



Magnétomètres à pompage optique à Hélium 4 : développement et preuve de concept en magnétocardiographie et en magnétoencéphalographie

Marie-Constance Corsi

► To cite this version:

Marie-Constance Corsi. Magnétomètres à pompage optique à Hélium 4 : développement et preuve de concept en magnétocardiographie et en magnétoencéphalographie. Autre. Université Grenoble Alpes, 2015. Français. <NNT : 2015GREAT082>. <tel-01233850>

HAL Id: tel-01233850

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01233850>

Submitted on 25 Nov 2015

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

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

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Génie Electrique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Marie-Constance CORSI

Thèse dirigée par **Gilles CAUFFET**

Et co-encadrée par **Sophie MORALES** et **Etienne LABYT**

préparée au sein :

du **Laboratoire des Capteurs Innovants (CEA-LETI)**,

de **Clinatec**,

du **Laboratoire de Génie Electrique de Grenoble (G2Elab)**

dans l'**École Doctorale Electronique, Electrotechnique, Automatique
& Traitement du Signal (EEATS)**

Magnétomètres à pompage optique à hélium 4: Développement et preuve de concept en magnétocardiographie et en magnétoencéphalographie

Thèse soutenue publiquement le 12 octobre 2015,

devant le jury composé de :

M. Gérard VANZETTO

Professeur des Universités, CHU de Grenoble, Président

M. Franck VIDAL

Professeur des Universités, Université Aix-Marseille, Rapporteur

M. Christophe DOLABDJIAN

Professeur des Universités, Université de Caen Basse-Normandie, Rapporteur

M. Norbert NOURY

Professeur des Universités, Université de Lyon, Examineur

M. Claude DELPUECH

Ingénieur de recherche, INSERM, Examineur

M. Gilles CAUFFET

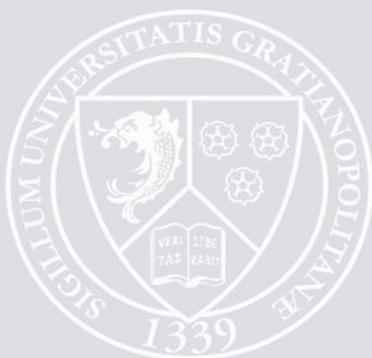
Maître de Conférences, Universités Joseph Fourier, Directeur de Thèse

Mme. Sophie MORALES

Ingénieur de recherche, CEA-LETI, Co-encadrante

M. Etienne LABYT

Ingénieur de recherche, CEA-Clinatec, Co-encadrant



Remerciements

Le présent travail a été réalisé au Laboratoire des Capteurs Innovants (LCI) du CEA-LETI de Grenoble. Je remercie Matthieu Le Prado de m'avoir accueillie dans son laboratoire et de m'avoir permise de travailler dans de bonnes conditions.

Cette thèse a été menée dans le cadre d'un partenariat avec Clinatec. Je tiens à remercier François Berger, qui n'a pas hésité à investir dans nos travaux depuis le début.

J'exprime toute ma gratitude aux Professeurs G. Vanzetto, F. Vidal, C. Dolabdjian, N. Noury ainsi qu'à Monsieur C. Delpuech qui me font l'honneur de participer au Jury.

J'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à mes encadrants, Sophie Morales et Etienne Labyt ainsi qu'à M. Le Prado pour leurs conseils avisés, leurs encouragements, ainsi que leur disponibilité en dépit de leurs charges de travail respectives. Merci de m'avoir accordée votre confiance pour mener à bien ces recherches.

Je remercie mon directeur de thèse, Gilles Cauffet, pour ses conseils, et sa bienveillance.

Je tiens également à remercier F. Alcouffe, F. Bertrand, M. Béranger, Z. Brouzi, W. Fourcault, C. Gobbo, V. Josselin, J.-B. Legras, F. Lenouvel, Y. Nowicki-Bringuier et J. Rutkowski pour leurs contributions respectives durant cette thèse.

Un grand merci à tous les membres du LCI ainsi qu'à ceux du SSP de Clinatec pour leur chaleureux accueil.

Je tiens enfin à remercier mes proches qui m'ont soutenue tout au long de cette aventure et à qui je dois énormément, en particulier Alan, José, Perle, Rita, Nicolas, Jérôme, Babucciu et surtout Dunatella. Merci à vous pour vos encouragements et vos conseils.

Table des matières

Remerciements	3
Liste des sigles et des abréviations	9
Liste des symboles	10
Introduction	11
Chapitre 1, Magnétomètres à pompage optique pour le biomédical.....	13
1.1 Principaux signaux physiologiques d'intérêt	13
1.1.1 Magnéto-cardiographie - MCG	13
1.1.2 Magnéto-encéphalographie - MEG	16
1.1.3 Bilan des contraintes à respecter	24
1.2 SQUIDS, capteurs de référence	25
1.2.1 Présentation générale et avantages	25
1.2.2 Inconvénients.....	25
1.3 Capteurs alternatifs, les magnétomètres à pompage optique (OPM).....	27
1.3.1 Mx, magnétomètre scalaire en champ ambiant (quelques μT)	27
1.3.2 SERF, Spin exchange relaxation-free, magnétomètre vectoriel en champ nul	29
1.3.3 Synthèse de l'état de l'art des magnétomètres OPM pour le biomédical	39
Chapitre 2, Développement du capteur.....	41
2.1 Magnétomètre vectoriel champ nul	41
2.1.1 Principes physiques sous-jacents.....	41
2.1.2 Principaux éléments constitutifs du dispositif.....	48
2.2 Caractérisation et optimisation des performances d'un prototype préexistant ...	51
2.2.1 Spécificités du prototype de 2011	51
2.2.2 Identification et réglage des paramètres-clés	52
2.2.3 Performances mesurées	53
2.3 Développement d'un capteur dédié aux mesures MCG et MEG.....	55
2.3.1 Optimisation des paramètres	55
2.3.2 Réalisation d'un premier prototype	62
2.4 Optimisations spécifiques en vue de mesures biomagnétiques	66
2.4.1 Architecture différentielle	66
2.4.2 Prise en compte de l'opérabilité en secteur clinique	67
2.4.3 Bilan des optimisations : évolution du capteur	74
Chapitre 3, Analyse des contributions au bruit.....	75
3.1 Contributions propres à l'environnement clinique.....	75
3.1.1 Influence de la pose d'un capot	75
3.1.2 Réseau électrique.....	76
3.1.3 Ventilation	77
3.1.4 Bilan de l'analyse des sources de bruit externes au capteur	77

Table des matières

3.2 Contributions propres au capteur	78
3.2.1 Sources cohérentes	78
3.2.2 Sources incohérentes, limitation de l'architecture différentielle.....	83
3.2.3 Bilan des contributions estimées	85
3.3 Piste d'optimisation, détection harmonique.....	87
3.3.1 Principe théorique.....	87
3.3.2 Briques de base de l'intégration au dispositif	87
3.4 Bilan des solutions proposées	92
Chapitre 4, Preuve de concept en imagerie MCG.....	93
4.1 Eléments de traitement du signal.....	93
4.2 Validation fonctionnelle avec un fantôme	95
4.2.1 Expérience	95
4.2.2 Résultats	96
4.3 Mesure MCG chez un sujet sain	97
4.3.1 Déroulement des essais	97
4.3.2 Résultats	98
4.4 Optimisation spécifique du capteur et seconde campagne de tests.....	102
4.4.1 Modification du prototype.....	102
4.4.2 Seconde campagne de tests MCG	103
4.5 Bilan de la campagne de tests MCG	105
Chapitre 5, Preuve de concept en imagerie MEG	107
5.1 Tests sur fantôme.....	109
5.1.1 Description du fantôme	109
5.1.2 Excitation successive de plusieurs dipôles.....	109
5.1.3 Comparatif des signaux temporels	112
5.2 Mesures MEG chez un sujet sain	114
5.2.1 Déroulement des expériences	114
5.2.2 Outils de traitement du signal.....	116
5.3 Résultats	120
5.3.1 Activité cérébrale spontanée mesurée avec les OPMs	120
5.3.2 Réponses évoquées auditives	122
5.3.3 Réponses évoquées visuelles.....	125
5.3.4 Influence de la distance capteur-source.....	128
5.4 Bilan de la campagne de tests MEG	130
Conclusion.....	131
Liste des figures	135
Liste des tableaux	139
Bibliographie.....	141

Table des matières

Annexes	149
Annexe 1, Caractérisation des différentes versions du prototype	149
Annexe 2, Méthode ICA utilisée.....	151
Présentation.....	151
Définition de la non-gaussianité utilisée.....	151
Pré-filtrage	152
Etapas de l'algorithme	152

Liste des sigles et des abréviations

AEF, Auditory Evoked Field
ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOP, Amplificateur Opérationnel
BF, configuration « boucle fermée »
BMDSys, BioMagnetic Diagnostic Systems
BO, configuration « boucle ouverte »
CEA, Commissariat à l’Energie Atomique et aux Energies Alternatives
CEM, Compatibilité Electro-Magnétique
CPP, Comité de Protection des Personnes
CSAM, Chip-Scale Atomic Magnetometer
DCL, Démence à Corps de Lewy
DLPFC, Cortex dorso-latéral préfrontal
DSP, Densité Spectrale de Puissance
ECG, Electrocardiogramme
EEG, Electroencéphalogramme
FFT, Fast Fourier Transform
fMCG, Foetal Magnetocardiography
G2Elab, Laboratoire de Génie Electrique de Grenoble
GB, Glassblowing
HF, Haute Fréquence
ICA, Independent Component Analysis
LETI, Laboratoire d’Electronique et de Traitement de l’Information
MA, Maladie d'Alzheimer
MCG, Magnetocardiography
MEG, Magnetoencephalography
OPM, Optically Pumped Magnetometer
PCB, Printed Circuit Board
PEEK, Polyétheréthercétone
PMMA, PolyMétacrylate de Méthyle
rTMS, Stimulation magnétique transcrânienne répétée
RF, Radio-Fréquence
RIN, Relative Intensity Noise
SEF, Somatosensory Evoked Field
SEEG, électroencéphalographie stéréotaxique
SERF, Spin-Exchange Relaxation-Free
SQUID, Superconducting Quantum Interference Device
TRL, Technology Readiness Level
VE, Verre Equipement

Liste des symboles

B_{laser} , bruit laser mesuré
 B_{shot} , bruit « shot » ou bruit quantique du laser
 G_{phot} , gain du photodétecteur
 G_{TCN} , gain de la carte électronique de traitement
 h , constante de Planck
 H_0 , champ magnétique externe
 H_i , champ magnétique radiofréquence appliqué suivant l'axe i
 k , constante de Boltzmann
 l , épaisseur de la couche de mu-métal
 M , vecteur magnétisation
 N_i , population des atomes au niveau d'énergie E_i
 $\text{Pente}_{\text{entrée}}$, pente ramenée à l'entrée de la carte
 P_{laser} , puissance laser en sortie de la sonde
 r , rayon du blindage
 T , température
 γ , rapport gyromagnétique
 μ_0 , perméabilité du vide
 $\mu = \mu' - i\mu''$, perméabilité complexe
 ν , fréquence associée au laser
 σ_{BO} , sensibilité en sortie de la boucle ouverte
 σ_{BF} , sensibilité en sortie de la boucle fermée
 $\sigma_{\text{théorique}}$, sensibilité obtenue d'après la théorie
 τ , temps de relaxation
 ω_L , pulsation de Larmor

Introduction

Comprendre le fonctionnement cardiaque et cérébral est devenu depuis peu un enjeu dont les applications vont au-delà de la médecine. A titre d'exemple, les architectures neuromorphiques¹ tendent à se développer dans les systèmes informatiques notamment. Malgré cette nécessité, les outils d'imagerie non invasifs actuellement utilisés en routine clinique souffrent d'un manque de résolution spatiale et/ou temporelle ne permettant pas d'observer de manière satisfaisante l'évolution en temps réel de l'activité physiologique d'intérêt. Ainsi, l'électrocardiogramme (ECG) et l'électroencéphalogramme (EEG), reposant sur l'étude des potentiels électriques générés respectivement par le cœur et le cerveau et mesurés à la surface de la peau, voient apparaître des distorsions lors la traversée des tissus et des os réduisant leur résolution spatiale. A l'inverse, la MEG (magnétoencéphalographie), basée sur la mesure de champs magnétiques cérébraux et la MCG (magnétocardiographie), associée aux champs magnétiques cardiaques affichent une très bonne résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde voire même de quelques centaines de microsecondes ainsi qu'une résolution spatiale de l'ordre du centimètre. L'intérêt clinique de ces deux techniques d'imagerie a clairement été démontré. Ainsi, à titre d'exemple, la MCG permettrait notamment de mieux identifier les zones de souffrance myocardiques et la MEG constituerait un outil de choix dans la localisation de foyers épileptogènes. Toutefois, ces dispositifs ne sont pas utilisés en routine clinique. En effet, les capteurs sur lesquels se basent la MEG et la MCG, à savoir les SQUIDS (Superconducting Quantum Interference Device), induisent d'importantes contraintes en termes de coût (près de 2 M€), d'opérabilité (ces capteurs doivent être refroidis en hélium liquide, et les dispositifs actuels imposent un renouvellement hebdomadaire du bain d'hélium) et d'encombrement (contraintes sur la structure du bâtiment abritant la MEG liées aux 5 tonnes de l'ensemble de l'installation). De plus, l'utilisation d'un dispositif de refroidissement cryogénique induit une augmentation de la distance séparant la source du capteur, et de fait, une réduction de l'amplitude de signal enregistré.

Aussi, l'enjeu réside dans la mise au point de magnétomètres miniaturisés ne nécessitant pas de dispositif de refroidissement cryogénique, présentant des performances semblables voire supérieures aux dispositifs actuels, et destinés à être utilisés en routine dans les centres hospitaliers ainsi que dans les centres de recherche.

Par ailleurs, depuis plus de vingt ans, le CEA-LETI (Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives - Laboratoire d'Electronique et de Traitement de l'Information) développe des magnétomètres à pompage optique à hélium 4. Parmi eux figurent deux catégories de capteurs : les magnétomètres scalaires, de haute précision et

¹ Il s'agit d'architectures s'inspirant du mode de transmission entre neurones biologiques et destinées au traitement de l'information.

Introduction

isotropes, destinés à des mesures dans la gamme de champ $20 \mu\text{T} - 80 \mu\text{T}^2$ (correspondant au champ magnétique terrestre) et de ce fait dédiés à des applications spatiales et militaires (détection d'anomalie magnétique – MAD), et les magnétomètres vectoriels dont le magnétomètre vectoriel champ nul³ pour lesquels les performances sont nominales lorsque le champ résiduel est inférieur à quelques dizaines de nT. Ce dernier permet de déterminer les différentes composantes vectorielles d'un champ magnétique, et semble être adapté à une mesure biomagnétique. C'est ainsi qu'en 2012, un partenariat entre le DSIS (Département Systèmes et Intégration de Solutions), Clinatex (disposant d'une MEG constituée de SQUIDS) et le G2Elab a vu le jour afin de mettre au point des magnétomètres vectoriels champ nul dédiés à la MCG et à la MEG.

C'est dans ce contexte que cette thèse a été initiée. Elle s'articule autour de trois grands objectifs, à savoir : l'adaptation du magnétomètre vectoriel à l'environnement clinique, la réduction du bruit en vue d'une amélioration des performances, et la réalisation d'enregistrements MCG et MEG sur un sujet sain.

Après un examen des signaux physiologiques d'intérêt ayant permis de dresser une liste des contraintes techniques à respecter lors du développement de nos capteurs, nous présenterons dans la première partie de ce manuscrit l'état de l'art des magnétomètres à pompage optique destinés aux applications MCG et MEG.

Le deuxième chapitre de cette thèse, consacré au développement du capteur, présente en détails le principe de fonctionnement du magnétomètre vectoriel à ^4He avant de décrire les étapes de miniaturisation, de caractérisation d'un prototype préexistant et de présenter les optimisations spécifiques requises pour la conception d'un capteur dédié aux mesures biomagnétiques. C'est à partir de ce travail que deux catégories de prototypes ont vu le jour : la première, reposant sur l'utilisation d'une cellule (élément sensible du capteur) $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$, 20 Torr et la seconde, utilisant une cellule $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$, 20 Torr.

Les premières campagnes de caractérisation du prototype destiné aux mesures MCG et MEG ont donné lieu à une étude des différentes sources de perturbations provenant de l'environnement clinique et du capteur, présentée dans le troisième chapitre de ce manuscrit. A partir de l'identification des différents contributeurs au bruit, plusieurs pistes de solutions sont présentées et testées. C'est à l'issue de cette partie que la décision d'utiliser des sondes munies de cellules d'1 cm de côté pour les tests cliniques a été prise.

Le quatrième chapitre est consacré à la preuve de concept en imagerie MCG menée avec nos capteurs. Après une présentation des outils de traitement utilisés, une première validation avec un fantôme est décrite, suivie du déroulement des premiers enregistrements MCG menés avec succès sur un sujet sain, dans le cadre d'un protocole clinique. Une optimisation spécifique du capteur, ayant permis de réaliser une nouvelle campagne de tests sur un second sujet sain, est décrite dans cette partie.

Le dernier chapitre de ce manuscrit présente les différentes étapes nous ayant conduits à démontrer la possibilité d'enregistrer des signaux cérébraux dans un environnement clinique. Des tests préliminaires réalisés sur fantôme ont permis de vérifier la possibilité de détecter des réponses évoquées. C'est à partir de ces résultats qu'une campagne d'enregistrements MEG sur un volontaire sain a été initiée. Cette dernière s'est déroulée en trois séries d'expériences, menées suivant deux modalités sensorielles (auditive et visuelle) et ayant conduit à la détection de réponses évoquées et d'activité cérébrale spontanée.

² Deux architectures de magnétomètres scalaires ont été développées : le magnétomètre scalaire SWARM, qualifié spatial et TRL 8 (et sous peu TRL 9), et la version miniaturisée développée dans la thèse de J. Rutkowski [1] du magnétomètre scalaire est TRL4

³ Le magnétomètre vectoriel asservi en champ nul est TRL 3.

Chapitre 1

Magnétomètres à pompage optique pour le biomédical

Ce chapitre a pour objectif de présenter le contexte général dans lequel cette thèse a été menée. Après une présentation des signaux physiologiques MCG et MEG à mesurer (section 1.1), et des capteurs SQUIDS utilisés à l'heure actuelle (section 1.2), un état des lieux des capteurs alternatifs, dédiés aux mesures MCG et MEG, sera dressé (section 1.3).

1.1 Principaux signaux physiologiques d'intérêt

Ce paragraphe décrit les principales caractéristiques des signaux physiologiques à mesurer avec notre dispositif. Ceci constitue dès lors un premier cahier des charges des contraintes techniques que le magnétomètre doit respecter.

1.1.1 Magnétocardiographie - MCG

1.1.1.1 Présentation

La magnétocardiographie (MCG) a pour objectif de mesurer les champs magnétiques générés par la contraction du muscle cardiaque. Cette technique permet ainsi d'étudier les différentes caractéristiques du cycle cardiaque (Figure 1.1.1).

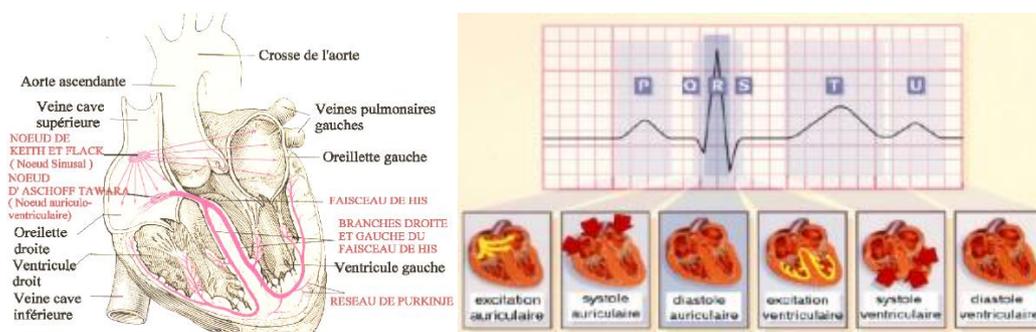


Figure 1.1.1 : Activité cardiaque, extrait de [2]. A gauche, anatomie cardiaque. A droite, mise en regard de l'enregistrement ECG (électrocardiogramme) avec le déroulement physiologique du cycle cardiaque. La fréquence cardiaque d'un sujet humain adulte au repos se situe entre 50 et 80 battements par minute (soit environ 1 Hz).

Génération de champs magnétiques

Les champs magnétiques cardiaques résultent de la propagation de courants ioniques provenant des jonctions neuromusculaires et des cellules situées dans le muscle myocardique. Ceux-ci sont induits par l'échange d'ions Na^+ , K^+ , Cl^- et Ca^{2+} entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane cellulaire. Le flux est notamment lié aux forces électriques d'interaction entre charges positives et négatives, et à la différence de concentration ionique. C'est cette dernière qui induit une différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane. A l'équilibre, cette tension vaut -70 mV. Lorsqu'une stimulation électrique se propage au niveau cellulaire, la tension transmembranaire augmente jusqu'à franchir le seuil de potentiel induisant une ouverture des canaux ioniques Na^+ correspondant au phénomène de dépolarisation.

Déroulement d'un cycle cardiaque

La stimulation cardiaque naît dans le nœud sinusal et provoque en cet endroit une dépolarisation qui va se propager dans les oreillettes qui se contractent (systole). Ce phénomène est observé à l'ECG et avec la MCG sous la forme de l'onde P (Figure 1.1.1). Par la suite, la stimulation atteint l'anneau auriculo-ventriculaire, et est relayée par le faisceau de His. L'onde de stimulation atteint alors les ventricules qui se dépolarisent à leur tour, se matérialisant alors sous la forme du complexe « QRS ». Le pic R, faisant partie de ce complexe, constitue une des caractéristiques principales du cycle cardiaque, et présente une amplitude d'environ 80 pT [3]. A titre de comparaison, le champ magnétique terrestre est d'environ 50 μT , soit près de 10^6 fois plus fort que celui généré par le cœur.

C'est environ 200 ms après la survenue du complexe QRS que la repolarisation débute. Ce phénomène permet au cœur de retrouver l'état de polarisation d'origine des cellules via la circulation d'ions K^+ vers l'extérieur de la cellule. Cette étape de repolarisation est similaire à celle de dépolarisation à ceci près que les courants mis en jeu sont de plus faible amplitude et sont générés sur de plus grandes périodes. Ces courants, résultants de la repolarisation ventriculaire, sont à l'origine de l'onde T. Le cycle de dépolarisation-repolarisation a pour effet d'augmenter la concentration en ions Na^+ et d'en diminuer celle des ions K^+ . A l'issue du cycle, le potentiel transmembranaire revient à son niveau d'équilibre avant la génération d'une nouvelle stimulation [3].

1.1.1.2 Intérêt clinique de la MCG

La MCG est une méthode sans contact, non-invasive, de haute résolution spatiale et temporelle. Les mesures MCG sont généralement menées suivant l'axe situé à la verticale du thorax. Une cartographie du champ magnétique est obtenue en réalisant des mesures sur plusieurs points (Figure 1.1.2) [3]. Des modèles mathématiques, basés sur la résolution des problèmes directs et inverses [4], [5], tentent de reconstruire la distribution de courant à partir de mesures MCG. Celles-ci constituent l'information d'intérêt pour les cardiologues [6].

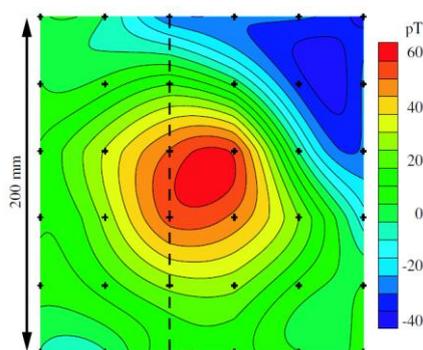


Figure 1.1.2 : Exemple de cartographie du pic R obtenue par un magnétomètre (non SQUID) en différents points au-dessus de la poitrine. Les croix indiquent la position du capteur lors de l'enregistrement [3].

Cette technique d'imagerie représente un fort atout dans le diagnostic de l'arythmie et les maladies coronariennes [7]–[11], ainsi que pour la détection des cardiomyopathies et des anomalies fonctionnelles myocardiques.

Ainsi, dans le cas de l'arythmie, le diagnostic est particulièrement difficile. En effet, l'ECG classique montre une plus faible sensibilité statistique (i.e. probabilité d'avoir un test positif chez les patients malades) et une plus faible spécificité (i.e. probabilité d'avoir un test négatif chez les patients sains) que la MCG. Etant donné la difficulté de diagnostiquer cette pathologie, des techniques invasives sont fréquemment utilisées telles que l'échographie transœsophagienne ou la cartographie électromécanique par voie endocardique. Du fait de sa résolution spatiale, la MCG est capable de localiser les sources arythmogènes.

L'ECG, les marqueurs sanguins et l'échographie sont les premiers outils utilisés dans le diagnostic de maladies coronariennes, néanmoins, ce sont les résultats de la coronarographie, méthode invasive, qui constituent le critère de jugement définitif. Ainsi, la MCG permettrait d'augmenter de 35 % à 60 % les bons diagnostics dans le cadre des maladies coronariennes en comparaison avec une détection par ECG et la sensibilité de la MCG serait deux fois plus importante que celle de l'échographie ou des marqueurs sanguins. Ceci s'explique une nouvelle fois par la résolution spatiale de la MCG qui permet de localiser plus précisément les zones de souffrances myocardiques que dans le cas de l'ECG notamment.

Tableau 1.1.1 : Comparatif entre MCG et ECG.

	MCG	ECG
Caractère invasif		Absent
Mesure	Champ magnétique	Différence de potentiels électriques
Résolution spatiale	< 1 cm	5 cm
Résolution temporelle		quelques ms
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Peu affecté par les tissus osseux - Réponse focale - Cartographie - Mesure absolue - Mesure en temps réel 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu encombrant - Mesure en temps réel
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Coût - Encombrement - Poids 	<ul style="list-style-type: none"> - Très affecté par les tissus osseux - Réponse diffuse - Nécessite une référence

Pour terminer, il existe un cas particulier de la MCG, la fMCG (MCG fœtale), pour laquelle les capteurs doivent détecter des champs magnétiques de plus faibles amplitudes que ceux de la mère (de l'ordre de 5 pT) et compris entre 1 et 100 Hz [12]–[14] [15]. Le défi se situe ici dans la séparation des signaux cardiaques du fœtus de ceux de la mère (pour rappel, le rythme cardiaque d'un adulte au repos est de l'ordre du Hz) [14].

1.1.1.3 Contraintes techniques à respecter

Le principal critère de performance d'un magnétomètre est la résolution. Cette donnée correspond à la plus petite variation de champ magnétique mesurable. En magnétométrie, elle est exprimée en fonction de la fréquence via la sensibilité, dont l'unité est le T/ $\sqrt{\text{Hz}}$. Afin de pouvoir détecter correctement les différents signaux caractéristiques du cycle cardiaque, il est nécessaire que la sensibilité du capteur soit inférieure au pT/ $\sqrt{\text{Hz}}$, autour de la fréquence d'intérêt qui est de l'ordre du Hz. Toutefois, afin de disposer de plus grande plage de fréquences lors de l'étape de post-traitement, une bande-passante de fonctionnement comprise entre le continu et 100 Hz a été fixée.

1.1.2 Magnétoencéphalographie - MEG

1.1.2.1 Présentation

La magnétoencéphalographie (MEG) est une technique d'imagerie fonctionnelle consistant à mesurer des champs magnétiques générés par le cerveau. La MEG présente une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde, voire de quelques centaines de microsecondes, lui conférant ainsi la capacité d'enregistrer en temps réel l'activité cérébrale étudiée.

Le présent paragraphe, basé sur les descriptions proposées dans [16]–[19], décrit les principes biophysiques expliquant l'origine des signaux électromagnétiques cérébraux ainsi que les principaux signaux d'intérêt enregistrés par la MEG.

Génération de signaux électromagnétiques

La membrane plasmique des neurones, constituée d'une double couche de phospholipides, sépare les milieux extra et intracellulaires en deux compartiments présentant des concentrations ioniques différentes. Cette variation de concentration est induite par la présence de protéines, insérées dans cette membrane, pouvant jouer le rôle de canaux ioniques sélectifs (tels des générateurs de courant) et de pompe d'ions (par ex. : la pompe Na^+/K^+ qui rejette trois ions Na^+ vers l'extérieur et accepte deux ions K^+ au cours d'un cycle) [17]. La conséquence de ce gradient de concentration ionique est l'apparition d'une différence de potentiel, ddp, entre les deux faces de la membrane. La valeur du potentiel d'équilibre est déterminée à partir de la loi de Nernst en tenant compte de la perméabilité de la membrane, différente suivant l'ion considéré, donnant lieu ainsi à l'équation de Goldman [16]:

$$V = V_{int} - V_{ext} = \frac{RT}{ZF} \ln \left(\frac{P_{K^+}[K^+]_{ext} + P_{Na^+}[Na^+]_{ext} + P_{Cl^-}[Cl^-]_{ext}}{P_{K^+}[K^+]_{int} + P_{Na^+}[Na^+]_{int} + P_{Cl^-}[Cl^-]_{int}} \right) \quad (1.1.1)$$

avec :

- V_{int} , le potentiel intracellulaire
- V_{ext} , le potentiel extracellulaire
- R , la constante des gaz parfait
- T , la température, en degrés Kelvin
- Z , la valence de l'ion considéré
- F , la charge d'une mole d'ions
- P_i , la perméabilité de la membrane à l'ion i
- $[\text{ion}]_{\text{ext}}$, la concentration extracellulaire de l'ion
- $[\text{ion}]_{\text{int}}$, la concentration intracellulaire de l'ion

Le gradient électrochimique correspond à la différence entre la ddp transmembranaire et le potentiel d'équilibre de l'ion étudié. Les mouvements ioniques au travers des protéines-canaux qui leur sont spécifiques sont à l'origine d'un courant électrique, évalué à partir de la transposition de la loi d'Ohm à un gradient électrochimique [17]:

$$I_{\text{ion}} = g_{\text{ion}}(E_m - E_{\text{ion}}) \quad (1.1.2)$$

avec :

- I_{ion} , le courant ionique
- g_{ion} , la conductance membranaire pour l'ion considéré
- E_m , le potentiel de la membrane
- E_{ion} , le potentiel d'équilibre de l'ion considéré

Les mouvements ioniques au travers de la membrane dépendent à la fois de la perméabilité de la membrane vis-à-vis de ces ions mais également du gradient électrochimique [17]. Parallèlement, l'information peut être transmise d'un neurone à l'autre par l'intermédiaire des synapses. Il existe deux catégories de communications (bi ou unidirectionnelles) [17], [19] :

- via des synapses « chimiques », pour lesquelles le transfert de l'information est réalisé par un élément chimique (le neurotransmetteur) libéré dans l'espace extracellulaire avant d'atteindre la dendrite du neurone suivant ;
- via des synapses « électriques », pour lesquelles l'information est transmise au moyen de jonctions communicantes et davantage rencontrées pour des systèmes nerveux immatures et chez les invertébrés.

Dans le cas des synapses chimiques, les neurotransmetteurs sont tout d'abord stockés dans les vésicules synaptiques, qui, progressivement, s'accumulent dans le bouton terminal de l'axone. A l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau du bouton terminal de l'axone, l'ouverture de canaux calciques induit la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane, et de fait, la libération des neurotransmetteurs qui se fixent sur des récepteurs membranaires post-synaptiques [19]. Ces derniers étant activés, ils induiront l'ouverture de canaux ioniques permettant le passage de certains ions au travers de la membrane post-synaptique (Figure 1.1.3). Suivant le type d'ion impliqué, le potentiel de membrane du neurone se voit transformé en potentiel post-synaptique inhibiteur ou excitateur. A titre d'exemple, une entrée de Na^+ tend à dépolariser la membrane et à générer un potentiel post-synaptique excitateur alors qu'une sortie de K^+ tend à hyperpolariser la membrane, générant un potentiel post-synaptique

inhibiteur [17]. De manière plus générale, les mouvements d'ions qui tendent à dépolariiser la membrane sont excitateurs alors que ceux qui tendent à l'hyperpolariser sont inhibiteurs. Dans le cas d'un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE), généré à l'extrémité d'une dendrite, ce dernier provoque l'apparition d'un puits de courant, se propageant de manière électrotonique en s'atténuant avec la distance jusqu'au corps cellulaire que l'on peut considérer en première approximation comme étant la source de courant. L'axe associant le puits à la source de courant correspond ainsi à l'origine d'un dipôle de courant. Les mouvements ioniques se propageant ainsi le long de la dendrite correspondent aux courants primaires qui donnent ensuite naissance aux courants secondaires extracellulaires (et volumiques) formant des lignes de courant autour de la dendrite [17]. Ce sont les courants volumiques qui permettent le maintien de l'équilibre des charges au sein du volume crânien.

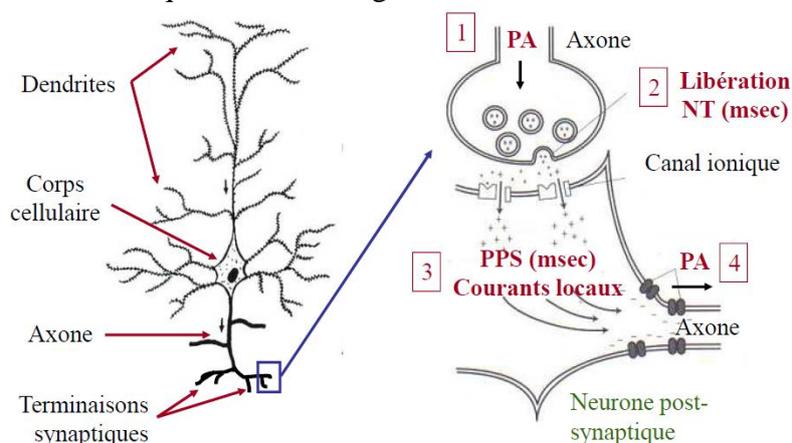


Figure 1.1.3 : Génération des potentiels d'actions (PA), des neurotransmetteurs (NT) et des potentiels post-synaptiques (PPS), extrait de [18].

Vis-à-vis des courants primaires, il existe deux catégories de champs électromagnétiques neuronaux, à savoir, les champs dipolaires (au niveau des PPS), et les champs quadripolaires (au niveau des PA), ce sont les PPS qui sont à l'origine des signaux électromagnétiques mesurés par l'électroencéphalographie (EEG) et la MEG. Deux éléments tendent à le prouver. D'une part, le champ dipolaire diminue en $1/r^2$, c'est-à-dire moins rapidement que le champ quadripolaire (décroissant en $1/r^3$), présentant ainsi une meilleure synchronisation spatiale. D'autre part, la durée d'un PPS est de l'ordre de 10-15 ms (contre moins de 2 ms pour le PA) et est compatible avec une synchronisation temporelle de près de 10^4 - 10^5 neurones. Cette sommation spatiale et temporelle des signaux engendrés par les neurones est au cœur de la mesure EEG et MEG [18].

Activité oscillatoire

Les activités oscillatoires résultent de la sommation de l'activité d'une population de neurones synchrones provenant d'une région donnée. Les rythmes sont définis suivant plusieurs caractéristiques :

- la fréquence,
- l'amplitude (particulièrement dans le cas de l'EEG),
- la morphologie,
- la localisation spatiale de l'activité,
- le(s) rôle(s) fonctionnel(s).

Les principaux rythmes corticaux étudiés sont présentés dans le Tableau 1.1.2 [20]–[23].

Chapitre 1, Magnétomètres à pompage optique pour le biomédical

Tableau 1.1.2 : Principaux rythmes corticaux d'intérêt, adapté de [18].

Rythme cortical	Bande de fréquences	Etats physiologiques
δ	0,5-4 Hz	Sommeil lent profond
θ	4-7 Hz	Sommeil lent léger
α	8-13 Hz	Veille calme, repos les yeux fermés
μ	7-11 Hz	Veille calme, repos moteur
β	18-30 Hz	Veille active, tâches cognitives
γ « lent »	30-50 Hz	Traitement cognitif spécifique
γ « rapide »	> 70 Hz	

L'origine de ces signaux est multiple [18] :

- le thalamus constitue un relai des informations sensorielles. Il est à l'origine de l'apparition d'un rythme dans une région et coordonne même dans certains cas plusieurs rythmes dans une ou plusieurs régions ;
- un rythme peut aussi résulter de l'action d'une région sur une autre.

Activité induite

Pour une condition expérimentale donnée, les potentiels induits correspondent à des variations spécifiques de l'activité électromagnétique intervenant certes de manière systématique mais déphasées entre elles, si bien qu'une moyenne atténuée voire élimine cette activité [24]. Ainsi, l'observation d'une activité oscillatoire induite spécifique nécessite de représenter le décours temporel de la bande de fréquences d'intérêt, via une analyse temps-fréquence. Cette dernière est obtenue via la mise en place d'une décomposition en ondelettes (de type Morlet par exemple) du signal enregistré. L'application de la moyenne sur les analyses temps-fréquences résultant de plusieurs essais permet de mieux observer cette activité transitoire et non stationnaire [18], [25].

Potentiels évoqués

Les potentiels évoqués correspondent à des variations faibles de l'activité électromagnétique cérébrale sous l'effet d'une stimulation (externe ou interne) sensorielle ou cognitive. Grâce à des techniques d'imagerie telles que l'EEG et la MEG, il est ainsi possible d'étudier les étapes de traitement liées à l'exécution d'une tâche en visualisant les différentes latences correspondant à l'apparition d'ondes caractéristiques [26].

Etant donné la faible amplitude de cette catégorie de signaux, une étape de moyennage est souvent nécessaire afin de réduire le bruit de fond, de nature aléatoire et asynchrone, et de privilégier ainsi les potentiels évoqués survenant à un instant t , relativement fixe, après la présentation du stimulus. La Figure 1.1.4 montre deux exemples de réponses évoquées rencontrées dans la littérature [16] [27].

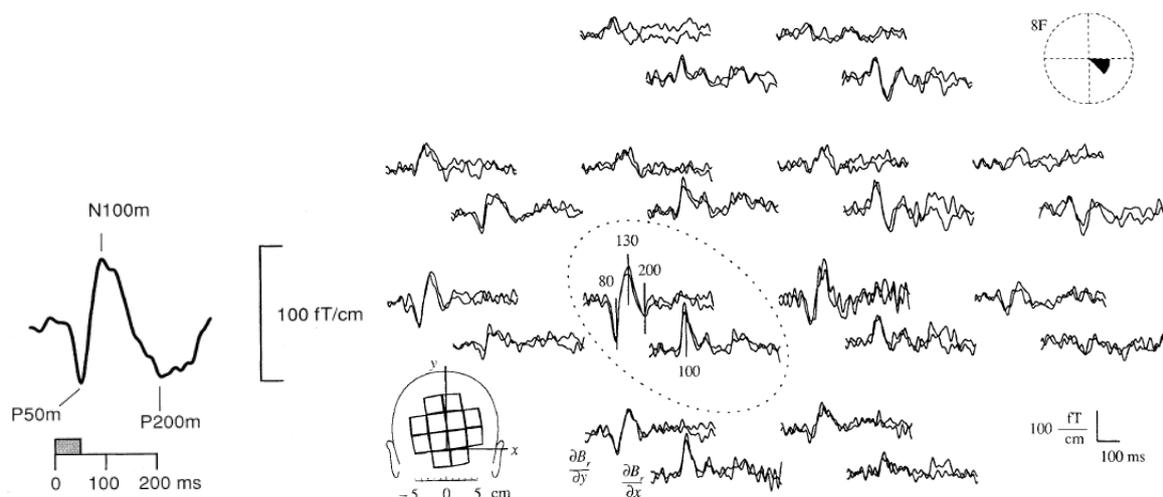


Figure 1.1.4 : Réponses évoquées mesurées avec des SQUIDs. A gauche, réponse à un stimulus auditif de 50 ms, extrait de [16]. Mesure réalisée proche du cortex auditif. Il s'agit d'une moyenne obtenue à partir de 150 réponses. P indique que l'onde est positive, N, qu'elle est négative. Le nombre qui suit indique la latence d'apparition d'une ondulation après présentation du stimulus, et m fait référence à la nature magnétique du signal. A droite, réponse à un stimulus visuel mesurée au niveau de la région occipitale suivant 12 positions, extrait de [27].

Exploitation des données MEG

Un stimulus sensoriel active initialement une petite portion du cortex. Le champ magnétique cérébral (de l'ordre de 10^{-13} T) est généré par plusieurs courants à la fois.

L'étape suivant l'enregistrement des signaux MEG consiste à en identifier ou à en localiser les sources, correspondant à la résolution du « problème inverse » après avoir modélisé la génération de champs magnétiques par une source connue (« problème direct »). Pour autant, la déduction de la source des courants responsables du champ externe mesuré conduit à un système comportant plusieurs solutions possibles. Afin de pouvoir contourner cette difficulté, des contraintes (physiques ou numériques) sont ajoutées afin de converger plus rapidement vers une solution [28]. Parmi les méthodes utilisées figurent les méthodes dipolaires [29], les méthodes « par balayage » [30] et celles basées sur la distribution de sources [31].

1.1.2.2 Intérêts de la MEG

Domaine cognitif

La MEG, du fait de sa résolution spatiale et temporelle, se révèle être très intéressante aussi bien dans l'étude dynamique des réponses évoquées que dans la modulation des rythmes corticaux ou dans l'étude des réseaux impliqués dans certaines fonctions cognitives telles que la mémoire, l'attention ou le langage par exemple.

L'attention visuelle peut être modulée par la présentation de stimuli émotionnels, traités alors en priorité. Ainsi, dans le domaine de l'étude du traitement visuel des stimuli émotionnels, la MEG permettrait de déterminer le déroulement temporel de l'activité cérébrale générée dans des régions au préalable ciblées [28]. Dans [32], la MEG a permis de valider le modèle « Two-pathway » qui supposait l'existence de plusieurs voies courtes liées directement aux régions cérébrales impliquées dans la réponse aux stimuli émotionnels (amygdale, le cortex orbito-frontal et le pôle temporal), formant ainsi un « système affectif antérieur » (ou « anterior affective system »).

Domaine clinique

La MEG présente la plus grande part de son activité au niveau des fissures du cortex. Dans le cas de certaines pathologies neurologiques, la MEG s'avère être une alternative non invasive. Ainsi, il serait possible de remplacer le test de Wada⁴ par la MEG afin d'identifier les aires de Brodmann associées au langage [33].

Plus de 30 % des patients présentant une épilepsie focale ne peuvent être correctement traités par voie pharmaceutique [34]. Le pourcentage de faux négatifs est estimé à 50 % dans le cadre de l'utilisation de l'IRM en vue d'une décision d'opérer une lésion épileptogène. Si l'EEG intracrânien permet de localiser précisément les éventuels foyers épileptogènes, la pose des électrodes SEEG (EEG stéréotaxique) nécessite d'être guidée via un outil de navigation non invasif. C'est dans ce contexte que des études ont montré que le guidage via la MEG permettait in fine d'identifier entre 50 et 80 % des zones épileptogènes [35]–[37], et présenterait un intérêt dans la localisation de foyers épileptiques dans le cas de patients non diagnostiqués à l'IRM [38].

La réalisation de mesures MEG/SEEG simultanément ouvre par ailleurs de nouvelles perspectives, liées notamment à la détection via la MEG d'activités oscillatoires générées en profondeur, dans le néocortex ou l'hippocampe par exemple [39].

Dans le cadre de la dépression sévère, il apparaît un déséquilibre interhémisphérique lié à un déficit du cortex dorso-latéral préfrontal (DLPFC) gauche associé à une suractivation limbique et paralimbique. Deux stratégies utilisant la rTMS (Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée) peuvent être envisagées : une cure inhibitrice au niveau du DLPC droit ou une cure excitatrice au niveau du DLPC gauche [40]. Dans [41], Y. Pathak et al. ont essayé d'identifier des indicateurs objectifs de la réponse au rTMS via la MEG. Selon eux, la modulation de l'activité du DLPFC gauche par la rTMS se manifeste par des modifications du spectre de puissance dans la bande de fréquence gamma (entre 30 et 59 Hz dans [41]). Une cure excitatrice (à 10 Hz) a été administrée cinq fois par semaine durant un mois sur deux sujets. L'équipe a alors constaté une augmentation de l'activité gamma chez le patient répondant favorablement au traitement. Cet accroissement serait associé à une augmentation de l'activité métabolique du DLPFC gauche, et contribuerait à une amélioration des symptômes de la dépression sévère. Si cette application clinique de la MEG doit encore être appuyée par des études sur un nombre plus important de sujets elle ouvre la voie à une autre utilisation de la MEG, associée à la mesure de l'action d'un traitement.

La Démence à Corps de Lewy (DCL) est un syndrome extrapyramidal se manifestant par des fluctuations cognitives et hallucinations visuelles. La DCL représente entre 15 et 25 % des cas de maladies d'Alzheimer [42]. Dans [43], R. Franciotti et al. ont étudié la réactivité des rythmes corticaux de 15 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (MA), de 7 patients atteints de la Démence à Corps de Lewy (DCL) et de 9 sujets contrôles. L'objectif de cette étude était de pouvoir créer des conditions expérimentales pour lesquelles les activités oscillatoires différaient d'un groupe à l'autre. La réactivité corticale au niveau du rythme pré-alpha (4-9 Hz) et alpha (9-14 Hz) à l'ouverture/fermeture des yeux diffère entre le groupe comprenant les sujets contrôles et les patients au stade « modéré » de la MA et le groupe comprenant les patients DCL et MA sévères. La réactivité corticale dans la bande (3-7 Hz) consistant à comparer l'état de repos à l'état de réalisation d'une simple tâche de comptage mental permet de distinguer le groupe de patients MA sévères du reste des sujets testés.

⁴ Technique utilisée en neurologie consistant à injecter de l'amobarbital sodique dans une artère carotide (droite ou gauche) afin de déterminer l'hémisphère dominant dans le langage, en anesthésiant l'autre par la solution injectée. Cette procédure est utilisée lors de la préparation d'opération chirurgicale dans le cas de patients épileptiques.

La prise en compte des réactivités des rythmes corticaux pourrait donc constituer un outil supplémentaire dans l'étude de maladies dégénératives.

Ainsi, grâce à sa résolution temporelle et spatiale, la MEG constitue un outil de choix non invasif dans l'étude du déroulement temporel de processus cognitifs ainsi que dans la localisation de foyers épileptogènes. De nombreuses perspectives commencent par ailleurs à émerger, telles que la détection de signaux générés en profondeur, l'étude de l'activité oscillatoire en tant qu'outil de diagnostic différentiel ou d'évaluation de l'action d'un traitement. L'ensemble des éléments cités démontre que l'utilisation de la MEG présente un intérêt véritable dont les applications cliniques seront certainement de plus en plus diversifiées dans les années à venir.

Comparaison entre MEG et EEG

L'EEG (électroencéphalographie), méthode d'exploration cérébrale basée sur la mesure de l'activité électrique cérébrale, est particulièrement sensible aux courants corticaux radiaux, contrairement à la MEG qui est davantage sensible aux courants corticaux tangentiels [21]. Il est à noter que les représentations de la topographie de la surface du scalp pour le champ magnétique et le potentiel électrique d'une même source sont orthogonales du fait de l'orientation respective des lignes de potentiels électriques et des lignes de champs magnétiques.

Un des avantages majeurs du champ magnétique est qu'il est insensible à la traversée des tissus à l'inverse des potentiels électriques, qui sont fortement atténués et déformés, notamment par la traversée de l'os. Les distorsions du potentiel électrique causées par la faible conductivité du crâne rendent la localisation de l'origine neurale des signaux de surface très délicate. Par ailleurs, la mesure de champ magnétique est absolue, elle ne nécessite donc aucune référence. Elle diminue en amplitude avec le carré de la distance séparant la source du capteur, ce qui peut être un avantage (dans le cas d'une séparation de l'activité des deux hémisphères) mais est à prendre en compte lors de l'examen des sources cérébrales profondes [28]. L'absence d'interface électro-peau⁵ et la relative transparence de tissus de conductivité variable vis-à-vis des champs magnétiques facilitent les études à très basses fréquences [44] mais également à haute fréquence, notamment dans la bande de fréquences du rythme gamma [45].

De manière plus générale, le Tableau 1.1.3 dresse un comparatif de la MEG avec l'EEG.

⁵ Dans le cas de l'EEG, cette interface est critique. En effet, il est nécessaire d'éviter toute couche lipidique au niveau du cuir chevelu, afin d'éviter toute distorsion.

Chapitre 1, Magnétomètres à pompage optique pour le biomédical

Tableau 1.1.3 : Comparatif entre MEG et EEG [18].

	MEG	EEG
Caractère invasif	Absent	
Mesure	Champ magnétique, majoritairement dû aux courants intracellulaires	Différence de potentiels électriques, majoritairement due aux courants extracellulaires
Résolution spatiale	1 cm	2-3 cm
Résolution temporelle	1 ms ou inférieur	
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure absolue - Peu affecté par les tissus osseux - Réponse focale - Cartographie 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu encombrant - Peu cher - Cartographie
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Coût - Encombrement - Requiert une chambre blindée amagnétique - Sensible aux artefacts physiologiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite une référence (montage référentiel ou bipolaire) - Très affecté par les tissus osseux - Réponse diffuse - Sensible aux artefacts physiologiques

1.1.2.3 Contraintes techniques à respecter

La Figure 1.1.5 présente une comparaison des densités spectrales biomagnétiques et celles provenant de sources bruitées, permettant ainsi de déterminer le seuil de sensibilité minimal du capteur nécessaire à la mesure.

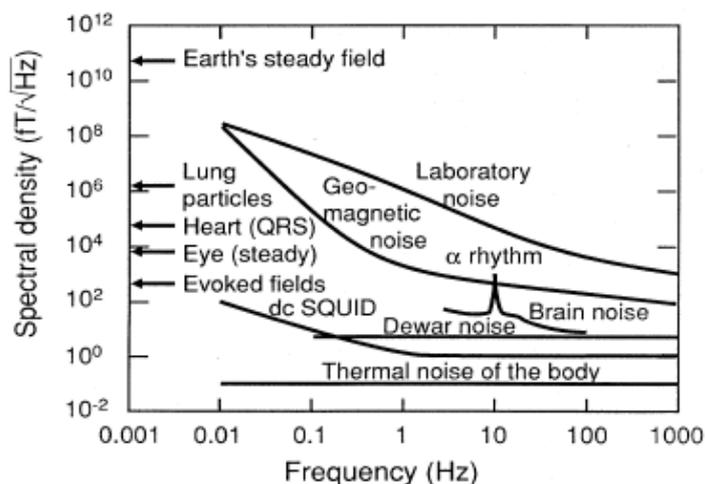


Figure 1.1.5 : Comparaison des densités spectrales biomagnétiques avec celles de bruits environnants, extrait de [16].

Le magnétomètre de mesure doit ainsi pouvoir présenter une sensibilité bien inférieure à $100 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ afin d'être en mesure de détecter des signaux cérébraux dont l'amplitude est estimée à environ 100 fT^6 (dans le cas d'une activité spontanée non moyennée). Toutefois, cette contrainte peut être relâchée dans la mesure où la distance entre le capteur et le scalp est réduite. Par ailleurs, si sa bande passante minimale doit correspondre aux fréquences des rythmes corticaux, à savoir entre 0,5 et 150 Hz, nous avons choisi de travailler entre le continu et 300 Hz afin de disposer d'une plus grande plage de fréquences lors de la phase de post-traitement des signaux.

⁶ Amplitude de référence mesurée avec des SQUIDS.

Chapitre 1, Magnétomètres à pompage optique pour le biomédical

1.1.3 Bilan des contraintes à respecter

Suite à la description des signaux physiologiques à détecter, il est possible d'en déduire un cahier des charges des contraintes à respecter lors du développement de magnétomètres dédiés à la MCG et à la MEG. Le Tableau 1.1.4 dresse un bilan des contraintes techniques associées aux applications visées. Nous rappelons que les valeurs de sensibilités requises sont particulièrement dépendantes de la distance séparant la source du capteur.

Tableau 1.1.4 : Bilan des contraintes techniques liées à la mesure de signaux physiologiques.

	Fréquence	Sensibilité requise
Contraintes spécifiques à la MCG	[DC-100 Hz]	$< 1 \text{ pT}/\sqrt{\text{Hz}}$
Contraintes spécifiques à la MEG	[DC-300 Hz]	$\sim 100 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$

Par ailleurs, des contraintes imposées par l'utilisation du capteur dans un environnement clinique sont à prendre en compte (Tableau 1.1.5).

Tableau 1.1.5 : Contraintes liées à l'utilisation médicale du dispositif, et à la minimisation des interférences avec l'environnement de la sonde.

Catégorie de contrainte	Désignation
Facilité d'utilisation de la sonde	Sonde miniaturisée et portable
	Absence de refroidissement cryogénique
Interaction de la sonde avec le sujet	Sécurité du sujet (analyse de risques à effectuer)
	Minimisation de la distance entre le dispositif et le sujet pour augmenter l'amplitude du champ cardiaque ou cérébral à détecter
	Flexibilité du positionnement de la sonde vis-à-vis du sujet
Interaction de la sonde avec son environnement	Minimiser les perturbations CEM
	Minimiser le bruit magnétique résiduel

Suite à la description des signaux d'intérêt et des contraintes techniques et environnementales à respecter, le paragraphe qui suit présente les capteurs de référence pour les dispositifs actuels de mesure de champs biomagnétiques, à savoir les SQUIDS.

1.2 SQUIDS, capteurs de référence

De nombreuses équipes essaient à l'heure actuelle d'améliorer les performances des SQUIDS, capteur de référence dans le domaine de la MCG et de la MEG. Si certes notre travail consiste à nous focaliser davantage sur l'étude des magnétomètres à pompage optique, il est cependant intéressant d'étudier la MCG et la MEG sous leurs formes actuelles, c'est-à-dire, basée sur l'utilisation des SQUIDS.

1.2.1 Présentation générale et avantages

Les SQUIDS sont des magnétomètres ultra sensibles, basés sur l'utilisation de boucles contenant des jonctions Josephson [46]. L'un des premiers articles démontrant leur efficacité dans le cadre de la MEG, [47], a permis de mettre au jour une première architecture destinée à la détection du rythme alpha à partir de l'utilisation d'un capteur SQUID. Quelques années plus tard, des réponses évoquées ont pu être mesurées [48], [49].

Les SQUIDS actuels dédiés aux enregistrements MEG présentent une sensibilité de l'ordre du fT/\sqrt{Hz} [50]. Ces performances sont obtenues dans des blindages magnétiques en utilisant des matériaux supraconducteurs et en immergeant une partie du dispositif dans un Dewar refroidi par de l'hélium liquide. Les perturbations hautes fréquences telles que les ondes radiofréquences sont facilement atténuées par des chambres blindées constituées d'une succession de couches de mu-métal, de cuivre et d'aluminium. Les artefacts à basses fréquences causés par les objets mobiles situés à proximité de la MEG peuvent être atténués par la mise en place de gradiomètres [16]. Le bruit environnemental peut être réduit en améliorant le facteur de blindage et en combinant le blindage passif avec un blindage dit « actif » constitué de bobines de compensation du champ asservies en champ nul grâce à des capteurs SQUIDS servant de référence [14].

1.2.2 Inconvénients

Malgré la sensibilité accrue des capteurs et l'intérêt clinique majeur de la MCG et de la MEG, ces dispositifs ne sont pas utilisés en routine dans les établissements hospitaliers, et restent limités à des projets de recherche médicale, du fait de leur coût (investissement et maintenance), de l'utilisation d'un blindage passif de près de 5 tonnes (induisant de fortes contraintes sur la structure même du bâtiment d'accueil) et de la nécessité d'un système de refroidissement cryogénique. Pour expliquer la faible diffusion de ces techniques, il convient de retenir trois chiffres : 2 millions d'euros (le prix de la MEG et du blindage de 5 tonnes associé), 40 000 euros par an (coût de l'entretien du système de refroidissement cryogénique à hélium liquide) et 95 000 euros par an (coût de la maintenance corrective et prédictive). Aussi, seuls 5 centres de recherche ont investi dans l'achat d'une MEG en France : Paris (Hôpital de la Salpêtrière), Saclay (CEA-Neurospin), Lyon (CERMEP), Marseille (Institut de Neurosciences des systèmes) et Grenoble (CEA-Clinatoc), et aucun centre de recherche français n'est doté d'une infrastructure MCG.

Chapitre 1, Magnétomètres à pompage optique pour le biomédical

Ce dernier point explique l'intérêt des recherches en cours pour développer des capteurs présentant des performances similaires voire supérieures à celles des SQUIDs, tout en s'affranchissant des contraintes techniques des SQUIDs. Outre la suppression d'un remplissage quotidien en hélium, la suppression de la cryogénie a deux avantages. Tout d'abord, elle entraînerait une augmentation de l'amplitude du signal enregistré par les magnétomètres du fait de la plus grande proximité entre le capteur et la source (la couche d'isolation thermique entre le patient et le capteur est supprimée). Ensuite, puisque le Dewar d'hélium situé à l'intérieur de la chambre blindée n'est plus nécessaire, une réduction de la taille du blindage peut être envisagée (induisant ainsi une baisse des coûts). Ceci permettra de diminuer le poids de la chambre blindée et donc de limiter les contraintes sur les infrastructures d'accueil, tout en améliorant les performances du blindage passif (le facteur d'atténuation d'un blindage augmente lorsque ses dimensions diminuent homothétiquement).

Afin de mieux cerner le contexte dans lequel ces travaux de thèse ont été menés, le paragraphe qui suit présente les principaux magnétomètres à pompage optique destinés à des mesures biomagnétiques.

1.3 Capteurs alternatifs, les magnétomètres à pompage optique (OPM)

Depuis une dizaine d'années, une nouvelle génération de magnétomètres dédiés aux mesures biomagnétiques a vu le jour : les magnétomètres à pompage optique (OPM). L'élément sensible de ces capteurs est une pièce (généralement en verre), appelée cellule, renfermant une vapeur atomique (d'alcalins ou d'hélium) dont les propriétés physiques sont exploitées en vue d'une mesure de champ magnétique. Plus précisément, le principe de fonctionnement de ces capteurs repose sur les variations résonantes d'un faisceau optique traversant la cellule, suite au couplage entre les spins atomiques et le champ magnétique. La longueur d'onde du faisceau laser est calée sur une transition atomique dépendant du type de vapeur atomique choisi. S'il existe différentes catégories d'OPMs, seules deux ont à ce jour permis de mesurer des signaux physiologiques : les magnétomètres Mx et les magnétomètres SERFs (Spin-exchange relaxation-free). Le paragraphe qui suit présente leurs principes de fonctionnement respectifs ainsi que les travaux menés en MCG et MEG à partir de ces capteurs.

1.3.1 Mx, magnétomètre scalaire en champ ambiant (quelques μT)

1.3.1.1 Principe de fonctionnement

Les magnétomètres Mx sont basés sur la mesure optique directe de la fréquence de précession de Larmor $\omega_L/2\pi$ reliée au 1^{er} ordre à la valeur du champ magnétique $|\mathbf{H}_0|$ via la relation :

$$\omega_L = \gamma |\mathbf{H}_0| \quad (1.3.1)$$

avec γ , le rapport gyromagnétique de la vapeur atomique.

Les spins atomiques sont orientés par pompage optique. Une précession cohérente (et résonante) des spins autour du champ magnétique statique \mathbf{H}_0 mesuré est obtenue en appliquant un champ radiofréquence \mathbf{H}_1 à la fréquence de Larmor. Le champ magnétique statique \mathbf{H}_0 forme un angle de 45° avec la direction du faisceau lumineux, et le champ oscillant \mathbf{H}_1 se situe à 90° de \mathbf{H}_0 . Lorsque la fréquence du champ RF \mathbf{H}_1 est égale à la fréquence de Larmor, la résonance est détectée en exploitant les changements de propriétés optiques de la vapeur atomique (plus précisément, l'augmentation résonante du facteur d'absorption de celle-ci).[3].

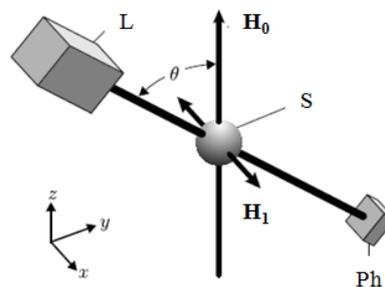


Figure 1.3.1 : Magnétomètre Mx. Représentation schématique, adaptée de [3]. Le laser (L) émet un faisceau qui traverse l'échantillon (S) avec un angle θ vis-à-vis du champ \mathbf{H}_0 . La puissance transmise est détectée via un photodétecteur (Ph).

1.3.1.2 Travaux de recherche menés par A. Weis (Université de Fribourg), G. Bison (Université de Jena), puis BMDSys (BioMagnetic Diagnostic Systems)

Les premiers travaux menés en MCG ont été initiés à l'Université de Fribourg dans le groupe du Prof. Weis lors de la thèse de G. Bison. Après avoir successivement testé une architecture gradient-métrique composée de 2 capteurs [51], puis un réseau de 8 capteurs [52], un réseau de 25 capteurs [53] en architecture gradient-mètre du 2nd ordre a été réalisé et testé sur 30 sujets sains et 1 patient souffrant d'une pathologie cardiaque suivant un temps d'acquisition n'excédant pas 2 minutes. Dans le cadre d'un réseau de capteurs, la sensibilité mesurée est de $900 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ à 0,1 Hz et de $300 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ à 100 Hz.

Faute de financement à l'Université de Fribourg, [54], le Dr. Georg Bison a poursuivi ses travaux sur la détection cardiomagnétique au Biomagnetisches Zentrum de l'Université de Jena en Allemagne dans le groupe de G. Lembke. Dès 2010, une nouvelle configuration composée de $57 + 13 + 13$ capteurs, répartis suivant trois plans est développée à l'Université de Jena [55]. Le cœur du dispositif est constituée de 57 capteurs, dits « primaires » répartis suivant une grille placée au-dessus de la poitrine du patient, et espacés de 32 mm les uns des autres, rendant ce système compact. Au-dessus de cette grille sont disposés deux plans, comprenant chacun 13 capteurs donnant accès à des signaux de référence nécessaires à la compensation de champs magnétiques (correspondant une architecture gradient-métrique du 2nd ordre).

Les performances d'un capteur individuel ont été mesurées dans une chambre blindée composée de 3 couches en mu-métal (Figure 1.3.2). La cellule, le module optique et la photodiode sont des prototypes identiques à ceux contenus dans leur gradient-mètre à $57 + 13 + 13$ capteurs mais - pour cette mesure de sensibilité - la même cellule est traversée par deux faisceaux laser (l'architecture gradient-mètre sur une échelle de longueur quasi-nulle permet de s'affranchir du bruit de champ magnétique).

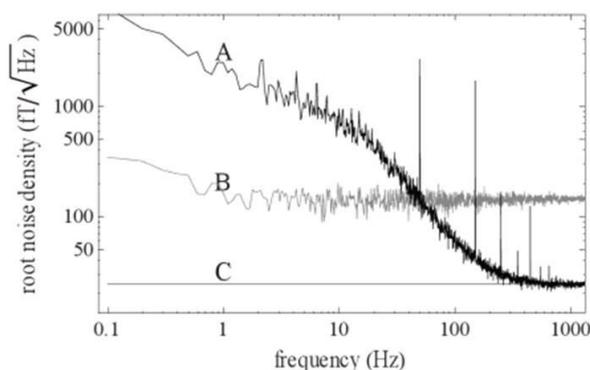


Figure 1.3.2 : Performances d'un capteur individuel de l'équipe de l'Université de Jena, [55]. La courbe A est obtenue lorsqu'une moyenne sur les deux faisceaux laser est réalisée. La courbe B est obtenue lorsqu'une soustraction des faisceaux est réalisée. La courbe C représente la sensibilité intrinsèque du capteur.

A basse fréquence, le spectre de champ est dominé par le bruit de champ magnétique, de l'ordre du $\text{pT}/\sqrt{\text{Hz}}$ à 5 Hz. La bande passante du capteur est limitée à 15 Hz par le temps de relaxation transverse des atomes de césium. La limite fondamentale quantique de sensibilité est comprise entre 25 et $50 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$. En s'affranchissant du bruit magnétique (architecture gradient-métrique au sein de la même cellule), la sensibilité est de l'ordre de $150 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ [56]. Les recherches semblent maintenant se poursuivre en collaboration avec la société BMDSys en vue de l'industrialisation du système. En février 2014, Lembke a publié de nouveaux résultats d'un test mené chez un individu sain avec le réseau de capteurs intégré dans un système clinique disponible (Figure 1.3.3 et Figure 1.3.4) [57]. Grâce à leur dispositif testé, ils ont pu extraire des signaux MCG provenant d'un enregistrement de 10 minutes. Leurs

caractérisations ont été réalisées dans une chambre blindée en aluminium (3 couches) combinant blindage passif et actif. La Figure 1.3.4 démontre l'influence de la compensation sur la sensibilité (de l'ordre de $1 \text{ pT}/\sqrt{\text{Hz}}$ pour un capteur individuel entre 1 et 10 Hz avec compensation active).

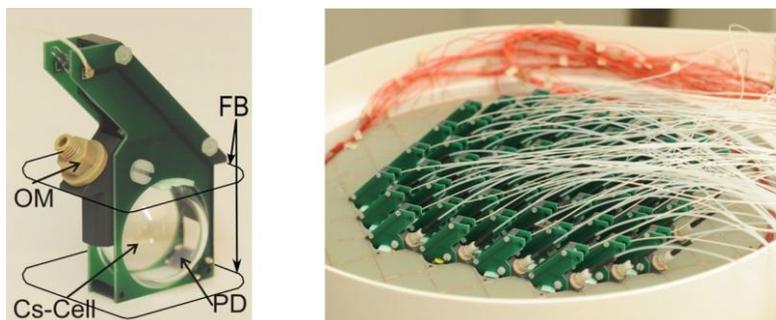


Figure 1.3.3 : Dispositif mis en place, extrait de [55]. A gauche, photographie d'une sonde, OM: optical module, PD : photodiode, Cs-Cell : cesium cell, FB : feedback coils (destinés à asservir le système à la résonance). Chaque module contient une lentille, deux polariseurs rectilignes, et une lame quart-d'onde. A droite, photographie du plan inférieur.

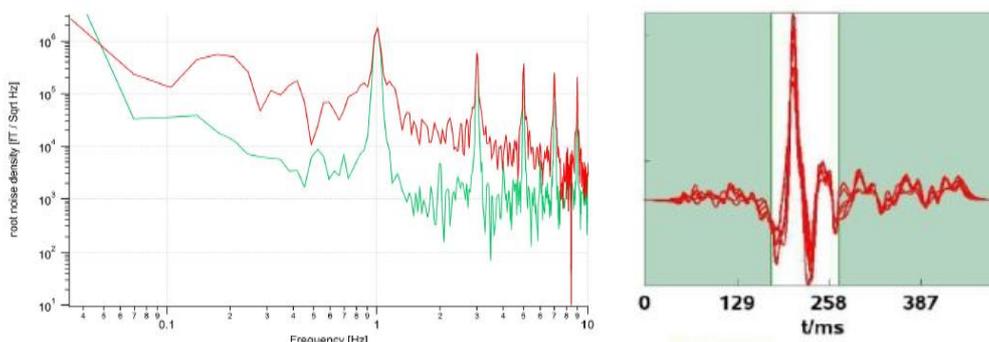


Figure 1.3.4 : Résultats obtenus avec le dispositif mis en place, extrait de [55]. A gauche, DSP (Densité Spectrale de Puissance) d'un seul capteur, [57]. En vert avec la compensation active, et en rouge, sans compensation. Cette mesure a été réalisée en présence d'un signal de test créneau à 1 Hz présentant une amplitude de 6 nT. A droite, superposition des signaux MCG moyennés provenant des capteurs de mesure.

1.3.2 SERF, Spin exchange relaxation-free, magnétomètre vectoriel en champ nul

1.3.2.1 Principe de fonctionnement

Les SERFs reposent sur l'utilisation, dans un champ magnétique faible, de cellules remplies d'atomes alcalins (cf. Figure 1.3.5). A l'état initial, les spins sont orientés de manière aléatoire. Sous l'effet d'un faisceau pompe polarisé circulairement, les spins s'alignent suivant la direction de ce faisceau. Un faible champ magnétique externe induit une réorientation des spins. Cette dernière modifie les propriétés optiques de la vapeur d'alcalin et induit une rotation de la direction de polarisation du faisceau sonde orienté perpendiculairement au faisceau pompe. Ce phénomène correspondant à l'effet Faraday permet de mesurer (au 1^{er} ordre) la composante du champ magnétique perpendiculaire aux faisceaux pompe/sonde (Figure 1.3.5) [58].

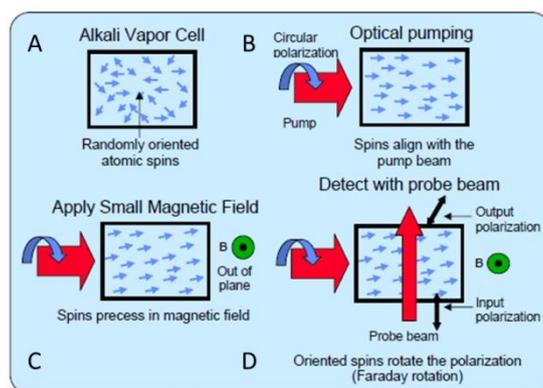


Figure 1.3.5 : Principe de fonctionnement d'un magnétomètre atomique de type SERF, extrait de [58].

Cette catégorie de magnétomètres présente des performances proches de celles des SQUIDS ($1 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$, voire moins), grâce à la réduction significative de la cause principale de décohérence des spins (induite par les collisions d'échange de spins entre atomes). Pour ce faire, deux critères doivent être respectés : la haute densité d'atomes alcalins (assurée par une température élevée) et un environnement proche du champ nul, permettant de vérifier la condition opératoire $\omega_L \tau = \gamma B_0 \tau \ll 1$, avec B_0 le champ magnétique ambiant, $\omega_L = \gamma B_0$ la fréquence de Larmor des atomes et τ le temps de cohérence des spins [14].

Il convient de noter que ce très faible niveau de bruit n'est obtenu que pour des capteurs SERFs placés à l'intérieur d'un blindage passif. Des blindages actifs sont parfois ajoutés à ceux-ci afin d'assurer un fonctionnement optimal du capteur [59]. Pour terminer, la sensibilité de magnétomètres SERFs utilisant uniquement une compensation active par bobines de Helmholtz est nettement dégradée et supérieure au $\text{pT}/\sqrt{\text{Hz}}$ [60].

1.3.2.2 Travaux de recherche menés avec des SERFs en MCG et MEG

1.3.2.2.1 T.G. Walker et al, University of Wisconsin, dispositif pour la fMCG

Une partie de l'activité de ce groupe est dédiée à la fMCG (MCG fœtale) réalisée dans une chambre blindée. Les signaux sont enregistrés par un réseau de quatre magnétomètres SERFs fonctionnant indépendamment à 5-15 cm les uns des autres, et comportant chacun une cellule rectangulaire ($10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}$) remplies de ^{87}Rb (Figure 1.3.6). Sur les quatre sondes mises en place, seules trois servent à réaliser des mesures. La quatrième permet d'asservir le système dans une configuration proche du champ nul. En effet, la sonde mesure le champ résiduel et pilote des bobines de compensation entourant le dispositif. Chaque magnétomètre présente une sensibilité de près de $6 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ au-delà de 20 Hz (Figure 1.3.7), mais les performances sont dégradées à basses fréquences ($1 \text{ pT}/\sqrt{\text{Hz}}$ à 1 Hz) [14]. Enfin, la distance séparant un capteur de la peau est estimée à 1 cm.

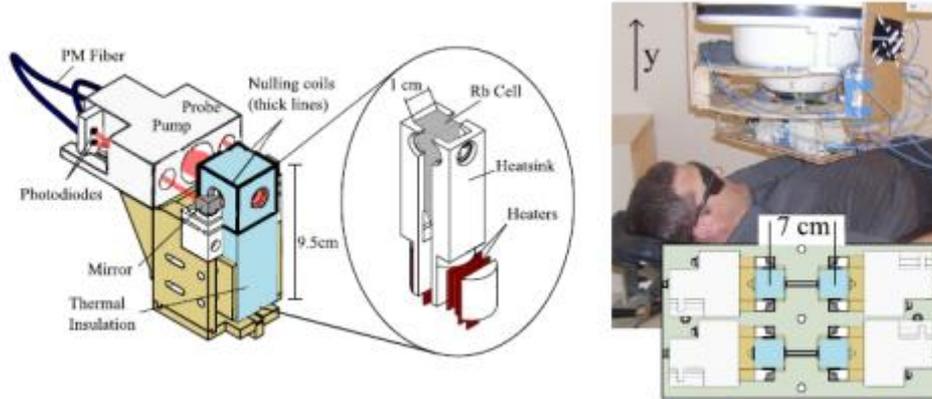


Figure 1.3.6 : A gauche, représentation du dispositif. A droite, photographie de la configuration mise en place [61].

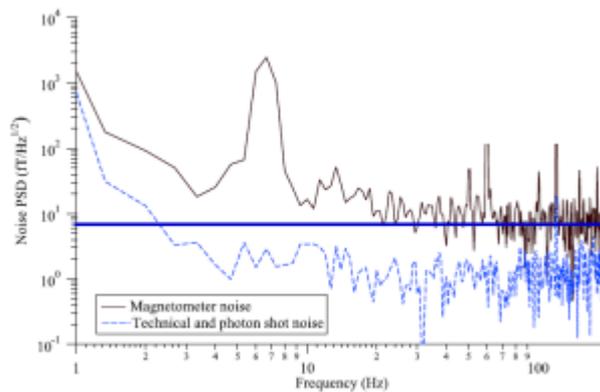


Figure 1.3.7 : DSP obtenue avec un magnétomètre SERF, [61].

1.3.2.2.2 T. Kobayashi et al, University of Kyoto, dispositif pour la MEG

Le dispositif de l'équipe de T. Kobayashi est un SERF destiné à la MEG testé sur un « fantôme », à savoir un récipient contenant une substance saline et un dipôle fixé, destiné à reproduire les courants générés dans le cerveau. Leur magnétomètre est constitué d'une cellule, remplie de potassium, de forme cubique et de 3 cm de côté (Figure 1.3.8). La sensibilité du capteur est de l'ordre de 100 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ pour des fréquences inférieures à 50 Hz et est comprise entre 10 et 100 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ pour des fréquences supérieures à 50 Hz.

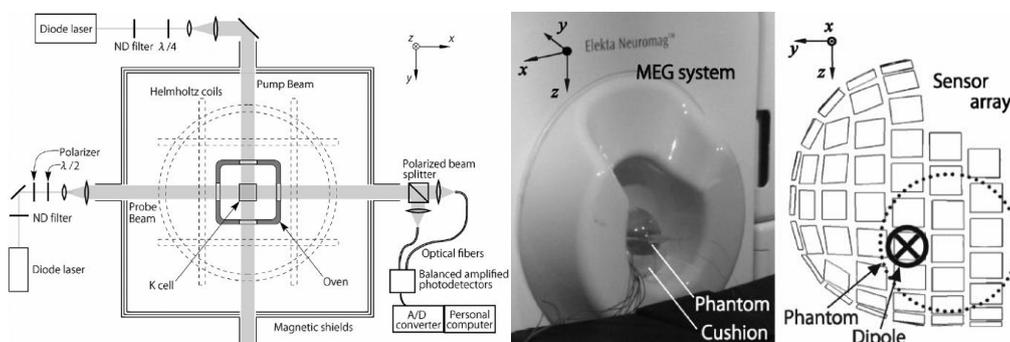


Figure 1.3.8 : Magnétomètre SERF de l'équipe de T. Kobayashi. A gauche, représentation schématique du montage. A droite, montage du fantôme au sein du dispositif MEG [62].

Plus récemment, l'équipe de T. Kobayashi est parvenue à mesurer de l'activité cérébrale spontanée sous la forme d'oscillations alpha [63]. Pour cela, ils ont mis au point un capteur renfermant une cellule cubique de 20 mm de côté remplie de potassium (ainsi que d'hélium et d'azote) et fonctionnant à 180°C. L'équipe a ainsi pu obtenir une sensibilité de 21 fT/√Hz à 10 Hz. La distance séparant le capteur de l'inion a été estimée à 28 mm. La Figure 1.3.9 représente la chaîne de mesure mise en place. L'équipe a ainsi mis en exergue une augmentation de l'amplitude du signal dans la bande de fréquence du rythme alpha lorsque les paupières du sujet étaient closes (Figure 1.3.10).

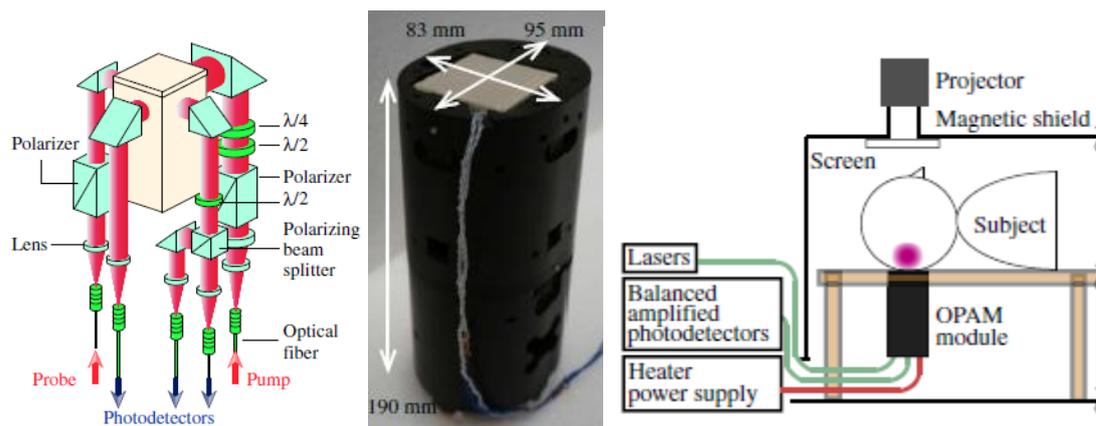


Figure 1.3.9 : Chaîne de mesure mise en place par l'équipe de T. Kobayashi, extrait de [63]. A gauche, représentation des éléments constitutifs du capteur. Au centre, une photographie du capteur avec les dimensions associées. A droite, une représentation schématique de la chaîne de mesure.

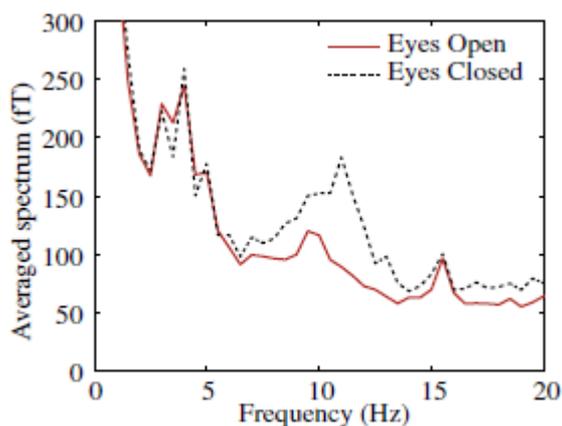


Figure 1.3.10 : Spectre moyenné sur 100 essais à partir de signaux mesurés par le capteur SERF. Figure extraite de [63].

1.3.2.2.3 S. Knappe et al, NIST (National Institute of Standards and Technology), Boulder

Application MCG

L'équipe de S. Knappe a développé un dispositif CSAM (Chip-Scale Atomic Magnetometer), basé sur la technique SERF et placé dans une enceinte blindée. Le capteur présente un volume 0,75 cm³ et contient une cellule de 8 mm³ de volume renfermant du ⁸⁷Rb et de l'azote. Le système (Figure 1.3.11) présente une sensibilité d'environ 100-200 fT/√Hz entre 10 et 100 Hz [64].

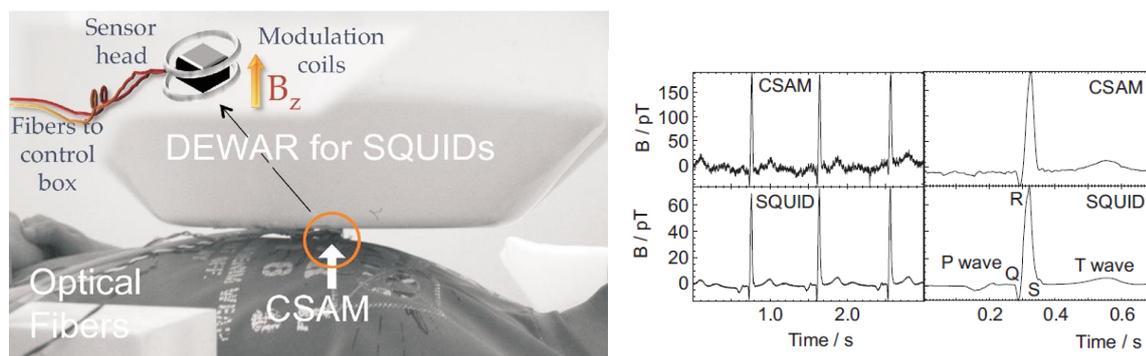


Figure 1.3.11 : Photographie du dispositif expérimental de l'équipe de S. Knappe, extrait de [64] et enregistrements simultanés du signal MCG avec le CSAM et un SQUID (données brutes et moyennées).

L'équipe a comparé les performances de leur CSAM avec celles d'un SQUID multicanal basse température, via des mesures simultanées. Il est important de noter la faible distance existant entre le capteur CSAM et la peau⁷ (5 mm). La diminution de cette distance dans le cas du CSAM, permet d'obtenir un signal cardiaque de plus grande amplitude, compensant ainsi la moins bonne sensibilité du CSAM comparativement au SQUID. Ainsi, le complexe QRS ainsi que l'onde T sont visibles pour les deux types de capteurs (CSAM et SQUID). Il convient de noter que la morphologie de l'onde P est différente suivant la technique de détection choisie [64].

Application MEG

Cette équipe du NIST a également comparé les signaux mesurés avec leurs magnétomètres CSAM de type SERF aux signaux MEG enregistrés avec des SQUIDs [65]. La Figure 1.3.12 présente le capteur CSAM ainsi que son positionnement pour mesurer les signaux MEG chez un sujet.

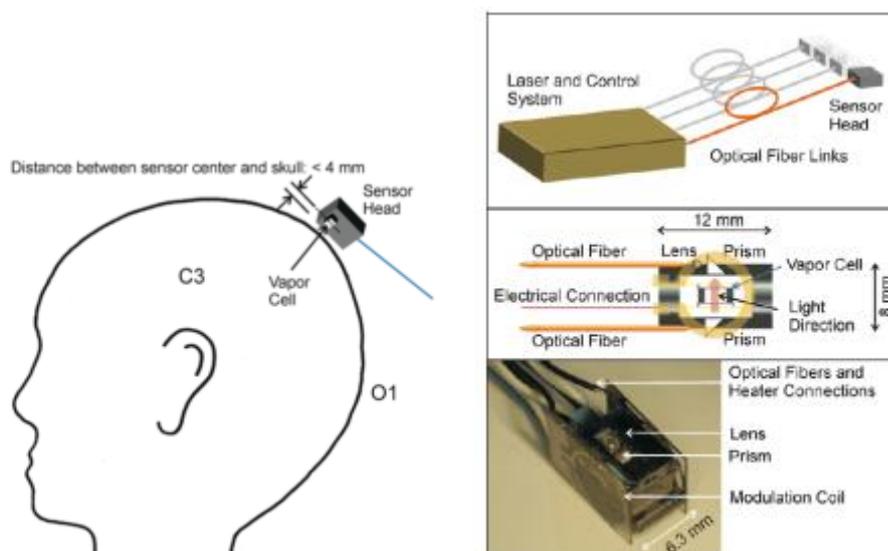


Figure 1.3.12 : Capteur CSAM utilisé pour des enregistrements MEG, extrait de [65]. A gauche, positionnement du dispositif SERF (un seul CSAM est utilisé). A droite, représentation du capteur. Dans cette seconde figure, le système de connections fibrées utilisé est représenté en haut, la tête du capteur au centre, et une photographie d'une sonde est proposée en bas.

⁷ La distance séparant le CSAM du cœur est estimée à 5 cm, contre 7,5 cm avec un capteur SQUID.

A l'intérieur du blindage, la sensibilité du capteur est de $200 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ entre 5 et 150 Hz [65]. Pour autant, il leur est possible de détecter des signaux de plus faible amplitude en effectuant près de 5000 acquisitions et en réalisant la moyenne associée. Ainsi, ils ont pu détecter (Figure 1.3.13 et Figure 1.3.14) de l'activité cérébrale spontanée et des réponses évoquées somatosensorielles SEFs (« Somatosensory Evoked Fields »).

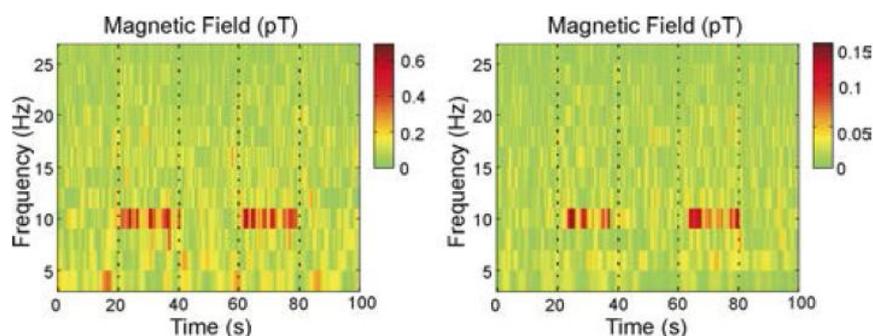


Figure 1.3.13 : Analyse temps-fréquence du signal mesuré par un capteur OPM (à gauche) et SQUID (à droite) suite à une répétition de séquences de 20 s les yeux ouverts suivis de 20 s les yeux fermés. Figure extraite de [65]. Les oscillations spontanées α (comprises entre 8 et 13 Hz) ont été détectées en plaçant les capteurs dans la région occipitale, sensée générer le plus de signal.

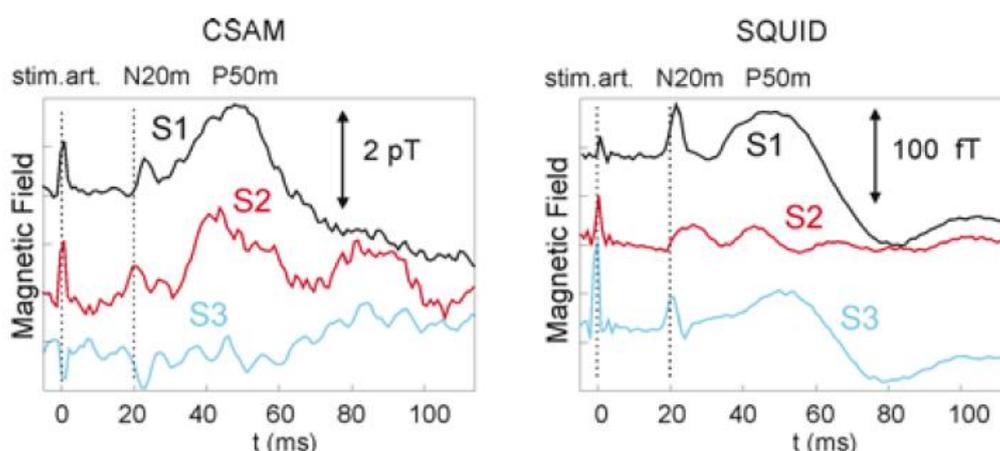


Figure 1.3.14 : Comparaison des signaux issus des stimulations somatosensorielles moyennés sur les sujets S1, S2 et S3 et mesurés par le capteur SERF (CSAM) et SQUID. Figure extraite de [65].

Il convient de noter que le système de chauffage des CSAM engendre un champ perturbant à 30 kHz le fonctionnement des SQUIDS si bien qu'une mesure simultanée CSAM/SQUID est impossible⁸ [65].

Plus récemment, l'équipe de S. Knappe est parvenue à mesurer des signatures magnétiques de décharges épileptiformes chez un rat, au moyen d'un magnétope réalisé par micro-fabrication [66]

⁸ Ce problème de signature magnétique avait été signalé en 2010 par le NIST lors des enregistrements en MCG mais il n'empêchait pas les mesures MCG simultanées. En effet, 45 capteurs restaient opérationnels sur 57. Pour les mesures MEG, la proportion de capteurs SQUIDS saturés est telle qu'il est impossible de réaliser des mesures simultanées.

Application fMCG

Dans le cadre de l'application fMCG, l'équipe de S. Knappe a développé un réseau de 25 capteurs [67] répartis suivant trois ceintures, réalisées à l'imprimante 3D. La première, contenant 4 capteurs, suit l'activité cardiaque de la mère tandis que les deux autres, placées au niveau de l'abdomen, mesurent l'activité fMCG du fœtus âgé de 32 semaines. Deux capteurs adjacents sont séparés d'une distance de 4 cm (Figure 1.3.16). Chaque capteur renferme une cellule, remplie de ^{87}Rb , fonctionnant à 150°C et présentant un volume interne de $3,38\text{ mm}^3$. La sensibilité d'un capteur unitaire est de $70\text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ @ 1 Hz et d'environ $30\text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ @ 10 Hz (Figure 1.3.15) Le dispositif d'isolation thermique mis en place leur permet de placer la sonde (plus précisément le centre de la cellule) à $4,5\text{ mm}$ de la peau du sujet. Sur les 25 capteurs utilisés, seuls 16 ont acquis des données exploitables. L'hypothèse privilégiée serait que les fibres optiques associées aux capteurs les plus proches du bord des ceintures présentent une forte courbure qui serait à l'origine du bruit additif enregistré. Le groupe est toutefois parvenu à enregistrer de l'activité fMCG et à estimer la fréquence cardiaque du fœtus de manière reproductible et ceci pour différentes positions de ceintures. Si l'onde P peut être détectée sur le signal moyenné, l'onde T n'est pas visible sur les données traitées (Figure 1.3.16). Ce dernier point peut s'expliquer par l'âge du fœtus, en effet, dans certains cas, même les SQUIDS ne peuvent pas détecter ces ondes.

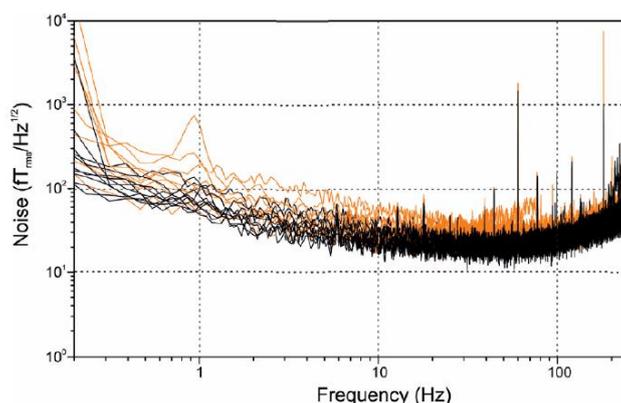


Figure 1.3.15 : DSP obtenue avec les capteurs μOPMs , extrait de [67].

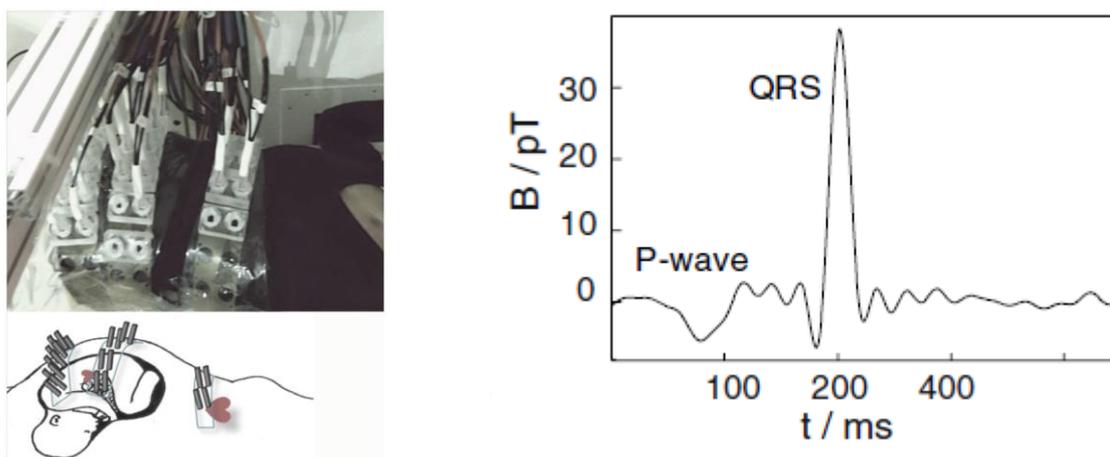


Figure 1.3.16 : Expériences menées en fMCG, extrait de [67]. A gauche, mise en place du réseau de 25 capteurs. A droite, fMCG moyennée obtenue.

1.3.2.2.4 M. Romalis et al, Princeton University, dispositifs pour la MEG

Le groupe de M. Romalis à Princeton est déjà parvenu à obtenir, dans des conditions opératoires spécifiques, une sensibilité de $0,54 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$, inférieure à celle d'un SQUID [68]. Pour ce faire, l'équipe a mis au point un dispositif basé sur l'utilisation de 2 cellules « multi-passages » séparées d'1,5 cm et montées suivant une architecture gradient-métrique. Cette configuration « multi-passages » consiste à disposer de part et d'autre de chaque cellule des miroirs permettant ainsi au faisceau laser de traverser plusieurs fois la cellule avant d'en ressortir. Chaque cellule est remplie de ^{87}Rb enrichi de 70 Torr de N_2 et présente un volume de $0,66 \text{ cm}^3$.

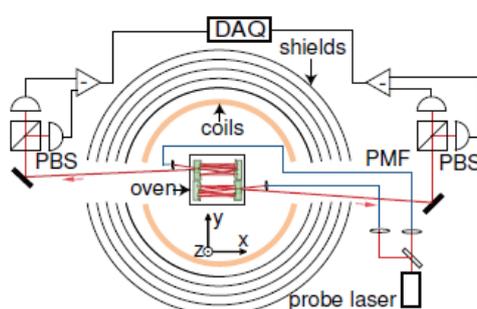


Figure 1.3.17 : Montage expérimental utilisé, [68]. Dans le schéma, PBS désigne polarized beam splitter, PMF, polarization maintaining fiber, et DAQ, data acquisition card.

Par ailleurs, dans le cadre d'un projet collaboratif⁹ auquel M.V. Romalis a participé, deux architectures ont été étudiées. La première repose sur la configuration mise au point par l'équipe de M. Romalis de Princeton décrite dans [69]. Il s'agit d'une architecture (dite « multi-canaux ») permettant d'obtenir plusieurs canaux à partir de l'utilisation d'une seule cellule ($75 \text{ mm} \times 75 \text{ mm} \times 75 \text{ mm}$) remplie de potassium et chauffée à 180°C . Plus précisément, la distribution du champ B_y dans le plan yOz est déterminée à partir d'un réseau 2D de 16×16 photodétecteurs (Figure 1.3.18.A.). Pour déterminer la distribution du champ suivant l'axe X, le faisceau pompe est divisé, et seule une partie de la cellule est illuminée à un instant donné. Ce type d'enregistrement n'est possible qu'à la condition qu'il s'agisse de mesures répétées. Grâce aux $3,5 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ obtenus vers 10 Hz ¹⁰, l'équipe a été en mesure de réaliser l'enregistrement de réponses évoquées auditives, et d'en détecter le pic N100m, apparaissant 100 ms après la présentation du stimulus (Figure 1.3.18.B₁ et Figure 1.3.18.B₂). Dans cette configuration, la distance séparant l'élément sensible de la peau est estimée à 25 mm.

⁹ Sous financements américains, coréens et slovènes

¹⁰ Ce bruit intrinsèque du capteur est obtenu en divisant par $\sqrt{2}$ le bruit d'un signal différentiel entre deux canaux adjacents.

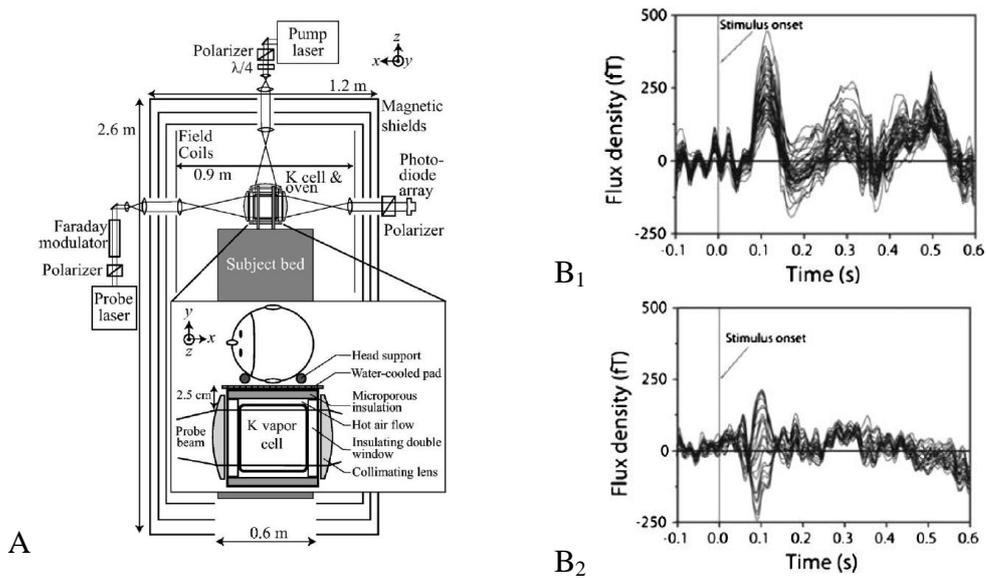


Figure 1.3.18 : Première configuration testée dans [69]. En A, représentation de la chaîne de mesure mise en place. En B₁, réponses auditives évoquées moyennées obtenues avec les canaux OPMs à partir de 250 stimuli, extrait de [70]. En B₂, réponses auditives évoquées moyennées obtenues avec un réseau de 27 SQUIDS à partir de 100 stimuli, extrait de [70].

La seconde architecture testée est proche de la précédente mais présente des modifications de la partie optique permettant d'avoir dorénavant accès aux composantes By et Bz du champ magnétique (Figure 1.3.19).

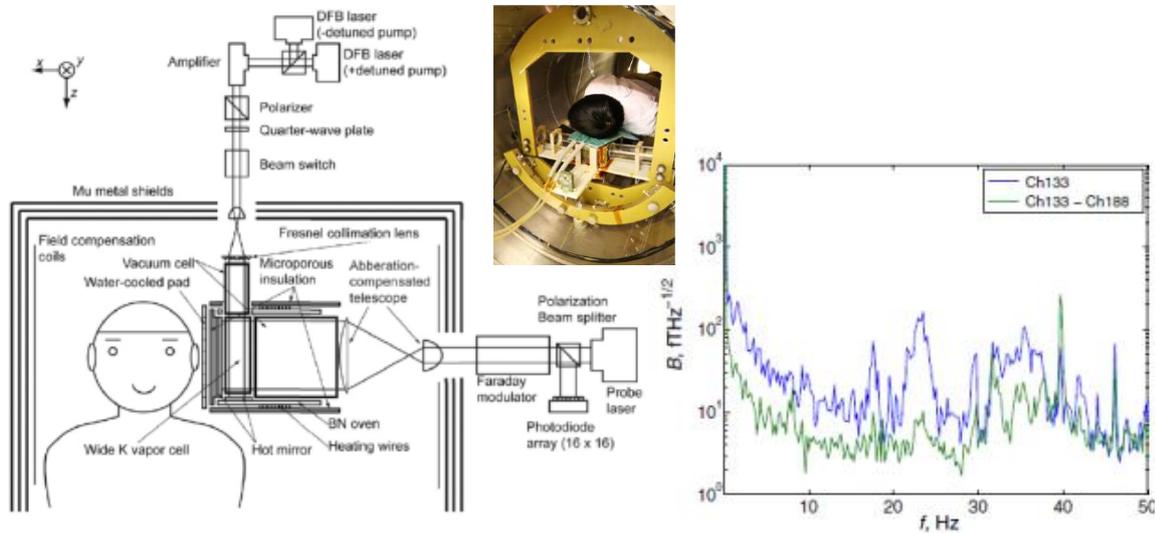


Figure 1.3.19 : Seconde configuration testée dans [70]. A gauche, schéma représentant le dispositif mis en place. Le « beam switch » permet de changer la direction du faisceau pompe (qui est rétro-réfléchi), permettant ainsi de mesurer deux composantes By et Bz. L'utilisation de deux faisceaux laser décalés en longueur d'onde par rapport à la raie D₁ permettent d'homogénéiser le pompage optique dans tout le volume de la cellule (120 mm x 120 mm x 40 mm). A droite, représentation du niveau de bruit obtenu. En bleu, il s'agit de la DSP pour un canal, et en vert, de la DSP du signal provenant d'une mesure gradient-métrique entre deux canaux adjacents [70].

Après une étape de prétraitement et une moyenne réalisée sur 710 stimuli, des mesures gradient-métriques ont pu être réalisées en définissant un canal, dit de référence, à partir duquel les signaux provenant des autres canaux sont soustraits.

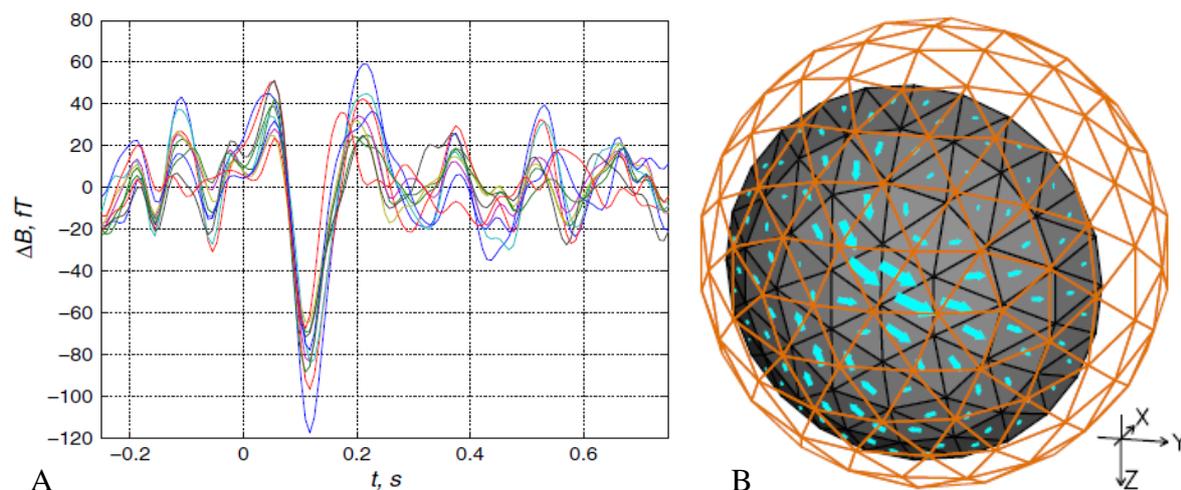


Figure 1.3.20 : Résultats obtenus avec la seconde configuration, extraits de [70]. En A, gradients de réponses auditives évoquées moyennées obtenues à partir de 710 stimuli. Seuls les signaux les mieux résolus ont été représentés. En B, estimation de la distribution de courants, à partir de la méthode MNE (Minimum Norm Estimation). Le modèle de tête choisi est une sphère d'un rayon de 9 cm.

La véritable avancée permise par cette seconde architecture testée est la possibilité de travailler sur les problèmes directs et inverses. Ainsi, les auteurs sont parvenus à proposer une reconstruction de la distribution de courants (Figure 1.3.20.B).

A notre connaissance, il s'agit du seul groupe de recherche présentant des résultats obtenus avec une approche multi-canaux.

1.3.2.2.5 Deux start-up américaines positionnées sur le développement de magnétomètres SERFs

Twinleaf Inc [71], a été fondée en 2007 par T. Kornack, qui a auparavant travaillé à l'Université de Princeton sur la conception, la fabrication et l'utilisation de magnétomètres et de gyroscopes atomiques. La start-up, actuellement dirigée par E. Foley, développe notamment des magnétomètres vectoriels présentant des sensibilités inférieures à 5 fT/√Hz (Figure 1.3.21), mais aussi des magnétomètres scalaires ainsi que des équipements dédiés (tels que des blindages).

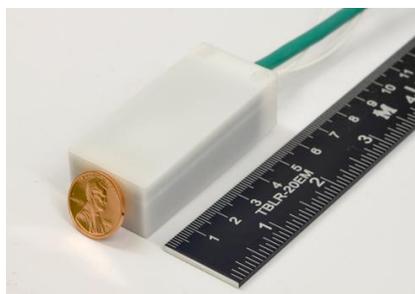


Figure 1.3.21 : Magnétomètre vectoriel proposé par Twinleaf Inc., extrait de [71]. Le capteur présente une sensibilité inférieure à 5 fT/√Hz sur [DC ; 100 Hz] pour des dimensions de 19 mm x 27 mm x 60 mm.

QuSpin Inc., a quant à elle été fondée en 2012 par V. Shah qui a auparavant travaillé au NIST auprès de S. Knappe et à l'Université de Princeton. Cette start-up est notamment financée par le NIH (National Institute of Health) et le DOD (US Department of Defense) et est dédiée au développement de magnétomètres SERFs ultra-sensibles [72]. La Figure 1.3.22 donne un exemple de prototype testé en MCG et MEG.



Figure 1.3.22 : Prototype développé à QuSpin Inc. et testé en MCG et MEG, extrait de [72]. Les dimensions externes d'un magnétomètre sont de 20 mm x 20 mm x 50 mm, système d'isolation thermique compris, pour une sensibilité inférieure à 10 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$.

1.3.3 Synthèse de l'état de l'art des magnétomètres OPM pour le biomédical

L'étude bibliographique menée a permis de mettre au jour quelques caractéristiques-clés liées aux conditions opératoires et à la catégorie de magnétomètre à pompage optique utilisée. Il convient de préciser que, dans le cas du biomagnétisme, mis à part les travaux MCG issus de l'Université de Fribourg basés sur des magnétomètres de type Mx, toutes les autres architectures de magnétomètres à pompage optique testées à ce jour sont de type SERF, reposant sur l'utilisation d'un gaz alcalin nécessitant d'être chauffé et de se placer en champ faible.

A notre connaissance, seul le groupe de S. Knappe utilise des cellules de taille millimétrique, toutes les autres équipes utilisent quant à elles des cellules de taille centimétrique. Par ailleurs, si le développement d'un réseau de plusieurs capteurs est envisagé dans la plupart des groupes de recherche, une autre approche, basée sur un système multi-canaux existe. Le Tableau 1.3.1 récapitule l'ensemble des paramètres-clés répertoriés dans cette partie.

Chapitre 1, Magnétomètres à pompage optique pour le biomédical

Tableau 1.3.1 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques présentées.

	Groupe, publication associée	Catégorie et Sensibilité	Taille cellule/ Type de gaz/ Température	Approche multi-capteurs ou multi-canaux
	Knappe et al, NIST, [64]	SERF 100 à 200 fT/√Hz [10-200 Hz]	8 mm ³ ⁸⁷ Rb 200°C	Un seul capteur est utilisé. L'approche future sera multi-capteurs.
MCG	Weis et al, University of Fribourg [53]	Mx 300 fT/√Hz @ 100 Hz 900 fT/√Hz @ 0.1 Hz	2 cm de côté Cs 53°C	Approche multi-capteurs Gradient-mètre du 2 nd ordre avec 25 capteurs (19 proches poitrine et 3 + 3 capteurs répartis sur 2 plans supérieurs)
	BMDSys [57]	Mx >1 pT/√Hz [DC; 10 Hz]	2 cm de côté Cs 53°C	Approche multi-capteurs Gradient-mètre du second ordre 57 + 13 + 13 capteurs
	Walker et al, University of Wisconsin [61]	SERF 6 fT/√Hz f > 50 Hz 10 fT/√Hz [20-50 Hz] 20 fT/√Hz [10-20 Hz] 1 pT/√Hz @ 1 Hz	5 cm ³ ⁸⁷ Rb 140-180°C	Approche multi-capteurs Utilisation de 4 capteurs dont un permet d'asservir le système dans une configuration proche du champ nul
fMCG	Knappe et al, NIST, [67]	SERF 70 fT/√Hz @ 1 Hz 30 fT/√Hz @ 10 Hz	3,38 mm ³ ⁸⁷ Rb 150°C	Approche multi-capteurs Mise en place d'un réseau de 25 capteurs, répartis suivant 3 ceintures : 1 pour la mMCG ¹¹ (4 capteurs) et 2 pour la fMCG (21 capteurs)
	Kobayashi et al, Kyoto University [62], [63]	SERF 1 ^{ère} génération : 100 fT/√Hz [20-50 Hz] 2 ^{ème} génération : 21 fT/√Hz @ 10 Hz	5 cm puis 2 cm de côté K 200°C	Un seul capteur est utilisé
MEG	Romalis et al, Princeton University, [70]	SERF 3,5 fT/√Hz [10-100 Hz] Remontée de bruit en 1/f	576 cm ³ K 200°C	Approche multi-canaux Mesure de la distribution des champs By et Bz dans le plan yOz via l'utilisation d'un réseau de 16 x 16 photodétecteurs. Le faisceau pompe est divisé, et seule une partie de la cellule est illuminée à un instant donné.
	Knappe et al, NIST [65]	SERF 200 fT/√Hz [5-150 Hz] 900 fT/√Hz à 1 Hz	8 mm ³ ⁸⁷ Rb 200°C	Un seul capteur est pour l'instant utilisé mais l'approche future sera multi-capteurs

Suite à la présentation du contexte général dans lequel cette thèse a été menée, nous allons dans le chapitre qui suit présenter les travaux de conception de magnétomètres OPMs à ⁴He, destinés à la mesure de champs biomagnétiques.

¹¹ La mMCG désigne la mesure de l'activité magnétique cardiaque de la mère.

Chapitre 2

Développement du capteur

Suite à la présentation du contexte dans lequel cette thèse a été menée, ce chapitre décrit les étapes menées lors du développement du capteur destiné aux mesures de champs magnétiques cardiaques et cérébraux. Après une présentation du magnétomètre vectoriel champ nul via la description des principes physiques mis en œuvre et des éléments constitutifs (section 2.1), ce deuxième chapitre présente les premiers travaux menés sur un prototype préexistant ayant permis d'identifier les paramètres-clés d'optimisation (section 2.2), ainsi que les étapes de développement d'un capteur miniature (section 2.3) et les optimisations spécifiques aux applications visées (section 2.4).

2.1 Magnétomètre vectoriel champ nul

2.1.1 Principes physiques sous-jacents

La description du principe de fonctionnement du magnétomètre est basée sur [73]–[75].

Le fonctionnement du magnétomètre atomique à pompage optique utilisé repose sur trois processus physiques : la décharge Haute Fréquence (HF), le pompage optique, et les résonances paramétriques des atomes d'hélium 4 dans l'état métastable 2^3S_1 en champ magnétique faible (Figure 2.1.1 et Figure 2.1.2).

Chapitre 2, Développement du capteur

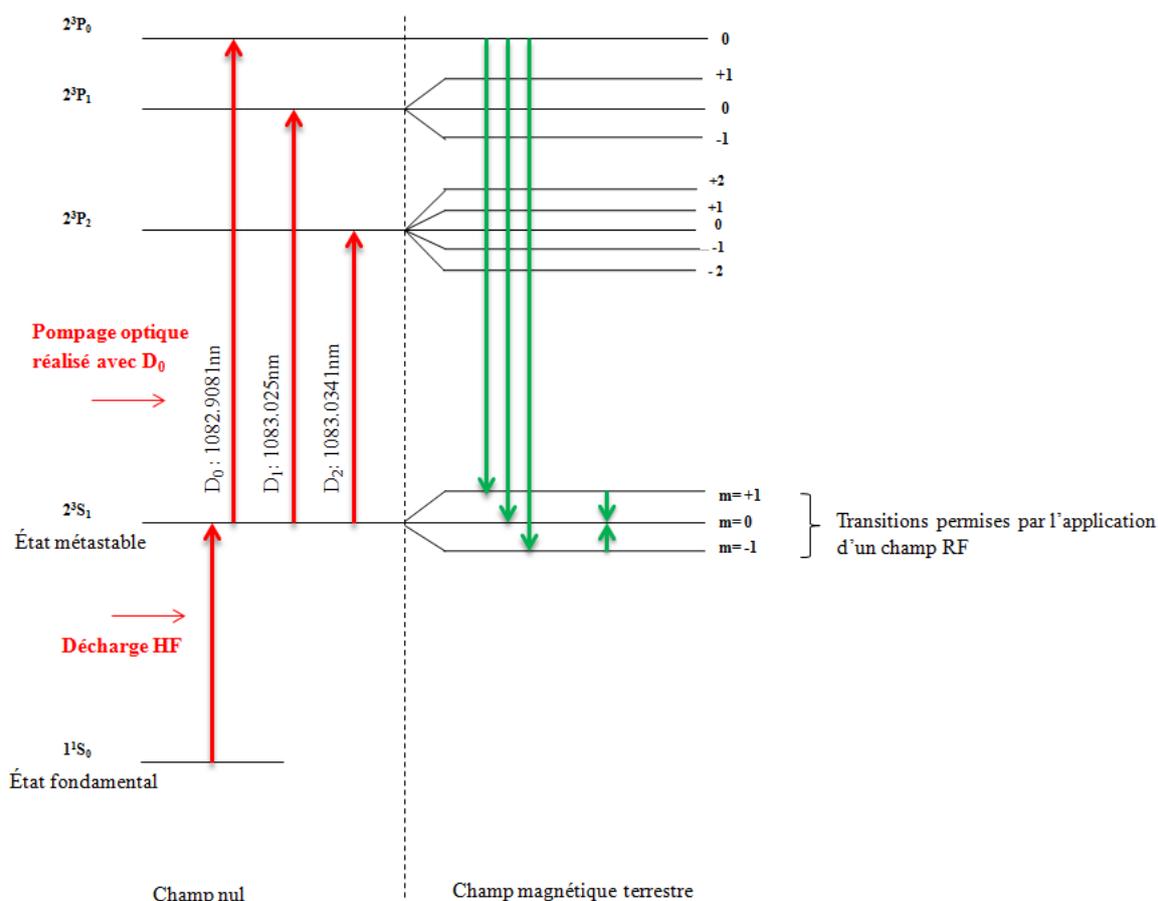


Figure 2.1.1 : Diagramme des niveaux d'énergie de l'hélium 4. A titre indicatif, les écarts énergétiques entre les états ne sont pas à l'échelle ici.

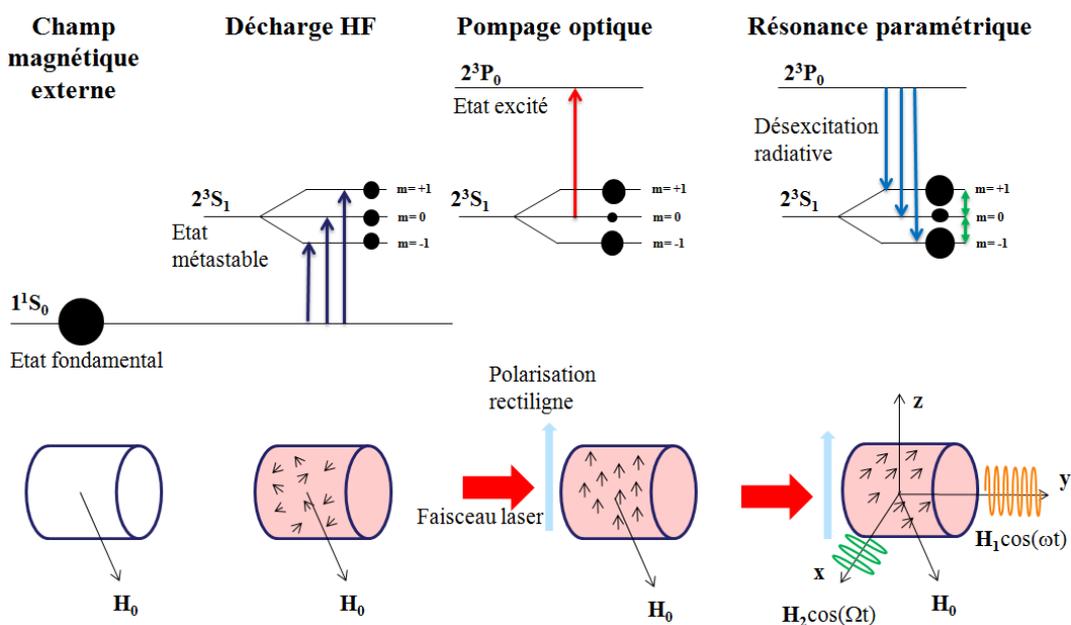


Figure 2.1.2 : Représentation schématique du principe de fonctionnement du magnétomètre à ^4He . Les disques noirs font référence à la quantité d'atomes présente dans un niveau d'énergie donné.

Les paragraphes qui suivent présentent plus en détails ces trois phénomènes physiques.

2.1.1.1 Décharge HF

Ce processus physique, correspondant à une excitation électronique haute fréquence, consiste à porter une partie des atomes d'hélium 4 du niveau fondamental vers le niveau métastable 2^3S_1 (Figure 2.1.1). De manière plus détaillée, cette opération permet aux atomes d'atteindre des niveaux d'énergie supérieurs au niveau énergétique 2^3S_1 , puis de progressivement repeupler le niveau métastable, par l'intermédiaire de retombées radiatives. La durée de vie des atomes d'hélium 4 dans le niveau métastable est assez longue (0,1 à 1 ms) du fait que les transitions radiatives du niveau métastable vers le fondamental soient interdites. En effet, les atomes métastables ne peuvent être détruits que par collisions ou par excitation vers des niveaux d'énergies supérieurs.

L'intérêt de cette étape s'explique par l'insensibilité du niveau fondamental vis-à-vis de l'effet Zeeman. Un champ magnétique \mathbf{H}_0 lève la dégénérescence du niveau métastable et induit l'apparition de trois sous-niveaux Zeeman traduisant l'existence de trois orientations possibles du moment angulaire du spin électronique de l'hélium 4 dans le niveau 2^3S_1 (Figure 2.1.1).

2.1.1.2 Pompage optique

A l'équilibre thermodynamique, la répartition de la population est régie par l'équation de Boltzmann :

$$\frac{N_i}{N_j} = \exp\left(-\frac{(E_i - E_j)}{kT}\right) \quad (2.1.1)$$

avec :

- N_i et N_j les populations des atomes aux niveaux énergies E_i et E_j ,
- T la température,
- k , la constante de Boltzmann.

Dans le cas où T vaut 300 K, et que les atomes sont soumis soit à un champ statique \mathbf{H}_0 à 45 μT soit à un champ quasi-nul de l'ordre de la dizaine de nT, le rapport vaut approximativement 1.

Ainsi, à l'équilibre thermique, la différence de populations entre deux sous-niveaux de Zeeman est quasiment nulle, de sorte que dans de telles conditions, aucun changement macroscopique n'est détectable au sein de l'hélium métastable empêchant d'étudier le phénomène de résonance (Figure 2.1.2).

Une fois la décharge HF réalisée, il est donc nécessaire d'assurer la dissymétrie des populations des trois sous-niveaux, via le processus de pompage optique. La cellule renfermant les atomes d' ^4He est alors irradiée par un faisceau laser dont la longueur d'onde correspond à l'écart énergétique entre le niveau métastable et l'état excité 2^3P_0 (Figure 2.1.1). Aussi, la lumière de pompage vide préférentiellement un, voire deux de ces sous-niveaux métastables de l'hélium 4. Les probabilités de transitions dépendent notamment de la polarisation du faisceau pompe¹². Dans notre cas, nous travaillons avec la raie D_0 , à 1083 nm, en polarisation rectiligne. Ce choix s'explique par le fait que les deux autres raies D_1 et D_2 se recouvrent et que D_2 induise un pompage antagoniste aux deux autres raies, limitant ainsi l'efficacité du pompage optique. D'autre part, lors de nos caractérisations préliminaires, une meilleure sensibilité a été obtenue en polarisation rectiligne.

¹² De manière plus précise, les probabilités de transition obéissent aux règles de sélection quantiques de conservation du moment magnétique. Elles sont fonction à la fois de la polarisation du faisceau pompe, de la structure électronique des niveaux d'énergies considérées et de l'angle θ_F entre la direction du champ magnétique et la direction de propagation (en polarisation circulaire) ou la direction de polarisation (en polarisation rectiligne) du faisceau pompe.

Dans le cas des magnétomètres à pompage optique développés au LETI, le faisceau laser joue à la fois le rôle de pompe et de sonde.

2.1.1.3 Résonance magnétique

Le moment magnétique \mathbf{M} d'un atome est lié à son moment angulaire \mathbf{J} par la relation $\mathbf{M}=\gamma\hbar\mathbf{J}$, avec γ , le rapport gyromagnétique du niveau métastable et \hbar la constante réduite de Planck. En présence d'un champ \mathbf{H}_0 le moment magnétique \mathbf{M} est soumis au couple $\mathbf{M}\wedge\mathbf{H}_0$. Par application du théorème du moment cinétique, la loi d'évolution du moment magnétique d'un atome s'écrit $\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma(\mathbf{M}\wedge\mathbf{H}_0)$, décrivant un mouvement de précession auquel est soumis l'atome, à la pulsation de Larmor $\omega_L = \gamma|\mathbf{H}_0|$.

Deux régimes de fonctionnement des magnétomètres atomiques sont à distinguer suivant que $\omega_L\tau \gg 1$ (résonances paramagnétiques) ou $\omega_L\tau \ll 1$ (résonances paramétriques), avec τ le temps de relaxation des atomes de gaz. Ces deux catégories de résonances sont associées respectivement au magnétomètre scalaire et au magnétomètre vectoriel champ nul développés au CEA-LETI.

2.1.1.4 Magnétomètre scalaire, basé sur la résonance paramagnétique

La résonance paramagnétique est induite entre les sous-niveaux Zeeman par un champ de radiofréquence (noté RF par la suite) tournant dans le plan perpendiculaire à \mathbf{H}_0 . Les transitions se produisent entre les sous-niveaux Zeeman lorsque la fréquence du champ tournant f_{RF} est voisine de la fréquence de Larmor $f_L = \frac{\omega_L}{2\pi} = \gamma \frac{|\mathbf{H}_0|}{2\pi}$.

Le phénomène de résonance se traduit par des modifications des populations de ces sous-niveaux qui tendent à les égaliser. Ces effets seront d'autant plus remarquables que la différence entre les populations initiales de ces sous-niveaux sera plus grande. Ces modifications de population se manifestent par une augmentation de l'absorption du faisceau pompe. La détection du maximum d'absorption permet, par l'intermédiaire de la mesure de f_{RF} , d'accéder à la valeur de champ magnétique $|\mathbf{H}_0|$. Ceci constitue le principe de fonctionnement des magnétomètres scalaires à ^4He utilisés au CEA-LETI.

2.1.1.5 Magnétomètre vectoriel, basé sur la résonance paramétrique

Les magnétomètres à pompage optique peuvent également être utilisés dans un mode vectoriel qui n'est alors plus basé sur la résonance paramagnétique mais sur la résonance paramétrique. Cette architecture de magnétomètre, qui a été utilisée durant cette thèse, est décrite plus en détails dans le paragraphe qui suit.

Lorsque le champ est strictement nul, les atomes ne précessent plus et conservent leur état résultant de la collision avec les photons issus du faisceau pompe. En revanche, lorsqu'un champ faible statique transverse est appliqué, la précession débute et le nombre de photons absorbés provenant du faisceau pompe subit des variations résonantes lorsque le champ magnétique est balayé autour de zéro (effet Hanle). Des résonances analogues appelées résonances paramétriques (i.e., en présence de champs magnétiques modulés en fréquence) peuvent être observées lorsqu'un champ RF faible $\mathbf{H}_1\cos(\omega t)$ est colinéaire au champ \mathbf{H}_0 et

orthogonal à la direction de polarisation des photons lasers¹³. Dans ces conditions, le moment magnétique de chaque atome subit des oscillations résonantes aux fréquences multiples de celle du champ d'excitation. Si la fréquence de relaxation des atomes d'⁴He Γ vérifie :

$$\omega_L \ll \Gamma < \omega,$$

où $\frac{\omega_L}{2\pi}$ désigne la fréquence de Larmor, et $\frac{\omega}{2\pi}$ la fréquence du champ d'excitation RF,

alors l'amplitude des oscillations permet de mesurer le module du champ magnétique colinéaire au champ de radiofréquence. Le formalisme de l'atome habillé permet de ramener l'étude de la résonance paramétrique à celle de l'effet Hanle dont l'atome habillé correspond au système {atome + champ RF}. Pour autant, cette technique ne donne pas accès aux trois composantes vectorielles du champ. Aussi, une variante consiste à utiliser un second champ radiofréquence, $\mathbf{H}_2 \cos(\Omega t)$, orthogonal au premier ainsi qu'à la direction de polarisation des photons. De cette manière, il est possible d'accéder à une mesure vectorielle du champ magnétique ambiant \mathbf{H}_0 [1], [4], [5], si les deux pulsations d'excitation vérifient $\Gamma < \Omega \ll \omega$, permettant notamment d'assurer que les pulsations d'excitations soient bien distinctes l'une de l'autre [76], [78]. Dans notre cas, le champ RF oscillant à la pulsation Ω est orienté suivant l'axe X et le champ RF oscillant à la pulsation ω suivant l'axe Y. Il en résulte alors une modulation de la lumière transmise aux pulsations Ω , ω , et $\Omega \pm \omega$. Ces signaux sont dès lors respectivement proportionnels aux composantes H_x , H_y et H_z du champ ambiant \mathbf{H}_0 étudié. Le paragraphe 2.1.1.6 explique plus en détails ce point.

Au moment de la conception des premiers prototypes de magnétomètres champ nul au LETI [75], les cellules cylindriques remplies d'hélium 4 présentaient des dimensions supérieures à 1 cm de diamètre et de hauteur, et un temps de relaxation de l'ordre de la milliseconde. Aussi, pour satisfaire les conditions d'observation de la résonance évoquées précédemment, il avait été décidé de travailler avec un premier champ RF à 3 kHz et un second à 40 kHz [79]. Dans les paragraphes qui suivent, et sauf mention contraire, le champ RF à 3 kHz est appliqué suivant l'axe X et le champ RF à 40 kHz selon l'axe Y (Figure 2.1.2).

Afin de pouvoir mesurer le champ \mathbf{H}_0 , un champ de compensation \mathbf{H}_c , opposé à ce dernier, est appliqué au niveau de la cellule de gaz. Une fois l'asservissement obtenu suivant les trois axes, le champ au niveau de la cellule s'annule et les résonances paramétriques sont observées sur la lumière transmise. De cette manière, la détermination des composantes de ce champ de compensation permet d'obtenir une mesure vectorielle du champ magnétique, puisqu'elles sont directement opposées à celle du champ \mathbf{H}_0 . La détermination de ces composantes est réalisée via la mesure de courants injectés (au niveau de résistances placées en série des bobines) dans les trois bobines environnant la cellule. Elle ne dépend que de la fonction de transfert de celles-ci.

2.1.1.6 Equation d'évolution et signaux de résonance paramétriques, illustration en polarisation circulaire

Les expressions analytiques des signaux de résonance paramétriques en champ nul ont été publiées par J. Dupont-Roc en 1970 [73] uniquement dans le cas d'une polarisation circulaire. En polarisation rectiligne il n'existe pas de solution analytique et seule une résolution numérique a été menée dans le cadre des travaux de thèse de M. Le Prado [80]. Bien que notre instrument soit basé sur un pompage optique en polarisation rectiligne, nous avons décidé de présenter dans cette section les expressions analytiques des signaux de résonance en

¹³ Ceci n'est valable que lorsque la polarisation est rectiligne. Dans le cas d'une polarisation circulaire, le champ RF $\mathbf{H}_1 \cos(\omega t)$ est colinéaire à \mathbf{H}_0 et est orthogonal à la direction de propagation du faisceau.

polarisation circulaire de manière à mettre en exergue l'ensemble des paramètres influençant la résonance et par conséquent, les performances de l'instrument.

La cellule, est traversée par un faisceau optique de direction de propagation \mathbf{k} suivant l'axe \mathbf{Oz} dans cette partie.

Equation d'évolution, cas d'un champ magnétique statique externe \mathbf{H}_0

Le champ statique \mathbf{H}_0 appliqué présente une direction quelconque. L'équation traduisant l'évolution du moment magnétique s'écrit :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = -\Gamma \mathbf{M} + \gamma \mathbf{M} \wedge \mathbf{H}_0 + \lambda \mathbf{e}_z \quad (2.1.2)$$

Le premier terme de la seconde partie de la relation décrit le phénomène de relaxation dû à l'effet combiné de la relaxation « optique », induite par le pompage, et de la relaxation thermique suite aux collisions entre atomes ou contre la paroi de la cellule. Le second terme correspond à l'évolution sous l'effet de la précession induite par le champ magnétique. Enfin, le dernier terme caractérise l'introduction d'une orientation de l'aimantation dans la direction \mathbf{Oz} sous l'effet du pompage. Le terme λ est une constante réelle caractérisant l'intensité du pompage optique et le terme Γ correspond au taux de relaxation, défini comme étant l'inverse du temps de relaxation global.

Equation d'évolution, cas de l'application de deux champs RFs

Nous restons dans la même configuration que précédemment à ceci près que les atomes sont ici soumis à deux champs radiofréquences, $\mathbf{H}_1 \cos(\omega t)$ suivant l'axe \mathbf{Oy} et $\mathbf{H}_2 \cos(\Omega t)$ suivant l'axe \mathbf{Ox} , en présence du champ statique \mathbf{H}_0 de direction quelconque et dont les composantes sont H_x , H_y , et H_z (Figure 2.1.3).

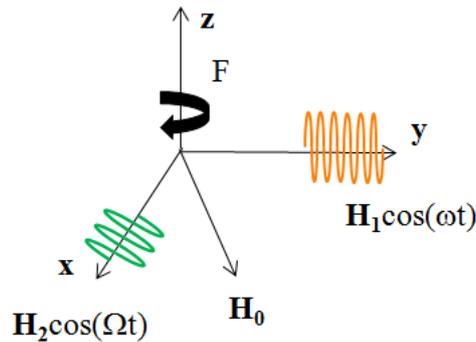


Figure 2.1.3 : Application de deux champs RFs, adapté de [73]. F désigne le faisceau laser polarisé circulairement.

Une première méthode de calcul consiste à déterminer les solutions des équations d'évolution obtenues en remplaçant dans (2.1.2), \mathbf{H}_0 par $(\mathbf{H}_0 + \mathbf{H}_1 \cos \omega t + \mathbf{H}_2 \cos \Omega t)$:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = -\Gamma \mathbf{M} + \gamma \mathbf{M} \wedge (\mathbf{H}_0 + \mathbf{H}_1 \cos \omega t + \mathbf{H}_2 \cos \Omega t) + \lambda \mathbf{e}_z \quad (2.1.3)$$

Chapitre 2, Développement du capteur

Une seconde méthode, plus rigoureuse, consiste à utiliser le formalisme de l'atome habillé, permettant d'étudier la variation de la lumière absorbée par le système global {atome + $\mathbf{H}_1 \cos \omega t + \mathbf{H}_2 \cos \Omega t$ } lorsqu'un balayage du champ magnétique statique \mathbf{H}_0 autour de zéro est réalisé. Pour plus de détails concernant les développements calculatoires, le lecteur pourra se référer à [73].

Dans ce qui suit, les notations suivantes sont adoptées :

- soient les pulsations de Larmor : $\omega_x = \gamma H_x$, $\omega_y = \gamma H_y$, et $\omega_z = \gamma H_z$;
- soient les pulsations associées aux champs RFs : $\omega_1 = \gamma |\mathbf{H}_1|$ et $\Omega_1 = \gamma |\mathbf{H}_2|$, avec $\omega_1 \leq \omega$ et $\Omega_1 \approx \Omega$.

Nous rappelons que le système évolue en champ faible, i.e. $\gamma |\mathbf{H}_0| \ll \Gamma$, et que $\Gamma \ll \Omega \ll \omega$.

En présence des deux champs RFs, les pulsations de Larmor se voient modifiées :

$$\begin{aligned}\overline{\omega_x} &= \omega_x J_0 \\ \overline{\omega_y} &= \omega_y J_0 \\ \overline{\omega_z} &= \omega_z J_0 J_0\end{aligned}$$

Avec J_n la fonction de Bessel d'ordre n d'argument $\frac{\omega_1}{\omega}$, et J_n la fonction de Bessel d'ordre n et d'argument $\frac{\Omega_1}{\Omega} J_0(\frac{\omega_1}{\omega})$.

Ainsi, le champ $\mathbf{H}_1 \cos \omega t$ induit un changement de ω_z et de ω_x , qui sont multipliées par $J_0(\frac{\omega_1}{\omega})$, le champ RF $\mathbf{H}_2 \cos(\Omega t)$ agit sur le système {atome seul + $\mathbf{H}_1 \cos(\omega t)$ } et induit un nouveau changement de ω_y et de ω_z , multipliées cette fois par $J_0(\frac{\Omega_1}{\Omega} J_0(\frac{\omega_1}{\omega}))$.

Grâce au formalisme de l'atome habillé, il est possible de déterminer de manière simplifiée l'expression des trois modulations résultantes, via un développement en série entière au second ordre en $(\frac{\overline{\omega_x}}{\Gamma}, \frac{\overline{\omega_y}}{\Gamma}, \frac{\overline{\omega_z}}{\Gamma})$ [73], nous obtenons alors :

- un signal à la pulsation ω :

$$-\frac{\lambda}{\Gamma} J_0 J_0 * 2J_1 \sin(\omega t) \left(\frac{\overline{\omega_y}}{\Gamma} + \frac{\overline{\omega_z} \overline{\omega_x}}{\Gamma^2} \right) \quad (2.1.4)$$

- un signal à la pulsation Ω :

$$-\frac{\lambda}{\Gamma} J_0 J_0 * 2J_0 J_1 \sin(\Omega t) \left(\frac{\overline{\omega_x}}{\Gamma} - \frac{\overline{\omega_z} \overline{\omega_y}}{\Gamma^2} \right) \quad (2.1.5)$$

- un signal à la pulsation ω d'amplitude modulée à la fréquence $\Omega/2\pi$:

$$\frac{\lambda}{\Gamma} J_0 * 2J_1 \sin(\omega t) * 2J_1 \cos(\Omega t) * \frac{\Gamma}{\Omega} * \left(\frac{\overline{\omega_z}}{\Gamma} - \frac{\overline{\omega_x} \overline{\omega_y}}{\Gamma^2} \right) \quad (2.1.6)$$

Ces expressions nous permettent de constater deux points utiles dans la suite de ces travaux de thèse. Tout d'abord, au premier ordre, les trois signaux sont proportionnels à l'une des composantes du champ, et sont de fait, indépendants les uns des autres. Ceci démontre l'intérêt de travailler avec deux champs RFs dans le cadre d'une mesure vectorielle en champ nul.

Ensuite, les amplitudes des résonances sont influencées par de multiples paramètres :

- les fréquences et les amplitudes des deux champs magnétiques $\mathbf{H}_1 \cos \omega t$ et $\mathbf{H}_2 \cos \Omega t$ via les ratios $\frac{\omega_1}{\omega} = \frac{\gamma |\mathbf{H}_1|}{\omega}$ et $\frac{\Omega_1}{\Omega} = \frac{\gamma |\mathbf{H}_2|}{\Omega}$,
- l'intensité du pompage optique,
- la relaxation des atomes.

Ainsi, une optimisation de ces différents paramètres est donc à prévoir afin de maximiser la sensibilité du magnétomètre champ nul développé dans le cadre de cette thèse.

2.1.1.7 Avantages des magnétomètres à hélium par rapport aux magnétomètres à alcalins

Les magnétomètres à hélium présentent deux avantages par rapport aux magnétomètres à alcalins. Tout d'abord, l'hélium 4 ne possède pas de spin nucléaire et de fait, pas de structure hyperfine. Par conséquent, l'écart énergétique séparant deux sous-niveaux de Zeeman est linéaire par rapport au champ magnétique externe \mathbf{H}_0 :

$$\Delta E = \gamma \hbar |\mathbf{H}_0| \quad (2.1.7)$$

avec :

- γ , le rapport gyromagnétique du niveau métastable, $\frac{\gamma}{2\pi} = 28,04 \text{ Hz.nT}^{-1}$,
- \hbar , la constante réduite de Planck,
- \mathbf{H}_0 , le champ magnétique externe.

Le deuxième avantage de cette catégorie du magnétomètre à hélium 4 est qu'il fonctionne à température ambiante. Ceci constitue un atout non négligeable par rapport aux magnétomètres atomiques à base d'alcalins qui nécessitent des dispositifs de chauffage, et de fait, un système d'isolation thermique [60].

2.1.2 Principaux éléments constitutifs du dispositif

2.1.2.1 Schéma synoptique du dispositif

Les principaux éléments constitutifs du magnétomètre vectoriel bas champ sont (Figure 2.1.4) :

- une cellule remplie d'hélium 4, correspondant à l'élément sensible du capteur ;
- un système de décharge HF, comprenant le générateur HF et les bobines de surtension qui lui sont associées ;
- un système de bobines tri-axes permettant d'imposer le champ de compensation et les deux champs radiofréquences ;
- un faisceau laser polarisé rectilignement et de longueur d'onde, calée sur la raie D_0 , $\lambda=1083 \text{ nm}$;
- un photodétecteur qui enregistre le signal reçu ;
- une carte électronique de traitement qui permet de piloter les bobines d'excitation et de compensation et de traiter le signal optique en sortie du photodétecteur.

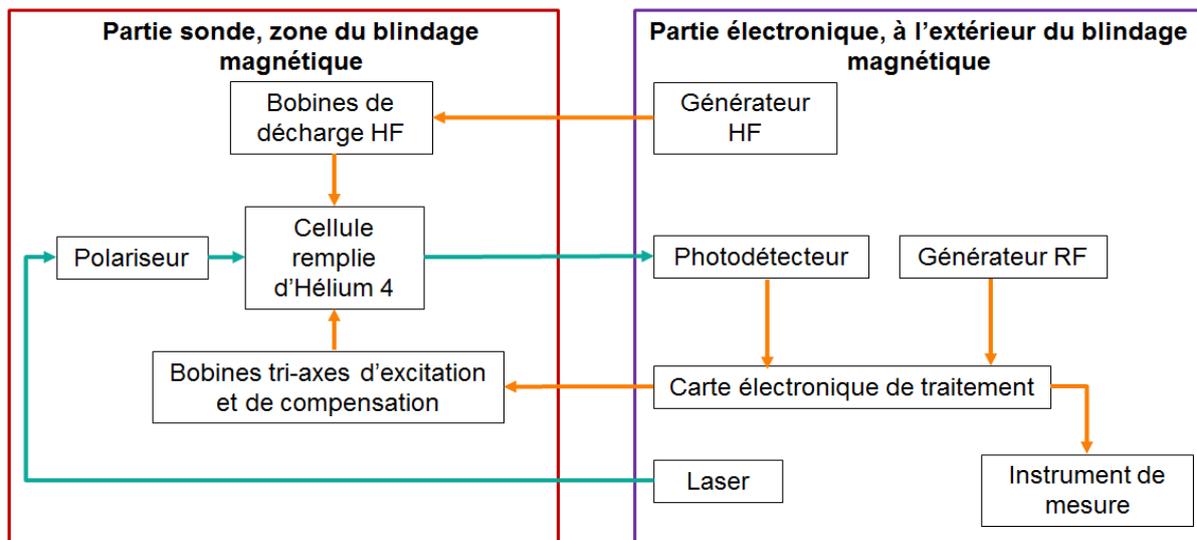


Figure 2.1.4 : Représentation schématique du dispositif. En bleu, figurent les liaisons optiques et en orange, les liaisons électriques. Seule la sonde est placée dans la chambre blindée. L'électronique, induisant des perturbations magnétiques, est disposée à l'extérieur du blindage par l'intermédiaire de harnais électriques et de fibres optiques.

Suite à la description succincte des principales parties composant le dispositif, le paragraphe qui suit présente plus en détails la carte électronique utilisée.

2.1.2.2 Carte électronique de traitement

La carte électronique utilisée permet d'obtenir une tension à partir de laquelle est déduit le champ magnétique mesuré via les fonctions de transfert des bobines de compensation. Ce paragraphe présente les principales étapes du traitement des signaux via la carte électronique.

Le générateur « RF » de fonction pilote les bobines d'excitation par l'intermédiaire de la carte de traitement. Une fois la cellule allumée grâce au système de décharge HF, le faisceau optique traversant la cellule est converti en signal électrique par l'intermédiaire du photodétecteur. Le signal résultant est alors séparé en deux voies : l'une pour la détection du signal à $\Omega/2\pi$ (axe X) et l'autre à $\omega/2\pi$ (axe Y). Chaque voie est d'abord amplifiée puis filtrée avec un passe-bande correspondant à la fréquence centrale adéquate (i.e. correspondant à celle du champ RF appliqué). Le signal obtenu est alors multiplié par un signal de référence et traité par détection synchrone suivie d'un filtrage passe-bas. Il convient de préciser que dans le cas de la résonance modulée en amplitude aux fréquences $(\omega \pm \Omega)/2\pi$ (axe Z), il est nécessaire d'utiliser deux détections synchrones en série (à $\omega/2\pi$ puis à $\Omega/2\pi$) chacune étant respectivement associée à un filtrage passe-bas d'ordre deux.

Le passage en boucle fermée est assuré par un intégrateur qui permet au système de s'asservir en champ nul et par conséquent de générer les champs de compensation suivant les 3 axes via un jeu de 3 bobines orthogonales.

La Figure 2.1.5 présente un schéma synoptique simplifié de la carte électronique de traitement.

Chapitre 2, Développement du capteur

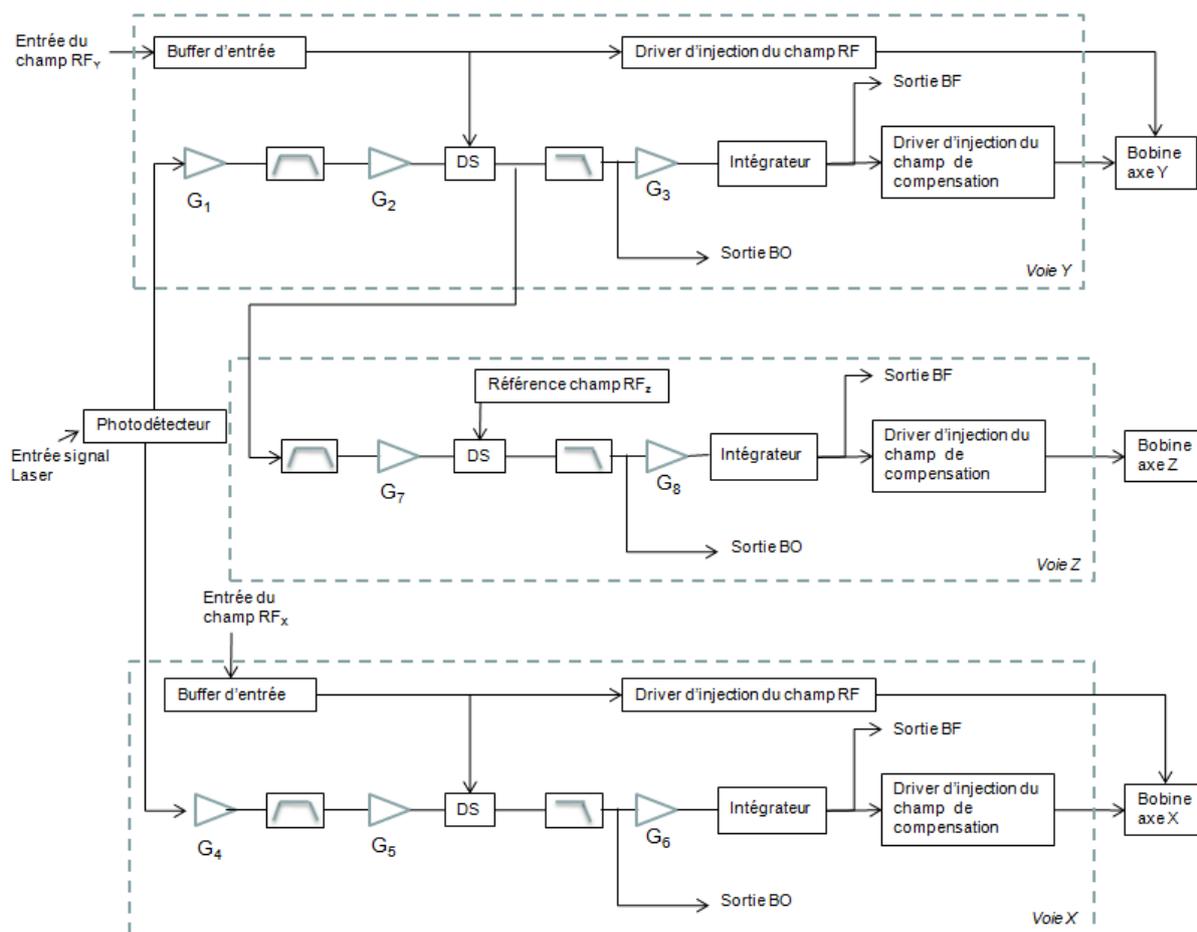


Figure 2.1.5 : Schéma synoptique simplifié de la carte électronique de traitement. G désigne le gain d'amplification, DS la détection synchrone, BO la boucle ouverte (i.e. en sortie de la détection synchrone) et BF la boucle fermée (i.e. lorsque l'asservissement en champ nul est effectif).

Les éléments présentés dans les paragraphes 2.1.1 et 2.1.2 ont permis de définir les principales caractéristiques du magnétomètre vectoriel à hélium 4. Nous allons à présent étudier plus en détails les différentes étapes du développement du prototype réalisé.

2.2 Caractérisation et optimisation des performances d'un prototype préexistant

Le magnétomètre vectoriel à hélium 4 est le capteur conçu par le LETI le mieux adapté aux mesures MCG et MEG, du fait de la possibilité de mesurer les composantes vectorielles du champ magnétique à température ambiante. Le premier capteur développé dans les années 2000 au LETI présentait une sensibilité de $500 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ avec l'asservissement en champ nul enclenché. Il s'agissait alors d'un capteur comportant une cellule cylindrique de 52 mm de hauteur et de 34 mm de diamètre qui était basé sur l'utilisation d'une électronique obsolète aujourd'hui [75]. Un second prototype non optimisé aux dimensions réduites a été réalisé en 2011 au cours du stage de Kamel Fodil [81]. Si les précédents résultats obtenus sont encourageants, il a été nécessaire au cours de cette thèse d'optimiser les performances du prototype de 2011 et de le miniaturiser. La prise en compte des contraintes liées aux mesures biomagnétiques nous a amenés à modifier de manière significative l'architecture de ce prototype. Les paragraphes qui suivent présentent le travail expérimental mené dans cette optique.

2.2.1 Spécificités du prototype de 2011

La spécificité de ce prototype (Figure 2.2.1) est de comporter un rétro-rélecteur : le faisceau pompe traverse ainsi deux fois la cellule de gaz, permettant ainsi de placer les fibres optiques aller et retour du même côté de la sonde et donc de réduire l'encombrement du dispositif.

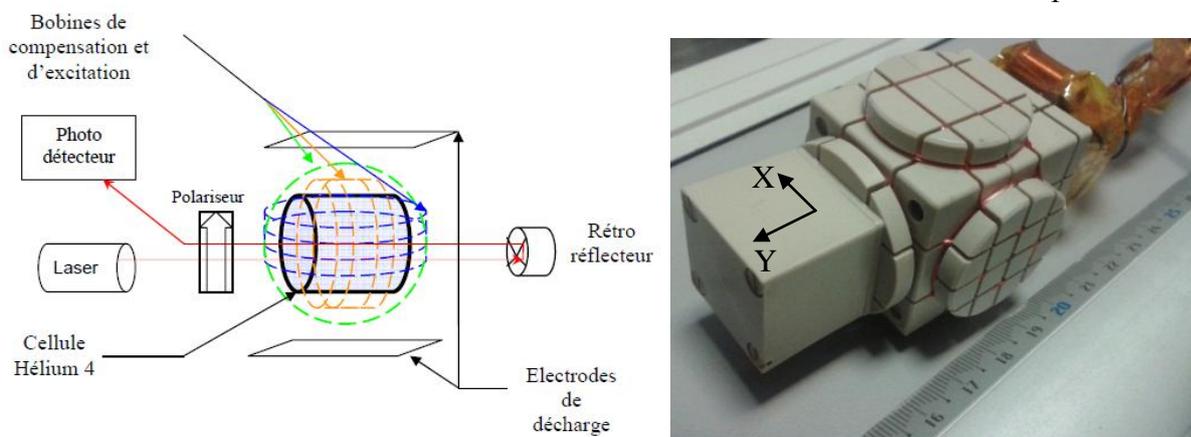


Figure 2.2.1 : Prototype de 2011. A gauche, représentation schématique de la sonde, extraite de [81]. A droite, photographie de la sonde développée par Kamel Fodil en 2011 comportant une cellule cylindrique d' ^4He de 14 mm de diamètre et de 22 mm de hauteur, adapté de [81]. La sonde présente les dimensions suivantes : 9 cm x 4,5 cm x 5 cm.

Les deux champs d'excitation RF à 3 et 40 kHz induisent des modulations d'intensité lumineuse au niveau du photodétecteur à des fréquences de 3, 40 et à 40 ± 3 kHz. Il convient de préciser que les caractérisations préliminaires présentées aux paragraphes 2.2.2 et 2.3.1 ont été menées avec une carte électronique (analogique) réalisée par Laurent Dravert en 2001 [79].

2.2.2 Identification et réglage des paramètres-clés

La carte électronique utilisée pour ces mesures préliminaires ne permet pas de réaliser une mesure en boucle fermée, c'est-à-dire une mesure avec un asservissement en champ nul effectif. Aussi, l'optimisation des réglages du magnétomètre est ici réalisée en maximisant la pente des signaux de résonance de façon à optimiser la sensibilité en boucle ouverte du capteur et d'accéder de fait à une estimation des performances du dispositif.

Les développements théoriques issus de [73] et présentés au paragraphe 2.1.1 montrent que l'amplitude des signaux de résonance paramétrique dépend du temps de relaxation des atomes et de fonctions de Bessel d'argument $\frac{\gamma H_i}{2\pi f_i}$, avec :

- γ , le rapport gyromagnétique du gaz considéré (28,04 Hz.nT⁻¹ pour l'hélium),
- f_i , la fréquence du champ d'excitation RF appliqué suivant l'axe i , égale à $\frac{\omega_i}{2\pi}$,
- H_i , l'amplitude du champ RF, en nT suivant l'axe i .

Les paramètres ajustables qui permettent d'optimiser la sensibilité sont par conséquent les amplitudes respectives des deux champs RF, la puissance HF et la puissance laser (ces deux derniers paramètres influent sur le temps de relaxation des atomes métastables). Les gammes de variation de ces paramètres à optimiser sont présentées dans le Tableau 2.2.1. Le réglage consiste à faire varier la valeur du paramètre étudié jusqu'à atteindre la pente de résonance maximale, obtenue en sortie de la boucle ouverte, après l'étage de détection synchrone.

Tableau 2.2.1 : Détail du protocole de réglage des paramètres de fonctionnement de la sonde pour un axe.

Paramètre à régler	Domaine d'étude	Pas	Grandeur(s) observée(s)
Champ RF, rapport $\frac{\gamma H_i}{f_i}$	$\frac{\gamma H_i}{f} \in [0 ; 3]$	0,1	Pente de résonance, en mV/nT
Puissance HF¹⁴, mW	$P_{HF} \in [L.E. ; 900]$ mW	10 mW pour $P_{HF} \in [L.E. ; 100]$ mW 50 mW pour $P_{HF} \in [100 ; 900]$ mW	Pente de résonance, en mV/nT Plancher de bruit laser à la fréquence d'excitation RF
Puissance laser, mW	$P_{laser} \in [0 ; 2,75]$ mW	0,25 mW	Pente de résonance, en mV/nT Plancher de bruit laser à la fréquence d'excitation RF

Le dispositif expérimental utilisé pour mesurer la pente des signaux de résonance en boucle ouverte, et placé à l'intérieur du blindage du laboratoire (Figure 2.2.3), est présenté dans la Figure 2.2.2.

¹⁴ L.E. désigne ici la limite d'extinction de la cellule. En-dessous de cette valeur de puissance HF, la cellule s'éteint.

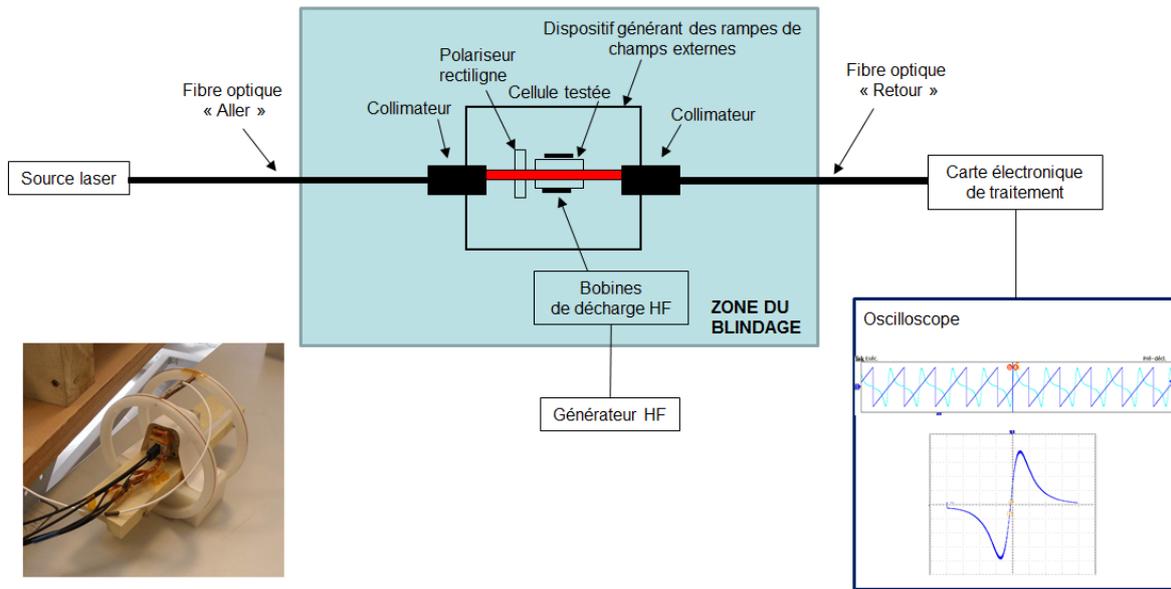


Figure 2.2.2 : Représentation de la chaîne de mesure mise en place. L'observable est ici la pente de résonance obtenue en sortie de la boucle ouverte, i.e. directement en sortie de la détection synchrone. Pour observer cette pente, une rampe de champ externe de +/- 500 nT à 5 Hz de part et d'autre du champ nul est générée suivant l'axe de la mesure. A gauche, photographie de la sonde placée au centre de bobines d'Helmholtz générant les rampes de champ. A droite, exemple de pente de résonance obtenue.



Figure 2.2.3 : Photographie du blindage utilisé lors des tests fonctionnels menés au laboratoire.

2.2.3 Performances mesurées

La sensibilité en sortie de la boucle ouverte est déterminée à partir des mesures de la pente de résonance et du plancher de bruit laser selon la relation :

$$\sigma_{BO} = \frac{B_{laser} * 10^6}{Pente_{entrée} * G_{phot}}, \text{ en } fT/\sqrt{Hz} \quad (2.2.1)$$

avec :

- B_{laser} , le bruit laser mesuré, en pW/√Hz ;
- $Pente_{entrée}$, la pente ramenée à l'entrée de la carte, en V/nT, elle est calculée à partir de la valeur de la pente mesurée, de la fonction de transfert de la bobine générant la rampe de champ externe et des gains de la chaîne électronique de traitement ;
- G_{phot} , le gain du photodétecteur, en pW/V.

Chapitre 2, Développement du capteur

Le Tableau 2.2.2 présente les meilleures sensibilités mesurées à l'issue de l'étape d'optimisation. Les rapports adimensionnels $\frac{\gamma H_i}{f_i}$ optimisés obtenus sont du même ordre de grandeur que ceux issus des développements théoriques [80].

Tableau 2.2.2 : Résolutions obtenues en sortie de la boucle ouverte déduites de l'étape d'optimisation (axe par axe) des paramètres de la sonde prototype réalisée en 2011.

Axe étudié	Résolution, fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$	Paramètres optimisés			
		H_i (nT _{cc})	$\frac{\gamma H_i}{f_i}$	P _{HF} (mW)	P _{laser} (mW)
X	74	533	5,0	100	1,25
Y	87	940	0,7	100	1,25

Les résultats obtenus dans cette série de mesures sont encourageants. Il a été possible d'obtenir une résolution inférieure à 100 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ suivant les deux axes étudiés.

Pour autant, ce prototype de 2011 n'est pas adapté à l'enregistrement de champs biomagnétiques de très faibles amplitudes. En effet, les mesures MCG ou MEG requièrent des capteurs de plus petites dimensions, et conçus de telle sorte que la distance entre la cellule de gaz et la source du champ biomagnétique soit la plus faible possible. Afin d'envisager une miniaturisation du dispositif, il s'est avéré nécessaire d'étudier l'influence de la taille et de la pression des cellules sur les performances du magnétomètre champ nul, d'évaluer la pureté du gaz pour les cellules fournies par différents verriers et d'optimiser la forme des bobines de compensation du champ afin de générer un champ de compensation homogène avec des bobines les plus petites possibles. L'ensemble de ces paramètres influe sur le temps de relaxation des atomes et par conséquent sur l'amplitude des signaux de résonance mesurée.

2.3 Développement d'un capteur dédié aux mesures MCG et MEG

2.3.1 Optimisation des paramètres

2.3.1.1 Cellule

Influence de la taille et de la pression de la cellule

La miniaturisation de la cellule de gaz se traduit par une diminution du temps de relaxation des atomes métastables et de ce fait, une diminution de l'amplitude des signaux de résonances (relations (2.1.4)-(2.1.6)). Il s'en suit une détérioration de la sensibilité.

Parallèlement, la pression influe également sur le temps de relaxation des atomes et donc, sur la sensibilité du capteur : à faible pression, la diffusion est le mécanisme principal de destruction des atomes métastables alors qu'à forte pression ce sont les collisions qui limitent le temps de relaxation des atomes d'He [82]–[84]. Un compromis entre les deux mécanismes de destruction doit donc être trouvé en ajustant la pression du gaz en fonction de la taille de la cellule de façon à maximiser le temps de relaxation des atomes.

Ce paragraphe a pour objet l'étude de l'effet de la taille et de la pression de remplissage sur la sensibilité mesurée dans l'objectif de trouver un compromis entre miniaturisation et performances enregistrées. Deux dimensions de cellules cylindriques ont été testées de longueur et de diamètres respectifs : 5 mm x 5 mm et 10 mm x 10 mm. Pour chaque taille, la gamme de pressions testée est bornée par les prédictions d'un modèle théorique développé en interne lors de la thèse de J. Rutkowski [1], [85]. Il convient de préciser qu'à ce stade des travaux, l'utilisation de cellules 5 mm x 5 mm, présentant un plus faible encombrement, était privilégiée. Ceci explique le nombre plus important de cellules testées dans ces dimensions.

Pour chacune des neuf cellules testées, l'amplitude des champs RFs, la puissance HF, et la puissance laser sont optimisées suivant le protocole décrit au paragraphe 2.2.2. La principale contrainte étant de pouvoir intervertir facilement les cellules de gaz testées, nous avons fait le choix dans un premier temps d'utiliser un dispositif expérimental modulaire non miniaturisé (Figure 2.3.1).

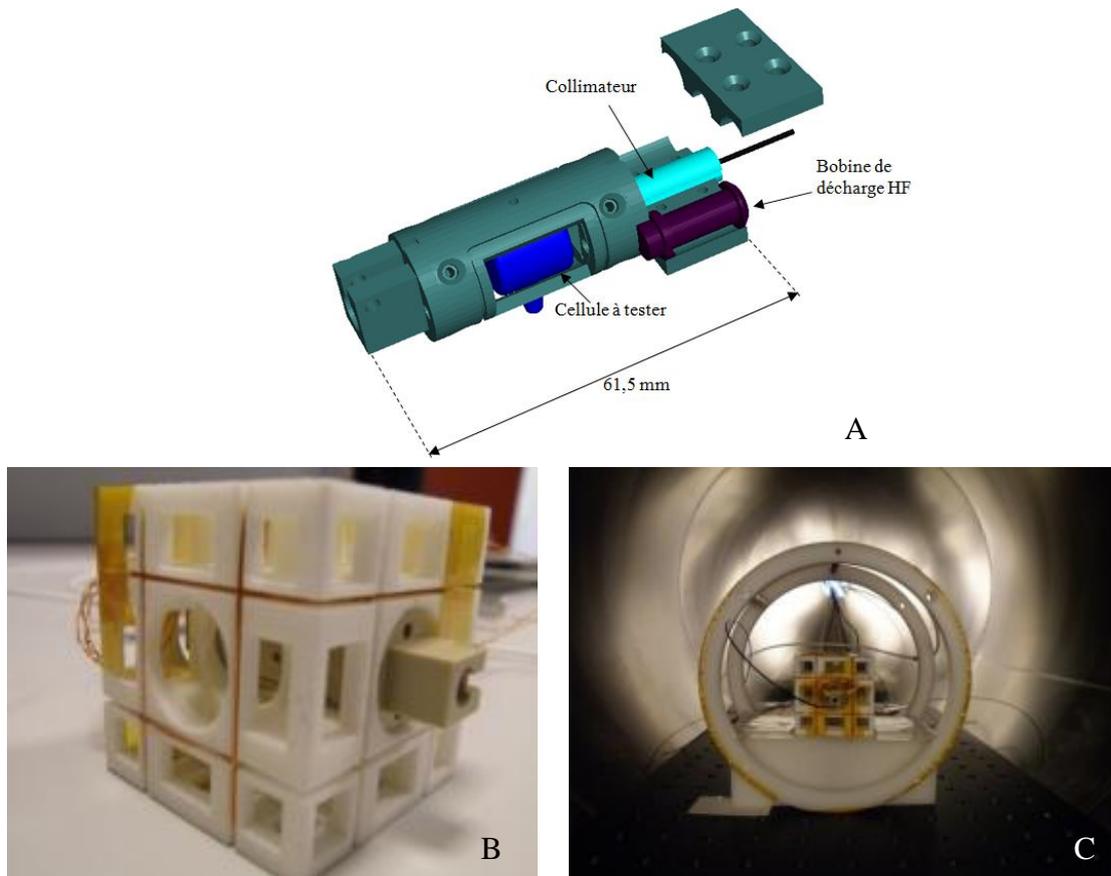


Figure 2.3.1 : Montage expérimental utilisé pour déterminer l'influence de la pression d'hélium. Figure A, pièce mécanique en PEEK (PolyEtherEtherKetone) supportant la cellule. L'ensemble est alors inséré dans un cube de 5 cm de côté destiné à générer les champs d'excitations RF (Figure B). Dans la figure C, la sonde est placée au centre de bobines d'Helmholtz générant les rampes de champs externes. Le système est placé dans le blindage cylindrique de la Figure 2.2.3.

La Figure 2.3.2 et la Figure 2.3.3 présentent les mesures de sensibilité en boucle ouverte en fonction de la taille et de la pression de gaz. Nous avons distingué les cellules provenant de deux fournisseurs : Verre Equipement (VE), et Precision GlassBlowing (GB), dont les méthodes de remplissage diffèrent. Etant donné que le prix des cellules GB (500 \$) est moins élevé que celui de l'autre fournisseur (2000 €), nous avons pris le parti de mener les campagnes de tests sur les cellules 5 mm x 5 mm GB afin de tester la qualité des cellules fournies par ce fournisseur et d'identifier la gamme de pressions présentant les meilleures performances.

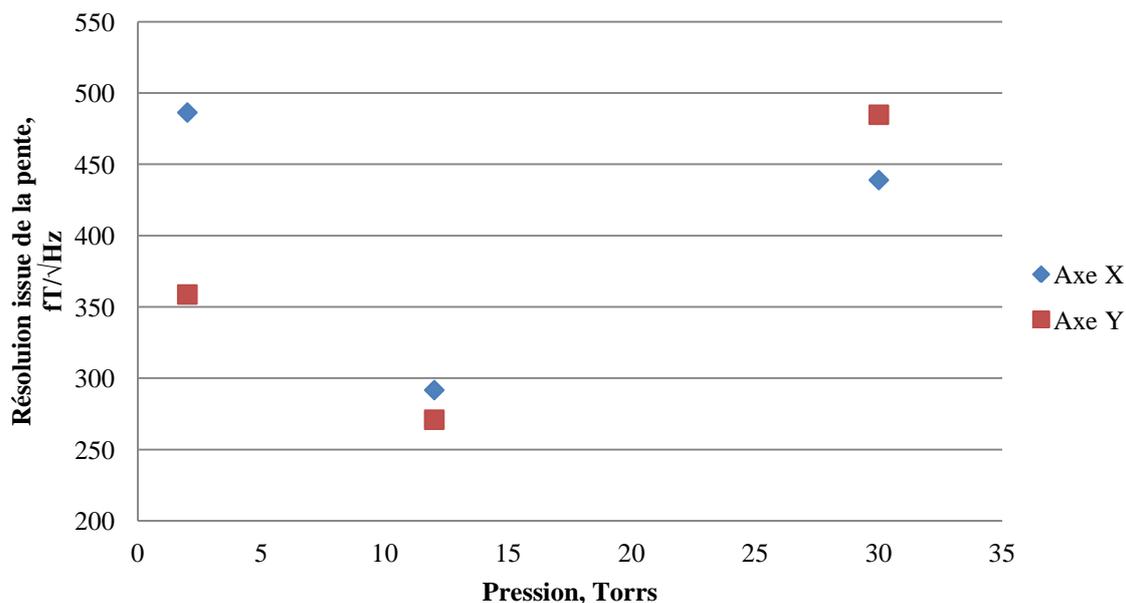


Figure 2.3.2 : Influence de la pression sur la sensibilité mesurée à partir de la pente de résonance, pour des cellules 1 cm x 1 cm, fournies par Verre Equipement.

Au vu de ces résultats, la pression optimale semble être comprise entre 10 et 30 Torr pour des cellules cylindriques de 1 cm x 1 cm. Parallèlement, les développements théoriques et expérimentaux dans [1] ont démontré que la pression optimale se situait aux alentours de 20 Torr. Aussi, nous avons choisi de privilégier cette pression pour nos démonstrateurs comportant des cellules 1 cm x 1 cm. Il convient toutefois de noter que dans le cadre des optimisations futures, une étude dans la gamme 10-25 Torr devra être menée afin de déterminer plus précisément la valeur de pression optimale et de fait, permettre d'améliorer encore la sensibilité du capteur.

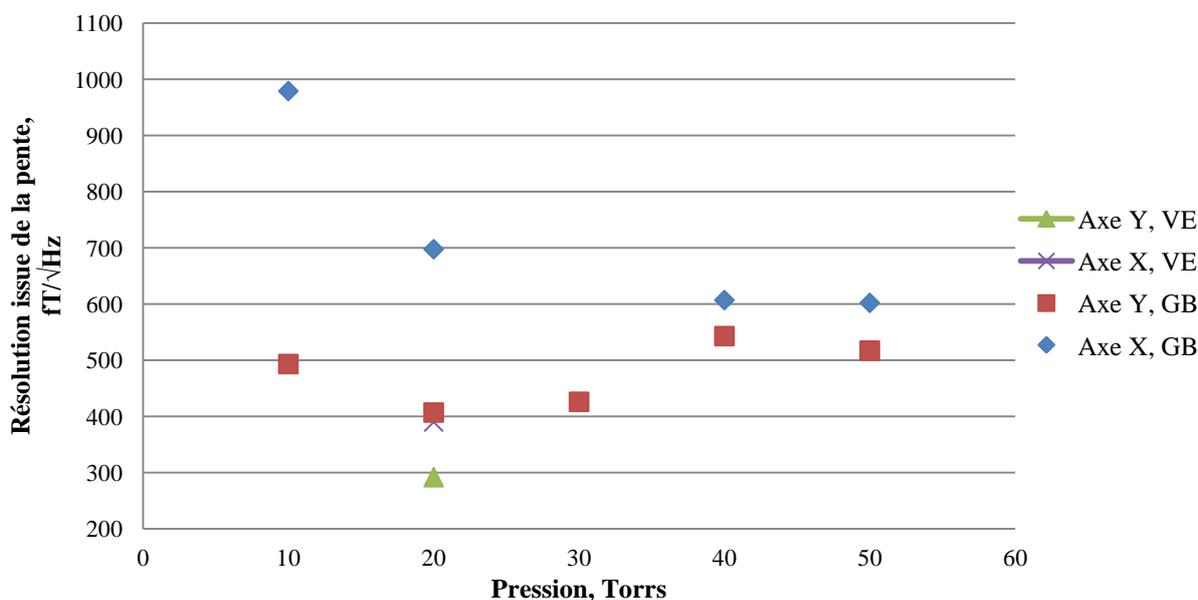


Figure 2.3.3 : Influence de la pression sur la sensibilité mesurée à partir de la pente de la résonance, cellules 5 mm x 5 mm.

Dans le cas des cellules 5 mm x 5 mm, la pression optimale semble être comprise entre 20 et 40 Torr. Néanmoins, il semble difficile de conclure de manière définitive sur la base de ces mesures. En effet, la plupart des cellules 5 mm x 5 mm testées ont été réalisées par le verrier américain Glass Blowing et nous observons à pression égale une dégradation de sensibilité d'environ 100 fT/VHz suivant l'axe Y et de près de 300 fT/VHz suivant l'axe X pour les cellules GB comparativement aux cellules VE. Par ailleurs, nous avons constaté que les mesures sur les cellules GB s'avéraient délicates et difficilement interprétables. En effet, les performances des cellules GB sont transitoirement améliorées après avoir imposé une décharge de forte puissance HF sur la cellule pendant une dizaine de minutes avant de revenir à une puissance de travail réduite. Les travaux théoriques menés lors de la thèse de J. Rutkowski sur un prototype de magnétomètre scalaire miniaturisé [85] indiquent que l'optimum de pression se décale vers les plus hautes pressions lorsque la taille de la cellule diminue, au-delà de 20 Torr dans notre cas. Ces cellules n'étant pas disponibles au moment du développement du prototype, nous avons décidé de munir nos démonstrateurs de cellules 5 mm x 5 mm, 20 Torr VE. Aussi, dans le cadre des optimisations futures du dispositif, il conviendra de mener une nouvelle campagne d'optimisation dans une gamme de pression comprise entre 20 et 40 Torr.

Des études complémentaires, permettant d'expliquer les différences de sensibilités obtenues entre les cellules VE et GB, ont été menées en parallèle et sont présentées dans le paragraphe qui suit.

Influence du choix du fournisseur

Le fournisseur Verre Equipement, basé dans la région lyonnaise, approvisionne historiquement notre laboratoire en cellules vides. Un protocole développé en interne [74] permet de remplir celles-ci de manière reproductible à la pression souhaitée.

Le verrier Precision GlassBlowing, de nationalité américaine, livre ses cellules déjà remplies d' ^4He à un prix nettement inférieur à celui de Verre Equipement. Toutefois, leur procédé de remplissage ne permet pas de réaliser de décharge HF avant le scellement de la cellule.

Afin d'étudier plus en détails les propriétés des cellules, une spectroscopie d'émission rendant compte de la pureté du gaz de remplissage a été réalisée (Figure 2.3.4).

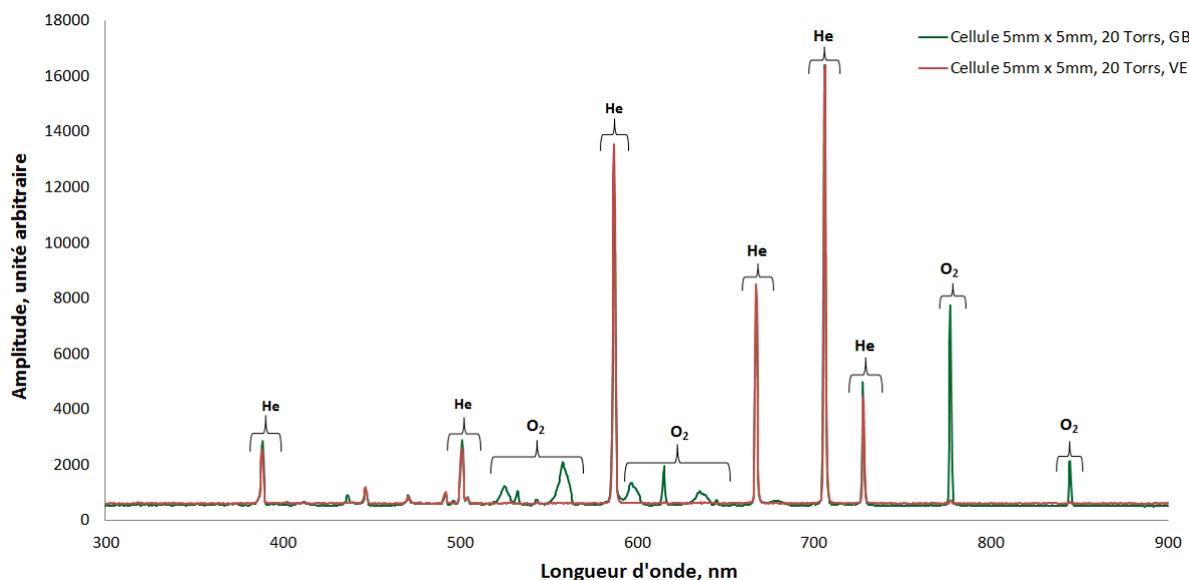


Figure 2.3.4 : Comparatif de spectres d'émission, entre une cellule 5 mm x 5 mm, 20 Torr, GB et VE.

De manière très claire, la cellule GB présente des impuretés, en particulier du dioxygène. Ces caractérisations montrent l'importance de la décharge HF réalisée avant scellement de la cellule dans le protocole LETI de remplissage de cellules : cette étape permet de remplacer les impuretés piégées en surface du verre par des atomes d'hélium. Ce dernier point explique vraisemblablement la différence de résolution observée entre les cellules VE et GB. En effet, la présence d'impuretés a une influence directe sur le temps de relaxation, du fait de l'augmentation des collisions [86].

Cette étude comparative a mis en exergue l'importance de l'étape de la décharge HF vis-à-vis de l'obtention d'un gaz pur. De fait, pour les prochains développements de la sonde, le fournisseur de cellules VE sera choisi.

A l'issue de cette campagne de tests, nous avons décidé de travailler avec deux catégories de cellules (5 mm x 5 mm, 20 Torr, et 1 cm x 1 cm, 20 Torr), fabriquées par VE, conférant à ce stade des travaux le meilleur compromis entre la miniaturisation de la cellule et la résolution obtenue suivant l'axe Y. Aussi, deux types de démonstrateurs ont été développés suivant qu'une cellule 5 mm x 5 mm ou 1 cm x 1 cm soit choisie.

2.3.1.2 Bobines d'excitation RF

La miniaturisation des bobines d'excitation RF est essentielle afin de limiter la distance séparant la cellule de la source de champ. Toutefois, les gradients de champs limitent le temps de relaxation des atomes, et de fait, influent sur la sensibilité du capteur. Aussi, parallèlement au travail d'optimisation des paramètres liés à la cellule, il s'est révélé nécessaire de mener une étude destinée à trouver un compromis entre minimisation des dimensions des bobines d'excitation RF, et l'homogénéité du champ généré à partir de celles-ci.

Contraintes en termes de gradient de champ

Dans notre cas, les largeurs de résonances sont de l'ordre de la centaine de nT (section 2.3.2.2). Aussi, il est nécessaire d'assurer une homogénéité suffisante des champs générés afin que les gradients de champs soient inférieurs à la largeur de résonance.

Les contraintes en termes d'homogénéité du champ magnétique ne sont pas très restrictives dans le cas présent. Ceci s'explique par l'environnement magnétique du capteur, placé dans un blindage magnétique présentant un champ résiduel maximal de 30 nT, permettant ainsi de réduire la contrainte en homogénéité au centre du système. En effet, un décalage d'homogénéité de l'ordre de 20 % induit un gradient (en valeur absolue) de 6 nT, très inférieur à la largeur de raie de résonance et donc, compatible avec le fonctionnement du magnétomètre.

Minimisation des dimensions des bobines

Dans l'objectif de valider la conception des bobines, l'homogénéité du champ généré par les bobines carrées d'Helmholtz entourant la cellule suivant les trois axes a été simulée sous Matlab® en décomposant les bobines de Helmholtz en éléments infinitésimaux de longueur \vec{dl} et en appliquant la loi de Biot-Savart pour reconstruire en tout point de la cellule la valeur du champ [87], [88]. L'homogénéité est définie comme le rapport : $\frac{\Delta B}{B} = \frac{B_{centre} - B(x,y,z)}{B_{centre}}$. Afin de permettre une diminution de la distance séparant la cellule de la source, il a été décidé d'utiliser des supports de bobines de forme cubique, placés au plus proche de la cellule. D'autre part, les contraintes d'homogénéité n'étant pas restrictives, un bobinage simple Helmholtz est suffisant et plus adapté à la miniaturisation qu'un bobinage double Helmholtz qui confère certes une meilleure homogénéité mais un encombrement géométrique plus important.

Dans ce paragraphe, les meilleurs résultats de la modélisation (résultants du compromis entre miniaturisation et homogénéité) obtenus pour deux types de cellules (5 mm x 5 mm et 1 cm x 1 cm) sont représentés.

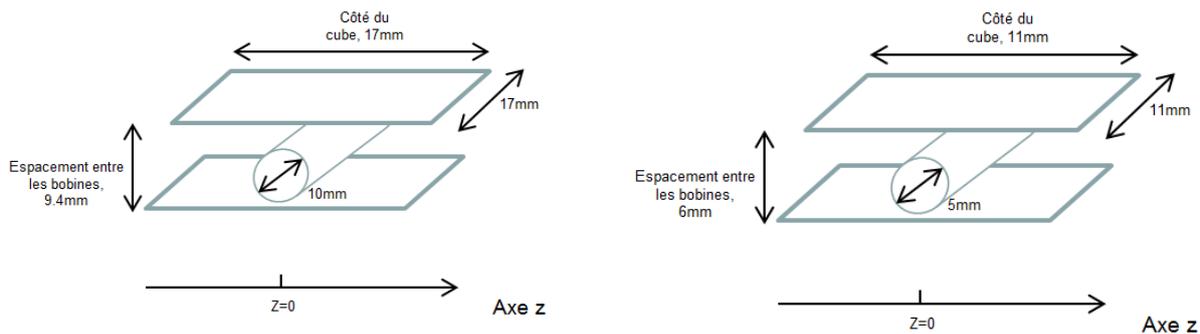


Figure 2.3.5 : Représentation schématique du dispositif, avec au centre la cellule cylindrique et de part et d'autre, les bobines simple Helmholtz et leurs dimensions optimisées. A gauche, dans le cas de la cellule 1 cm x 1 cm, et à droite, dans le cas de la cellule 5 mm x 5 mm.

La Figure 2.3.6 et la Figure 2.3.7 représentent l'homogénéité dans le plan $Z = 0$ du champ généré par les deux bobines « simple Helmholtz » respectivement dans le cas de la cellule 1 cm x 1 cm et dans celui de la cellule 5 mm x 5 mm.

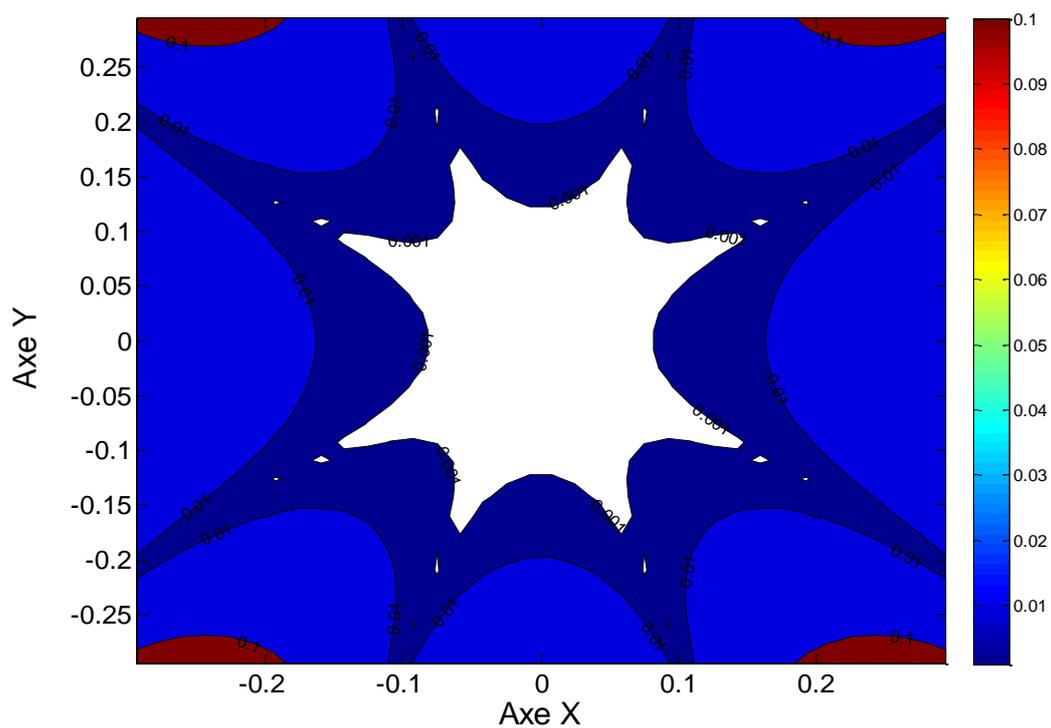


Figure 2.3.6 : Représentation de l'homogénéité du champ (en %), dans le plan $Z = 0$, cellule 1 cm x 1 cm. La fenêtre d'observation correspond aux dimensions de la cellule. Le seuil d'homogénéité est ici de 10 %.

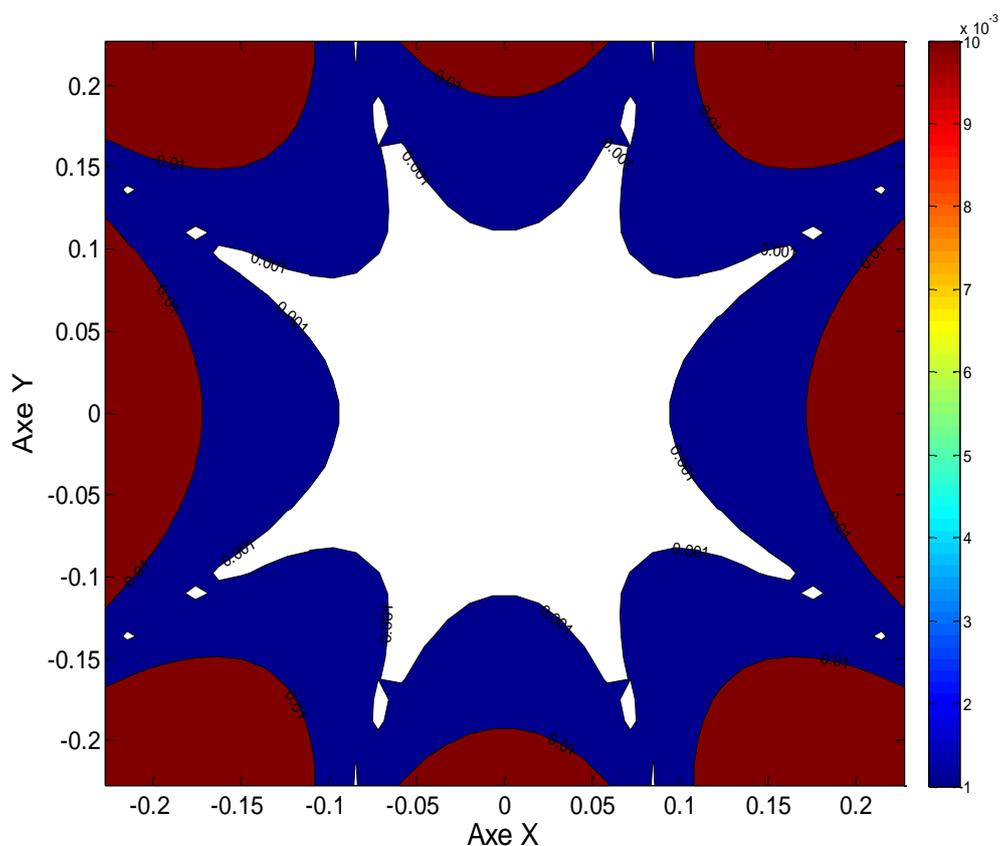


Figure 2.3.7 : Représentation de l'homogénéité du champ (en %), dans le plan $Z = 0$, cellule 5 mm x 5 mm. La fenêtre d'observation correspond aux dimensions de la cellule. Le seuil d'homogénéité est ici de 10 %.

Pour une cellule 5 mm x 5 mm, 100 % du volume occupé par la cellule est homogène à 10 % près, contre 96 % dans le cas d'une cellule 1 cm x 1 cm, ce qui répond aux contraintes de gradient formulées précédemment. Par ailleurs, à partir des calculs réalisés par le programme, il est possible d'avoir accès à la fonction de transfert des bobines au centre du dispositif. Dans le cas des cellules 5 mm x 5 mm, elle est de 99 nT/mA, et est de 157 nT/mA dans le cas des cellules 1 cm x 1 cm. Ainsi, connaissant les résistances situées en entrée des cartes électroniques, il est possible d'en déduire la fonction de transfert des champs de compensation et d'excitation RF, cette fois exprimée en nT/V. Ces fonctions de transfert permettront, en section 2.3.2.2, de convertir la tension mesurée en sortie de la carte électronique (lorsque l'asservissement en champ nul sera effectif, i.e. en boucle fermée) en champ magnétique.

Une fois les paramètres de la cellule optimisés et la minimisation des bobines de champ effective, un premier prototype de sonde champ nul miniature a pu être développé. Le paragraphe suivant en présente les principales caractéristiques.

2.3.2 Réalisation d'un premier prototype

2.3.2.1 Présentation

Carte électronique

En parallèle des caractérisations menées sur les cellules, une nouvelle carte électronique de traitement analogique (Figure 2.3.8) a été développée par F. Bertrand et J.B. Legras du laboratoire LCI, et optimisée pour les mesures de champs biomagnétiques. Elle assure les principales fonctions suivantes :

- possibilité de recevoir directement le faisceau laser retour, sans devoir passer par un photodétecteur externe ;
- possibilité d'injecter en interne ou via un générateur de fonction les champs d'excitation RFs ;
- possibilité d'asservir en champ nul (i.e. en boucle fermée), et donc de réaliser des mesures de champ suivant les trois axes.

Sonde

Le premier prototype développé est constitué de la cellule 5 mm x 5 mm, 20 Torr de VE et a été réalisé avec l'idée de limiter la distance entre la cellule de gaz et la source générant le champ biomagnétique (Figure 2.3.9).

Chapitre 2, Développement du capteur

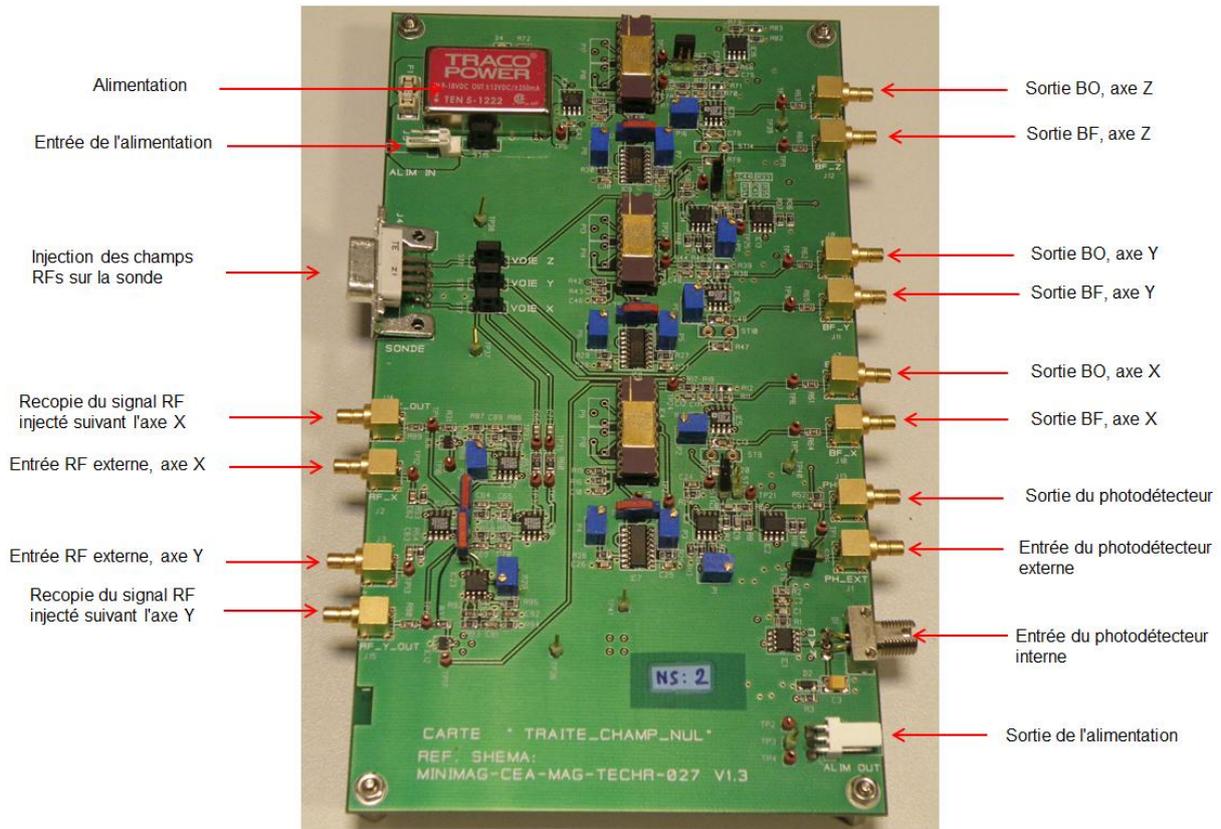


Figure 2.3.8 : Photographie représentant les principales sorties de la carte de traitement. BO désigne la boucle ouverte, et BF la sortie de la boucle fermée.

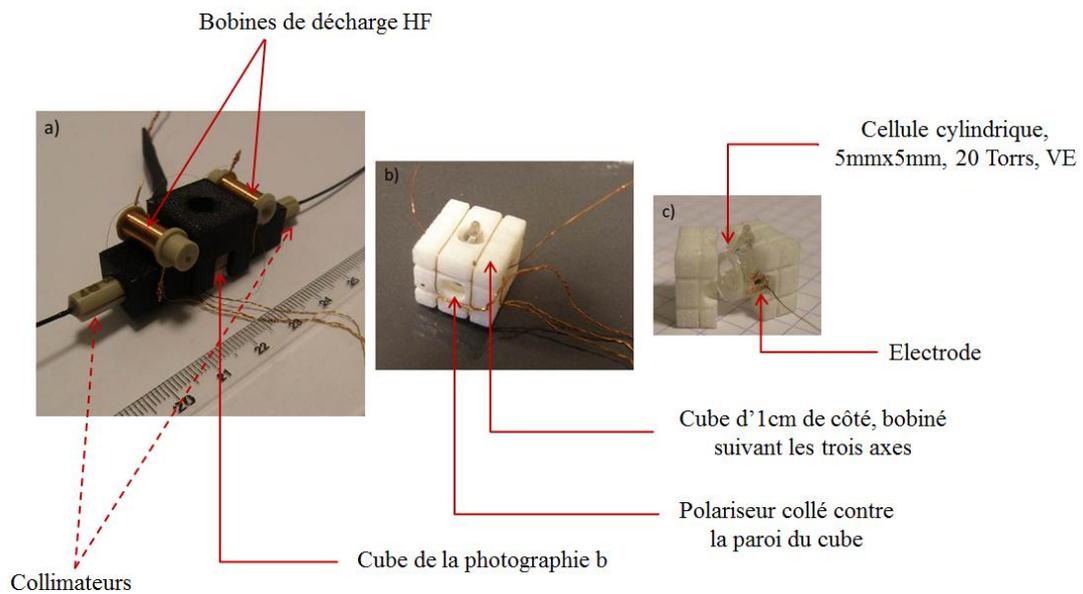


Figure 2.3.9 : Premier prototype, avec les composants élémentaires associés.

Chapitre 2, Développement du capteur

2.3.2.2 Performances, capteur unitaire

L'étape de validation de la carte associée à la sonde en fonctionnement nous a permis de réaliser les premières mesures avec l'asservissement en champ nul effectif, correspondant à la configuration « boucle fermée » notée « BF » par la suite. La Figure 2.3.10 présente la chaîne de mesure mise en place.

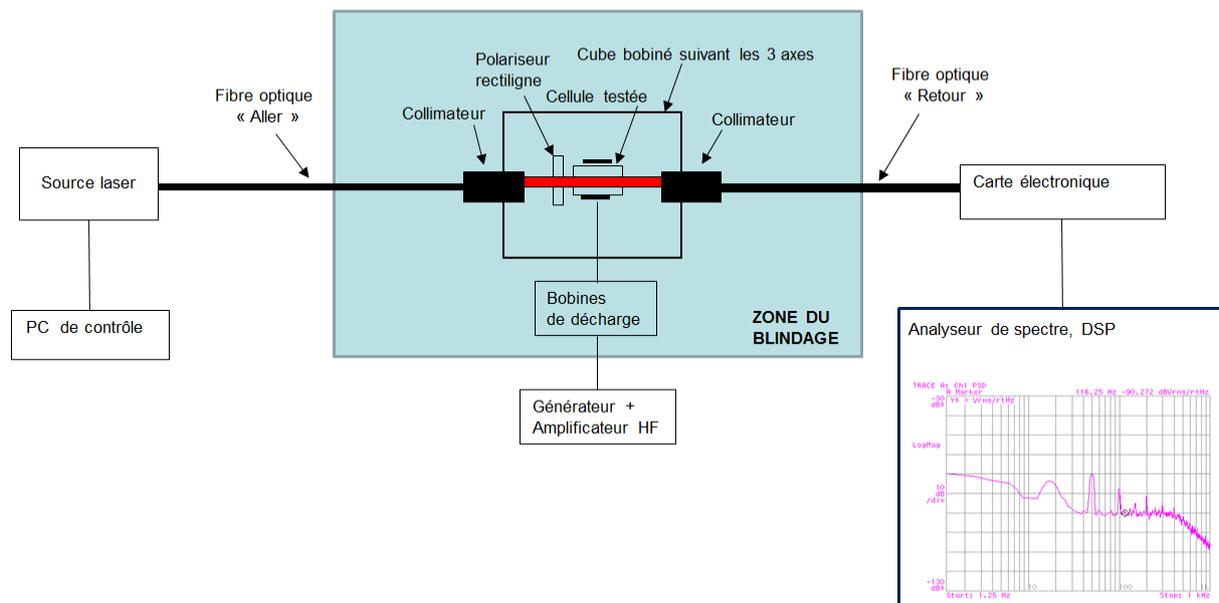


Figure 2.3.10 : Chaîne de mesure mise en place, avec l'observable associée affichée sur l'analyseur de spectre. Les traits épais correspondent aux liaisons optiques, et les traits fins aux liaisons électriques. Par souci de clarté, l'injection de champ RF par la carte au niveau des bobines du cube ne figure pas ici.

En sortie de la boucle fermée, les deux paramètres-clés sont la bande-passante, et le plancher de bruit. C'est à partir de ce dernier, connaissant la fonction de transfert de la bobine de compensation, qu'il est possible de remonter à la valeur de sensibilité, en fT/\sqrt{Hz} . Le Tableau 2.3.1 présente les premiers résultats obtenus en boucle fermée avec ce prototype et la carte de traitement associée.

Tableau 2.3.1 : Résolutions obtenues avec le premier prototype comportant une cellule VE 5 mm x 5mm (20 Torr) et la nouvelle carte de traitement.

	Boucle ouverte, fT/\sqrt{Hz}	Boucle fermée, fT/\sqrt{Hz}	Limite théorique, fT/\sqrt{Hz}
Axe X (champ RF à 3 kHz)	760	4720	60
Axe Y (champ RF à 40 kHz)	340	590	86

Dans le Tableau 2.3.1 figurent trois valeurs de résolution par axe. La première désigne la valeur de sensibilité en boucle ouverte calculée à partir de la pente de résonance en sortie de la détection synchrone et du plancher du bruit (dont le calcul est présenté dans le paragraphe 2.2.3). La deuxième correspond à la valeur mesurée en boucle fermée, lorsque l'asservissement en champ nul est effectif. La troisième correspond à la limite basse théorique, c'est-à-dire à la valeur obtenue si le bruit laser était au niveau du bruit quantique en tenant compte de la chaîne de traitement électronique. Dans ce cas-ci, cette valeur est déduite de la relation :

$$\sigma_{théorique} = \frac{B_{shot}}{Pente_{entrée} * G_{phot}} = \frac{\sqrt{P_{laser} * h * \nu}}{Pente_{entrée} * G_{phot}} * 10^6, \text{ en } fT/\sqrt{Hz} \quad (2.3.1)$$

avec :

- B_{shot} , le bruit « shot » ou bruit quantique du laser, exprimé en pW/\sqrt{Hz} ;
- P_{laser} , la puissance laser en sortie de la sonde allumée, en mW ;
- h , la constante de Planck ;
- ν , la fréquence associée au laser, Hz ;
- $Pente_{entrée}$, la pente ramenée à l'entrée de la carte, en V/nT , elle est calculée à partir de la valeur de la pente mesurée, de la fonction de transfert de la bobine générant la rampe de champ externe et des gains de la chaîne électronique de traitement ;
- G_{phot} , le gain du photodétecteur, en pW/V .

Nous constatons que suivant l'axe Y, la mesure en boucle ouverte est conforme à la valeur présentée au paragraphe 2.3.1.1. En revanche, deux points sont à noter.

Tout d'abord, nous remarquons des différences significatives pour un axe donné entre les mesures réalisées en boucle ouverte et en boucle fermée. Ceci s'explique par l'incertitude des mesures en boucle ouverte qui ne constituent qu'une estimation de la sensibilité.

Ensuite, il existe un écart important entre les axes X et Y en sortie de la boucle ouverte, et de manière encore plus significative en sortie de la boucle fermée. L'hypothèse privilégiée est que le choix de la fréquence RF suivant l'axe X était adapté pour des cellules aux dimensions supérieures au cm , mais ne l'est plus pour des cellules cylindriques $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$.

En effet, les cellules utilisées auparavant (et notamment dans le prototype de la Figure 2.2.1) [75], [81], de tailles plus importantes, présentaient des temps de relaxation de l'ordre de la milliseconde et vérifiaient ainsi les conditions nécessaires citées au paragraphe 2.1.1, à savoir $\Gamma < \Omega \ll \omega$. Or les atomes confinés dans les cellules d'1 cm et de 5 mm de côté montrent des temps de relaxation respectivement de 260 μs et de 130 μs ¹⁵. Ceci implique que la condition $\Gamma < \Omega$ (avec $\Omega/2\pi = 3 \text{ kHz}$) soit moins bien respectée, en particulier pour des cellules de 5 mm de côté. Afin de contrebalancer les effets observés au niveau de la sensibilité mesurée, la fréquence d'excitation de la RF, suivant l'axe X, a été augmentée, pour atteindre 9 kHz . Une amélioration substantielle de la résolution a pu être obtenue passant ainsi de 4 pT/\sqrt{Hz} à 750 fT/\sqrt{Hz} grâce à cette modification dans le cas de la cellule 5 $mm \times 5 \text{ mm}$, 20 Torr. Ceci nous permet d'envisager de réaliser des mesures suivant deux axes.

Le paragraphe qui suit présente les modifications opérées sur la sonde afin de tenir compte des contraintes liées à l'environnement clinique.

¹⁵ Ces valeurs de temps de relaxation ont été obtenues à partir de la mesure de la largeur de raie ΔH , en sortie de la boucle fermée et de la relation [77]: $\tau = \frac{1}{\Gamma} = \frac{2}{\gamma \Delta H}$. Dans le cas de la cellule 5 $mm \times 5 \text{ mm}$, 20 Torr ΔH vaut 549 nT et dans le cas de la cellule d'1 cm de côté, ΔH vaut 274 nT .

2.4 Optimisations spécifiques en vue de mesures biomagnétiques

Le développement du capteur a été ponctué d'essais réalisés dans la chambre blindée du laboratoire (Figure 2.2.3) mais aussi de tests précliniques menés à Clinatéc dans un environnement clinique. Nous décrivons dans cette section les différentes évolutions du capteur et présentons les performances des deux prototypes les plus avancés comportant respectivement une cellule de dimensions caractéristiques 1 cm x 1 cm et 5 mm x 5 mm.

Par soucis de concision, nous ne présenterons pas toutes les DSPs (Densité Spectrale de Puissance) des prototypes intermédiaires. Seules les plus significatives ainsi que celles du prototype définitif seront présentées. Pour plus de détails concernant les démonstrateurs intermédiaires, le lecteur pourra se référer à l'Annexe 1, Caractérisation des différentes versions du prototype.

2.4.1 Architecture différentielle

Afin de s'affranchir du bruit de mode commun une architecture différentielle a été mise en place. Pour ce faire, les sondes ainsi que les cartes de traitement ont été dupliquées. Le premier capteur est placé au plus proche du sujet : il enregistre ainsi le signal physiologique d'intérêt (H_{MCG} ou H_{MEG}) ainsi que le champ ambiant H_0 . Le second est quant à lui éloigné du sujet, afin d'enregistrer uniquement les champs magnétiques ambiants H_0 . Les signaux provenant des deux boucles fermées des deux cartes de traitement sont dirigés vers une centrale d'acquisition en vue d'effectuer une soustraction des deux signaux. La différence correspond à un signal constitué seulement du champ biomagnétique d'intérêt, H_{MCG} ou H_{MEG} .

La Figure 2.4.1 présente l'architecture différentielle mise en place.

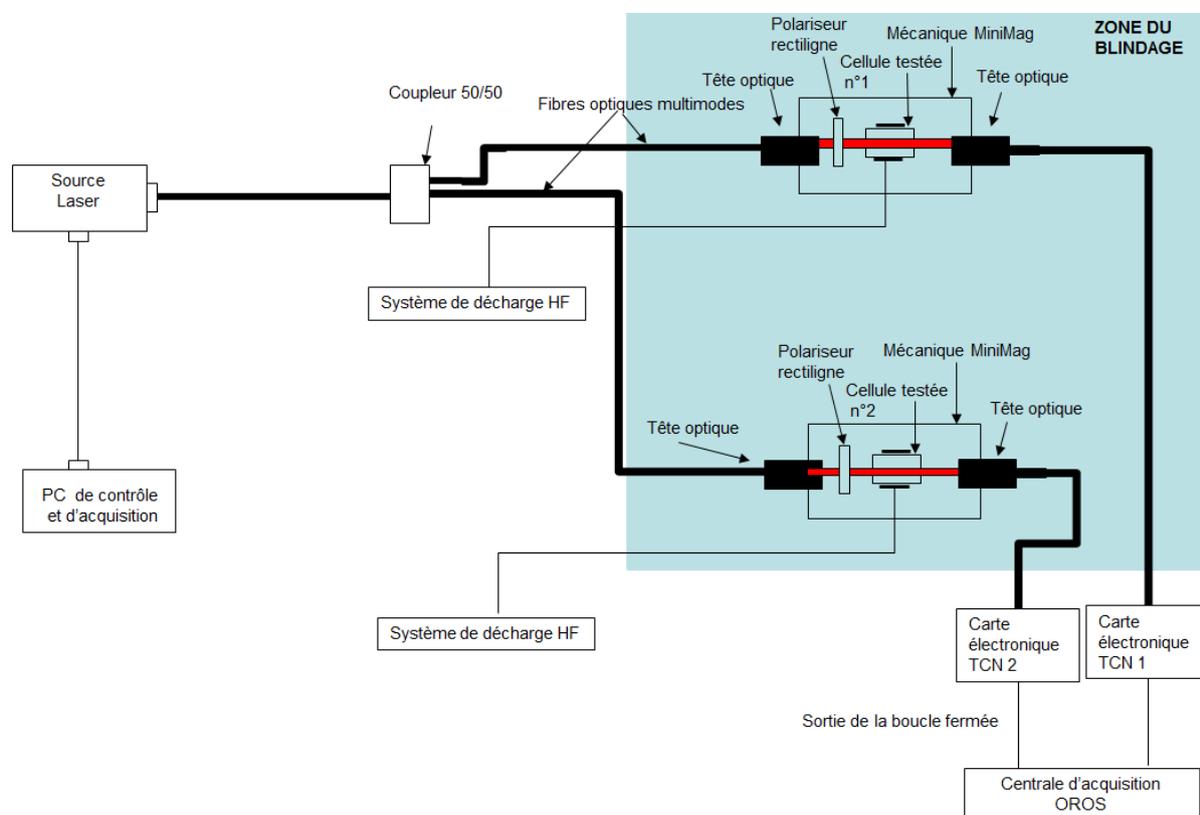


Figure 2.4.1 : Chaîne de mesure utilisée lors de la mise en place de l'architecture différentielle. Il convient de préciser que la centrale d'acquisition Oros 3-Series/NVGate® a été utilisée pour réaliser les enregistrements.

Avant de pouvoir réaliser des enregistrements et assurer un montage différentiel efficace, différents paramètres doivent être ajustés :

- le positionnement des sondes, devant reposer sur un même plan ;
- la distance entre les sondes, afin de limiter tout phénomène de battements. Une distance optimale de l'ordre de la dizaine de centimètres a été déterminée expérimentalement ;
- l'injection de champs RFs, qui doit être identique et en phase sur les deux sondes ;
- le couplage optique, correspondant au ratio $\frac{\text{Puissance optique sortante}}{\text{Puissance optique incidente}}$ calculé entre l'entrée et la sortie de la sonde, doit être optimisé de sorte de maximiser l'amplitude du signal en sortie de chaque sonde ;
- la bande-passante en sortie de la carte électronique, qui doit être identique entre les sondes.

La mise en place de cette architecture différentielle a permis d'améliorer le plancher de bruit enregistré, et d'obtenir ainsi suivant l'axe Y une sensibilité inférieure à 500 fT/VHz entre 10 et 300 Hz avec les sondes munies de cellules 5 mm x 5 mm.

Il est important de préciser que suite aux travaux présentés au paragraphe 2.3.2.2, et ne disposant que de deux cartes électroniques de traitement, l'injection du champ RF suivant X était réalisée à 3 kHz pour l'une et à 9 kHz pour l'autre, empêchant ainsi d'appliquer l'architecture différentielle sur cet axe. Nous avons en effet pris le parti de réaliser les modifications uniquement sur une carte afin que l'autre reste à son état d'origine, nous servant ainsi de référence durant nos tests techniques. Pour autant, des enregistrements simultanés suivant les deux axes demeurent possibles.

A partir de ces résultats démontrant des performances compatibles avec des mesures MCG, nous avons décidé de tester l'opérabilité de notre système en secteur clinique. Les prototypes utilisés lors des tests précliniques étaient pourvus de cellules 5 mm x 5 mm.

2.4.2 Prise en compte de l'opérabilité en secteur clinique

Dans le cadre du développement du capteur, des tests ont été menés sur un primate afin d'évaluer l'opérabilité de notre système en conditions réelles et d'envisager d'éventuelles adaptations. Dans cette partie, nous avons choisi de travailler suivant l'axe Y.

2.4.2.1 Déroulement de l'essai

Une fois les sondes ^4He mises en fonctionnement, le singe anesthésié est amené dans la chambre blindée de la MEG (Figure 2.4.2), et des capteurs ECG, servant de référence dans notre cas, sont placés afin de surveiller le rythme cardiaque du primate. Une sonde ^4He est ensuite disposée sur le thorax de l'animal, et une autre, à une dizaine de centimètres de la première. Etant donné qu'il n'est possible d'administrer qu'un nombre limité de doses d'anesthésiants, la durée de l'essai ne peut excéder 3 heures. Différentes acquisitions d'une durée proche de 3 minutes chacune ont été effectuées afin de tester l'influence de certains paramètres, telle que la position des capteurs. L'analyse des acquisitions a été réalisée a posteriori.



Figure 2.4.2 : Représentation de la chambre blindée de Clinatéc.

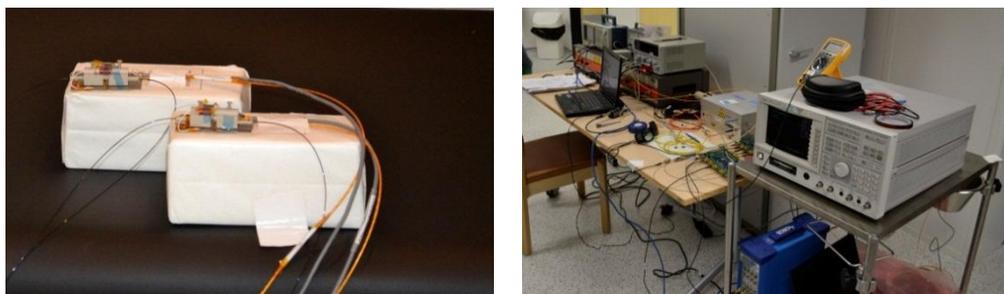


Figure 2.4.3 : Chaîne de mesure mise en place à Clinatéc. A gauche, les sondes situées dans la chambre blindée durant les tests préliminaires (second essai), et à droite, les éléments à l'extérieur de celle-ci.

2.4.2.2 Premier essai

Le premier enregistrement sur primate a permis de mettre en évidence un problème de compatibilité électromagnétique (CEM). En effet, le système de décharge HF de nos magnétomètres, lors de l'étape d'allumage, nécessitait plus de 2 W de puissance, et émettait un rayonnement saturant les capteurs SQUIDS qui assurent le fonctionnement de la compensation active de la chambre blindée. Les essais menés sur le primate ont ainsi dû être réalisés sans la compensation active, et par conséquent, en présence d'un niveau de bruit résiduel particulièrement important à basses fréquences, correspondant à la zone d'intérêt de la mesure du signal magnétique cardiaque du primate, c'est-à-dire aux alentours d'1,5 Hz (soit environ 90 battements/minute sous anesthésie). La Figure 2.4.4 dresse un comparatif entre les DSPs obtenues au laboratoire du DSIS et celles issues de mesures réalisées à Clinatéc, sans compensation active.

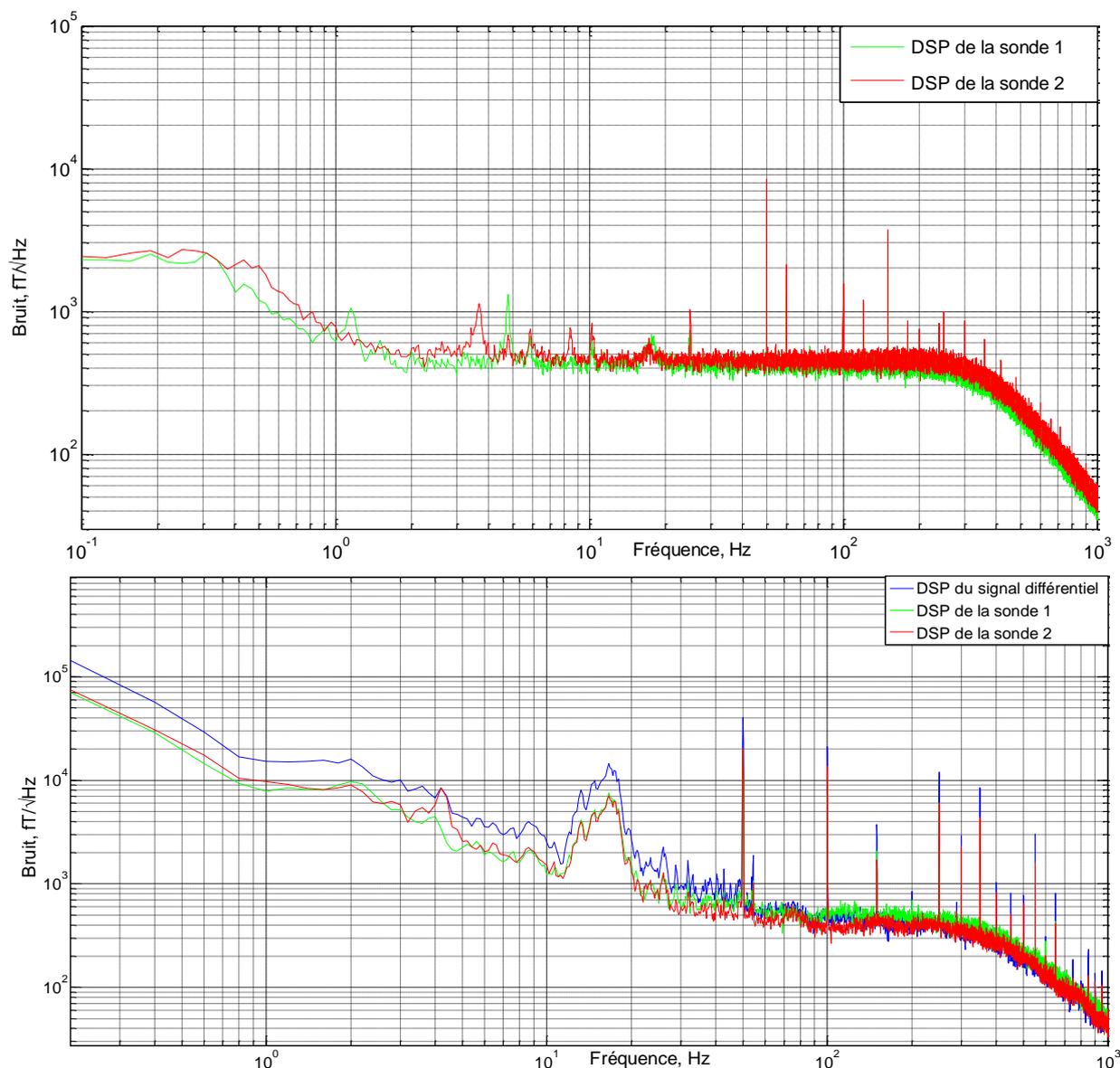


Figure 2.4.4 : Comparatifs de niveaux de bruits enregistrés. En haut, au laboratoire du DSIS. En bas, lors des tests préliminaires sans compensation active.

Modification du système de décharge HF

Afin de résoudre les problèmes de CEM et d'allumage de cellules rencontrés lors de ces premières manipulations en environnement réel, la conception du système de décharge HF a dû être entièrement reprise.

Les électrodes autrefois collées aux parois de la cellule et le fil de cuivre reliant les électrodes aux bobines de surtension sont dorénavant remplacés par deux fils de cuivre plus épais qui partent vers les bobines de décharge (Figure 2.4.5). La cellule étant emprisonnée dans le cube autour duquel figurent les bobines de champs RF et de compensation, les fils de cuivre ne peuvent être retirés, assurant ainsi une plus grande robustesse du système (Figure 2.4.5). L'ensemble du système HF, comprenant notamment les deux bobines de surtension, est adapté en impédance avec une fréquence de résonance voisine de 32 MHz.

Chapitre 2, Développement du capteur

Ce choix résulte de tests comparatifs ayant permis d'établir qu'une résonance située dans cette gamme de fréquence induisait une réduction de plus de 50 % de la puissance HF nécessaire à l'allumage des cellules ainsi qu'une diminution de la puissance HF de travail, permettant d'améliorer la CEM. Ce travail a fait l'objet d'un dépôt de brevet [89].

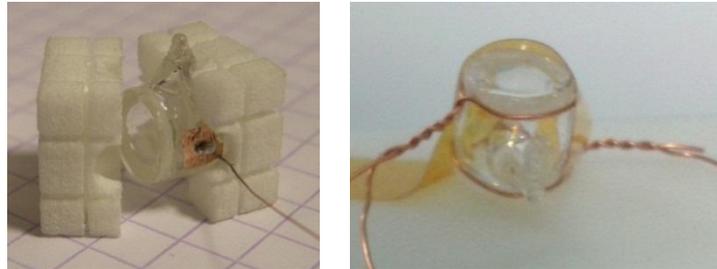


Figure 2.4.5 : Systèmes de décharge HF. A gauche, l'ancien système comportant des électrodes de cuivre collées aux parois de la cellule, et à droite le nouveau système reposant sur l'utilisation de deux fils de cuivre que l'on dispose aux extrémités de la cellule.

Optimisation de la robustesse des sondes

En parallèle de la reprise du système HF, les sondes ont été intégrées sur PCB (Printed Circuit Board), afin d'améliorer leur robustesse, notamment lors de leur manipulation en secteur clinique (Figure 2.4.6 et Figure 2.4.7). Des pistes ont été tracées afin de déporter les câbles HF et RF, des connecteurs amagnétiques certifiés ont été choisis en employant des câbles permettant de limiter le rayonnement électromagnétique. Cette architecture spécifique a également fait l'objet d'un dépôt de brevet [90].

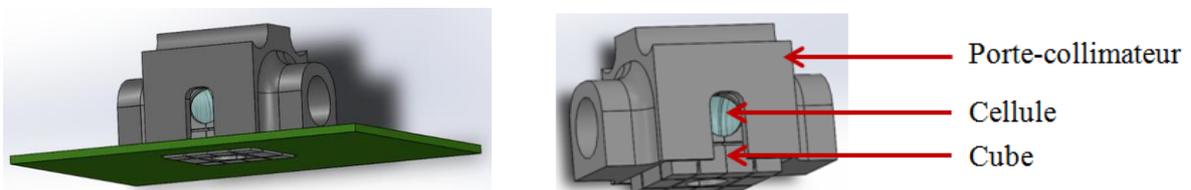


Figure 2.4.6 : Représentation 3D du porte-collimateur renfermant le cube et la cellule d'1 cm x 1 cm. Dans cette configuration, le cube renfermant la cellule dépasse d'environ 2 mm du porte collimateur. Cette distance correspond à l'épaisseur du PCB qui a été évidé afin de minimiser la distance séparant la cellule de la source de champ.

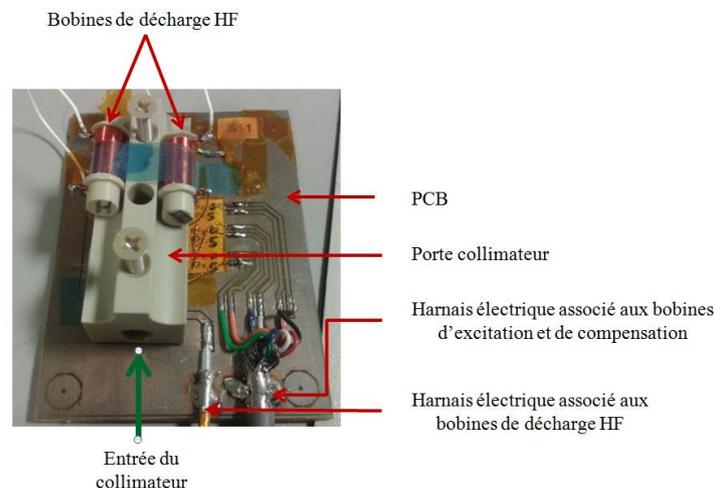


Figure 2.4.7 : Intégration de la sonde sur PCB, câblé.

Cinq sondes ont été réalisées sur ce modèle. Les trois premières renferment chacune une cellule 5 mm x 5 mm, 20 Torr, provenant du fournisseur Verre Equipement. Les deux autres contiennent chacune une cellule 1 cm x 1 cm, 20 Torr du même fournisseur. Dans le blindage DSIS, les capteurs renfermant des cellules 5 mm x 5 mm présentaient une sensibilité intrinsèque de l'ordre de 420 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ (entre 8 et 300 Hz) contre 350 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ (entre 20 et 300 Hz) pour les sondes munies de cellules 1 cm x 1 cm. La Figure 2.4.8 présente les performances obtenues au laboratoire avec les prototypes munis respectivement d'une cellule de 5 mm et d'1 cm de côté.

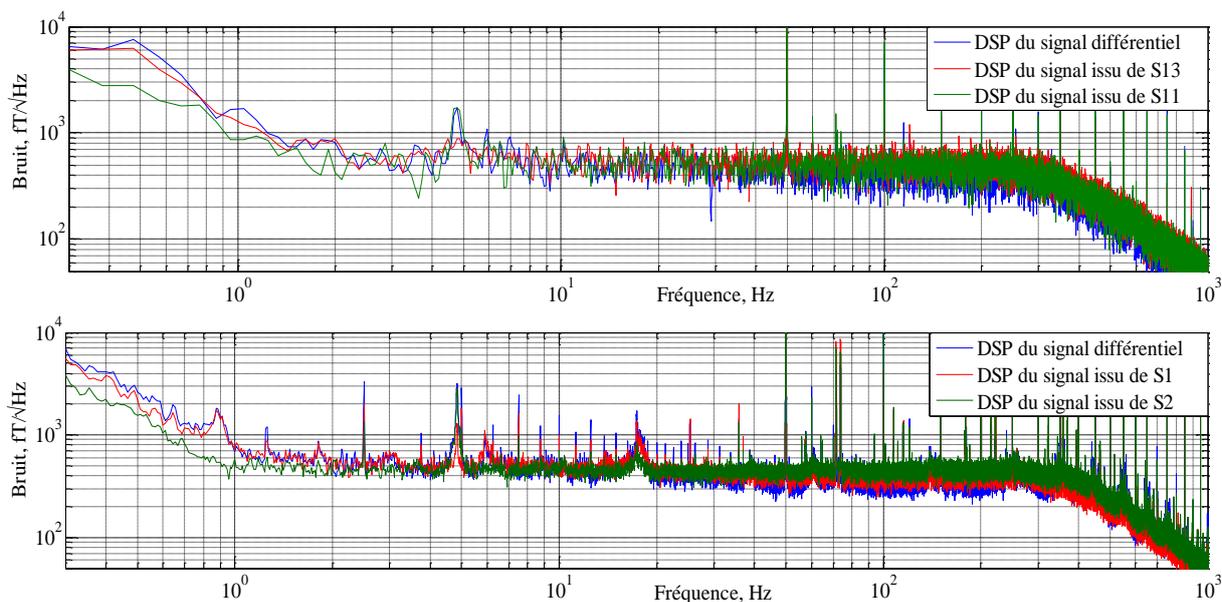


Figure 2.4.8 : DSPs obtenue suivant l'axe Y avec l'architecture différentielle, et chacune des deux sondes. En haut figurent les DSPs obtenues avec les sondes munies de cellules 5 mm x 5 mm. En bas figurent les DSPs obtenues avec les sondes munies de cellules 1 cm x 1 cm. Les mesures sont réalisées dans le blindage du laboratoire, capot ouvert.

2.4.2.3 Second essai

Suite aux modifications opérées, un second enregistrement du signal MCG sur primate a pu être réalisé avec la compensation active de la chambre blindée active, démontrant ainsi une meilleure opérabilité en conditions réelles d'utilisation, même s'il a été nécessaire de procéder à l'allumage des cellules à 2 m du casque MEG afin de réduire les risques de saturation des SQUIDS.

Une remontée de bruit à basses fréquences à partir de 30 Hz (intrinsèque à la chambre blindée de la MEG) a perturbé l'acquisition des données (Figure 2.4.9). Le cœur battant à environ 1 Hz, le signal d'intérêt est alors noyé dans le bruit.

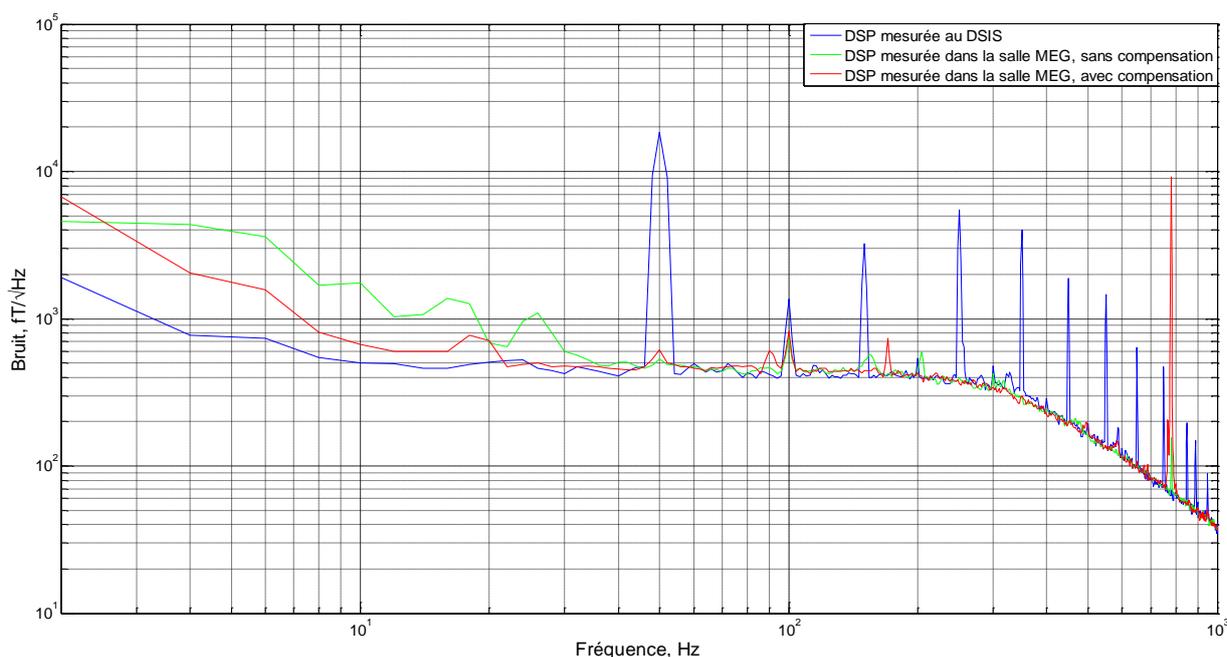


Figure 2.4.9 : DSP des signaux différentiels enregistrés au cours des tests, [DC, 1 kHz], dans la chambre blindée du laboratoire au DSIS et dans la chambre blindée de la MEG avec les sondes munies de cellules 5 mm x 5 mm.

Afin de s'affranchir des niveaux de bruit enregistrés, des algorithmes de traitement du signal spécifiques ont dû être implémentés, permettant ainsi de détecter du signal d'intérêt. Ces algorithmes correspondent essentiellement à des filtres passe-bande ultra-sélectifs centrés sur la fréquence cardiaque du singe et sur les harmoniques de cette dernière. Si cela a conduit à obtenir des résultats encourageants, les acquisitions n'en demeurent pas moins détériorées par le bruit présent dans la chambre blindée. Ces éléments ont conduit à réaliser une étude des sources de perturbations engendrées, présentée au paragraphe 3.1.

2.4.2.4 Modifications complémentaires apportées suite aux essais précliniques

Capot en cuivre

Si la reprise du système de décharge HF de notre capteur (section 2.4.2.2) a permis d'améliorer la CEM, l'allumage des cellules d'hélium devait être toutefois réalisé à 2 m du casque MEG afin de ne pas perturber les SQUIDS. Pour résoudre cette difficulté, l'influence de la pose d'un capot métallique sur la saturation des SQUIDS a été étudiée. Ce capot doit atténuer les champs électromagnétiques émis par le système de décharge HF sans perturber les enregistrements réalisés par nos sondes. Il a donc été choisi de réaliser ce capot en cuivre (matériau de très bonne conductivité électrique, $5,9 \times 10^7 \text{ S.m}^{-1}$, et de faible perméabilité relative, $\mu_R \approx 1$) ouvert sur la face qui est au contact avec le patient (Figure 2.4.10).

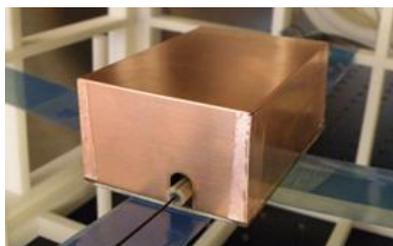


Figure 2.4.10 : Sonde munie d'un capot en cuivre

La pose du capot n'a pas modifié les performances de la sonde (Figure 2.4.11). Par ailleurs, que la sonde soit placée à 2 m ou 50 cm du casque MEG, nous n'avons à aucun moment observé une saturation des SQUIDS. Mieux, il a été possible d'allumer la cellule à 50 cm des SQUIDS. La pose du capot améliore ainsi très nettement la CEM ainsi que les conditions opératoires.

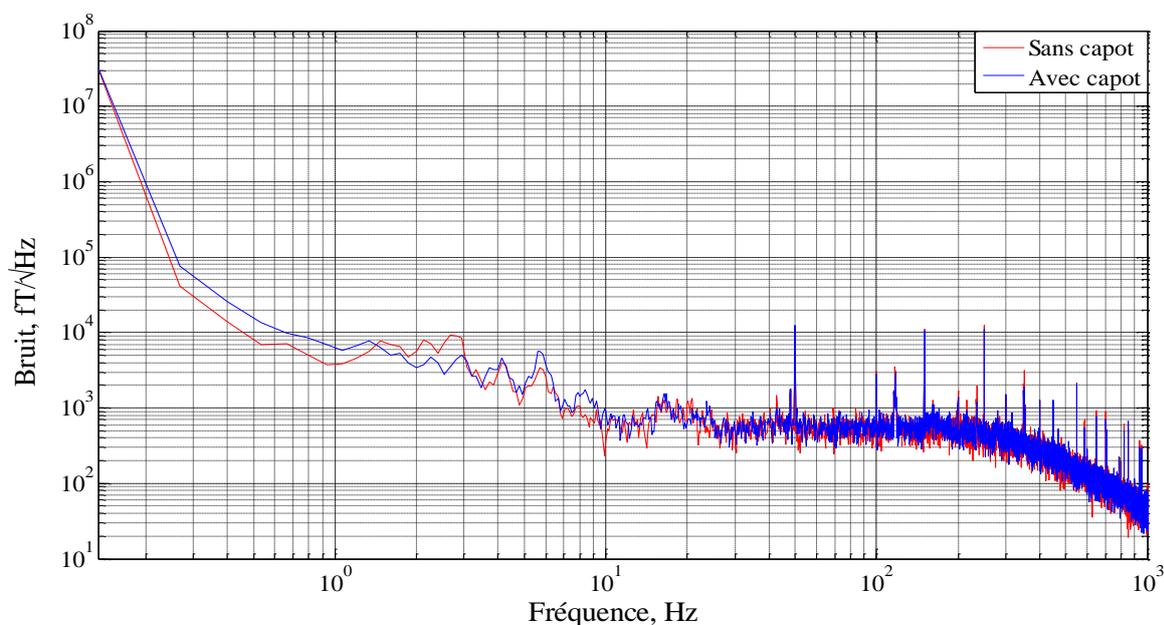


Figure 2.4.11 : Enregistrement suivant l'axe Y, sonde placée à 50 cm des SQUIDS. En rouge, sans capot, et en bleu, avec capot. Mesure effectuée dans la chambre blindée MEG.

Plateforme de support

Ces deux essais précliniques nous ont également conduits à optimiser le positionnement relatif des sondes et leur mode de fixation. Pour ce faire, une plateforme en PMMA (PolyMéthacrylate de Méthyle) destinée à assurer l'horizontalité du système en accueillant les sondes sur un même plan, a été conçue. Cette plateforme a ainsi permis d'optimiser le positionnement des sondes sur le patient.

Choix du prototype pour les mesures sur volontaire sain

A l'issue de ces essais, il a également été décidé d'utiliser dorénavant des cellules d'1 cm de côté lors des essais cliniques sur sujet sain. En effet, en dépit d'un encombrement plus important, elles confèrent une meilleure sensibilité (Figure 2.4.8) ainsi qu'un assouplissement des conditions opératoires, notamment dans le cadre du réglage de l'alignement des faisceaux optiques.

2.4.3 Bilan des optimisations : évolution du capteur

Une fois les performances du premier prototype obtenues, des optimisations spécifiques ont dû être apportées afin d'assurer l'opérabilité du système en secteur clinique. La Figure 2.4.12 résume les grandes étapes de l'évolution du prototype. L'ensemble des caractéristiques (dimensions, paramètres-clés et sensibilité) des différents démonstrateurs développés est présenté dans l'Annexe 1, Caractérisation des différentes versions du prototype.

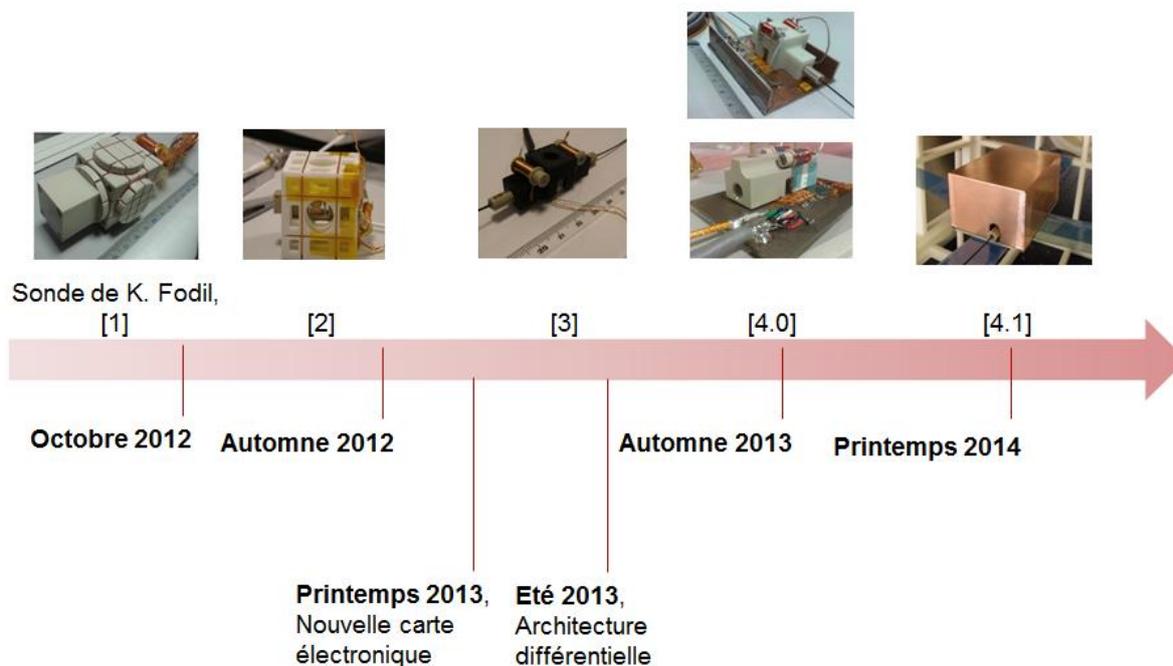


Figure 2.4.12 : Evolution du prototype au cours du temps. Dans la version [4.0], la figure du haut représente une sonde munie d'une cellule 1 cm x 1 cm, et celle du bas un capteur comprenant une cellule 5 mm x 5 mm.

Les versions [1], [2] et [3] et leurs performances associées ont été présentées respectivement aux paragraphes 2.2.3, 0, et 2.3.2.2. La version [1] est le prototype existant en début de thèse. La version [2] est le prototype modulaire ayant permis de caractériser simplement les cellules. Ce n'est qu'à partir de la version [3], qu'un premier prototype destiné aux mesures MCG a réellement été conçu. Comme indiqué au paragraphe 2.3.2.2, ce prototype comporte une cellule 5 mm x 5 mm de VE de pression 20 Torr, et le faisceau laser ne traverse qu'une seule fois la cellule de gaz. Le passage de la version [3] à la version [4.0] s'est opéré au moment des tests précliniques menés à Clinathec en décembre 2013, avec la reprise de la conception de la décharge HF et du conditionnement décrite au paragraphe 2.4.2.2. L'utilisation d'un capot en cuivre constitue le passage de la version [4.0] à [4.1] de la sonde (Figure 2.4.12).

Dans l'objectif d'avoir une idée précise des performances de notre dispositif, un travail a été mené afin d'identifier les origines des perturbations observées. Le paragraphe qui suit présente une synthèse des résultats obtenus avec la version [4.0] du capteur (dont les performances ont été présentées dans la Figure 2.4.8).

Chapitre 3

Analyse des contributions au bruit

Ce chapitre présente une analyse des sources de perturbations rencontrées. Pour ce faire, il a fallu distinguer les contributions propres à l'environnement clinique (section 3.1) de celles intrinsèques aux capteurs (section 3.2). Dans ce dernier cas, afin de pouvoir étudier les limites de l'utilisation de l'architecture différentielle, deux sous-catégories de perturbations ont été étudiées séparément : les sources cohérentes et incohérentes de bruit (respectivement aux sections 3.2.1 et 3.2.2). A l'issue de cet état des lieux, différentes pistes d'optimisation visant à réduire ces perturbations seront présentées (sections 3.3 et 3.4).

3.1 Contributions propres à l'environnement clinique

Suite aux tests précliniques, un travail d'identification des sources de perturbations propres à la salle MEG a été mené. Pour ce faire, différents essais ont été réalisés portant aussi bien sur les perturbations CEM des SQUIDS engendrées par notre système que sur certains éléments constitutifs de la chambre blindée. Cette démarche s'inscrit dans la perspective de démontrer l'opérabilité de notre dispositif dans un nouvel environnement magnétique. Ces tests ont été menés avec une sonde munie d'une cellule 5 mm x 5mm, 20 Torr.

3.1.1 Influence de la pose d'un capot

Lors du premier test réalisé dans la chambre blindée de la MEG, il a été mis en évidence que le système de décharge HF de notre capteur perturbait le fonctionnement des capteurs SQUIDS, si bien qu'il était impossible d'enclencher la compensation active. L'étude de l'influence de la pose d'un capot sur la saturation des SQUIDS a été précédemment présentée dans le paragraphe 2.4.2.4 (Figure 2.4.10 et Figure 2.4.11).

3.1.2 Réseau électrique

Notre application est amenée à fonctionner en présence de deux régimes différents de neutres correspondant à deux possibilités de lier les masses entre elles [91]: le régime TT et le régime IT.

Le régime TT correspond à la liaison du neutre de l'installation (côté générateur) et des masses à la terre. Il s'agit du régime le plus couramment utilisé, notamment dans notre laboratoire ainsi que dans la salle de contrôle de la MEG à Clnatec.

Le régime IT est quant à lui utilisé dans la chambre blindée de la MEG. Dans cette configuration, le neutre de l'installation est isolé de la terre et les masses sont quant à elles reliées à la terre. L'avantage de ce régime réside dans la continuité de fonctionnement. Ainsi, en cas de premier défaut, aucune coupure d'électricité ne survient.

L'objectif de ce test est d'étudier l'impact du régime sur les perturbations enregistrées par notre dispositif. Les résultats obtenus sont présentés dans la Figure 3.1.1.

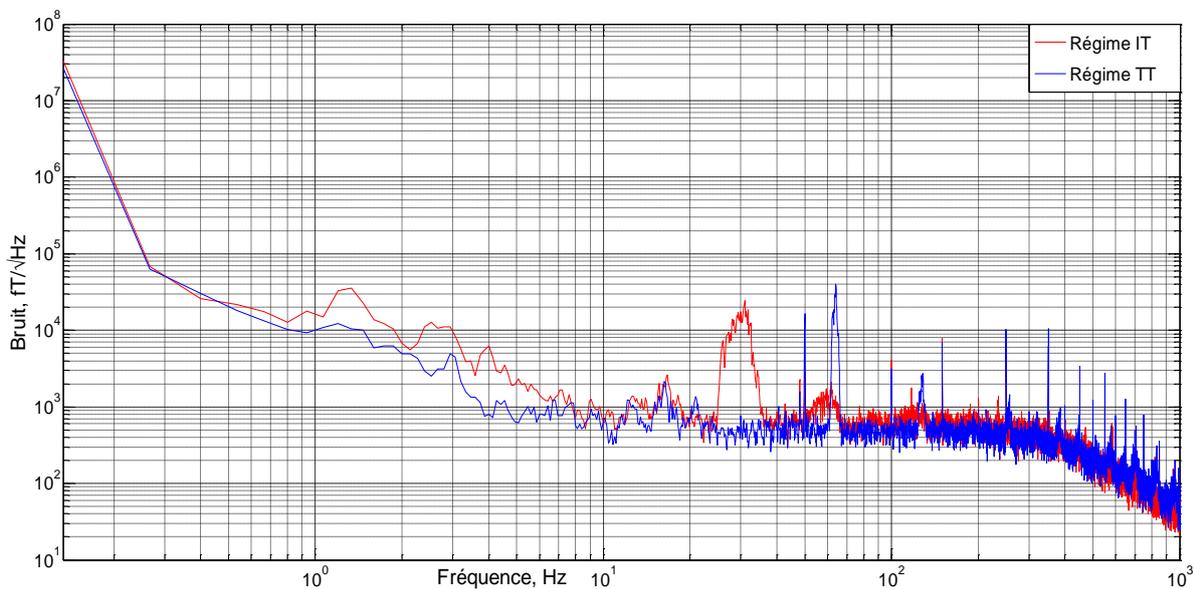


Figure 3.1.1 : Etude de l'influence du réseau électrique. DSP d'une seule sonde sur [DC ; 1000 Hz], suivant l'axe Y. En rouge, cas correspondant au branchement sur le réseau de la chambre blindée (régime IT) et en bleu, cas correspondant au branchement des appareils sur le réseau électrique de la salle de contrôle à Clnatec (régime TT).

Les résultats les plus probants ont été obtenus lorsque les appareils sont branchés sur le réseau électrique soumis au régime TT. En effet, il est possible d'observer une légère baisse du plancher de bruit compris entre 1 et 10 Hz ainsi qu'un décalage (en fréquence) des pics parasites qui deviennent plus étroits, de sorte qu'un filtrage de type Notch devienne envisageable.

3.1.3 Ventilation

La ventilation constitue le paramètre de fonctionnement le plus influent de notre expérience. En effet, sa coupure a permis de retrouver une remontée de bruit débutant à 2-3 Hz (comparable aux essais menés au DSIS) contre 20 Hz avec la ventilation enclenchée (Figure 3.1.2). L'hypothèse privilégiée est que le système de ventilation induit des vibrations mécaniques des conduites et de ce fait, du bruit magnétique.

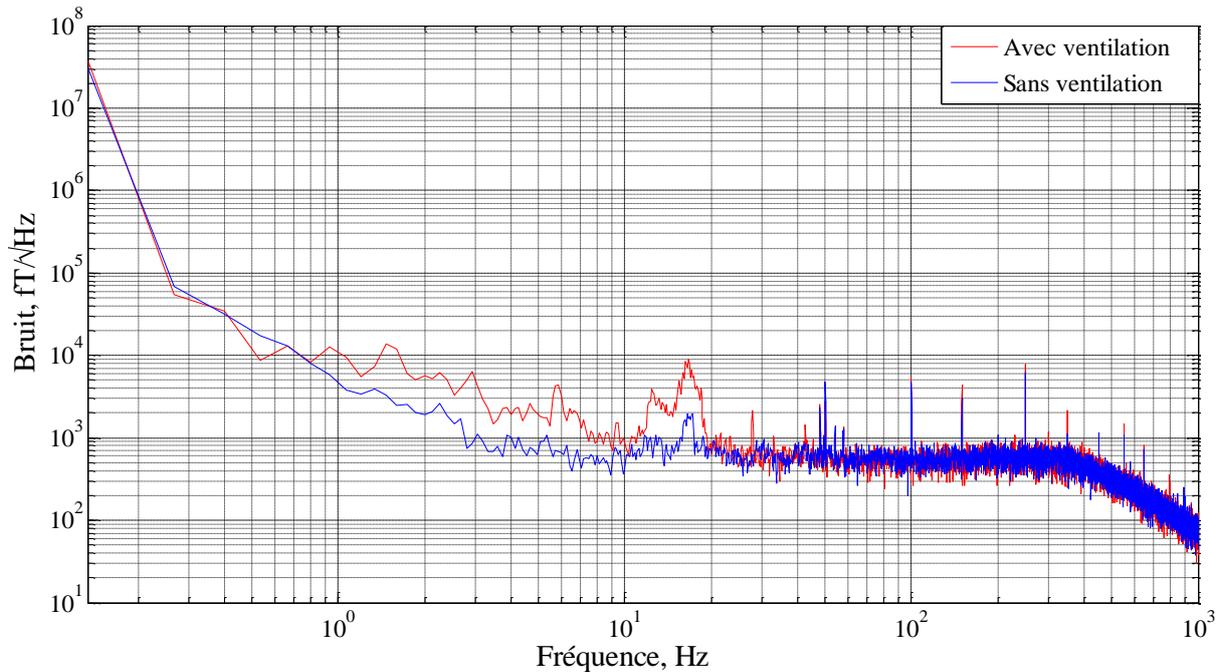


Figure 3.1.2 : Etude de l'influence de la ventilation. DSP d'une seule sonde sur [DC ; 1 kHz], obtenue suivant l'axe Y. En rouge, cas « avec ventilation », et en bleu, cas « sans ventilation ». La compensation active de la chambre blindée est enclenchée et le dispositif est branché sur le réseau électrique de la chambre blindée (régime TT).

3.1.4 Bilan de l'analyse des sources de bruit externes au capteur

Suite à l'étude des sources de bruits propres à la chambre blindée, différentes pistes d'améliorations des conditions opératoires ont pu être mises en place, notamment :

- le branchement d'appareils électroniques au régime TT,
- l'utilisation systématique d'un capot limitant les perturbations CEM.

Pour des raisons de sécurité, il n'est pas envisageable de couper, même par intermittence, la ventilation. Aussi, des travaux de régulation du flux d'air et d'isolation des conduites d'aération ont été envisagés. Malheureusement, ils n'ont pu être menés avant le lancement des campagnes de tests présentées aux chapitres 4 et 5.

3.2 Contributions propres au capteur

Parallèlement à l'étude menée sur les sources de perturbations au sein de la chambre blindée de Clinatex, un travail a été entrepris afin de déterminer les sources potentielles de bruits intrinsèques au capteur, ainsi que les contributions qui leur sont associées. Pour cela, nous avons distingué deux types de perturbations : celles communes aux deux capteurs (sources cohérentes), et celles intrinsèques au capteur unitaire (sources incohérentes qui de fait ne peuvent pas être éliminées par l'architecture différentielle). A l'issue de ce paragraphe, le Tableau 3.2.1 présente une estimation des contributions associées aux différentes sources de bruit identifiées à ce jour.

3.2.1 Sources cohérentes

3.2.1.1 Bruit magnétique

Il s'agit d'une contribution générée en particulier par le blindage. En effet, les dispositifs passifs, tels que les blindages en mu-métal, présentent généralement une réduction de leur facteur de blindage et une augmentation du niveau de bruit à basses fréquences (typiquement en dessous de 10 Hz [92]).

A très basses fréquences, le bruit est dominé essentiellement par le bruit d'aimantation thermique (« thermal magnetization noise »), associé aux pertes par hystérésis, et lié à l'agitation thermique observée dans le matériau magnétique variant en $\frac{1}{\sqrt{f}}$. La contribution de ce bruit dans le cadre d'un blindage cylindrique en mu-métal de longueur infinie peut être estimée par la relation [59] :

$$\delta B_{magn} = \frac{0,26\mu_0}{r\sqrt{l}} \sqrt{\frac{4kT\mu''}{\omega\mu'^2}} \quad (3.2.1)$$

avec :

- μ_0 , la perméabilité du vide, en $\text{m.g.s}^{-2}\text{A}^{-2}$
- $\mu = \mu' - i\mu''$, la perméabilité complexe
- k , la constante de Boltzmann, en $\text{m}^2.\text{g.s}^{-2}\text{K}^{-1}$
- T , la température, en K
- r , le rayon du blindage, en m
- l , l'épaisseur de la couche de mu-métal, en m
- $2\pi\omega$, la fréquence d'utilisation, en Hz

Dans le cas du mu-métal, le facteur de perte $\frac{\mu_0\mu''}{\mu'^2}$ vaut 10^{-6} .

A plus haute fréquence, le bruit est dominé par du bruit blanc généré par les courants de Foucault induits dans la couche interne du blindage. La contribution de cette source de bruit, dans le cadre d'un blindage cylindrique en mu-métal, peut être estimée par la relation [59], [93] :

$$\delta B_{Foucault} = \frac{\mu_0 \sqrt{l}}{4r} \sqrt{3kT\sigma} C(\mu) \quad (3.2.2)$$

avec :

- μ_0 , la perméabilité du vide, en $\text{m.g.s}^{-2}\text{A}^{-2}$
- $\mu = \mu' - i\mu''$, la perméabilité complexe
- k , la constante de Boltzmann, en $\text{m}^2.\text{g.s}^{-2}\text{K}^{-1}$
- T , la température, en K
- r , le rayon du blindage, en m
- l , l'épaisseur de la couche de mu-métal, en m
- σ , la conductivité électrique du mu-métal, en $\text{A}^2\text{s}^3\text{m}^{-3}\text{g}^{-1}$
- $C(\mu)$, constante dépendant du rapport μ/μ_0 , dans notre cas, il vaut 0,7

La Figure 3.2.1 présente les niveaux de bruits magnétiques calculés à partir des équations (3.2.1) et (3.2.2) en fonction de la fréquence. Le blindage considéré ici est celui du laboratoire du DSIS.

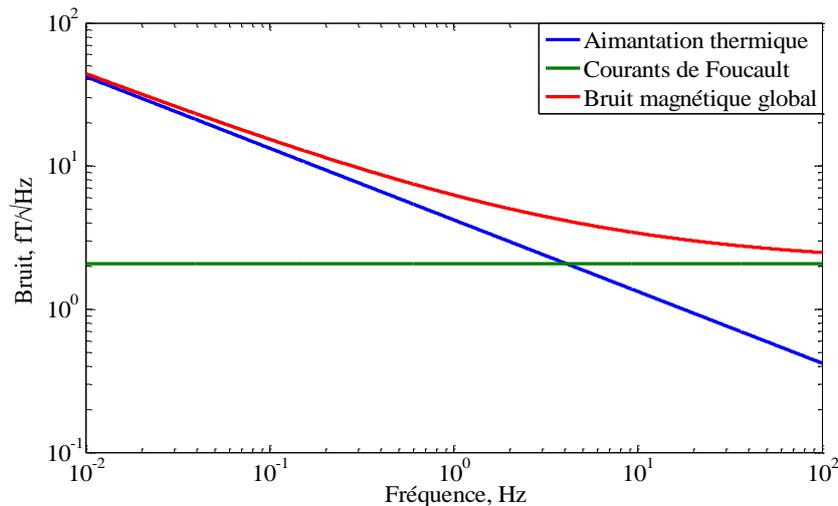


Figure 3.2.1 : Niveaux de bruit magnétique en fonction de la fréquence.

Nous constatons que pour des fréquences inférieures à 4 Hz, le bruit d'aimantation thermique est dominant. Au-delà, le bruit généré par les courants de Foucault prévaut. Pour des fréquences voisines du Hz, le bruit magnétique global est d'environ 6 fT/√Hz et reste par conséquent négligeable par rapport aux valeurs de bruit intrinsèques aux capteurs mesurées. Si pour nos travaux, ces sources de bruit ne présentent pas un risque important de perturbation, il convient de noter l'évolution en $1/\sqrt{f}$ du bruit d'aimantation thermique.

3.2.1.2 Bruit optique

Bruit laser théorique

Le bruit laser théorique indiqué ici désigne le bruit de grenaille (ou « shot noise ») correspondant à sa limite quantique.

Comme indiqué au paragraphe 2.3.2.2 il s'agit de la limite inférieure du bruit laser, définie par la relation :

$$B_{shot} = \sqrt{P_{laser} h \nu} \quad (3.2.3)$$

avec :

- B_{shot} , le bruit « shot » ou bruit quantique du laser, exprimé en pW/√Hz
- P , la puissance laser « retour », mesurée à la sortie de la sonde¹⁶, en W
- h , la constante de Planck, en m².kg.s⁻¹
- ν , la fréquence du photon, en Hz

Afin de se ramener à un niveau de bruit en T/√Hz, nous considérons la fonction de transfert du photodétecteur ainsi que la pente de résonance obtenue suivant la relation :

$$B_{Laser\ Théorique} = \frac{B_{shot} * G_{TCN}}{Pente * G_{photodétecteur}} \quad (3.2.4)$$

avec :

- $B_{Laser\ Théorique}$, le bruit « shot » ou bruit quantique du laser, exprimé en mW/√Hz
- $Pente$ ¹⁷, la pente de résonance mesurée, en mV/nT
- $G_{photodétecteur}$, le gain du photodétecteur¹⁸, en mW/V
- G_{TCN} , le gain de la chaîne de traitement de la carte électronique, mesuré en dB et converti en linéaire.

Le niveau de bruit du photodétecteur est négligeable devant celui du laser, aussi, il ne sera pas pris en compte ici. Nous obtenons alors un niveau de bruit de l'ordre de 47 fT/√Hz et de 109 fT/√Hz respectivement pour les cellules 1 cm x 1 cm et 5 mm x 5 mm.

Bruit laser réel, mesuré

En réalité, le niveau de bruit laser est plus élevé. La principale contribution de ce bruit est le bruit d'intensité, correspondant aux fluctuations d'intensité, d'amplitude ou d'énergie du laser [94]. Dans le cas du bruit d'intensité relatif (RIN), il s'agit du ratio :

$$RIN = \frac{\text{Bruit de la puissance laser}}{\text{Puissance laser moyenne}} \quad (3.2.5)$$

¹⁶ Cette valeur de puissance retour est de 137 μW et de 165 μW respectivement pour les cellules 5 mm x 5 mm et 1 cm x 1 cm.

¹⁷ Elle est de 46 mV/nT pour une cellule d'un centimètre de côté (20 Torr) et de 18 mV/nT pour une cellule de 5 mm de côté (20 Torr).

¹⁸ Ce gain est de 17,5 V/mW ici

De manière analogue au bruit laser théorique, nous nous ramenons à une valeur de bruit en $T/\sqrt{\text{Hz}}$ via la relation¹⁹ (3.2.4). Nous obtenons alors un niveau de bruit de l'ordre de 263 $\text{fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ et de 172 $\text{fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ respectivement pour les cellules 5 mm x 5 mm et 1 cm x 1 cm.

Influence du calage en longueur d'onde

Par ailleurs, l'influence du laser dans la résolution obtenue avec l'architecture différentielle a été mise au jour dans la thèse d'A. Le Garrec [95] où une remontée de bruit en dessous de 0,02 Hz a été constatée. Parmi les différentes explications avancées, la fluctuation de la longueur d'onde a été mentionnée. Afin de pallier cela, nous avons entrepris de modifier le protocole de réglage de la source laser. Comme indiqué sur la Figure 3.2.2, nous avons ajouté un second coupleur relié à une sonde externe de la source laser permettant l'asservissement en longueur d'onde à tout moment en dehors des périodes d'acquisition. En effet, de par sa conception, l'asservissement implémenté sur la source laser utilisée induit une élévation notable du plancher de bruit laser aux fréquences d'intérêt, rendant impossible tout enregistrement en sa présence. Une modification de la carte de pilotage laser sera donc à prévoir de manière à asservir la longueur d'onde en continu.

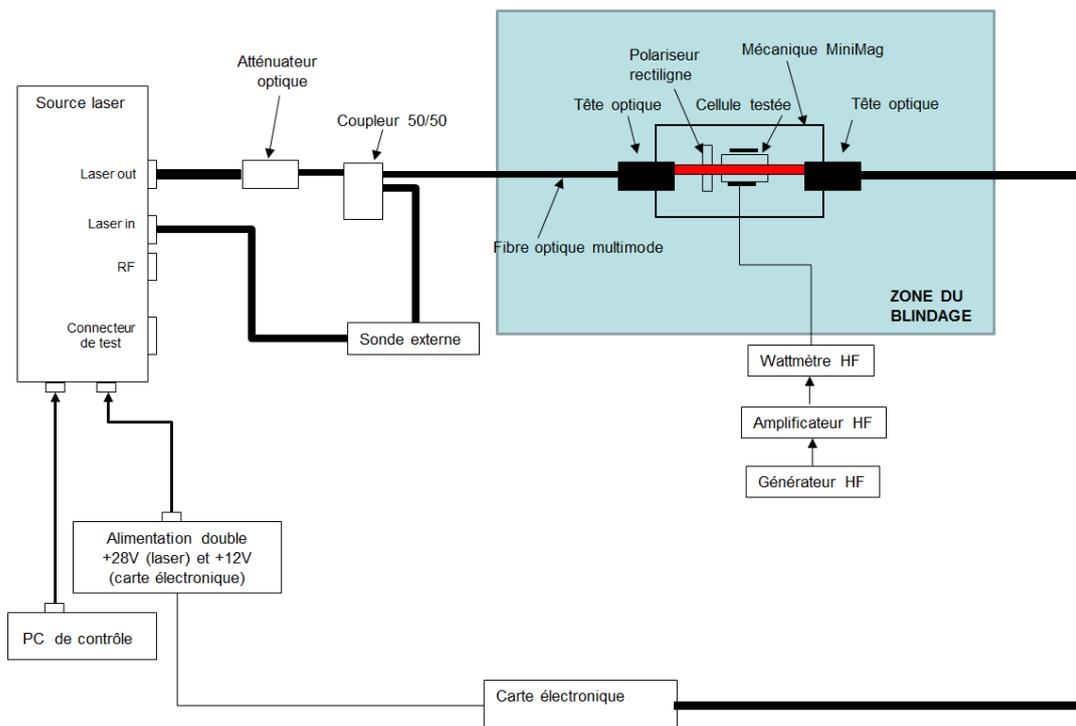


Figure 3.2.2 : Chaîne de mesure mise en place, tenant compte de la modification du protocole de réglage de la source laser.

Si la mise en place de cet asservissement en longueur d'onde facilite la mise en œuvre expérimentale, elle n'a toutefois pas permis d'améliorer significativement la sensibilité du capteur.

¹⁹ Le RIN de la source laser utilisée dans cette thèse est de -138 dB.

3.2.1.3 Bruit de la centrale d'acquisition utilisée

Une étude réalisée spécifiquement à basses fréquences en-dessous du Hz a révélé la présence d'un filtre passe-haut enclenché par défaut sur la centrale d'acquisition OROS 3-Series/NVGate dont la fréquence de coupure est de 0,35 Hz. Lors de tests réalisés ultérieurement sur l'instrument, nous avons constaté que la mesure différentielle était moins efficace en-dessous de 2 Hz. Ceci s'explique par la nécessité, lorsque le filtrage est enclenché, de relier les masses des cartes électroniques à celle de l'Oros. Si tel n'est pas le cas, le traitement entre les voies de la centrale d'acquisition diffère et le signal différentiel perd de son intérêt à basses fréquences [96]. Ce filtrage implémenté par défaut sur Oros a été désactivé sans toutefois permettre une amélioration significative des performances réalisées à basses fréquences.

Parallèlement à cela, il est important de comparer les niveaux de bruit de la centrale d'acquisition à ceux des signaux enregistrés afin de s'assurer que l'instrument de mesure n'injecte pas du bruit supplémentaire à nos mesures. Pour ce faire, une acquisition du signal du capteur (muni d'une cellule 5 mm x 5 mm, 20 Torrs) a été réalisée sur la voie 1 de la centrale, suivant l'axe Y pendant 10 minutes. Sur la voie 2, une charge de 50 Ω a été placée nous permettant d'enregistrer le bruit de la centrale. Au préalable, nous avons vérifié que le bruit de la centrale était identique sur les voies 1 et 2. La Figure 3.2.3 représente les planchers de bruit obtenus.

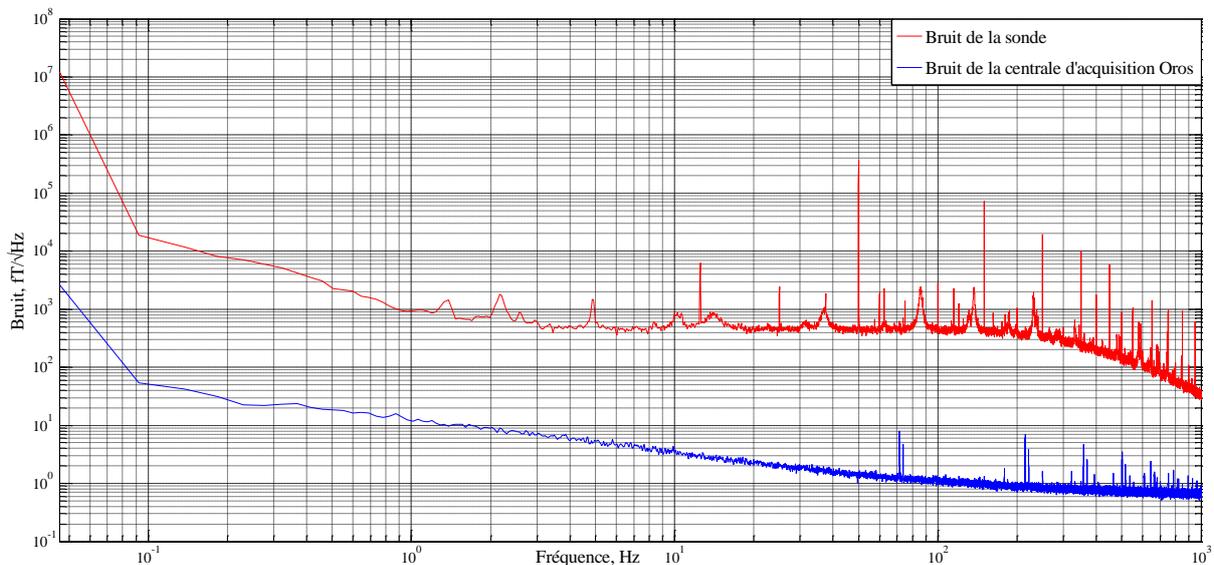


Figure 3.2.3 : Comparatif des niveaux de bruits obtenus à la fin de la chaîne de traitement avec celui de la centrale d'acquisition Oros.

Comme attendu, le plancher de bruit de la centrale d'acquisition Oros est bien inférieur à celui de la sonde : au-delà de 90 Hz, le bruit de la centrale Oros est constant et inférieur à 1 fT/√Hz (plancher de bruit). Néanmoins, nous pouvons observer une remontée de bruit à basses fréquences en-dessous de 90 Hz pour atteindre un niveau de l'ordre de la dizaine de fT/√Hz à 1 Hz. Si cela reste négligeable par rapport au niveau de bruit de la sonde, il convient de noter que cet instrument de mesure est avant tout dédié à l'enregistrement de signaux acoustiques, dont les spectres sont compris entre 20 Hz et 20 kHz.

A l'issue de cette étude relative aux sources cohérentes de perturbations, nous pouvons en déduire que le bruit laser constitue à ce stade le principal contributeur avec un niveau de bruit de l'ordre de 200 fT/√Hz. Le paragraphe qui suit présente les principales sources de bruit propres à chaque capteur.

3.2.2 Sources incohérentes, limitation de l'architecture différentielle

Afin de mieux observer les perturbations situées à basses fréquences, nous avons choisi de réduire la fréquence d'échantillonnage à 2,56 kHz et d'augmenter ainsi le temps d'enregistrement des signaux. Les essais menés au laboratoire du DSIS ont révélé une impossibilité de réduire le bruit situé en-dessous de 10 Hz via l'architecture différentielle. Ceci implique donc la présence d'un bruit propre à chaque capteur. Parmi les éléments susceptibles de générer du bruit incohérent, nous en avons recensé deux : la carte électronique de traitement et le système de décharge HF. En effet, dans les deux cas, il s'agit d'éléments spécifiques d'une sonde.

Dans la suite de cette partie, nous nous sommes attachés à déterminer leurs contributions respectives.

3.2.2.1 Carte électronique de traitement

Les résultats présentés dans ce paragraphe sont issus de [97]. Parmi les sources potentielles de bruit électroniques figurent :

- le bloc de génération et d'injection des champs RF ;
- la photodiode, déjà prise en compte dans le paragraphe 3.2.1.2 ;
- le bloc de traitement comprenant la détection synchrone, les filtres et les amplificateurs dédiés ;
- le bloc de génération des champs de compensation.

La Figure 2.1.5 présentée au paragraphe 2.1.2 rappelle les différents éléments constitutifs de la carte électronique.

Bloc de génération et d'injection de champ RF

Le niveau de bruit des générateurs de fonction AFG3102 Tektronix à 300 Hz est de l'ordre du fT/√Hz. Si aucune mesure n'a été réalisée à basses fréquences, il convient de préciser que le signal injecté par le générateur de fonction rencontre plusieurs filtres passe-haut qui tendent à compenser la remontée de bruit en 1/f induite par les amplificateurs opérationnels (AOPs) présents dans ce bloc. Ainsi, nous pouvons considérer que le plancher de bruit de la partie injection de champ RF est au plus de l'ordre du fT/√Hz sur toute la bande passante du dispositif.

Bloc de traitement

Il s'agit plus précisément de déterminer le niveau de bruit généré en sortie de la détection synchrone. En effet, pour les axes X et Y, le niveau de bruit calculé est de $135 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ à 1 Hz et de l'ordre de $5 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ au-delà de 200 Hz. Même si cela n'explique par la remontée de bruit à basses fréquences, ce plancher de bruit n'en demeure pas moins élevé. Il est principalement dû au courant d'entrée de l'amplificateur opérationnel (placé en sortie de la détection synchrone) associé aux résistances utilisées pour réaliser le filtrage passe-bas. Une réduction des valeurs de résistance est envisagée pour les prochaines versions de cartes électroniques.

Bloc de génération des champs de compensation

Dans cette partie, les recherches se sont focalisées sur le bruit de courant du montage intégrateur. Un bruit de courant de $60 \text{ fA}/\sqrt{\text{Hz}}$ a été mesuré à 1 Hz, soit $90 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ suivant les axes X et Y. Pour des fréquences supérieures à 200 Hz, cette valeur retombe à environ $7 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$. De manière analogue au bloc de traitement, ces valeurs de bruit n'expliquent pas les valeurs mesurées avec les sondes mais restent élevées. Le principal contributeur identifié est l'amplificateur opérationnel utilisé dans le montage intégrateur. La piste envisagée pour les prochaines versions de la carte électronique est une réduction de la valeur de la résistance au profit du condensateur du montage intégrateur.

Ainsi, qu'il s'agisse des composantes à hautes ou basses fréquences, la carte électronique contribue de manière limitée au plancher de bruit observé. Toutefois, cette étude pointe aussi, sur certains étages électroniques, des marges de bruit jugées insuffisantes. Des modifications de valeurs de composants seront à prévoir lors de la réalisation de nouvelles cartes électroniques.

3.2.2.2 Décharge HF

Etant donné son imbrication dans les phénomènes physiques à l'origine du fonctionnement du magnétomètre, il est délicat d'évaluer précisément sa contribution au bruit enregistré. Toutefois, quelques observations peuvent nous éclairer sur son éventuelle implication dans la remontée de bruit observée.

Une première expérience a consisté à placer une sonde munie d'une cellule $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$, 20 Torr, dans le blindage du laboratoire et à noter les valeurs de champs résiduels suivant l'axe Y (i.e. transverse par rapport à l'axe du blindage du laboratoire), correspondant aux composantes continues du champ, mesurés par notre dispositif en fonction de la puissance HF injectée. La chaîne de mesure mise en place est identique à celle présentée dans la Figure 3.2.2. La Figure 3.2.4 représente les valeurs obtenues.

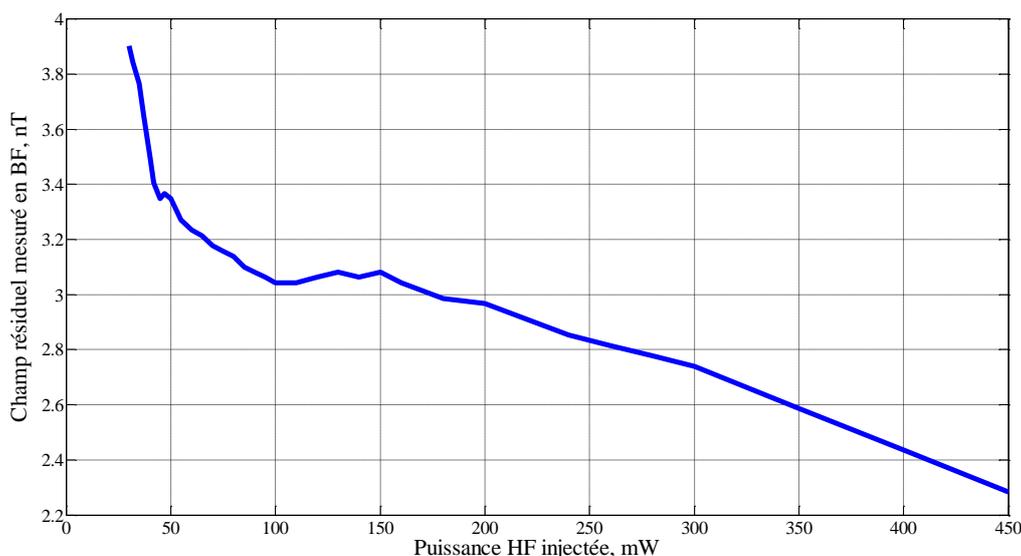


Figure 3.2.4 : Champ résiduel mesuré par une cellule 5 mm x 5 mm, 20 Torr, en fonction de la puissance HF injectée.

Nous constatons une variation du champ résiduel mesuré de près de 600 pT entre 30 et 50 mW soit 30 pT/mW dans la gamme de puissance HF d'intérêt. Ceci laisse à penser qu'une fluctuation de la puissance HF de l'ordre de quelques mW entraînerait une variation significative du champ mesuré à très basses fréquences et par conséquent des perturbations. Etant donné que chaque sonde possède son propre système de décharge HF, ce dernier point constitue une piste d'explication de la différence de niveau de bruit entre les sondes, non éliminable par l'architecture différentielle. Des investigations doivent encore être menées afin de déterminer quantitativement l'impact de cette variation sur le plancher de bruit à basses fréquences.

Une solution, pouvant d'ores et déjà être envisagée, consiste à mettre en place un système {générateur + amplificateur} commun aux deux sondes. Pour ce faire, il conviendrait de fabriquer des bobines de telle sorte que la fréquence d'allumage de la cellule soit identique pour les deux sondes. De fait, les sources de bruit incohérentes se verraient considérablement réduites.

3.2.3 Bilan des contributions estimées

Le Tableau 3.2.1 résume les contributions au bruit identifiées à ce jour. Nous les avons calculées pour les deux catégories de cellules testées (5 mm x 5 mm, 20 Torr et 1 cm x 1 cm, 20 Torr). La différence de niveau de bruit mesurée entre les cellules 5 mm x 5 mm et 1 cm x 1 cm s'explique essentiellement par une augmentation de l'amplitude des pentes de résonance obtenues avec celle de la taille des cellules. En effet, une augmentation de la taille de la cellule induit une augmentation de la durée de relaxation des atomes métastables, et de fait, d'après les relations (2.1.4)-(2.1.6), les signaux mesurés voient leurs amplitudes s'accroître.

Chapitre 3, Analyse des contributions au bruit

Tableau 3.2.1 : Contributions des sources de bruit identifiées en fonction du type de cellule et du domaine fréquentiel considéré.

Catégorie	Source de bruit identifiée	Cellule 5 mm x 5 mm, fT/vHz		Cellule 1 cm x 1 cm, fT/vHz	
		@ 1 Hz	f~100 Hz	@ 1 Hz	f~100 Hz
Optique	Shot noise	109	109	47	47
	Bruit laser mesuré	263	263	172	172
Magnétique	"Thermal magnetization"	0,8	~1	0,8	~1
	Bruit Johnson	2,1	~1	2,1	~1
Associé à la décharge HF	Variation de la puissance HF, accroissement d'1 mW	Contribution nécessitant d'être quantifiée			
Electronique	Injection de champs RF	1,0	1,0	1,0	1,0
	Sortie détection synchrone	135	5,0	135	5,0
	Intégrateur	90	7,0	90	7,0
Instrumentale	Centrale d'acquisition Oros	12	4,0	12	4,0
TOTAL		309	263	236	172

A l'issue de ce bilan, il a été démontré que le bruit laser est la source principale de perturbation. Parallèlement, il semblerait qu'une variation de la puissance HF de l'ordre de quelques mW puisse dégrader de manière significative la sensibilité. Toutefois, sa contribution précise reste à déterminer sur l'ensemble de la bande-passante. Aussi, à ce stade des travaux, les planchers de bruit calculés sont encore certainement sous-estimés, en particulier à basses fréquences. Ce dernier point s'explique par les difficultés de disposer d'information quantitatives à ce niveau de fréquences.

Dans la perspective d'améliorer les performances mesurées, une autre configuration basée sur l'application de deux champs RFs suivant le même axe a été envisagée. Le paragraphe qui suit en présente le principe ainsi que les premiers résultats obtenus.

3.3 Piste d'optimisation, détection harmonique

3.3.1 Principe théorique

Le fait de travailler en champ nul en présence de champs RFs confère différentes propriétés aux résonances [76] :

- il apparaît des modulations, qu'il est possible d'amplifier de manière sélective via la détection synchrone ;
- les modulations aux harmoniques impairs permettent d'obtenir des courbes de dispersion, impliquant que le signal de résonance obtenu soit proportionnel au champ statique.

Le fait de pouvoir exploiter au mieux les différents harmoniques des modulations impaires permettrait d'augmenter l'énergie du signal et de fait, obtenir une meilleure sensibilité. Pour autant, l'amplitude des résonances décroît avec l'augmentation de n , où $(2n+1)$ désigne l'ordre de l'harmonique considéré, et le fait d'utiliser plusieurs harmoniques impairs impliquerait une augmentation du niveau de bruit.

L'idée est ici de contourner cette difficulté en injectant un second champ d'excitation, parallèle au premier, dont la fréquence est égale à la fréquence du premier champ RF injecté divisée par un facteur impair. Dans notre cas, nous travaillons suivant la configuration :

- un premier signal sinusoïdal, noté par la suite $RF_1 = A_1 * \cos(\omega t)$,
- un second signal sinusoïdal, noté par la suite $RF_2 = A_2 * \cos\left(\frac{\omega}{3}t + \varphi_2\right)$.

Trois variables nécessitent ainsi d'être réglées : A_1 , A_2 et φ_2 .

L'avantage de ce principe est que l'amplitude de la résonance du troisième harmonique de RF_2 viendra directement s'ajouter à celle du fondamental de RF_1 , sans impliquer une hausse du niveau de bruit. Étant donné que l'amplitude de la résonance est directement proportionnelle au champ magnétique à étudier, son accroissement induit une augmentation du rapport signal à bruit et améliore de fait la sensibilité du dispositif. Cette technique de détection fait l'objet d'un brevet [98].

Le paragraphe 3.3.2 présente les premiers résultats obtenus avec cette méthode.

3.3.2 Briques de base de l'intégration au dispositif

Une première expérience consistant à injecter les deux champs RFs suivant l'axe Y, en considérant la sortie de la détection synchrone comme observable, n'a pas permis de constater une amélioration de la résolution avec cette technique. Une étude menée sur les différents étages de la carte de traitement a révélé un comportement anormal au niveau de la détection synchrone se matérialisant par une réduction de près de 10 dB du niveau de signal observé en sortie de la détection synchrone par rapport à la configuration initiale associée à l'injection d'un seul champ RF. Étant donné que nous n'avons que deux cartes électroniques de traitement à notre disposition, nous ne pouvions pas envisager des modifications d'envergure sans risquer d'endommager irrémédiablement le fonctionnement de celles-ci.

Aussi, afin de valider l'hypothèse suivant laquelle la détection synchrone jusque-là utilisée n'était pas adaptée à la technique de détection harmonique, un travail a été mené avec un module de détection synchrone externe de Stanford Research Systems, le SR830. Étant donné qu'il était souhaitable d'intégrer si possible cette technique à notre système avant les essais MCG et MEG, nous avons décidé de travailler directement avec une cellule 1 cm x 1 cm.

3.3.2.1 Etage de détection synchrone (DS)

Avant de présenter les résultats issus de l'utilisation du module de détection synchrone externe, il est important de préciser les différences entre ces deux types de détection synchrone.

3.3.2.1.1 Cas de la carte électronique de traitement

Le signal en sortie de la PSD (« Phase-sensitive detection ») ou multiplieur de la carte de traitement TCN utilisée (Figure 2.3.8), est donné par la relation :

$$V_{psd} = \frac{1}{2} V_{signal} V_{Lock-in} \cos(\theta_{signal} - \theta_{ref}) = \frac{1}{2} V_{signal} V_{Lock-in} \cos(\theta)$$

Ainsi,

$$V_{psd} \sim V_{signal} \cos(\theta) = X \tag{3.3.1}$$

Lorsque nous travaillons avec la carte TCN, le réglage du déphasage est réalisé manuellement via un potentiomètre afin de maximiser l'amplitude du signal mesuré. Cette opération doit être reprise à chaque modification substantielle de la chaîne de mesure. Ainsi, notre mesure en sortie de la boucle ouverte est particulièrement dépendante de ce déphasage et des éventuels bruits de phase engendrés. La Figure 3.3.1 représente le schéma synoptique simplifié de la chaîne de traitement appliquée par la carte TCN.

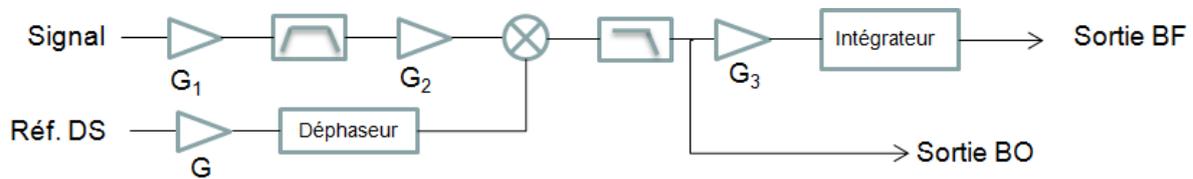


Figure 3.3.1 : Schéma synoptique simplifié de la chaîne de traitement de la carte TCN. Il convient de préciser que le réglage du déphasage s'effectue manuellement au moyen d'un potentiomètre. « Réf. DS » désigne la référence de la détection synchrone, G le gain de l'étage amplificateur, BO, la boucle ouverte et BF, la boucle fermée.

3.3.2.2 Cas du module externe (Stanford Research Systems, SR830)

A la différence de l'étage de détection synchrone de la carte électronique TCN, le module externe utilisé ici repose sur la technique de double détection synchrone (Figure 3.3.2). La fréquence de référence de la détection synchrone (ou « lock-in ») est asservie sur celle du signal de référence permettant ainsi de rendre le déphasage constant via une boucle à verrouillage de phase PLL (Phase Locked Loop) (Figure 3.3.2). Pour autant, afin de s'affranchir de la dépendance de la phase, une seconde détection sensible à la phase PSD a été ajoutée. Celle-ci multiplie le signal avec la référence de l'oscillateur interne déphasée de 90°, ce qui, une fois le filtre passe-bas appliqué, revient à avoir:

$$V_{psd2} = \frac{1}{2} V_{signal} V_{Lock-in} \sin(\theta_{signal} - \theta_{ref}) = \frac{1}{2} V_{signal} V_{Lock-in} \sin(\theta)$$

Ainsi,

$$V_{psd2} \sim V_{signal} \sin(\theta) = Y \tag{3.3.2}$$

X est la composante en phase (relation (3.3.1)) tandis que la composante en quadrature est représentée par Y (relation (3.3.2)). En calculant le module du vecteur, il est possible de s'affranchir de la dépendance à la phase (entre le signal et la référence de la détection synchrone), en effet :

$$R = \sqrt{X^2 + Y^2} = V_{signal} \text{ et } \theta = \tan^{-1}\left(\frac{Y}{X}\right)$$

Ainsi, dans le cadre de l'expérience présentée ici, nous avons décidé de travailler uniquement avec le module du vecteur, afin de s'affranchir du déphasage et ainsi éviter la survenue d'un éventuel bruit de phase. Par ailleurs, les PSDs mis en place dans ce module sont numériques, évitant ainsi l'apparition d'offsets pouvant engendrer des erreurs de mesures.

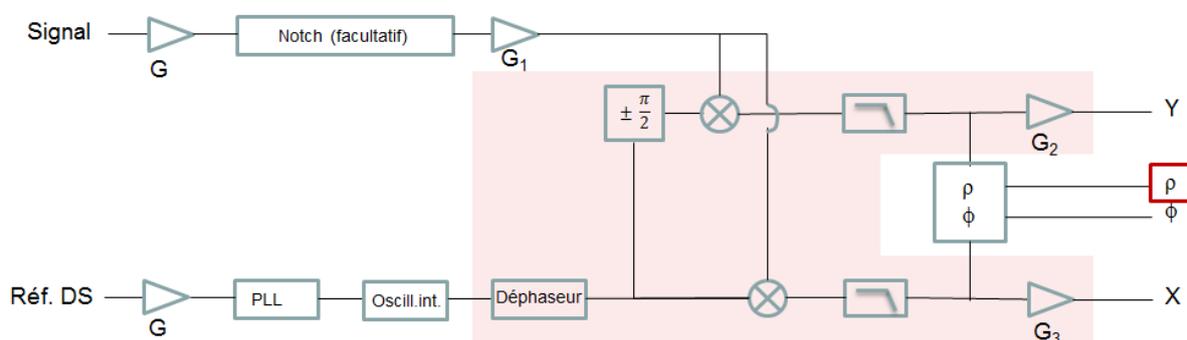


Figure 3.3.2 : Schéma synoptique simplifié du module de détection synchrone externe SR830 (en rose) d'après [99]. G désigne le gain de l'étage amplificateur, « Réf. DS » désigne la référence de la détection synchrone, PLL le système d'asservissement du déphasage de la détection synchrone, ρ le module du signal et ϕ la phase.

3.3.2.3 Expérience menée avec un module de détection synchrone externe

La Figure 3.3.3 présente la chaîne de mesure mise en place dans le cadre de l'utilisation du module de détection synchrone externe.

Chaîne de mesure mise en place

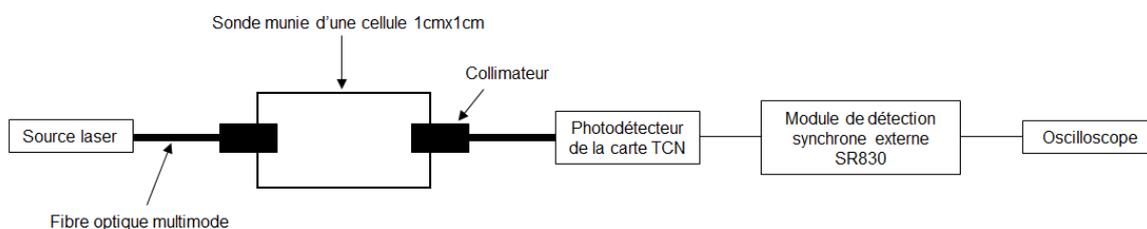


Figure 3.3.3 : Chaîne de mesure mise en place dans le cadre de l'utilisation du module SR830.

Protocole de réglage mis en place

Le réglage consiste, pour tout couple de rapports adimensionnels considéré $(\frac{\gamma H_1}{f_1}; \frac{\gamma H_2}{f_2})$, avec $f_1 = 3 \times f_2$, à rechercher le déphasage entre les champs RFs qui maximise la sortie de la détection synchrone.

Chapitre 3, Analyse des contributions au bruit

Tableau 3.3.1 : Détail du protocole de réglage des paramètres de la détection harmonique.

Paramètre à régler suivant l'axe considéré	Domaine d'étude	Pas	Grandeur observée
Champ RF1, via $\frac{\gamma H_1}{f_1}$	$\frac{\gamma H_1}{f_1} \in [0 ; 2]$	0,1	Module de la sortie de la détection synchrone, en mV/nT
Champ RF2, via $\frac{\gamma H_2}{f_2}$	$\frac{\gamma H_2}{f_2} \in [0 ; 10]$	0,1	
Déphasage entre les champs RFs	$\Phi_{RF} \in [0 ; 360^\circ]$	0,5°	

Résultats

Afin de déterminer l'impact réel de cette technique, nous avons choisi d'afficher directement la pente normalisée par la pente maximale obtenue lorsque seul le champ RF₁ est appliqué (Figure 3.3.4). Nous constatons alors une amélioration de près de 40 % de la pente avec le couple de rapports adimensionnels (1,32 ; 2,58) pour lequel le déphasage entre les deux champs RFs, Φ_{RF} , est de 85,5°.

Ces paramètres de réglage optimisés avec la détection synchrone externe ont été reportés dans le cadre de l'utilisation de la détection synchrone de la carte TCN. Aucune amélioration de la pente de résonance n'a été obtenue. A ce stade des travaux, l'hypothèse la plus probable est que lorsque la carte TCN est utilisée, l'injection d'un second champ RF induit un décalage de phase entre la référence de la détection synchrone et le signal voire un bruit de phase en sortie de la détection synchrone.

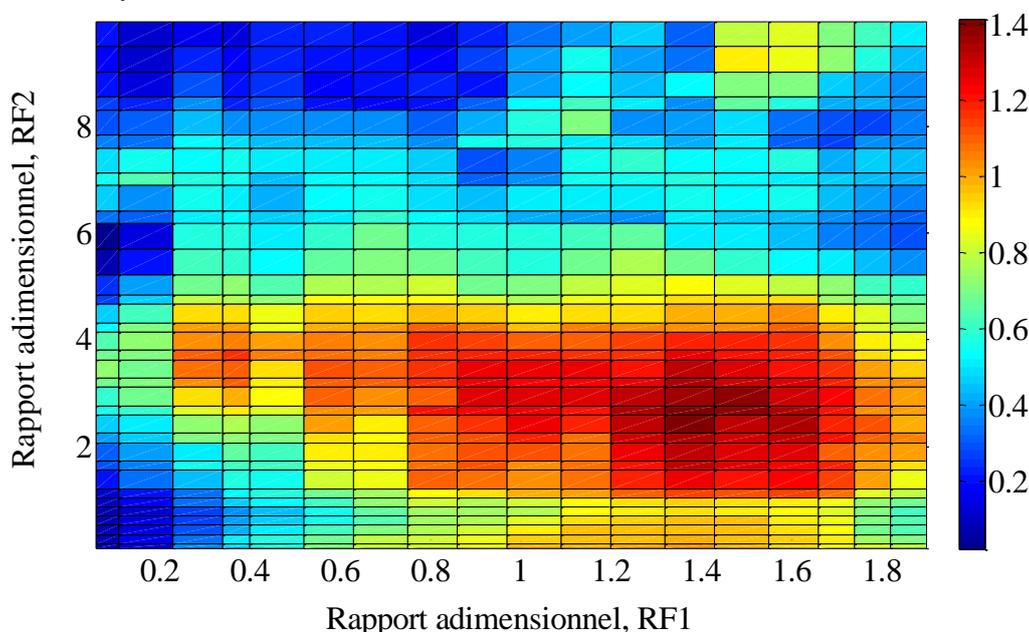


Figure 3.3.4 : Résultats du protocole de réglage, des rapports adimensionnels $\frac{\gamma H_1}{f_1}$ et $\frac{\gamma H_2}{f_2}$, réalisé avec le module de détection synchrone externe. Les valeurs affichées correspondent au rapport entre les amplitudes mesurées et celle obtenue si un seul champ RF était appliqué.

Chapitre 3, Analyse des contributions au bruit

Le résultat obtenu avec le module externe SR830 constitue une véritable preuve de concept dans le sens où nous constatons pour la première fois l'efficacité de la détection harmonique sur la résonance mesurée. Pour autant, si nous sommes parvenus à travailler avec un module de détection synchrone externe, il n'est pas envisageable dans le cadre de l'application souhaitée de multiplier les circuits annexes. Aussi, il sera nécessaire dans la suite des travaux de développement d'envisager une reprise de la conception de la carte électronique. Parmi les adaptations nécessaires figure notamment le recours à des blocs de traitement numérisés permettant, dans le cas des PSDs, d'éliminer la présence de signaux harmoniques parasites au niveau du signal de référence.

3.4 Bilan des solutions proposées

Le Tableau 3.4.1 et le Tableau 3.4.2 résument l'ensemble des pistes d'améliorations envisagées.

Tableau 3.4.1 : Solutions envisagées dans le cas de perturbations générées dans la chambre blindée de la MEG.

Problème rencontré	Solution envisagée
Larges pics parasites apparaissant vers 40 Hz	Privilégier le régime TT à celui de la chambre blindée Fermeture de l'armoire de la chambre blindée
Pics parasites entre 10 et 20 Hz	Coupure par intermittence de la ventilation /renforcement de l'isolation mécanique des conduites

Tableau 3.4.2 : Solutions envisagées dans le cas de perturbations propres à notre dispositif.

Catégorie	Problème rencontré	Solution envisagée
Magnétisme	Saturation des SQUIDs par notre système HF à l'allumage de la cellule	Conception d'un nouveau système d'allumage de la cellule Mise en place d'un capot en cuivre
Mécanique	Mauvais alignement entre les sondes	Plateforme supportant les sondes
Bruit associé à la décharge HF	Variations de la puissance HF	Réalisation d'un système de décharge HF commun aux sondes
Electronique	Impossibilité de réaliser des mesures suivant deux axes	Augmentation de la fréquence RF suivant l'axe X, afin de s'affranchir de la remontée de bruit laser et d'assurer la condition $\Gamma < \Omega$
	Sensibilité à améliorer	Détection harmonique, avec reprise du bloc électronique

Parmi l'ensemble des pistes évoquées, le renforcement de l'isolation des conduites, la réalisation d'un système de décharge HF commun aux deux sondes et la reprise du bloc électronique dans le cadre de la détection harmonique n'ont pu être initiés dans le cadre de la thèse. Les autres solutions ont quant à elles été mises en place et testées en conditions cliniques avec succès.

A présent que nous avons étudié le capteur et les performances qui lui sont associées, nous allons dans le chapitre qui suit présenter les preuves de concept obtenues dans le cadre de deux applications médicales : la MCG et la MEG. Dans la suite du manuscrit, seules des sondes munies de cellules 1 cm x 1 cm dans la version [4.1] ont été utilisées.

Chapitre 4

Preuve de concept en imagerie MCG

Comme indiqué au chapitre 1, la MCG constitue une réelle alternative non invasive dans le diagnostic de pathologies cardiaques. Etant donné que les besoins en termes de performances du capteur peuvent être moins contraignants que dans le cas de la MEG, nous avons commencé par tester notre dispositif dans le cadre de cette application. Pour ce faire, nous avons travaillé avec la version [4.1] du magnétomètre, munie d'une cellule cylindrique 1 cm x 1 cm, 20 Torr.

Après une présentation des méthodes de traitements du signal utilisées, les étapes de validation réalisées avec un fantôme (section 4.2) suivies des essais MCG menés sur un sujet sain seront décrits (section 4.3). Enfin, l'optimisation spécifique du prototype ayant conduit à la réalisation d'une seconde campagne de tests sur un sujet sain sera présentée (section 4.4).

4.1 Éléments de traitement du signal

Les signaux MCG résultent de l'analyse a posteriori des enregistrements se décomposant en trois étapes : le pré-filtrage, une méthode de traitement du signal dédiée, et un moyennage.

Le bloc de pré-filtrage se décompose en deux sous-blocs :

- un filtrage passe-bande de type Tchebychev d'ordre 3 ;
- un banc de filtres Notch destinés à retirer les fréquences parasites, notamment liés aux perturbations du 50 Hz et aux harmoniques associées.

Afin de tirer parti de l'utilisation de deux capteurs, la méthode ICA (Independent Component Analysis) a été choisie. L'ICA est un outil statistique couramment utilisé dans le cadre de mesures MEG [100], [101] et parfois appliqué en MCG [102], [103]. Cette méthode permet notamment d'éliminer les artefacts physiologiques et électromagnétiques en tirant parti du nombre de capteurs afin de trouver les projections linéaires, appelées composantes indépendantes, qui maximisent le signal d'intérêt. Ainsi, les différents signaux d'intérêt enregistrés par j capteurs sont répartis suivant j signaux indépendants (Figure 4.1.1). L'algorithme ICA utilisé ici est basé sur la méthode « FastICA » développée dans [104], [105]. Pour plus de détails concernant cette méthode, le lecteur pourra se référer à l'Annexe 2, Méthode ICA utilisée.

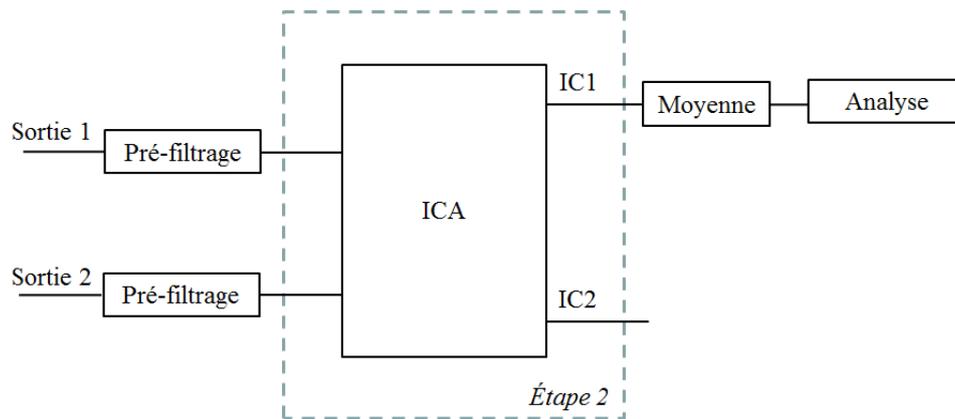


Figure 4.1.1 : Représentation de la méthode ICA. Les sorties 1 et 2 proviennent respectivement du capteur S1 et du capteur S2. La composante 1 (IC1) comporte principalement le signal d'intérêt tandis que la composante 2 (IC2) contient essentiellement du bruit.

La sélection de la composante indépendante d'intérêt est réalisée à partir d'un calcul de corrélation entre le spectre $IC_i(f)$ de la composante indépendante i , et le spectre $Sp_1(f)$ du signal issu de la sonde S_1 (située à proximité de la source d'intérêt). La composante IC_i retenue correspond à celle montrant la meilleure corrélation avec $Sp_1(f)$.

Pour terminer, les données sont moyennées. Ici, seuls les segments (i.e. les tronçons de signaux de durée équivalente à un cycle cardiaque) présentant du signal d'intérêt sont pris en compte. Pour ce faire, une détection des pics R suivie d'un découpage en segments d'une longueur de 600 ms ont été réalisés. Les segments ainsi obtenus, sont centrés en t , correspondant à l'instant de survenue du pic R. Un seuil d'amplitude du signal est défini sur la base de la variance afin d'éliminer les segments trop bruités. A l'issue de cette sélection, une moyenne est calculée.

Dans la suite de ce chapitre, les intervalles de temps considérés s'appuient sur la définition proposée dans [106] (Figure 4.1.2).

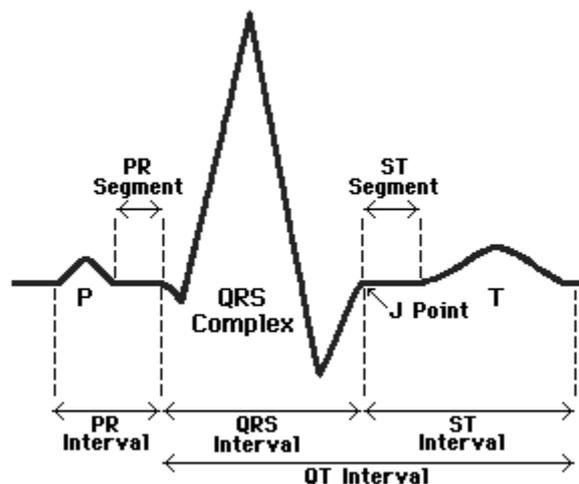


Figure 4.1.2. : Définition des intervalles de temps utilisés, adapté de [106].

Suite à la description des outils de traitement utilisés, le paragraphe 4.2 présente l'étape de validation fonctionnelle menée avec un fantôme.

4.2 Validation fonctionnelle avec un fantôme

4.2.1 Expérience

Le fantôme que nous avons utilisé consiste simplement en une bobine reliée à un générateur de fonction programmable. Au préalable, il a été vérifié qu'elle répondait à la principale contrainte formulée, à savoir : être en mesure de pouvoir délivrer un champ magnétique d'amplitude maximale de 70-80 pT lorsque le capteur est situé à 7 cm de la source avec une périodicité proche d'1 Hz²⁰. Les 7 cm correspondent à la distance estimée entre notre capteur et le cœur, et les 80 pT correspondent à l'amplitude du pic R généralement mesurée par les magnétomètres atomiques [3]. Le signal injecté dans la bobine simule le champ magnétique délivré par le cœur et reproduit la forme caractéristique du complexe QRS. Pour la génération de ce signal, nous avons utilisé un script Matlab® qui crée des signaux ECG réalistes, via la boîte à outils « PhysioNet Toolkit » implémentant un modèle mathématique développé dans [100]. La Figure 4.2.1 montre un exemple de signal pouvant être généré grâce à ce script. Le choix de cet outil a été motivé par le fait qu'il soit aisément configurable (le niveau de bruit ainsi que la fréquence cardiaque et la position des éléments du cycle cardiaque sont ajustables) et qu'il soit déjà intervenu lors d'une validation fonctionnelle d'un magnétomètre SERF destiné à réaliser des mesures fMCG [14]. Les essais ont été menés dans le blindage du laboratoire du DSIS.

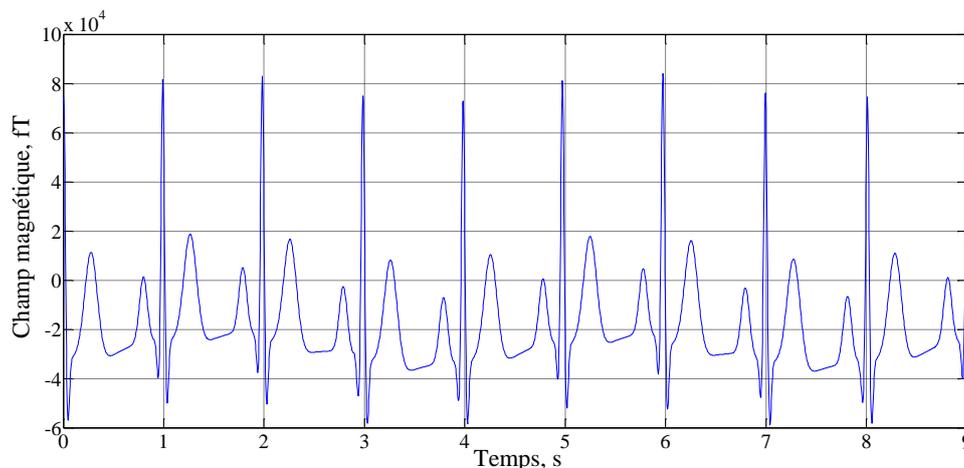


Figure 4.2.1 : Exemple de signal MCG simulé injecté dans le fantôme.

Conformément à ce qui a été présenté au paragraphe 4.1, la chaîne de mesure s'appuie sur l'architecture de la Figure 2.4.1. Le premier capteur, noté S_1 et placé 7 cm en-dessous du fantôme, mesure le pseudo-signal MCG ainsi que le champ magnétique résiduel B_R . Le second capteur, noté S_2 et situé à environ 10 cm du premier, mesure principalement B_R .

Les champs magnétiques mesurés en boucle fermée par les deux sondes sont enregistrés par la centrale d'acquisition Oros. Il convient de préciser que la durée d'enregistrement est ici de 45 s et qu'après l'étape de pré-filtrage [0,15 ; 22,5 Hz], l'ICA a été appliquée (a posteriori).

²⁰ La bobine présente une fonction de transfert théorique de 1,79 $\mu\text{T}/\text{A}$ à 7 cm, ce qui correspond à 66,3 pT/V si la résistance vaut 27 k Ω . En pratique, nous mesurons 63 pT/V à 7 cm.

4.2.2 Résultats

La Figure 4.2.2 représente le signal obtenu avant et après avoir réalisé la moyenne.

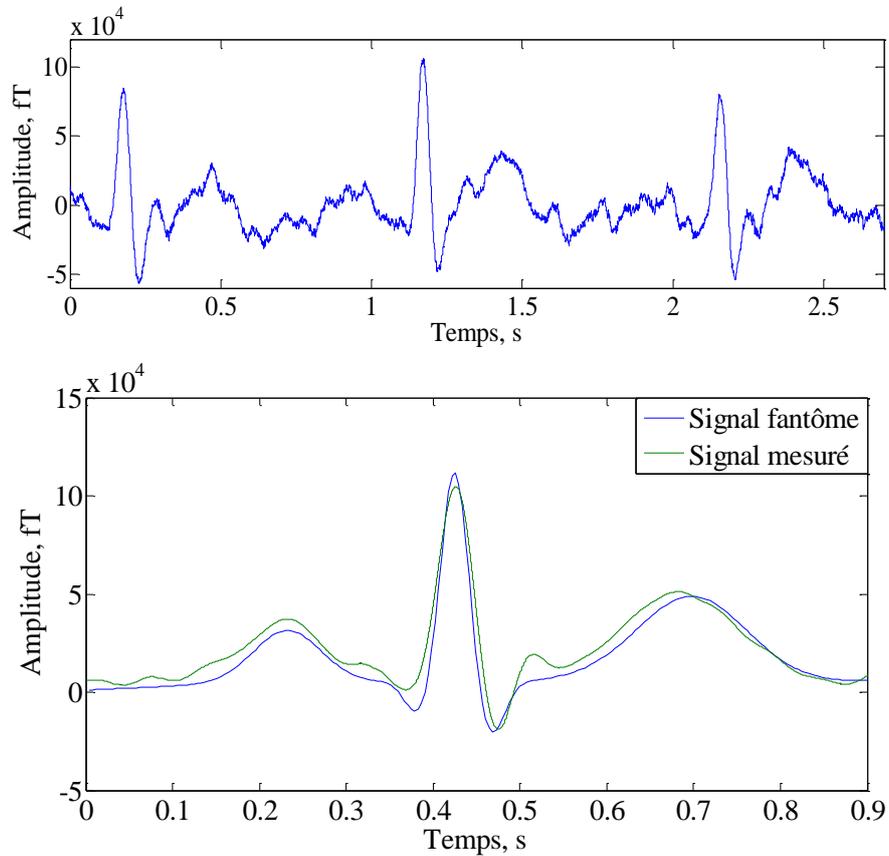


Figure 4.2.2 : Signal obtenu à l’issue de l’étape de filtrage réalisée sur le pseudo-signal MCG enregistré par le magnétomètre S1. En haut, avant la réalisation de la moyenne, en bas, après. A noter que 34 segments ont été pris en compte pour réaliser la moyenne.

Les principales composantes du cycle cardiaque (complexe QRS, ondes P et T) sont clairement enregistrées et montrent une morphologie et des latences similaires au signal généré par le fantôme (Tableau 4.2.1). C’est à partir de ces résultats que nous avons envisagé de mener notre première campagne de tests MCG sur un sujet sain.

Tableau 4.2.1 : Comparaison des intervalles de temps entre données fantôme et mesurées.

	Intervalle PR, ms	Durée QRS, ms	Intervalle QT, ms
Signal fantôme	222,9	152,1	496,3
Signal mesuré	226,7	175,9	491,6
Ecart, ms	3,8	23,8	4,7

4.3 Mesure MCG chez un sujet sain

4.3.1 Déroulement des essais

À l'issue des tests réalisés sur fantôme, nous avons entrepris une validation via des mesures MCG sur un sujet sain (homme, 46 ans) menées à Clinatec. Ces essais ont été réalisés dans le cadre d'un protocole de recherche clinique MAP_EFNI n° 2013-A00414-411 autorisé par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) et le CPP (Comité de Protection des Personnes) Rhône-Alpes. Il convient de noter que les enregistrements ECG (servant de référence, via les dérivations D1, D2 et D3) et MCG ont été menés simultanément dans la chambre blindée amagnétique de Clinatec. La Figure 4.3.1 représente la disposition générale des éléments constitutifs de la chaîne de mesure en présence du sujet.

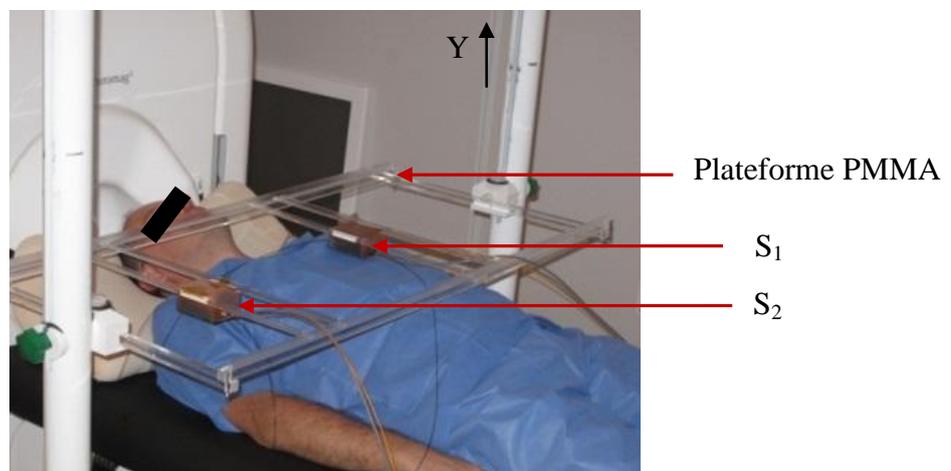


Figure 4.3.1 : Mise en place du dispositif en vue d'une mesure MCG. Le sujet est placé en position couchée. S_1 et S_2 désignent respectivement la sonde mesurant notamment le signal MCG d'intérêt (sonde S_1), et celle mesurant le champ magnétique environnemental (sonde S_2).

Durant les essais, les distances $d_{\text{capteur-peau}}$ (séparant le capteur de la peau) et $d_{\text{capteur-cœur}}$ (séparant le capteur du cœur) sont estimées respectivement à environ 5 mm et 5 cm. Ici, seule la composante suivant l'axe Y, à la verticale du thorax, est considérée. Chaque enregistrement dure 10 minutes avec une fréquence d'échantillonnage d'acquisition de 2,56 kHz.

Dans le cadre de la campagne de tests évoquée ici, plusieurs éléments ont été étudiés : la possibilité de visualiser en temps réel les données, la comparaison des données ECG avec celles issues des mesures MCG, et la reproductibilité des mesures.

4.3.2 Résultats

4.3.2.1 Possibilité de visualisation en temps réel des données

Dans la perspective d'une analyse en temps réel des données, il est intéressant de déterminer si certains éléments du cycle cardiaque peuvent être détectés directement après les étapes de pré-filtrage [2,7 ; 45 Hz] et d'ICA mais avant de réaliser la moyenne. La Figure 4.3.2 montre un signal périodique pour lequel les pics R sont détectables.

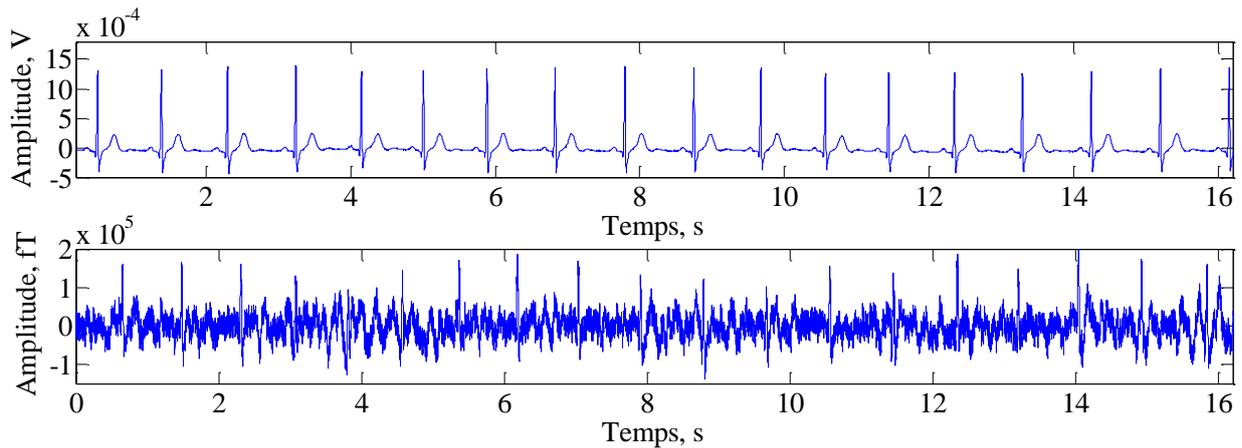


Figure 4.3.2 : Comparatif des signaux enregistrés avant moyennage. En haut, le signal ECG. En bas, le signal enregistré par le magnétomètre à ^4He et issu des blocs de pré-filtrage [2,7 ; 45 Hz] et ICA.

Si le complexe QRS et les ondes P et T sont difficilement discernables à ce stade du traitement, l'étude de la variabilité du rythme cardiaque via la détermination des intervalles R-R en temps réel est envisageable. En effet, les données présentées dans la Figure 4.3.3 révèlent une moyenne de 54 battements/min et un écart-type de 3 battements/min identiques entre les données ECG et MCG. Ceci montre qu'une première information d'intérêt peut être déduite des données non moyennées.

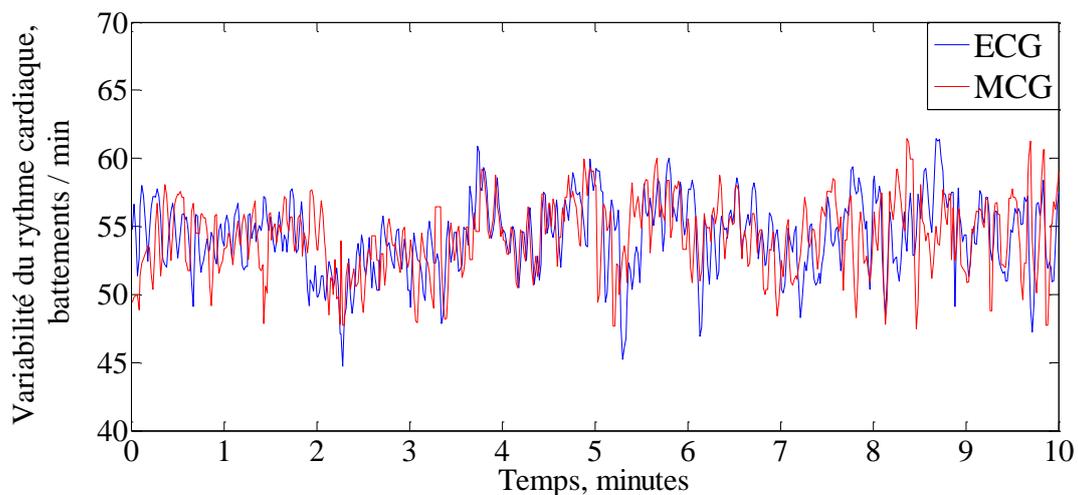


Figure 4.3.3 : Etude de la variabilité du rythme cardiaque à partir des signaux ECG et MCG non moyennés.

4.3.2.2 Comparatif des données ECG et MCG

Afin de s'assurer de la présence des principaux éléments caractéristiques du signal cardiaque, et ce, à des latences plausibles du point de vue physiologique, une étude comparative a été menée entre données moyennées issues respectivement de l'enregistrement ECG et des mesures MCG réalisées avec nos OPMs. Nous rappelons ici que les enregistrements MCG et ECG ont été menés simultanément. L'ensemble des résultats est rassemblé dans la Figure 4.3.4. Nous constatons la présence effective du complexe QRS ainsi que de l'onde T sur les données MCG, et ce, pour des intervalles de temps très similaires à ceux obtenus en ECG.

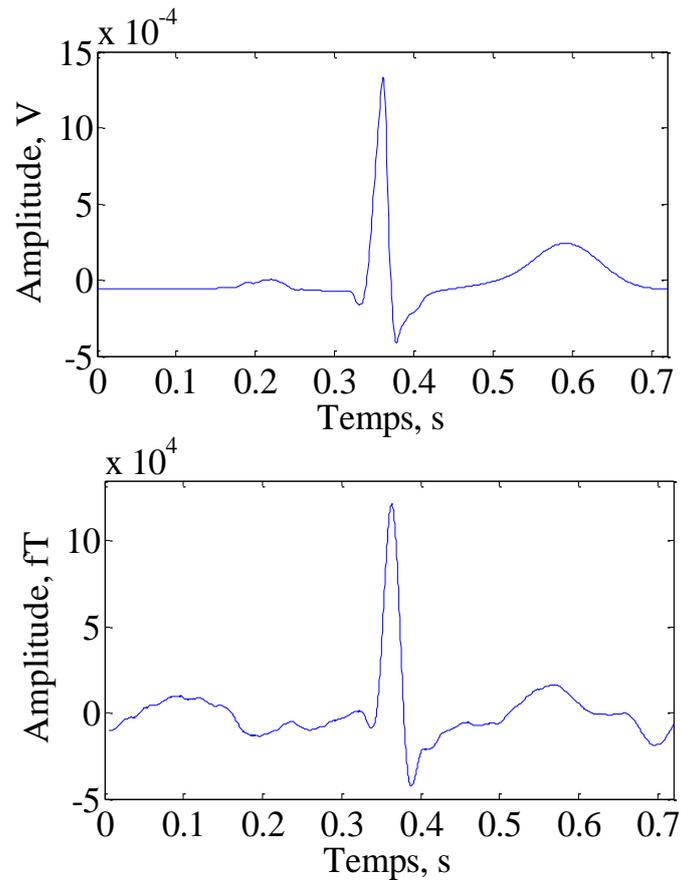


Figure 4.3.4 : Comparatif des signaux moyennés à partir d'un enregistrement ECG (en haut) et MCG (en bas) de 10 minutes.

Tableau 4.3.1 : Comparaison des intervalles de temps entre données ECG et MCG moyennées.

	Durée QRS, ms	Intervalle QT, ms
Signal ECG moyenné	98	368
Signal MCG moyenné	103,5	321,9
Ecart, ms	5,5	46,1

Afin de conforter ces résultats, un t-test apparié a été réalisé entre les vecteurs contenant les durées QRS obtenues à partir des segments pris en compte dans le calcul de la moyenne respectivement en MCG et ECG. Aucune différence statistique significative n'a été observée ($p > 0,05$). Pour terminer, une réduction à 30 secondes de la durée d'enregistrement prise en compte a été menée afin de tester les limites des traitements appliqués. Malgré la présence d'oscillations parasites, le complexe QRS ainsi que l'onde T sont détectés avec succès, et ce, sans distorsion du signal (Figure 4.3.5). Par ailleurs, les résultats obtenus à partir des mesures MCG présentent une morphologie identique au profil MCG type (template) décrit dans la littérature [107]. L'ensemble de ces éléments permettent d'attester qu'il est possible d'enregistrer du signal cardiaque au moyen de nos OPMs.

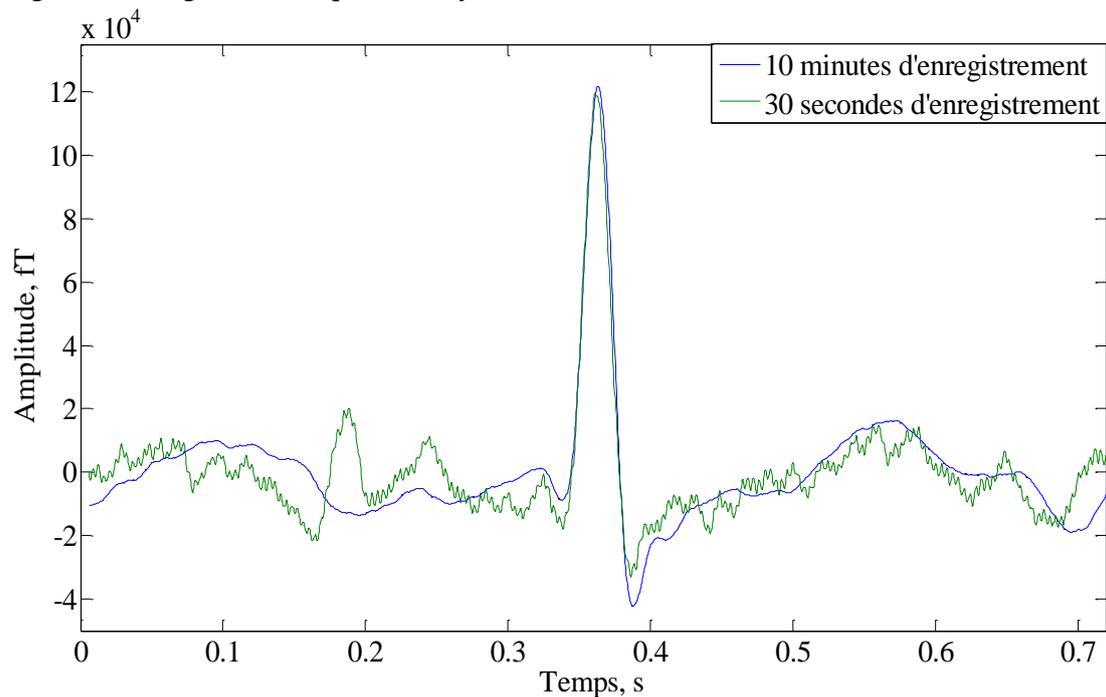


Figure 4.3.5 : Effet de la réduction du temps d'acquisition pris en compte.

4.3.2.3 Etude de la reproductibilité des mesures

Un autre paramètre a ici été étudié, à savoir la variabilité temporelle. En effet, trois enregistrements ont été réalisés à un jour d'intervalle chacun suivant les mêmes conditions expérimentales. De manière analogue au paragraphe précédent, les signaux MCG enregistrés ont été traités via la méthode ICA avant d'être moyennés.

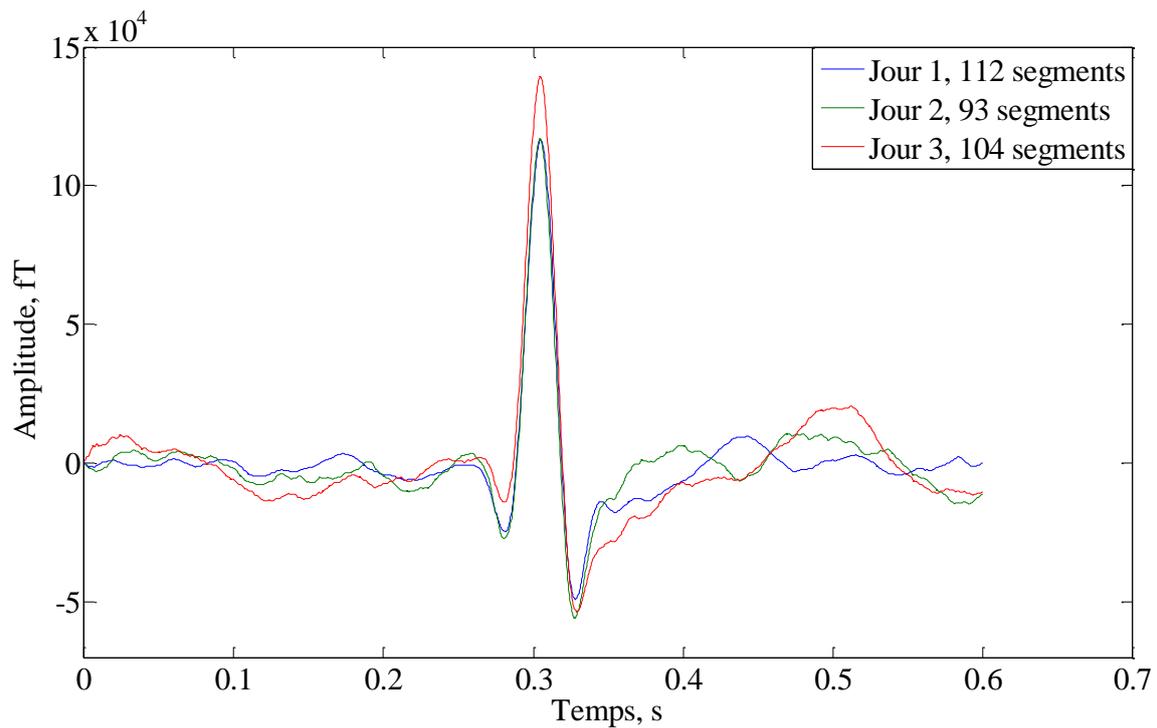


Figure 4.3.6 : Tests de reproductibilité issus des signaux enregistrés par le magnétomètre à ^4He , après filtrage. Le nombre de segments pris en compte durant le calcul de la moyenne est directement spécifié sur la figure.

Dans les trois cas, nous avons été en mesure de détecter le complexe QRS, démontrant le caractère reproductible de cet essai. Cependant, nous constatons que suivant les jours, les ondes T sont légèrement atténuées, voire décalées. Ceci peut s'expliquer par :

- une légère variabilité dans le positionnement du capteur ;
- une variabilité physiologique d'un jour sur l'autre ;
- le parti pris d'appliquer sur les trois enregistrements les mêmes filtres avec les mêmes paramètres afin de pouvoir mener une comparaison non biaisée.

4.4 Optimisation spécifique du capteur et seconde campagne de tests

4.4.1 Modification du prototype

Suite aux expériences menées dans le cadre de l'application MCG, une optimisation spécifique a été apportée afin d'améliorer la sensibilité du capteur. Elle consiste à augmenter le diamètre du faisceau laser afin de passer de 3 mm à 5,4 mm sans modifier l'encombrement global du capteur. Le diamètre du faisceau avait été choisi à l'origine afin de convenir aux deux catégories de cellules testées (5 mm x 5 mm et 1 cm x 1 cm). Suite au choix de ne travailler qu'avec des cellules 1 cm x 1 cm, nous avons ainsi pu optimiser le diamètre afin d'être en mesure d'éclairer un plus grand volume de la cellule et de réaliser ainsi un meilleur pompage optique.

Dans un premier temps, nous avons comparé, pour une sonde donnée et un réglage des paramètres identique (puissance HF, laser et amplitude des champs RFs), les performances obtenues avec les deux diamètres de faisceaux optiques testés. Conformément à ce qui était attendu, une amélioration de près de 30 % de la puissance laser retour a pu être observée permettant une réduction du bruit magnétique. En effet, nous sommes passés de 172 fT/√Hz (Tableau 3.2.1) à 124 fT/√Hz. Cette réduction a pour conséquence une augmentation de près de 40 % de la pente de résonance et de fait, une amélioration du plancher de bruit en sortie de la boucle fermée comme le montre la Figure 4.4.1.

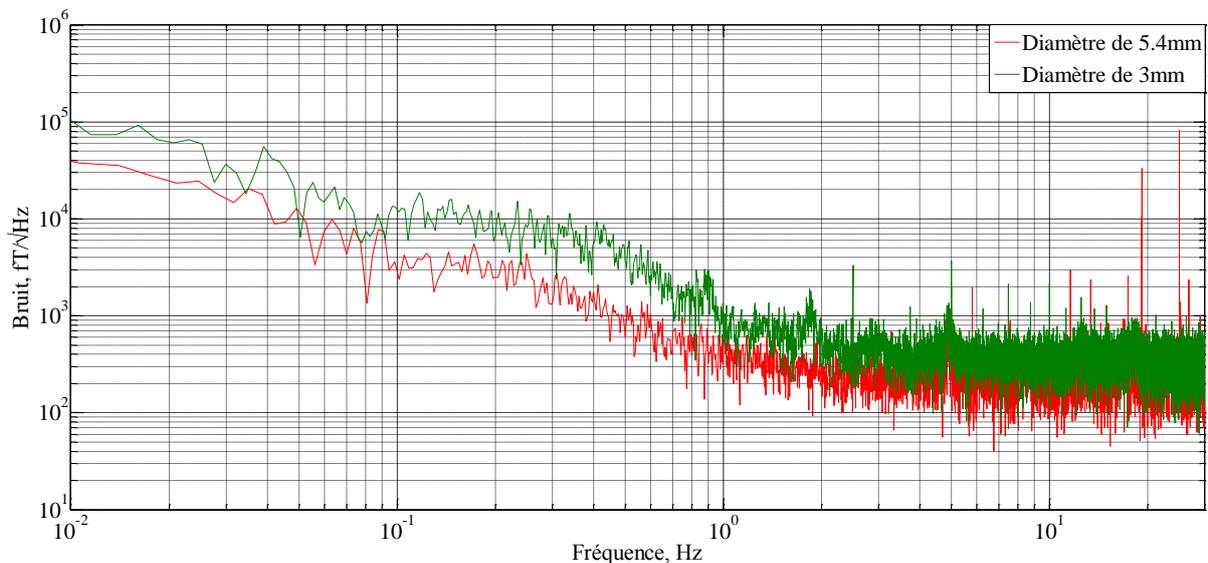


Figure 4.4.1 : Comparatif des performances obtenues avec la sonde S_1 suivant le diamètre de faisceau laser choisi. Etude entre 10^{-2} Hz et 30 Hz, résolution de 3 mHz.

Afin de conforter ces résultats, les deux sondes, munies des nouveaux collimateurs, ont été testées en fonctionnement (Figure 4.4.2).

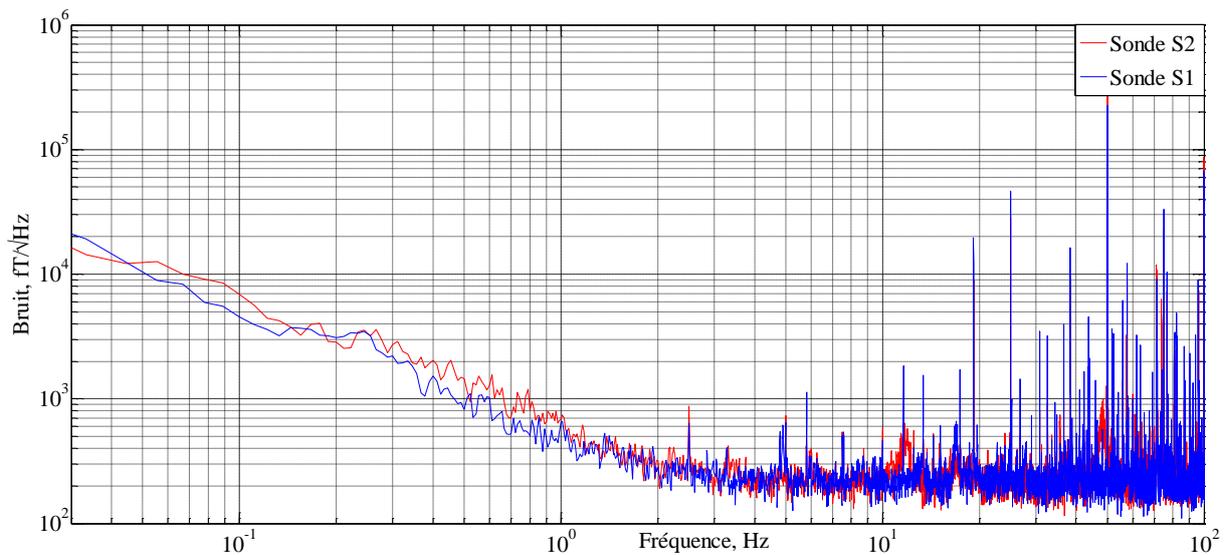


Figure 4.4.2 : Comparatif des performances obtenues avec les sondes S_1 et S_2 munies des nouveaux collimateurs (5,4 mm de diamètre). Etude entre 3×10^{-2} Hz et 100 Hz, résolution de 10 mHz.

Nous parvenons ainsi à enregistrer un plancher de bruit de près de 210 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ entre 3 et 300 Hz, compatible avec l'application visée.

4.4.2 Seconde campagne de tests MCG

Suite aux essais menés en laboratoire, une nouvelle campagne de tests MCG sur un second sujet volontaire a pu être envisagée dans le cadre de la première inclusion d'un sujet sain (homme, 37 ans) au protocole clinique « MiniMag », référencé sous le n°2014-A01136-41²¹. L'objectif de cet essai était double : amorcer l'étude de la variabilité inter-sujets et déterminer si l'augmentation du faisceau optique permettait d'identifier davantage d'éléments caractéristiques du cycle cardiaque.

4.4.2.1 *Éléments de traitement du signal*

Le fait de disposer d'un plancher de bruit de l'ordre de 210 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ a permis d'assouplir les conditions de filtrage. Ainsi, le bloc de pré-filtrage se compose dorénavant de filtres Notch accompagnés d'un filtrage passe-bande, d'ordre 3 de type Butterworth, compris entre 0,3 et 45 Hz. Les blocs qui suivent sont identiques à ceux présentés dans la Figure 4.1.1.

4.4.2.2 *Résultats*

De manière analogue à ce qui a été présenté dans le paragraphe 4.3.2.1, les résultats avant moyennage ont été étudiés afin de déterminer si certains éléments du cycle cardiaque peuvent être détectés directement après les étapes de pré-filtrage et d'ICA. La Figure 4.4.3 montre un signal périodique pour lequel non seulement les pics R sont détectables mais également les complexes QRS ainsi que les ondes T. Ceci démontre la possibilité de détecter les principaux éléments caractéristiques directement à partir des données non moyennées, permettant d'envisager, à terme, une analyse en temps réel des données.

²¹ Ce protocole, accepté en août 2014 par l'ANSM et le CPP Rhône-Alpes, a pour objectif de comparer les performances de notre capteur à ^4He avec celles de références dans le cas de la MCG et de la MEG. 16 sujets seront à terme inclus (8 pour la MCG et 8 pour la MEG).

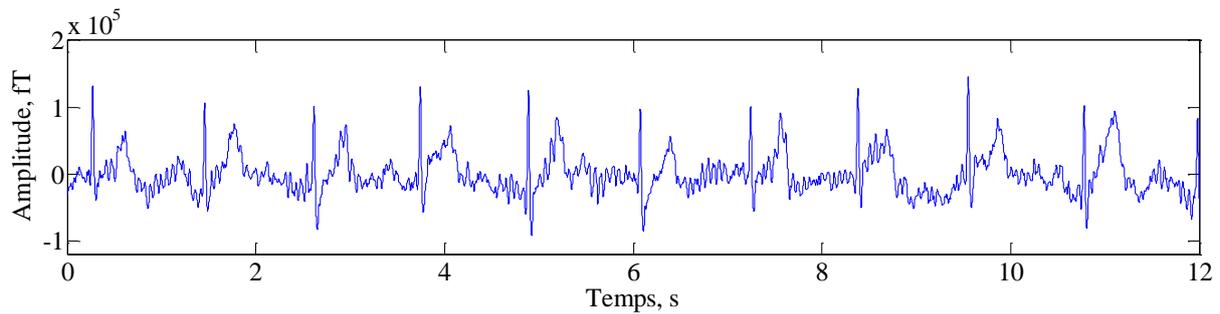


Figure 4.4.3. : Signal MCG enregistré par le magnétomètre à ^4He et issu des blocs de pré-filtrage et ICA.

Une fois appliquée l'étape de moyennage, la Figure 4.4.4 a pu être obtenue. Deux éléments sont à noter. Tout d'abord, nous pouvons vérifier la détection effective du complexe QRS ainsi que de l'onde T déjà observée sur les données non moyennées. Ensuite, nous avons pu prouver une nouvelle fois, et sur un second sujet sain, qu'une réduction de la durée d'acquisition à 30 secondes était envisageable.

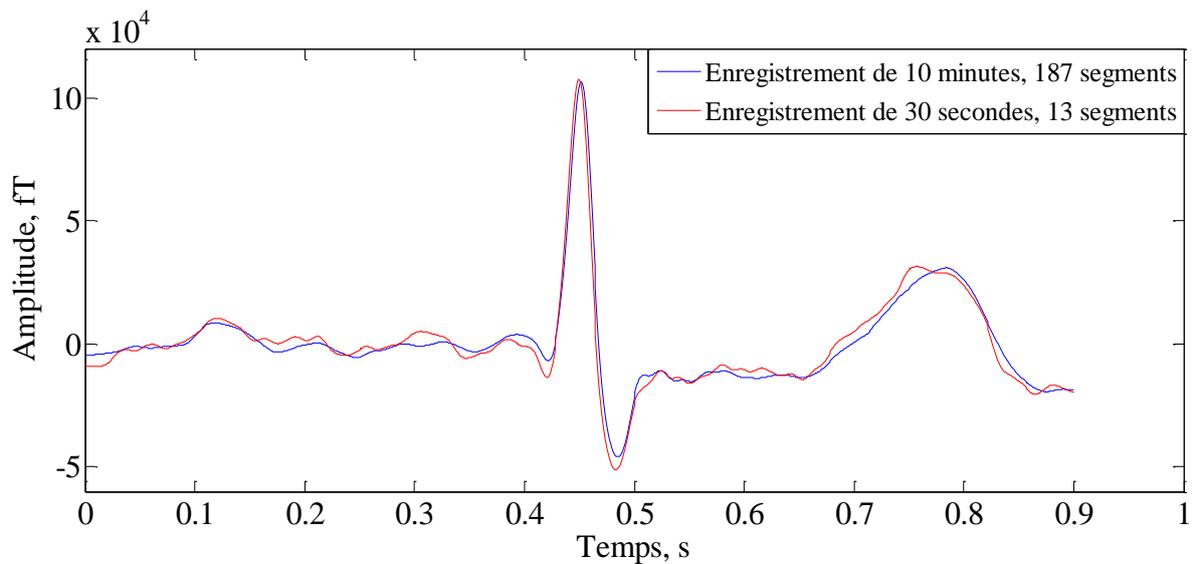


Figure 4.4.4. : Signaux MCG enregistrés par le magnétomètre à ^4He sur le second sujet sain, après filtrage. Le nombre de segments pris en compte durant le calcul de la moyenne est directement spécifié sur la figure.

4.5 Bilan de la campagne de tests MCG

Après avoir mené une première validation avec un fantôme dans un environnement « maîtrisé », à savoir le laboratoire, il a été démontré que notre dispositif était capable d'enregistrer des signaux MCG dans un environnement clinique, et ce, de manière reproductible. Parmi les éléments caractéristiques qu'il est possible de détecter, ou de déterminer, avant l'étape de moyennage figurent le complexe QRS, les ondes T et la variabilité du rythme cardiaque du sujet. Une optimisation des outils de traitement des données nous a permis de réduire le temps d'acquisition à 30 s, comparable aux durées utilisées dans le cadre de l'ECG, ainsi que de mesurer la durée du complexe QRS avec une précision satisfaisante. Ces deux points sont essentiels dans la perspective d'une utilisation clinique de ce dispositif.

Si des enregistrements MCG ont pu être menés sur deux sujets sains, il convient de préciser qu'il est nécessaire d'inclure un plus grand nombre de sujets volontaires afin de pouvoir étudier la variabilité inter-individuelle.

La preuve de concept étant effective pour l'application MCG, l'utilisation du magnétomètre à ^4He dans le cadre de la MEG a pu ensuite être envisagée.

Chapitre 5

Preuve de concept en imagerie MEG

Les tests en MEG représentent une étape de difficulté supérieure dans la validation des OPMs à ^4He en ce sens que l'activité cérébrale est 100 à 1000 fois plus faible que l'activité cardiaque et est de fait, beaucoup plus difficile à détecter. Aussi, afin de pouvoir disposer d'un capteur présentant une sensibilité compatible avec cette application, une modification du prototype, présentée dans la section 4.4, a été réalisée. De manière analogue à l'application MCG, l'étape de validation croisée a débuté avec des tests menés sur fantôme (section 5.1) et sur sujet sain (section 5.2).

Afin de mieux situer la position actuelle de notre capteur à hélium 4 vis-à-vis des autres OPMs de l'état de l'art utilisés dans le cadre de l'application MEG, le Tableau 4.5.1 présente un comparatif succinct.

Tableau 4.5.1 : Comparatif entre les capteurs SERFs et notre capteur, cas de l'application MEG.

	SERF, Kobayashi [63]	SERF, Romalis [70]	SERF, Knappe [65]	Hélium 4
Température de fonctionnement	200°C	200°C	200°C	Ambiante
Sensibilité	21 fT/√Hz @ 10 Hz	4 fT/√Hz [10 ; 100 Hz]	200 fT/√Hz [5 ; 150 Hz]	210 fT/√Hz [3 ; 300 Hz]
Encombrement du capteur, cm³	1500	580	0,75	120
Distance séparant la cellule du scalp, mm	20-28	25	5	5-6
Distance séparant la cellule du crâne, mm	40-48	45	25	25

Chapitre 5, Preuve de concept en imagerie MEG

Notre capteur présente intrinsèquement deux avantages. D'une part, il est susceptible de mesurer simultanément plusieurs composantes du champ magnétique. D'autre part, il fonctionne à température ambiante, ce qui implique une absence de système d'isolation thermique et de fait, une réduction de la distance séparant le capteur du sujet nous permettant ainsi de compenser partiellement une éventuelle détérioration de la sensibilité. Grâce au travail d'optimisation mené, nous sommes en mesure de nous rapprocher des performances enregistrées dans [65], permettant ainsi d'envisager la possibilité de mesurer des signaux MEG avec notre dispositif.

Les paragraphes qui suivent présentent la méthode employée pour démontrer l'opérabilité de notre capteur dans le cadre de l'application MEG.

5.1 Tests sur fantôme

Nous avons tout d'abord choisi de mener une étape intermédiaire de tests dans un environnement clinique, à savoir Clinatéc. Pour ce faire, nous avons décidé d'utiliser un système simulant des signaux magnétiques cérébraux, désigné dans la suite sous le nom de « fantôme ». Après un descriptif succinct du fantôme, nous présenterons les deux séries d'expériences menées.

5.1.1 Description du fantôme

Le fantôme utilisé est un dispositif conçu par les fabricants de MEG Elekta® pour réaliser les opérations de contrôle de l'appareil. Comme l'indique la Figure 5.1.1, il s'agit d'un hémisphère, constitué de 32 dipôles répartis sur tout le volume du fantôme. L'ensemble étant connecté à l'interface de pilotage de la MEG, il est possible de sélectionner le dipôle étudié ainsi que les paramètres d'excitation. Les amplitudes des signaux émis par les dipôles sont de l'ordre du pT, comparables à celles obtenues en réponses évoquées moyennées dans le cadre de la MEG.



Figure 5.1.1 : Fantôme utilisé lors des tests préliminaires réalisés à Clinatéc.

Dans notre cas, l'utilisation initiale du fantôme (servant classiquement aux tests de précision de la localisation spatiale de l'équipement MEG) a été détournée pour réaliser des essais sur nos OPMs à hélium 4. Les paragraphes qui suivent décrivent les essais menés. Il convient de préciser que dans cette partie, seules la morphologie et les latences constituent des critères de comparaison des signaux mesurés par les SQUIDs et les OPMs.

5.1.2 Excitation successive de plusieurs dipôles

Ce test est dans la continuité des mesures de performances réalisées précédemment. Il vise à étudier la robustesse de notre dispositif vis-à-vis de la distance séparant le capteur de la source. L'objectif est en effet de déterminer si nous sommes en mesure de détecter des signaux générés par des dipôles répartis sur l'ensemble du volume du fantôme. Du fait de sa géométrie, travailler sur un quart du volume du fantôme suffit.

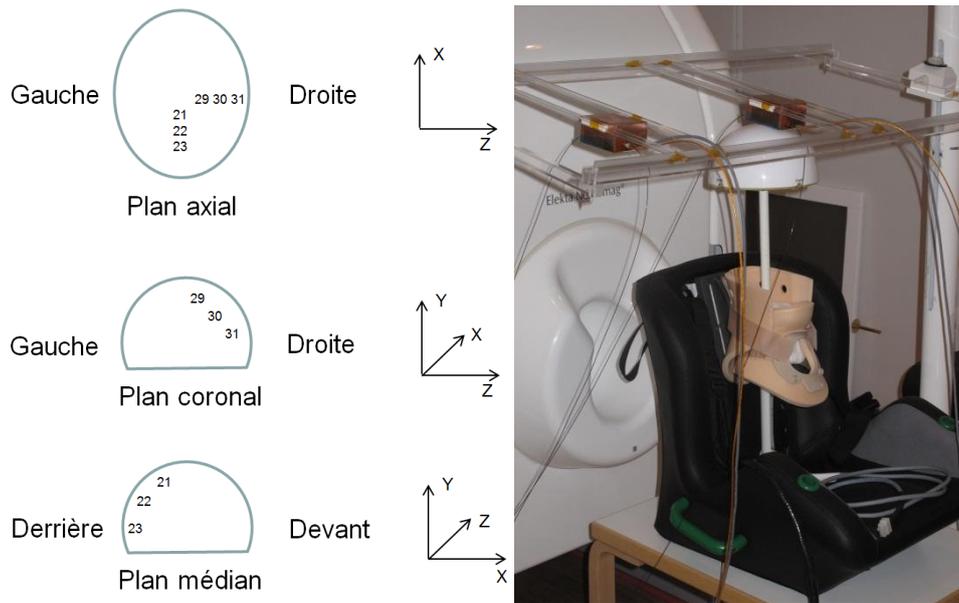


Figure 5.1.2 : Tests sur fantôme. A gauche, répartition des dipôles testés. A titre indicatif, le dipôle 29 est situé à 2,2 cm de la sonde tandis que le dipôle 23 est situé à 4,51 cm de la sonde. A droite, disposition des sondes à hélium 4 à proximité du fantôme. Les deux OPMs reposent sur une plateforme en PMMA (Polyméthacrylate de méthyle) assurant la planéité du système.

Les tests se sont déroulés dans la chambre blindée magnétique de la MEG à Clinatéc. Un des capteurs est disposé au-dessus du vertex du fantôme tandis que le second est décalé d'une dizaine de centimètres. Six dipôles (numérotés 21, 22, 23, 29, 30 et 31 sur la Figure 5.1.2) ont été successivement excités. Ceux-ci ont été choisis de façon à tester la mesure de champ magnétique selon les deux axes et à évaluer l'effet de la distance séparant le dipôle du capteur sur la performance du magnétomètre. Lors de chaque enregistrement, les magnétomètres mesuraient simultanément deux composantes du champ magnétique : la composante normale au vertex (correspondant à notre axe Y, Figure 5.1.2) et la composante notée X (représentée sur la Figure 5.1.2). La Figure 5.1.3 décrit les paramètres de stimulation appliqués durant cet essai.

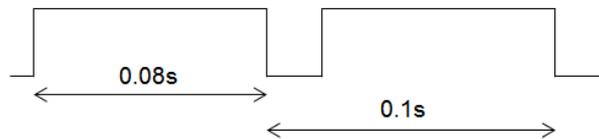


Figure 5.1.3 : Paramètres de stimulation. Il s'agit ici d'une succession de stimuli émis à 20 Hz pendant 0,08 s suivis de 0,02 s d'arrêt de la stimulation.

Dans cette partie, un ISI (intervalle inter-stimuli) de 0,100 s a été choisi afin d'obtenir une fréquence de stimulation proche du rythme alpha. Chaque acquisition dure en moyenne 10 minutes. Pour des raisons techniques, une chaîne de traitement sélective a été mise en place. La Figure 5.1.4 résume les étapes de traitement du signal implémentées.

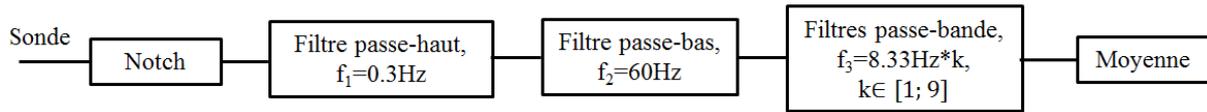


Figure 5.1.4 : Chaîne de traitement mise en place. Les filtres réjecteurs (Notch) permettent d'éliminer les fréquences parasites, notamment celle liée au réseau électrique, située à 50 Hz. 8,33 Hz correspond à la fréquence à laquelle la stimulation a été effectivement émise. Afin de l'observer dans de bonnes conditions, nous avons choisi d'appliquer un banc de filtres passe-bande centrés en 8,33 Hz et en ses harmoniques.

La Figure 5.1.5 représente les résultats obtenus suivant les axes X et Y.

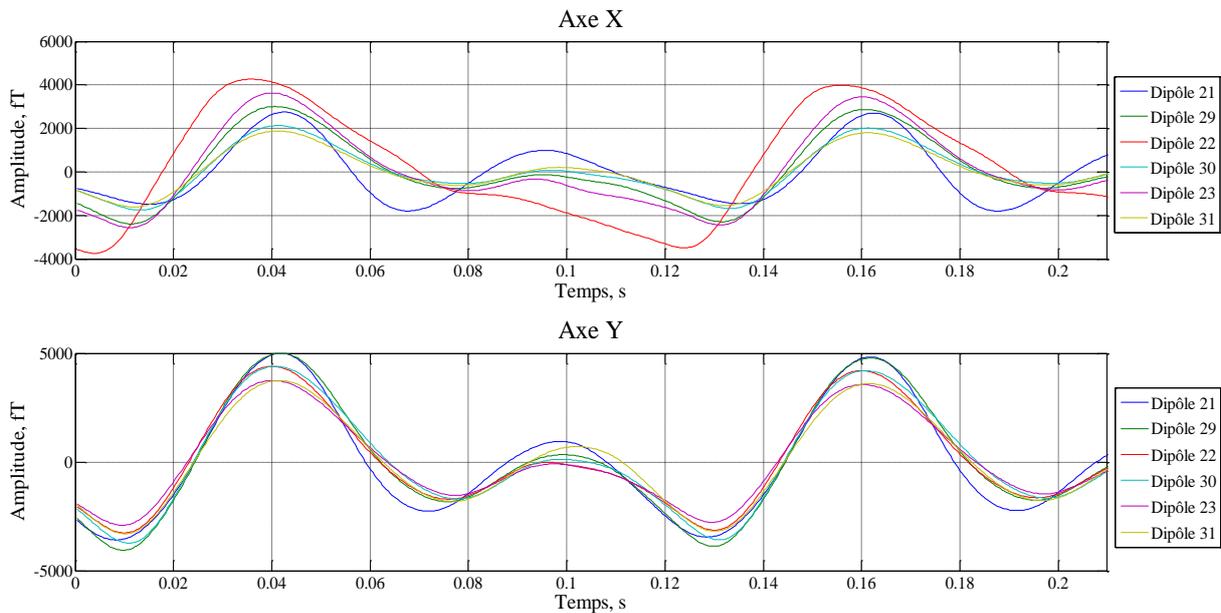


Figure 5.1.5 : Réponses obtenues avec le capteur OPM, suivant l'axe X et l'axe Y pour des stimulations générées par 6 dipôles répartis sur un quart du volume du fantôme.

Nous constatons d'une part que nous sommes en mesure de détecter du signal d'intérêt suivant deux axes et ce, pour chaque dipôle testé. Ceci démontre la performance de nos magnétomètres OPM puisque le champ magnétique enregistré n'est pas significativement atténué quelle que soit la distance séparant la source du magnétomètre. D'autre part, nous pouvons remarquer que dans le cas de l'axe Y, l'ensemble des signaux obtenus est en phase. Nous retrouvons bien deux oscillations par train de stimulation, compatible avec les 20 Hz, caractéristiques du signal émis par le dipôle.

5.1.3 Comparatif des signaux temporels

Dans cette partie, les réponses temporelles des capteurs SQUIDS et OPM ont été comparées lorsque le dipôle 29 était excité. Pour ce faire, les paramètres d'excitation correspondant à un paradigme de stimulation sensorielle pour l'étude de champs évoqués ont été appliqués.

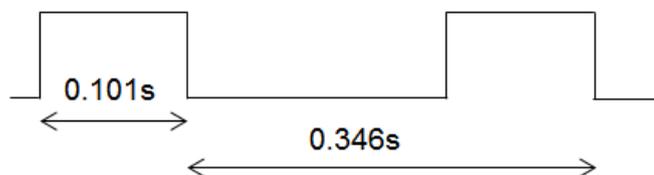


Figure 5.1.6 : Paramètres de stimulation. Il s'agit ici d'une succession de stimuli émis à 20 Hz pendant 0,101 s suivis de 0,245 s d'arrêt de la stimulation.

La disposition de nos capteurs vis-à-vis du fantôme reste identique à celle présentée dans la Figure 5.1.2. Durant cette expérience, afin de réduire la sélectivité des filtrages appliqués, une période de ligne de base (ou « baseline », correspondant à une période d'enregistrement réalisée sans excitation) a été utilisée pour le traitement des données.

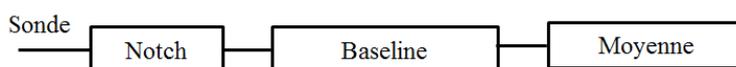


Figure 5.1.7 : Chaîne de traitement mise en place.

Ici, la chaîne de traitement est identique à celle appliquée sur les signaux enregistrés par les SQUIDS. Afin d'illustrer au mieux le comparatif, nous avons choisi de représenter sur une même figure le signal moyenné obtenu avec l'OPM et celui obtenu avec le SQUID le plus proche du vertex (i.e. dont la position est la plus proche de celle de l'OPM de mesure).

La Figure 5.1.8 représente les résultats obtenus sur un enregistrement de 5 minutes.

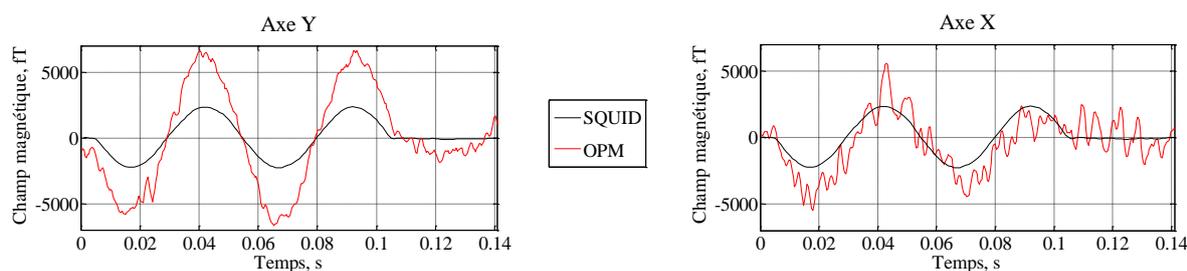


Figure 5.1.8 : Comparatif de signaux obtenus avec un SQUID et un OPM, à partir d'un enregistrement de 5 minutes. Stimulations générées par le dipôle 29, le plus proche du vertex du fantôme. Le même signal provenant du SQUID a servi de référence sur les deux enregistrements réalisés suivant les axes X et Y.

Une compatibilité des résultats en termes de latences peut être observée. Ceci nous permet donc de valider nos enregistrements avec ceux effectués par les capteurs SQUIDS de référence. Dans cette partie, nous avons pris en compte des longueurs d'enregistrement de plus en plus courtes afin de déterminer à partir de quelle durée nous sommes en mesure de distinguer du signal d'intérêt. En guise de référence le signal issu du SQUID, obtenu sur 10 minutes d'enregistrement est utilisé (Figure 5.1.9).

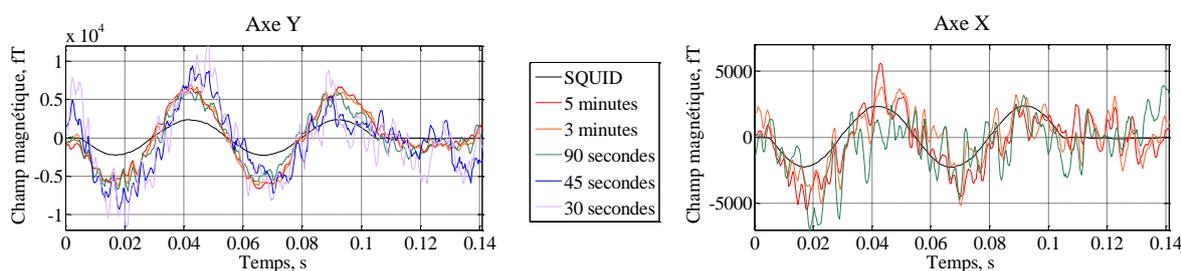


Figure 5.1.9 : Etude de la robustesse du post-traitement. Comparatif de signaux obtenus avec un SQUID et un OPM. Stimulations générées par le dipôle 29, le plus proche du vertex du fantôme.

Si suivant l'axe X, la durée minimale d'enregistrement nécessaire est de l'ordre de 90 secondes, elle est de 30 secondes pour l'axe Y. Ceci s'explique essentiellement par l'orientation du dipôle. Toutefois, ces résultats permettent d'envisager des durées d'acquisitions plus courtes dans le cadre d'une mesure sur un sujet. En effet, une étude des coefficients de corrélation (de Spearman) entre données SQUIDs et OPMs (suivant l'axe Y) révèle que la réduction de la durée d'acquisition de 5 minutes à 30 secondes a eu pour effet une diminution de seulement 20 % de la corrélation (qui est de 0,97 pour un enregistrement de 5 minutes).

5.1.3.1 Bilan des tests menés sur fantôme

A partir des tests réalisés sur fantôme, il a été démontré que notre dispositif était capable de réaliser de manière reproductible des mesures robustes tant sur le plan de la distance que de la durée d'acquisition.

Par ailleurs, les résultats obtenus sont, du point de vue des latences et de la morphologie générale, comparables à ceux issus des mesures SQUIDs. Enfin, la sensibilité du magnétomètre et les outils de post-traitement appliqués, nous permettent d'envisager de réduire le temps d'acquisition à environ 90 secondes.

Suite aux résultats obtenus lors de ces essais sur fantôme, une campagne de mesures MEG sur un sujet sain a été entreprise.

5.2 Mesures MEG chez un sujet sain

Ces essais ont été réalisés à Clinatéc dans le cadre du protocole de recherche clinique MAP_EFNI n° 2013-A00414-411 présenté dans le paragraphe 4.3.1, sur un sujet sain (homme, 46 ans).

La spécificité de cette campagne de mesures réside dans la réalisation de trois séries d'expériences, destinées à tester notre magnétomètre suivant différentes configurations : enregistrement de réponses évoquées auditives, visuelles, et détection d'une modulation de l'activité cérébrale spontanée à l'ouverture des yeux. Si les résultats obtenus avec le fantôme permettent d'envisager un enregistrement effectif des potentiels évoqués, la possibilité de détecter de l'activité cérébrale spontanée reste à démontrer.

Enfin, afin de pouvoir étudier la robustesse de notre dispositif vis-à-vis de son positionnement par rapport au sujet, nous avons choisi de tester deux modalités (l'audition et la vision). Les régions cérébrales impliquées en réponse à ces deux types de stimulations sont différentes, localisée dans la région temporale (latérale) pour la stimulation auditive [16], et dans la région occipitale (postérieure) pour la stimulation visuelle [22], [27].

5.2.1 Déroulement des expériences

Les enregistrements ont été menés simultanément suivant l'axe Y (orienté suivant la normale au scalp) et l'axe X (orienté suivant la tangente au scalp). Toutefois, seul le premier nous a permis d'obtenir des signaux d'intérêt. Aussi, seuls les résultats obtenus suivant l'axe Y seront présentés ici.

5.2.1.1 Réponse évoquée auditive

Durant cette expérience, une stimulation auditive binaurale est émise sous la forme d'un bip de 70 dB toutes les 750 ms, et ce, pendant 100 ms. Chaque session durait en moyenne 8 minutes. Lors des sessions d'enregistrement avec les OPMs, le sujet est allongé sur son flanc droit, et la sonde OPM de mesure est placée dans la région temporale gauche (Figure 5.2.1).

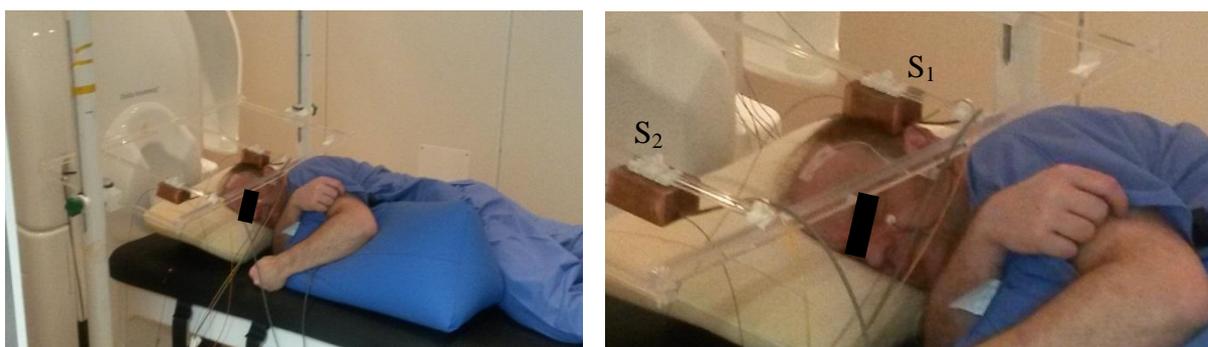


Figure 5.2.1 : Configuration choisie lors des enregistrements de réponses évoquées auditives menés avec les OPMs. Parallèlement aux sessions, des enregistrements ECG ont été réalisés. S_1 et S_2 désignent respectivement les sondes 1 et 2.

Au cours des sessions d'acquisition avec les SQUIDS, le sujet est allongé sur le dos. Du fait du positionnement moins contraignant pour le sujet, nous avons pu envisager des durées d'enregistrement plus longues qu'avec les OPMs.

L'objectif de cette expérience est de déterminer s'il est possible avec des OPMs d'enregistrer une réponse évoquée auditive. Le critère de jugement choisi ici est la détection de l'onde caractéristique située à 100 ms (M100, équivalent magnétique de la N100 connue en EEG). Pour ce faire, une étude comparative des réponses temporelles entre SQUIDS et OPMs a été menée (paragraphe 5.3.2).

5.2.1.2 Réponse évoquée visuelle

L'expérience consiste dans cette partie à placer devant le sujet assis un écran sur lequel sont projetés durant 150 ms et toutes les 1067 ms des stimuli visuels sous la forme d'un flash lumineux central. Dans cette partie, le capteur OPM de mesure est situé dans la région occipitale gauche (Figure 5.2.2). Chaque session dure en moyenne 5 minutes.



Figure 5.2.2 : Configurations choisies lors des enregistrements de réponses évoquées visuelles menés avec les SQUIDS (à gauche) et les OPMs (à droite). Parallèlement aux sessions, des enregistrements ECG et EOG (Electro-oculogramme) ont été réalisés afin de disposer d'outils d'aide à la décision dans le cadre de la sélection des essais.

De manière analogue aux réponses évoquées auditives, il s'agit de déterminer s'il est possible de détecter des réponses évoquées visuelles avec nos capteurs via un comparatif des signaux temporels provenant des SQUIDS et des OPMs (paragraphe 5.3.3).

5.2.1.3 Activité cérébrale spontanée

Toutes les 20 secondes, le sujet entend un bip lui signifiant soit d'ouvrir soit de fermer ses paupières. La position du sujet ainsi que celle des capteurs OPMs est identique à celle présentée au précédent paragraphe (Figure 5.2.2). L'expérience dure en moyenne entre 5 et 7 minutes afin d'éviter tout phénomène de fatigue du sujet.

L'objectif de cet essai est de déterminer s'il est possible d'observer avec les OPMs une atténuation du rythme compris entre 8 et 10 Hz lors de l'ouverture des yeux. Pour ce faire, une analyse temps-fréquence des signaux issus des OPMs a été menée (paragraphe 5.3.1). Il convient de noter qu'en parallèle des acquisitions, des mesures EOG (Electro-oculogramme) ont été réalisées, nous permettant par la suite de déterminer, pour un essai considéré, la condition dans laquelle nous nous trouvons.

5.2.2 Outils de traitement du signal

Afin de faciliter les étapes de traitement (réalisées a posteriori des enregistrements), le logiciel Brainstorm [103] a été utilisé au cours des étapes de post-traitement des données. Dans les paragraphes qui suivent, nous spécifierons à chaque fois à quel moment ce logiciel est utilisé. Sauf mention contraire, le bloc de pré-traitement des données OPMs a été appliqué à partir de scripts Matlab[®].

Il convient de préciser que dans des conditions cliniques, l'environnement magnétique est moins stable qu'au laboratoire. Aussi, nous avons été amenés à adapter les méthodes de traitements des données aux conditions opératoires, en particulier dans le cas des tests de détection de réponse évoquées visuels et de l'activité cérébrale spontanée.

5.2.2.1 Activité cérébrale spontanée, analyse temps-fréquence des données issues des OPMs

Dans le cas de l'utilisation de capteurs OPMs, nous avons appliqué deux catégories de chaînes de traitement (Figure 5.2.3 et Figure 5.2.4). La démarche entreprise ici avait pour objectif de déterminer si l'ICA pouvait améliorer significativement les résultats obtenus.

Le bloc de pré-filtrage se décompose en deux sous-blocs :

- un filtrage passe-bande [3 ; 15] Hz²², de type Tchebychev d'ordre 3 avec une atténuation de 15 dB à gauche de la bande d'intérêt et de 9 dB à droite de celle-ci ;
- un banc de filtres Notch destinés à retirer les fréquences parasites, notamment liés aux perturbations liées au 50 Hz et aux harmoniques associées.

Afin de mettre en exergue l'activité spontanée, les moyennes ont été calculées à partir des analyses temps-fréquence issues d'une décomposition en ondelettes de Morlet, réalisée entre 3 et 11 Hz, avec une fréquence centrale de 2 Hz. Dans les figures qui suivent, « YO-YF » désigne la condition suivant laquelle après 20 secondes les yeux ouverts, le sujet ferme ses paupières tandis que « YF-YO » désigne la condition opposée. Enfin, une normalisation par l'application du Z-score²³ a été réalisée afin de pouvoir observer la différence d'activation apparaissant à $t = 0$ s.

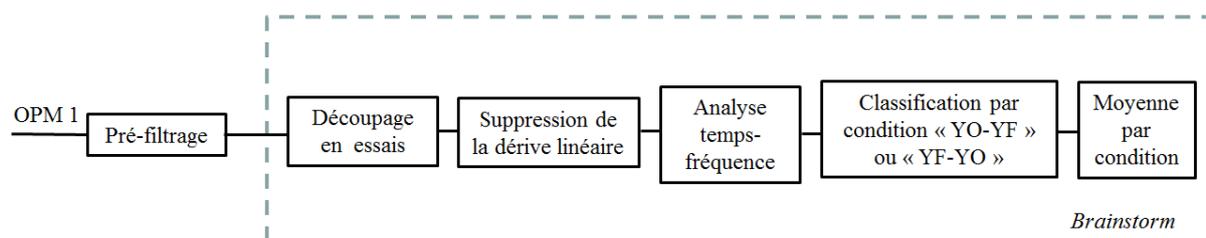


Figure 5.2.3 : Première chaîne de traitement testée dans le cas de l'étude de l'activité cérébrale spontanée, via l'utilisation d'OPMs. Après l'étape de classification, une sélection des essais est réalisée par examen visuel, avant de procéder à la moyenne.

²² La bande passante a été déterminée de sorte de pouvoir observer les oscillations comprises entre 8 et 11 Hz.

²³ Ceci consiste à réaliser l'opération $\frac{P(t,f) - P_{baseline}(f)}{\sigma_{baseline}(f)}$ où $P_{baseline}$ désigne la puissance moyenne calculée à la fréquence f sur toute la durée de la baseline et $\sigma_{baseline}$ désigne la variance calculée à la fréquence f durant la durée de la baseline [25].

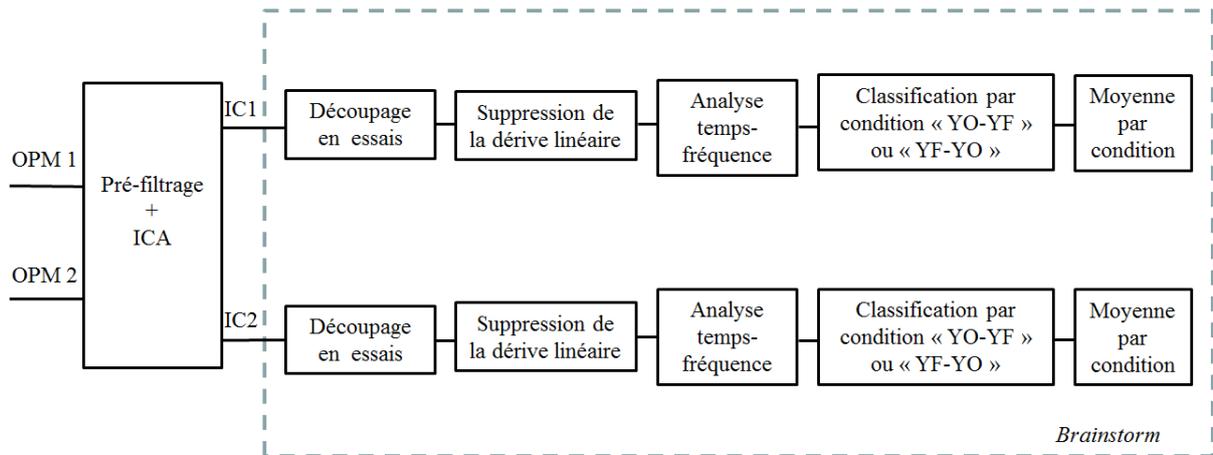


Figure 5.2.4 : Seconde chaîne de traitement testée dans le cas de l'étude de l'activité cérébrale spontanée, via l'utilisation d'OPMs. Après l'étape de classification, une sélection des essais est réalisée par examen visuel, avant de procéder à la moyenne.

5.2.2.2 Potentiels évoqués, analyse temporelle

Traitement des données issues des OPMs

Pour chaque essai, 300 ms de baseline ont été prises en compte suivies de 300 ms de temps de réponse. Parallèlement, pour chaque session et de manière analogue au paragraphe 5.2.2.1, nous avons appliqué deux catégories de chaînes de traitement (Figure 5.2.5 et Figure 5.2.6). Pour ce faire, et étant donné les conditions opératoires, nous avons choisi d'appliquer un bloc de pré-filtrage se décomposant en deux sous-parties :

- un filtrage passe-bande [0,045 ; 45] Hz de type Tchebychev d'ordre 3 avec une atténuation de 15 dB à gauche de la bande d'intérêt et de 9 dB à droite de celle-ci²⁴ ;
- un banc de filtres Notch destinés à retirer les fréquences parasites, notamment liés aux perturbations liées au 50 Hz et aux harmoniques associées.

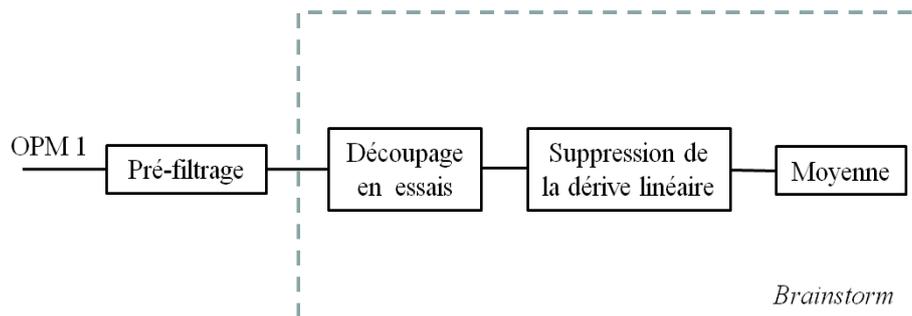


Figure 5.2.5 : Première chaîne de traitement testée dans le cas de potentiels évoqués, appliquée sur l'ensemble des sessions. Après l'application de la suppression de la dérive linéaire, une sélection des essais est réalisée par examen visuel, avant de procéder à la moyenne.

²⁴ A noter que nous avons appliqué la fonction `filtfilt` de Matlab[®] afin de pouvoir s'affranchir de tout phénomène de rotation de phase. Les fréquences limites de la bande passante restent éloignées des fréquences d'intérêt, afin de prévenir tout risque de distorsion du signal.

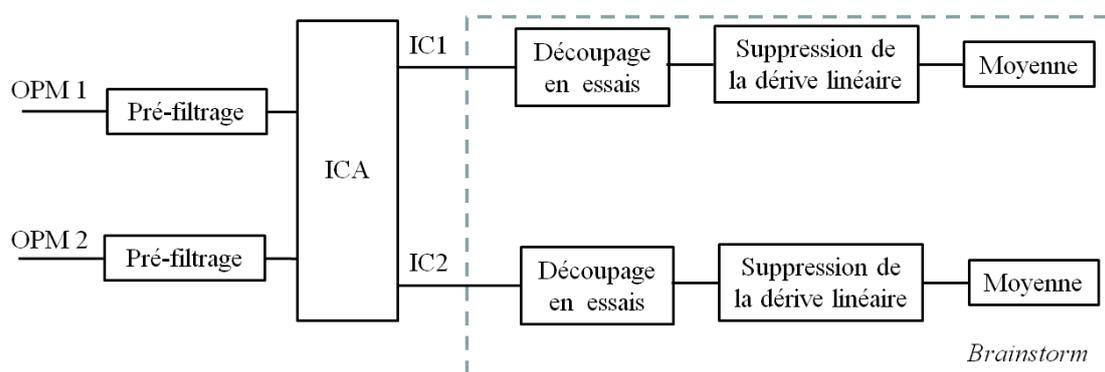


Figure 5.2.6 : Seconde chaîne de traitement testée dans le cas de potentiels évoqués, appliquée sur l'ensemble des sessions. Après l'application de la suppression de la dérive linéaire, une sélection des essais est réalisée par examen visuel, avant de procéder à la moyenne.

Une fois l'ensemble des sessions traitées, et dans l'objectif d'augmenter le rapport signal à bruit, une moyenne globale calée sur le temps d'occurrence du stimulus délivré au sujet a été calculée sur l'ensemble du jeu de données.

Traitement des données issues des SQUIDS

La chaîne de traitement des données SQUIDS mise en place est présentée dans la Figure 5.2.7. La première étape du traitement consiste à appliquer le Signal Space Separation (SSS). Il s'agit d'un outil développé dans [104] par S. Taulu ayant pour objectif de séparer les artefacts du signal d'intérêt. Pour ce faire, cette méthode exploite l'hypothèse de redondance de l'information enregistrée sur l'ensemble des capteurs. Deux bases linéairement indépendantes sont créées : l'une contenant les sources d'artefacts, i.e. situées à l'extérieur du réseau de capteurs, notée \mathbf{B}_1 et l'autre contenant les sources de signaux biomagnétiques, i.e. situées à l'intérieur du réseau de capteurs, notée \mathbf{B}_2 . Ainsi, à tout champ magnétique mesuré est associé une décomposition (unique) en vecteurs des bases \mathbf{B}_1 et \mathbf{B}_2 . Le signal biomagnétique d'intérêt correspond à la reconstruction du signal en ne tenant compte que de la décomposition suivant la base \mathbf{B}_2 .

L'utilisation du SSS implique par conséquent que l'ensemble des informations enregistrées sur les 306 capteurs soit pris en compte dans la reconstruction du signal. Ceci est d'autant plus important qu'il souligne le fait que nous ne pouvons pas détecter des signaux parfaitement identiques entre OPMs et SQUIDS puisque nous ne disposons que de deux OPMs à ce stade des recherches, réduisant de fait la quantité d'informations disponibles.

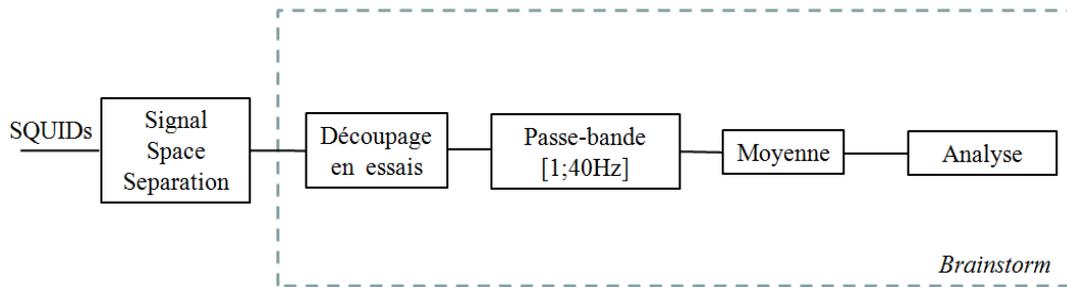


Figure 5.2.7 : Chaîne de traitement appliquée dans le cadre des potentiels évoqués sur les signaux provenant des SQUIDs. A titre indicatif, le Signal Space Separation (SSS) est appliqué à partir d'un outil de traitement développé par Elekta®. Après l'application du filtre passe-bande, une sélection des essais est réalisée par examen visuel, avant de procéder à la moyenne.

Suite à la description de la méthode employée, le paragraphe qui suit présente les résultats obtenus à l'issue des tests MEG menés sur un sujet sain.

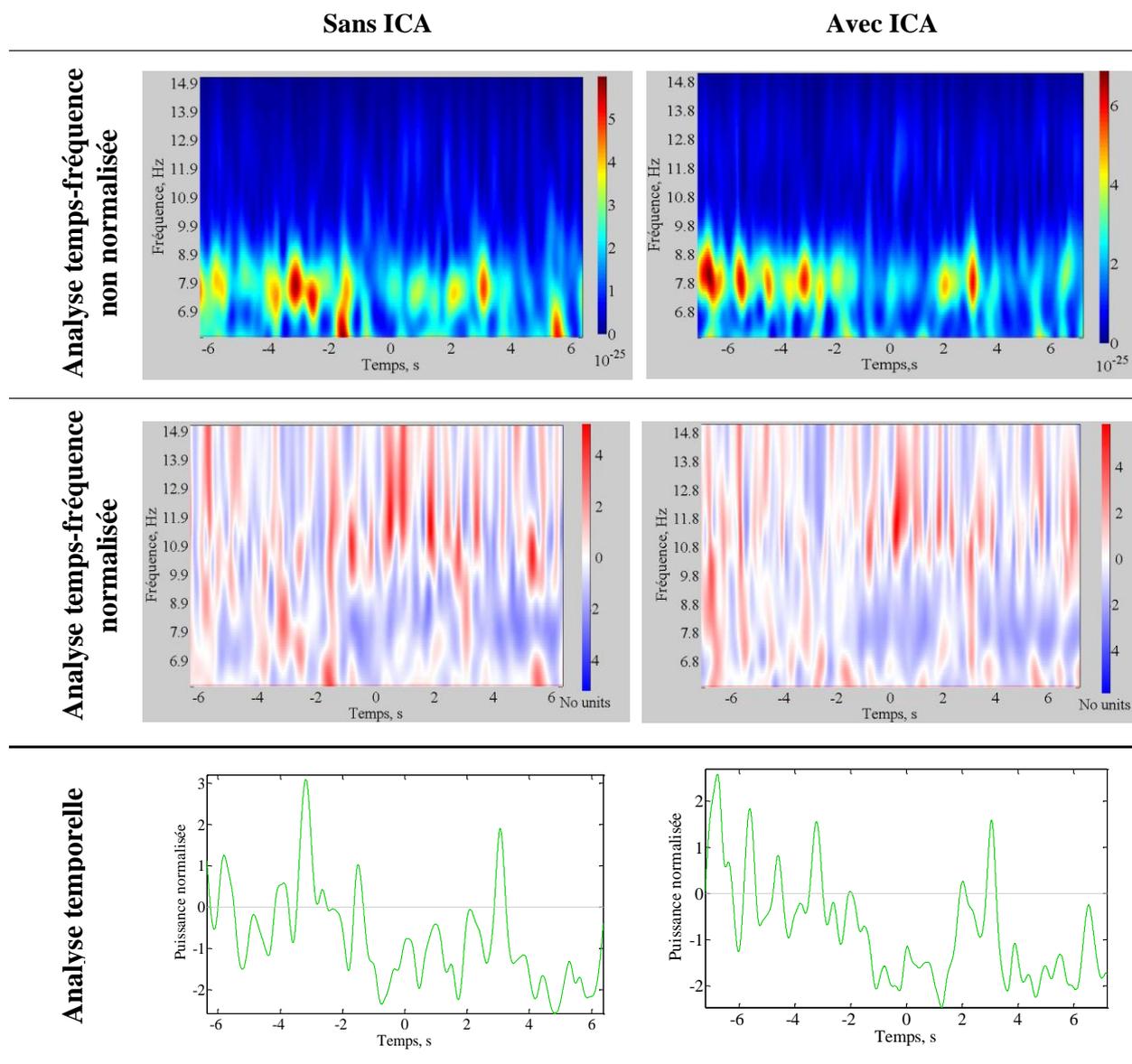
5.3 Résultats

5.3.1 Activité cérébrale spontanée mesurée avec les OPMs

Afin de mieux visualiser la modulation du rythme compris entre 8 et 10 Hz, dans chaque configuration, l'analyse temps-fréquence entre 6 et 15 Hz (avec un pas de 0,1 Hz), avant (expression de la puissance du signal, en T^2) et après normalisation via le Z-score, est mise en parallèle avec l'évolution temporelle mesurée à 8,1 Hz. L'instant $t = 0$ s correspond au moment où le sujet ouvre les yeux.

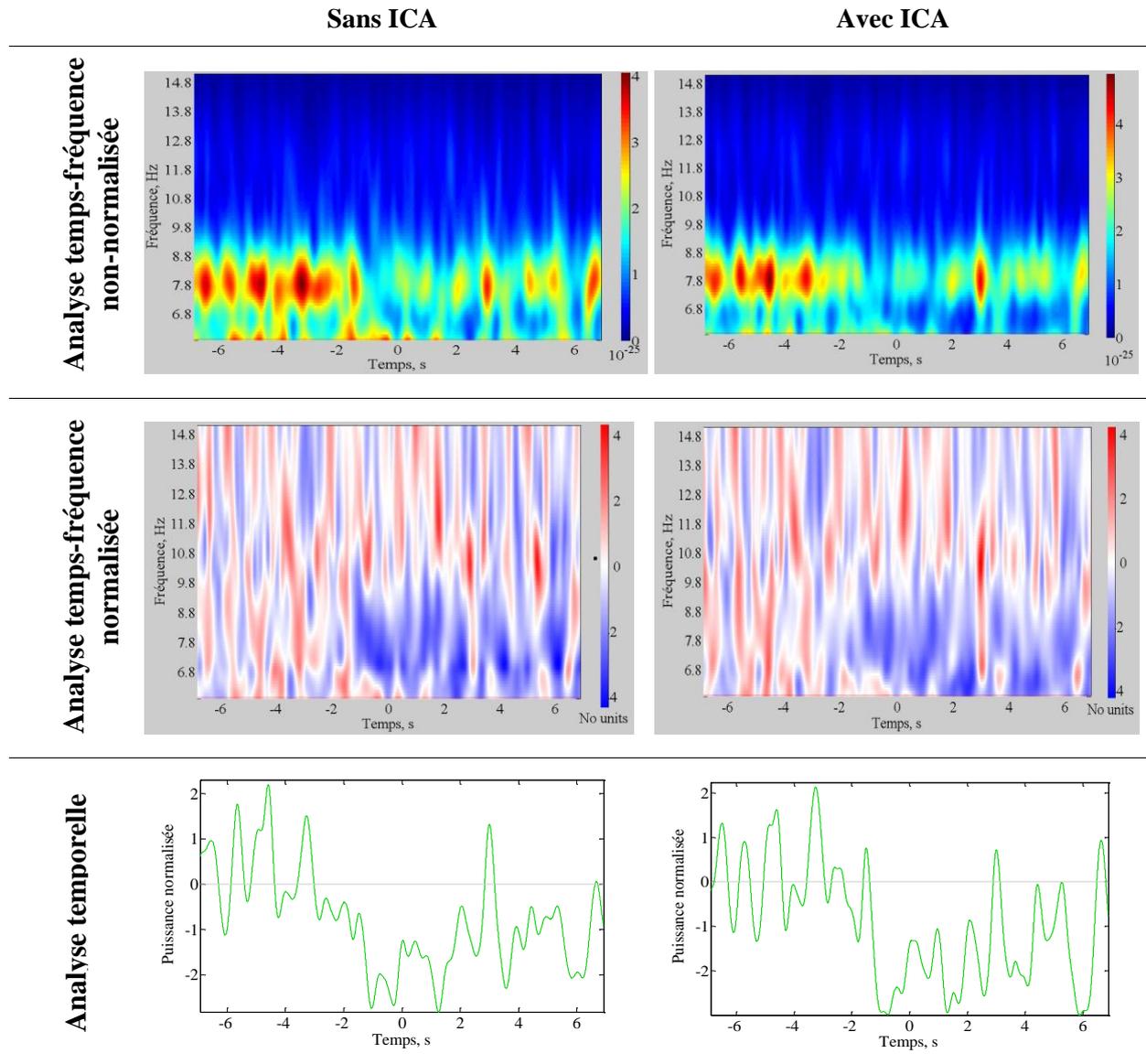
Dans cette partie, les données obtenues à partir d'une session ainsi que celles issues de la moyenne calculée sur l'ensemble des sessions sont présentées respectivement dans le Tableau 5.3.1 et le Tableau 5.3.2.

Tableau 5.3.1 : Moyenne des données temps-fréquence réalisée sur une session (soit 6 ouvertures de paupières ici), condition « yeux fermés→yeux ouverts ». A gauche figure le résultat issu de la chaîne de traitement présentée dans la Figure 5.2.3 et à droite le résultat obtenu à partir de celle de la Figure 5.2.4.



Chapitre 5, Preuve de concept en imagerie MEG

Tableau 5.3.2 : Moyenne des données temps-fréquence réalisée sur l'ensemble des sessions (soit 17 ouvertures de paupières ici), condition « yeux fermés → yeux ouverts ». A gauche figure le résultat issu de la chaîne de traitement présentée dans la Figure 5.2.3 et à droite le résultat obtenu à partir de celle de la Figure 5.2.4.



Qu'il s'agisse d'une moyenne calculée à partir d'une ou de l'ensemble des sessions, nous pouvons constater une diminution de l'activité lorsque le sujet ouvre les yeux, à partir de $t = 0$ s, se manifestant par une réduction de la puissance du signal entre 8 et 10 Hz. L'application de l'algorithme ICA (correspondant à la chaîne de mesure présentée dans la Figure 5.2.4) permet de mieux observer cette modulation.

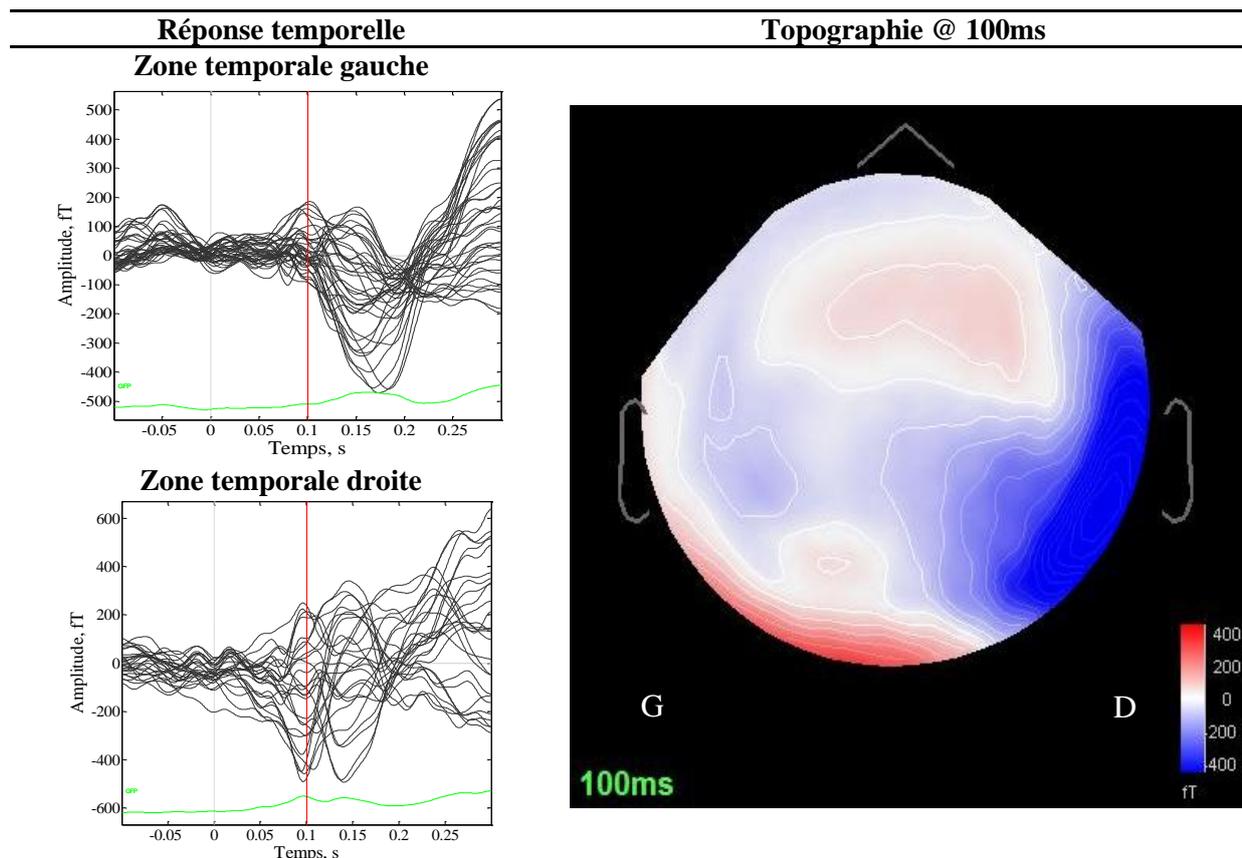
A l'issue de cette partie dédiée à l'activité cérébrale spontanée, une modulation effective du rythme compris entre 8 et 10 Hz mesurée avec l'OPM au moment de l'ouverture des paupières, est clairement mise en évidence, en particulier dans le cas des moyennes réalisées sur plusieurs sessions. Cette modulation est susceptible de correspondre à celle du rythme alpha, sensible à l'ouverture et à la fermeture des yeux.

5.3.2 Réponses évoquées auditives

5.3.2.1 Réponses évoquées auditives mesurées avec les SQUIDs

Le Tableau 5.3.3 rassemble les principaux résultats obtenus avec les SQUIDs dans le cadre de la détection de réponses évoquées auditives.

Tableau 5.3.3 : Réponses obtenues sur une session. Moyenne réalisée sur 328 essais à partir des données SQUIDs situés dans la région temporale.



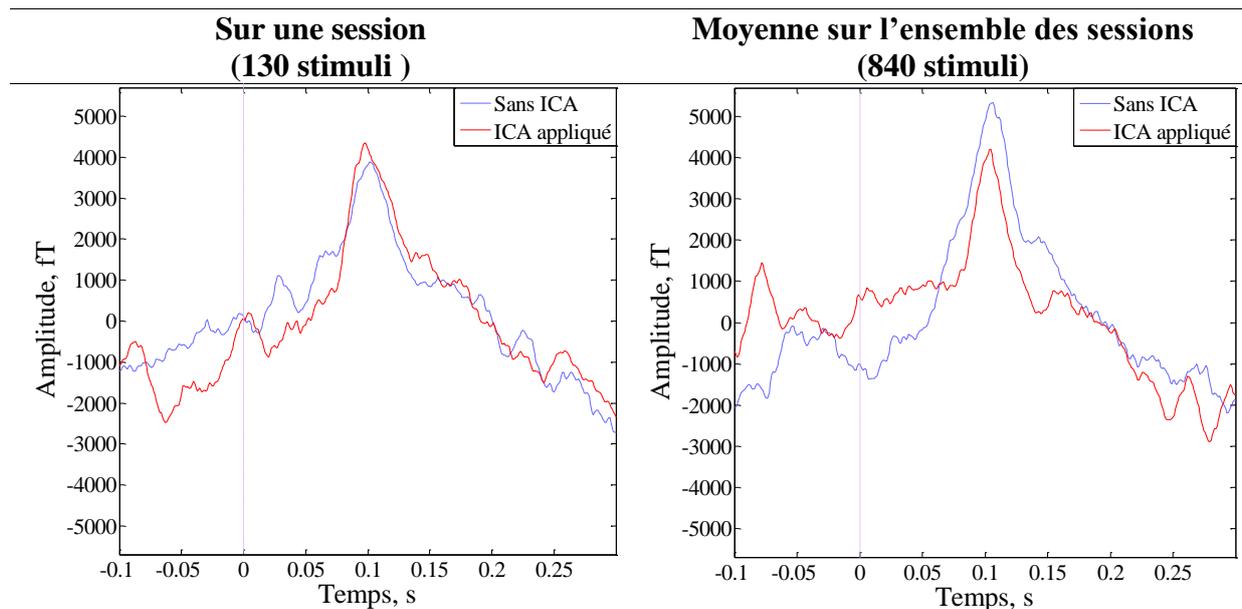
Les enregistrements SQUIDs réalisés dans le cadre des réponses évoquées auditives montrent de meilleurs résultats dans la zone temporelle droite que gauche. En effet, nous pouvons constater la présence plus claire d'une oscillation vers 100 ms dans la réponse temporelle couplée à une activation de la zone à cet instant, observable sur la topographie obtenue. L'hypothèse de défaillance de capteurs étant écartée, deux éléments peuvent l'expliquer :

- le positionnement des écouteurs mousse Etymotic® dans les conduits auditif du sujet ;
- une différence de perception auditive du sujet entre l'oreille gauche et droite.

5.3.2.2 Réponses évoquées auditives mesurées avec les OPMs

Disposant à présent de mesures de références dans le cadre des réponses évoquées auditives, nous pouvons les comparer aux résultats obtenus avec les capteurs OPMs, présentés dans le Tableau 5.3.4.

Tableau 5.3.4 : Résultats obtenus avec les OPMs, cas des réponses évoquées auditives. La courbe bleue correspond au signal moyenné obtenu en sortie de la chaîne de traitement présentée dans la Figure 5.2.5 et la courbe rouge en sortie de celle présentée dans la Figure 5.2.6.



La présence d'un pic situé à 100 ms, correspondant à l'onde M100, peut être observée sur les enregistrements OPMs. Conformément à ce qui est attendu, cette onde, détectable avec un nombre réduit de stimuli sur une seule session, voit sa résolution augmenter avec le nombre d'essais. Enfin, il semble que l'utilisation de l'ICA nous permette de mieux observer l'onde M100, en réduisant notamment les oscillations parasites en ligne de base.

5.3.2.3 Bilan des essais relatifs aux réponses évoquées auditives

A l'issue de cette série d'expériences dédiée aux réponses évoquées auditives, il peut être établi que nos capteurs OPMs sont bien en mesure de détecter du signal d'intérêt avec des latences conformes à la physiologie et identiques à celles obtenues avec les SQUIDS. Par ailleurs, le nombre d'essais pris en compte dans la moyenne calculée est similaire à celui des capteurs supraconducteurs. Ceci permet d'envisager des durées d'acquisitions identiques à celles des SQUIDS. En guise de bilan, la Figure 5.3.1 représente un comparatif des réponses temporelles obtenues avec les deux catégories de capteurs. Dans le cas des SQUIDS, l'onde M100 apparaît 101,6 ms après la présentation du stimulus. Les latences sont respectivement de 97,7 ms et 102,5 ms suivant qu'une ou toutes les sessions sont prises en compte dans le calcul de la moyenne des signaux issus des OPMs.

Ainsi, l'écart de latence de l'onde M100 est inférieur à 4 % entre les signaux détectés par les OPMs et ceux issus des SQUIDS, démontrant bien que le signal d'intérêt est obtenu avec des latences similaires. Afin de confirmer analytiquement ce point, un t-test apparié a été mené

sur les latences de survenue de l'onde M100 entre les époques OPMs et SQUIDs. Aucune différence statistique significative n'a été observée ($p = 0,39$).

Pour terminer, un dernier critère pouvant permettre d'apprécier la ressemblance entre les signaux issus des OPMs et SQUIDs est la corrélation de Spearman. Ainsi, la moyenne obtenue à partir de l'ensemble des sessions avec les OPMs présente un taux de similitude de 0,73 avec le signal provenant du SQUID sélectionné dans la Figure 5.3.1. Ceci démontre la détection effective de réponses évoquées auditives par les capteurs OPMs, comparativement aux signaux enregistrés avec les SQUIDs.

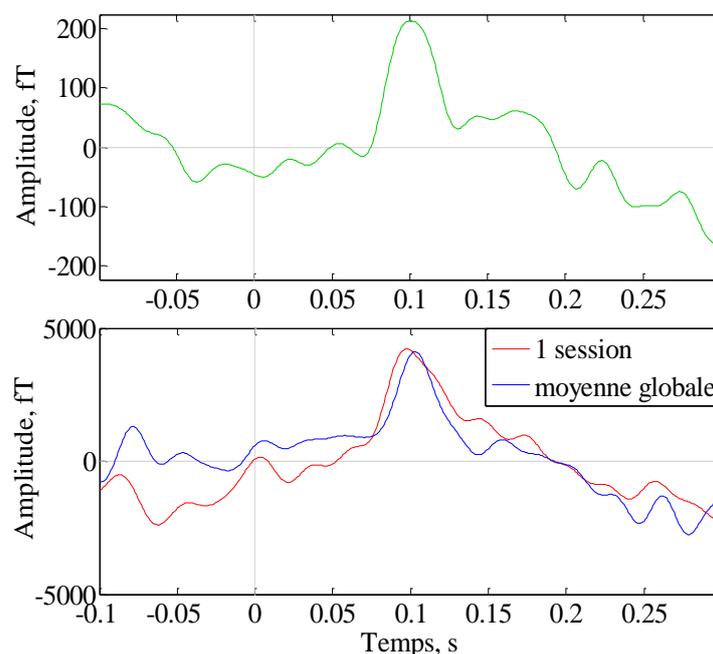


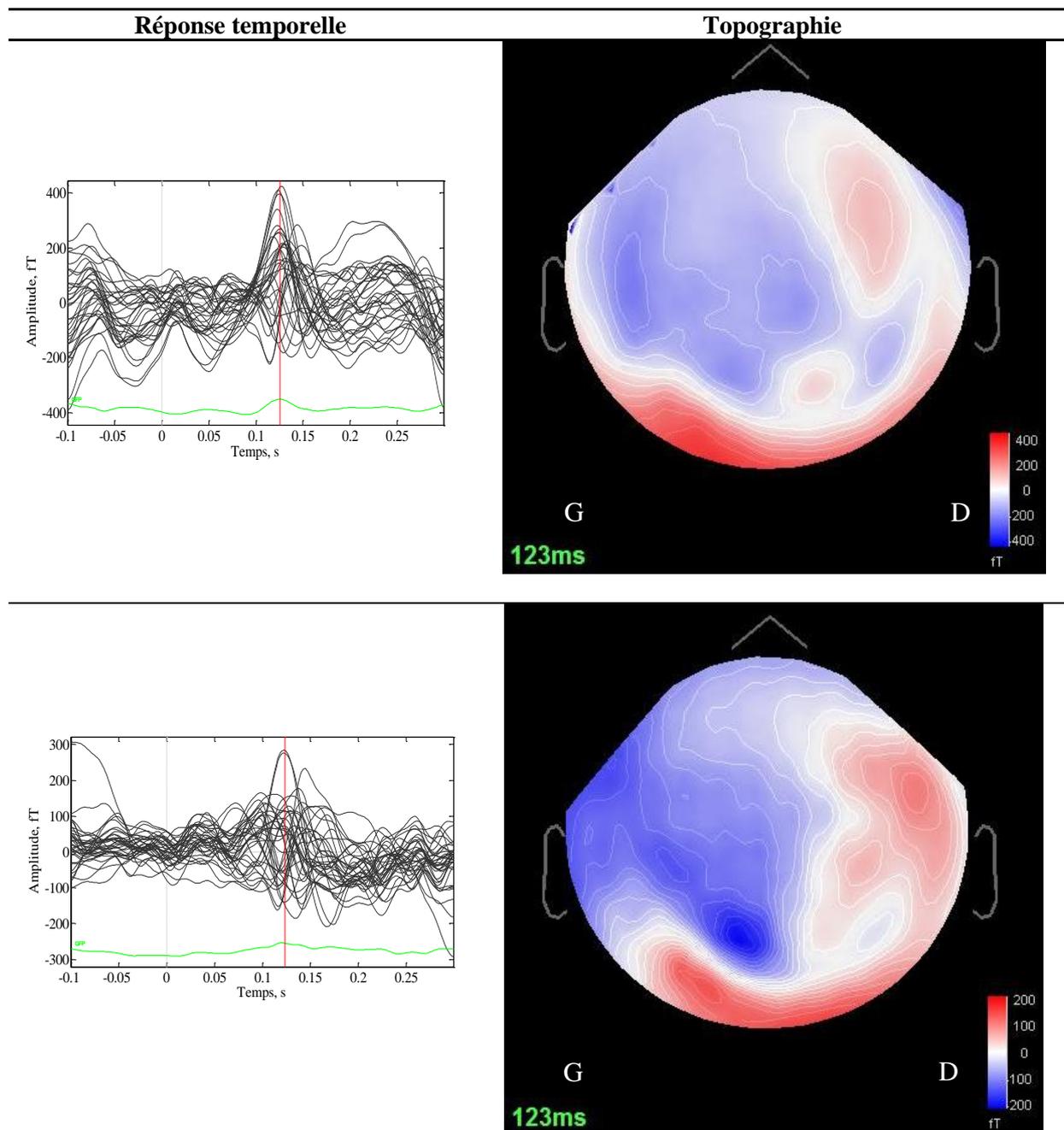
Figure 5.3.1 : Comparatifs des réponses évoquées auditives. En haut, le signal obtenu à partir d'un SQUID situé dans la région temporelle droite. La moyenne a été obtenue à partir de 328 segments. En bas, les signaux issus des OPMs, après traitement via l'ICA. En rouge, moyenne calculée à partir de 141 segments (1 session prise en compte), en bleu, moyenne calculée à partir de 867 segments (ensemble des sessions prises en compte).

5.3.3 Réponses évoquées visuelles

5.3.3.1 Réponses évoquées visuelles mesurées avec les SQUIDs

Le Tableau 5.3.5 rassemble les principaux résultats obtenus avec les SQUIDs dans le cadre de la détection de réponses évoquées visuelles. Les deux sessions ayant été menées à un jour d'intervalle, la moyenne sur les deux sessions n'a pas été calculée.

Tableau 5.3.5 : Réponses obtenues sur deux sessions distinctes à partir des données SQUIDs situés dans la région occipitale gauche. En haut, 123 essais ont été pris en compte, et en bas, 194 essais.

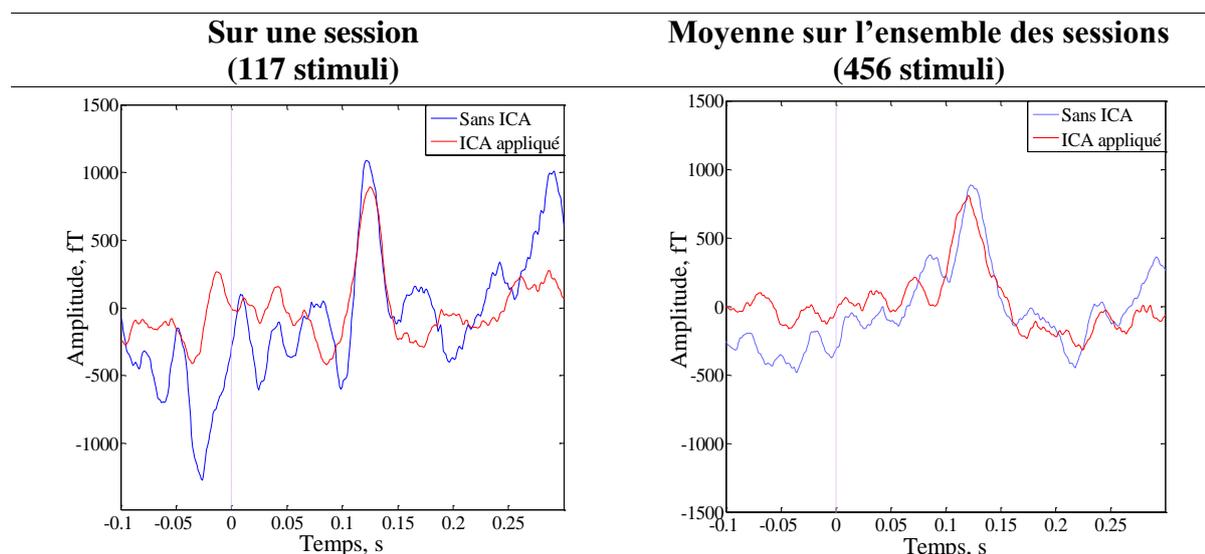


Les capteurs situés dans la région occipitale gauche montrent une activation vers 123 ms, se traduisant par la présence d'une onde sur les enregistrements temporels à cet instant. Le paragraphe qui suit présente les résultats obtenus avec les OPMs.

5.3.3.2 Réponses évoquées visuelles mesurées avec les OPMs

Le Tableau 5.3.6 rassemble les principaux résultats obtenus avec les OPMs dans le cadre de mesures de réponses évoquées visuelles.

Tableau 5.3.6 : Résultats obtenus avec les OPMs, cas des réponses évoquées visuelles. La courbe bleue correspond au signal moyenné obtenue en sortie de la chaîne de traitement présentée dans la Figure 5.2.5 et la courbe rouge en sortie de celle présentée dans la Figure 5.2.6.



Les signaux enregistrés avec les OPMs présentent une onde située vers 125 ms, similaire à celle obtenue avec les SQUIDS. De manière analogue aux réponses évoquées auditives, l'ICA permet de réduire les oscillations parasites en ligne de base. Pour autant, l'augmentation du nombre d'essais pris en compte ne permet pas d'améliorer significativement la résolution de l'onde. Ceci s'explique vraisemblablement par le fait que d'une session à l'autre, le niveau de bruit magnétique environnemental pouvait considérablement varier, du fait de la présence par intermittence de perturbations lors de nos enregistrements.

5.3.3.3 Bilan des essais relatifs aux réponses évoquées visuelles

A l'issue de cette série d'expériences dédiée aux réponses évoquées visuelles, la présence d'une onde comprise vers 125 ms après la présentation du stimulus, a pu être mise en évidence avec les capteurs OPMs. Ce résultat a été inter-validé avec les enregistrements menés avec les capteurs de référence SQUIDS. De plus, la topographie observée avec les SQUIDS montre que la zone active correspond effectivement à la position de l'OPM de mesure. Enfin, sur une session, des réponses similaires entre SQUIDS et OPMs sont mises en évidence avec un nombre similaire d'essais pris en compte. L'ensemble de ces résultats démontre que nos capteurs OPMs ont une sensibilité suffisante pour enregistrer des activités évoquées en MEG. De plus, ils ne requièrent aucune modification des conditions opératoires habituelles en MEG. En guise de bilan, la Figure 5.3.2 représente un comparatif des réponses temporelles obtenues avec les deux catégories de capteurs. Dans le cas des SQUIDS, l'onde M100 apparaît 124,6 ms après la présentation du stimulus. Les latences sont respectivement de 126 ms et 119,1 ms lorsqu'une ou toutes les sessions sont prises en compte dans le cas des OPMs. Ainsi, l'écart d'apparition de l'onde M100 est inférieur à 5 % entre les signaux détectés par les OPMs ceux issus des SQUIDS, démontrant bien que du signal d'intérêt est obtenu avec des latences

similaires. L'ensemble des résultats démontre la détection effective de réponses évoquées visuelles par les capteurs OPMs comparativement aux SQUIDS. Cependant, il convient de noter une réduction de la corrélation entre données OPMs et SQUIDS avec l'augmentation du nombre de sessions prises en compte. Ce résultat inattendu témoigne de la variabilité du champ magnétique environnant observée au cours de l'acquisition des données MEG.

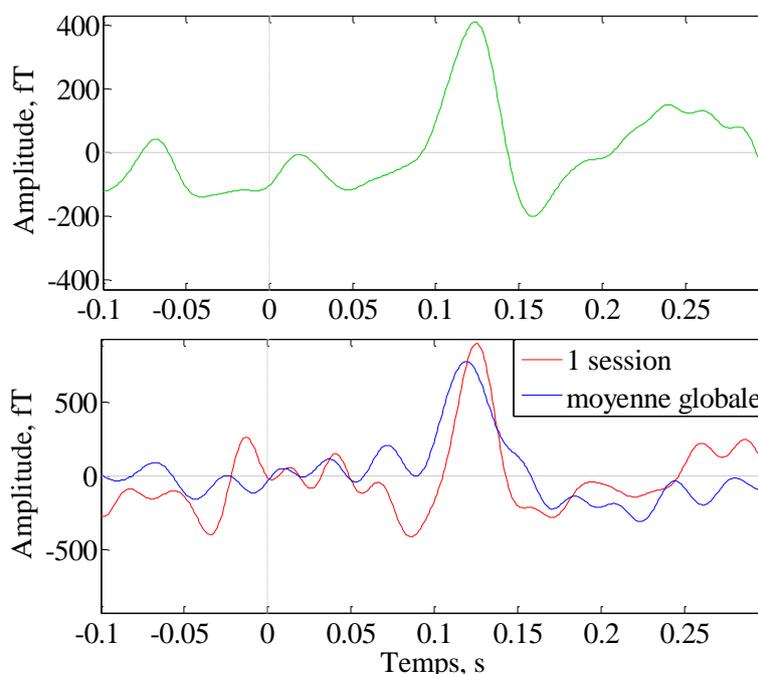


Figure 5.3.2 : Comparatifs des réponses évoquées visuelles. En haut, le signal obtenu à partir d'un SQUID situé dans la région occipitale gauche. La moyenne a été obtenue à partir de 123 segments. En bas, les signaux issus des OPMs, après traitement via l'ICA. En rouge, moyenne calculée à partir de 108 segments (1 session prise en compte), en bleu, moyenne calculée à partir de 473 segments (ensemble des sessions prises en compte).

Si jusqu'à présent, seules la morphologie et les latences ont été prises en compte dans la comparaison des signaux issus des SQUIDS et OPMs, il est intéressant d'étudier les écarts d'amplitudes de champs mesurés et d'en déterminer l'origine.

5.3.4 Influence de la distance capteur-source

Suite aux comparaisons basées sur les latences, un autre paramètre a été étudié ici, à savoir l'amplitude des signaux.

Pour ce faire, nous avons choisi de transposer notre cas au modèle d'un courant cortical décrit dans [16]. Le scalp est considéré ici comme étant localement planaire et le dipôle de courant est supposé être orienté parallèlement au plan. Cette dernière hypothèse se justifie par le fait que seule la composante tangentielle des courants contribue au champ magnétique mesuré dans le cadre d'un conducteur de géométrie sphérique. La composante du champ magnétique, normale au plan, B_Y s'écrit alors (cf. la relation (35) de [16]) :

$$B_Y = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\mathbf{Q} \wedge (\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q) \cdot \mathbf{e}_Y}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q|^3}$$

avec :

- \mathbf{Q} , le dipôle de courant
- \mathbf{r} , la position du capteur
- \mathbf{r}_Q la position du dipôle de courant
- \mathbf{e}_Y , le vecteur unitaire, normal au plan considéré
- μ_0 , la perméabilité du vide

Afin de simplifier la relation, nous pouvons supposer que \mathbf{Q} et $(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q)$ sont orthogonaux entre eux et que le capteur SQUID le plus proche de l'OPM de mesure se situe exactement au-dessus de celui-ci (Figure 5.3.3).

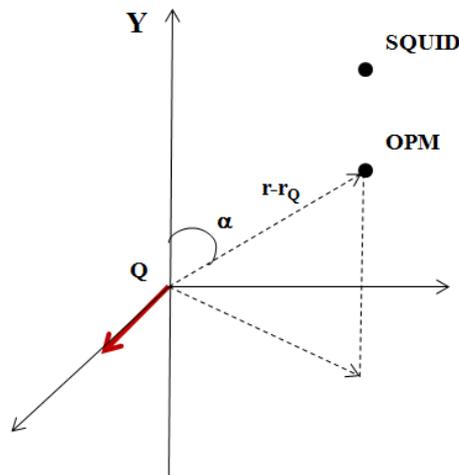


Figure 5.3.3 : Représentation schématique de la disposition des capteurs vis-à-vis du dipôle de courant.

Nous obtenons alors :

$$B_Y = \frac{\mu_0 |Q| \sin(\alpha)}{4\pi |\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q|^2} \quad (5.3.1)$$

avec :

- α , l'angle formé par le vecteur \mathbf{e}_Y et $(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q)$
- $|\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q|$ vaut : 2,5 cm dans le cas des OPMs²⁵ et 6 cm dans le cas des SQUIDs
- la distance séparant la projection du capteur sur le plan et le dipôle est fixée à 1 cm (i.e. la résolution spatiale du capteur)

Ne disposant de valeurs de $|Q|$ que pour les potentiels évoqués [105], nous avons été en mesure d'estimer les champs magnétiques mesurés uniquement dans le cadre des réponses évoquées auditives et des réponses évoquées visuelles. Par ailleurs, les données $|Q|$ recueillies présentent une grande variabilité physiologique au cours du temps, et d'un sujet à l'autre. Aussi les valeurs calculées ne donnent qu'une indication des ordres de grandeurs à atteindre.

Tableau 5.3.7 : Estimation des champs magnétiques, issue de la relation (5.3.1).

	$ Q $, nA.m	OPM, fT	SQUID, fT
Réponse évoquée auditive	60	3450	250
Réponse évoquée visuelle	20	1150	80

Tableau 5.3.8 : Ordre de grandeur de champs magnétiques effectivement mesurés.

	OPM, fT	SQUID, fT
Réponse évoquée auditive @ M100	4000	300
Réponse évoquée visuelle @ M125	1200	390

Dans le cas des réponses évoquées auditives, une bonne corrélation entre les valeurs de champ estimés et mesurés est observée. Il convient de noter que le rapport entre les amplitudes OPMs et SQUIDs de l'ordre de 10. Ceci s'explique par la réduction de la distance séparant le capteur de la source.

En revanche, dans le cas des réponses évoquées visuelles, si les champs mesurés par les OPMs correspondent bien aux données estimées, nous constatons un écart non négligeable entre les données SQUIDs mesurées et estimées. Ceci peut notamment s'expliquer par une fluctuation de la stabilité de l'environnement magnétique induisant de fortes variations d'amplitudes du fait de la grande sensibilité des SQUIDs vis-à-vis de perturbations.

²⁵ En effet, on considère ici que le capteur OPM est situé à moins de 5 mm du scalp soit environ 2,5 cm du cerveau.

5.4 Bilan de la campagne de tests MEG

Nous avons pu montrer aux travers de trois expériences, qu'il était possible de détecter des réponses évoquées suivant deux modalités (auditive et visuelle) ainsi que de l'activité cérébrale spontanée. Mieux, le nombre d'essais requis pour la détection des signaux cérébraux dans le cadre de l'utilisation des OPMs permet d'envisager des temps d'acquisitions similaires à ceux appliqués avec des SQUIDs voire même inférieurs à ceux utilisés avec certains SERFs [65]. Par ailleurs, l'application de l'algorithme ICA améliore la résolution des résultats obtenus avec les OPMs constituant ainsi un outil de choix dans le traitement des données. Parallèlement à cela, les amplitudes de champs mesurés par les OPMs sont de l'ordre de 10 fois supérieures à celles mesurées par les SQUIDs. Ceci s'explique par la réduction d'un facteur supérieur à 2 de la distance séparant le capteur de la source. Ces dernières données valident le fait qu'une réduction de la distance source-capteur permet de compenser une éventuelle dégradation de la sensibilité du capteur. A terme, ceci suggère de pouvoir enregistrer plus facilement des activités cérébrales d'origine plus profondes et de fait, plus distantes du capteur avec la technologie OPM.

L'ensemble des données obtenues avec un sujet sain démontrent ainsi qu'il est possible de réaliser des mesures MEG avec des capteurs OPM à ^4He , et ce, à température ambiante et de manière reproductible. Ces essais constituent véritablement une première preuve de concept dans un environnement clinique de notre dispositif.

Conclusion

Développer un magnétomètre à pompage optique à ^4He dédié à des applications médicales telles que la MCG ou la MEG nécessite un travail pluridisciplinaire mêlant des approches techniques (en électronique, optique, physique) et cliniques. Tout l'enjeu consiste à tenir compte à la fois des contraintes fixées par les caractéristiques des signaux physiologiques à détecter (signaux de très faibles amplitudes nécessitant des capteurs ultrasensibles au plus proche de la peau) mais aussi de celles dictées par l'utilisation en environnement clinique du dispositif (robustesse, opérabilité, maniabilité, CEM...).

Le point de départ de la thèse a consisté à optimiser les performances d'un prototype existant, basé sur les résonances paramétriques de l'hélium 4. En dépit d'une sensibilité de l'ordre de la centaine de fT/VHz obtenue sans asservissement en champ nul effectif, il a fallu entreprendre une miniaturisation du dispositif. Dans l'objectif de trouver un compromis entre miniaturisation et sensibilité, deux catégories de sondes, munies respectivement de cellules de dimensions 5 mm x 5 mm et 1 cm x 1 cm, ont été conçues, caractérisées et optimisées en parallèle. Afin d'éliminer le bruit de mode commun, une architecture différentielle a été envisagée et mise en place. Les tests précliniques menés sur primates ont été décisifs dans le développement de notre prototype. En effet, les perturbations CEM engendrées par notre dispositif durant les essais nous ont conduits à reprendre en profondeur le système de décharge HF ainsi que le conditionnement afin de pouvoir rendre notre dispositif opérationnel en environnement clinique. Ainsi, l'intégration de la sonde sur un support en PCB a permis d'améliorer la robustesse du dispositif tout en minimisant la distance séparant la cellule de la peau (inférieure à 5 mm). Présentant une meilleure sensibilité ainsi qu'une meilleure opérabilité en environnement clinique, deux sondes munies de cellules 1 cm x 1 cm ont été choisies lors des tests qui ont suivi.

Les premières campagnes de caractérisation menées en laboratoire puis en environnement préclinique sur primate à Clinatéc nous ont conduits à analyser l'origine des perturbations rencontrées. Deux catégories de sources de bruit ont émergé : celles propres à l'environnement clinique (dont la principale est la ventilation) et celles intrinsèques aux capteurs. Dans ce dernier cas, deux sous-catégories ont été mises au jour, à savoir les sources cohérentes et incohérentes de bruit. Cette dernière distinction nous a permis d'identifier spécifiquement les limites de l'architecture différentielle dans sa forme actuelle, associées principalement aux fluctuations de puissance HF. Ainsi les deux principaux contributeurs aux perturbations intrinsèques au capteur sont la source laser ainsi que les fluctuations de la puissance HF. Parmi l'ensemble des pistes d'optimisation du capteur évoquées, seules deux n'ont pu être mises en œuvre au cours de cette thèse. Les autres ont quant à elles été implémentées et testées en environnement clinique avec succès.

Conclusion

Cette étude nous a conduits à sélectionner deux sondes de dimensions 5,5 cm x 7,5 cm x 3,7 cm, renfermant des cellules 1 cm x 1 cm, 20 Torr, présentant une sensibilité intrinsèque de 310 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ et destinées aux campagnes de tests menés sur des sujets sains volontaires.

La validation croisée menée dans le cadre de l'application MCG s'est déroulée en deux étapes. La première a consisté à travailler avec un signal représentatif du champ magnétique cardiaque, de fréquence égale à 1 Hz, généré par un fantôme. Ces tests avaient un double objectif : vérifier la faisabilité d'une mesure MCG avec notre dispositif dans un environnement maîtrisé (i.e. blindage du laboratoire 5 couches de taille réduite) et développer des outils de traitement du signal dédiés. Une fois ces essais validés, une preuve de concept sur deux sujets sains a été obtenue à Clinatéc, dans le cadre de deux protocoles cliniques acceptés par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Après s'être assurés que les signaux MCG étaient conformes aux enregistrements ECG, la reproductibilité de nos mesures a été testée. La méthode de traitement choisie, basée sur l'ICA, permet d'envisager une réduction du temps d'acquisition à 30 s, comparable à la durée d'un examen ECG. Une optimisation spécifique du diamètre du faisceau laser a permis d'abaisser la sensibilité d'un capteur unitaire à 210 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ entre 3 et 300 Hz, et de réaliser une nouvelle campagne de tests sur un second sujet sain. Une détection effective des complexes QRS ainsi que des ondes T, cohérente avec les données de la physiologie, a été observée, et ce, avant même la réalisation de la moyenne.

Le nouveau prototype développé, présentant une sensibilité compatible avec l'application MEG, a ainsi été utilisé. Une première campagne de tests menée à Clinatéc sur un fantôme a permis de vérifier la possibilité de mesurer des potentiels évoqués avec nos OPMs mais aussi de tester la robustesse de nos mesures vis-à-vis de la durée d'acquisition. Ces mesures préliminaires ont confirmé la possibilité de détecter du signal d'intérêt sur seulement 90 s d'enregistrement, conférant de fait, une meilleure opérabilité en milieu clinique. Une preuve de concept sur sujet sain a par la suite été obtenue en réalisant trois séries d'expériences destinées à tester notre dispositif suivant différentes configurations : enregistrement de réponses évoquées auditives, visuelles et détection d'une modulation du rythme compris entre 8 et 10 Hz à l'ouverture des paupières (susceptible de correspondre à celle du rythme alpha). Dans les deux premiers cas, nous avons comparé les résultats obtenus avec ceux issus des SQUIDs, notamment en termes de latences de survenue de l'onde M100. Nous avons ainsi été en mesure de détecter du signal d'intérêt, et ce, lors des trois essais, et pour des durées d'acquisitions similaires aux SQUIDs. Ainsi, en tirant partie d'une réduction de la distance séparant le capteur de la source, nous sommes en mesure de détecter avec notre OPM à ^4He du signal cérébral dans des conditions opératoires similaires à celles des SQUIDs.

Les résultats obtenus en MCG et en MEG sont encourageants et nécessitent d'être confirmés par une étude sur une plus grande population de sujets. C'est dans cet objectif qu'un nouveau protocole clinique a été récemment accepté par l'ANSM. Il s'agit à terme de tester le dispositif sur 8 sujets sains volontaires en MCG et 8 autres en MEG. Parallèlement, des améliorations techniques doivent encore être opérées. Trois pistes d'optimisation des performances du capteur semblent particulièrement prioritaires.

La première est la poursuite de la campagne d'optimisation de la pression de remplissage des cellules VE, dans une gamme comprise entre 10 et 25 Torr pour les cellules 1 cm x 1 cm et entre 20 et 40 Torr dans le cas des cellules 5 mm x 5 mm.

Conclusion

La deuxième est l'intégration complète de la détection harmonique au dispositif. Cette étape devrait passer par une reprise de la conception de la carte électronique, et en particulier de l'étage de la détection synchrone.

La troisième est la mise en commun des systèmes de décharge HF, devant permettre à terme de pouvoir réduire la remontée de bruit observée à basses fréquences et d'améliorer l'efficacité de l'architecture différentielle.

Dans un second temps, une étude plus poussée de la contribution de la source laser aux niveaux de bruit enregistrés par le capteur devra être envisagée.

Le travail mené au cours de cette thèse s'inscrit plus largement dans le cadre d'un partenariat entre le DSIS et Clinatec. Au moment de la rédaction du présent manuscrit, deux projets de développement de réseaux de capteurs OPMs à ^4He , dédiés respectivement aux applications MCG et MEG sont actuellement en cours d'étude.

Liste des figures

Figure 1.1.1 : Activité cardiaque, extrait de [2].	13
Figure 1.1.2 : Exemple de cartographie du pic R obtenue par un magnétomètre (non SQUID) en différents points au-dessus de la poitrine.	15
Figure 1.1.3 : Génération des potentiels d'actions (PA), des neurotransmetteurs (NT) et des potentiels post-synaptiques (PPS), [18].	18
Figure 1.1.4 : Réponses évoquées mesurées avec des SQUIDs.	20
Figure 1.1.5 : Comparaison des densités spectrales biomagnétiques avec celles de bruits environnants, extrait de [16].	23
Figure 1.3.1 : Magnétomètre Mx. Représentation schématique, adaptée de [3].	27
Figure 1.3.2 : Performances d'un capteur individuel, Université de Jena, [55].	28
Figure 1.3.3 : Dispositif mis en place, extrait de [55].	29
Figure 1.3.4 : Résultats obtenus avec le dispositif mis en place, extrait de [55].	29
Figure 1.3.5 : Principe de fonctionnement d'un magnétomètre atomique de type SERF, extrait de [58].	30
Figure 1.3.6 : A gauche, représentation du dispositif. A droite, photographie de la configuration mise en place [61].	31
Figure 1.3.7 : DSP obtenue avec un magnétomètre SERF, [61].	31
Figure 1.3.8 : Magnétomètre SERF de l'équipe de T. Kobayashi.	31
Figure 1.3.9 : Chaîne de mesure mise en place par l'équipe de T. Kobayashi, [63].	32
Figure 1.3.10 : Spectre moyenné sur 100 essais à partir de signaux mesurés par le capteur SERF. Figure extraite de [63].	32
Figure 1.3.11 : Photographie du dispositif expérimental de l'équipe de S. Knappe, extrait de [64] et enregistrements simultanés du signal MCG avec le CSAM et un SQUID (données brutes et moyennées).	33
Figure 1.3.12 : Capteur CSAM utilisé pour des enregistrements MEG, extrait de [65].	33
Figure 1.3.13 : Analyse temps-fréquence du signal mesuré par un capteur OPM (à gauche) et SQUID (à droite) suite à une répétition de séquences de 20 s les yeux ouverts suivis de 20 s les yeux fermés.	34
Figure 1.3.14 : Comparaison des signaux issus des stimulations somatosensorielles moyennés sur les sujets S1, S2 et S3 et mesurés par le capteur SERF (CSAM) et SQUID.	34
Figure 1.3.15 : DSP obtenue avec les capteurs μ OPMs, extrait de [67].	35
Figure 1.3.16 : Expériences menées en fMCG, extrait de [67].	35
Figure 1.3.17 : Montage expérimental utilisé, [68].	36
Figure 1.3.18 : Première configuration testée dans [69].	37
Figure 1.3.19 : Seconde configuration testée dans [70].	37
Figure 1.3.20 : Résultats obtenus avec la seconde configuration, extraits de [70].	38
Figure 1.3.21 : Magnétomètre vectoriel proposé par Twinleaf Inc., extrait de [71].	38
Figure 1.3.22 : Prototype développé à QuSpin Inc. et testé en MCG et MEG, [72].	39

Liste des figures

Figure 2.1.1 : Diagramme des niveaux d'énergie de l'hélium 4.	42
Figure 2.1.2 : Représentation schématique du principe de fonctionnement du magnétomètre à ^4He .	42
Figure 2.1.3 : Application de deux champs RFs, adapté de [73].	46
Figure 2.1.4 : Représentation schématique du dispositif.	49
Figure 2.1.5 : Schéma synoptique simplifié de la carte électronique de traitement.	50
Figure 2.2.1 : Prototype de 2011.	51
Figure 2.2.2 : Représentation de la chaîne de mesure mise en place.	53
Figure 2.2.3 : Photographie du blindage utilisé lors des tests fonctionnels menés au laboratoire.	53
Figure 2.3.1 : Montage expérimental utilisé pour déterminer l'influence de la pression d'hélium.	56
Figure 2.3.2 : Influence de la pression sur la sensibilité mesurée à partir de la pente de résonance, pour des cellules 1 cm x 1 cm, fournies par Verre Equipement.	57
Figure 2.3.3 : Influence de la pression sur la sensibilité mesurée à partir de la pente de la résonance, cellules 5 mm x 5 mm.	57
Figure 2.3.4 : Comparatif de spectres d'émission, entre une cellule 5 mm x 5 mm, 20 Torr, GB et VE.	59
Figure 2.3.5 : Représentation schématique du dispositif, avec au centre la cellule cylindrique et de part et d'autre, les bobines simple Helmholtz et leurs dimensions optimisées.	60
Figure 2.3.6 : Représentation de l'homogénéité du champ (en %), dans le plan $Z = 0$, cellule 1 cm x 1 cm.	61
Figure 2.3.7 : Représentation de l'homogénéité du champ (en %), dans le plan $Z = 0$, cellule 5 mm x 5 mm.	61
Figure 2.3.8 : Photographie représentant les principales sorties de la carte de traitement. BO désigne la boucle ouverte, et BF la sortie de la boucle fermée.	63
Figure 2.3.9 : Premier prototype, avec les composants élémentaires associés.	63
Figure 2.3.10 : Chaîne de mesure mise en place, avec l'observable associée affichée sur l'analyseur de spectre.	64
Figure 2.4.1 : Chaîne de mesure utilisée lors de la mise en place de l'architecture différentielle.	66
Figure 2.4.2 : Représentation de la chambre blindée de Clinatec.	68
Figure 2.4.3 : Chaîne de mesure mise en place à Clinatec.	68
Figure 2.4.4 : Comparatifs de niveaux de bruits enregistrés.	69
Figure 2.4.5 : Systèmes de décharge HF.	70
Figure 2.4.6 : Représentation 3D du porte-collimateur renfermant le cube et la cellule d'1 cm x 1 cm.	70
Figure 2.4.7 : Intégration de la sonde sur PCB, câblé.	70
Figure 2.4.8 : DSPs obtenue suivant l'axe Y avec l'architecture différentielle, et chacune des deux sondes.	71
Figure 2.4.9 : DSP des signaux différentiels enregistrés au cours des tests, [DC, 1 kHz], dans la chambre blindée du laboratoire au DSIS et dans la chambre blindée de la MEG avec les sondes munies de cellules 5 mm x 5 mm.	72
Figure 2.4.10 : Sonde munie d'un capot en cuivre	72
Figure 2.4.11 : Enregistrement suivant l'axe Y, sonde placée à 50 cm des SQUIDS.	73
Figure 2.4.12 : Evolution du prototype au cours du temps.	74
Figure 3.1.1 : Etude de l'influence du réseau électrique. DSP d'une seule sonde sur [DC;1000Hz], suivant l'axe Y.	76

Liste des figures

Figure 3.1.2 : Etude de l'influence de la ventilation. DSP d'une seule sonde sur [DC ; 1 kHz], obtenue suivant l'axe Y.	77
Figure 3.2.1 : Niveaux de bruit magnétique en fonction de la fréquence.	79
Figure 3.2.2 : Chaîne de mesure mise en place, tenant compte de la modification du protocole de réglage de la source laser.	81
Figure 3.2.3 : Comparatif des niveaux de bruits obtenus à la fin de la chaîne de traitement avec celui de la centrale d'acquisition Oros.	82
Figure 3.2.4 : Champ résiduel mesuré par une cellule 5 mm x 5 mm, 20 Torr, en fonction de la puissance HF injectée.	85
Figure 3.3.1 : Schéma synoptique simplifié de la chaîne de traitement de la carte TCN.	88
Figure 3.3.2 : Schéma synoptique simplifié du module de détection synchrone externe SR830 (en rose) d'après [99].	89
Figure 3.3.3 : Chaîne de mesure mise en place dans le cadre de l'utilisation du module SR830.	89
Figure 3.3.4 : Résultats du protocole de réglage, des rapports adimensionnels $\gamma H1f1$ et $\gamma H2f2$, réalisé avec le module de détection synchrone externe.	90
Figure 4.1.1 : Représentation de la méthode ICA.	94
Figure 4.1.2 : Définition des intervalles de temps utilisés, adapté de [106].	94
Figure 4.2.1 : Exemple de signal MCG simulé injecté dans le fantôme.	95
Figure 4.2.2 : Signal obtenu à l'issue de l'étape de filtrage réalisée sur le pseudo-signal MCG enregistré par le magnétomètre S1.	96
Figure 4.3.1 : Mise en place du dispositif en vue d'une mesure MCG.	97
Figure 4.3.2 : Comparatif des signaux enregistrés avant moyennage.	98
Figure 4.3.3 : Etude de la variabilité du rythme cardiaque à partir des signaux ECG et MCG non moyennés.	98
Figure 4.3.4 : Comparatif des signaux moyennés à partir d'un enregistrement ECG (en haut) et MCG (en bas) de 10 minutes.	99
Figure 4.3.5 : Effet de la réduction du temps d'acquisition pris en compte.	100
Figure 4.3.6 : Tests de reproductibilité issus des signaux enregistrés par le magnétomètre à ^4He , après filtrage.	101
Figure 4.4.1 : Comparatif des performances obtenues avec la sonde S_1 suivant le diamètre de faisceau laser choisi.	102
Figure 4.4.2 : Comparatif des performances obtenues avec les sondes S_1 et S_2 munies des nouveaux collimateurs (5,4 mm de diamètre).	103
Figure 4.4.3 : Signal MCG enregistré par le magnétomètre à ^4He et issu des blocs de pré-filtrage et ICA.	104
Figure 4.4.4 : Signaux MCG enregistrés par le magnétomètre à ^4He sur le second sujet sain, après filtrage.	104
Figure 5.1.1 : Fantôme utilisé lors des tests préliminaires réalisés à Clinatéc.	109
Figure 5.1.2 : Tests sur fantôme.	110
Figure 5.1.3 : Paramètres de stimulation.	110
Figure 5.1.4 : Chaîne de traitement mise en place.	111
Figure 5.1.5 : Réponses obtenues avec le capteur OPM, suivant l'axe X et l'axe Y pour des stimulations générées par 6 dipôles répartis sur un quart du volume du fantôme.	111
Figure 5.1.6 : Paramètres de stimulation.	112
Figure 5.1.7 : Chaîne de traitement mise en place.	112
Figure 5.1.8 : Comparatif de signaux obtenus avec un SQUID et un OPM, à partir d'un enregistrement de 5 minutes.	112
Figure 5.1.9 : Etude de la robustesse du post-traitement.	113

Liste des figures

Figure 5.2.1 : Configuration choisie lors des enregistrements de réponses évoquées auditives menés avec les OPMs.	114
Figure 5.2.2 : Configurations choisies lors des enregistrements de réponses évoquées visuelles menés avec les SQUIDs (à gauche) et les OPMs (à droite).	115
Figure 5.2.3 : Première chaîne de traitement testée dans le cas de l'étude de l'activité cérébrale spontanée, via l'utilisation d'OPMs.	116
Figure 5.2.4 : Seconde chaîne de traitement testée dans le cas de l'étude de l'activité cérébrale spontanée, via l'utilisation d'OPMs.	117
Figure 5.2.5 : Première chaîne de traitement testée dans le cas de potentiels évoqués, appliquée sur l'ensemble des sessions.	117
Figure 5.2.6 : Seconde chaîne de traitement testée dans le cas de potentiels évoqués, appliquée sur l'ensemble des sessions.	118
Figure 5.2.7 : Chaîne de traitement appliquée dans le cadre des potentiels évoqués sur les signaux provenant des SQUIDs.	119
Figure 5.3.1 : Comparatifs des réponses évoquées auditives.	124
Figure 5.3.2 : Comparatifs des réponses évoquées visuelles.	127
Figure 5.3.3 : Représentation schématique de la disposition des capteurs vis-à-vis du dipôle de courant.	128

Liste des tableaux

Tableau 1.1.1 : Comparatif entre MCG et ECG.	15
Tableau 1.1.2 : Principaux rythmes corticaux d'intérêt, adapté de [18].	19
Tableau 1.1.3 : Comparatif entre MEG et EEG [18].	23
Tableau 1.1.4 : Bilan des contraintes techniques liées à la mesure de signaux physiologiques.	24
Tableau 1.1.5 : Contraintes liées à l'utilisation médicale du dispositif, et à la minimisation des interférences avec l'environnement de la sonde.	24
Tableau 1.3.1 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques présentées.	40
Tableau 2.2.1 : Détail du protocole de réglage des paramètres de fonctionnement de la sonde pour un axe.	52
Tableau 2.2.2 : Résolutions obtenues en sortie de la boucle ouverte déduites de l'étape d'optimisation (axe par axe) des paramètres de la sonde prototype réalisée en 2011.	54
Tableau 2.3.1 : Résolutions obtenues avec le premier prototype comportant une cellule VE 5 mm x 5mm (20 Torrs) et la nouvelle carte de traitement.	64
Tableau 3.2.1 : Contributions des sources de bruit identifiées en fonction du type de cellule et du domaine fréquentiel considéré.	86
Tableau 3.3.1 : Détail du protocole de réglage des paramètres de la détection harmonique.	90
Tableau 3.4.1 : Solutions envisagées dans le cas de perturbations générées dans la chambre blindée de la MEG.	92
Tableau 3.4.2 : Solutions envisagées dans le cas de perturbations propres à notre dispositif.	92
Tableau 4.2.1 : Comparaison des intervalles de temps entre données fantôme et mesurées.	96
Tableau 4.3.1 : Comparaison des intervalles de temps entre données ECG et MCG moyennées.	99
Tableau 4.5.1 : Comparatif entre les capteurs SERFs et notre capteur, cas de l'application MEG.	107
Tableau 5.3.1 : Moyenne des données temps-fréquence réalisée sur une session (soit 6 ouvertures de paupières ici), condition « yeux fermés → yeux ouverts ».	120
Tableau 5.3.2 : Moyenne des données temps-fréquence réalisée sur l'ensemble des sessions (soit 17 ouvertures de paupières ici), condition « yeux fermés → yeux ouverts ».	121
Tableau 5.3.3 : Réponses obtenues sur une session. Moyenne réalisée sur 328 essais à partir des données SQUIDs situés dans la région temporale.	122
Tableau 5.3.4 : Résultats obtenus avec les OPMs, cas des réponses évoquées auditives.	123
Tableau 5.3.5 : Réponses obtenues sur deux sessions distinctes à partir des données SQUIDs situés dans la région occipitale gauche.	125
Tableau 5.3.6 : Résultats obtenus avec les OPMs, cas des réponses évoquées visuelles.	126
Tableau 5.3.7 : Estimation des champs magnétiques, issue de la relation (5.3.1).	129
Tableau 5.3.8 : Ordre de grandeur de champs magnétiques effectivement mesurés.	129

Liste des tableaux

Tableau 5.4.1 : Caractéristiques techniques des sondes développées au cours de la thèse, cas de l'axe Y.	149
Tableau 5.4.2 : Améliorations mises en place avec l'évolution du prototype de sonde	150

Bibliographie

- [1] J. Rutkowski, « Study and Realization of a Miniature Isotropic Helium Magnetometer », Thèse, Université de Franche-Comté, 2014.
- [2] J. Baldinger, « Introduction à l'électrocardiographie, Capteurs physiologiques », 2011.
- [3] G. Bison, « Development of an optical cardio-magnetometer », Universtätsdruckerei Freiburg, Freiburg, 2004.
- [4] J. Nenonen, « Solving the inverse problem in magnetocardiography », *Eng. Med. Biol. Mag. IEEE*, vol. 13, n° 4, p. 487-496, sept. 1994.
- [5] R. S. MacLeod et D. H. Brooks, « Recent progress in inverse problems in electrocardiology », *Eng. Med. Biol. Mag. IEEE*, vol. 17, n° 1, p. 73-83, févr. 1998.
- [6] V. Mäntynen, T. Konttila, et M. Stenroos, « Investigations of sensitivity and resolution of EC and MCG in a realistically shaped thorax model », *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, n° 23, p. 7141-7158, 2014.
- [7] R. Fenici, D. Brisinda, A. Venuti, et A. Sorbo, « Thirty years of clinical magnetocardiography at the Catholic University of Rome: Diagnostic value and new perspectives for the treatment of cardiac arrhythmias », *Int. J. Cardiol.*, vol. 168, n° 5, p. 5113-5115, oct. 2013.
- [8] H. Hänninen, M. Holmström, P. Vesterinen, H. Väänänen, L. Oikarinen, M. Mäkijärvi, J. Nenonen, K. Lauerma, T. Katila, et L. Toivonen, « Magnetocardiographic Assessment of Healed Myocardial Infarction », *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 11, n° 3, p. 211-221, juill. 2006.
- [9] P. Korhonen, T. Husa, I. Tierala, H. Väänänen, M. Mäkijärvi, T. Katila, et L. Toivonen, « Increased Intra-QRS Fragmentation in Magnetocardiography as a Predictor of Arrhythmic Events and Mortality in Patients with Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction », *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 17, n° 4, p. 396-401, avr. 2006.
- [10] J. Kwong, B. Leithäuser, J. Park, et C. Yu, « Diagnostic value of magnetocardiography in coronary artery disease and cardiac arrhythmias: A review of clinical data », *Int. J. Cardiol.*, vol. 167, n° 5, p. 1835-1842, sept. 2013.

Bibliographie

- [11] J. Park, P. Hill, Y. Chung CMn, P. Hugenholtz, et F. Jung, « Magnetocardiography Predicts Coronary Artery Disease in Patients with Acute Chest Pain », *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 10, n° 3, p. 312-323, juill. 2005.
- [12] V. Kariniemi, J. Ahopelto, P. J. Karp, et T. E. Katila, « The fetal magnetocardiogram », *J. Perinat. Med.*, vol. 2, n° 3, p. 214-216, 1974.
- [13] B. Grimm, J. Haueisen, M. Huotilainen, S. Lange, P. Van Leeuwen, T. Menendez, M. Peters, E. Schleussner, et U. Schneider, « Recommended standards for fetal magnetocardiography », *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 26, n° 11, p. 2121-2126, 2003.
- [14] R. Wyllie, « The development of a multichannel atomic magnetometer array for fetal magnetocardiography », University of Wisconsin-Madison, 2012.
- [15] H. ter Brake, A. Rijpma, J. Stinstra, J. Borgmann, H. Holland, H. Krooshoop, M. Peters, J. Flokstra, H. Quartero, et H. Rogalia, « Fetal magnetocardiography: clinical relevance and feasibility », *Phys. C Supercond.*, vol. 368, n° 1-4, p. 10-17, 2002.
- [16] M. Hämäläinen, R. Hari, R. Ilmoniemi, K. Jukka, et O. Lounasmaa, « Magnetoencephalography theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain », *Rev. Mod. Phys.*, vol. 65, n° 2, p. 413-497, avr. 1993.
- [17] D. Richard, J.-F. Camps, D. Eugène, M. Gauthier, et Y. Gioanni, *Neurosciences*, Dunod. 2013.
- [18] A. Campagne, « Méthodes de neuroimagerie - Electroencéphalographie (EEG) et Magnétoencéphalographie (MEG) », Université Pierre Mendès France, Grenoble, 02-déc-2014.
- [19] C. Delpuech, « Rappels de biophysique », 09-mars-2015.
- [20] S. Baillet, J. C. Mosher, et R. M. Leahy, « Electromagnetic Brain Mapping », *Signal Process. Mag. IEEE*, p. 14-30, nov. 2001.
- [21] R. Hari et R. Salmelin, « Magnetoencephalography: From SQUIDS to neuroscience: Neuroimage 20th Anniversary Special Edition », *NeuroImage*, vol. 61, n° 2, p. 386-396, juin 2012.
- [22] R. Hari, R. Salmelin, J. P. Mäkelä, S. Salenius, et M. Helle, « Magnetoencephalographic cortical rhythms », *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 26, n° 1-3, p. 51-62, 1997.
- [23] M. Pelizzone, R. Hari, J. P. Mäkelä, J. Huttunen, S. Ahlfors, et M. Hämäläinen, « Cortical origin of middle-latency auditory evoked », *Neurosci. Lett.*, vol. 82, n° 3, p. 303-307, déc. 1987.
- [24] J. Péron, A. Christen, et D. Grandjean, « Enregistrements électrophysiologiques intracérébraux », dans *Electrophysiologie de la cognition*, Dunod, 2013, p. 78-98.
- [25] O. Bertrand, « Activités oscillatoires cérébrales », Lyon, 22-mai-2015.

Bibliographie

- [26] L. Silvert, « Les potentiels évoqués cérébraux », in *Electrophysiologie de la cognition*, Dunod, 2013, p. 57-76.
- [27] S. Ahlfors, R. Ilmoniemi, et M. Hämäläinen, « Estimates of visually evoked cortical currents », *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 82, n° 3, p. 225-236, 1992.
- [28] F. D'Hondt et H. Sequeira, « La Magnétoencéphalographie dans l'étude de la cognition », dans *Electrophysiologie de la cognition*, Dunod, 2013, p. 99-115.
- [29] D. Schwartz, « Localisation des générateurs intracérébraux de l'activité MEG et EEG : évaluation de la précision spatiale et temporelle », Université de Rennes-1, Rennes, 1998.
- [30] J. C. Mosher, S. Baillet, et R. M. Leahy, « EEG source localization and imaging using multiple signal classification approaches », *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 16, n° 3, p. 225-238, juin 1999.
- [31] D. Schwartz, « Localisation de sources: Les sources distribuées et le minimum norm », FLI, Grenoble, mars-2015.
- [32] D. Rudrauf, O. David, J. Lachaux, C. Kovach, J. Martinerie, B. Renault, et A. Damasio, « Rapid Interactions between the Ventral Visual Stream and Emotion-Related Structures Rely on a Two-Pathway Architecture », *J Neurosci*, vol. 28, n° 11, p. 2793-2803, mars 2008.
- [33] P. Morris et A. Perkins, « Diagnostic imaging », *The Lancet*, vol. 379, n° 9825, p. 1525-1533, avr. 2012.
- [34] P. Kwan et M. Brodie, « Early identification of refractory epilepsy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, n° 5, p. 314-319, févr. 2000.
- [35] S. Almubarak, A. Alexopoulos, F. Von-Podewils, I. Wang, Y. Kakisaka, J. Mosher, J. Bulacio, J. Gonzalez-Martinez, W. Bingaman, et R. Burgess, « The correlation of magnetoencephalography to intracranial EEG in localizing the epileptogenic zone: A study of the surgical resection outcome », *Epilepsy Res.*, vol. 108, n° 9, p. 1581-1590, nov. 2014.
- [36] R. Knowlton, R. Elgavish, J. Howell, J. Blount, J. Burneo, E. Faught, P. Kankirawatana, K. Riley, R. Morawetz, J. Worthington, et R. Kuzniecky, « Magnetic Source Imaging versus Intracranial Electroencephalogram in Epilepsy Surgery: A prospective Study », *Ann. Neurol.*, vol. 59, n° 5, p. 835-842, avr. 2006.
- [37] H. Stefan, C. Hummel, G. Scheler, A. Genow, K. Druschky, C. Tilz, M. Kaltenhäuser, R. Hopfengärtner, M. Buchfelder, et J. Romstöck, « Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases », *Brain*, vol. 126, p. 2396-2405, juin 2003.
- [38] J. Jung, R. Bouet, C. Delpuech, P. Ryvlin, J. Isnard, M. Guenet, O. Bertrand, A. Hammers, et F. Mauguière, « The value of magnetoencephalography for seizure-onset zone localization in magnetic resonance imaging-negative partial epilepsy », *Brain*, vol. 136, p. 3176-3186, 2013.

Bibliographie

- [39] A. Korczyn, S. Schachter, M. Brodie, S. Dalal, J. Engel, A. Guekht, H. Hecimovic, K. Jerbi, A. Kanner, C. Johannessen Landmark, P. Mares, P. Marusic, S. Meletti, M. Mula, P. Patsalos, M. Reuber, P. Ryvlin, K. Stillova, R. Tuchman, et I. Rektor, « Epilepsy, cognition, and neuropsychiatry (Epilepsy, Brain, and Mind, part 2) », *Epilepsy Behav.*, vol. 28, n° 2, p. 283-302, août 2013.
- [40] C. Marendaz, « La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) », dans *Electrophysiologie de la cognition*, Dunod, 2013, p. 117-135.
- [41] Y. Pathak, O. Salami, S. Baillet, Z. Li, et C. Butson, « Gamma power correlates with clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for depression », présenté à 6th Annual International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, San Diego, California, 2013.
- [42] P. Payoux, « Imagerie clinique - Médecine nucléaire », Toulouse, 16-oct-2013.
- [43] R. Franciotti, D. Iacono, S. Della Penna, V. Pizzella, K. Torquati, M. Onofrj, et G. Romani, « Cortical rhythms reactivity in AD, LBD and normal subjects: A quantitative MEG study », *Neurobiol. Aging*, vol. 27, n° 8, p. 1100-1109, août 2006.
- [44] M. Reite, P. Teale, et D. Rojas, « Magnetoencephalography: Applications in Psychiatry », *Biol. Psychiatry*, vol. 45, n° 12, p. 1553-1563, juin 1999.
- [45] S. Dalal, S. Baillet, C. Adam, A. Ducorps, D. Schwartz, K. Jerbi, O. Bertrand, L. Garnero, J. Martinerie, et J. Lachaux, « Simultaneous MEG and intracranial EEG recordings during attentive reading », *NeuroImage*, vol. 45, n° 4, p. 1289-1304, 2009.
- [46] C. Gunther, « Les SQUIDS et leurs applications », *Techniques de l'ingénieur Instrumentation de mesures électriques*, vol. base documentaire : TIBDUO, n° r928, 10-juin-2008.
- [47] D. Cohen, « Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer », *Science*, vol. 175, n° 4022, févr. 1972.
- [48] D. Brenner et L. Kaufman, « Visually Evoked Magnetic Fields of the Human Brain », *Science*, vol. 190, n° 4213, p. 480-482, 1975.
- [49] T. Teyler, B. Cuffin, et D. Cohen, « The visual evoked magnetoencephalogram », *Life Sci.*, vol. 17, n° 5, p. 683-691, 1975.
- [50] F. Sannholm, « Knowledge Center-SQUIDS ans mixed sensors -MEGMRI-Aalto University Wiki », *Knowledge Center-SQUIDS ans mixed sensors -MEGMRI-Aalto University Wiki*, 2008. [En ligne]. Disponible sur: <https://wiki.aalto.fi/display/megmri/Knowledge+Center+-+SQUIDS+and+mixed+sensors>. [Consulté le: 05-sept-2012].
- [51] G. Bison, R. Wynands, et A. Weis, « A laser-pumped magnetometer for the mapping of human cardiomagnetic fields », *Appl. Phys. B*, vol. 76, n° 3, p. 325-328, 2003.
- [52] P. Knowles, G. Bison, N. Castagna, A. Hofer, A. Mtchedlishvili, A. Pazgalev, et A. Weis, « Laser-driven Cs magnetometer arrays for magnetic field measurement and

Bibliographie

- control », *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip.*, vol. 611, n° 2-3, p. 1-11, 2009.
- [53] G. Bison, N. Castagna, A. Hofer, P. Knowles, J. Schenker, M. Kasprzak, H. Saudan, et A. Weis, « A room temperature 19-channel magnetic field mapping device for cardiac signals », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 95, n° 17, p. 173701, 2009.
- [54] Service Communication et Media de l'Université de Fribourg, « Des physiciens fribourgeois font la Une de Applied Physics Letters. » 10-nov-2009.
- [55] G. Lembke, M. Stumpf, S. Ern , et G. Bison, « Towards Clinical MCG with Room-Temperature Sensors », *IFMBE Proc.*, vol. 28, p. 62-65, 2010.
- [56] G. Lembke, G. Bison, M. Stumpf, et M. Petkovic, « Clinical MCG at room-temperature with optical sensors », *Biomed. Eng. Biomed. Tech.*, vol. 57, n° 1, p. 588, 2012.
- [57] G. Lembke, S. Ern , H. Nowak, B. Menhorn, A. Pasquarelli, et G. Bison, « Optical multichannel room temperature magnetic field imaging system for clinical application », *Biomed. Opt. Express*, vol. 5, n° 3, p. 876-881, 2014.
- [58] P. Schwindt et C. Johnson, « Atomic Magnetometer for Human Magnetoencephalography », Sandia Report SAND2010-8443, d c. 2010.
- [59] T. Kornack, S. Smullin, S. Lee, et M. Romalis, « A low-noise ferrite magnetic shield », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 90, n° 22, p. 223501, 2007.
- [60] M. Romalis, « The Spin Exchange Relaxation Free (SERF) Magnetometer. » 2014.
- [61] R. Wyllie, M. Kauer, G. Smetana, R. Wakai, et T. Walker, « Magnetocardiography with a modular spin-exchange relaxation free atomic magnetometer array », *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, n° 9, p. 2619-2632, 2012.
- [62] S. Taue, Y. Sugihara, T. Kobayashi, S. Ichihara, K. Ishikawa, et N. Mizutani, « Development of a Highly Sensitive Optically Pumped Atomic Magnetometer for Biomagnetic Field Measurements: A Phantom Study », *IEEE Trans. Magn.*, vol. 46, n° 9, p. 3635-3638, 2010.
- [63] K. Kamada, K. D. Sato, Y. Ito, H. Natsukawa, K. Okano, N. Mizutani, et T. Kobayashi, « Human magnetoencephalogram measurements using newly developed compact module of high-sensitivity atomic magnetometer », *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 54, n° 2, p. 026601, 2015.
- [64] S. Knappe, T. Sander, O. Kosch, F. Wiekhorst, J. Kitching, et L. Trahms, « Cross-validation of microfabricated atomic magnetometers with superconducting quantum interference devices for biomagnetic applications », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 97, n° 13, p. 133703 - 133703-3, sept. 2010.
- [65] T. Sander, J. Preusser, R. Mhaskar, J. Kitching, L. Trahms, et S. Knappe, « Magnetoencephalography with a chip-scale atomic magnetometer », *Biomed. Opt. Express*, vol. 3, n° 5, p. 981-990, mai 2012.

Bibliographie

- [66] O. Alem, A. Benison, D. Barth, J. Kitching, et Knappe, S, « Magnetoencephalography of Epilepsy with a Microfabricated Atomic Magnetode », *J. Neurosci.*, vol. 34, n° 43, p. 14324-14327, 2014.
- [67] O. Alem, T. Sander, R. Mhaskar, J. LeBlanc, H. Eswaran, U. Steinhoff, Y. Okada, J. Kitching, L. Trahms, et S. Knappe, S, « Fetal magnetocardiography measurements with an array of microfabricated optically pumped magnetometers », *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, n° 12, p. 4797, 2015.
- [68] D. Sheng, S. Li, N. Dural, et M. Romalis, « Sub-femtotesla scalar atomic magnetometer using multipass cells. » 07-août-2012.
- [69] H. Xia, A. Ben-Amar Baranga, D. Hoffman, et M. Romalis, « Magnetoencephalography with an atomic magnetometer », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 89, n° 21, 2006.
- [70] K. Kim, S. Begus, H. Xia, S. Lee, V. Jazbinsek, Z. Trontelj, et M. Romalis, « Multi-channel atomic magnetometer for magnetoencephalography: A configuration study », *NeuroImage*, vol. 89, p. 143-151, avr. 2014.
- [71] Twinleaf, « Precision magnetic field sensors. » .
- [72] V. Shah et R. Wakai, « A compact, high performance atomic magnetometer for biomedical applications », *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, n° 22, p. 8153-8161, 2013.
- [73] J. Dupont-Roc, « Détermination par des méthodes optiques des trois composantes d'un champ magnétique très faible », *Rev. Phys. Appliquée*, vol. 5, n° 6, p. 853-864, déc. 1970.
- [74] J. Léger, « Magnétométrie à pompage optique: conception, réalisation, et évaluation des performances et évaluation des performances d'un magnétomètre scalaire utilisant l'Hélium 4 pompé par un laser LNA », Thèse, Université Joseph Fourier, Grenoble, 1990.
- [75] M. Le Prado, « Etude et développement d'un magnétomètre à Hélium 4 pompé par laser en champ magnétique nul », Institut National Polytechnique de Grenoble, Grenoble, DRT, 2003.
- [76] C. Cohen-Tannoudji, J. Dupont-Roc, S. Haroche, et F. Laloë, « Diverses résonances de croisement de niveaux sur des atomes pompés optiquement en champ nul I. Théorie », *Rev. Phys. Appliquée*, vol. 5, n° 1, p. 95-101, févr. 1970.
- [77] C. Cohen-Tannoudji, J. Dupont-Roc, S. Haroche, et F. Laloë, « Diverses résonances de croisement de niveaux sur des atomes pompés optiquement en champ nul II. Applications à la mesure de champs faibles », *Rev. Phys. Appliquée*, vol. 5, n° 1, p. 102-108, févr. 1970.
- [78] J. Dupont-Roc, « Etude théorique de diverses résonances observables en champ nul sur des atomes "habillés" par des photons de radiofréquences », *J. Phys.*, vol. 32, n° 2-3, p. 135-144, 1971.

Bibliographie

- [79] L. Dravert, « Développement d'un magnétomètre à hélium 4 basé sur le phénomène des résonances paramétriques », Ecole Nationale Supérieure de Physique de Grenoble, Rapport de stage de fin d'études, 2001.
- [80] Le Prado, Matthieu, « Conception, réalisation et application d'un magnétomètre atomique vectoriel », Université de Franche-Comté, Grenoble, 2014.
- [81] K. Fodil, « Réalisation d'un magnétomètre Hélium 4 asservi en champ magnétique nul », CEA-LETI, Rapport de stage de fin d'études, 2011.
- [82] M. Plante, D. MacFarlane, D. McGregor, R. Slocum, W. Sampson, et A. Brown, « Generalized theory of double-resonance optical pumping of 4He », *Phys. Rev. A*, vol. 82, n° 14, p. 013837, 2010.
- [83] D. McGregor, « High-sensitivity helium resonance magnetometers », *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 58, n° 6, p. 1067-1076, 1987.
- [84] A. Phelps et J. Molnar, « Lifetimes of Metastable States of Noble Gases », *Phys. Rev.*, vol. 89, n° 6, p. 1202, 1953.
- [85] J. Rutkowski, W. Fourcault, F. Bertrand, U. Rossini, S. Gétin, S. Le Calvez, T. Jager, E. Herth, C. Gorecki, M. Le Prado, et S. Morales, « Towards a miniature atomic scalar magnetometer using a liquid crystal polarization rotator », *Sens. Actuators Phys.*, vol. 216, p. 386-393, sept. 2014.
- [86] D. Budker et M. Romalis, « Optical magnetometry », *Nat. Phys.*, vol. 3, p. 227-234, 2007.
- [87] D. McGregor, « Transverse relaxation of spin-polarized He^3 gas due to a magnetic field gradient », *Phys Rev A*, vol. 41, n° 5, p. 2631-2635, 1990.
- [88] S. Morales, « Magnétomètre champ nul-Homogénéité du champ avec des bobines Helmholtz carrées », CEA-LETI, Rapport technique MiniMag-CEA-MAG-TECHR-030, 2012.
- [89] M. Béranger, E. Labyt, M.-C. Corsi, S. Morales, V. Josselin, et M. Le Prado, Matthieu, « Cellule de génération d'un plasma », FR15/53951.
- [90] W. Fourcault, E. Labyt, M.-C. Corsi, S. Morales, et Le Prado, Matthieu, « Structure de magnétomètre à pompage optique », FR15/53950.
- [91] Schneider, « Les schémas de liaison à la terre », *Intersections*, p. 2-16, nov-1998.
- [92] D. Platzek, H. Nowak, H. F. Giessler, J. Röther, et M. Eiselt, « Active shielding to reduce low frequency disturbances in direct current near biomagnetic measurements », *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 70, n° 5, p. 2465-2470, 1999.
- [93] S. Lee et M. Romalis, « Calculation of magnetic field noise from high-permeability magnetic shields and conducting objects with sample geometry », *J. Appl. Phys.*, vol. 103, n° 8, p. 084904, 2008.
- [94] M. Nadeau, « Oscillateurs picosecondes de forte puissance moyenne à faibles bruits », Université Bordeaux 1, 2010.

Bibliographie

- [95] A. Le Garrec, « Adéquation d'un laser au pompage optique pour un magnétomètre à Helium 4 », Université Joseph Fourier, Grenoble, 1995.
- [96] OROS, « OROS 3-Series/NVGate, Reference Manual. » .
- [97] F. Bertrand, « Impact des sources de bruit de l'électronique du magnétomètre champ nul », CEA-LETI, Grenoble, Rapport technique Minimag-CEA-TECHR-055, sept. 2014.
- [98] M. Le Prado, F. Bertrand, M.-C. Corsi, E. Delevoye, et S. Morales, « Procédé et dispositif de mesure d'un champ magnétique au moyen d'excitations synchronisées », FR3008190, EP2824470, US2015008916.
- [99] S. R. Systems, « Model SR830-DSP Lock-In Amplifier (datasheet). » SRS, 2011.
- [100] T. Sander, TH, G. Wübbeler, A. Lueschow, G. Curio, et L. Trahms, « Cardiac Artifact Subspace Identification and Elimination in Cognitive MEG Data Using Time-Delayed Decorrelation », *Biomed. Eng. IEEE Trans. On*, vol. 49, n° 4, p. 345-354, 2002.
- [101] D. Mantini, R. Franciotti, G. Romani, et V. Pizzella, « Improving MEG source localizations: An automated method for complete artifact removal based on independent component analysis », *NeuroImage*, vol. 40, n° 1, p. 160-173, 2008.
- [102] U. Steinhoff, V. Mäntynen, R. Kürsten, et J. Nenonen, « Independent component analysis for the suppression of different noise in magnetocardiographic data », *Biomed. Tech.*, vol. 48, n° 1, p. 170-171, 2003.
- [103] D. DiPietroPaolo, H.-P. Müller, G. Nolte, et S. Erné, « Noise reduction in magnetocardiography by singular value decomposition and independent component analysis », *Med Biol Eng Comput*, vol. 44, p. 489-499, 2006.
- [104] A. Hyvärinen, « New Approximations of Differential Entropy for Independent Component Analysis and Projection Pursuit », *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, p. 273-279, 1998.
- [105] A. Hyvärinen et E. Oja, « Independent Component Analysis: Algorithms and Applications », *Neural Netw.*, vol. 13, n° 4-5, p. 411-430, 2000.
- [106] J. Rondoni, « Paroxysmal Atrial Fibrillation and Electrocardiogram Predictors », 2002.
- [107] A. Kandori, K. Ogata, T. Miyashita, Y. Watanabe, K. Tanaka, M. Murakami, Y. Ok, H. Takaki, S. Hashimoto, Y. Yamada, K. Komamura, W. Shimizu, S. Kamakura, S. Watanabe, et I. Yamaguchi, « Standard template of adult magnetocardiogram », *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 13, n° 4, p. 391-400, 2008.

Annexes

Annexe 1, Caractérisation des différentes versions du prototype

Tableau 5.4.1 : Caractéristiques techniques des sondes développées au cours de la thèse, cas de l'axe Y.

N° de version	Dimensions caractéristiques	Réglages des paramètres-clé ²⁶ [P_{HF} ; Champ _{RF} ; P_{laser}]	Meilleure sensibilité obtenue ²⁷
[1], réalisée par K. Fodil en 2011	- cellule: 22 mm x 14 mm - sonde: 9 cm x 4,5 cm x 5 cm - distance cellule-peau estimée: 25 mm	[500 mW; 940 nTcc; 1,25 mW]	73 fT/ \sqrt{Hz} , BO
	-cellule : 5 mm x 5 mm (20Torr) -sonde : 6,2 cm x 2,1 cm x 1,6 cm - cube générant les champs RFs : 5 cm x 5 cm x 5cm	[20 mW; 1730 nTcc; 1,25 mW]	292 fT/ \sqrt{Hz} , BO
[2]	-distance cellule-peau estimée: 25 mm -cellule : 1 cm x 1 cm (20Torr) -sonde : 6,2 cm x 2,1 cm x 1,6 cm - cube générant les champs RFs : 5 cm x 5 cm x 5cm	[40 mW; 940 nTcc; 1,25 mW]	376 fT/ \sqrt{Hz} , BO
	-distance cellule-peau estimée: 30 mm		
[3]	-cellule : 5 mm x 5 mm - sonde : 4,5 cm x 2 cm x 1,5 cm -nappe supportant la sonde: 13 cm x 8,5 cm x 0,05 cm -distance cellule-peau estimée: 3 mm	[30 mW; 1500 nTcc; 1,25 mW]	590 fT/ \sqrt{Hz} , BF
	-cellule: 5 mm x 5 mm -sonde: 5,5 cm x 7,5 cm x 1 cm -distance cellule-peau estimée: 3 mm	[40 mW; 1200 nTcc; 1,25 mW]	420 fT/ \sqrt{Hz} , BF
[4]	-cellule: 1 cm x 1 cm -sonde: 5,5 cm x 7,5 cm x 3 cm -distance cellule-peau estimée: 5-6 mm	[30 mW; 1200 nTcc; 1,25 mW]	350 fT/ \sqrt{Hz} , BF

²⁶ Les données correspondent à la puissance HF, l'amplitude du champ RF injecté et la puissance laser

²⁷ BO désigne que la mesure a été réalisée en sortie de la boucle ouverte, et BF en sortie de la boucle fermée

Annexes

N° de version	Dimensions caractéristiques	Réglages des paramètres-clé ²⁶ [P_{HF} ; $Champ_{RF}$; P_{laser}]	Meilleure sensibilité obtenue ²⁷
[4.1]	-cellule: 5 mm x 5 mm -sonde ²⁸ : 5,5 cm x 7,5 cm x 3,7 cm -distance cellule-peau estimée: 4 mm	[40 mW; 1200 nTcc; 1,25 mW]	420 fT/√Hz, BF
	-cellule 1 cm x 1 cm -sonde ²⁹ : 5,5 cm x 7,5 cm x 3,7 cm -diamètre du faisceau optique: 3 mm -distance cellule-peau estimée: 5-6 mm	[40 mW; 1600 nTcc; 1,25 mW]	350 fT/√Hz, BF
	-cellule: 1 cm x 1 cm -sonde ³⁰ : 5,5 cm x 7,5 cm x 3,7 cm -diamètre du faisceau optique: 5,4 mm -distance cellule-peau estimée: 5-6 mm	[40 mW; 1600 nTcc; 1,25 mW]	210 fT/√Hz, BF

Tableau 5.4.2 : Améliorations mises en place avec l'évolution du prototype de sonde

N° de version	Avantage(s)	Inconvénient(s)
[1] réalisée par Kamel Fodil en 2011	sensibilité efficacité du pompage optique ³¹	encombrement
[2]	facilité de changement de cellule	encombrement
[3]	- miniaturisation - distance source- capteur réduite - appariement de deux capteurs - fixation des collimateurs	- manque de robustesse - reproductibilité de fabrication limitée - rayonnement CEM fort - problème d'allumage des cellules
[4] et [4.1]	- robustesse améliorée - fabrication reproductible - connecteurs amagnétiques utilisés - puissance d'allumage des cellules réduite - rayonnement CEM limité - sensibilité (après augmentation du diamètre du faisceau optique)	- capteurs de l'architecture différentielle non solidaires

²⁸ Correspond au système comprenant aussi le PCB et le capot

²⁹ Correspond au système comprenant aussi le PCB et le capot

³⁰ Correspond au système comprenant aussi le PCB et le capot

³¹ Rendue possible grâce à l'utilisation d'un rétroreflécteur, contrairement aux versions suivantes

Annexe 2, Méthode ICA utilisée

Présentation

Cette technique a la particularité d'être applicable aussi bien pour les bruits physiologiques que pour les artefacts dus à des perturbations électriques et magnétiques. Il s'agit d'un outil statistique, couramment utilisés dans le cadre de la MEG [106], permettant de trouver les projections linéaires des données qui maximisent leur indépendance les unes par rapport aux autres.

Dans notre cas, ceci permet à partir de tirer parti de l'utilisation de deux sondes.

Soit :

- i_1 , le signal enregistré issu de la sonde 1, située à proximité du cœur, préfiltré (cf. paragraphe 4.1);
- i_2 , celui issu de la seconde sonde 2, préfiltré (cf. paragraphe 4.1).

Les deux signaux enregistrés contiennent, avec des facteurs de pondération différents, à la fois de l'information d'intérêt (signal cardiaque, noté s_c) et du bruit (noté s_b) que l'on peut exprimer sous la forme :

$$\begin{aligned} i_1(t) &= a_{11}s_c(t) + a_{12}s_b(t) \\ i_2(t) &= a_{21}s_c(t) + a_{22}s_b(t) \end{aligned}$$

Il s'agit ici grâce à cet algorithme d'estimer, à partir des signaux enregistrés, les coefficients a_{ij} donnant alors accès aux sources s_b et s_c .

Dans la suite, on notera $\mathbf{I}=[i_1 \ i_2]$, $\mathbf{S}=[s_c, \ s_b]$ et $\mathbf{A}=\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix}$, de sorte que $\mathbf{I}=\mathbf{AS}$

Hypothèses :

- s_c et s_b sont indépendantes, ce qui est effectivement le cas en pratique
- i_1 et i_2 n'ont pas de distributions gaussiennes³²

Le fait de trouver les maxima locaux de la non-gaussianité permet d'assurer l'indépendance des composantes.

L'algorithme appliqué à notre filtrage s'appuie sur celui implémenté par H. Gävert, J. Hurri, J. Särelä, et A. Hyvärinen, et décrit dans [105].

Définition de la non-gaussianité utilisée

En statistique, l'entropie H désigne le degré d'informations recueillies à partir de l'observation de la variable considérée. La variable gaussienne est celle présentant la plus grande entropie de toutes les variables de même covariance, signifiant qu'elle est difficilement prédictible. H est définie pour une variable aléatoire y , et la densité de probabilité f par:

$$H(y) = - \int f(y) \log(f(y)) dy$$

Une mesure de la non-gaussianité qui permette d'avoir une valeur nulle pour une variable gaussienne et strictement positive dans le cas contraire peut être obtenue au travers de la néguentropie, notée J . Elle est définie par la relation :

³² Si elles ont une distribution gaussienne, alors la matrice \mathbf{A} ne peut être estimée

$$J(y) = H(y_{gauss}) - H(y)$$

Avec y_{gauss} , la variable aléatoire gaussienne de même covariance que y .

Pour autant, cette notion est délicate à implémenter, aussi, seule une approximation peut être obtenue, suffisante dans notre cas. Pour plus de détails concernant ce point, le lecteur pourra se référer à [104].

Pré-filtrage

Afin de faciliter les étapes de l'ICA, quelques étapes de préparation des données doivent être réalisées. Il s'agit essentiellement ici de centrer et de blanchir la grandeur \mathbf{I} .

Centrer \mathbf{I} consiste simplement à lui soustraire sa moyenne.

Blanchir \mathbf{I} permet de rendre ses composantes décorrélatées et de variance unitaire, ce qui correspond au fait de rendre la matrice de covariance de \mathbf{I} égale à la matrice identité, et d'obtenir $\tilde{\mathbf{I}}$.

La méthode utilisée par Hyvärinen et al est l'EVD (« Eigen-Value Decomposition ») de la matrice covariance de \mathbf{I} . Ceci correspond à la recherche de \mathbf{E} , matrice orthogonale des vecteurs propres de $E\{\mathbf{I}\mathbf{I}^t\}$ et de \mathbf{D} , matrice diagonale des valeurs propres vérifiant :

$$E\{\tilde{\mathbf{I}}\tilde{\mathbf{I}}^t\} = \mathbf{E}\mathbf{D}\mathbf{E}^t = \mathbf{Id}$$

Blanchir \mathbf{I} revient alors à calculer :

$$\tilde{\mathbf{I}} = \mathbf{E}\mathbf{D}^{-\frac{1}{2}}\mathbf{E}^t\mathbf{I}$$

Les paragraphes qui suivent présentent les étapes constitutives de l'algorithme ICA, permettant d'obtenir :

$$\mathbf{S} = \mathbf{W}^t\tilde{\mathbf{I}}$$

Avec \mathbf{W} , la matrice constitué des vecteurs de pondérations \mathbf{w}_i .

Étapes de l'algorithme

Cas de la recherche d'une composante

Il s'agit de rechercher un vecteur de pondération \mathbf{w} capable d'être mis à jour via une règle d'apprentissage et tel que la projection $\mathbf{w}^t\mathbf{I}$ maximise la non-gaussianité mesurée par la néguentropie $J(\mathbf{w}^t\mathbf{I})$.

L'approximation choisie ici est la suivante :

$$J(y) \sim [E\{G(y)\} - E\{G(v)\}]^2$$

Avec v , une variable gaussienne de moyenne nulle et de variance unitaire.

G est une fonction non quadratique qui ne croît pas trop vite. Dans notre cas, il s'agit d'une primitive de la fonction cubique, notée g dans la suite³³.

Étape 1 : recherche d'un vecteur \mathbf{w} initial, aléatoire

Étape 2: calcul de $\mathbf{w}^+ = E\{\mathbf{I}g(\mathbf{w}^t\mathbf{I})\} - E\{g'(\mathbf{w}^t\mathbf{I})\}\mathbf{w}$

Étape 3: calcul de $\mathbf{w} = \frac{\mathbf{w}^+}{\|\mathbf{w}^+\|}$

³³ Le choix de la fonction G est expliqué en détails dans DR 7

Si la norme de la différence entre l'ancienne et la nouvelle valeur de \mathbf{w} est inférieure à un seuil ϵ , alors il y a convergence et l'algorithme s'arrête.

Cas de la recherche de plusieurs composantes indépendantes

Lorsqu'un nombre n de composantes indépendantes doivent être déterminées, l'algorithme reste le même que dans le cas précédent, à ceci près qu'il est nécessaire de s'assurer de l'absence de corrélation entre les \mathbf{w}_i identifiés. Dans l'algorithme ICA décrit dans [105], les auteurs utilisent la décorrélation de Gram-Schmidt afin d'estimer une à une les composantes.

Ainsi, lorsque p projections ont été trouvées, et que le vecteur \mathbf{w}_{p+1} a été calculé suivant la méthode décrite au paragraphe précédent, il convient de décorréler \mathbf{w}_{p+1} des autres vecteurs via les deux étapes suivantes :

Étape 1, soustraction des précédentes projections :

$$\mathbf{w}_{p+1} = \mathbf{w}_{p+1} - \sum_{j=1}^p \mathbf{w}_{p+1}^t \mathbf{w}_j \mathbf{w}_j$$

Étape 2, on renormalise le vecteur :

$$\mathbf{w}_{p+1} = \frac{\mathbf{w}_{p+1}}{\sqrt{\mathbf{w}_{p+1}^t \mathbf{w}_{p+1}}}$$

Une fois les vecteurs \mathbf{w}_{p+1} identifiés, il est possible d'en déduire la composante $p+1$ via la relation :

$$s_{p+1}(t) = \mathbf{w}_{p+1}^t \tilde{\mathbf{I}}$$

Une fois les sources s_1 et s_2 estimées, nous pouvons déterminer laquelle des deux contient l'information d'intérêt, à savoir s_c , et travailler sur sa mise en valeur au travers du moyennage.

Il convient de préciser que cette méthode est susceptible d'atténuer l'amplitude des signaux. Aussi une étape d'amplification est à envisager en sortie de l'ICA.

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

La magnétocardiographie (MCG) et la magnétoencéphalographie (MEG) sont deux techniques d'imagerie non-invasives mesurant respectivement les champs magnétiques cardiaques et cérébraux. Les dispositifs actuels utilisent des capteurs supraconducteurs de haute performance mais nécessitant un dispositif de refroidissement cryogénique, engendrant de fortes contraintes tant techniques que financières. Les magnétomètres à pompage optique (OPM) tendent à constituer une réelle alternative. Parmi eux figurent ceux développés au CEA-LETI, basés sur l'utilisation de l'hélium 4. Cette thèse a pour objectif de développer des magnétomètres vectoriels à hélium 4 (fonctionnant à température ambiante) dédiés aux applications MCG et MEG.

Après une optimisation des paramètres-clés d'un prototype non-miniaturisé préexistant, une sensibilité inférieure à 100 fT/√Hz a pu être obtenue suivant deux axes. Afin de respecter les besoins spécifiques de la MCG et de la MEG une étape de miniaturisation a dû être menée et une architecture gradient-métrique a été mise en place. Parallèlement, des tests précliniques menés à Clinatéc nous ont permis de concevoir un nouveau conditionnement du prototype, ainsi qu'un système réduisant les perturbations magnétiques. Une analyse des principales sources de bruit a révélé que les deux principaux contributeurs au bruit sont le laser et le système de décharge HF. Nous avons ainsi envisagé plusieurs pistes d'amélioration du niveau de bruit dont une nouvelle technique de détection. Le prototype issu de ces travaux comporte une pièce élémentaire (la cellule) d'un centimètre de côté, et présente une sensibilité intrinsèque de 350 fT/√Hz.

Le dispositif a ensuite été testé avec succès dans le cadre de mesures MCG sur deux sujets sains, précédées de tests sur fantôme ayant permis de prouver l'opérabilité de nos capteurs dans un environnement clinique. Par ailleurs, la reproductibilité des résultats ainsi que la possibilité de réduire à 30 s le temps d'acquisition des données ont pu être démontrées. Une optimisation spécifique de la partie optique du prototype a permis d'obtenir une sensibilité de l'ordre de 210 fT/√Hz entre 3 et 300 Hz, compatible avec l'application MEG. Après des tests menés avec succès sur fantôme, trois séries d'essais ont été réalisées sur un sujet sain. Nous avons pu ainsi détecter des potentiels évoqués auditifs, visuels ainsi qu'une modulation de l'activité cérébrale spontanée sous l'effet de l'ouverture des paupières. L'ensemble des résultats obtenus constitue de véritables preuves de concept cliniques du dispositif en MCG et MEG.

Mots-clés : OPM, Hélium 4, MEG, MCG.

Magnetocardiography (MCG) and magnetoencephalography (MEG) are non-invasive techniques consisting in measuring respectively cardiac and brain magnetic fields. Despite their performance, the sensors currently used need a cryogenic cooling system which engenders technical and financial constraints. New cryogenic-free sensors have recently emerged: the OPMs (Optically-Pumped Magnetometers). Among them, vector ⁴He magnetometers developed by CEA-LETI which work at room-temperature. This thesis is focused on the development of ⁴He magnetometers dedicated to MCG and MEG.

After having optimized the key-parameters of a first non-miniaturized prototype, a sensitivity inferior to 100 fT/√Hz has been obtained along two axes. In order to meet biomedical constraints, a miniaturization of the device has been processed. In parallel, preclinical tests were carried out which have enabled us to design a gradiometer mode, a new packaging, and a magnetically isolated system. A noise analysis revealed that laser and HF discharge were the main sources of disturbance, and lead us to consider improvements such as a new detection mode. Eventually, a sensor, with a 1cm-sided cell, and an intrinsic sensitivity of 350 fT/√Hz has been developed.

Then, device has been successfully tested in the frame of the MCG application from two healthy subjects, preceded by a simulation study with a phantom which enables us to demonstrate its operability within a clinical environment. Moreover, we have proved the reproducibility of the measurements and the possibility to detect the main features of the cardiac cycle within a 30 s recording time. A specific optimization of the optical part has enabled us to obtain a 210 fT/√Hz sensitivity between 3 and 300 Hz, suitable for the MEG application. After having tested our device with a phantom, three MEG experiments were performed with a healthy subject: auditory evoked field, visual evoked field and spontaneous activities have been detected. The obtained results form a clinical proof of concept of the device for MCG and MEG applications.

