NMR MOUSE [6], un aimant unilatéral présentant une faible homogénéité et ayant le mérite de détecter rapidement les couches proches protonées des surfaces des matériaux. La particularité de cet aimant réside aussi dans le fait que la région du champ magnétique utile se trouve à une distance de la surface de l'aimant, contrairement aux aimants classiques (« fermés ») où la région d'intérêt se situe au centre (voir *figure 3*). Divers modèles d'aimants dont le poids varie entre une et quelques dizaines de kg ont vu le jour et une multitude d'applications (peintures, monuments historiques, bétons et ciments, tissus biologiques de surface, aliments, etc.) ont permis à ce type d'appareil de devenir un grand classique dans le domaine de la RMN portable.

Ces cinq dernières années, quelques groupes de chercheurs, dont le nôtre à Saclay, ont revisité l'ingénierie des aimants permanents en termes de conception d'aimants fermés et ouverts à l'aide de concepts robustes de magnétostatique, déjà développés pour les aimants supraconducteurs. Un nombre important de développements récents a permis d'établir une approche générale [7-8] basée en magnétostatique 3D pour concevoir, fabriquer et corriger des aimants permanents sur mesure, par exemple des aimants unilatéraux à gradient fort ultra-uniforme [9], des aimants unilatéraux homogènes [10] ou même des aimants cylindriques « fermés » ultra-homogènes [11]. Ces aimants permettront l'analyse spectroscopique à haute résolution d'échantillons liquides comme dans les aimants supraconducteurs, bien sûr avec une réduction en signal, mais avec la possibilité de faire l'analyse là où nous en avons le plus besoin, c'est-à-dire directement sur le terrain (voir *figure 4*).

Cependant, la RMN des échantillons solides est contrainte à des spécificités liées à l'anisotropie de la matière et nécessite une instrumentation particulière afin d'effectuer la rotation ultra-rapide de l'échantillon à l'angle magique (voir l'article de Copéret *et coll.* p. 82). La fréquence de rotation de l'échantillon nécessaire dépend de la largeur de raie que l'on souhaite moyenner, mais le record actuel se situe à  $\sim 0,1$  MHz, c'est-à-dire à plus de **6 millions de tours par minute** ! Bien évidemment, les porte-échantillons, appelés rotors, sont en matériaux spéciaux (zircone, nitrure de silicium, saphir) afin de résister aux efforts dus à la rotation rapide, sans donner de signaux RMN parasites. Ces porte-échantillons doivent être très équilibrés, maintenus et propulsés par des gaz en forte pression afin d'éliminer au mieux leur friction avec les autres parties mécaniques statiques (stator).

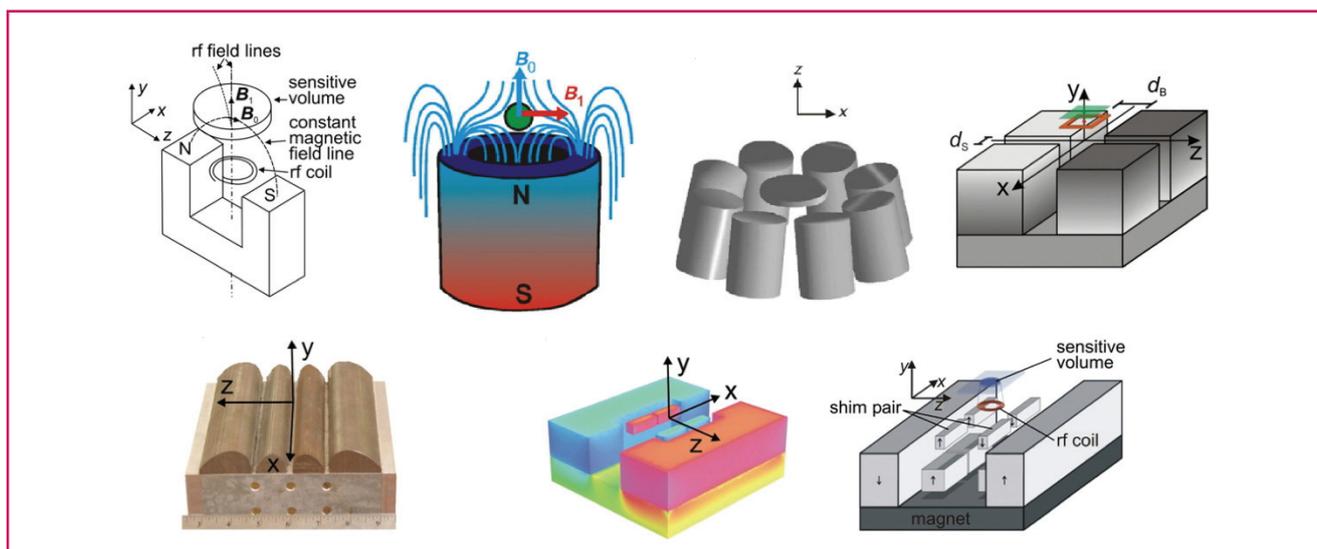


Figure 3 - Systèmes d'aimants permanents unilatéraux portables (d'après [6]).

Plusieurs conceptions sont possibles, produisant un champ magnétique qui est projeté à une distance de la surface de l'aimant et peut être soit uniforme, soit à gradient constant. L'orientation du champ peut aussi être choisie parallèle ou perpendiculaire à la surface de l'aimant, ce qui conditionne les bobines radiofréquences de surface.

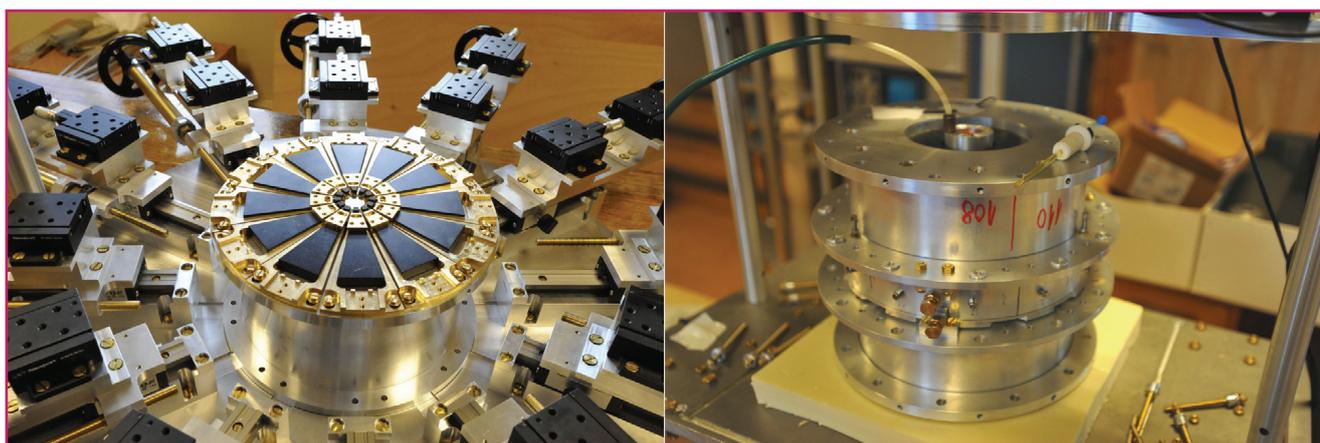


Figure 4 - Aimants permanents portables développés par notre groupe au CEA-Saclay.

L'aimant de gauche est unilatéral et produit un champ perpendiculaire à sa surface ayant une intensité de 0,33 T et un gradient uniforme de 3,3 T/m. Son application sera focalisée sur l'imagerie en couches le long de l'axe z (tomographie), où il a déjà effectué des images ayant une résolution de 15  $\mu\text{m}$  [9], ainsi que sur les mesures de diffusion moléculaire. L'aimant de droite est un aimant fermé, qui produit 0,9 T en son centre. Son homogénéité (0,06 ppm pour un tube RMN de diamètre 5 mm) est comparable avec celle des aimants supraconducteurs. Il pourrait être utilisé pour des analyses de paillasse en milieu industriel, des études d'imagerie et des études spectroscopiques en milieux confinés (hôtes de laboratoire, etc.), ou même pour l'enseignement (© D. Sakellariou/CEA).

Il existe souvent des cas où la rotation de l'échantillon n'est pas souhaitée ou permise (par exemple lors des études d'IRM *in vivo* de petits animaux, ou l'analyse d'échantillons fragiles à la centrifugation). La solution dans ce cas pourrait venir de la rotation du champ à l'angle magique autour d'échantillons statiques, une idée proposée par R. Andrew en 1962, mais jamais implémentée avec succès. Notre méthodologie de fabrication d'aimants homogènes et compacts permet la conception et la réalisation d'aimants spéciaux qui produisent un champ magnétique incliné [12]. La rotation de ce type d'aimant permettrait, en principe, celle du champ à l'angle magique autour d'échantillons statiques et induirait l'augmentation supplémentaire de la résolution spectrale dans les spectres et images par résonance magnétique. La première IRM tournante ? Ce défi instrumental est de taille. En effet, toute l'instrumentation devra être repensée et adaptée pour permettre à l'aimant

de tourner à quelques milliers de tours par minute tout en garantissant l'homogénéité du champ, la sensibilité du signal et l'intégrité de l'aimant...

Bien sûr, le développement d'aimants miniaturisés est une condition nécessaire mais pas suffisante pour avoir un système portable. L'utilisation de circuits logiques programmables (FPGA), de cartes d'acquisition ultra-rapides et de séquenceurs modulables a permis une réduction de volume très importante au niveau de la console de pilotage du spectromètre, rendant l'électronique de pilotage aussi portable et compacte. Pour les applications où peu de puissance radiofréquence est nécessaire (RMN des liquides), toute l'électronique prend très peu de place et peut aujourd'hui être combinée avec l'aimant dans un appareil de paillasse. Pour les applications où la haute puissance est nécessaire, des amplificateurs accordés classe D sont disponibles et ont déjà démontré leur utilité sur les outils de forage pétrolier. D'autre

part, l'utilisation des réseaux d'antennes en IRM a stimulé le développement de consoles de spectroscopie RMN à plusieurs cartes de réception simultanée, ce qui à son tour a conduit au développement des séquences et analyses de données uniques.

## Les techniques d'hyperpolarisation

### Gaz hyperpolarisés

Depuis Kastler, qui a été le premier à augmenter par plusieurs ordres de grandeur la polarisation électronique d'atomes d'alcalins à l'état gazeux [13], des techniques de transfert de moment angulaire des photons vers les spins nucléaires de gaz rares (hélium-3, xénon-129) sont apparues et le développement des gaz rares hyperpolarisés pour la résonance magnétique a connu un essor majeur. Des gaz inertes comme l'hélium, le xénon, ou même le krypton ont été hyperpolarisés par différentes méthodes dont le dénominateur commun est le transfert de la polarisation lumineuse vers les noyaux. Ici, l'instrumentation comporte des faisceaux lasers et des cellules de pompage optique (voir figure 5), des électroaimants utilisés pour préserver la polarisation nucléaire. Le transfert du gaz hyperpolarisé vers l'objet ou la solution des molécules à étudier se fait par le biais de tubes ou de transport physique du gaz vers l'endroit de la détection, ce qui n'est pas standard. Le temps de dépolarisation (relaxation) du gaz doit rester très long pour permettre un transport efficace sans perte de polarisation.

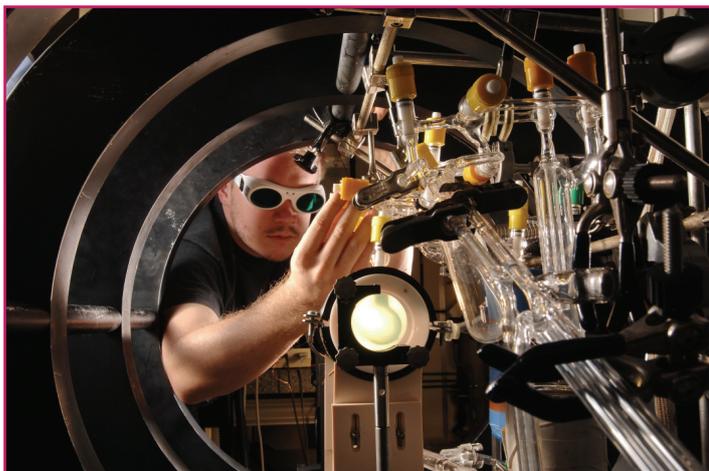


Figure 5 - Hyperpolariseur de xénon par pompage optique.

La cellule contient un mélange de vapeurs de Rb, N<sub>2</sub> et Xe-129 et elle est soumise à une irradiation par un faisceau laser en présence d'un champ magnétique créé par l'électroaimant (anneaux noirs sur la photo). Une fois le gaz polarisé, il est condensé par un piège à azote liquide et transporté au lieu de son utilisation (© P. Stroppa/CEA).

Aujourd'hui, les chercheurs arrivent à obtenir des polarisations utilisables approchant les 0,5, soit 75 000 fois la polarisation thermique à 7 T, ce qui diminue incroyablement la limite de détection. Les applications utilisant les gaz rares hyperpolarisés seuls sont focalisées en imagerie, par exemple pour l'étude d'organes peu denses (poumons [14]), de polymères, de matériaux poreux (zéolites), de poches hydrophobes dans les protéines, etc. La fonctionnalisation des gaz rares par des molécules complexantes a permis récemment de fabriquer des biosenseurs qui seraient potentiellement utilisables dans l'imagerie moléculaire par résonance magnétique, comme des agents de contraste spécifiques ou des détecteurs moléculaires ultrasensibles [15].

### DNP liquide et solide

Les électrons ont aussi un spin  $\frac{1}{2}$  qui peut être polarisé en présence de champ magnétique beaucoup plus facilement que le spin des noyaux, car leur rapport gyromagnétique est quelques centaines de fois supérieur<sup>(3)</sup>. Il est donc possible d'obtenir des polarisations électroniques approchant l'unité à basse température pour un champ magnétique modéré de quelques teslas. Dans le passé, plusieurs mécanismes de transfert de polarisation entre les électrons et les noyaux ont été explorés, comme l'effet Overhauser, l'effet solide ou la polarisation croisée, aux fins de compréhension de la physique du spin en solide. Cette augmentation du signal nucléaire par transfert de la polarisation électronique est connue sous le nom de « polarisation dynamique nucléaire » ou « dynamic nuclear polarization » (DNP).

Depuis, l'ingénierie des sources d'hyperfréquences, nécessaires pour exciter et manipuler le spin électronique, a connu beaucoup de développements cruciaux qui ont permis aujourd'hui la fabrication d'ondes proches du 0,5 THz, avec une puissance de plusieurs kW. D'autre part, la synthèse chimique des molécules comportant des radicaux (électrons libres localisés) optimisés pour le transfert de polarisation permet actuellement l'amélioration continue des facteurs d'augmentation du signal de la RMN. La DNP a été utilisée récemment pour l'augmentation du signal à l'état liquide [16] par un mécanisme de pré-polarisation à l'état solide à faible champ et dissolution rapide et détection à haut champ [17]. À l'état solide, la DNP peut être appliquée en présence du champ magnétique de détection à basse température, et pour effectuer ceci, la sonde de détection doit comporter un guide d'onde pour les hyperfréquences souvent générées par un gyrotron [18]. Comme les échantillons solides nécessitent la rotation rapide à l'angle magique, l'instrumentation associée devient assez complexe et lourde. Les efforts longs et persistants vers l'amélioration de la DNP en solide du groupe de R. Griffin (MIT) en particulier ont permis aujourd'hui d'obtenir des gains significatifs en polarisation nucléaire et des informations uniques sur la structure moléculaire des biomatériaux.

Depuis trois ans, des systèmes commerciaux de DNP par dissolution ont vu le jour, mais leur utilité reste à démontrer (voir l'article de De Paëpe et Gambarelli p. 111). Ce type d'appareils est actuellement disponible commercialement et les premières applications chimiques sur les surfaces des matériaux solides semblent être très prometteuses. Il convient de garder à l'esprit que, pour le moment, la DNP a besoin de molécules ayant des radicaux libres et qui sont introduits dans l'échantillon. De plus, elle utilise des hyperfréquences qui peuvent chauffer très rapidement l'échantillon. Des précautions doivent donc être prises quant à la généralité de la méthode, qui restera certainement un domaine très actif de recherche pour les années à venir.

### Autres approches d'hyperpolarisation

D'autres techniques d'hyperpolarisation existent et commencent à gagner du terrain dans la quête pour augmenter le signal de la RM. Celle qui paraît peut-être la plus prometteuse est l'utilisation du para-hydrogène comme source de polarisation nucléaire. Cette approche est basée sur la réaction d'hydrogénation avec de l'hydrogène enrichi en isomère para, qui conduit à un produit dont le signal est augmenté de plusieurs ordres de grandeur. Le phénomène avait été prédit en 1986 et observé en 1987 par Bowers et

Weitekamp [19]. L'instrumentation est relativement simple car elle nécessite un moyen pour enrichir l'isomère para de l'hydrogène moléculaire. Ceci est fait de manière naturelle à basse température (< 20 K) et peut être accéléré en présence de catalyseur (charbon) de manière à obtenir 100 % de para-hydrogène. La réaction d'hydrogénation étant une restriction sévère pour l'application de la technique, des approches de transfert d'aimantation par échange réversible [20] (SABRE) commencent à avoir un succès très important. Ici un catalyseur forme un complexe de manière réversible entre le para-hydrogène et le substrat et permet l'amplification du signal sans avoir besoin de réaction d'hydrogénation. Les applications en imagerie et en spectroscopie sont en cours.

## Détecteurs spécialisés

La détection du phénomène de la résonance magnétique se fait de manière standard par induction Faraday. Une antenne (bobine) reçoit le flux magnétique oscillant pendant le processus de relaxation de l'aimantation nucléaire vers son état d'équilibre thermodynamique. Ceci se traduit par une force électromotrice sur les terminaux de l'antenne qui correspond au signal de précession libre, donnant le spectre ou l'image RMN une fois traité par transformation de Fourier. Même si l'origine physique de l'interaction entre la bobine et le magnétisme nucléaire de l'objet reste un sujet de discussion [21], des formules très robustes nous donnent le signal de RMN en fonction de l'efficacité du détecteur [22]. Le signal est proportionnel à la polarisation et à la fréquence de précession et de la sensibilité intrinsèque de l'antenne par le biais du rapport  $B_1/l$ . De même, le bruit dépend de l'échantillon et de la température de la chaîne de détection.

## Micro-antennes

Lorsque l'échantillon est petit, la meilleure façon de le détecter est d'utiliser un détecteur adapté à sa taille, placé au plus près. L'utilisation de micro-antennes en résonance magnétique n'est pas nouvelle, mais ce n'est que récemment que les chercheurs ont pu enregistrer des spectres hautement résolus [23]. La raison de ce paradoxe se trouve dans la perturbation de l'homogénéité du champ due au magnétisme de l'antenne elle-même, c'est-à-dire dans les différences de susceptibilité magnétique. L'idée de plonger le détecteur en cuivre dans un liquide perfluoré ayant une susceptibilité magnétique proche de celle du métal a permis l'homogénéisation du champ localement et l'obtention de spectres hautement résolus à partir de volumes de liquides de l'ordre du nanolitre. L'impact en chimie a été très important car ce développement a conduit à la combinaison de la RMN avec les techniques chromatographiques analytiques. Plus récemment, l'introduction des micro-antennes planes et fabriquées par microlithographie a permis la détection du signal de résonance magnétique pour faire de la magnétométrie ultrasensible [24], ou même l'enregistrement de spectres RMN dans des dispositifs de microfluidique [25], couramment appelés « lab on a chip ».

La situation est bien sûr plus compliquée lorsque l'on souhaite faire tourner l'échantillon, ce qui est souvent le cas pour la rotation à l'angle magique des solides. Ici, l'option de miniaturiser l'échantillon tournant n'est pas facilement compatible avec un détecteur miniaturisé statique, même si on peut y arriver [26]. La situation est d'autant plus compliquée que l'implémentation des liquides perfluorés pour accorder la susceptibilité et obtenir de la haute résolution n'est pas

possible. En 2007, notre groupe a introduit l'idée des micro-antennes tournantes qui sont implantées à l'intérieur du rotor et tournent avec l'échantillon à l'angle magique [27]. Ce sont probablement les antennes les plus rapides du monde, car nous arrivons à les faire tourner à des millions de tours par minute, grâce à un système d'alignement et à un système de rotation pneumatique ! (voir figure 6).

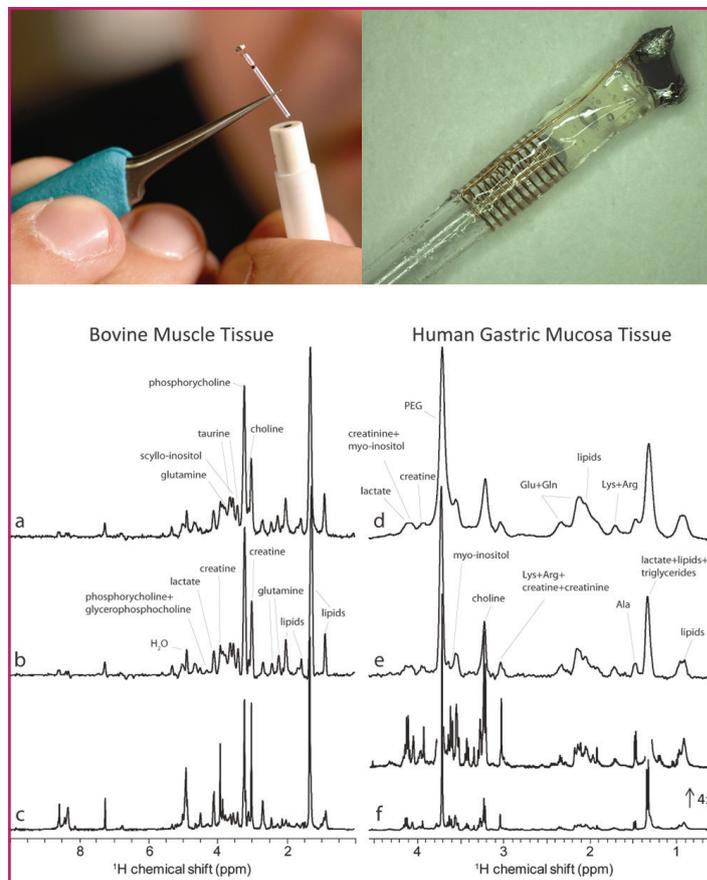


Figure 6 - Les microdétecteurs tournants sont des dispositifs miniaturisés (résonateurs) qui peuvent être couplés avec le reste de la chaîne de détection par un couplage sans fil. Ceci leur permet d'être implantés à l'intérieur du porte-échantillon et d'être au plus près du signal (photo en haut à gauche, © P. Stroppa/CEA). Ils peuvent être faits en deux dimensions, comme des bobines de surface, mais sont fabriqués d'habitude en forme solénoïdale pour entourer l'échantillon qui réside dans un capillaire (photo en haut à droite, © D. Sakellariou/CEA).

Plusieurs applications ont déjà été implémentées dans des situations où très peu d'échantillon est disponible (molécules isotopiquement enrichies ou radioactives, échantillons très précieux ou difficiles à obtenir). Notre but se focalise sur l'étude du métabolisme à partir de microbiopsies ou de petits ensembles de cellules. Les spectres de RMN des noyaux de  $^1\text{H}$ , obtenus en rotation à l'angle magique (figure du bas) permettent d'avoir des signatures métaboliques cellulaires et à l'aide de nos dispositifs ultra-sensibles, cette analyse deviendrait plus rapide et plus précise. Ces spectres ont été obtenus à partir de quantités de tissus microscopiques de quelques centaines de nanolitres (d'après [29]).

La connexion avec le reste de la chaîne de détection se fait sans fil et la transmission des signaux RMN a lieu de manière optimale [28]. Le grand avantage de cette approche est l'élimination de la susceptibilité car l'effet du magnétisme du détecteur est moyenné par sa rotation rapide, et à la clef se trouvent des spectres ultra-sensibles et très haute résolution. Un nombre d'études pilotes en RMN des solides, semi-solides (biopsies) et liquides [29] a permis de valider cette approche. Il s'agit bien d'une méthode générale qui peut s'appliquer à tout échantillon susceptible d'être étudié par RMN, permettant un gain de sensibilité d'un facteur proche

de 5 à 10 typiquement, par rapport à un détecteur macroscopique standard.

Les microdétecteurs tournants à l'angle magique peuvent être utilisés avec l'instrumentation commerciale existante. De plus, l'augmentation du signal vient avec une augmentation en amplitude de radiofréquence, ce qui est une propriété commune aux micro-antennes. Ainsi des spectres peuvent être excités facilement et des séquences de la RMN du solide, comme le découplage dipolaire, la création des cohérences à multiples quanta, etc. peuvent *a priori* en bénéficier grandement.

### Détecteurs froids

Une façon d'augmenter la sensibilité d'une méthode, c'est-à-dire le rapport signal sur bruit [30], est de diminuer le bruit. Le bruit en RMN provient majoritairement du mouvement électronique dans la bobine (et plus généralement la chaîne) de détection ainsi que du bruit lié à l'échantillon. Pour chacune des deux contributions, nous pouvons associer un bruit blanc et une résistance  $R_b$  et  $R_e$ , comme le montre la formule du rapport signal sur bruit (S/N), où la température du détecteur  $T_b$  joue un rôle primordial lorsque qu'elle est le facteur limitant la sensibilité :

$$\frac{S}{N} \approx \frac{b}{\sqrt{R_b T_b + R_e T_e}}$$

$b$  étant le champ de radiofréquence produit par l'antenne par unité de courant. Des antennes supraconductrices [31] à basse ou haute températures critiques ont été fabriquées et les résultats ont souvent transformé la façon de faire la RMN : aujourd'hui, pour les applications en biologie structurale, avoir une telle « cryosonde » n'est pas un luxe, mais plutôt un outil de travail. Nous n'avons encore vu que le début très prometteur de ce type d'instrumentation en solide [32], où la rotation de l'échantillon accentue les problèmes d'isolation et de mécanique. Il serait cependant souhaitable de développer ce type de détecteur pour les applications en biomédecine

où les exigences en termes de vitesse de rotation ne sont pas difficiles à satisfaire.

### Détections alternatives – détection mécanique

La détection inductive par RM est standard, mais elle a aussi ses propres faiblesses. Par exemple, détecter le signal provenant de quantités nanoscopiques n'est pas une chose facile à cause de la faible sensibilité. Ainsi d'autres possibilités de détection alternatives sont récemment apparues pour essayer de remédier à ce problème ou même offrir d'autres alternatives, comme la détection optique par la rotation Faraday, qui ne sera pas présentée ici.

En 1991, J. Sidles a proposé une détection non inductive de la résonance magnétique, basée sur des effets mécaniques induits par le magnétisme nucléaire sur des leviers oscillants. La limite de détection théorique de ce type de détection serait le spin nucléaire unique et l'application majeure pourrait être une imagerie par résonance magnétique au niveau de la molécule, où la position de chaque noyau serait codée dans l'espace 3D. Depuis cette proposition, beaucoup de développements instrumentaux ont conduit à des oscillateurs nanométriques ayant des facteurs de qualité très importants, et à des séquences adaptées pour ce type d'expériences, où c'est surtout le bruit quantique de spin [33] qui est la quantité détectée. L'équipe de D. Rugar (IBM) a pu effectuer et perfectionner la détection mécanique de la résonance magnétique à plusieurs reprises, et en 2004, ils ont annoncé la détection de la résonance magnétique d'un spin électronique unique ! Les conditions expérimentales de ce type d'expériences sont très exigeantes pour minimiser les bruits (par ex., les forces détectées sont inférieures à 1 attoNewton, la température est inférieure à 1 K et l'expérience a lieu en présence de vide). Très récemment, la première application de ce type de détection ultra-sensible à l'IRM nanométrique a été publiée [34]. L'obtention d'images 3D de particules virales avec des résolutions spatiales nanométriques fut très spectaculaire, et encourageant pour le devenir de cette méthode (voir figure 7).

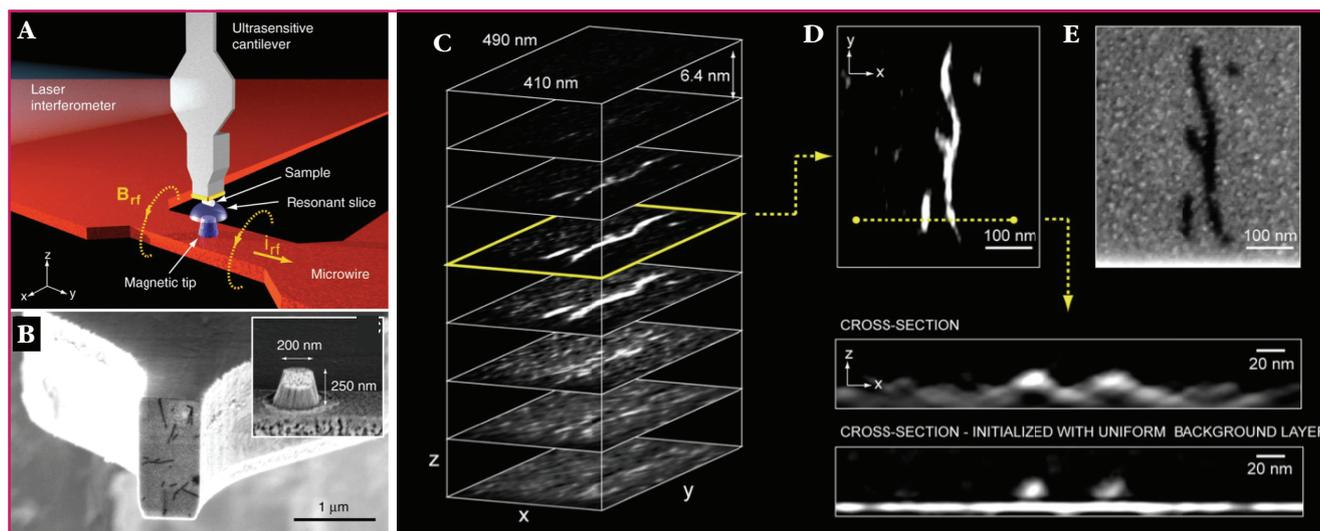


Figure 7 - Détection mécanique de la résonance magnétique et nano-imagerie.

(A) Un levier ultra-sensible oscille dans le plan xz et porte l'échantillon (en jaune) à son bout. L'échantillon est un ensemble de particules virales de la mosaïque du tabac. Un aimant permanent (en mauve) est placé sous l'échantillon afin de créer un gradient de champ magnétique très important qui définit la zone résonante (coquille violette). Le champ de radiofréquence  $B_{1f}$  est envoyé ici par un microfil (en rouge), et un champ extérieur uniforme de 2,6 T est appliqué. Les changements de l'oscillation qui sont dus à la résonance magnétique sont détectés de manière optique, par interférométrie. (B) Image des particules du virus enregistrée par microscopie électronique de balayage. (C) Nano-IRM 3D effectuée par détection mécanique. (D) Image 2D extraite de l'image 3D où l'on distingue la densité des protons associée aux particules virales, à comparer avec l'image du microscope électronique à balayage (E) (d'après [34]).

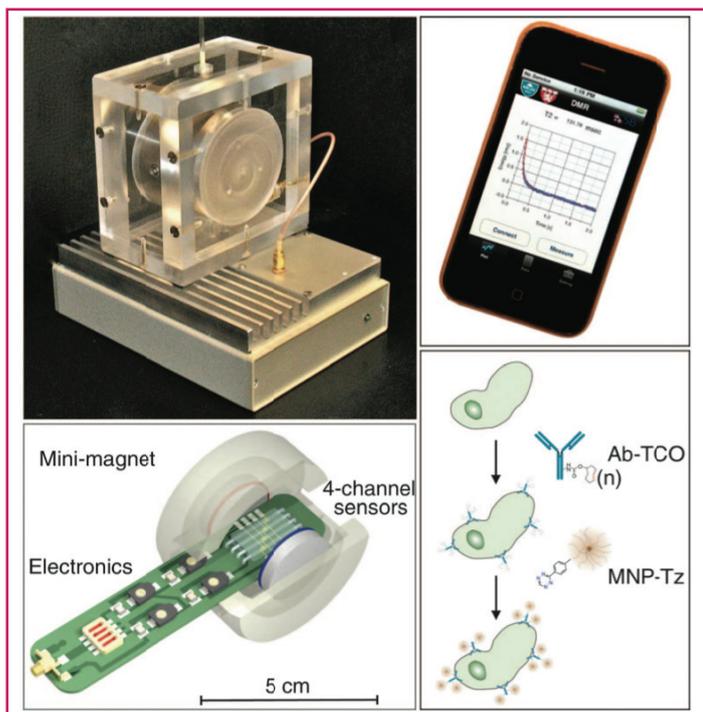


Figure 8 - Système de résonance magnétique miniaturisé pour la détection et l'analyse de cellules tumorales à l'aide de dispositifs microfluidiques à partir de microbiopsies (d'après [35]).

En haut à droite, on voit l'électro-aimant miniaturisé dans lequel le système microfluidique (présenté en bas à gauche) effectue l'analyse des courbes de relaxation  $T_2$  (montrées en haut à droite). L'utilisation de nanoparticules fonctionnalisées permet la détection parallèle de leur complexation avec des protéines cibles par un changement radical du temps de relaxation  $T_2$  (présenté schématiquement en bas à droite). Ces changements peuvent être très facilement détectés à l'aide d'une instrumentation miniaturisée et adaptée à ce type d'étude.

## Des applications prometteuses

Comme les techniques de la RMN et de l'IRM sont déjà matures, la plupart de ces avancées instrumentales visent souvent des applications spécifiques. Depuis plusieurs années, les industries pétrolière et agroalimentaire profitent de l'instrumentation miniaturisée pour étudier des carottes de roches et des produits domestiques (graines, farines, huiles, etc.), et les grands constructeurs commerciaux proposent des systèmes complets dans ce cadre. Le domaine de la biomédecine a également bénéficié des développements sur les aimants miniaturisés. L'utilisation de simples aimants (électroaimants ou aimants permanents [35], voir figure 8) et de spectromètres de paillasse et leur combinaison avec des systèmes de microfluidique, afin de détecter le changement du temps de relaxation des cellules cancéreuses par des nanoparticules fonctionnalisées, a suscité beaucoup d'intérêt, notamment industriel. D'ailleurs, un certain nombre de nouvelles sociétés proposent déjà des systèmes miniaturisés pour l'enseignement et des systèmes portables à haute résolution ne devraient pas tarder à arriver sur le marché.

Un des domaines médicaux d'application de la DNP du carbone-13 par dissolution est l'étude du métabolisme, et plus particulièrement son application aux tumeurs cancéreuses [36] et au métabolisme cérébral. Récemment, la DNP a eu l'autorisation d'être utilisée en milieu clinique, ce qui démontre le fort potentiel de l'approche vers des applications réelles à fort impact sociétal.

## Conclusion

L'explosion des nouvelles technologies comme la microfabrication, les nanosciences et la biomédecine ouvre des perspectives et alimente en nombreux défis la discipline instrumentale de la résonance magnétique. On voit aussi de manière visible comment les développements instrumentaux permettent les nouveaux développements méthodologiques, la meilleure compréhension des phénomènes physico-chimiques et leur utilisation pour répondre à des questions à la fois fondamentales et pratiques. La preuve est que soixante six ans après sa découverte et l'attribution de quatre prix Nobel, elle continue de se développer rapidement et de produire des résultats uniques et souvent très étonnants. Pour conclure, une phrase simple me semble parfaitement décrire l'avenir de la résonance magnétique : « elle n'est pas prête d'arrêter de nous surprendre... »

L'auteur remercie Patrick Berthault, Thierry Schild et Paul-Christophe Varoutas pour une lecture critique du manuscrit, l'European Research Council pour le financement du projet R-EvolutioNMR, Starting Grant # 205119, l'ANR pour le financement des projets NMR2GO et DYN-IDP et C-Nano IdF pour le financement du projet NanoMACS.

## Notes et références

- [1] Ou de plusieurs antennes dans le cas de l'IRM, où des réseaux d'antennes peuvent être utilisés afin de couvrir une grande partie du corps.
- [2] Le facteur qui est souvent plus pertinent est le rapport signal sur bruit, qui peut avoir une dépendance plus compliquée à cause des effets de peau et du bruit provenant du circuit électrique et de l'échantillon (voir [30]).
- [3] 657 4 166 fois entre l'électron et le proton (noyau d'hydrogène).
- [1] Voir le site dédié au centenaire de la supraconductivité : [www.supraconductivite.fr/fr/index.php](http://www.supraconductivite.fr/fr/index.php).
- [2] Saho N., Nishijima N., Tanaka H., Sasaki A., Development of portable superconducting bulk magnet system, *Physica C: Superconductivity*, **2009**, 469, p. 1286.
- [3] Ogawa K., Nakamura T., Terada Y., Kose K., Haishi T., Development of a magnetic resonance microscope using a high  $T_c$  bulk superconducting magnet, *Appl. Phys. Lett.*, **2011**, 98, p. 234101.
- [4] Kirichek O., Carr P., Johnson C., Atrey M., Nuclear magnetic resonance magnet actively cooled by pulse tube refrigerator, *Rev. Sci. Instrum.*, **2005**, 76, p. 55104.
- [5] Kleinberg R.L., Jackson J.A., An introduction to the history of NMR well logging, *Concept Magnetic Reson.*, **2001**, 13, p. 340.
- [6] Eidmann G., Savelsberg R., Blümler P., Blümich B., The NMR MOUSE, a mobile universal surface explorer, *J. Magn. Reson. A*, **1996**, 122, p. 104 ; Blümich B., Perlo J., Casanova F., Mobile single-sided NMR, *Prog. NMR Spectrosc.*, **2008**, 52, p. 197.
- [7] Marble A.E., Mastikhin I.V., Colpitts B.G., Balcom B.J., An analytical methodology for magnetic field control in unilateral NMR, *J. Magn. Reson.*, **2005**, 174, p. 78 ; Marble A., Mastikhin I.V., Colpitts B.G., Balcom B.J., Designing static fields for unilateral magnetic resonance with the scalar potential approach, *IEEE Transactions on Magnetics*, **2007**, 43, p. 1903.
- [8] Hugon C., D'Amico F., Aubert G., Sakellariou D., Design of arbitrarily homogeneous permanent magnet systems for NMR and MRI: theory and experimental developments of a simple portable magnet, *J. Magn. Reson.*, **2010**, 205, p. 75.
- [9] Hugon C., Aubert G., Sakellariou D., A systematic approach to the design, fabrication and testing of permanent magnets applied to single-sided NMR, *AIP Conf. Proc.*, **2011**, 1330, p. 105.
- [10] Perlo J., Casanova F., Blümich B., *Ex-situ* NMR in highly homogeneous fields:  $^1\text{H}$  spectroscopy, *Science*, **2007**, 315, p. 1110.
- [11] Danielli E., Perlo J., Blümich B., Casanova F., Small magnets for portable NMR spectrometers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, p. 4133.
- [12] Sakellariou D. et al., Permanent magnet assembly producing a strong tilted homogeneous magnetic field: Towards magic angle field spinning NMR and MRI, *Magn. Reson. Chem.*, **2010**, 48, p. 903.
- [13] Kastler A., *J. Phys. Rad.*, **1950**, 11, p. 255 ; Kastler A., *Proc. Phys. Soc. London Section A*, **1954**, 67, p. 853.
- [14] Ebert M. et al., Nuclear magnetic resonance imaging on humans using hyperpolarized  $^3\text{He}$ , *Lancet*, **1996**, 347, p. 1297 ; Bachert P. et al., Nuclear magnetic resonance of airways in humans with use of hyperpolarized  $^3\text{He}$ , *Magn. Reson. Med.*, **1996**, 36, p. 192 ; MacFall J.R. et al., Human lung air spaces: potential for MR imaging with hyperpolarized  $^3\text{He}$ , *Radiology*, **1996**, 200, p. 553.

- [15] Berthault P. *et al.*, Biosensing using laser-polarized xenon NMR/MRI, *Prog. NMR Spectrosc.*, **2009**, *55*, p. 35 ; Berthault P., Petits, mais sensibles ?, *Pour la Science*, **2009**, 378.
- [16] Ardenkjaer-Larsen J.H., Fridlund B., Gram A., Hansson G., Hansson L., Lerche M.H., Servin R., Thaning M., Golman K., Increase in signal-to-noise ratio of >10,000 times in liquid-state NMR, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2003**, *100*, p. 10158.
- [17] Joo C.G., Hu K.N., Bryant J.A., Griffin R.G., *In situ* temperature jump high-frequency dynamic nuclear polarization experiments: enhanced sensitivity in liquid-state NMR spectroscopy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, p. 9428.
- [18] Maly T. *et al.*, Dynamic nuclear polarization at high magnetic fields, *J. Chem. Phys.*, **2008**, *128*, p. 052211.
- [19] Bowers C.R., Weitekamp D.P., Transformation of symmetrization order to nuclear-spin magnetization by chemical reaction and nuclear magnetic resonance, *Phys. Rev. Lett.*, **1986**, *57*, p. 2645 ; Bowers C.R., Weitekamp D.P., Parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, p. 5541.
- [20] Adams R.W., Aguilar J.A., Atkinson K.D., Cowley M.J., Williamson D.C., Reversible interactions with para-hydrogen enhance NMR sensitivity by polarization transfer, *Science*, **2009**, *323*, p. 1708.
- [21] Hoult D.I., Ginsberg N.S., The quantum origins of the free induction decay signal and spin noise, *J. Magn. Reson.*, **2001**, *148*, p. 182.
- [22] Hoult D.I., Richards R.E., The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment, *J. Magn. Reson.*, **1976**, *24*, p. 71.
- [23] Olson D.L., Peck T.L., Webb A.G., Magin R.L., Sweedler J.V., High-resolution microcoil <sup>1</sup>H-NMR for mass-limited, nanoliter-volume samples, *Science*, **1995**, *270*, p. 1967.
- [24] Boero G., Frounchi J., Furrer B., Besse P.A., Popovic R.S., Fully integrated probe for proton nuclear magnetic resonance magnetometry, *Rev. Sci. Instrum.*, **2001**, *72*, p. 2764.
- [25] Massin C. *et al.*, Planar microcoil-based microfluidic NMR probes, *J. Magn. Reson.*, **2003**, *164*, p. 242 ; Bart J. *et al.*, A microfluidic high-resolution NMR flow probe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 5014.
- [26] Yamauchi K., Asakura T., Development of microMAS NMR probehead for mass-limited solid-state samples, *Chem. Lett.*, **2006**, *35*, p. 426 ; Janssen H., Brinkmann A., van Eck E.R.H., van Bantum J.M., Kentgens A.P.M., Microcoil high-resolution magic angle spinning NMR spectroscopy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, p. 8722.
- [27] Sakellariou D., Le Goff G., Jacquinet J.-F., High resolution, high sensitivity NMR of nanoliter anisotropic samples by coil spinning, *Nature*, **2007**, *447*, p. 694.
- [28] Jacquinet J.-F., Sakellariou D., Microdétecteurs rotatifs en résonance magnétique nucléaire, *Techniques de l'Ingénieur*, **2008**, *85*, p. 1 ; Jacquinet J.-F., Sakellariou D., NMR signal detection using inductive coupling: applications to rotating micro-coils, *Conc. Magnet. Reson.*, **2011**, *38A*, p. 33.
- [29] Wong A., Aguiar P.M., Sakellariou D., Slow magic-angle coil spinning: A high-sensitivity and high-resolution NMR strategy for microscopic biological specimens, *Magn. Reson. Med.*, **2010**, *63*, p. 269 ; Wong A. *et al.*, Evaluation of high resolution magic-angle coil spinning NMR spectroscopy for metabolic profiling of nanoliter tissue biopsies, *Anal. Chem.*, **2012**, *84*, p. 3843 ; Wong A., Aguiar P., Charpentier T., Sakellariou D., A low-cost strategy for <sup>43</sup>Ca solid-state NMR spectroscopy, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, p. 815 ; Aguiar P.M., Jacquinet J.-F., Sakellariou D., A convenient, high-sensitivity approach to multiple-resonance NMR at nanoliter volume with inductively-coupled micro-coils, *Chem. Comm.*, **2011**, *47*, p. 2119.
- [30] Hoult D.I., Richards R.E., The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment, *J. Magn. Reson.*, **1976**, *24*, p. 71.
- [31] Ginefri J.-C., Darrasse L., Crozat P., High-temperature superconducting surface coil for *in vivo* microimaging of the human skin, *Magn. Reson. Med.*, **2001**, *45*, p. 376.
- [32] Mizuno T., Hioka K., Fujioka K., Takegoshi T., Development of a magic-angle spinning nuclear magnetic resonance probe with a cryogenic detection system for sensitivity enhancement, *Rev. Sci. Instrum.*, **2008**, *79*, p. 044706.
- [33] Sleator T., Hahn E.L., Hilbert C., Clarke J., Nuclear-spin noise, *Phys. Rev. Lett.*, **1985**, *55*, p. 1742 ; Degen C.L., Poggio M., Mamin H.J., Rugar D., Role of spin noise in the detection of nanoscale ensembles of nuclear spins, *Phys. Rev. Lett.*, **2007**, *99*, p. 250601.
- [34] Degen C.L., Poggio M., Mamin H.J., Rettner C.T., Rugar D., Nanoscale magnetic resonance imaging, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2009**, *106*, p. 1313.
- [35] Lee H., Sun E., Weissleder R., Chip-NMR biosensor for detection and molecular analysis of cells, *Nat. Medicine*, **2008**, *14*, p. 869 ; Lee H. *et al.*, Rapid detection and profiling of cancer cells in fine-needle aspirates, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2009**, *106*, p. 12459.
- [36] Golman K. *et al.*, Molecular imaging with endogenous substances, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2003**, *100*, p. 10435 ; Day S.E. *et al.*, Detecting tumour response to treatment using hyperpolarized <sup>13</sup>C magnetic resonance imaging and spectroscopy, *Nat. Med.*, **2007**, *13*, p. 1382 ; Gallagher F.A. *et al.*, Magnetic resonance imaging of pH *in vivo* using hyperpolarized <sup>13</sup>C-labeled bicarbonate, *Nature*, **2008**, *453*, p. 940 ; Gabellieri C., Reynolds S., Lavie A., Payne G.S., Leach M.O., Eykyn T.R., Therapeutic target metabolism observed using hyperpolarized <sup>15</sup>N choline, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 4598.



### Dimitrios Sakellariou

est chercheur à l'IRAMIS, Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique, CEA Gif-sur-Yvette\*.

\* CEA Saclay, DSM, IRAMIS, UMR CEA/CNRS 3299 – SIS2M, Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique, F-91191 Gif-sur-Yvette Cedex.  
Courriel : dsakellariou@cea.fr



[www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)

Connaissez-vous bien le site de l'AC ?

#### Vous y trouverez :

- le sommaire et l'éditorial du dernier numéro
- des actualités
- un moteur de recherche

#### Et aussi :

- les articles en ligne (certains accessibles gratuitement, d'autres au prix de 4 €)
- les archives des numéros thématiques (depuis 1999) ou à rubriques (depuis 2000)

#### Sans oublier que vous pouvez également :

- acheter un numéro en pdf
- vous abonner à la version électronique

**Alors vite, à votre souris !**