

Titre: Actionneur pour le guidage de micro-particules magnétiques et thérapeutiques dans le système vasculaire : bobines de gradients pulsés pour des essais pré-cliniques
Title:

Auteur: Gaël Bringout
Author:

Date: 2011

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Bringout, G. (2011). Actionneur pour le guidage de micro-particules magnétiques et thérapeutiques dans le système vasculaire : bobines de gradients pulsés pour des essais pré-cliniques [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/543/>
Citation:

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/543/>
PolyPublie URL:

Directeurs de recherche: Sylvain Martel
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ACTIONNEUR POUR LE GUIDAGE DE MICRO-PARTICULES MAGNÉTIQUES ET
THÉRAPEUTIQUES DANS LE SYSTÈME VASCULAIRE : BOBINES DE GRADIENTS
PULSÉS POUR DES ESSAIS PRÉ-CLINIQUES

GAËL BRINGOUT
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
AVRIL 2011

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

ACTIONNEUR POUR LE GUIDAGE DE MICRO-PARTICULES MAGNÉTIQUES ET
THÉRAPEUTIQUES DANS LE SYSTÈME VASCULAIRE : BOBINES DE GRADIENTS
PULSÉS POUR DES ESSAIS PRÉ-CLINIQUES

présenté par: BRINGOUT Gaël

en vue de l'obtention du diplôme de: Maîtrise ès Sciences Appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de:

M. SAVARD Pierre, Ph.D., président

M. MARTEL Sylvain, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. SIROIS Frédéric, Ph.D., membre

À ma mère.

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont aidé et soutenu tout au long de ces années.

Mes remerciements s'adressent tout d'abord au Professeur Sylvain Martel, qui a accepté d'être mon directeur de recherche et a su me motiver par sa vision de la robotique. Je lui suis aussi extrêmement reconnaissant de m'avoir donné la possibilité d'accomplir ce travail de maîtrise dans d'excellentes conditions.

Je remercie les autres membres du jury qui ont consacré beaucoup de leur précieux temps pour me guider au cours de ma maîtrise : Monsieur le Professeur Pierre Savard, Président du Jury, qui m'a beaucoup aidé lors de ma quête pour les critères de sécurité des bobines d'IRM ; Monsieur le Professeur Frédéric Sirois, Membre du Jury, qui m'a fait profiter de ses connaissances sur les bobines pulsées, leur système d'alimentation et sur le matériel de mesure existant.

Cette étude n'aurait pas été possible sans la contribution de plusieurs personnes que je remercie sincèrement : Messieurs Jean-Baptiste Mathieu, Pierre Pouponneau, Frédéric Gosselin, Charles Charbonneau Tremblay, Ouajdi Felfoul, Nasr Tabatabaei, Manuel Vonthron, Laurent Arcese et Mesdames Madeleine Proulx et Viviane Lalande pour leur patience indéfectible face à mes nombreuses sollicitations. Mes remerciements vont aussi au Docteur Gilles Soulez, au Docteur Gilles Beaudoin, à la Vétérinaire Hélène Héon, au Vétérinaire Stéphane Ménard et à leurs équipes pour leur aide et leur professionnalisme.

Je remercie toute l'équipe du laboratoire de NanoRobotique pour leur soutien tout au long de ce parcours et pour les nombreuses discussions que nous avons pu avoir.

Une pensée toute particulière pour ma compagne qui a consacré de nombreuses heures à la correction de mon mémoire, par amour pour le français et le stylo rouge.

Finalement je remercie toute ma famille et mes amis pour leur soutien, leurs encouragements et leur amour.

RÉSUMÉ

Ce mémoire est une contribution pour le développement de nouveaux moyens de ciblage d'agent thérapeutique dans le réseau vasculaire, basés sur le guidage magnétique de micro-particules. Le ciblage de ces agents requiert un actionneur magnétique capable de générer des pulses de gradients magnétiques de plusieurs centaines de milliteslas par mètre d'amplitude et de plusieurs centaines de millisecondes de durée. La taille de l'actionneur doit permettre d'accueillir un lapin pour effectuer des tests pré-cliniques, et doit pouvoir être augmentée afin d'accommoder un être humain. Enfin, les propriétés dynamiques de l'actionneur doivent permettre d'accomplir le guidage avec une efficacité suffisante, sans compromettre la sécurité du patient.

La première hypothèse de ce mémoire est qu'il est possible de concevoir un actionneur capable de diriger des agents thérapeutiques et magnétiques au travers de plusieurs vaisseaux sanguins d'un lapin. La seconde hypothèse est qu'il est possible d'adapter ce concept à l'échelle humaine.

Les bobines de gradients longitudinales et transversales présentées dans ce travail sont idéales pour accomplir cette tâche. Leurs principales caractéristiques sont :

1. un diamètre interne de 300 mm afin d'accueillir un lapin ;
2. la génération de pulses de 400 mT.m^{-1} , uniformes à 12.5% dans une sphère de 8 cm de diamètre ;
3. l'utilisation de sources de puissance disponibles dans le commerce ;
4. être adaptable à l'échelle humaine.

Ce mémoire présente toutes les étapes de recherche nécessaires à la conception d'un tel actionneur, à savoir :

1. la définition des besoins précis concernant l'utilisation de l'actionneur. Nous avons défini une expérience *in-vivo* afin d'obtenir avec la plus grande précision possible ces besoins, relatifs aux tests sur des lapins. Ils sont exprimés en terme de nombre de pulses à générer et de durée totale allouée pour ces pulses ;
2. la conception de l'actionneur, en fonction des conditions environnementales attendues pour les expériences à venir. Une attention particulière est portée sur la détermination du temps de montée du courant dans l'actionneur en fonction des besoins techniques et sécuritaires de la plateforme ;
3. la validation du concept de guidage pulsé au travers de deux vaisseaux, en utilisant un prototype ;

4. la mise à l'échelle humaine du système et l'impact sur les besoins en puissance de l'actionneur.

Les résultats présentés dans ce mémoire aideront les ingénieurs à utiliser de façon efficace cet actionneur dans les futures expériences, et à déterminer avec plus de certitude les limites d'application de cette technologie pour les traitements médicaux à venir.

ABSTRACT

This thesis is a contribution to the development of new targeting technics for therapeutic agent in the vascular network, based on the magnetic steering of magnetic microparticles. An actuator has to generate pulses with an amplitude of several hundred of milliteslas per meter and duration of several hundred of milliseconds in order to steer those agents. In order to achieve pre-clinical tests, the actuator has to be rabbit-sized. It also has to be scalable at human scale for futur clinical tests. Finally, dynamic properties of the actuator have to allow good steering efficiency without putting the patient in danger.

The first hypothesis which has drive this thesis is that it is possible to design an actuator able to steer therapeutic magnetic micro carrier throught at least two bifurcations of the vascular system of a rabbit. The second hypothesis is that such an actuator can be scaled up at human size.

Longitudinal and transverse coils studied in this work fulfill very well these requirements. Their main features are:

1. a internal diameter of 300 mm to receive a rabbit inside;
2. production of 400 mT.m^{-1} pulses with a 12.5% uniformity in a 8 mm diameter sphere;
3. using commercially available power sources;
4. to be scalable to human size.

This report presents all the stages of our research work:

1. the precise definition of the uses of the actuator. In order to get those specifications, we have defined the corresponding rabbit *in-vivo* tests. Those specifications include the number and duration of the pulses used to realize those tests;
2. the design of the actuator, according to the expected *in-vivo* conditions. The current rise time inside the coils has been carefully determined, in order to maximize the performance and the security of the actuator;
3. the validation of the steering through two bifurcations has been done, using a prototype;
4. the scaling at the human size and the impact on the power needs for this actuator.

The results of this thesis will help engineers to use this actuator in the coming experiments, and to define with more precision the application limits of the technology for all the coming medical applications.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	iii
REMERCIEMENTS	iv
RÉSUMÉ	v
ABSTRACT	vii
TABLE DES MATIÈRES	viii
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES FIGURES	xii
LISTE DES ANNEXES	xiv
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xv
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 Revue de littérature	11
1.1 Actionneurs magnétiques sans contact pour les microrobots en biomédical . . .	11
1.1.1 Sources d'énergie mécanique	11
1.1.2 Actionneurs utilisés	13
CHAPITRE 2 Design des expériences <i>in-vivo</i>	15
2.1 Objectifs thérapeutiques	15
2.1.1 Modèle animal	15
2.1.2 Chemoembolisation	16
2.2 Contraintes médicales	17
2.2.1 Durée de l'anesthésie	17
2.2.2 Modalités d'imagerie	17
2.2.3 Injections intraveineuses	17
2.3 Contraintes pour le guidage	18
2.3.1 Préparation des micro-particules	18
2.3.2 Agrégation	18

2.4	Conclusion	19
CHAPITRE 3 Actionnement Magnétique		21
3.1	L'IRM	21
3.1.1	Champ principal	22
3.1.2	Champ des bobines de gradient	23
3.2	Application d'une force magnétique sur une particule	23
3.3	Guidage	27
3.3.1	Géométrie	27
3.3.2	Modèle de guidage	28
3.3.3	Hypothèse de guidage	31
3.3.4	Prédiction de guidage	36
3.4	Conclusion	36
CHAPITRE 4 Actionneur Magnétique		39
4.1	Rappel des spécifications	39
4.2	Conception	39
4.2.1	Technique	40
4.2.2	Champ de référence	40
4.2.3	Densité de courant	41
4.2.4	Positionnement des fils	41
4.2.5	Calcul des champs magnétiques	42
4.2.6	Calcul des gradients	42
4.2.7	Calcul de la résistance et de l'inductance	43
4.3	Validation	43
4.3.1	Chaleur	43
4.3.2	Temps de montée minimal	46
4.3.3	Choix de la source d'alimentation	49
4.3.4	Guidage au travers de plusieurs bifurcations	52
4.4	Conclusion	53
CHAPITRE 5 Expérience mise à l'échelle		55
5.1	Théorème de Vaschy-Buckingham	55
5.2	Matériel	56
5.2.1	Micro-particules	56
5.2.2	Actionneur	57
5.2.3	Capteur	57

5.2.4	Système de contrôle	57
5.2.5	Fantôme	59
5.2.6	Système d'injection	59
5.3	Méthode	60
5.4	Résultats	60
5.5	Conclusion	61
CONCLUSION		64
RÉFÉRENCES		67
ANNEXES		78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.2	Comparaison du modèle de West et de mesures <i>in-vivo</i> sur un lapin des diamètres d'artères hépatiques et de la vitesse du flux sanguin y circulant.	8
Tableau 2.1	Caractéristiques des Micro-Particules (MP) PSMAG1986 de la compagnie Microparticles GmbH	19
Tableau 2.2	Résumé des contraintes d'utilisation de l'actionneur	20
Tableau 3.1	Mesure de la réduction maximale de la vitesse du pic systolique du flux sanguin avec l'utilisation d'un cathéter ballon.	29
Tableau 3.2	Mesure de la différence de diamètre lors de la réduction de la vitesse du flux sanguin	30
Tableau 3.3	Mesure de la vitesse du flux sanguin lors du pic systolique.	30
Tableau 3.4	Données utilisées pour le guidage	30
Tableau 3.5	Influence de la sédimentation sur la vitesse magnétique lors de l'application d'un gradient de 350 mT.m^{-1}	37
Tableau 3.6	Coefficient de sédimentation des TMMC pour chaque artère ciblée. . .	37
Tableau 3.7	Temps caractéristique lors du guidage des <i>Therapeutique Magnetic Micro-Carrier</i> (TMMC) au travers des 3 bifurcations.	37
Tableau 4.1	Données utilisées pour la conception des bobines	41
Tableau 4.2	Propriétés magnétiques des bobines	42
Tableau 4.3	Propriétés électriques et physiques des bobines	43
Tableau 4.4	Puissance dissipée durant une expérience	45
Tableau 4.5	Calcul du coefficient de transfert thermique h	45
Tableau 4.6	Valeurs de champ magnétique maximales des trois bobines de gradient	47
Tableau 4.7	Propriétés électriques des bobines	50
Tableau 4.8	Propriétés électriques du système de guidage	50
Tableau 4.9	Propriétés des amplificateurs de courant de Copley Controls Corporation à leur catalogue en 2006	52
Tableau 5.1	Comparaison des propriétés des MP lors du guidage dans le sang	56
Tableau 5.2	Propriétés des bobines de la plateforme prototype	58
Tableau 5.3	Données utilisées pour la fabrication du fantôme	60
Tableau 5.4	Résumé des paramètres de l'expérience pour le premier vaisseau. . . .	60
Tableau C.5	Propriétés électriques et dynamiques du système de propulsion à l'échelle du lapin et à l'échelle humaine.	65

LISTE DES FIGURES

Figure I.1	Vasculature simplifiée chez l’humain et le lapin.	2
Figure I.2	Explication de la navigation au travers de bifurcations.	3
Figure I.3	Les étapes remarquables de l’assemblage du premier système de guidage magnétique.	5
Figure I.4	Les différences majeures entre le guidage de particules magnétiques au travers d’une bifurcation et de deux bifurcations.	7
Figure I.5	Pulse de courant dans la bobine pour réaliser un pulse de propulsion. .	9
Figure 2.1	Comparaison de l’anatomie de l’arbre hépatique de l’homme et du lapin.	16
Figure 2.2	Illustration des bolus de particules et des petits agrégats formés à faible champ sous un microscope.	19
Figure 3.1	Schéma d’un IRM.	22
Figure 3.2	Mesures de l’aimantation de différents matériaux pouvant être utilisés pour fabriquer des micro-particules.	26
Figure 3.3	Détails du guidage au travers de plusieurs bifurcations	27
Figure 3.4	Vitesse mesurée lors de 2 cycles cardiaques dans l’artère hépatique commune d’un lapin ayant un cathéter ballon gonflé dans l’aorte.	29
Figure 3.5	Comparaison des deux lois de frottement pour des vitesses de particule comprises entre 0.001 et 0.1 m.s^{-1}	33
Figure 3.6	Illustration de chaque phase de guidage dans le temps.	38
Figure 4.1	Approximation du volume d’un lapin par un sphéroïde allongé ayant une conductivité homogène.	48
Figure 4.2	Comparaison du seuil de PNS et de l’induction engendrée par les bobines de gradients.	49
Figure 4.3	Comparaison du courant et de la tension délivrés par la source d’alimentation en fonction du temps.	51
Figure 4.4	Illustration de chaque phase de guidage dans le temps en tenant compte des propriétés électriques du système de guidage.	54
Figure 5.1	Photo des bobines de la plateforme prototype.	57
Figure 5.2	Graphique d’utilisation dans le temps du système capteur/actionneur. .	58
Figure 5.3	Photo du fantôme.	59
Figure 5.4	Extraits de la vidéo de guidage.	62
Figure 5.5	Vue d’ensemble du système de guidage et vue détaillée du fantôme. . .	63
Figure B.1	Champ de référence B_z^x	80

Figure B.2	Champ de référence B_z^y	81
Figure B.3	Champ de référence B_z^z	81
Figure B.4	Densité de courant devant être produite par les couches de la bobine G^x	83
Figure B.5	Densité de courant devant être produite par les couches de la bobine G^y	84
Figure B.6	Densité de courant devant être produite par les couches de la bobine G^z	85
Figure B.7	Enroulement de fils pour la réalisation des couches de la bobine G^x	87
Figure B.8	Enroulement de fils pour la réalisation des couches de la bobine G^y	88
Figure B.9	Enroulement de fils pour la réalisation des couches de la bobine G^z	89
Figure B.10	Assemblage de fils de la première couche de la bobine G^x	90
Figure B.11	Sens de circulation du courant dans la bobine G^x	90
Figure B.12	Assemblage de fils de la première couche de la bobine G^y	91
Figure B.13	Sens de circulation du courant dans la bobine G^y	91
Figure B.14	Assemblage de fils de la première couche de la bobine G^z	92
Figure B.15	Sens de circulation du courant dans la bobine G^z	92
Figure B.16	Champ magnétique B_x de la bobine G^x	94
Figure B.17	Champ magnétique B_y de la bobine G^x	95
Figure B.18	Champ magnétique B_z de la bobine G^x	96
Figure B.19	Champ magnétique B_x de la bobine G^y	97
Figure B.20	Champ magnétique B_y de la bobine G^y	98
Figure B.21	Champ magnétique B_z de la bobine G^y	99
Figure B.22	Champ magnétique B_x de la bobine G^z	100
Figure B.23	Champ magnétique B_y de la bobine G^z	101
Figure B.24	Champ magnétique B_z de la bobine G^z	102
Figure B.25	Champ magnétique B_z et efficacité de la bobine G^x dans la DSV.	103
Figure B.26	Uniformité du gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^x	104
Figure B.27	Amplitude du gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^x	104
Figure B.28	Champ magnétique B_z et efficacité de la bobine G^y dans la DSV.	105
Figure B.29	Uniformité du gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^y	106
Figure B.30	Amplitude du gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^y	106
Figure B.31	Champ magnétique B_z et efficacité de la bobine G^z dans la DSV.	107
Figure B.32	Uniformité du gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^z	108
Figure B.33	Amplitude du gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^z	108

LISTE DES ANNEXES

Annexe A	Convention d'écriture	78
Annexe B	Données sur l'actionneur	80

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

a	accélération appliquée à un solide
a	demi-longueur du petit axe d'une ellipse
a_0, a	diamètres initial et final d'un concept de bobine
B	champ magnétique quelconque
B_0	champ magnétique principal d'un IRM, parallèle à la direction Z, par convention
B_1	champ électromagnétique produit par les antennes radio-fréquence d'un système d'IRM
B^g	champ magnétique produit par les bobines de gradients
B_z^x	champ magnétique produit par la bobine de gradient produisant un gradient en \vec{e}_x du champ magnétique en \vec{e}_z
B_z^y	champ magnétique produit par la bobine de gradient produisant un gradient en \vec{e}_y du champ magnétique en \vec{e}_z
B_z^z	champ magnétique produit par la bobine de gradient produisant un gradient en \vec{e}_z du champ magnétique en \vec{e}_z
b	demi-longueur du grand axe d'une ellipse
C_d	coefficient de traînée d'un objet
CHC	carcinome hépatocellulaire
CT	computed tomography
c	demi-longueur du petit axe d'une ellipse
DEB-TACE	<i>drug eluting beads - transarterial chemoembolization</i>
DMT	<i>direct magnetic targeting</i>
DSA	<i>digital subtraction angiography</i>
DSV	<i>diameter of spherical volume</i>
d	diamètre d'une micro-particule
d	demi-longueur du grand axe d'une ellipse
D, d_1, d_2, d_3, d_i	diamètre d'un vaisseau
dB/dt	variation du champ magnétique durant un temps fixe
dB	variation du champ magnétique
dt	temps de variation du champ magnétique
E	champ électrique
E_{xy}, E_{xz} et E_{yz}	les champs électriques induits autour des surfaces XY, XZ et YZ, respectivement

E_{stim}	champ électrique nécessaire pour induire une stimulation nerveuse
$\vec{e}_x, \vec{e}_y, \vec{e}_z$	vecteur de base dans les trois directions de l'espace
F	force appliquée à un solide
F_{mag}	force d'origine magnétique appliquée sur un objet
F_{magx}	force d'origine magnétique appliquée sur un objet dans la direction x
F_{magy}	force d'origine magnétique appliquée sur un objet dans la direction y
F_{magz}	force d'origine magnétique appliquée sur un objet dans la direction z
F_{tr}	force de traînée à bas nombre de Reynolds
G	amplitude de gradient
G_x, G_y, G_z	amplitude de gradient du champ B_z en $\vec{e}_x, \vec{e}_y, \vec{e}_z$ respectivement
h	coefficient de transfert de chaleur
I	courant
IV	intraveineux
IRM	imagerie par résonance magnétique
J	densité totale de courant
k	conductivité thermique du liquide de refroidissement
L	longueur du conducteur dans une bobine
L_0, L	inductances initiale et finale d'un concept de bobine
l_1, l_2, l_3, l_i	longueur d'un vaisseau
M, M_s	valeur d'aimantation d'un matériau dans un champ magnétique donné, à saturation
M_x	aimantation due au champ magnétique B dans la direction \vec{e}_x
M_y	aimantation due au champ magnétique B dans la direction \vec{e}_y
M_z	aimantation due au champ magnétique B dans la direction \vec{e}_z
MP	micro-particule
m	moment magnétique
m_X, m_Y, m_Z	moment magnétique dans la direction \vec{e}_x, \vec{e}_y et \vec{e}_z , respectivement
Nu	nombre de Nusselt
O	origine d'un repère
P	puissance dissipée en chaleur
P	puissance dissipée totale
PNS	<i>peripheral nerve stimulation</i>
Pr	nombre de Prandtl
q	taux de transfert de chaleur
R	résistance électrique
R_0, R	résistances électrique initiale et finale d'un concept de bobine

R	repère orthonormé direct
Re	nombre de Reynolds
Re_{part}	nombre de Reynolds dans la direction de guidage d'une micro-particule
Re_{fluide}	nombre de Reynolds de l'écoulement d'un fluide
RMN	résonance magnétique nucléaire
rt	temps de montée et de descente du courant dans les bobines
r	rayon d'une particule
S	surface d'un conducteur
TACE	<i>transarterial chemoembolization</i>
TMMC	<i>therapeutique magnetic micro-carrier</i>
$U_f, U_{f1}, U_{f2}, U_{f3}, U_{fi}$	vitesse d'écoulement du fluide
U_{mag}	vitesse de déplacement d'un objet magnétique
U_{part}	vitesse de déplacement d'une particule
U_{sedi}	vitesse de sédimentation d'une particule
V	volume d'un objet
V	tension aux bornes de la source d'alimentation
$\Delta T_0, \Delta T$	variations de température initiale et finale d'un concept de bobine
ϵ_0	permittivité du vide
η_0, η	efficacités initiale et finale d'un concept de bobine
μ	viscosité dynamique
μ_0	perméabilité du vide
ν	efficacité théorique de guidage
Π	poussée d'Archimède
ρ	masse volumique
ρ_{cu}	résistivité du cuivre
ρ_{part}	masse volumique de la particule
ρ_{fluide}	masse volumique du fluide
σ_{w0}, σ_w	densités de bobinage maximales initiale et finale d'un concept de bobine
3D	trois dimensions
∇	opérateur de gradient

INTRODUCTION

L'ingénierie, les sciences et la médecine ont toujours développé des solutions innovantes pour améliorer la vie et les soins apportés aux êtres humains. Au début du XX^e siècle, Willem Einthoven a obtenu les premières représentations de l'électrocardiogramme avec son galvanomètre à cordes. Durant la deuxième moitié du XX^e siècle, Peter Mansfield et Paul Lauterbur ont proposé d'appliquer les techniques de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) à l'être humain, pour ainsi créer l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), une technique d'imagerie non invasive et non irradiante permettant d'imager tout le corps. Enfin, au début du XXI^e siècle, l'entreprise Intuitive Surgical a mis sur le marché un robot médical complexe, permettant à un chirurgien de réaliser des opérations minutieuses en téléopération. Mais de nombreux défis techniques restent encore à relever, le ciblage précis et contrôlé d'agents thérapeutiques dans le corps étant l'un d'entre eux.

Définitions et concepts de base

Le ciblage du Carcinome Hépatocellulaire (CHC), un cancer du foie, fait partie de ces défis majeurs. En effet, les cancers sont la troisième cause de décès dans le monde [1], les cancers du foie étant la troisième cause de décès dus aux cancers chez les hommes et le sixième chez les femmes. L'incidence de cette maladie ne cesse d'augmenter en Europe et aux États-Unis d'une manière préoccupante [2]. Mais ces chiffres reflètent surtout la réalité des traitements : seulement 30% à 40% des cas diagnostiqués peuvent bénéficier d'un traitement curatif [3]. Les autres patients reçoivent des traitements palliatifs visant à réduire l'expansion des tumeurs et à augmenter l'espérance de vie. Parmi ces traitements palliatifs, on trouve les traitements par *TransArterial ChemoEmbolization* (TACE) [4,5] et les traitements médicamenteux ciblés [6], le premier étant apparu dans les années 60 [7] et le second dans années 90 [8].

Le traitement par TACE, qui est un traitement minimalement invasif, débute avec une petite incision faite dans l'aîne et sur l'une des artères fémorales. Un cathéter y est inséré jusque dans l'arbre artériel du foie, en passant par l'aorte. Il est ensuite utilisé pour libérer des agents thérapeutiques qui vont, dans un premier temps, libérer un médicament afin de réduire la progression de la tumeur, puis emboliser les artères l'alimentant. Le modèle animal utilisé pour valider cette technique est le lapin. Les schémas simplifiés des réseaux artériels de l'humain et du lapin sont donnés sur la Figure I.1.

Toute la procédure de TACE s'effectue sous Fluoroscopie ou sous *Digital Subtraction Angiography* (DSA), deux modalités d'imagerie produisant des rayons X afin d'imager la zone

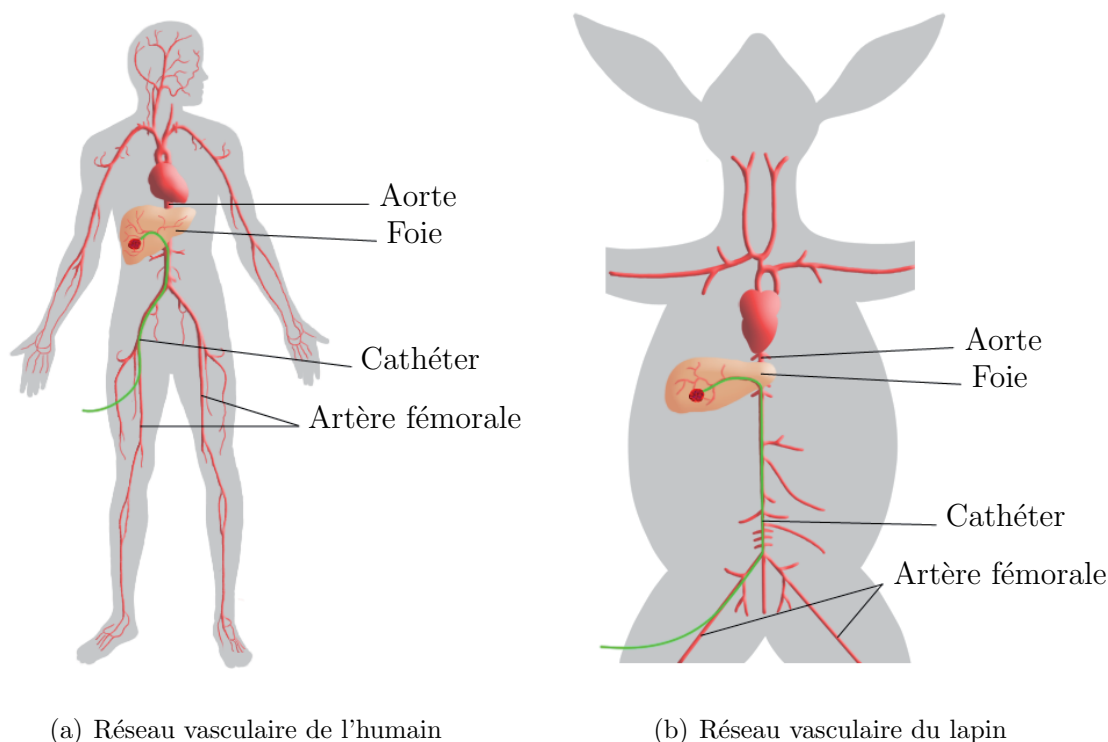


Figure I.1 Vasculature simplifiée chez l'humain et le lapin.

concernée. Or, le foie étant très sensible aux rayons X, la réduction de l'exposition des patients est une préoccupation majeure des médecins. De plus, les procédures de TACE s'effectuent en général en plusieurs sessions espacées de quelques semaines [4, 5], et le placement répétitif du cathéter dans le réseau artériel du patient peut ne plus être possible ou mener à des complications [9]. L'embolisation doit également être réalisée de façon précise, au niveau du positionnement et de la gestion du reflux sanguin [9], afin d'éviter les complications. Enfin, une réduction du temps d'opération est toujours souhaitable, une procédure de TACE durant en moyenne 63 ± 19 minutes (soit une durée comprise entre 15 et 103 min) [10].

Les agents utilisés lors de l'embolisation peuvent être classés en deux grands groupes : les huiles pour les procédures de TACE [4, 5] et les particules [9, 10] pour les procédures de *Drug Eluting Beads - TransArterial ChemoEmbolicization* (DEB-TACE) mises au point plus récemment. Ces deux types de vecteurs sont injectés chez l'humain en volume important : sous forme d'émulsion de 10 ml de lipiodol (Laboratoire Guerbert, Aulnay-sous-Bois, France) pour les huiles [4, 5] et sous forme de 1 à 3 ml de solution de MP, d'un diamètre compris entre 100 et 700 μm , chargées de médicaments pour les MP [10, 11].

Parallèlement, le laboratoire de NanoRobotique de l'École Polytechnique de Montréal a démontré la faisabilité du guidage en boucle fermée, dans un IRM clinique non modifié, d'une

bille d'acier d'un diamètre de 1.5 mm dans la carotide d'un cochon [12]. Cette démonstration de concept a été la première étape vers le guidage de MP magnétiques et thérapeutiques dans le corps humain [13, 14]. Par la suite, le guidage de MP a été étudié dans le cas d'une seule bifurcation d'un système sanguin. Le guidage au travers d'une bifurcation est défini comme l'acte de guider le long d'un vaisseau sanguin une MP afin de la faire sortir du vaisseau sanguin par une seule sortie. Les deux sorties possibles sont appelées les bifurcations. La figure I.2 illustre cette définition.

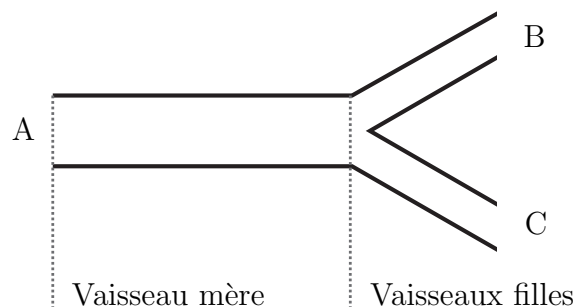


Figure I.2 Une MP injectée en A doit être guidée le long du vaisseau mère afin d'atteindre un vaisseau fille (B ou C) pré-sélectionné.

Les paramètres des MP (taille, composition, concentration) ont été étudiés, et l'influence des conditions expérimentales comme la longueur, la largeur et la profondeur du fantôme mimiquant une bifurcation ainsi que le débit de l'écoulement dans le fantôme ont été déterminés [15, 16].

Cette technologie a pour force principale de pouvoir guider des MP avec une distance actionneur-MP supérieure à l'épaisseur du tronc humain. Cette particularité, additionnée aux capacités d'imagerie de l'IRM et à l'utilisation de MP dans les procédures de DEB-TACE, offre un certain potentiel d'amélioration pour ces procédures. C'est pour ces raisons qu'une partie de l'équipe du laboratoire de NanoRobotique s'est concentrée sur l'application de ses travaux à l'amélioration des traitements du cancer du foie, et plus particulièrement à la procédure de DEB-TACE.

En 2009 et 2010, plusieurs étapes importantes pour la démonstration de la technologie ont été atteintes : la validation *in-vitro* du guidage de MP, la production d'un modèle de guidage des MP [17] ainsi que la conception et la validation *in-vitro* de MP ayant une aimantation optimale, spécifiquement développées pour la chemoembolisation dans le foie du lapin [18]. Enfin, en 2011, la publication des essais de guidage *in-vivo* dans le foie d'un lapin des MP précédemment développées confirme la faisabilité du guidage magnétique d'un agent de chemoembolisation dans le foie d'un lapin avec un IRM modifié [19]. Cette démonstration a été effectuée en guidant, au travers d'une bifurcation, les MP magnétiques. La modification

apportée à l'IRM est alors l'ajout, dans le tunnel, d'un ensemble de bobines de Maxwell pouvant générer une force magnétique constante dans une seule direction de l'espace et ayant une amplitude qui ne varie pas dans le temps. Le système est présenté sur la Figure I.3. Dans notre cas, la force est appliquée parallèlement au sens du tunnel de l'IRM et l'amplitude du champ de gradient se situe entre 300 et 400 mT.m⁻¹ pour une zone de travail de 15 cm de diamètre.

Éléments de la problématique

L'utilisation de MP doit donc passer par la modification des bobines de gradients de l'IRM. En effet, la force magnétique appliquée sur une particule suit la formule :

$$\vec{F}_{mag} = V \left(\vec{M} \cdot \vec{\nabla} \right) \vec{B},$$

avec \vec{M} son aimantation (en A.m⁻¹), V son volume (en m³) et $\vec{\nabla}(\vec{B})$ l'amplitude du gradient du champ magnétique appliqué autour de la particule [16]. Comme les MP sont guidées dans un écoulement à faible nombre de Reynolds ($Re < 1$) la force de traînée qui s'y applique a pour expression :

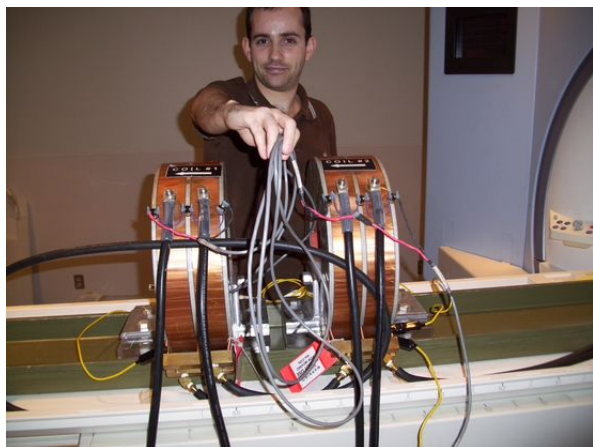
$$\vec{F}_{tr} = 6 \pi \mu r$$

, avec μ la viscosité dynamique du liquide (en Pa.s) et r le rayon de la particule (en m) [16]. La vitesse de la particule \vec{U}_{mag} (en m.s⁻¹), due à l'application d'une force magnétique, varie donc selon la loi [16] :

$$\vec{U}_{mag} \propto \frac{\vec{F}_{mag}}{\vec{F}_{tr}} \propto r^2.$$

La diminution du diamètre des MP entraîne donc une diminution de la vitesse proportionnelle au carré du rayon des MP. En miniaturisant les MP, c'est-à-dire en réduisant leur diamètre, il faut maximiser leur valeur de magnétisation et l'amplitude des gradients magnétiques qui leur sont appliqués pour continuer à produire une force capable d'influencer leur trajectoire. Cependant, la valeur de magnétisation des MP est limitée par la gamme de matériaux magnétiques et biocompatibles existants [20]. De plus, l'amplitude du gradient magnétique généré par un système d'IRM clinique est limité à quelques dizaines de milliteslas par mètre [21], alors que la valeur optimale se situe à quelques centaines de milliteslas par mètre [15, 16]. Une limite technologique aux alentours de 400 mT.m⁻¹ a été avancée pour un ensemble de bobines de gradients semblables à celles utilisées en IRM [16].

Néanmoins, pour améliorer les procédures de DEB-TACE, il est nécessaire de guider les MP dans un réseau complexe de bifurcations en trois dimensions (3D). Ceci implique



(a) L'ensemble de bobines de Maxwell hors de l'IRM



(b) L'ensemble, en utilisation, dans l'IRM



(c) L'ensemble de bobines, adapté pour recevoir un lapin



(d) L'ensemble de bobines en utilisation, hors de l'IRM

Figure I.3 Les étapes remarquables de l'assemblage du premier système de guidage magnétique.

notamment de pouvoir générer un champ de gradients en 3D qui peut varier dans le temps. Cinq aspects, illustrés sur la Figure I.4, différencient ces deux scénarios : le guidage au travers d'une seule bifurcation et le guidage au travers de plusieurs bifurcations. Chacun de ces cas est expliqué dans les deux énumérations suivantes.

Déroulement lors du guidage au travers d'une seule bifurcation :

1. la dose de MP est injectée en une seule fois,
2. les bobines sont mises en route avant l'injection et arrêtées une fois la dose totale injectée,
3. le sens du courant dans les bobines ne change pas durant toute l'expérience,
4. le débit sanguin, le diamètre et la longueur précise des artères ne sont pas connus,
5. la dose de MP est injectée durant plusieurs minutes.

Déroulement lors du guidage au travers de plusieurs bifurcations :

1. la dose de MP est injectée en une multitude de petits bolus,
2. les bobines sont allumées et éteintes de multiples fois, dans le cas général, à chaque passage de bifurcation par les MP,
3. le sens du courant dans les bobines change au cours de l'expérience,
4. le débit sanguin, le diamètre et la longueur précise des artères doivent être connus, soit de façon directe (par la mesure), soit de façon indirecte (en effectuant, par exemple, le guidage en boucle fermée des MP)
5. la dose de MP est injectée de façon discontinue et peut être synchronisée avec le système de propulsion et/ou avec les battements du cœur.

Ces cinq aspects font ressortir le lien fort qui existe entre les performances qui doivent être fournies par le système magnétique et les conditions physiologiques présentes lors du guidage des MP. En fonction du débit sanguin, du diamètre et de la longueur des artères, la durée durant laquelle le gradient magnétique sera généré afin de guider les MP n'est pas la même. Cette durée de fonctionnement étant une des limites technologiques du système, il est important de la fixer.

Bien qu'il existe d'importants travaux sur l'allométrie des réseaux sanguins [22–24], les données qui peuvent en être extraites sont plus qualitatives que quantitatives. L'étude servant à appuyer cette affirmation et à recueillir toutes les mesures sur le lapin, présentée par la suite, a été conduite en accord avec les règles du Conseil Canadien de Protection des Animaux et approuvée par les Comités de Protection des Animaux de l'École Polytechnique de Montréal et du Centre Hospitalier Universitaire de Montréal. Les données du tableau I.2 sont issues de la mesure des artères hépatiques commune, propre, principale et gauche d'un seul lapin

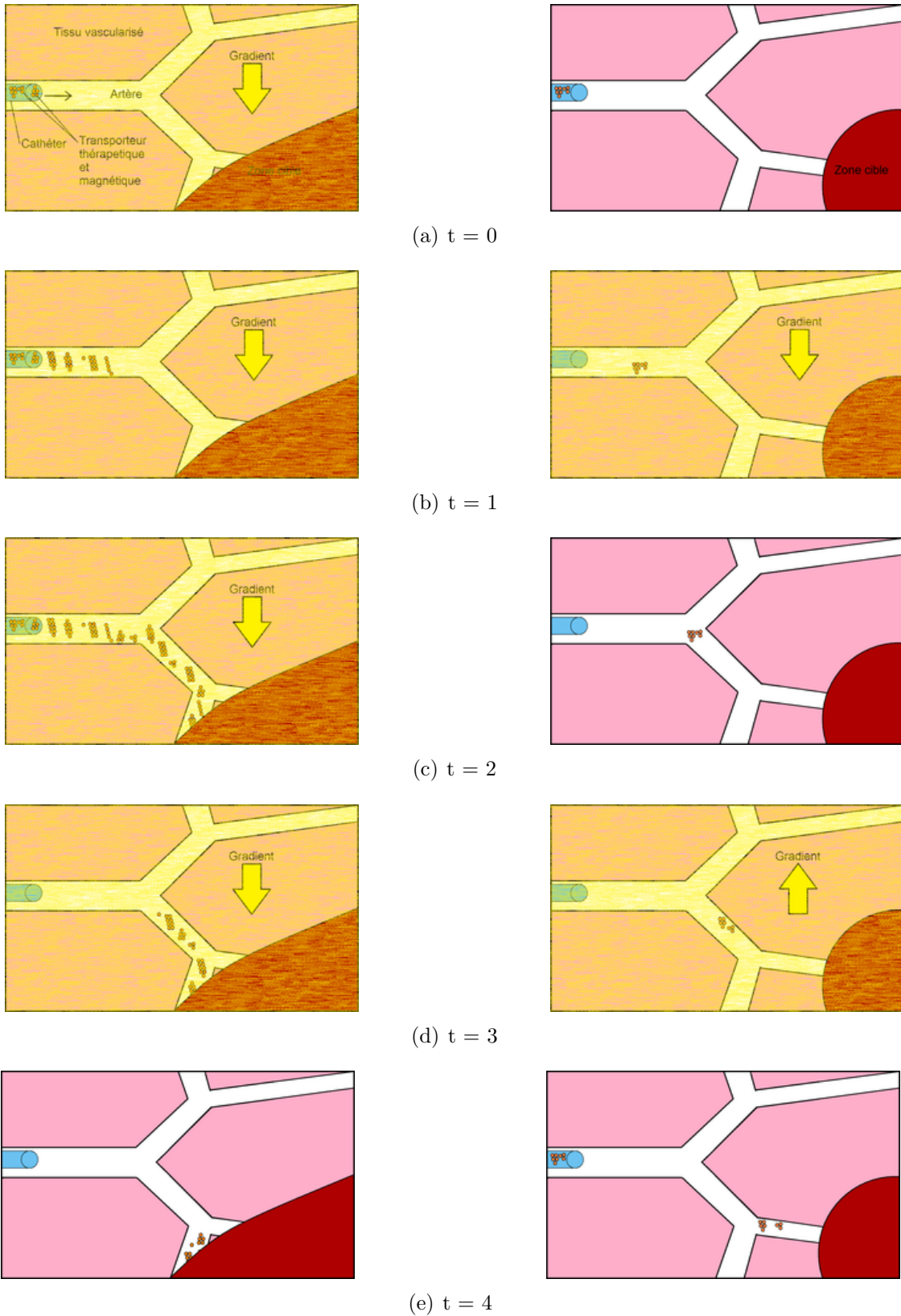


Figure I.4 Les différences majeures entre le guidage de particules magnétiques au travers d'une bifurcation et de deux bifurcations, en fonction des moments remarquables de chaque guidage, sont illustrées ci-dessus. La colonne de gauche représente le guidage d'une dose totale de transporteur, la colonne de droite représente le guidage d'une fraction de la dose totale de transporteur.

n'ayant aucune anomalie vasculaire au niveau du foie. Ce tableau montre une différence de 70% de la vitesse du flux sanguin entre les mesures et les prédictions du modèle de West [24]. Compte tenu de la forte influence de cette valeur sur la conception des bobines, ni le modèle de West ni aucun autre modèle d'allométrie ne sera utilisé pour concevoir les bobines.

De plus, l'influence d'une spécification technique cruciale pour le système n'a pas été étudiée. Il s'agit de l'influence du temps de montée et de descente du courant dans les bobines de propulsion sur l'efficacité de guidage. Ces temps, illustrés sur la Figure I.5, influencent six paramètres du système :

1. le choix de la technologie de construction, bobine résistive ou supraconductrice,
2. le dimensionnement du système de refroidissement des bobines,
3. la puissance et le type de la source d'alimentation,
4. la sécurité du système, avec le risque de stimulation du patient ou d'induction d'énergie dans l'aimant principal de l'IRM,
5. les artères qui peuvent être ciblées,
6. le temps restant pour effectuer des séquences d'imagerie multiplexées avec les pulses de propulsion.

Tableau I.2 Comparaison du modèle de West et de mesures *in-vivo* sur un lapin des diamètres d'artères hépatiques et de la vitesse du flux sanguin y circulant.

Artère Hépatique	<i>Mesures</i>		<i>Modèle de West</i>		<i>Différence</i>	
	Diamètre (mm)	Vitesse du flux (cm/s)	Diamètre (mm)	Vitesse du flux (cm/s)	Diamètre	Vitesse du flux
Commune	1,36	62,3	1,36	62,3	0%	0%
Propre	1,5	22,9	1,08	49,4	-39%	54%
Principale	0,85	-	0,86	39,2	1%	
Gauche	0,56	52,9	0,68	31,2	18%	-70%

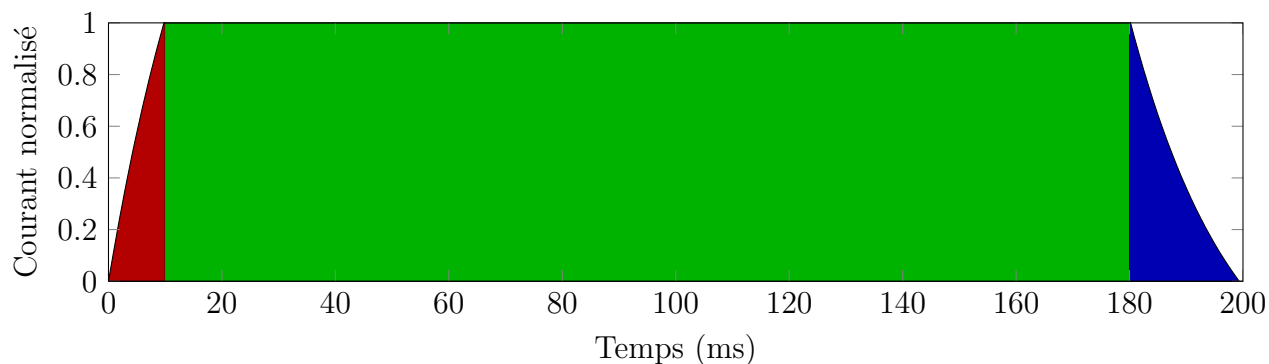


Figure I.5 Pulse de courant dans la bobine pour réaliser un pulse de propulsion. Les valeurs données ici sont du bon ordre de grandeur pour une application dans le lapin. En rouge, la montée du courant ayant un temps de montée de 10 ms. En vert, le plateau du pulse. En bleu, la descente du courant, ayant un temps de descente de 20 ms. Il est possible que les temps de montée et de descente aient la même durée.

Objectifs de recherche

Les systèmes de propulsion magnétique pour le guidage de MP à l'intérieur de lapins ou d'humains n'existent pour l'instant qu'à l'état de prototypes partiels. Leur développement fait appel à des connaissances et des capacités de production que ne sont ni répandues ni accessibles. Et les spécifications de tels systèmes sont encore en partie indéterminées car directement reliées à leur type d'utilisation.

Nous proposons donc, au travers de ce mémoire, d'approfondir l'utilisation future des bobines de propulsion, afin de pouvoir concevoir un cahier des charges pour la fabrication de bobines de propulsion utilisables pour la démonstration de la technologie de guidage magnétique. L'emphasis sera mise sur la détermination de l'utilisation globale des bobines lors d'une expérience *in-vivo* de DEB-TACE et sur les performances minimales du système attendues afin de garantir un taux de succès des expériences acceptable. Les MP idéales pour réaliser l'expérience de DEB-TACE n'étant pas disponibles pour des tests *in-vitro*, une expérience de guidage *in-vitro* sera dimensionnée pour utiliser des MP disponibles dans le commerce afin de valider le concept de guidage au travers de plusieurs bifurcations.

Plan du mémoire

À la suite de cette introduction, une revue de littérature portant sur les actionneurs magnétiques sans contact pour les applications thérapeutiques sera développée.

Par la suite, ce mémoire sera divisé en quatre parties. Dans une première partie, une ex-

périence *in-vivo* sera conçue afin de déterminer, en accord avec des objectifs thérapeutiques, les contraintes d'utilisation du système. Dans une seconde partie, la théorie du guidage magnétique sera développée. La description de la méthode d'actionnement utilisée pour modifier la trajectoire des particules sera détaillée, afin de compléter les spécifications de l'actionneur.

Puis un actionneur magnétique sera conçu en fonction de ces spécifications, en utilisant le concept de bobines de gradients d'IRM. Cette conception sera complétée par le calcul de facteurs de sécurité liés à l'usage des bobines.

Dans une quatrième partie, un prototype du système mis à l'échelle pour utiliser des MP disponibles dans le commerce sera utilisé afin de valider le concept de guidage au travers de plusieurs bifurcations.

Pour conclure, un récapitulatif sur le design sera présenté, avec une ouverture sur la mise à l'échelle humaine du système.

CHAPITRE 1

Revue de littérature

1.1 Actionneurs magnétiques sans contact pour les microrobots en biomédical

Alors que le nombre de traitements médicaux sont en constante augmentation, les médecins acceptent de plus en plus de déléguer certaines tâches techniques à des systèmes dédiés [25–28]. Parallèlement, les procédures minimalement invasives se sont fortement développées grâce notamment aux microsystèmes robotiques [19, 29–33]. La plupart de ces systèmes visent à améliorer le ciblage des traitements, à l’image de ce qui se fait en pharmacie et en nanomédecine avec le ciblage passif [34–37], afin de réduire les doses de médicaments délivrées aux tissus sains. Les autres systèmes rendent possibles ou facilitent les interventions dans des zones jusque-là difficiles d’accès.

Pour toutes ces applications, il existe 3 sources d’énergie mécanique, qui reposent toutes sur les lois de l’électromagnétisme. La première source provient de la force générée par un champ magnétique non homogène sur un objet magnétique. La seconde provient du couple appliqué à un solide magnétique dans un champ magnétique quelconque. La troisième provient de l’induction de courant dans une bobine par le biais d’un champ radio-fréquence. L’énergie électrique ainsi obtenue est utilisée par différents actionneurs classiques, comme des moteurs.

1.1.1 Sources d’énergie mécanique

Force appliquée par un champ magnétique sur un solide magnétique

Dans un champ magnétique, la force appliquée (F_{mag} , en N) sur un solide magnétique est donnée par :

$$\vec{F}_{mag} = V (\vec{M} \cdot \vec{\nabla}) \vec{B},$$

avec V le volume de l’objet (m^3) et M l’aimantation de l’objet ($A.m^{-1}$) dans le champ magnétique B . Plus le gradient du champ magnétique B et l’aimantation seront importants, plus la force appliquée le sera. Elle sera cependant inversement proportionnelle à la taille de l’objet.

On peut différencier 2 échelles d’application : sur des nanoparticules [38–43], et sur des microparticules [19, 44, 45].

Dans le premier cas, un aimant permanent de forte puissance est utilisé pour générer des gradients de plusieurs $T.m^{-1}$ afin d’attirer directement les nanoparticules vers l’aimant.

Dans le cas des microparticules, un système générant des gradients uniformes (semblables à ceux que l'on trouve dans les appareils d'IRM) est utilisé pour créer des gradients d'une amplitude de quelques dizaines de milliteslas par mètre à plusieurs teslas par mètre.

Couple appliqué par un champ magnétique sur un solide magnétique

Dans un champ magnétique quelconque, le couple appliqué (C_{mag} , en N) sur un solide magnétique est donné par :

$$\vec{C}_{mag} = (V \vec{M}) \times \vec{B}.$$

Un objet magnétique aura donc tendance à s'aligner avec la direction du champ magnétique dans lequel il se trouve.

Cette technique est utilisée à deux échelles : l'échelle micrométrique [46–48] et l'échelle millimétrique et centimétrique [49, 50].

À l'échelle micrométrique, des bactéries naturelles sont orientées dans la direction d'un champ magnétique et avancent toutes seules dans cette direction. Il existe aussi des bactéries artificielles, qui utilisent un champ magnétique rotatif pour induire un mouvement de rotation à une queue en forme d'hélice et ainsi avancer. Ce dernier principe existe aussi à l'échelle millimétrique.

Le contrôle des bactéries naturelles s'avère très complexe et demande encore du temps de développement pour être directement utilisé. La vitesse qu'atteignent les bactéries artificielles est pour l'instant insuffisante pour envisager une application médicale.

Couples et forces appliqués par un champ magnétique sur un solide magnétique

Des systèmes existent afin d'utiliser à la fois le couple et la force appliquée sur un objet pour le déplacer. Ce principe est appliqué sur des objets de taille millimétrique [33, 51] et des objets de plusieurs centimètres [52–54].

Les objets millimétriques ont fait preuve d'un très bon contrôle automatique, mais ce contrôle demande un retour visuel afin de fonctionner, ce qui limite l'usage de cette technologie à l'oeil [33].

Pour les objets de plusieurs centimètres, la technologie de stéréotaxie s'est bien implantée sur le marché du guidage de cathéter dans le réseau sanguin, alors que des compagnies comme Olympus et Siemens ont réalisé des premiers essais prometteurs dans le système gastrique d'êtres humains.

Induction d'énergie électrique par des ondes de radio-fréquence

Une initiative intéressante a utilisé l'énergie électrique produite par l'induction d'un champ d'ondes radio-fréquence issu d'un IRM afin d'alimenter le système de propulsion électrique d'un robot de taille millimétrique [55]. Cependant, on peut imaginer que le couple issu du champ magnétique principal de l'IRM limitera fortement les possibilités d'ajustement de la direction de navigation du robot.

1.1.2 Actionneurs utilisés

Source ponctuelle de champ magnétique

Cet actionneur est utilisé principalement pour les techniques de *Direct Magnetic Targeting* (DMT), qui utilisent soit un aimant permanent de forte puissance, soit un électroaimant générant un champ magnétique quasi ponctuel. De bonnes illustrations de ces électroaimants peuvent être trouvées sur les articles [39, 43]. L'aimant peut être appliqué de façon externe ou placé au plus proche de la zone de traitement via une chirurgie. Cette technique est principalement limitée par la faible distance d'action de l'aimant.

Bobines de gradients

La technique que nous utilisons se base sur la génération de trois champs de gradient magnétique uniforme, un champ magnétique par direction de l'espace. Ce type de bobines est majoritairement utilisé dans les IRM.

Les gradients générés sont uniformes dans un volume comparable à la zone à traiter.

Alors que les IRM pour petits animaux peuvent générer des gradients de plusieurs teslas par mètres, la mise à l'échelle humaine d'un système capable de générer 0.4 T.m^{-1} reste un défi. Un tel ensemble permettrait cependant de réaliser la localisation de l'objet guidé lors des utilisations du système.

Bobines de Helmholtz

L'actionneur utilisé pour appliquer des couples sur un objet magnétique est constitué d'un ensemble de bobines d'Helmholtz assemblées dans les 3 directions de l'espace, à l'image du système présenté en [47].

Octomag

Une conception innovante a été présentée par l'équipe du prof. Nelson [33] et nommée octomag. L'actionneur ainsi créé est capable d'appliquer des couples et des forces en trois

dimensions sur un objet magnétique. Cet actionneur occupe également un espace réduit, limité au volume supérieur de l'espace de travail. Cependant, son application est limitée par la nécessité de pouvoir observer l'objet mis en mouvement, afin de le contrôler.

CHAPITRE 2

Design des expériences *in-vivo*

Concevoir l'expérience qui permettra de valider le guidage de MP au travers de plusieurs bifurcations permet de s'assurer de la cohérence de la plateforme dans un contexte pré-clinique et de définir les conditions dans lesquelles le guidage aura lieu. Dans ce chapitre, nous allons passer en revue les différents besoins de l'étude pré-clinique qui ont une influence sur l'expérience et sur la conception de l'actionneur. Nous obtiendrons ainsi le profil d'utilisation en situation réelle des bobines. Ce profil défini notamment la durée dont nous disposons pour guider chaque bolus de MP et la quantité totale de MP que nous devons injecter. Les résultats de cette partie ont été obtenus avec le support particulier du Docteur Gilles Soulez, de la vétérinaire Hélène Héon, du vétérinaire Stéphane Ménard, du Docteur Pierre Poupponneau et du Docteur Frédérick Gosselin.

2.1 Objectifs thérapeutiques

Les premières contraintes à prendre en compte sont celles d'origine thérapeutique. En effet, l'objectif premier de cette technologie est de démontrer une efficacité thérapeutique sur le cancer du foie et de la comparer aux procédures de DEB-TACE. Pour ce faire, nous devons choisir un modèle animal, une cible et des objectifs thérapeutiques.

2.1.1 Modèle animal

Le choix du lapin de Nouvelle-Zélande est basé sur une forte ressemblance du foie du lapin et de l'humain au niveau artériel (comme le montre la figure 2.1) et fonctionnel. Il est aussi cohérent avec le modèle couramment utilisé pour des études semblables de TACE et de DEB-TACE [56–61]. L'artère hépatique peut-être embolisée afin de priver la tumeur de presque tout son apport en sang [62], sans pour autant affecter le bon fonctionnement du foie (ce dernier reçoit au moins 50% de ses apports en oxygène par la veine porte [63]). Enfin, la taille modérée de ce modèle offre un bon compromis entre la construction d'un prototype de système magnétique et l'utilisation d'une procédure de TACE.

Grâce aux précédents essais *in-vivo* [19], nous avons également déterminé un point de départ et une cible à atteindre dans l'arbre hépatique du lapin. Le point de départ se situe dans l'artère hépatique propre. Ce point a été choisi pour deux raisons :

1. le micro-cathéter (Terumo, Progreat™ Ω de 2.7 Fr, (Terumo, Somerset, NJ)) reste en place de façon stable,
2. le guidage peut s'effectuer dans 3 bifurcations avant que l'on ne puisse plus mesurer le diamètre des artères en fluoroscopie.

Le point d'arrivée serait donc une artère située après l'artère gauche, en ayant traversé 3 bifurcations.

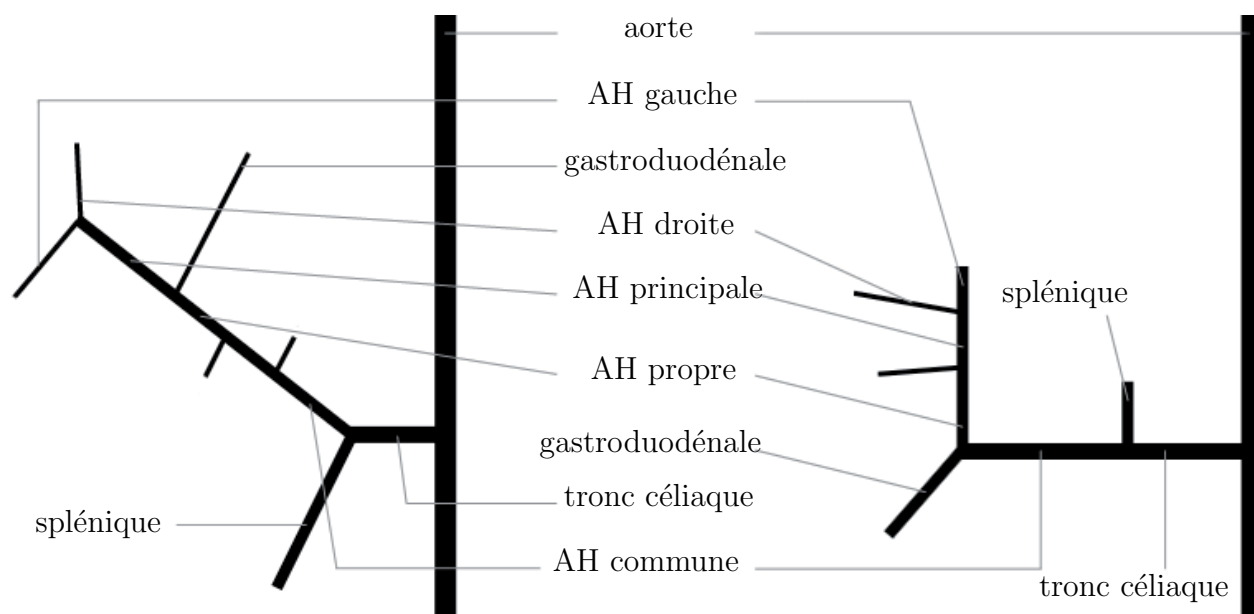


Figure 2.1 Comparaison de l'anatomie de l'arbre hépatique de l'homme et du lapin. À gauche : arbre hépatique de l'humain, issu de [64]. Cette configuration est valable dans 75% des cas. À droite : Arbre hépatique du lapin, issu de [65]. Cette configuration est valable dans 95% des cas.

2.1.2 Chemoembolisation

L'objectif de l'expérience étant de comparer des efficacités thérapeutiques, il faut traiter une pathologie. On propose d'utiliser un modèle de tumeur VX2, qui sera développé puis implanté dans le foie de lapins, à l'image des protocoles issus des publications [61, 66]. Les MP développées pour les essais de guidage au travers d'une bifurcation [19] encapsulent déjà de la doxorubicine (ou *Adriamcyne^{MD}*), qui est un principe actif utilisé en chimiothérapie. Au vu des expériences présentées en [61], une dose cible de 5 mg par tumeur semble adéquate.

Pour assurer la fonction d'embolisation, le diamètre de 58 μm actuellement utilisé [19] convient [18, 67]. Le nombre de MP injectées peut également être évalué afin de prévoir la qualité de l'embolisation [68, 69].

2.2 Contraintes médicales

Les secondes contraintes à prendre en compte sont celles d'origine médicale. Il faut réaliser l'expérience en respectant les bonnes pratiques de laboratoire. Afin d'étudier le ciblage, il faut pouvoir surveiller, plusieurs semaines après le traitement, l'évolution de la tumeur. Pour ce faire, l'animal doit être réveillé à la fin de la procédure et maintenu en vie. Ce point, pourtant évident, représente à lui seul une étape importante dans les expérimentations *in-vivo*. Outre la problématique de stérilisation, que nous ne couvrirons pas dans ce mémoire, il existe deux autres aspects à surveiller lors de la conception de l'expérimentation : la durée de l'anesthésie et la quantité de liquide injectée en IntraVeineux (IV). Les liquides injectés en IV proviennent des procédures d'angiographie, de l'administration des MP et des fluides perfusés pour garder les voies ouvertes.

2.2.1 Durée de l'anesthésie

Afin de faciliter le réveil de l'animal et de pouvoir appliquer la technologie à l'échelle humaine plus facilement, la durée de la procédure de guidage doit être inférieure à 30 minutes.

2.2.2 Modalités d'imagerie

Deux angiographies sont à prévoir : une haute résolution, pour pouvoir vérifier la position du cathéter durant la chirurgie et mesurer les diamètres et les longueurs des vaisseaux sanguins, et une angiographie en IRM pour vérifier, lors de l'insertion de l'animal dans l'IRM, que le cathéter n'a pas bougé lors du transport.

L'angiographie haute résolution est effectuée en fluoroscopie (résolution de $0.1 \times 0.1 \text{ mm}^2$) et nécessite 8 ml d'agent de contraste pour être réalisée. Elle n'est pas faite sur CT ou en IRM, car ces deux modalités n'offrent pas une résolution spatiale suffisante pour imager les petits vaisseaux du foie du lapin de façon satisfaisante [21, 70].

L'angiographie de vérification est effectuée en IRM (résolution de $0.7 \times 0.4 \times 0.9 \text{ mm}^3$) et nécessite 8 ml de solution de contraste. L'utilisation de l'IRM est ici suffisante puisque seul les plus gros vaisseaux ont besoin d'être visualisés afin de confirmer la position du cathéter et du foie en général.

2.2.3 Injections intraveineuses

Afin de se conformer aux bonnes pratiques de laboratoire [71], il est important de contrôler les volumes des liquides injectés tout au long de l'expérience. Deux limites ne doivent pas être dépassées : 2 ml.kg^{-1} pour l'injection de bolus (en injectant le volume total en moins d'une

minute) et 10 ml.kg^{-1} pour l'injection longue (en injectant le volume total sur 5 à 10 minutes). Le volume total maximal de liquide à injecter durant une expérience n'est cependant pas connu. À titre de comparaison, le volume total maximal d'injection recommandé pour un lapin est de 20 ml.kg^{-1} sur 24 heures, en continu.

2.3 Contraintes pour le guidage

Les dernières contraintes viennent de l'expérience de guidage. En effet, pour réaliser l'expérience dans les meilleures conditions, l'instant d'injection d'un bolus de MP doit être contrôlé de façon précise pour pouvoir le guider, et la quantité de MP contenue dans ce bolus doit être maîtrisée pour éviter de boucher le cathéter d'injection.

2.3.1 Préparation des micro-particules

La fabrication et la préparation des MP pour le guidage permet d'ajuster de nombreux paramètres, dont deux nous intéressent particulièrement : le chargement des MP en agent thérapeutique, et la concentration en MP de la solution. Ces deux paramètres influencent le volume injecté, qui doit être minimisé. Pour cibler 5 mg d'agent thérapeutique, avoir un chargement des MP de 10% en masse d'agent semble réaliste (i.e. pour 5 mg d'agent, on injectera 50 mg de MP) . Et pour garder un volume de solution faible, une concentration en MP de 15 mg.ml^{-1} offre un bon compromis entre un volume total d'injection faible et un nombre minimal de doses à guider durant une expérience.

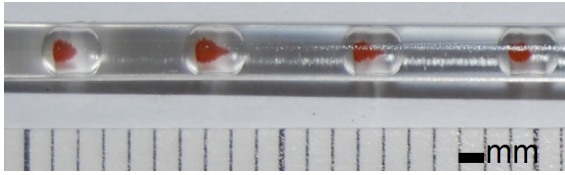
2.3.2 Agrégation

Dans le champ magnétique intense de l'IRM, les MP s'aimantent, ont tendance à former des agrégats [72], et à boucher le cathéter. La taille de ces agrégats est difficile à définir analytiquement [16]. Leur taille dépend de l'aimantation, du diamètre et de la dispersité de la solution de particules, de la viscosité du sang, du taux de cisaillement de l'écoulement et de la perméabilité [73]. On peut alors supposer que des agrégats qui se forment dans les vaisseaux sanguins ne changeront pas de taille si aucun de ces paramètres n'est modifié au cours de l'expérience.

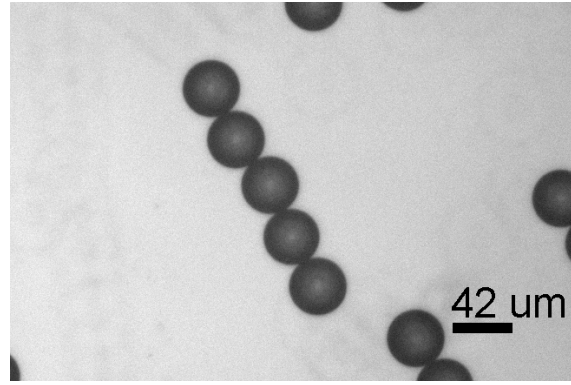
En réalisant des essais avec des MP commerciales (leurs caractéristiques sont données dans le tableau 2.1) et un fantôme, nous avons pu observer que des agrégats d'environ 280 particules était suffisamment petits pour ne pas boucher le cathéter. La figure 2.2 montre quelques bolus de ces particules, et l'observation au microscope de la formation des agrégats à faible champ. Malheureusement, les agrégats de 280 particules qui se forment dans l'IRM n'ont pas pu être photographiés. Ces gros agrégats ont une forme d'aiguille.

Tableau 2.1 Caractéristiques des MP PSMAG1986 de la compagnie Microparticles GmbH

PSMAG-1986	
Distribution de taille	Monodisperse
Diamètre	41 μm
Aimantation à 1,5T	36 kA.m^{-1}



(a) Quatre bolus d'environ 280 MP



(b) Agrégats formés à faible champ magnétique sous un microscope

Figure 2.2 Illustration des bolus de particules et des petits agrégats formés à faible champ sous un microscope.

2.4 Conclusion

Au travers de ces quelques points, nous avons pu déterminer 9 paramètres qui sont essentiels afin de définir l'usage qui sera fait de l'actionneur. Les TMMC devront avoir un chargement de 10% en agent thérapeutique. Afin d'injecter 5 mg de cet agent dans le lapin, il faudra injecter 50 mg de particules, soit environ 105 000 particules. Afin d'éviter que l'agrégation de particules n'obstrue le cathéter d'injection, on limitera à 280 le nombre de particules par bolus. Les 50 mg de particules seront injectés sous forme de 376 bolus de 280 particules. Afin de limiter les volumes injectés pour le guidage, la solution de TMMC devra avoir une concentration de 15 mg.ml^{-1} , soit une injection totale de 3.3 ml de solution de TMMC. Enfin, les 376 bolus devant être injectés en 30 minutes, nous disposons d'un total de 4.8 s pour guider chacun d'eux.

Le tableau 2.2 résume ces données. Le train de pulses obtenu aura une durée totale de 4.8 s et comportera 3 pulses.

Connaissant l'usage attendu de l'actionneur, nous pouvons maintenant passer à la description du mode d'actionnement afin d'obtenir les paramètres d'actionnement manquant,

comme l'amplitude et la durée du gradient à appliquer afin de guider les MP.

Tableau 2.2 Résumé des contraintes d'utilisation de l'actionneur

Objectifs thérapeutiques	
Diamètre des MP (μm)	60
Densité des MP (kg.m^{-3})	4200
Masse totale d'agent thérapeutique (mg)	5
Masse totale des MP (mg)	50
Nombre total de particules	105 261
Contraintes médicales	
Durée maximale de l'expérience (min)	30
Contraintes pour le guidage	
Nombre de particules par dose	280
Chargement en agent thérapeutique (%)	10
Concentration de la solution de MP (mg.ml^{-1})	15
Nombre de doses à injecter	376
Volume de solution de MP à injecter (ml)	3,3
Résultats	
Durée maximale de chaque guidage (s)	4,8
Nombre de bifurcations à traverser	3

CHAPITRE 3

Actionnement Magnétique

Dans ce chapitre, nous allons rapidement présenter le principe de guidage du projet MR-Sub, qui repose sur les technologies employées dans les IRM. Les équations de base définissant la force magnétique appliquée à une particule située dans un champ magnétique seront présentées. Nous appliquerons ces équations aux champs magnétiques que l'on trouve dans un IRM pour comprendre le principe d'application de force à l'origine du guidage de particules avec un IRM.

Par la suite, nous allons définir la géométrie et l'écoulement dans lesquels devront être guidées les particules. Une présentation du modèle de calcul de l'efficacité théorique de guidage est effectuée. Les différentes hypothèses sur lesquelles repose le modèle sont exprimées afin de s'assurer de la validité et des limites de son utilisation.

Avec ces deux résultats, nous pourrions déterminer l'amplitude et la durée de l'application des gradients dont nous avons besoin. Ainsi, nous pourrions conclure sur les performances que l'on attend d'un actionneur pour le guidage de TMMC dans le réseau vasculaire du foie d'un lapin et ainsi passer à la conception de l'actionneur.

3.1 L'IRM

Un IRM est constitué de plusieurs systèmes magnétiques et électromagnétiques. Comme on peut le voir sur la figure 3.1, il y a 3 systèmes principaux :

1. l'aimant principal, produisant le champ magnétique constant appelé B_0 (en noir sur l'image (a)),
2. les trois ensembles de bobines de gradients, produisant des gradients de champs magnétiques dans les trois directions de l'espace (représentées en une seule pièce en (a) et détaillées en (b)),
3. un système de transmission et de réception d'ondes radio-fréquences appelé champ B_1 (en vert sur l'image (a)).

Le volume de travail de l'IRM est défini comme une sphère, appelée sphère d'homogénéité ou *Diameter of Spherical Volume* (DSV). Elle est située au centre de l'aimant principal. Dans le cas de notre étude, nous négligeons l'effet des ondes radio-fréquences sur le guidage, du fait de leur très haute fréquence (comparativement aux autres champs).

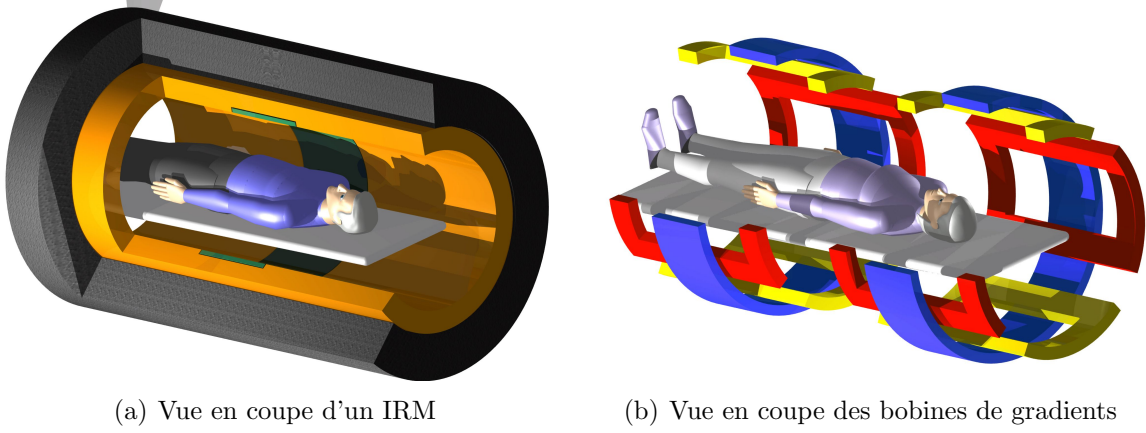


Figure 3.1 Schéma d'un IRM. (a) : En noir l'aimant principal, en orange les bobines de gradients, en vert le système de radio-fréquences. (b) : Les bobines bleue, rouge et jaune créent un gradient magnétique respectivement dans la direction \vec{e}_z , \vec{e}_x et \vec{e}_y .

À l'intérieur de la DSV, le champ magnétique d'un IRM est l'addition du champ magnétique principal et du champ magnétique créé par les bobines de gradients, soit

$$\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}^g,$$

avec \vec{B}^g le champ créé par les bobines de gradients.

3.1.1 Champ principal

À l'intérieur de la DSV, le champ magnétique principal B_0 ne possède qu'une seule composante, invariable dans l'espace et dans le temps. Soit, dans la DSV pour l'aimant principal :

$$\vec{B}_0(\vec{r}) = \vec{B}_0 = \|\vec{B}_0\| \vec{e}_z = B_0 \vec{e}_z.$$

Le champ principal est donc considéré constant dans la DSV. En pratique, pour un IRM de 1.5 T (Magnetom Sonata, Siemens) ayant un aimant principal de 1.5 T (OR70, Oxford Magnet Technology) et une DSV de 50 cm (homogénéisé (ou *shimmé*) avec moins de 25 kg de fer) en fonctionnement normal, l'homogénéité du champ non-homogénéisé est inférieure à 750 parties par million (ou ppm) et une fois homogénéisé, à 30 ppm.

Au centre d'un IRM ayant une valeur nominale de champ de 1.496300 T dans une sphère de 50 cm de diamètre et une homogénéité du champ homogénéisé à 50 cm de 23.36 ppm, la valeur du champ est égale à :

$$B_0 = 1.496\,300\,\text{T} \pm 0.000\,035\,\text{T}.$$

3.1.2 Champ des bobines de gradient

Le champ magnétique généré par les bobines de gradient n'est pas explicitement documenté par les fabricants. Les seules données qui existent mentionnent des gradients du champ magnétique B_z^g d'une amplitude de quelques milliteslas par mètre dans la DSV. Les valeurs des champs magnétiques B_x^g et B_y^g sont pas spécifiées.

3.2 Application d'une force magnétique sur une particule

À l'intérieur de la DSV et en négligeant l'effet des particules sur le champ magnétique, les lois de la magnétostatique s'appliquent, avec les équations de Maxwell-Gauss :

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0, \quad (3.1)$$

et de Maxwell-Ampère :

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = \vec{J},$$

avec \vec{H} l'excitation magnétique (A.m^{-1}) et \vec{J} la densité de courant (A.m^{-2}). Le champ magnétique \vec{B} (T) et \vec{H} sont liés par la relation générale :

$$\vec{B} = \mu(\vec{H} + \vec{M}),$$

avec μ la perméabilité magnétique du milieu ($\text{s}^4.\text{A}^2.\text{kg}^{-1}.\text{m}^{-3}$) et \vec{M} l'aimantation (A.m^{-1}). Dans le cas où nous nous intéressons au champ dans un milieu non-magnétique et non conducteur, nous avons $\vec{J} = \vec{0}$ et $\vec{M} = \vec{0}$ (la perturbation des microparticules magnétiques est négligeable devant le grand volume des bobines considérées), et donc il est possible d'écrire :

$$\vec{\nabla} \times \vec{B} = \vec{0}. \quad (3.2)$$

D'après [74], deux modèles différents existent pour calculer la force appliquée par un gradient magnétique sur une particule :

$$\vec{F}_{mag} = \vec{\nabla} (\vec{m} \cdot \vec{B})$$

ou

$$\vec{F}_{mag} = (\vec{m} \cdot \vec{\nabla}) \vec{B},$$

avec \vec{F}_{mag} la force magnétique appliquée à la particule (N), \vec{m} le moment magnétique de la particule (A.m^2). Puisque dans notre cas nous avons l'égalité 3.2, les deux modèles sont

équivalents [74]. Par souci de cohérence avec les travaux publiés précédemment, nous avons choisi d'utiliser la forme suivante dans la suite de nos travaux :

$$\vec{F}_{mag} = \left(\vec{m} \cdot \vec{\nabla} \right) \vec{B}. \quad (3.3)$$

Le moment magnétique \vec{m} peut s'écrire :

$$\vec{m} = V \vec{M}, \quad (3.4)$$

soit :

$$\begin{pmatrix} m_x \\ m_y \\ m_z \end{pmatrix} = V \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix},$$

avec V le volume de la particule (en m^3) et M_w l'aimantation de la particule (en A.m^{-1}) due au champ magnétique \vec{B} dans la direction \vec{e}_w . En remplaçant l'égalité 3.4 dans l'équation 3.3, on obtient :

$$\vec{F}_{mag} = V \left(\vec{M} \cdot \vec{\nabla} \right) \vec{B}. \quad (3.5)$$

Soit en développant :

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} F_{magx} \\ F_{magy} \\ F_{magz} \end{pmatrix} &= V \left(\begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x} \\ \frac{\partial}{\partial y} \\ \frac{\partial}{\partial z} \end{pmatrix} \right) \begin{pmatrix} B_x \\ B_y \\ B_z \end{pmatrix} \\ &= V \left(M_x \frac{\partial}{\partial x} + M_y \frac{\partial}{\partial y} + M_z \frac{\partial}{\partial z} \right) \begin{pmatrix} B_x \\ B_y \\ B_z \end{pmatrix} \\ &= V \begin{pmatrix} M_x \frac{\partial B_x}{\partial x} + M_y \frac{\partial B_x}{\partial y} + M_z \frac{\partial B_x}{\partial z} \\ M_x \frac{\partial B_y}{\partial x} + M_y \frac{\partial B_y}{\partial y} + M_z \frac{\partial B_y}{\partial z} \\ M_x \frac{\partial B_z}{\partial x} + M_y \frac{\partial B_z}{\partial y} + M_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (3.6)$$

On obtient donc une expression de la force magnétique en fonction de l'aimantation et du champ magnétique appliqué.

Bien que, tel que mentionné ci-dessus, l'expression du champ magnétique total créé par les bobines de gradient n'est connue, il n'est en principe pas possible de déterminer l'orientation de l'aimantation. Cependant, les calculs du chapitre 4 nous montrent que dans notre cas, l'amplitude du champ magnétique généré par les bobines de gradients est très inférieure au 1.5 T du champ principal. Par conséquent, on peut considérer que l'aimantation est colinéaire

au champ magnétique \vec{B}_0 .

De plus, les bobines de gradients produisent les gradients magnétique qui nous intéressent sur le champ \vec{B}_z . Cependant, dans l'expression 3.6, seul $\vec{F}_{mag} \cdot \vec{e}_z$ dépend des variations du champ \vec{B}_z . L'équation 3.6 peut être modifiée en utilisant l'équation 3.2 :

$$\vec{\nabla} \times \vec{B} = \begin{pmatrix} \frac{\partial B_z}{\partial y} - \frac{\partial B_y}{\partial z} \\ \frac{\partial B_x}{\partial z} - \frac{\partial B_z}{\partial x} \\ \frac{\partial B_y}{\partial x} - \frac{\partial B_x}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Cette équation définit les champs dits concomitants :

$$\frac{\partial B_x}{\partial z} = \frac{\partial B_z}{\partial x} \quad (3.7)$$

et

$$\frac{\partial B_y}{\partial z} = \frac{\partial B_z}{\partial y}, \quad (3.8)$$

qui peuvent être utilisés afin de modifier l'expression de la force magnétique donnée par l'équation 3.6. De cette façon, chaque composante de la force magnétique est exprimée avec un terme qui dépend des variations du champ \vec{B}_z , soit :

$$\begin{pmatrix} F_{magx} \\ F_{magy} \\ F_{magz} \end{pmatrix} = V \begin{pmatrix} M_x \frac{\partial B_x}{\partial x} + M_y \frac{\partial B_x}{\partial y} + M_z \frac{\partial B_z}{\partial x} \\ M_x \frac{\partial B_y}{\partial x} + M_y \frac{\partial B_y}{\partial y} + M_z \frac{\partial B_z}{\partial y} \\ M_x \frac{\partial B_z}{\partial x} + M_y \frac{\partial B_z}{\partial y} + M_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (3.9)$$

Dans un IRM à haut champ (1.5 T et plus) et pour des particules libres en rotation, l'aimantation des particules sera toujours colinéaire avec la direction du champ principal de l'IRM, soit :

$$\vec{M} = \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ M \end{pmatrix}, \quad (3.10)$$

M étant l'aimantation de l'objet dans le champ de l'IRM.

De plus, la valeur d'aimantation M pour des particules données dépend de leur composition et de la valeur du champ magnétique dans lequel elles se trouvent. Nous travaillons avec des particules de magnétite (Fe_3O_4) ou de fer-cobalt (FeCo) dans des champs de 1.5 T ou 3.0 T. Comme le montre la figure 3.2, pour des champs de 1.5 T, la valeur d'aimantation atteint presque la valeur asymptotique, ou valeur dite de saturation. C'est pourquoi nous considérerons dans la suite de ce mémoire que la valeur d'aimantation des particules est

toujours la valeur à saturation, soit

$$M = M_s.$$

En appliquant les résultats obtenus avec les égalités 3.9 et 3.10, on obtient l'équation de l'application d'une force magnétique sur une particule à l'intérieur d'un IRM :

$$\begin{pmatrix} F_{magx} \\ F_{magy} \\ F_{magz} \end{pmatrix} = V \begin{pmatrix} M_s \frac{\partial B_z}{\partial x} \\ M_s \frac{\partial B_z}{\partial y} \\ M_s \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix} = M_s V \begin{pmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{pmatrix} \quad (3.11)$$

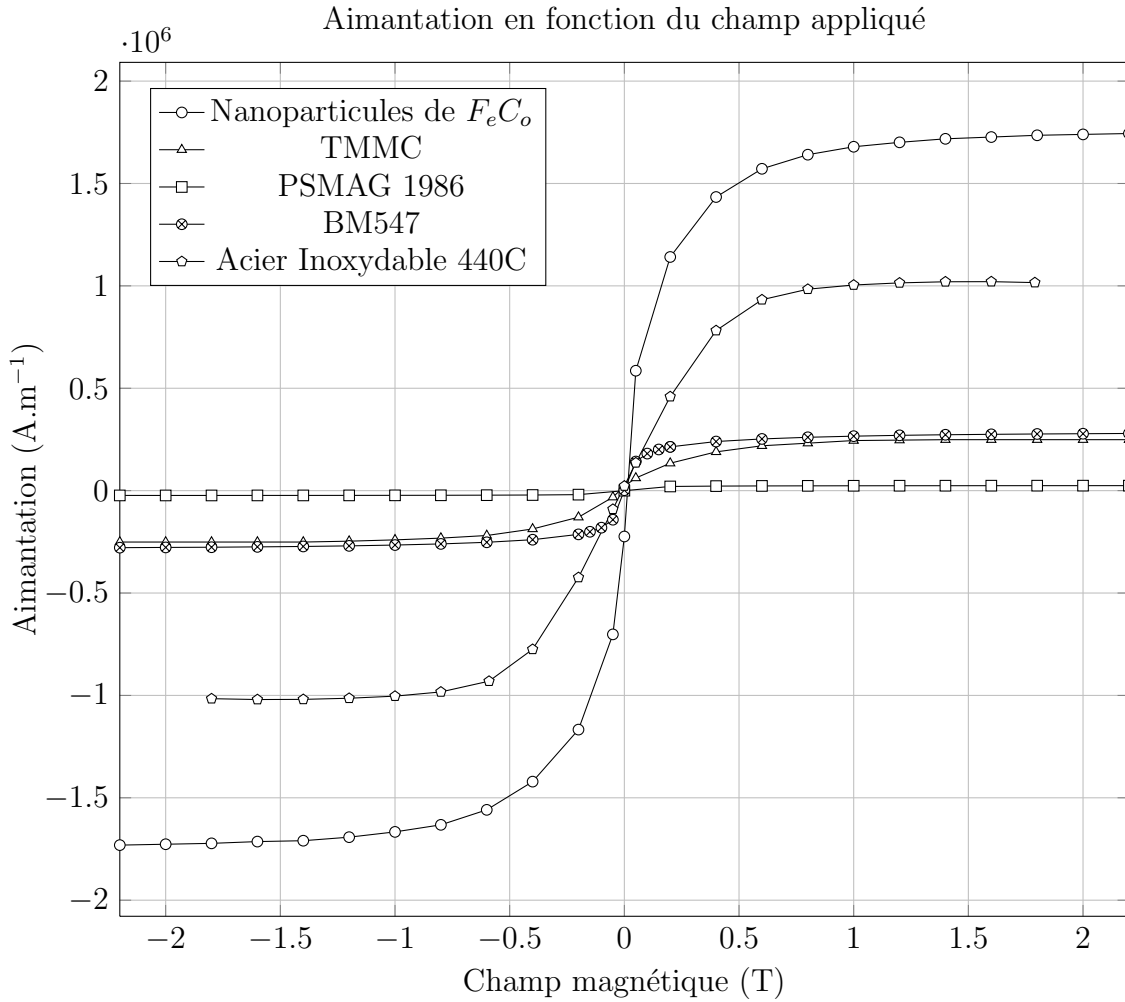


Figure 3.2 Mesures de l'aimantation de différents matériaux pouvant être utilisés pour fabriquer des micro-particules [18, 20] en fonction du champ magnétique appliqué. On peut voir qu'à 1.5 T et plus, nous sommes au-delà de 99% de la valeur d'aimantation à saturation.

3.3 Guidage

Le guidage a lieu dans les vaisseaux sanguins. L'objectif est de guider des MP afin de les faire traverser des bifurcations dans la direction que l'on aura préalablement choisie. En déterminant la géométrie que les MP ont à traverser et l'efficacité avec laquelle elles la traverseront, nous pourrions définir les spécifications de l'actionneur à utiliser. Plus particulièrement, les valeurs d'amplitude de gradient et de durée d'application des pulses sont attendues.

3.3.1 Géométrie

La traversée de 2 bifurcations est vue comme une succession de 2 vaisseaux sanguins. Sur la figure 3.3, le premier vaisseau est mis en évidence sur la sous-figure (a), et le deuxième vaisseau sur la sous-figure (b). La zone grise entre les deux vaisseaux est considérée comme une zone où le guidage n'a pas d'influence. À la sortie des zones grises, on suppose que les MP sont réparties de façon homogène sur le diamètre du vaisseau. Dans le premier vaisseau, les MP sont injectées depuis un cathéter, dans un vaisseau ayant une longueur l_1 , un diamètre d_1 et un flux sanguin se déplaçant à la vitesse U_{f1} . Dans cet exemple, on va supposer que l'on veut guider toutes les MP dans la zone verte, pour cibler la portion basse de la première bifurcation.

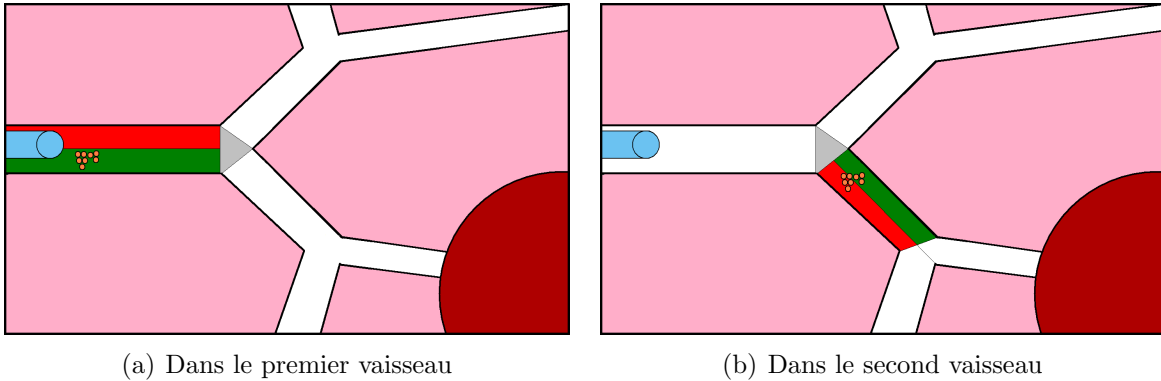


Figure 3.3 Détails du guidage au travers de plusieurs bifurcations.

Dans le second vaisseau, les MP sont réparties de façon homogène à l'entrée, dans un vaisseau ayant une longueur l_2 , un diamètre d_2 et un flux sanguin se déplaçant à la vitesse U_{f2} . Dans cet exemple, on va supposer que l'on veut guider toutes les MP dans la zone verte, pour cibler la portion haute de la seconde bifurcation.

Dans le chapitre 2, nous avons défini qu'il y aura une troisième bifurcation à traverser. Elle sera traitée de façon identique à la deuxième bifurcation, avec une longueur l_3 , un diamètre

d_3 et un flux sanguin se déplaçant à la vitesse U_{f3} . De plus, nous avons également défini ces 3 vaisseaux comme étant les artères hépatique propre, commune et gauche.

Durant les expériences, la vitesse du flux sanguin doit être réduite au minimum afin de pouvoir guider avec des gradients de l'ordre de 350 mT.m^{-1} [19]. La réduction de vitesse est réalisée en plaçant un cathéter ballon dans l'aorte. Dans le tableau de mesures 3.1, on peut voir qu'une réduction maximale de la vitesse d'écoulement de 84% a été obtenue. Cette forte réduction pouvant entraîner des complications pour l'animal, on préférera réduire le flux de seulement 42%. La réduction du débit sanguin peut également conduire à une déformation des vaisseaux sanguins.

Le tableau 3.2 résume les mesures de diamètre des artères de l'arbre hépatique effectuées avec et sans cathéter ballon. Ces mesures ont été faites sur des images de fluoroscopie, avec la méthode de mesure de seuil d'intensité à 50% (ou *Full Width at Half Maximum*, FWHM). Les données utilisées pour le guidage sont résumées dans le tableau 3.4. La vitesse moyenne du flux est calculée comme étant 0.683 fois la vitesse systolique, en accord avec la mesure présentée sur la figure 3.4 et les données du tableau 3.4.

Ces mesures proviennent d'un seul lapin. L'étude servant à recueillir toutes les mesures a été conduite en accord avec les règles du Conseil Canadien de Protection des Animaux et approuvée par les Comités de Protection des Animaux de l'École Polytechnique de Montréal et du Centre Hospitalier Universitaire de Montréal. J'ai préparé la séance de mesures, notamment en aidant à la sélection des différents appareils de mesure et en traitant les résultats. Les mesures ont été effectuées par le Docteur Gilles Soulez et son équipe. Le Docteur Pierre Pouponneau m'a également assisté dans l'élaboration des protocoles animaux et techniques. En effet, ces données sont absentes de la littérature et la difficulté des mesures de vitesse d'écoulement nous a empêché d'en faire davantage. C'est également pour cette dernière raison que la mesure de vitesse de l'écoulement sanguin dans l'artère hépatique principale n'a pas été réalisée. Afin de pouvoir effectuer les calculs de guidage, une valeur arbitraire de 17.1 cm.s^{-1} a été utilisée.

Les vitesses mesurées lors de ces expériences sont la vitesse d'écoulement du sang lors du pic systolique, mesurée avec un appareil à ultra-sons et une sonde crayon (iU22, Philips). De plus, les longueurs des vaisseaux ayant été mesurée sur des projections plane de fluoroscopie, une incertitude de 30% doit leur être ajoutée, afin de couvrir l'erreur de projection. Cette incertitude équivaut à une projection de 45° .

3.3.2 Modèle de guidage

Le modèle de guidage utilisé ici a été introduit pour la première fois dans la publication [17].

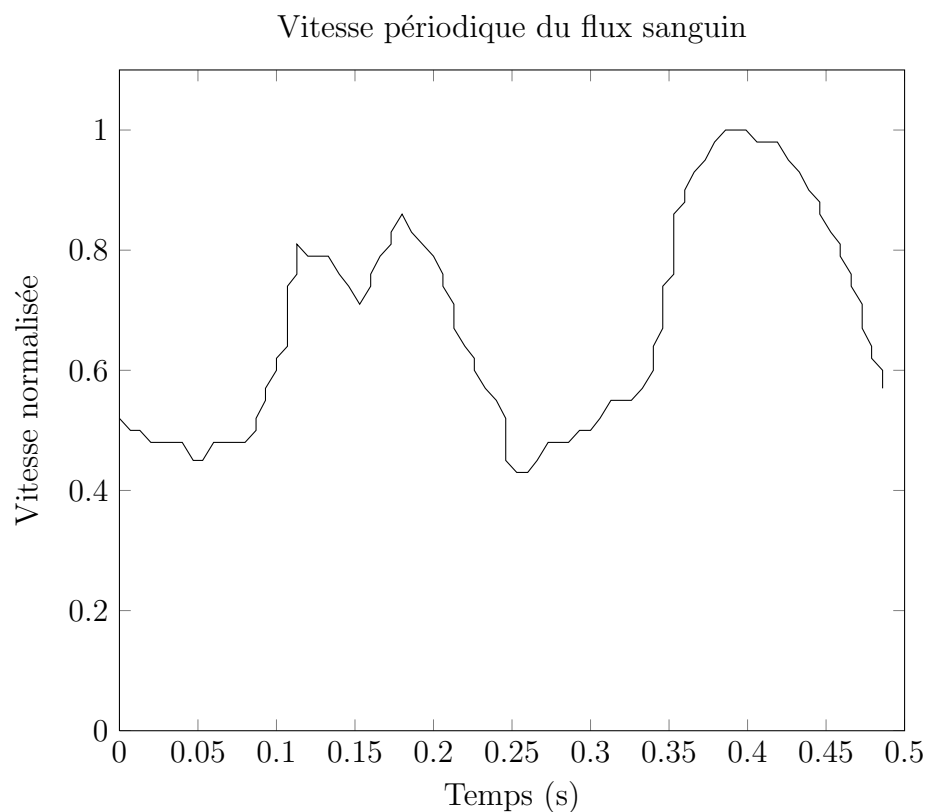


Figure 3.4 Vitesse mesurée lors de 2 cycles cardiaques dans l'artère hépatique commune d'un lapin ayant un cathéter ballon gonflé dans l'aorte.

Tableau 3.1 Mesure de la réduction maximale de la vitesse du pic systolique du flux sanguin avec l'utilisation d'un cathéter ballon.

Artère Hépatique	Sans cathéter ballon (cm.s^{-1})	Avec cathéter ballon (cm.s^{-1})	Réduction
Commune	62,3	9,79	84,3%

Tableau 3.2 Mesure de la différence de diamètre lors de la réduction de la vitesse du flux sanguin

Artère Hépatique	Sans cathéter ballon (mm)	Avec cathéter ballon (mm)	Réduction
Commune	1,36	1,41	-4%
Propre	1,5	1,09	27%
Gastro.	1,02	0,69	32%
Principale	0,85	0,73	14%
Caudé	0,69	0,70	-1%
Gauche	0,56	0,43	23%
Droite	0,72	0,81	-13%

Tableau 3.3 Mesure de la vitesse du flux sanguin lors du pic systolique.

Artère Hépatique	Vitesse du pic systolique (cm.s ⁻¹)
Propre	22.9
Principale	17.1
Gauche	52.9

Tableau 3.4 Données utilisées pour le guidage

Artère Hépatique	Longueur (mm)	Diamètre (mm)	Vitesse moyenne du flux (cm.s ⁻¹)
Propre	11,4	1,09	9,04
Principale	5,8	0,69	6,83
Gauche	7,1	0,73	20,89

Ce modèle calcule l'efficacité de guidage en fonction des propriétés du vaisseau sanguin, des MP et de l'actionneur, comme le montre l'équation 3.12. Lorsque l'efficacité ν est supérieure à 1.4, la totalité de la solution de MP utilisée dans l'article [17] est guidée.

$$\begin{aligned}
 \nu &= \frac{\frac{l_1}{\vec{U}_f}}{\frac{d_1}{2 \vec{U}_{mag}}} \\
 &= \frac{2 l_1 \vec{U}_{mag}}{d_1 \vec{U}_f} \\
 &= \frac{2 l_1 \vec{F}_{mag}}{d_1 \vec{U}_f \vec{F}_{tr}} \\
 &= \frac{4 l_1 r^2 M G}{9 d_1 U_f \mu}.
 \end{aligned} \tag{3.12}$$

Afin d'étayer la validité de ce modèle dans notre cas, nous allons détailler les hypothèses dont il découle.

3.3.3 Hypothèse de guidage

Modèle du fluide

Le sang est considéré comme un fluide newtonien. Cette hypothèse est valable pour du sang ayant un hémocrite autour de 45% et dans des vaisseaux sanguins ayant un diamètre de plus de 300 μm [75]. On considérera que le sang a les mêmes propriétés pour un homme que pour un lapin [75].

La forme des particules

Les particules sont considérées comme étant sphériques. Les particules sont bien sphériques [18], mais ce sont des agrégats qui sont guidés lors des expériences ; les données expérimentales semblent tout de même valider l'utilisation, dans le modèle, d'une particule sphérique [17–19]. Cependant, pour l'application particulière d'embolisation, on peut facilement imaginer que les agrégats de MP vont emboliser des vaisseaux ayant un diamètre supérieur à celui des MP, plus proche de la taille des agrégats.

Les effets de retardement dus au mur

Pour une sphère de diamètre d dans un vaisseau de diamètre D , si le rapport

$$\frac{d}{D} < 0.1$$

est vérifié, alors la correction sur le nombre de Reynolds pour la non-prise en compte de l'effet de mur est inférieure à 1% [76].

Expression de la force de traînée

L'utilisation de la loi de Stokes pour exprimer la force de traînée appliquée sur une particule est valide pour un écoulement ayant un nombre de Reynolds très inférieur à 1 [77]. Soit

$$\vec{F}_{tr} = -6 \pi \mu r \vec{U}_{part},$$

avec μ la viscosité dynamique du fluide (en Pa.s), r le rayon de la particule (en m) et \vec{U}_{part} la vitesse de la particule (en m.s⁻¹). Selon la vitesse de la particule, il peut être nécessaire d'utiliser l'expression de Clift et Gauvin [78,79] qui est valable pour des nombre de Reynolds allant jusqu'à 20000. Soit :

$$\vec{F}_{tr} = - \frac{\pi}{8} d^2 \rho C_d U_{part} \vec{U}_{part},$$

avec

$$C_d = \frac{24}{Re} (1 + 0.15 Re^{0.687}) + \frac{0.42}{1 + \frac{42500}{Re^{1.16}}}$$

et

$$Re = \frac{\rho U_{part} d}{\mu},$$

avec ρ la densité du fluide dans lequel se déplace la particule (en kg.m⁻³), C_d le coefficient de frottement, U_{part} la vitesse de la particule (en m.s⁻¹), Re le nombre de Reynolds et μ la viscosité dynamique du fluide.

La figure 3.5 nous montre que pour des vitesses inférieures à 0.01 m.s⁻¹, l'erreur commise en utilisant la loi de Stokes est inférieure à 5%. Ces données ont été calculées pour une particule d'un diamètre de 58 µm, en considérant un guidage dans du sang ayant une viscosité de 0.0035 Pa.s et une masse volumique de 1060 kg.m⁻³ [75].

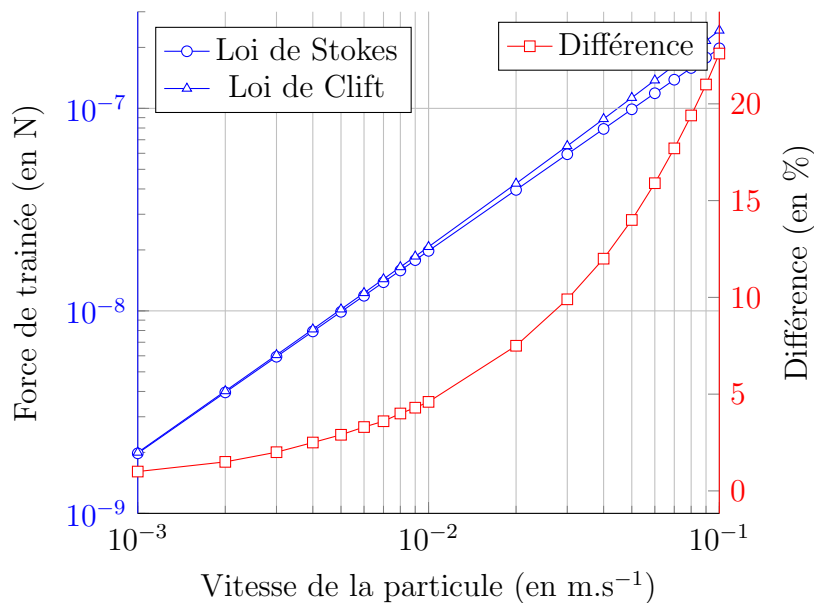


Figure 3.5 Comparaison des deux lois de frottement pour des vitesses de particule comprises entre 0.001 et 0.1 m.s⁻¹.

La nature pulsatile du flux sanguin

Le flux sanguin est de nature pulsée, une représentation dans le temps d'un flux normal est présenté sur la figure 3.4. Dans le corps de l'homme ou du lapin, la forme de ce pulse est normalement modifiée à chaque bifurcation [80]. La période de ce pulse est de 750 ms chez l'homme et de 243 ms chez le lapin. Afin de simplifier les manipulations et le modèle, la vitesse du flux sanguin sera considérée constante dans le temps et de vitesse égale à la vitesse moyenne du flux lors d'une période cardiaque.

Les propriétés colloïdales

Comme les MP que nous utilisons ont un diamètre supérieur à 10 μm , on peut négliger les effets de diffusion dus au mouvement Brownien, de la diffusion induite par le cisaillement, de la resuspension visqueuse et de l'interaction avec les globules rouges [81].

La dispersité de la solution

Dans le modèle utilisé, la dispersité initiale de la solution est prise en compte. Dans le modèle à plusieurs bifurcations présenté, la distribution des MP guidées est la même au travers de toutes les bifurcations.

Les volumes injectés

On considère que le volume supplémentaire de liquide injecté lors de l'injection d'un bolus de MP n'as pas d'influence sur la vitesse du flux sanguin. Ce volume est de l'ordre de $3.3 \text{ ml}/376 = 0.008 \text{ ml}$ injecté toute les 4.8 s, soit un débit moyen de 0.002 ml.s^{-1} alors que le débit sanguin du lapin lors du guidage est de l'ordre de 0.153 ml.s^{-1} .

Influence de la gravité

La gravité est négligée dans le modèle, ce qui implique deux limites.

La première porte sur la réduction de la force magnétique qui s'applique sur une particule lors de l'application de cette force dans le sens inverse du poids.

La deuxième porte sur le niveau de sédimentation des particules lors du guidage dans des directions perpendiculaires au poids. Si les particules sédimentent trop vite, leur répartition dans la suspension ne sera plus homogène, ce qui peut entraîner une erreur dans le modèle.

Pour étudier ces limites, il faut revenir à la base du modèle de guidage : l'application du second principe de Newton : la somme des forces \vec{F} s'appliquant à un solide est égale à la masse m du solide multipliée par son accélération \vec{a} :

$$\sum \vec{F} = m \vec{a}.$$

Lors du guidage, on considère que la vitesse des particules est constante ; l'accélération est donc nulle :

$$\sum \vec{F} = \vec{0}.$$

Dans notre cas, les forces s'appliquant sur la MP sont : le poids \vec{P} , la poussée d'Archimède $\vec{\Pi}$, la force de traînée \vec{F}_{tr} et la force magnétique \vec{F}_{mag} , soit

$$\vec{P} + \vec{\Pi} + \vec{F}_{tr} + \vec{F}_{mag} = \vec{0}. \quad (3.13)$$

On sait que

$$\begin{aligned} \vec{P} &= V \rho_{part} \vec{g}, \\ \vec{\Pi} &= -V \rho_{fluide} \vec{g}, \\ \vec{F}_{tr} &= -6\pi\mu r \vec{U}_{part}, \\ \vec{F}_{mag} &= V \left(\vec{M} \cdot \vec{\nabla} \right) \vec{B}. \end{aligned}$$

En remplaçant ces expressions dans l'équation 3.13, on obtient \vec{U}_{part} :

$$\begin{aligned}\vec{U}_{part} &= \frac{V(\rho_{part} - \rho_{fluide})\vec{g}}{6\pi\mu r} + \frac{V(\vec{M} \cdot \vec{\nabla})\vec{B}}{6\pi\mu r} \\ &= \vec{U}_{sedi} + \vec{U}_{mag}\end{aligned}\quad (3.14)$$

Négliger la sédimentation entraîne donc une erreur d'évaluation de la vitesse magnétophorétique. Cette erreur est maximale lorsqu'on applique la force magnétique dans le sens inverse de la gravité.

$$\begin{aligned}erreur &= 100 * \frac{\vec{U}_{sedi}}{\vec{U}_{mag}} \\ &= 100 * \frac{(\rho_{part} - \rho_{fluide}) * 9.81}{M_s G}.\end{aligned}\quad (3.15)$$

Si on considère les MP idéales, appelées TMMC [18,19] pour notre application, on constate une réduction maximale de la vitesse magnétophorétique de 30% dans le cas le plus défavorable, comme le montre les données du tableau 3.5.

On peut également définir un coefficient de sédimentation S comme :

$$\begin{aligned}S &= \frac{l U_{sedi}}{D U_f} \\ &= \frac{9.81(\rho_{part} - \rho_{fluide})l V}{6\pi\mu r D U_f} \\ &= \frac{4 * 9.81(\rho_{part} - \rho_{fluide})l r^2}{18\mu D U_f},\end{aligned}\quad (3.16)$$

avec D et l le diamètre et la longueur du vaisseau traversé, U_{sedi} la vitesse de sédimentation des particules et U_f la vitesse d'écoulement du sang. Si le coefficient de sédimentation S est inférieur à 1, alors les particules n'auront pas le temps de complètement sédimenter lors de la traversée d'un vaisseau.

Dans le cas des TMMC utilisées dans l'application définie précédemment, ce coefficient à été calculé pour chaque vaisseau et les résultats sont présentés dans le Tableau 3.6.

Jonction entre les bifurcations

Les espaces de jonction entre les bifurcations vont être considérés comme des zones où le profil de vitesse de l'écoulement reste le même, mais où la distribution des MP est homogénéisée sur toute la section du vaisseau. Il faut toutefois s'assurer qu'aucun second écoulement

n'apparaisse à la bifurcation [82].

3.3.4 Prédiction de guidage

On peut maintenant prédire le temps qu'il faudra à une particule pour traverser chaque vaisseau, et le temps durant lequel un gradient de 350 mT.m^{-1} doit-être appliqué pour guider l'ensemble des particules vers le bon vaisseau. Cependant, ces résultats ne prennent en compte ni le temps de montée ni le temps de descente du courant dans les bobines. En soustrayant le temps de guidage d'une MP au temps de traversée d'un vaisseaux, on obtient le temps disponible pour pouvoir, entre autres, monter et descendre le courant dans les bobines. Ces résultats sont présentés dans le tableau 3.7 et sur la figure 3.6. On peut voir que pour les deux premiers vaisseaux, un temps de 20 ms peut être alloué au temps de montée et de descente des gradients, alors que pour la troisième bifurcation, le temps de traversée du vaisseau est bien inférieur au temps de guidage, ce qui entraînera une mauvaise efficacité de guidage.

3.4 Conclusion

Nous avons déterminé que, pour une amplitude minimale de 350 mT.m^{-1} et en appliquant 3 pulses d'environ 100 ms chacun, nous pourrions traverser 2 bifurcations avec une bonne efficacité et une troisième avec une efficacité réduite. En ajoutant ces résultats à ceux du chapitre 2, nous obtenons assez de paramètres pour effectuer la conception de l'actionneur magnétique.

Tableau 3.5 Influence de la sédimentation sur la vitesse magnétique lors de l'application d'un gradient de 350 mT.m^{-1}

TMMC	
Diamètre (μm)	58
ρ_{part} (kg.m^{-3})	4109
M_s (A.m^{-1})	248872
M_s (emu.g^{-1})	61
V_{mag} (mm.s^{-1})	5.3
V_{sedi} (mm.s^{-1})	1.6
Erreur max (%)	30

Tableau 3.6 Coefficient de sédimentation des TMMC pour chaque artère ciblée.

Artère Hépatique	Coefficient de sédimentation des TMMC
Propre	0.19
Principale	0.20
Gauche	0.07

Tableau 3.7 Temps caractéristique lors du guidage des TMMC au travers des 3 bifurcations.

Artère Hépatique	Temps de traversé des vaisseaux (ms)	Temps pour guider les TMMC (ms)	Temps restant (ms)
Propre	126	102	24
Principale	85	65	20
Gauche	34	68	-34

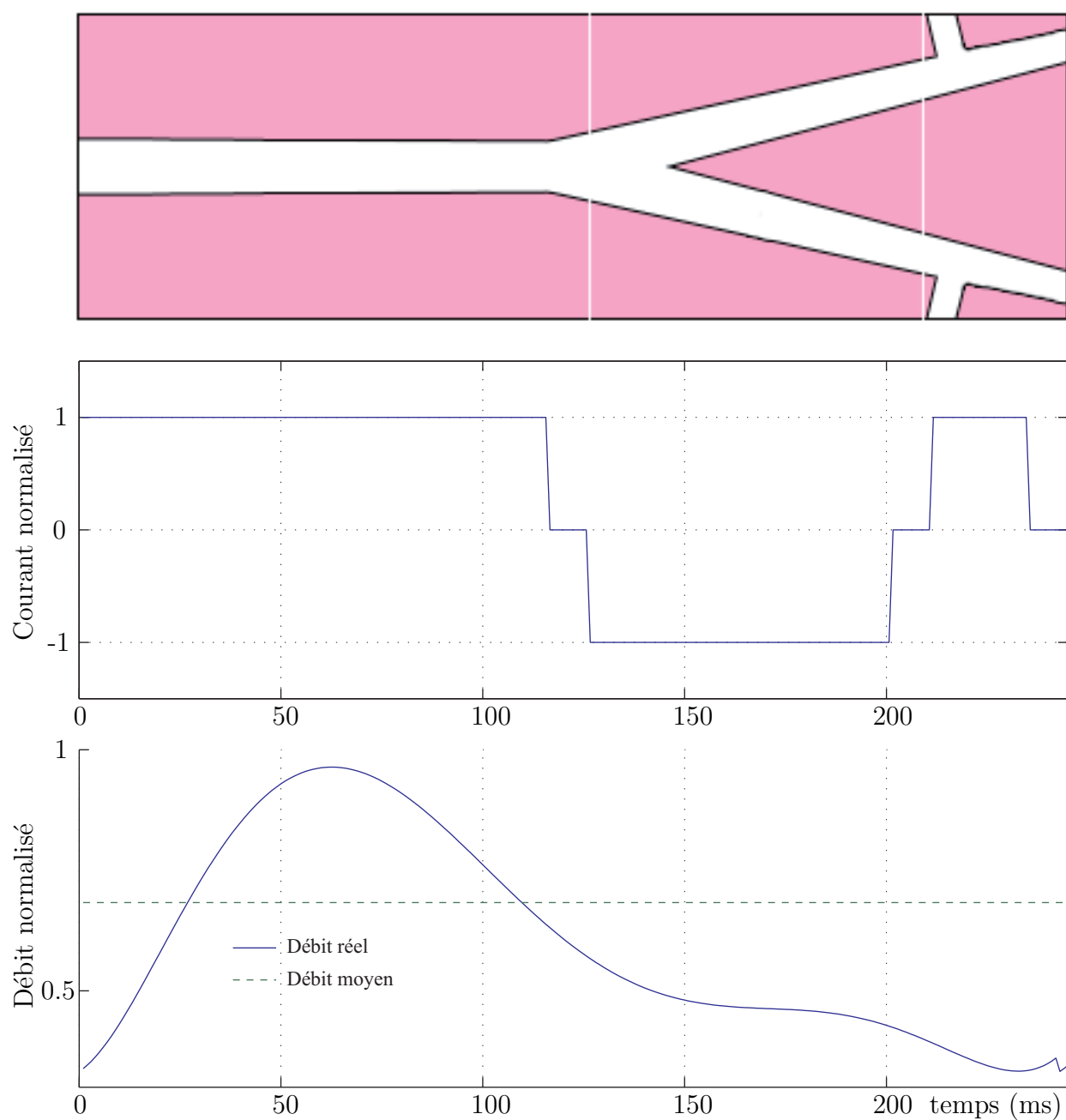


Figure 3.6 Illustration de chaque phase de guidage dans le temps. L'illustration de la figure I.4 est reprise afin de faire correspondre la longueur de chaque vaisseau à la durée de traversée d'une MP dans ce vaisseau.

CHAPITRE 4

Actionneur Magnétique

Avec tous ces paramètres et les informations acquises aux chapitres 2 et 3, nous allons réaliser la conception mécanique des bobines capables de guider les MP dans des vaisseaux sanguins, en se basant sur les techniques classiques de création de bobines d'IRM.

Puis, en définissant les propriétés électriques exactes du système bobines/alimentations, tout en prenant soin de définir un temps de montée du courant dans les bobines garantissant un guidage efficace et sécuritaire, nous aurons fini la conception de notre actionneur magnétique.

4.1 Rappel des spécifications

Nous voulons donc un actionneur capable de générer des pulses :

1. de 350 mT.m^{-1} au minimum,
2. avec 3 pulses d'environ 100 ms toutes les 4.8 s,
3. avec un temps de montée et de descente de l'ordre de 10 ms
4. dans une sphère de 150 mm de diamètre,
5. en ayant un volume de travail de 300 mm de diamètre.

Ce qui peut se résumer comme étant un ensemble de bobines de gradients de très forte puissance avec un important courant RMS mais un temps de montée peu contraignant. Il va donc falloir axer la conception sur la gestion de la chaleur dégagée et sur les contraintes de fabrication [83, 84].

4.2 Conception

Il existe un grand nombre de techniques pour fabriquer les bobines de gradients d'IRM. Dans les années 1990, l'objectif principal de la conception de ces bobines était l'obtention de gradients très uniformes, afin de limiter certains artefacts lors de la prise d'images [85]. Puis, dans les années suivantes, les efforts se sont portés sur la diversification des formes ou des techniques d'acquisition [86] et sur la réduction de la longueur des bobines [87].

4.2.1 Technique

Afin de réaliser notre actionneur, nous allons utiliser la méthode dite de *Target Field* [85, 88, 89], qui est bien documentée et permet de créer des bobines de bonne qualité. Cette méthode a été intégralement implémentée avec Matlab. Pour réaliser un actionneur 3D, il faut générer trois champs de gradient, un par direction de l'espace, soit un total de trois bobines. Les bobines créant les gradients dans les directions \vec{e}_x et \vec{e}_y sont appelées les bobines transverses, la bobine créant le gradient dans la direction \vec{e}_z est appelée bobine longitudinale. On peut considérer que la bobine de gradient en \vec{e}_y est une simple rotation de la bobine de gradient en \vec{e}_x , en adaptant les diamètres, pour pouvoir les assembler.

La conception de ces bobines se déroule en 6 étapes :

1. l'équation du champ Bz de référence est exprimée,
2. la densité de courant nécessaire afin de reproduire ce champ sur un cylindre est calculée,
3. la densité de courant obtenue est divisée en incréments égaux. Chaque incrément représente la densité de courant créée par un fil portant le courant,
4. le champ magnétique créé par le positionnement des fils précédemment obtenu est calculé,
5. l'efficacité de la bobine et les propriétés des gradients obtenus sont vérifiées,
6. la résistance et l'inductance de l'ensemble sont calculées.

La bobine est créée en plusieurs itérations, afin d'ajuster le nombre de couches, la densité de câble, la section de conduction et la surface de refroidissement utilisés pour permettre sa construction. Dans notre cas, et en nous basant sur une première conception issue de la compagnie RRI, nous avons choisi de réaliser les bobines en deux couches pour chaque bobine. Un fil conducteur en cuivre à section carrée et creuse a été sélectionné pour la fabrication, afin de minimiser la résistance de la bobine et donc la chaleur qu'elle dégagera. Il est creux afin de permettre un refroidissement efficace de la bobine en y faisant circuler un liquide de refroidissement [90].

Le conducteur a un côté de 8 mm et un trou de 4 mm de diamètre en son centre. Le tableau 4.1 résume l'ordre et les diamètres des couches. Ces couches doivent être assemblées sur une structure électriquement isolante, afin d'éviter la génération de courant de Foucault dans celle-ci. Dans le cas contraire, ces courants généreraient un champ magnétique qui modifierait le champ magnétique généré par les bobines de gradients.

4.2.2 Champ de référence

Le champ de référence n'est donné qu'avec la composante B_z du champ. Le champ de référence pour chaque bobine est affiché sur les figures B.1, B.2 et B.3. Pour chacune des deux

Tableau 4.1 Données utilisées pour la conception des bobines

Couche	Bobine	Diamètre (mm)
6	Z 2	399
5	Z 1	381
4	X 2	363
3	Y 2	345
2	Y 1	327
1	X 1	309

couches, le champ de référence à produire est identique et son amplitude est de 200 mT.m^{-1} .

4.2.3 Densité de courant

L'intégrale de la densité de courant selon l'axe Z est obtenue par la méthode de *Target Field* pour une seule moitié de l'axe Z. Les densités de courant obtenues sont affichées sur les figures B.4, B.5 et B.6.

4.2.4 Positionnement des fils

Les densités de courant obtenues sont ensuite utilisées pour déterminer la position des fils conduisant le courant. Comme tous les éléments d'une bobine sont connectés en série, chaque fil va produire la même densité de courant.

La densité de bobinage des fils sur la surface doit être maximisée afin de n'utiliser que 2 couches pour chaque bobine. Nos bobines mesurent 0.6 m de long et 0.47 m de demi-périmètre.

Pour les bobines transversales, c'est le demi-périmètre qui limite la densité de bobinage. Avec un conducteur de 10 mm de côté (comprenant le fil et l'isolation), on peut s'attendre à pouvoir utiliser $0.47/(2 * 0.001) = 23.5$ fils par couche. Ce chiffre est arrondi à 22 pour garder un certain jeu lors de l'assemblage. Vingt-deux courbes de contour d'iso-densité sont donc placées sur une moitié (selon l'axe Z) de la densité de courant. On obtient ainsi le positionnement théorique des fils d'un quart d'une couche d'une bobine de gradient. Il faudra par la suite corriger ce design pour interconnecter tous les fils. Le positionnement des fils est présenté sur les figures B.7 et B.8.

Pour les bobines longitudinales, la densité de bobinage est limitée par la taille des fils. L'utilisation de 44 fils permet d'atteindre une densité de bobinage de 1 fil tous les 9 mm. Le positionnement des fils est présenté sur la figure B.9.

On peut assembler les deux couches de chaque bobine pour former les futures bobines. Sur les figures B.10, B.12 et B.14, seule une couche est représentée afin de faciliter la com-

préhension.

4.2.5 Calcul des champs magnétiques

Avec la position dans l'espace des fils constituant les bobines, le champ magnétique qu'elles produiront avec un courant peut être calculé. Le sens de la circulation du courant utilisé pour calculer les champs magnétiques est présenté sur les figures B.11, B.13 et B.15.

L'utilisation de l'équation de Biot-Savart, implémentée avec Matlab, pour le calcul du champ permet d'obtenir les champs B_z , B_x et B_y . Les champs B_x et B_y serviront plus tard au calcul du temps minimum de montée qui peut être appliqué aux bobines afin d'éviter de stimuler les nerfs du patient. Sur les figures B.16 à B.24 sont affichés les champs B_x , B_y et B_z dans les plans xz et yz, produits par les bobines G^x , G^y et G^z , respectivement. Les champs affichés sont les champs des deux couches dans lesquelles circule le courant nécessaire pour obtenir un minimum de 350 mT.m^{-1} dans une sphère de 150 mm de diamètre.

4.2.6 Calcul des gradients

Le champ B_z obtenu, le calcul de son gradient et de son uniformité de gradient peut être effectué afin de déduire l'efficacité de chaque bobine, exprimée en $\text{mT.m}^{-1}.\text{A}^{-1}$.

L'efficacité du gradient est définie comme étant la valeur minimale de l'efficacité dans la DSV. Les courbes sont données sur les figures B.25, B.28 et B.31 et résumées dans le tableau 4.3. Le courant est calculé pour obtenir un champ de gradient de 400 mT.m^{-1} uniforme à 12.5%, soit un minimum de 350 mT.m^{-1} , dans la DSV.

Tableau 4.2 Propriétés magnétiques des bobines

Bobine	Efficacité ($\text{mT.m}^{-1}.\text{A}^{-1}$)	Courant (A)
G^x	0.9250	377
G^y	0.9321	375
G^z	0.7946	440

L'uniformité est définie dans un plan pour chaque bobine selon les formules :

$$G_u^x = \frac{\sqrt{\left(\frac{dB_z^x(x,z)}{dx} - G_x\right)^2 + \left(\frac{dB_z^z(x,z)}{dz}\right)^2}}{G_x} * 100\%$$

$$G_u^y = \frac{\sqrt{\left(\frac{dB_z^y(y,z)}{dy} - G_y\right)^2 + \left(\frac{dB_z^z(y,z)}{dz}\right)^2}}{G_y} * 100\%$$

$$G_u^z = \frac{\sqrt{\left(\frac{dB_z^z(x,z)}{dz} - G_z\right)^2 + \left(\frac{dB_z^x(x,x)}{dz}\right)^2}}{G_z} * 100\%$$

Les figures B.26, B.29 et B.32 affichent l'uniformité des gradients de chaque bobine dans le plan xz,yz et xz pour les bobines G^x , G^y et G^z respectivement. Les figures B.27, B.30 et B.33 affichent la valeur des gradients de chaque bobine dans le plan xz,yz et xz pour les bobines G^x , G^y et G^z respectivement.

4.2.7 Calcul de la résistance et de l'inductance

La résistance de chaque bobine est calculée avec Matlab selon la formule :

$$R = \rho_{cu} \frac{L}{S},$$

avec R la résistance (en Ω), ρ_{cu} la résistivité (en $\Omega.m$), L la longueur du conducteur (en m) et S la surface du conducteur (en m^2).

L'inductance de chaque bobine est calculée avec la formule de Neumann [84, 91].

Les résultats pour les bobines sont résumés dans le tableau 4.3.

Tableau 4.3 Propriétés électriques et physiques des bobines

Bobine	Résistance (Ω)	Masse (kg)	Longueur (m)	Inductance (mH)
G^x	0,077	85	207	1.32
G^y	0,070	77	188	1.32
G^z	0,079	88	214	1.47

4.3 Validation

Avec les propriétés électromagnétiques des bobines, le scénario de guidage peut être validé en prenant notamment en compte la chaleur générée par le système, le temps de montée et la source d'alimentation.

4.3.1 Chaleur

La dissipation de la chaleur est la première contrainte de conception de ce système. Le système doit être fonctionnel durant les 30 minutes que peut durer le guidage.

Pour une expérience de guidage, 376 doses de TMMC seront guidées. Pour les guider, les gradients seront sous tension durant 181 ms, 376 fois, soit 68 056 ms durant les 1 800 000 ms

(ou 30 min) d'une expérience. La puissance dissipée P (en J.s^{-1}) et la puissance dissipée totale (en J) durant une expérience sont données dans le tableau 4.4.

Le cuivre a une capacité thermique massique de $385 \text{ J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$. En connaissant l'énergie dissipée durant l'expérience (donnée dans le tableau 4.4) et la masse de chaque bobine (donnée dans le tableau 4.3), on peut calculer que les bobines G^x, G^y et G^z subiraient une augmentation de température de 24, 24 et 31 degrés Celsius, respectivement, si les bobines n'étaient pas refroidies durant l'expérience. Bien que cette élévation de température soit modeste, elle a lieu pour une utilisation d'environ 68 secondes. Si on veut pouvoir utiliser le système pour d'autres applications [16, 92] ou durant des essais moins optimisés, cette augmentation de température est bien trop importante.

Au vu de la puissance à dissiper, un refroidissement à l'eau a été sélectionné pour refroidir les bobines au cours des expériences. Au vu des puissances en jeu, on négligera les transferts de chaleur par radiation et par convection de l'air [93].

Le coefficient de transfert de chaleur h (en $\text{W.m}^{-2}.\text{K}^{-1}$) entre le conducteur creux et le fluide de refroidissement est difficile à déterminer avec précision. Une méthode utilisée pour son calcul passe par la formule de Dittus and Boelter [94–96] pour calculer le nombre de Nusselt Nu et donne des résultats ayant une précision de l'ordre de 40%. Cette formule lie Nu au nombre de Reynolds Re et au nombre de Prandtl Pr via l'expression suivante :

$$Nu = 0.023 Re^{0.8} Pr^{0.4},$$

qui est valable pour un nombre de Prandtl $0.7 \leq Pr \leq 120$, un nombre de Reynolds $2500 \leq Re \leq 1.24 * 10^5$ et un rapport $L/D > 60$, avec L la longueur du tuyau et D son diamètre.

Le coefficient de transfert de chaleur h est lié à Nu , au diamètre D du tube (en m) et à la conductivité thermique du liquide de refroidissement k (en $\text{W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$) par l'expression :

$$Nu = \frac{h D}{k}$$

En utilisant de l'eau à 12°C ayant un débit de 7.3 l.min^{-1} , on obtient un coefficient h tel que $21067 \leq h \leq 49156$, comme le montre le tableau 4.5.

Le taux de transfert de chaleur q peut maintenant être calculé selon la formule [96] :

$$q = h\pi DL\Delta T,$$

avec ΔT la différence de température entre le fluide de refroidissement et la bobine. Le fluide est donc capable de transférer un minimum de $52\,947 \text{ W.K}^{-1}$.

Enfin, des échangeurs de chaleur eau/eau d'une puissance allant de 1 à 100 kW sont

Tableau 4.4 Puissance dissipée durant une expérience

Bobine	Résistance (Ω)	Courant (A)	Puissance dissipée (J.s^{-1})	Puissance dissipée totale (J)
G^x	0,077	377	10 944	744 804
G^y	0,070	375	9 844	669 943
G^z	0,079	440	15 294	1 040 875

Tableau 4.5 Calcul du coefficient de transfert thermique h

Données	
Débit ($\text{m}^3.\text{s}^{-1}$)	0,000122
Vitesse (m.s^{-1})	9,682
Diamètre (m)	0,004
Masse volumique de l'eau (kg.m^{-3})	1000
Chaleur massique de l'eau ($\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$)	4180
Viscosité dynamique de l'eau (Pa.s)	0,001
Conductivité thermique de l'eau ($\text{W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$)	0,6
Longueur de tube (m)	207
Nombre adimensionnel	
Re	38728
Pr	7
L/D	51750
Nu	234
Résultat	
h ($\text{W.m}^{-2}.\text{K}^{-1}$)	35111

facilement trouvables dans le commerce afin de retirer la chaleur de l'eau de refroidissement et obtenir un refroidissement en circuit fermé.

4.3.2 Temps de montée minimal

Le temps de montée du courant dans la bobine influence 2 paramètres :

1. l'efficacité de guidage
2. la sécurité du système.

L'efficacité est modifiée par le temps de montée, puisqu'il réduit la durée d'application de la force magnétique.

La sécurité du système est aussi influencée par le temps de montée des gradients. En effet, si ce dernier est trop faible, des stimulations des nerfs périphériques (*Peripheral Nerve Stimulation* (PNS)) par induction de champ électrique peuvent apparaître. Dans la littérature, ce critère de sécurité associé à la stimulation magnétique est nommé dB/dt [97–103]. Le dB/dt est la quantité de variation du champ magnétique dB par rapport au temps de variation dt . Cette quantité limite actuellement les performances des gradients des IRM.

La réglementation du dB/dt [97] se base sur un modèle théorique issu des expériences d'électrostimulation [104, 105] appelé modèle de magnétostimulation. La loi de magnétostimulation définit le seuil E_{stim} (en $V.m^{-1}$) au-delà duquel a lieu la stimulation par l'équation :

$$E_{stim} = rheobase \left(1 + \frac{chronaxie}{dt} \right).$$

Le champ de *rheobase* (en $V.m^{-1}$) est le seuil limite de stimulation à basse fréquence. La *chronaxie* (en s) est le temps de réaction caractéristique de la fibre nerveuse. La valeur dt (en s) est la durée de la stimulation, c'est à dire dans notre cas, le temps de montée et de descente des gradients. Il nous faut maintenant déterminer le champ électrique induit par la variation du champ magnétique de nos bobines. L'induction se calcule par rapport à une surface S avec la loi de Maxwell-Faraday :

$$\oint_{\partial S} \vec{E} \cdot d\vec{\ell} = - \iint_S \frac{\partial}{\partial t} \vec{B} \cdot d\vec{S}. \quad (4.1)$$

Avec E un champ électrique induit (en $V.m^{-1}$), B (en T) le champ magnétique et la normale à la surface S .

Pour faciliter l'évaluation de l'équation 4.1, nous utiliserons quelques simplifications conservatrices. Le volume du lapin sera approximé par un sphéroïde allongé ayant une conductivité constante, comme le montre la figure 4.1. Le champ magnétique sera considéré comme ho-

mogène dans tout le volume de la bobine, et d'amplitude égale au maximum d'amplitude présent dans ce volume [106].

En intégrant l'équation 4.1 dans chaque direction de l'espace, on obtient :

$$\begin{aligned}
 |E_{xy}| &= \frac{|B_z|}{dt} \frac{a}{4}, \\
 |E_{xz}| &= \frac{|B_y|}{dt} \frac{ab}{2(3(a+b) - \sqrt{(3a+b)(a+3b)})}, \\
 |E_{yz}| &= \frac{|B_x|}{dt} \frac{ab}{2(3(a+b) - \sqrt{(3a+b)(a+3b)})},
 \end{aligned} \tag{4.2}$$

avec E_{xy} , E_{xz} et E_{yz} les champs électriques (en V.m^{-1}) induits autour des surfaces xy , xz et yz par les champs magnétiques B_z , B_y et B_x (en T), respectivement. a et b (en m) sont les demi-longueurs du petit et du grand axe, respectivement, comme le montre la figure 4.1. Chaque bobine de gradient a une composante de champ magnétique selon chaque axe, indiqué dans le tableau 4.6. Le champ induit maximum est atteint quand les trois bobines sont allumées en même temps et que l'on considère une boucle perpendiculaire au champ magnétique généré par les bobines. Il est alors calculé par la somme des maxima de champ de chaque bobine, soit :

$$B_{max} = \sqrt{(\Sigma B_x^g)^2 + (\Sigma B_y^g)^2 + (\Sigma B_z^g)^2}, \tag{4.3}$$

avec g représentant chaque bobine de gradient. La surface du sphéroïde coupée par le plan perpendiculaire au vecteur du champ magnétique défini en 4.3 est une ellipse définie par le demi petit axe c et le demi grand axe d . Les valeurs numériques de c et d sont obtenues en utilisant un logiciel de conception 3D.

De l'équation 4.2 et 4.3, on définit le champ électrique induit maximum E_{induit} (en V.m^{-1}) sur la surface d'un sphéroïde allongé comme :

$$E_{induit} = \frac{B_{max}}{dt} \frac{cd}{2(3(c+d) - \sqrt{(3c+d)(c+3d)})}. \tag{4.4}$$

Tableau 4.6 Valeurs de champ magnétique maximales des trois bobines de gradient

	G^x	G^y	G^z
$\ \vec{B}_x\ $ (mT)	70	0	50
$\ \vec{B}_y\ $ (mT)	0	70	20
$\ \vec{B}_z\ $ (mT)	45	50	50

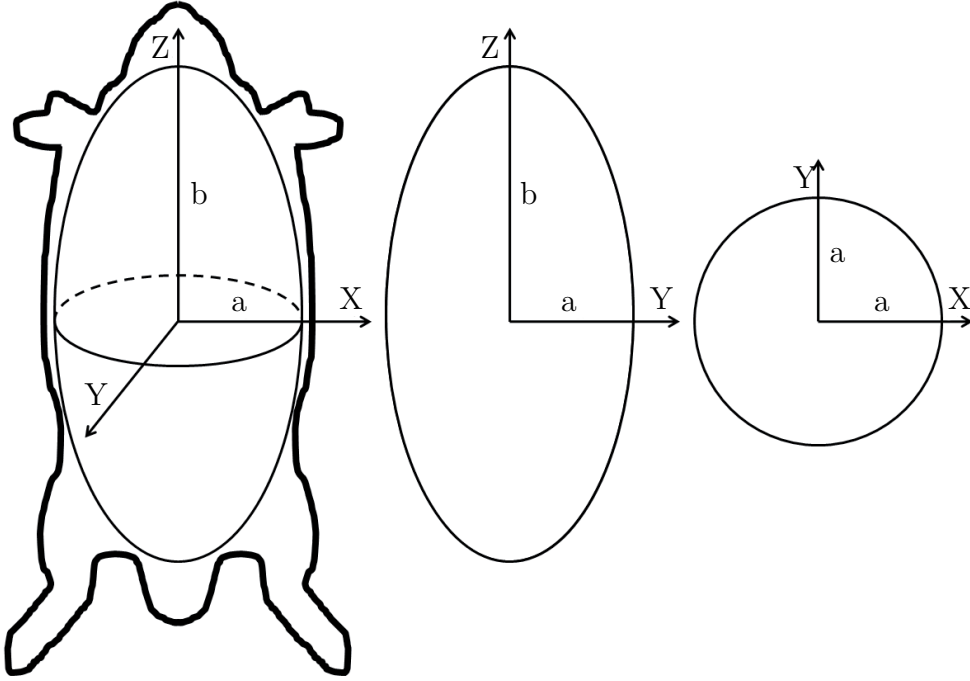


Figure 4.1 Approximation du volume d'un lapin par un sphéroïde allongé ayant une conductivité homogène.

Pour calculer la limite de stimulation d'un champ électrique, nous avons besoin des valeurs de rheobase et de chronaxie pour les nerfs du lapin. La littérature ne fournit que peu de valeurs : $18,0 \text{ V.m}^{-1}$ pour la rhéobase et $0,41 \text{ ms}$ pour la chronaxie [107]. Une valeur de rhéobase de $12,2 \text{ V.m}^{-1}$ a été calculée depuis l'article [108]. Au vu de la différence importante qui existe entre ces deux valeurs, nous avons utilisé les valeurs recommandées par le standard international pour l'Homme [97], soit une valeur de rheobase de 2.2 V.m^{-1} , ce qui peut offrir un facteur de sécurité d'environ 6. Une chronaxie de 0.41 ms , en accord avec les données de [107] a été utilisé. De plus, les paramètres des ellipses sont tels que : $a = 0.065 \text{ m}$, $b = 0.280 \text{ m}$, $c = 0.065 \text{ m}$ et $d = 0.132 \text{ m}$. Sur la figure 4.2, on peut voir que pour un dt supérieur à 1.7 ms , on ne risque pas de stimuler les nerfs périphériques. De plus, le seuil de stimulation du cœur étant plus élevé que le seuil de PNS [97], pour ce même dt , il n'y a aucun risque de stimulation cardiaque.

Enfin, les bobines n'étant pas blindées (le champ magnétique présent à l'extérieur de la bobine n'est pas réduit) il est possible qu'il y ait de l'induction de puissance dans l'aimant principal de l'IRM. Si cette induction est trop importante, il est probable que l'aimant principal *Quench*, c'est-à-dire qu'il s'échauffe et perde sa qualité de supraconducteur. Il est donc recommandé de tester préalablement les temps de montée afin de s'assurer de la non-destruction de l'aimant principal lors de l'utilisation des bobines avec de faibles valeurs de

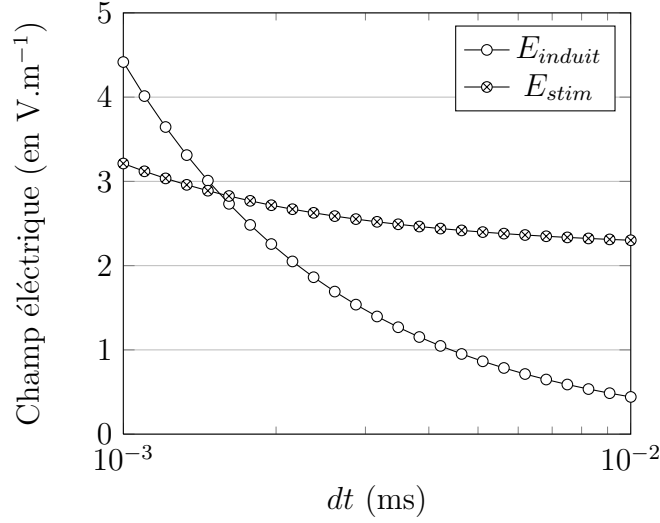


Figure 4.2 Comparaison du seuil de PNS et de l'induction engendrée par les bobines de gradients.

temps de montée et de descente du courant dans les bobines de propulsion.

4.3.3 Choix de la source d'alimentation

Un système de guidage magnétique est constitué de bobines et de sources de puissance. Afin de guider des TMMC dans 3 bifurcations du foie d'un lapin, nous avons besoin de générer des pulses d'une durée de plusieurs dizaines de millisecondes, avec une amplitude I aux alentours de 400 A et un temps de montée dt de 10 ms.

Le tableau 4.7 rassemble les informations électriques des trois bobines. On peut voir que si les bobines sont alimentées à la tension DC équivalente, plus de 85 ms sont requises pour établir un courant proche de la consigne à 1 % (soit la valeur à 5τ , τ étant la constante de temps du circuit RL). On peut ramener ce temps de montée rt à 10 ms, au coût d'une tension aux bornes du système V plus élevée [89], comme le montre l'équation suivante :

$$V = \frac{RI}{1 - e^{-\frac{R}{L}rt}}.$$

Le courant prendra la forme décrite par l'équation suivante lors de la charge :

$$i(t) = \frac{V}{R} \left[1 - e^{-\frac{R}{L}t} \right],$$

et par celle-ci lors de la décharge :

$$i(t) = \frac{V}{R} e^{-\frac{R}{L} t} + \frac{RI - V}{R}.$$

En appliquant la tension V aux bornes de la bobine, le courant y circulant atteindra le courant nominal I au bout d'un temps RT . Après ce temps, il faudra changer la commande afin de n'appliquer que la tension DC, à savoir $V' = RI$. La figure 4.3 illustre les différences entre les temps d'établissement du courant en appliquant la tension V et la tension DC équivalente.

Tableau 4.7 Propriétés électriques des bobines

	G^x	G^y	G^z
L (H)	0,00132	0,00132	0,00147
R (Ω)	0,077	0,070	0,079
τ (s)	0,017	0,019	0,019
5τ (s)	0,086	0,094	0,093

Tableau 4.8 Propriétés électriques du système de guidage

Temps de montée (ms)	20	10	2	1
Courant (A)	440	440	440	440
Tension DC (V)	35	35	35	35
Puissance DC (kW)	15	15	15	15
Tension crête (V)	53	84	341	664
Puissance crête (kW)	24	37	151	293
Energie stockée (J)	142	142	142	142

Le tableau 4.8 résume les propriétés électriques du système de guidage pour différents temps de montée. La source d'alimentation devra donc pouvoir fournir une tension et un courant importants, tout en stockant une énergie relativement faible. En IRM, le profil d'utilisation des sources d'alimentation est semblable à celui du guidage magnétique. On est également très éloigné des puissances requises pour les systèmes magnétiques pulsés de haute puissance [109].

Il existe plusieurs technologies pour les sources d'alimentation qui pourraient nous intéresser [109–114], mais elles sont pour la plupart non disponibles sur le marché. Des sources de puissance DC peuvent fournir jusqu'à 20 kW avec des tensions de sortie de l'ordre de

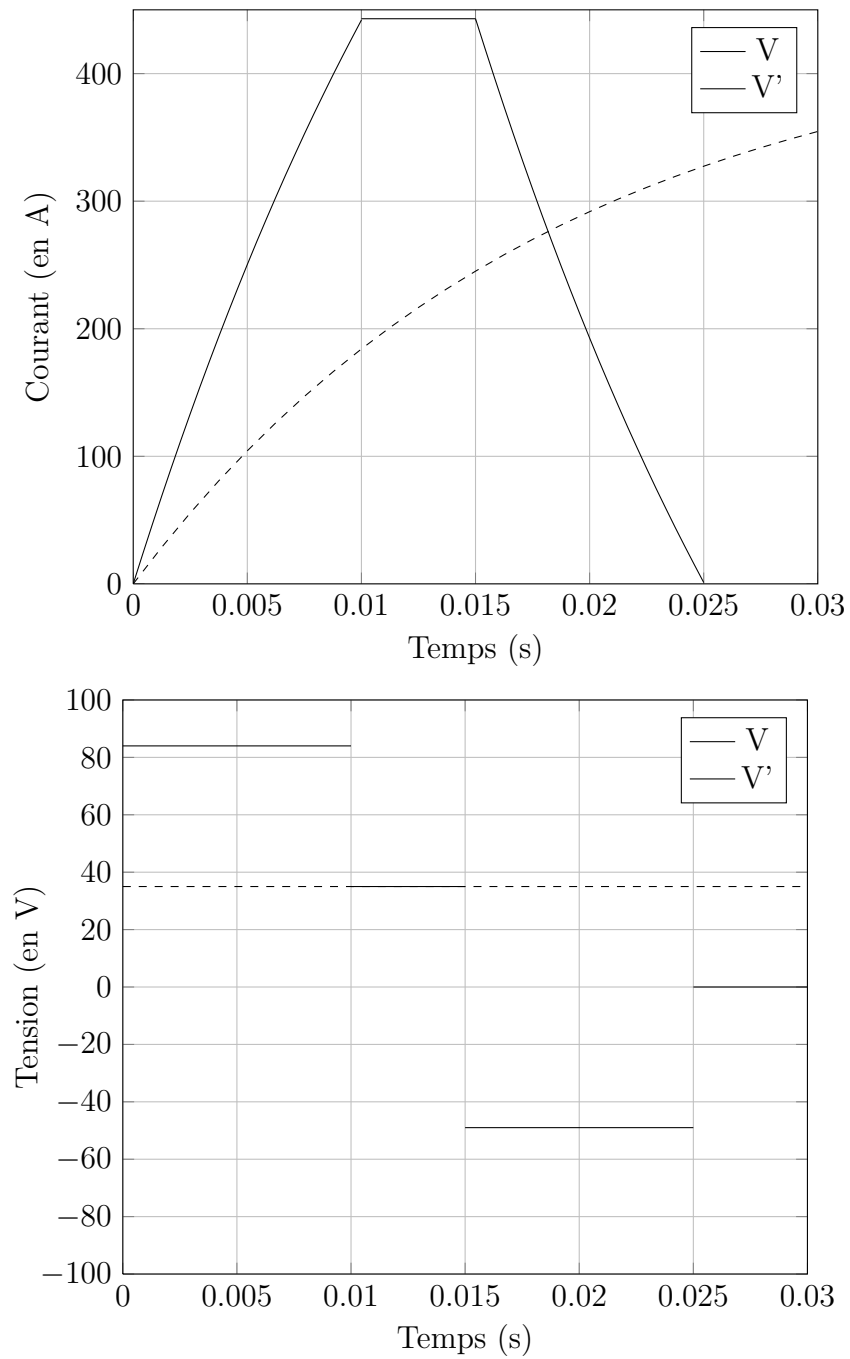


Figure 4.3 Comparaison du courant et de la tension délivrés par la source d'alimentation en fonction du temps.

80 V et de faibles temps de montées (de l'ordre de 100 ms), ce qui est insuffisant pour notre application. Des sources de courant non linéaires existent également, formées d'une source DC et d'une banque de capacité, pour fournir la puissance nécessaire lors des piques. Ces sources sont disponibles via la compagnie Copley Controls Corporation, qui fait maintenant partie de la compagnie Analogic. Ces sources de courant équipent les IRM Philips, dans des configurations allant jusqu'à la mise en série ou en parallèle de deux sources, pour fournir soit plus de courant, soit plus de tension. Il est toutefois important de noter que les sources de courant d'IRM sont de forte puissance, mais également de haute précision. Ce dernier aspect n'est pas requis pour des applications de propulsion. Le tableau 4.9 résume les sources disponibles chez Colpey Controls Corporation.

On peut voir qu'une source pourrait convenir à notre application, la 266.

Tableau 4.9 Propriétés des amplificateurs de courant de Copley Controls Corporation à leur catalogue en 2006

Modèle	Vmax	Courant de sortie	
		A_{DC}/A_{RMS}	Pulse A_{max}
231HC	150	70	130
232HC		120	260
234P02		225	520
234P04		300	675
261HC	300	45	180
262PN		85	190
265P		150	324
266	350	250	475
271		400	950
C700	700	212	500
282	675	250	500
281		360	850

4.3.4 Guidage au travers de plusieurs bifurcations

La figure 3.6 peut être ajustée en prenant en compte les propriétés électriques du système de guidage. La figure 4.4 illustre le résultat de cette prise en compte. Le calcul de l'efficacité théorique n'est cependant pas modifié. Il en résulte une efficacité théorique de guidage de 1.04, 1.00 et 0.20 pour les artères hépatiques propre, principale et gauche, respectivement.

Avec le système de guidage proposé et dans le lapin qui a été mesuré, les deux premières bifurcations pourraient être traversées avec une efficacité théorique proche de 1. Il est cependant prématuré de lier cette efficacité théorique à une efficacité réelle *in-vivo*. Pour ce faire,

il faudra d’abord valider de façon approfondie le modèle de guidage. Des premiers résultats effectués avec un système non pulsé montrent qu’une efficacité théorique de 1 peut représenter une efficacité de guidage de l’ordre de 65% [19], soit une augmentation de 30% d’agent thérapeutique dans la zone ciblée par rapport aux zones non-ciblées.

4.4 Conclusion

Au travers de ce chapitre, un actionneur magnétique a été conçu afin de répondre aux mieux aux besoins liés à la propulsion d’agent thérapeutique magnétique au travers de plusieurs bifurcations du système hépatique d’un lapin.

En utilisant des sources d’alimentation disponibles dans le commerce, cet actionneur permet de changer le gradient magnétique appliqué dans un volume en 10 *ms*, ce qui semble suffisant pour faire traverser les artères hépatiques propre et principale d’un lapin.

Dans le chapitre suivant, un modèle réduit et simplifié de l’actionneur est fabriqué afin de valider *in-vitro* le concept de navigation au travers de plusieurs bifurcations.

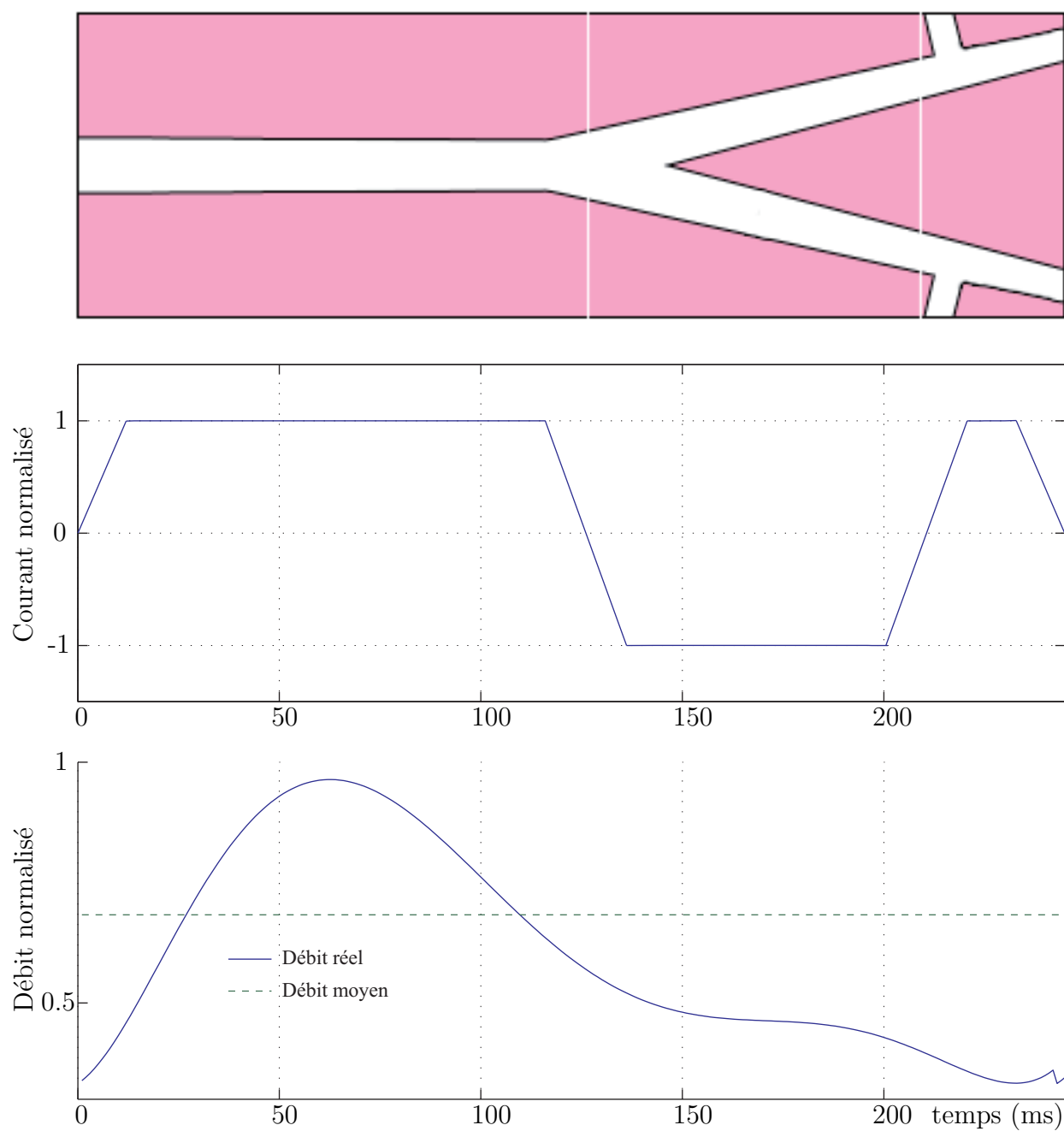


Figure 4.4 Illustration de chaque phase de guidage dans le temps en tenant compte des propriétés électriques du système de guidage. L'illustration de la figure I.4 est reprise afin de faire correspondre la longueur de chaque vaisseau à la durée de traversée d'une MP dans ce vaisseau.

CHAPITRE 5

Expérience mise à l'échelle

Une expérience a été réalisée pour valider le concept du guidage au travers de plusieurs bifurcations. Les MP idéales pour le guidage et l'actionneur n'étant pas disponibles, cette expérience a été mise à l'échelle. La mise à l'échelle est réalisée en ajustant certains paramètres de l'expérience, comme l'aimantation des particules ou la viscosité du fluide servant à mimer le sang, afin de conserver des grandeurs adimensionnelles constantes entre deux expériences. Dans ce mémoire, la mise à l'échelle sera réalisée en utilisant le théorème de Vaschy-Buckingham, aussi appelé théorème de π .

5.1 Théorème de Vaschy-Buckingham

En partant de l'équation 3.12 décrivant l'efficacité de guidage, et en supposant que toutes les variables sont découplées, le théorème de Vaschy-Buckingham peut être utilisé pour mettre à l'échelle l'expérience. Il établit que lorsqu'une équation met en jeu n grandeurs physiques, dépendantes de k unités fondamentales, alors il existe un ensemble de $p = n - k$ paramètres adimensionnels servant à décrire cette équation. Pour deux expériences utilisant la même équation, si tous les paramètres adimensionnels sont identiques, alors les deux expériences sont physiquement identiques. En faisant ressortir les grandeurs physiques de l'équation 3.12, on obtient l'équation suivante :

$$\begin{aligned}\nu &= \frac{4 l_1 r^2 M G}{9 d_1 U_f \mu} \\ &= f(l_1, r, M, G, d_1, U_f, \mu).\end{aligned}$$

Dans ce cas nous avons $n = 7$ grandeurs physiques : $l_1 \sim L$, $r \sim L$, $M \sim A.L^{-1}$, $G \sim M.T^{-2}.L^{-1}.A^{-1}$, $d_1 \sim L$, $\vec{U}_f \sim L.T^{-1}$ et $\mu \sim M.L^{-1}.T^{-1}$ et $k = 4$ unités fondamentales : L, les longueurs, M la masse, T le temps et A les ampères. Nous devons donc identifier $p = 7 - 4 = 3$ nombres adimensionnels.

On propose d'utiliser : ν , Re_{part} et Re_{fluide} , avec

$$Re_{part} = \frac{\rho \vec{U}_{mag} d_1}{\mu},$$

$$Re_{fluide} = \frac{\rho \vec{U}_f d_1}{\mu}.$$

De plus, on veillera à conserver la validité des hypothèses de l'équation initiale et à ce que l'expérience soit réalisable. À cet effet, nous avons introduit 4 indicateurs, qui sont : le coefficient de sédimentation, le temps de guidage d'une MP, le temps nécessaire à une MP pour sortir du vaisseau concerné et le débit de liquide à la sortie du fantôme.

5.2 Matériel

Quatre parties essentielles du montage expérimental sont présentées ici. Il s'agit des MP utilisées pour remplacer les TMMC, l'actionneur, le capteur et le fantôme.

5.2.1 Micro-particules

Les TMMC n'étant pas disponibles, il a fallu les remplacer par des MP commerciales. À notre connaissance, il n'existe que deux MP disponibles sur le marché qui approchent la très forte aimantation des TMMC. La première est la particule BM547 de la compagnie Bangs Laboratories. La seconde est la particule PS-MAG S1986, de la compagnie Microparticules GmbH. Les propriétés de ces particules comparées au TMMC sont présentées dans le tableau 5.1. Les MP de type BM547 semblent être les plus proches des TMMC pour le guidage. Cependant, le diamètre de ces particules est très différent de celui des TMMC et proche de la limite de 10 μm permettant de négliger tous les effets colloïdaux de la suspension. Pour ces deux raisons, il a été décidé d'utiliser les particules PSMAG-S1986 pour les essais.

Tableau 5.1 Comparaison des propriétés des MP lors du guidage dans le sang

	TMMC	BM547	PSMAG S1986
d (μm)	58	10	42
Dispersité	poly	poly	mono
ρ_{part} (Kg.m^{-3})	4109	4800	3100
M_s (kA.m^{-1})	249	275	25
M_s (emu.g^{-1})	61	57	8
V_{mag} ($\mu\text{m.s}^{-1}$)	5316	175	280
V_{sedi} ($\mu\text{m.s}^{-1}$)	1597	59	577

5.2.2 Actionneur

L'actionneur est constitué d'un ensemble de bobines de Maxwell [16] et d'une alimentation bipolaire (PBX20-20, Kikushui, Japon) pouvant générer des pulses de 400 mT.m^{-1} avec des temps de montée inférieurs à 10 ms. Les bobines ne possédant pas de refroidissement actif, il faudra veiller à ne pas les utiliser plus de 15 min à pleine puissance sans les laisser refroidir. L'actionneur est visible sur la figure 5.1 et ses propriétés sont résumées dans le tableau 5.2.

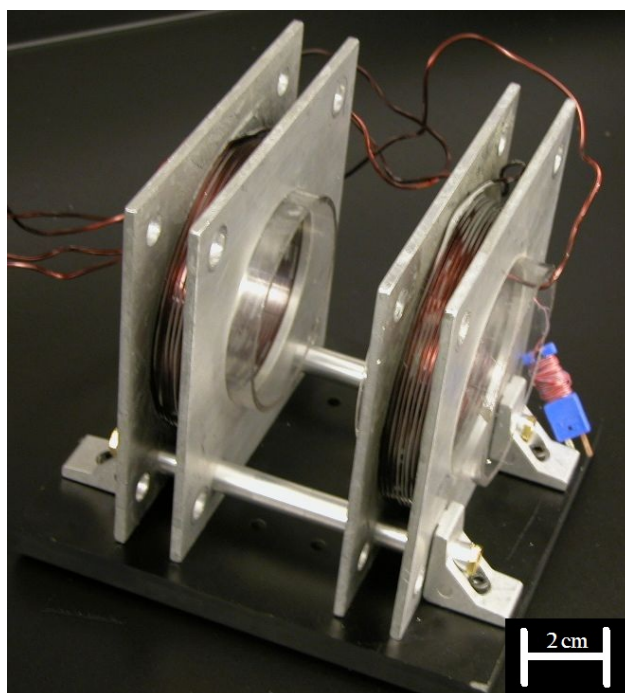


Figure 5.1 Photo des bobines de la plateforme prototype.

5.2.3 Capteur

Le capteur utilisé pour suivre les agrégats de particules est une caméra analogique compatible IRM (MR cam 1.2M, MRC systems GmbH, Allemagne). Lors des futurs essais *in-vivo*, les images devront être acquises avec l'IRM. Or, il est pour l'instant impossible d'acquérir des images en simultané avec les pulses de propulsion [115]. Les phases de capture d'image et de génération de pulses seront donc multiplexées dans le temps, comme le montre la figure 5.2.

5.2.4 Système de contrôle

L'actionneur et le capteur sont contrôlés par une cible temps réel utilisant Labview RT (Labview 2009, National Instrument, États-Unis). La caméra est utilisée avec une carte d'acquisition analogique (NI-PCI 1405, National Instrument, États-Unis) pour la partie contrôle,

Tableau 5.2 Propriétés des bobines de la plateforme prototype

	G_{JB}^z
# de tours (par bobine)	100
# de couches (par bobine)	10
diamètre moyen (mm)	121
distance entre bobines (mm)	104
L (mH)	1.9
R (m Ω)	425
DSV (mm)	24
τ (ms)	4
Temps de montée (ms)	10
q	2.2
ΔT ($^{\circ}\text{C}.\text{s}^{-1}$)	0.08
Courant (A)	18
DC (V)	8
Puissance DC (kW)	0.1
Tension crête (V)	17
Puissance crête (kW)	0.3
Énergie stockée (J)	0.3

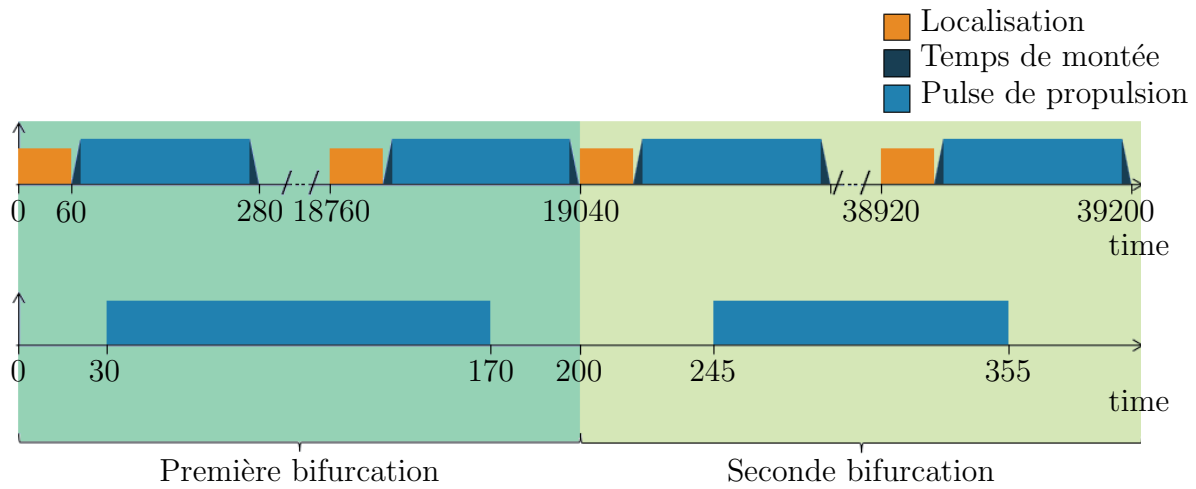


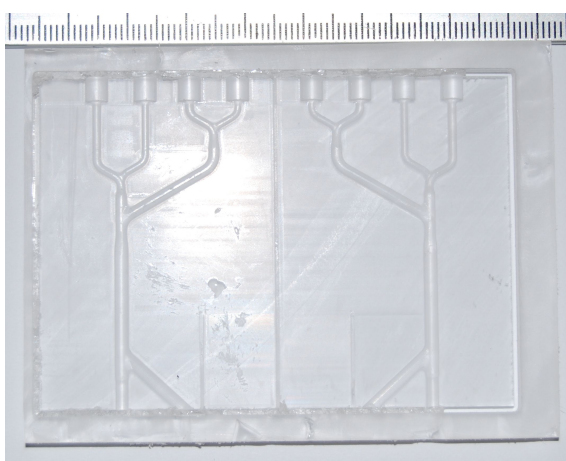
Figure 5.2 Graphique d'utilisation dans le temps du système capteur/actionneur.

et une seconde carte (Picolo, Euresys, Belgique) pour la partie enregistrement. La source d'alimentation est contrôlée par un signal analogique produit par une carte dédiée (NI-PCI 6221, National Instrument, États-Unis).

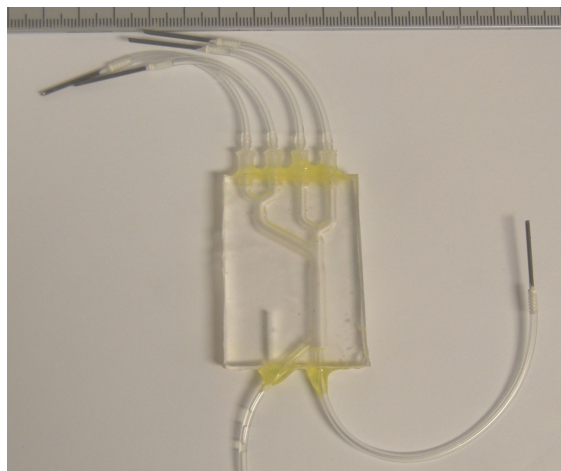
5.2.5 Fantôme

Les propriétés du fantôme utilisé ne sont pas identiques aux données recommandées par la tableau 3.4. En effet, les dimensions ont été choisies afin de correspondre aux essais de référence d'expériences *in-vivo* [19]. Le tableau 5.3 résume ces données.

Des négatifs de chaque face du fantôme ont été usinés dans du PMMA avec une fraiseuse afin de former deux moules. Les moules ont été ensuite remplis de PDMS, puis ils ont été mis à sécher pendant 16 h à température ambiante. Au bout de 16 h, le PDMS n'étant pas complètement séché, les deux parties du moule ont été assemblées et les connecteurs pour les fluides ont été ajoutés. Le fantôme a ensuite été mis à sécher de nouveau pendant 1 h à 80 °C. Le résultat est présenté sur la figure 5.3



(a) Moule du fantôme



(b) fantôme assemblé

Figure 5.3 (a) : photo du moule du fantôme. (b) : photo du fantôme avec ses connecteurs.

5.2.6 Système d'injection

Afin de contrôler la quantité de particules injectées et éviter une agrégation trop importante, des bolus de MP ont été créés en utilisant un système à deux phases fluides : de l'eau et de l'huile [116]. Les MP étant en suspension dans l'eau, de l'huile est utilisée afin de séparer les bolus de particules, comme le montre la figure 2.2. On peut cependant noter que l'huile ne fait pas partie des véhicules injectables *in-vivo* [117].

Tableau 5.3 Données utilisées pour la fabrication du fantôme

Vaisseaux	Longueur (mm)	Diamètre (mm)
1	15	2.2
2	4	1.9
3	-	1.4

5.3 Méthode

En se basant sur les données des articles [18, 19], une expérience de guidage a été mise à l'échelle en utilisant les MP PSMAG S1986 et de l'eau comme fluide mimant le sang. Le tableau 5.4 résume les paramètres de l'expérience pour le premier vaisseau. La vitesse d'écoulement du fluide a été adaptée afin d'obtenir une efficacité de guidage théorique identique et des nombres de Reynolds équivalents. Pour ce faire, l'expérience mise à l'échelle utilise des MP PSMAG S1986 qui seront guidées dans de l'eau. Le montage est présenté sur la figure 5.5.

Afin de garder un taux de rafraîchissement d'image suffisant pour observer et contrôler la scène, des pulses de propulsion de 220 ms sont entrecoupés d'acquisitions d'images durant 60 ms, afin d'obtenir environ 3.5 images par seconde. Ce multiplexage est représenté sur la figure 5.2.

Tableau 5.4 Résumé des paramètres de l'expérience pour le premier vaisseau.

Type de MP	ν	U_{fluide} (m.s ⁻¹)	Re_{fluide}	Re_{part}	S	T_{Guidage} (s)	T_{Traverse} (s)	Débit (ml.min ⁻¹)
TMMC	1,06	0,1000	61	3	0,16	0,188	0,200	18,8
PSMAG	1,06	0,0185	37	2	1,09	1,020	1,081	3,5

5.4 Résultats

La réalisation du guidage d'un unique bolus au travers de deux bifurcations a permis de valider le concept de guidage au travers de plusieurs bifurcations.

Sur la figure 5.4, les temps importants du guidage sont mis en avant. À l'instant initial, un bolus est inséré dans le fantôme en injectant, via une pompe contrôlée manuellement, un volume suffisant de liquide. La première bifurcation est traversée en 19.040 s, avec l'application de 68 pulses d'une durée unitaire de 220ms. Le sens de gradient est ensuite changé manuellement, puisque la qualité des images ne permet pas une détection automatique du bolus.

Enfin, la seconde bifurcation est traversée après 39.200 s, avec l'application de 72 pulses. La traversée des deux bifurcations a donc été trop longue. Avec cette vitesse d'avance, l'efficacité théorique de guidage est de 9.9.

Au vu de ces résultats, l'automatisation complète de la plateforme n'est pas encore envisageable. En effet, le système d'injection de MP ne permet pas d'injecter plus d'un ou deux bolus avant que l'huile ne modifie significativement l'écoulement dans le fantôme. Afin d'obtenir des données statistiques sur l'influence des paramètres de la plateforme sur l'efficacité de guidage, il faudrait pouvoir réaliser l'injection de plusieurs centaines de bolus.

5.5 Conclusion

Le concept de guidage de MP au travers de plusieurs bifurcations a été validé *in-vitro* sur un modèle à échelle réduite. Une plateforme de guidage incluant l'actionneur, le capteur, le système de contrôle et un fantôme aux dimensions physiologiques sont à présent disponibles pour continuer les travaux. Pour l'usage futur de l'actionneur, la structure servant à maintenir en position les bobines, actuellement en aluminium, devra-être remplacé par une structure électriquement isolante. En effet, la variation rapide du champ magnétique autour de cette structure métallique va générer des courants de Foucault, qui vont venir réduire le champ magnétique généré par les bobines.

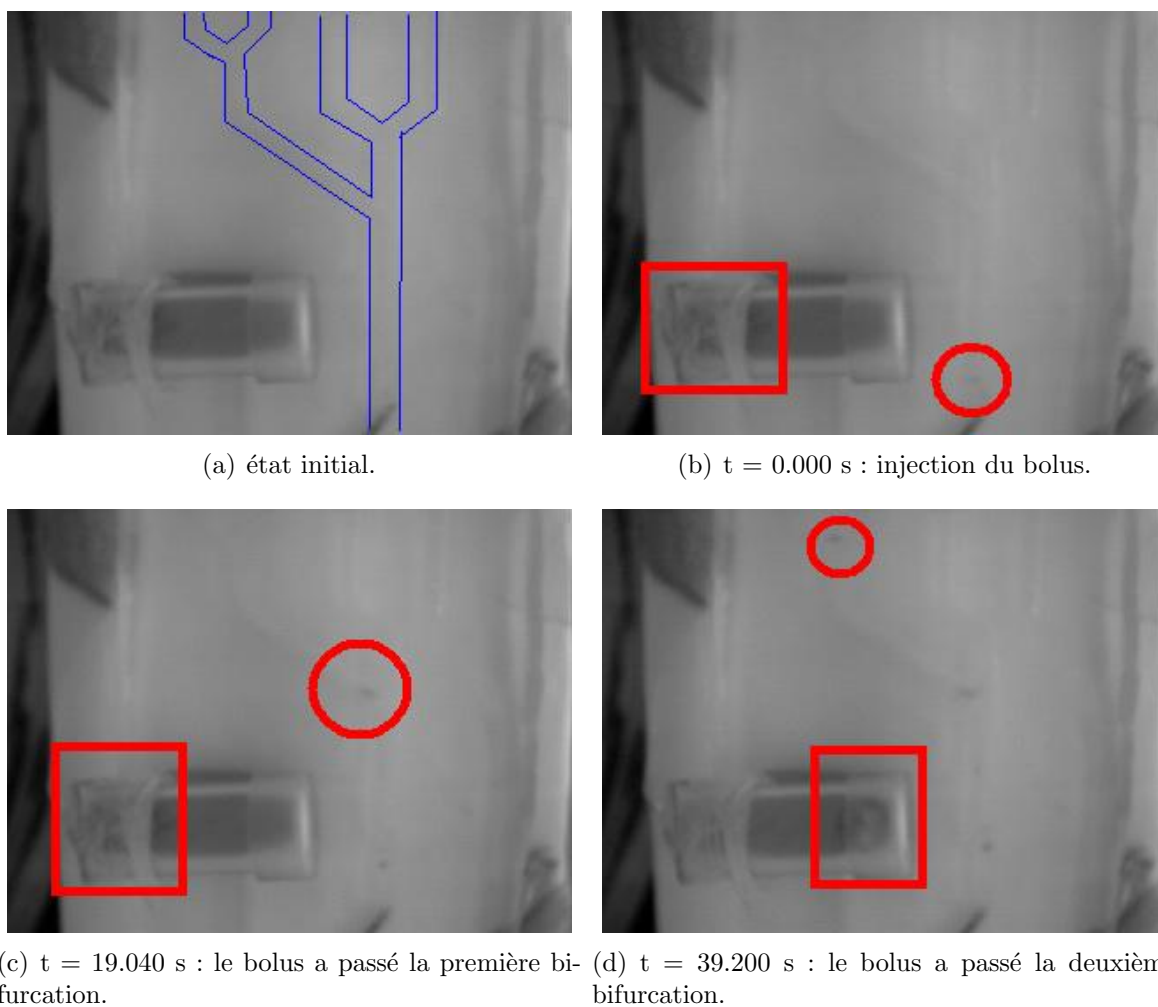
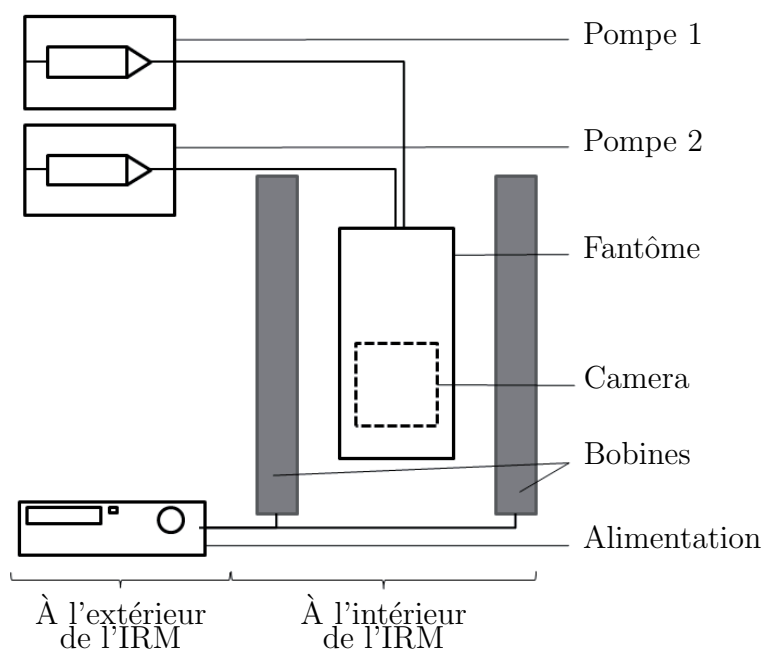
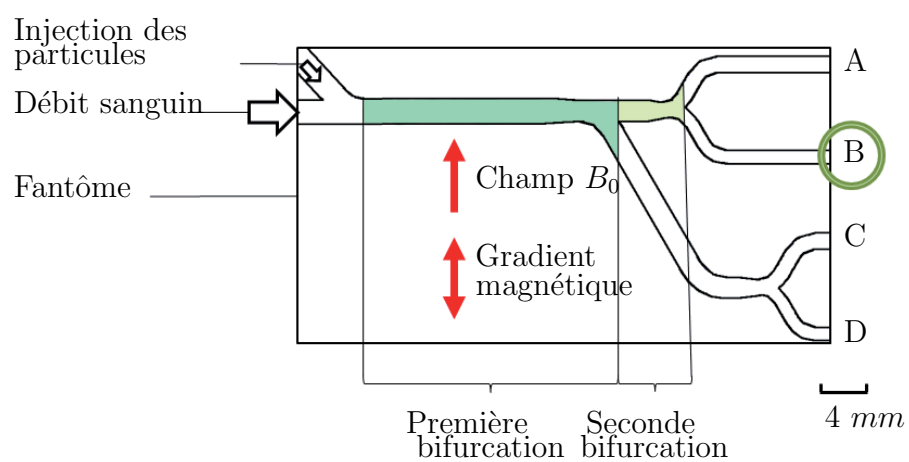


Figure 5.4 Extraits de la vidéo de guidage. (a) : à l'état initial, de l'eau circule dans le fantôme. Les contours du fantôme ont été réhaussés. (b) : un bolus de particules est injecté (il est encerclé sur l'image) simultanément à l'application des gradients, que l'on peut visualiser par le mouvement de la bille (dans le rectangle). (c) : en 19.040 s, le bolus a traversé le premier vaisseau. (d) : à 39.200 s de l'injection, le bolus a traversé la seconde bifurcation. On peut voir que le gradient a changé de sens en observant la position de la bille dans le rectangle.



(a) Vue d'ensemble de la plateforme



(b) Détails sur le fantôme

Figure 5.5 (a) : Vue d'ensemble du système de guidage. (b) : Vue détaillée du fantôme.

CONCLUSION

Synthèse des travaux

Au cours de ces travaux, un modèle *in-vivo* pertinent incluant les données physiologiques a été proposé afin de supporter la conception d'un actionneur magnétique visant le guidage de TMMC dans plusieurs bifurcations d'un réseau vasculaire. Cet actionneur a été conçu afin de pouvoir être fabriqué et utilisé dans les conditions pré-définies au chapitre 2. Enfin, une plateforme à échelle réduite a été mise en place, afin de permettre la réalisation des essais *in-vitro* de façon plus commode.

À notre connaissance, c'est la première fois que la conception d'un tel actionneur est présentée. En effet, la plupart des systèmes à hauts gradients disponibles pour l'IRM se limitent à des systèmes accueillant des souris ou des gros rongeurs. Ces systèmes étant exposés à différentes contraintes, leur conception ne répond pas exactement au même schéma que celui présenté dans ce mémoire.

Limitations de la solution proposée

La première limite des travaux présentés ici vient de la taille du système. En effet, pour passer à l'échelle humaine, beaucoup de ces contraintes augmentent de façon non linéaire [83, 84]. Si on définit le diamètre initial a_0 , la densité maximale de bobinage σ_{w0} (qui est le nombre maximal de fils que l'on peut utiliser par centimètre pour chaque couche), le courant initial I_0 , le diamètre final a , la densité de bobinage finale σ et le courant final I , on a alors quatre lois de mise à l'échelle du concept d'actionneur qui s'applique :

$$\begin{aligned}\eta &= \eta_0 \left(\frac{\sigma_w}{\sigma_{w0}} \right) \left(\frac{a_0}{a} \right), \\ L &= L_0 \left(\frac{\sigma_w}{\sigma_{w0}} \right)^2 \left(\frac{a}{a_0} \right)^3, \\ R &= R_0 \left(\frac{\sigma_w}{\sigma_{w0}} \right) \left(\frac{a}{a_0} \right)^2 \left(\frac{A_{w0}}{A_w} \right), \\ \Delta T &= \Delta T_0 \left(\frac{I}{I_0} \right)^2 \left(\frac{\sigma_w}{\sigma_{w0}} \right)^3 \left(\frac{a_0}{a} \right),\end{aligned}$$

avec A_w la section du fil utilisé (en m^2), η_0 et η les efficacités initiale et finale (en $\text{mT} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{A}^{-1}$), L_0 et L les inductances initiale et finale (en H), R_0 et R les résistances initiale et finale (en

Ω), ΔT_0 et ΔT les variations de température initiale et finale (sans refroidissement, en $^{\circ}\text{C.s}^{-1}$) des bobines.

A l'image des bobines de gradient à taille humaine, un diamètre interne minimal de 0.67 m est attendu, à comparer avec les 0.30 m du présent concept. L'objectif de la mise à l'échelle est aussi de garder un temps de montée faible d'environ 10 ms tout en conservant un gradient final de l'ordre de 400 mT.m^{-1} . Avec une densité de bobinage semblable entre les deux concepts, on arrive à une efficacité de $\eta = 0.44 \eta_0$. Pour compenser cette diminution d'efficacité, on doit donc augmenter la puissance des sources d'un facteur 2.23, soit 981 A pour la bobine G^z .

Dans ces conditions, l'inductance répondra à l'équation : $L = 11 L_0$, la résistance à $R = 5 R_0$ et l'augmentation de température à $\Delta T = 2.4 \Delta T_0$. Le tableau C.5 résume ces données et leur influence sur les propriétés du système de guidage.

Tableau C.5 Propriétés électriques et dynamiques du système de propulsion à l'échelle du lapin et à l'échelle humaine.

	G_{lapin}^x	G_{lapin}^y	G_{lapin}^z	G_{humain}^x	G_{humain}^y	G_{humain}^z
L (mH)	1,32	1,32	1,47	14,5	14,5	16,2
R (mΩ)	77	70	79	385	350	395
τ (ms)	17	19	19	38	41	41
ΔT ($^{\circ}\text{C.s}^{-1}$), passif)	24	24	31	58	58	75
Temps de montée (ms)	10	10	10	10	10	10
Courant (A)	377	375	440	841	836	981
Tension DC (V)	29	26	35	324	293	388
Puissance DC (kW)	11	10	15	272	245	380
Tension crête (V)	66	66	84	1388	1364	1791
Puissance crête (kW)	25	25	37	1168	1141	1757
Énergie stockée (J)	94	93	142	5131	5077	7784

Il apparaît donc que c'est la puissance des alimentations électriques qui limite les performances du système de guidage, et notamment la valeur de temps de montée et de descente du gradient. La puissance thermique dégagée est aussi considérable, mais avec un refroidissement actif à eau et un très faible taux d'utilisation, à l'image de l'expérience conçue dans le chapitre 2 de ce mémoire, l'échauffement devrait être réduit. Il faut pourtant exclure un usage en continu de l'actionneur. De plus, au vu du courant important utilisé, il faudra certainement adapter les câbles de connexion et les connecteurs du système. Enfin, le concept proposé à été développé dans une optique de minimisation de la puissance dégagée. Une reconception ayant pour objectif de minimiser la puissance consommée et le temps de montée serait un plus.

La seconde limite vient du fait que le design présenté ici n'est pas blindé, et que l'induction de puissance dans l'aimant principal de l'IRM peut poser un problème.

Enfin, la troisième limite vient de la faible uniformité des gradients produits. Il semble difficile, au vu des plans des bobines (voir figures B.7, B.8 et B.9), d'optimiser la densité de courant et l'uniformité des gradients afin d'obtenir des images de grade médical. On peut supposer que des images déformées peuvent être obtenues avec ces bobines.

Améliorations futures

Les travaux futurs concernant l'actionneur seront d'optimiser et de valider la fabrication d'un système à l'échelle humaine, en vérifiant notamment la solidité mécanique de l'ensemble et en trouvant une source d'alimentation capable de fournir ce dont nous avons besoin. Il faudra également vérifier que l'importante quantité d'énergie en jeu ne pose pas de nouveaux problèmes. Une comparaison des technologies de fabrication des bobines (résistives ou supraconductrices) peut également être envisagée, afin d'évaluer les gains possibles pour le taux d'utilisation de l'actionneur et les limitations des temps de montée et de descente du courant dues à la variation rapide des courants et à l'échauffement créé dans les fils supraconducteurs [118].

L'ajout d'une fonction d'imagerie médicale peut être étudié, avec un jeu additionnel de bobines de gradient d'imagerie [119].

L'amélioration du système d'injection de MP doit être entrepris pour réaliser des expériences fiables et facilement répétables afin de valider le modèle de guidage.

Enfin, une cartographie du corps humain en fonction des zones atteignables par des TMMC avec une amplitude de gradient de 400 mT.m^{-1} et un temps de montée de 10 ms pourrait fournir une bonne indication sur les zones atteignables avec cette technologie et sur la nécessité de développer un système ayant un plus petit temps de montée.

RÉFÉRENCES

- [1] C. Mathers, D. Fat, and J. Boerma, *The global burden of disease : 2004 update*. World Health Organization, 2008.
- [2] H. El-Serag and A. Mason, “Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States,” *New England Journal of Medicine*, vol. 340, no. 10, p. 745, 1999.
- [3] B. J. Llovet Josep M, Burroughs Andrew, “Hepatocellular carcinoma,” *The Lancet*, vol. 362, no. 9399, pp. 1907 – 1917, 2003.
- [4] “A Comparison of Lipiodol Chemoembolization and Conservative Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 332, no. 19, pp. 1256–1261, 1995.
- [5] J. M. Llovet, M. I. Real, X. Montaña, R. Planas, S. Coll, J. Aponte, C. Ayuso, M. Sala, J. Muchart, R. Solà, J. Rodés, and J. Bruix, “Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial,” *The Lancet*, vol. 359, no. 9319, pp. 1734 – 1739, 2002. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T1B-45Y4J33-B/2/d856640db9661a46f232fe7f92e8162e>
- [6] W. Ma and A. Adjei, “Novel agents on the horizon for cancer therapy,” *CA : A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 59, no. 2, pp. 111–137, 2009.
- [7] K. Arfors, J. Forsberg, B. Larsson, D. Lewis, B. Rosengren, and S. Odman, “Temporary intestinal hypoxia induced by degradable microspheres,” no. 262, pp. 500–501, 1976.
- [8] R. Oberfield, G. Steele Jr, J. Gollan, and D. Sherman, “Liver cancer,” *CA : A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 39, no. 4, p. 206, 1989.
- [9] R. C. Martin and S. Carter, “Chemoembolization with drug-eluting beads,” in *Hepatocellular Carcinoma* :, K. M. McMasters, Ed. Springer New York, 2011, pp. 299–317. [Online]. Available : http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-522-4_19
- [10] M. Varela, M. Real, M. Burrel, A. Forner, M. Sala, M. Brunet, C. Ayuso, L. Castells, X. Montañá, J. Llovet *et al.*, “Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads : efficacy and doxorubicin pharmacokinetics,” *Journal of hepatology*, vol. 46, no. 3, pp. 474–481, 2007.
- [11] A. Lewis, M. Gonzalez, A. Lloyd, B. Hall, Y. Tang, S. Willis, S. Leppard, L. Wolfenden, R. Palmer, and P. Stratford, “DC bead : in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization.” *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, vol. 17, no. 2 Pt 1, p. 335, 2006.

- [12] S. Martel, J. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz, "Automatic navigation of an untethered device in the artery of a living animal using a conventional clinical magnetic resonance imaging system," *Applied Physics Letters*, vol. 90, p. 114105, 2007.
- [13] J. Mathieu, G. Soulez, and S. Martel, "Potential Applications of Untethered Microdevices in the Blood Vessels within the Constraints of an MRI System," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the*. IEEE, 2005, pp. 4850–4853.
- [14] S. Martel, J. Mathieu, F. Hinojosa, L. Yahia, and P. Pouponneau, "Fundamental design rules for the conception of microdevices to be propelled in the blood circulatory system through magnetic gradients generated by a clinical MRI system," in *Microtechnology in Medicine and Biology, 2005. 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on*. IEEE, 2005, pp. 253–256.
- [15] J. Mathieu and S. Martel, "Magnetic steering of iron oxide microparticles using propulsion gradient coils in MRI," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2006, pp. 472–475.
- [16] J.-B. Mathieu, "Étude des paramètres physiques en vue d'applications médicales de l'actionnement magnétique de dispositifs médicaux par un système d'imagerie par résonance magnétique." Ph.D. dissertation, École Polytechnique de Montréal, 2009.
- [17] J. Mathieu and S. Martel, "Steering of aggregating magnetic microparticles using propulsion gradients coils in an MRI Scanner," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 63, no. 5, pp. 1336–1345, 2010.
- [18] P. Pouponneau, J. Leroux, and S. Martel, "Magnetic nanoparticles encapsulated into biodegradable microparticles steered with an upgraded magnetic resonance imaging system for tumor chemoembolization," *Biomaterials*, vol. 30, no. 31, pp. 6327–6332, 2009.
- [19] P. Pouponneau, J. Leroux, G. Soulez, L. Gaboury, and S. Martel, "Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation," *Biomaterials*, 2011.
- [20] P. Pouponneau, L. Yahia, Y. Merhi, L. Epure, and S. Martel, "Biocompatibility of candidate materials for the realization of medical microdevices," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2008, pp. 2362–2365.
- [21] C. Westbrook, C. Roth, and J. Talbot, *MRI in Practice*. Wiley-Blackwell, 2005.

- [22] C. Murray, "The physiological principle of minimum work : I. The vascular system and the cost of blood volume," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 12, no. 3, p. 207, 1926.
- [23] Z. Lou and W. Yang, "Biofluid dynamics at arterial bifurcations." *Critical reviews in biomedical engineering*, vol. 19, no. 6, p. 455, 1992.
- [24] G. West, J. Brown, and B. Enquist, "A general model for the origin of allometric scaling laws in biology," *Science*, vol. 276, no. 5309, p. 122, 1997.
- [25] B. Nelson, I. Kaliakatsos, and J. Abbott, "Microrobots for Minimally Invasive Medicine," *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 12, pp. 55–85, 2010.
- [26] P. Fischer and A. Ghosh, "Magnetically actuated propulsion at low Reynolds numbers : towards nanoscale control," *Nanoscale*, 2010.
- [27] J. Joseph, M. Arya, and H. Patel, "Robotic surgery : the coming of a new era in surgical innovation," *Expert review of anticancer therapy*, vol. 5, no. 1, pp. 7–9, 2005.
- [28] K. Krishnan, "Biomedical Nanomagnetism : A Spin Through Possibilities in Imaging, Diagnostics, and Therapy," *Magnetics, IEEE Transactions on*, vol. 46, no. 7, pp. 2523–2558, 2010.
- [29] F. Tendick, S. Sastry, R. Fearing, and M. Cohn, "Applications of micromechatronics in minimally invasive surgery," *Mechatronics, IEEE/ASME Transactions on*, vol. 3, no. 1, pp. 34–42, 1998.
- [30] P. Dario, M. Carrozza, A. Benvenuto, and A. Menciassi, "Micro-systems in biomedical applications," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 10, p. 235, 2000.
- [31] M. Mack, "Minimally invasive and robotic surgery," *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, vol. 285, no. 5, p. 568, 2001.
- [32] M. Carrozza, P. Dario, and L. Jay, "Micromechatronics in surgery," *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, vol. 25, no. 4, p. 309, 2003.
- [33] M. Kummer, J. J. Abbott, B. E. Kratochvil, R. Borer, A. Sengul, and B. J. Nelson, "Octomag : An electromagnetic system for 5-dof wireless micromanipulation," *IEEE Transactions on Robotics*, vol. 26, no. 6, pp. pp. 1006–1017, September 2010.
- [34] M. Davis *et al.*, "Nanoparticle therapeutics : an emerging treatment modality for cancer," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 7, no. 9, pp. 771–782, 2008.
- [35] J. Heath and M. Davis, "Nanotechnology and cancer," *Annu. Rev. Med.*, vol. 59, pp. 251–265, 2008.

- [36] J. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, E. Gane, J. Blanc, A. de Oliveira, A. Santoro, J. Raoul, A. Forner *et al.*, “Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 4, pp. 378–390, 2008.
- [37] M. Ahmad, S. Akhter, G. Jain, M. Rahman, S. Pathan, F. Ahmad, and R. Khar, “Metallic nanoparticles : technology overview & drug delivery applications in oncology,” *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 7, no. 8, pp. 927–942, 2010.
- [38] A. Lubbe, C. Bergemann, H. Riess, F. Schriever, P. Reichardt, K. Possinger, M. Matthias, B. Dorken, F. Herrmann, R. Gurtler *et al.*, “Clinical experiences with magnetic drug targeting : a phase I study with 4’-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors,” *Cancer research*, vol. 56, no. 20, p. 4686, 1996.
- [39] R. Jurgons, C. Seliger, A. Hilpert, L. Trahms, S. Odenbach, and C. Alexiou, “Drug loaded magnetic nanoparticles for cancer therapy,” *Journal of Physics : Condensed Matter*, vol. 18, p. S2893, 2006.
- [40] B. Shapiro, “Towards dynamic control of magnetic fields to focus magnetic carriers to targets deep inside the body,” *Journal of magnetism and magnetic materials*, vol. 321, no. 10, pp. 1594–1599, 2009.
- [41] R. Tietze, R. Jurgons, S. Lyer, E. Schreiber, F. Wiekhorst, D. Eberbeck, H. Richter, U. Steinhoff, L. Trahms, and C. Alexiou, “Quantification of drug-loaded magnetic nanoparticles in rabbit liver and tumor after in vivo administration,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 321, no. 10, pp. 1465–1468, 2009.
- [42] S. Kong, W. Zhang, J. Lee, K. Brammer, R. Lal, M. Karin, and S. Jin, “Magnetically vectored nanocapsules for tumor penetration and remotely switchable on-demand drug release,” *Nano letters*, pp. 459–466, 2010.
- [43] Q. Cao, X. Han, and L. Li, “Enhancement of the efficiency of magnetic targeting for drug delivery : Development and evaluation of magnet system,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. In Press, Corrected Proof, pp. –, 2010. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TJJ-51HD72D-7/2/5a3167983ef59fc148f23863c6da58f9>
- [44] S. Rudge, T. Kurtz, C. Vessely, L. Catterall, and D. Williamson, “Preparation, characterization, and performance of magnetic iron-carbon composite microparticles for chemotherapy,” *Biomaterials*, vol. 21, no. 14, pp. 1411–1420, 2000.
- [45] J. Riegler, J. Wells, P. Kyrtatos, A. Price, Q. Pankhurst, and M. Lythgoe, “Targeted magnetic delivery and tracking of cells using a magnetic resonance imaging system,” *Biomaterials*, vol. 31, no. 20, pp. 5366–5371, 2010.

- [46] A. Ghosh and P. Fischer, "Controlled propulsion of artificial magnetic nanostructured propellers," *Nano letters*, vol. 9, no. 6, pp. 2243–2245, 2009.
- [47] L. Zhang, J. Abbott, L. Dong, B. Kratochvil, D. Bell, and B. Nelson, "Artificial bacterial flagella : Fabrication and magnetic control," *Applied Physics Letters*, vol. 94, p. 064107, 2009.
- [48] S. Martel, M. Mohammadi, O. Felfoul *et al.*, "Flagellated magnetotactic bacteria as controlled MRI-trackable propulsion and steering systems for medical nanorobots operating in the human microvasculature," *The International journal of robotics research*, vol. 28, no. 4, p. 571, 2009.
- [49] T. Honda, K. Arai, and K. Ishiyama, "Micro swimming mechanisms propelled by external magnetic fields," *Magnetics, IEEE Transactions on*, vol. 32, no. 5, pp. 5085–5087, 1996.
- [50] M. Sendoh, K. Ishiyama, and K. Arai, "Fabrication of magnetic actuator for use in a capsule endoscope," *Magnetics, IEEE Transactions on*, vol. 39, no. 5, pp. 3232–3234, 2003.
- [51] S. Jeon, G. Jang, H. Choi, and S. Park, "Magnetic Navigation System With Gradient and Uniform Saddle Coils for the Wireless Manipulation of Micro-Robots in Human Blood Vessels," *Magnetics, IEEE Transactions on*, vol. 46, no. 6, pp. 1943–1946, 2010.
- [52] F. Carpi and C. Pappone, "Stereotaxis Niobe magnetic navigation system for endocardial catheter ablation and gastrointestinal capsule endoscopy," *Expert Review of Medical Devices*, vol. 6, no. 5, pp. 487–498, 2009.
- [53] G. Ciuti, R. Donlin, P. Valdastri, A. Arezzo, A. Menciassi, M. Morino, and P. Dario, "Robotic versus manual control in magnetic steering of an endoscopic capsule," *Endoscopy*, vol. 42, no. 2, pp. 148–152, 2010.
- [54] J. Rey, H. Ogata, N. Hosoe, K. Ohtsuka, N. Ogata, K. Ikeda, H. Aihara, I. Pangtay, T. Hibi, S. Kudo *et al.*, "Feasibility of stomach exploration with a guided capsule endoscope," *Endoscopy*, vol. 42, no. 7, pp. 541–545, 2010.
- [55] G. Kósa, P. Jakab, F. Jólesz, and N. Hata, "Swimming capsule endoscope using static and RF magnetic field of MRI for propulsion," in *Robotics and Automation, 2008. ICRA 2008. IEEE International Conference on*. IEEE, 2008, pp. 2922–2927.
- [56] Y. Nishioka, S. Kyotani, M. Okamura, S. Ohnishi, Y. Yamamoto, Y. Kawashima, S. Tanada, and T. Nakamura, "A study of embolizing materials for chemo-embolization therapy of hepatocellular carcinoma : effects of particle size and dose on chitin-containing cis-diamminedichloroplatinum (II) albumin microsphere antitumor activity in VX2 he-

- patic tumor model rabbits,” *Biological & pharmaceutical bulletin*, vol. 17, no. 9, pp. 1251–1255, 1994.
- [57] S. Pauser, S. Wagner, M. Lippmann, U. Pohlen, R. Reszka, K. Wolf, and G. Berger, “Evaluation of efficient chemoembolization mixtures by magnetic resonance imaging therapy monitoring : an experimental study on the VX2 tumor in the rabbit liver,” *Cancer research*, vol. 56, no. 8, p. 1863, 1996.
 - [58] L. Ramirez, Z. Zhao, P. Rougier, C. Bognel, R. Dzodic, G. Vassal, P. Ardouin, A. Gouyette, and J. Munck, “Pharmacokinetics and antitumor effects of mitoxantrone after intratumoral or intraarterial hepatic administration in rabbits,” *Cancer chemotherapy and pharmacology*, vol. 37, no. 4, pp. 371–376, 1996.
 - [59] J. Geschwind, D. Artemov, S. Abraham, D. Omdal, M. Huncharek, C. McGee, A. Arepally, D. Lambert, A. Venbrux, and G. Lund, “Chemoembolization of liver tumor in a rabbit model : assessment of tumor cell death with diffusion-weighted MR imaging and histologic analysis,” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 11, no. 10, pp. 1245–1255, 2000.
 - [60] K. Hong, A. Khwaja, E. Liapi, M. Torbenson, C. Georgiades, and J. Geschwind, “New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer : preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer,” *Clinical Cancer Research*, vol. 12, no. 8, p. 2563, 2006.
 - [61] K. Lee, E. Liapi, C. Cornell, P. Reb, M. Buijs, J. Vossen, V. Ventura, and J. Geschwind, “Doxorubicin-Loaded QuadraSphere Microspheres : Plasma Pharmacokinetics and Intratumoral Drug Concentration in an Animal Model of Liver Cancer,” *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 33, no. 3, pp. 576–582, 2010.
 - [62] C. Breedis and G. Young, “The blood supply of neoplasms in the liver,” *The American Journal of Pathology*, vol. 30, no. 5, p. 969, 1954.
 - [63] J. Collins, “Pharmacologic rationale for regional drug delivery,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 2, no. 5, p. 498, 1984.
 - [64] R. Jones and K. Hardy, “The hepatic artery : a reminder of surgical anatomy,” *JR Coll. Surg. Edinb*, vol. 46, pp. 168–170, 2001.
 - [65] T. Seo, J. Oh, D. Lee, Y. Ko *et al.*, “Radiologic anatomy of the rabbit liver on hepatic venography, arteriography, portography, and cholangiography,” *Investigative Radiology*, vol. 36, no. 3, p. 186, 2001.
 - [66] J. Maeng, D. Lee, K. Jung, Y. Bae, I. Park, S. Jeong, Y. Jeon, C. Shim, W. Kim, J. Kim *et al.*, “Multifunctional doxorubicin loaded superparamagnetic iron oxide nano-

- particles for chemotherapy and magnetic resonance imaging in liver cancer,” *Biomaterials*, vol. 31, no. 18, pp. 4995–5006, 2010.
- [67] P. Bastian, R. Bartkowski, H. Kohler, and T. Kissel, “Chemo-embolization of experimental liver metastases. Part I : distribution of biodegradable microspheres of different sizes in an animal model for the locoregional therapy,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 46, no. 3, pp. 243–254, 1998.
- [68] K. Pillay, P. McKeever, C. Knutsen, P. Terrio, D. Prieskorn, and W. Ensminger, “Microscopic analysis of arterial microsphere distribution in rabbit liver and hepatic VX2 tumor,” *Selective cancer therapeutics*, vol. 7, no. 2, pp. 39–48, 1991.
- [69] S. Ibrahim, R. Lewandowski, K. Sato, V. Gates, L. Kulik, M. Mulcahy, R. Ryu, R. Omary, and R. Salem, “Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma : a clinical review,” *World journal of gastroenterology : WJG*, vol. 14, no. 11, p. 1664, 2008.
- [70] E. Rollano-Hijarrubia, R. Stokking, F. van der Meer, and W. Niessen, “Imaging of small high-density structures in CT A phantom study.” *Academic radiology*, vol. 13, no. 7, p. 893, 2006.
- [71] K. Diehl, R. Hull, D. Morton, R. Pfister, Y. Rabemampianina, D. Smith, J. Vidal, and C. Van De Vorstenbosch, “A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes,” *Journal of Applied Toxicology*, vol. 21, no. 1, pp. 15–23, 2001.
- [72] J. Mathieu and S. Martel, “Aggregation of magnetic microparticles in the context of targeted therapies actuated by a magnetic resonance imaging system,” *Journal of Applied Physics*, vol. 106, no. 4, p. 044904, 2009.
- [73] S. Melle, O. Calderón, M. Rubio, and G. Fuller, “Microstructure evolution in magnetorheological suspensions governed by Mason number,” *Physical Review E*, vol. 68, no. 4, p. 41503, 2003.
- [74] T. Boyer *et al.*, “The force on a magnetic dipole,” *Am. J. Phys*, vol. 56, no. 8, p. 8, 1988.
- [75] C. Caro, T. Pedley, R. Schroter, and W. Seed, *The Mechanics of the Circulation*. Oxford Oxfordshire : Oxford University Press, 1978.
- [76] V. Fidleris and R. Whitmore, “Experimental determination of the wall effect for spheres falling axially in cylindrical vessels,” *British journal of applied physics*, vol. 12, p. 490, 1961.
- [77] G. Stokes, “On the effect of the inertial friction of fluids on the motion of pendulums,” *Cambr. Phil. Trans. IX*, vol. 8, pp. 1–141, 1851.

- [78] R. Clift and W. Gauvin, "The motion of particles in turbulent gas streams," in *Proc. Chemeca*, vol. 70, no. 1, 1970, pp. 14–28.
- [79] E. Loth, "Drag of non-spherical solid particles of regular and irregular shape," *Powder Technology*, vol. 182, no. 3, pp. 342–353, 2008.
- [80] M. Zamir, *The Physics of Pulsatile Flow*. New York : AIP Press, 2000.
- [81] L. V. A. Breedveld, "Shear-induced self-diffusion in concentrated suspensions," Ph.D. dissertation, Enschede, October 2000. [Online]. Available : <http://doc.utwente.nl/23543/>
- [82] D. Giddens, "Fluid mechanics of arterial bifurcations," in *Biological Flows*. Plenum Press, 1995, pp. 52–53.
- [83] R. Bowtell and P. Robyr, "Multilayer gradient coil design," *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 131, no. 2, pp. 286–294, 1998.
- [84] B. Chronik, A. Alejski, and B. Rutt, "Design and fabriacation of a three-axis multi-layer gradient coil for magnetic resonance microscopy of mice," *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, vol. 10, no. 2, pp. 131–146, 2000.
- [85] R. Turner, "Gradient coil design : a review of methods," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 11, no. 7, pp. 903–920, 1993.
- [86] F. Lin, T. Witzel, J. Polimeni, J. Hennig, G. Schultz, J. Belliveau, and L. Wald, "Parallel imaging technique using localized gradients (PatLoc) reconstruction using orthogonal mode decomposition," in *Proceedings of the ISMRM 17th Annual Meeting, Honolulu, HI*, 2009.
- [87] E. Chronik and B. Rutt, "Constrained length minimum inductance gradient coil design," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 39, no. 2, pp. 270–278, 1998.
- [88] R. Turner, "A target field approach to optimal coil design," *Journal of physics D : Applied physics*, vol. 19, p. L147, 1986.
- [89] J.-M. Jin, *Electromagnetic Analysis and Design in Magnetic Resonance Imaging*. Boca Raton : CRC Press, 1998.
- [90] A. Mantone, N. Clarke, T. Duby, Q. Liu, and M. Sellers, "Method and apparatus for directly cooling hollow conductor wound transverse gradient coil boards," U.S. accepted 10/604 748, 02/17/2005.
- [91] J. Reitz, *Foundations of Electromagnetic Theory*. Boston : Addison-Wesley, 1979.
- [92] G. Bringout, V. Lalande, F. Gosselin, and S. Martel, "Safety evaluation of magnetic catheter steering with upgraded magnetic resonance imaging system," in *Engineering*

- in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE.* IEEE, 2010, pp. 6702–6705.
- [93] K. Chu and B. Rutt, “MR gradient coil heat dissipation,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 34, no. 1, pp. 125–132, 1995.
 - [94] M. Bhatti and R. Shah, “Turbulent and transition flow convective heat transfer in ducts,” in *Handbook of single-phase convective heat transfer*. Wiley, 1987.
 - [95] F. Dittus and L. Boelter, “Heat transfer in automobile radiators of the tubular type,” *International Communications in Heat and Mass Transfer*, vol. 12, no. 1, pp. 3–22, 1985.
 - [96] A. Bejan, *Convection Heat Transfer*. London : J. Wiley, 1995.
 - [97] I. E. Commission, “Medical electrical equipment. Part 2. Particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis. International Standard 60601-2-33,” 2008.
 - [98] J. Schenck, W. Edelstein, H. Hart, C. Williams, C. Bean, P. Bottomley, and R. Redington, “Switched gradients and rapidly changing magnetic-field hazards in NMR imaging,” *Med. Phys.*, vol. 10, pp. 133–133, 1983.
 - [99] W. Irnich and F. Schmitt, “Magnetostimulation in MRI,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 33, no. 5, pp. 619–623, 2005.
 - [100] B. Recoskie, T. Scholl, and B. Chronik, “The discrepancy between human peripheral nerve chronaxie times as measured using magnetic and electric field stimuli : the relevance to MRI gradient coil safety,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54, p. 5965, 2009.
 - [101] J. Reilly, “Peripheral nerve stimulation by induced electric currents : exposure to time-varying magnetic fields,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 27, no. 2, pp. 101–110, 1989.
 - [102] J. Reilly, V. Freeman, and W. Larkin, “Sensory Effects of Transient Electrical Stimulation Evaluation with a Neuroelectric Model,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pp. 1001–1011, 1985.
 - [103] B. Recoskie, T. Scholl, M. Zinke-Allmang, and B. Chronik, “Sensory and motor stimulation thresholds of the ulnar nerve from electric and magnetic field stimuli : Implications to gradient coil operation,” *Magnetic Resonance in Medicine*.
 - [104] G. Weiss, “Sur la possibilité de rendre comparables entre eux les appareils servant à l’excitation électrique,” *Arch Ital Biol*, vol. 35, pp. 413–46, 1901.

- [105] L. Lapicque, “Définition expérimentale de l’excitation,” *Comptes Rendus Acad Sci Paris*, vol. 67, no. 2, pp. 280–283, 1909.
- [106] J. Reilly, “Magnetic field excitation of peripheral nerves and the heart : a comparison of thresholds,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 29, no. 6, pp. 571–579, 1991.
- [107] M. Yamaguchi, S. Yamada, N. Daimon, I. Yamamoto, T. Kawakami, and T. Takenaka, “Electromagnetic mechanism of magnetic nerve stimulation,” *Journal of Applied Physics*, vol. 66, p. 1459, 1989.
- [108] B. Roth and P. Bassar, “A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 37, no. 6, pp. 588–597, 1990.
- [109] R. Kratz, *Principles in Pulsed Magnet Design*. Berlin : Springer, 2002.
- [110] P. Mansfield, P. Harvey, and R. Coxon, “Multi-mode resonant gradient coil circuit for ultra high speed NMR imaging,” *Measurement Science and Technology*, vol. 2, p. 1051, 1991.
- [111] O. Mueller and J. Park, “Quasi-linear IGBT inverter topologies,” in *Applied Power Electronics Conference and Exposition, 1994. APEC’94. Conference Proceedings 1994., Ninth Annual*. IEEE, 1994, pp. 253–259.
- [112] K. Ideler, S. Nowak, G. Borth, U. Hagen, R. Hausmann, and F. Schmitt, “A resonant multipurpose gradient power switch for high performance imaging,” in *Proceedings of the SMRM Eleventh Annual Meeting. Berlin, August*. Wiley Online Library, 1992, pp. 8–14.
- [113] G. Gong, H. Ertl, and J. Kolar, “A multi-cell cascaded power amplifier,” in *Applied Power Electronics Conference and Exposition, 2006. APEC’06. Twenty-First Annual IEEE*. IEEE, 2006, pp. 7–pp.
- [114] P. Zhu, Y. Liu, and J. Sabate, “Multi-output power supply with series voltage compensation capability for Magnetic Resonance Imaging system,” in *Power Electronics and Motion Control Conference, 2009. IPEMC’09. IEEE 6th International*. IEEE, pp. 993–997.
- [115] J. Mathieu and S. Martel, “Magnetic microparticle steering within the constraints of an MRI system : proof of concept of a novel targeting approach,” *Biomedical microdevices*, vol. 9, no. 6, pp. 801–808, 2007.
- [116] C. Baroud and H. Willaime, “Multiphase flows in microfluidics,” *Comptes Rendus Physique*, vol. 5, no. 5, pp. 547–555, 2004.

- [117] S. Gad, C. Cassidy, N. Aubert, B. Spainhour, and H. Robbe, “Nonclinical vehicle use in studies by multiple routes in multiple species,” *International journal of toxicology*, vol. 25, no. 6, p. 499, 2006.
- [118] I. Hlasnik, “Review on AC losses in superconductors,” *Magnetics, IEEE Transactions on*, vol. 17, no. 5, pp. 2261–2269, 1981.
- [119] D. Parker, K. Goodrich, J. Hadley, S. Kim, S. Moon, B. Chronik, U. Fontius, and F. Schmitt, “Magnetic resonance imaging with composite (dual) gradients,” *Concepts in Magnetic Resonance Part B : Magnetic Resonance Engineering*, vol. 35, no. 2, pp. 89–97, 2009.

ANNEXE A

Convention d'écriture

Champ vectoriel

Soit un champ vectoriel quelconque \vec{A} . Deux écritures sont admises pour le représenter : \mathbf{A} ou \vec{A} .

Dans ce mémoire, les champs de vectoriels seront représentés comme suit : \vec{A} .

Gradient

Soit un champ vectoriel tridimensionnel \vec{A} représenté dans une base orthonormée. Le gradient du champ \vec{A} peut s'écrire : $\overrightarrow{\text{grad}} \vec{A}$, $\text{grad } \vec{A}$, $\nabla \mathbf{A}$ ou $\vec{\nabla} \vec{A}$.

Dans ce mémoire, l'opérateur gradient sera représenté comme suit : $\vec{\nabla} \vec{A}$.

Dans un repère cartésien, le gradient s'exprime par :

$$\vec{\nabla} \vec{A}(x, y, z) = \begin{pmatrix} \frac{\partial A_x(x, y, z)}{\partial x} \\ \frac{\partial A_y(x, y, z)}{\partial y} \\ \frac{\partial A_z(x, y, z)}{\partial z} \end{pmatrix}$$

Divergence

Soit un champ vectoriel tridimensionnel \vec{A} représenté dans une base orthonormée. La divergence du champ \vec{A} peut s'écrire : $\overrightarrow{\text{div}} \vec{A}$, $\text{div } \vec{A}$, $\nabla \cdot \mathbf{A}$ ou $\vec{\nabla} \cdot \vec{A}$.

Dans ce mémoire, l'opérateur divergence sera représenté comme suit : $\vec{\nabla} \cdot \vec{A}$.

Dans un repère cartésien, l'opérateur divergence s'exprime par :

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{A}(x, y, z) = \frac{\partial A_x(x, y, z)}{\partial x} + \frac{\partial A_y(x, y, z)}{\partial y} + \frac{\partial A_z(x, y, z)}{\partial z}$$

Rotationnel

Soit un champ vectoriel tridimensionnel \vec{A} . Le rotationnel du champ \vec{A} peut s'écrire : $\overrightarrow{\text{rot}} \vec{A}$, $\text{rot } \vec{A}$, $\overrightarrow{\text{curl}} \vec{A}$, $\text{curl } \vec{A}$, $\nabla \wedge \mathbf{A}$, $\nabla \times \mathbf{A}$, $\vec{\nabla} \wedge \vec{A}$ ou $\vec{\nabla} \times \vec{A}$.

Dans ce mémoire, l'opérateur rotationnel sera représenté comme suit : $\vec{\nabla} \times \vec{A}$.

Dans un repère cartésien, l'opérateur rotationnel s'exprime par :

$$\vec{\nabla} \times \vec{A}(x, y, z) = \begin{pmatrix} \frac{\partial A_z(x, y, z)}{\partial y} - \frac{\partial A_y(x, y, z)}{\partial z} \\ \frac{\partial A_x(x, y, z)}{\partial z} - \frac{\partial A_z(x, y, z)}{\partial x} \\ \frac{\partial A_y(x, y, z)}{\partial x} - \frac{\partial A_x(x, y, z)}{\partial y} \end{pmatrix}.$$

ANNEXE B

Données sur l'actionneur

Champ de référence

Les champs \vec{B}_z de référence sont utilisés comment données d'entrée de la méthode de conception des bobines.

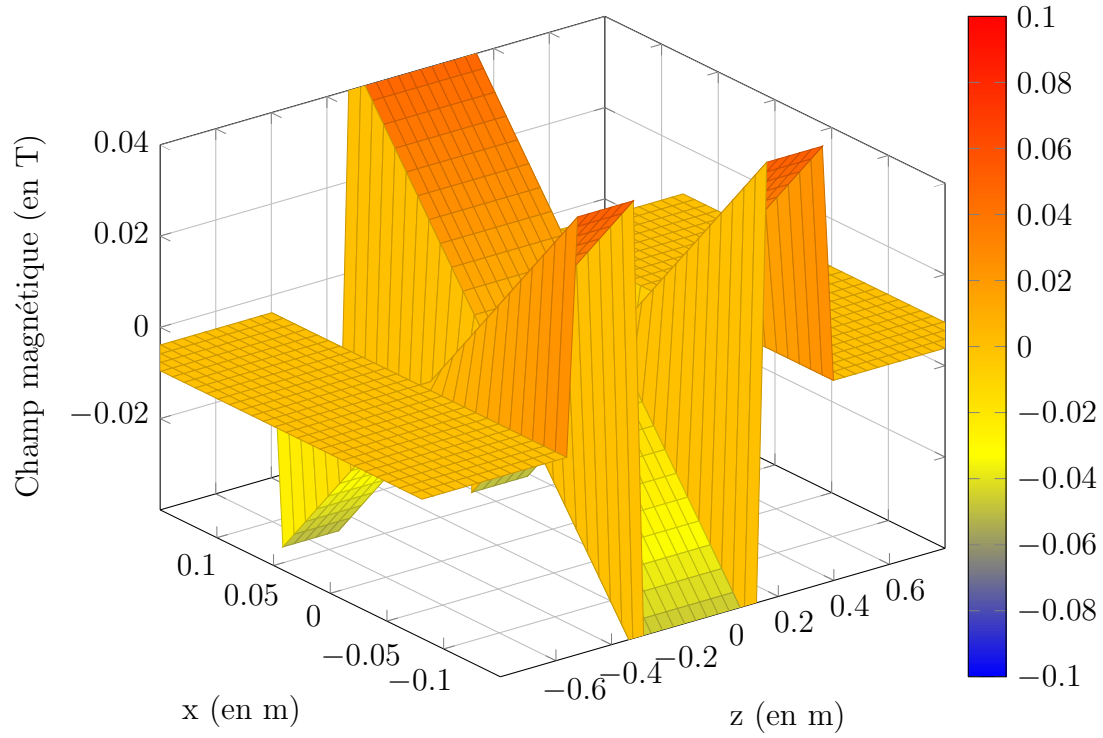
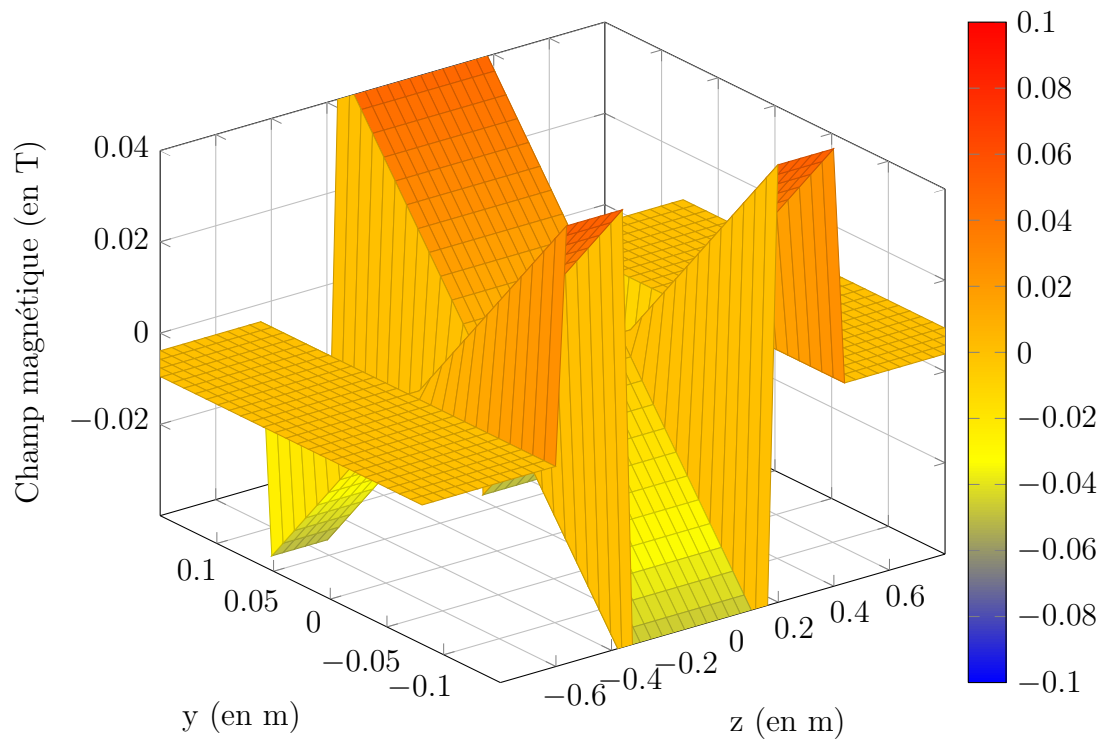
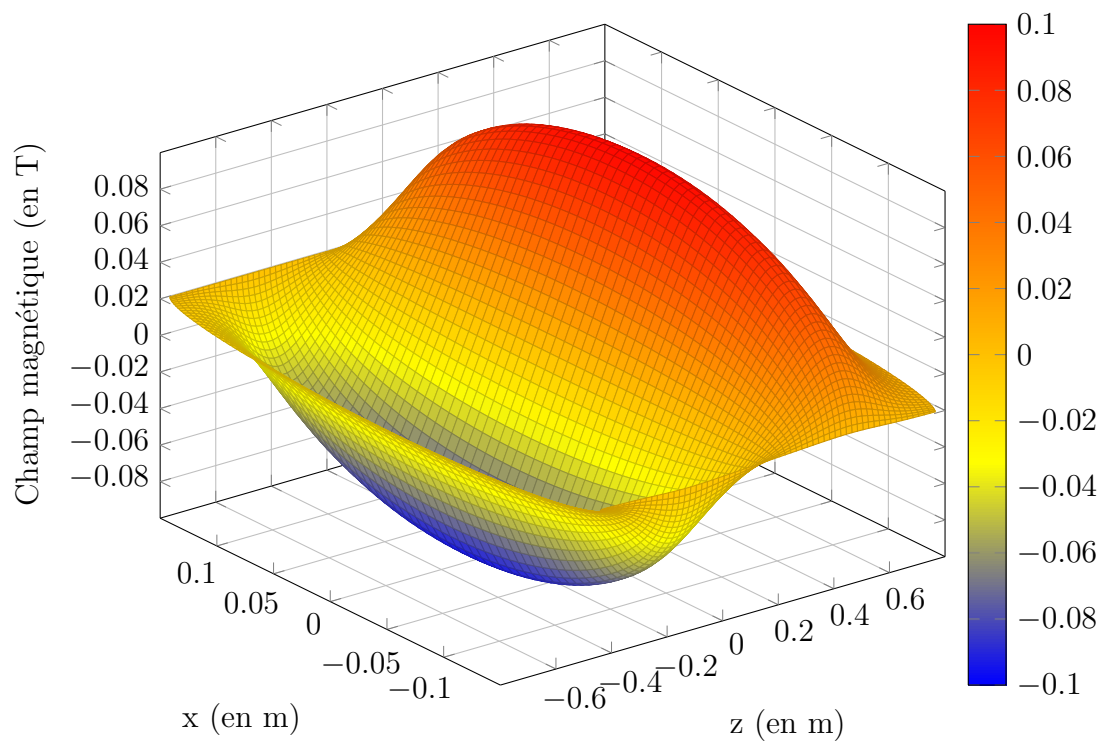


Figure B.1 Champ de référence B_z^x .

Figure B.2 Champ de référence B_z^y .Figure B.3 Champ de référence B_z^z .

Densité de courant

Les densités de courant sont des données intermédiaires que j'ai essentiellement utilisées pour vérifier l'implémentation de la méthode sous Matlab.

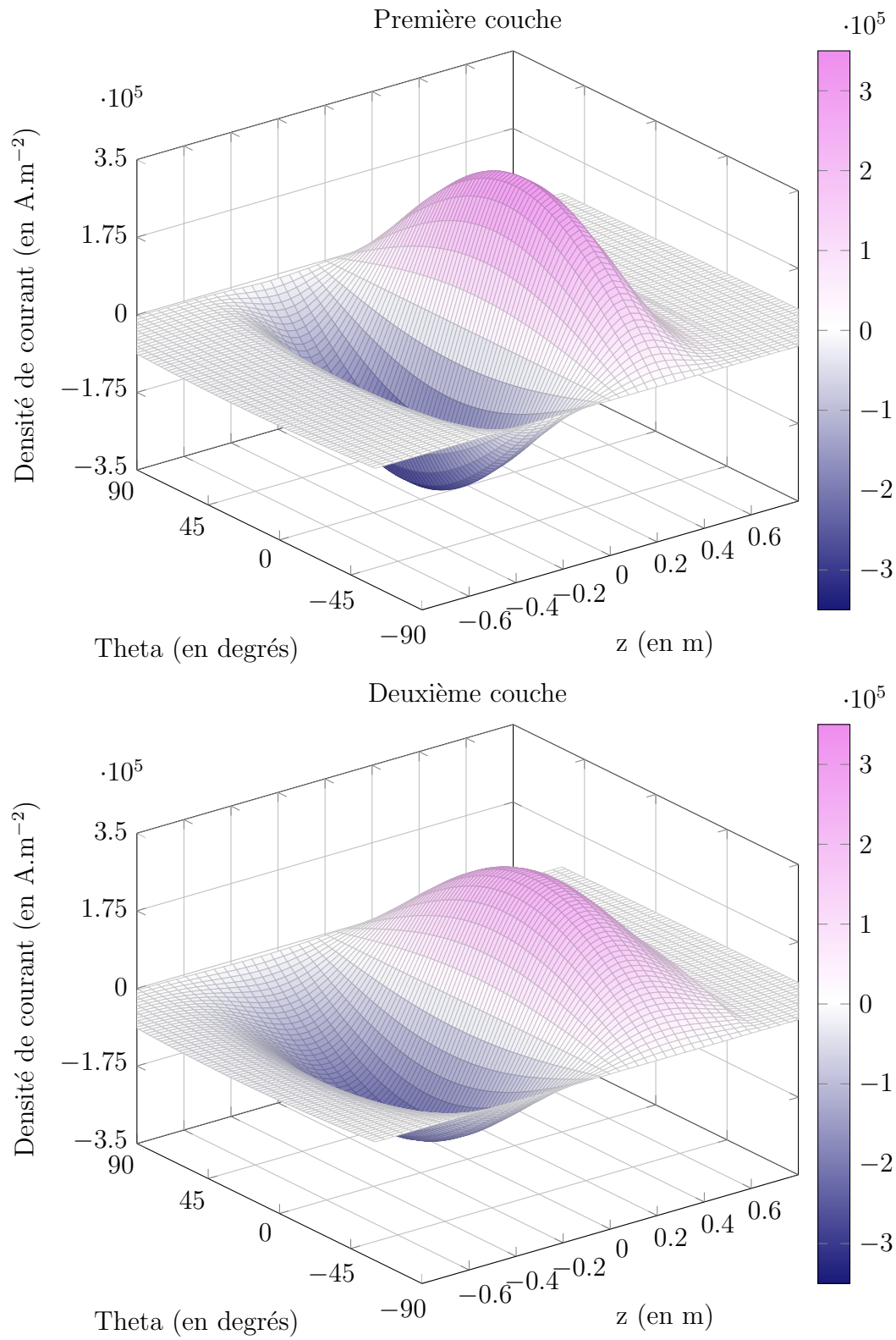


Figure B.4 Densité de courant devant être produite par les couches de la bobine G^x .

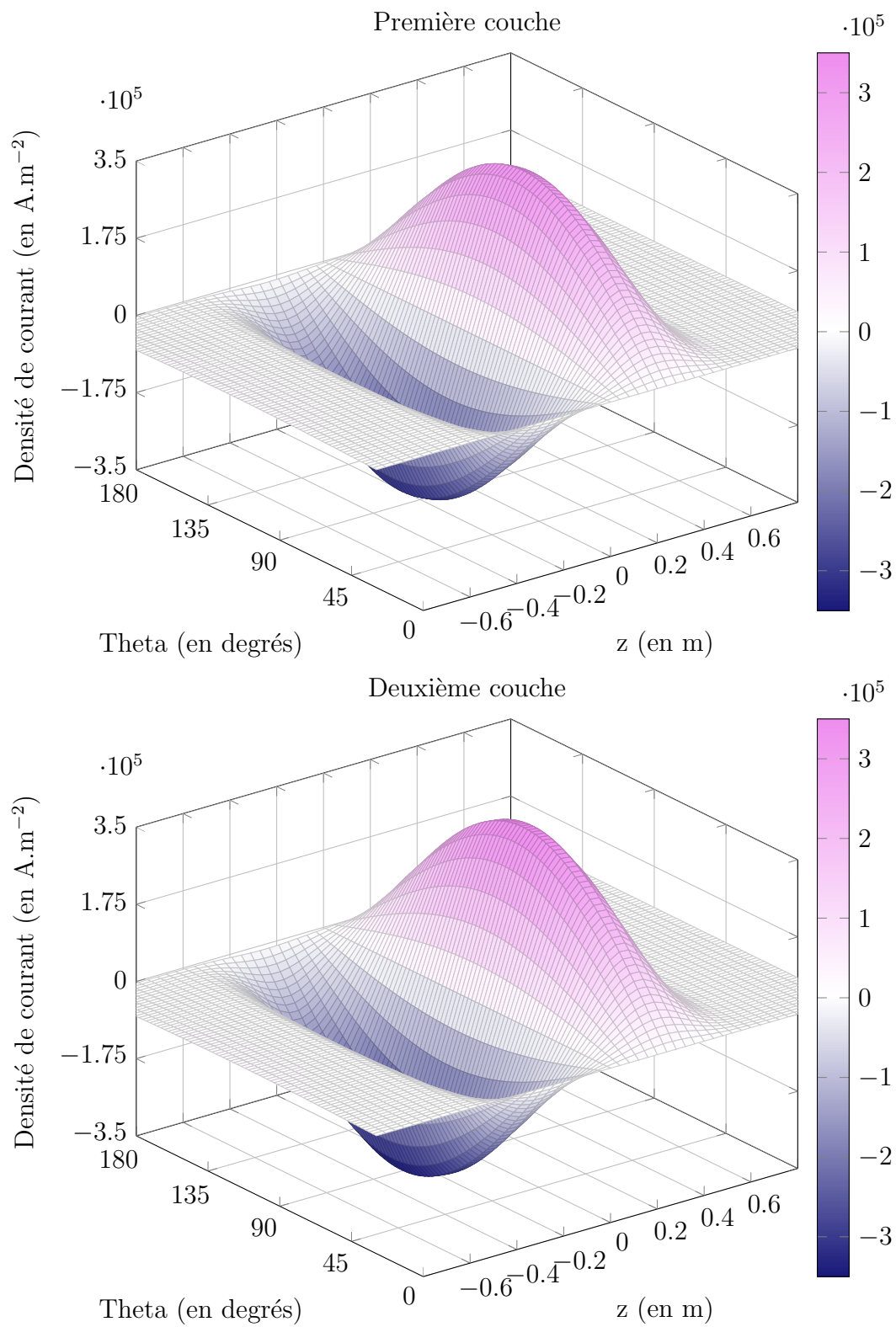


Figure B.5 Densité de courant devant être produite par les couches de la bobine G^y .

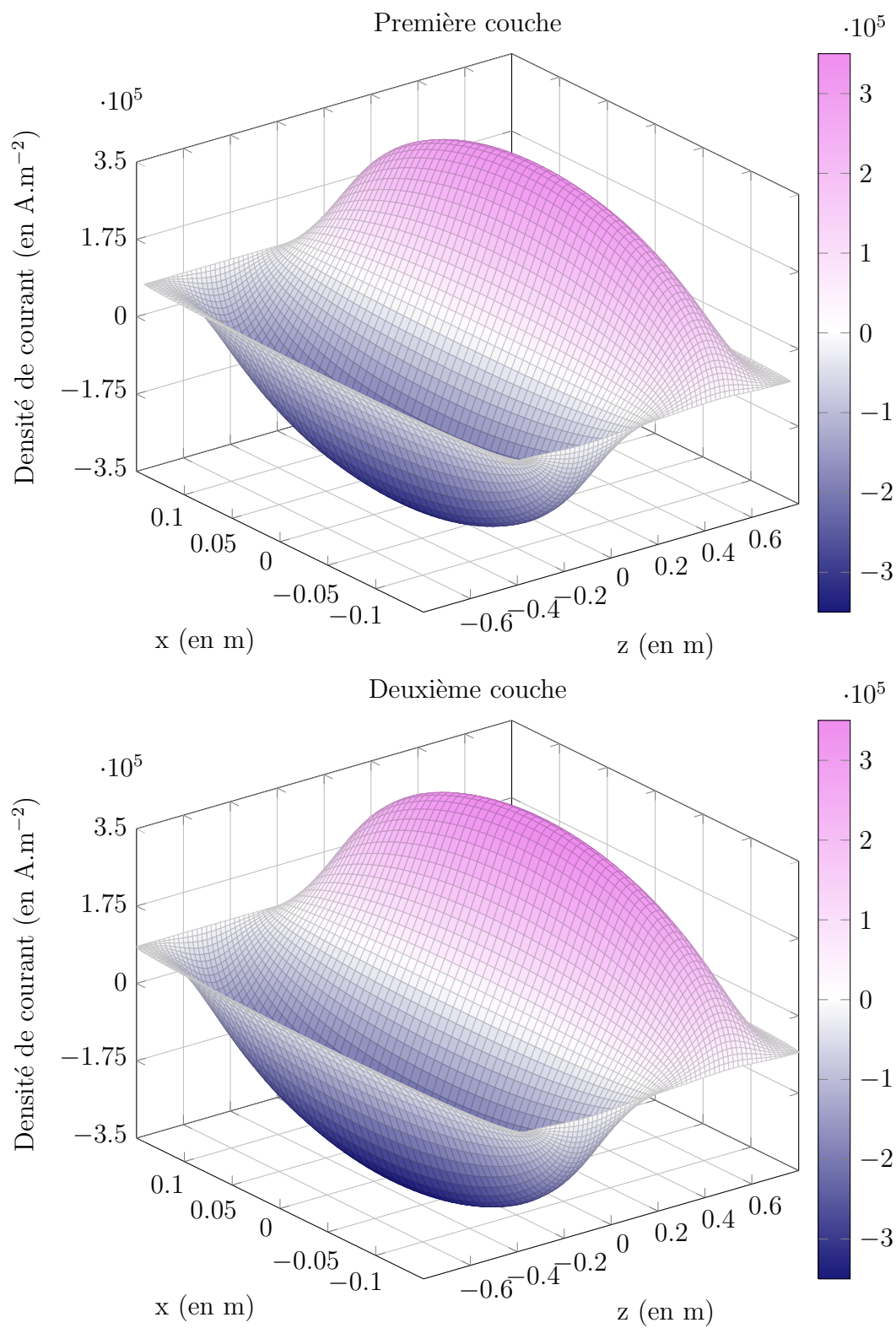


Figure B.6 Densité de courant devant être produite par les couches de la bobine G^z .

Positionnement des fils

Le résultat de la méthode de *Target Field* est le positionnement des fils dans l'espace. Avec ces données, on va pouvoir commencer la conception physique de la bobine, en calculant notamment l'efficacité, la résistance et l'inductance des bobines obtenues.

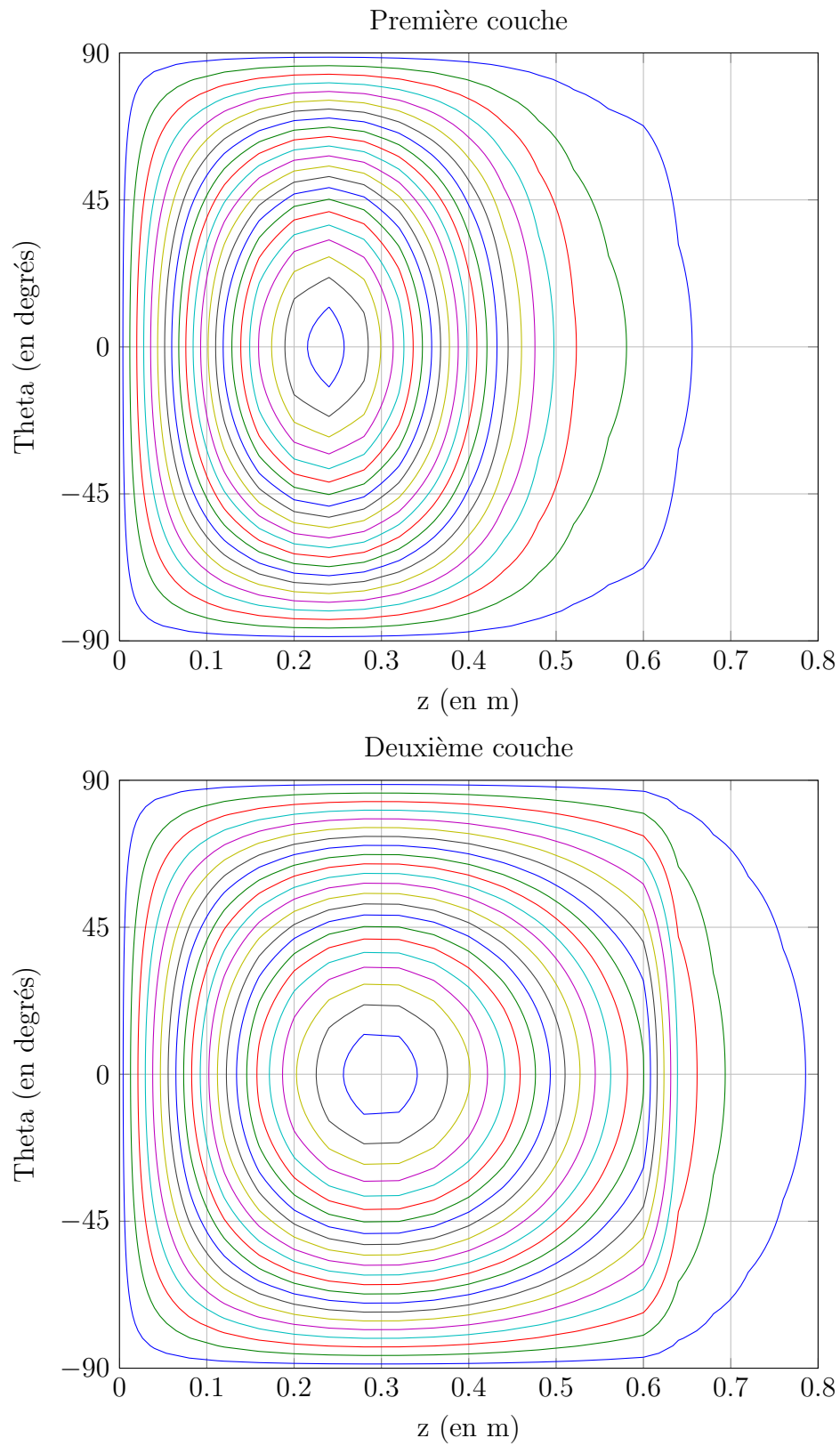


Figure B.7 Enroulement de fils pour la réalisation des couches de la bobine G^x .

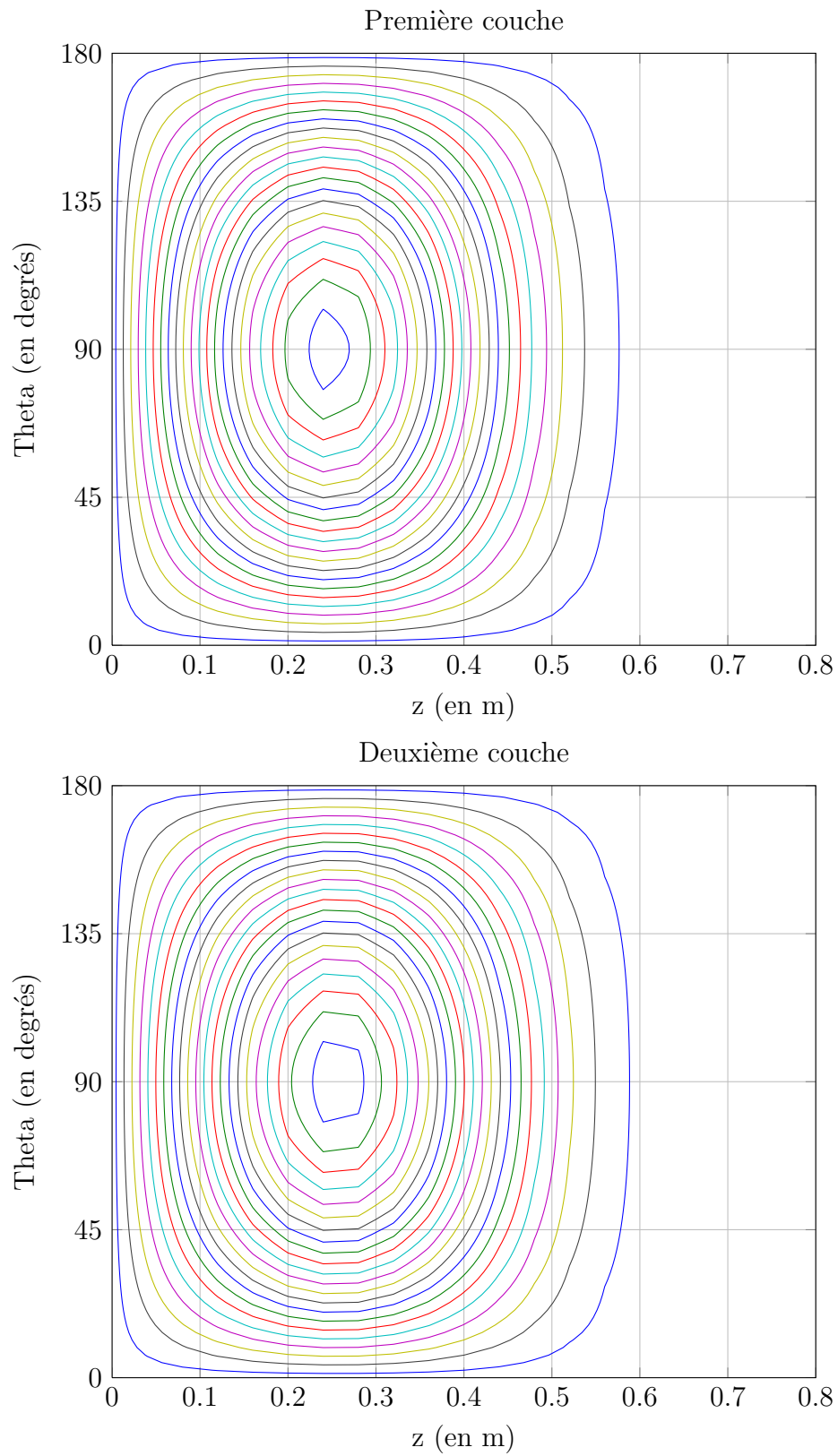


Figure B.8 Enroulement de fils pour la réalisation des couches de la bobine G^y .

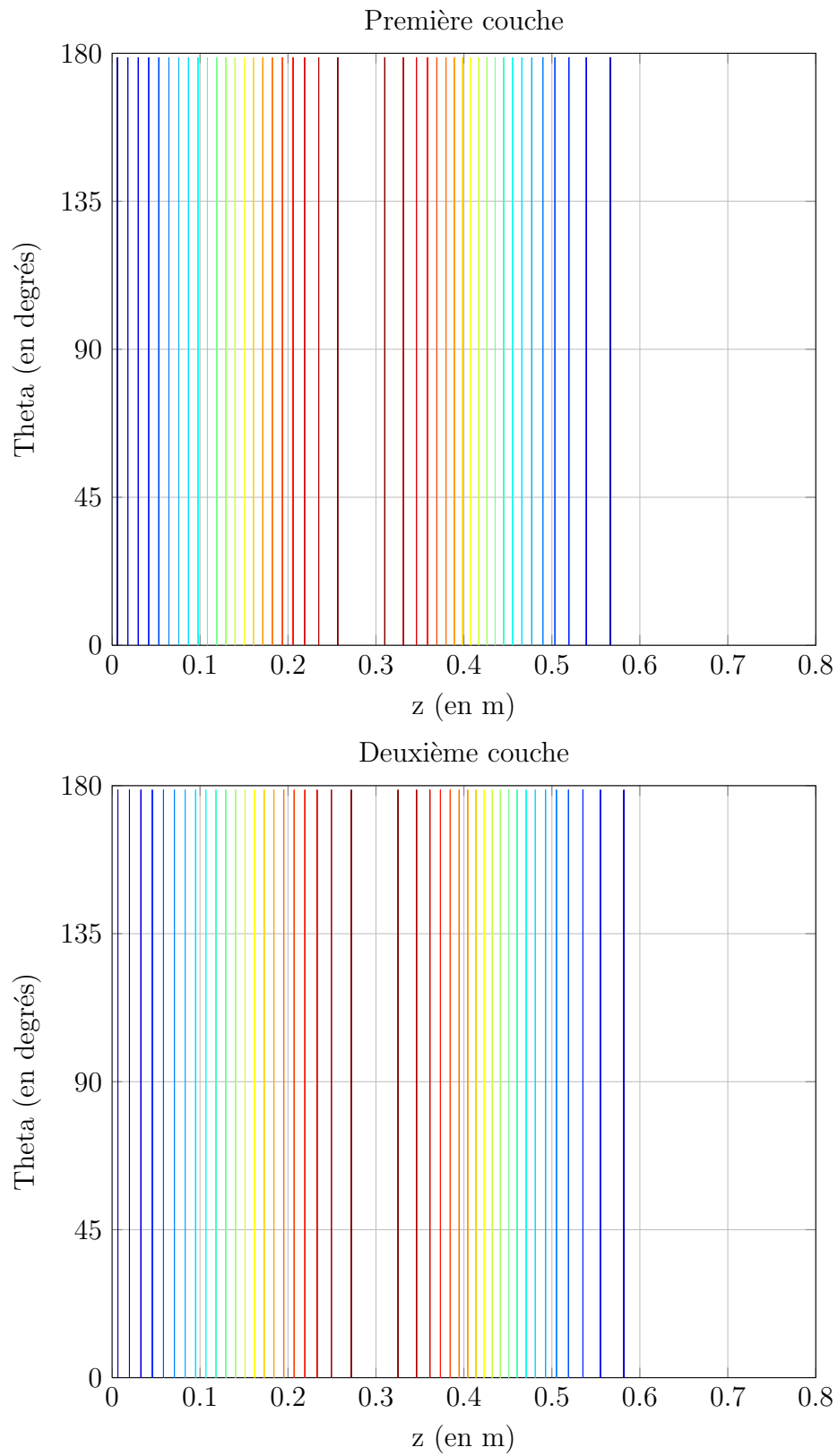


Figure B.9 Enroulement de fils pour la réalisation des couches de la bobine G^z .

Vue 3D des fils

La vue en 3D des bobines, avec le sens de circulation du courant dans les bobines, permet de se faciliter la représentation des bobines et de leurs champs dans l'espace.

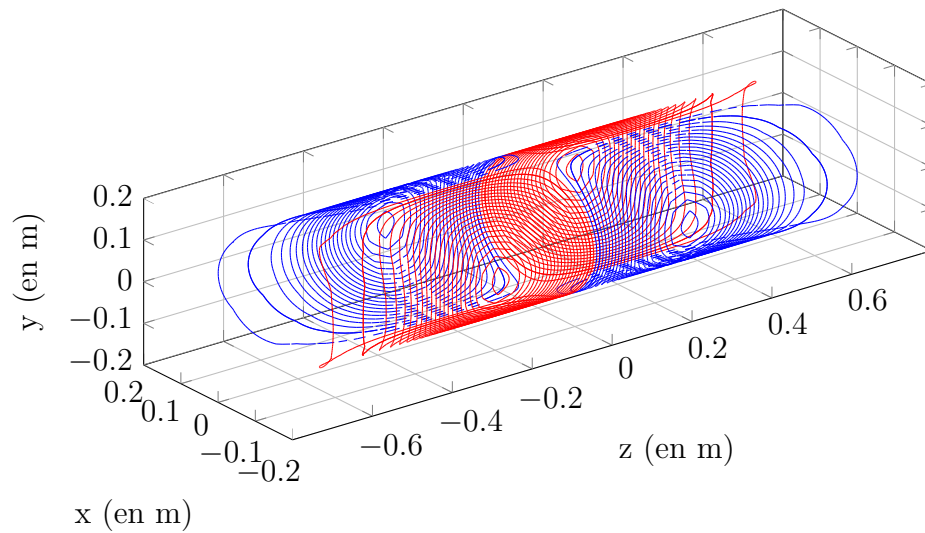


Figure B.10 Assemblage de fils de la première couche de la bobine G^x .

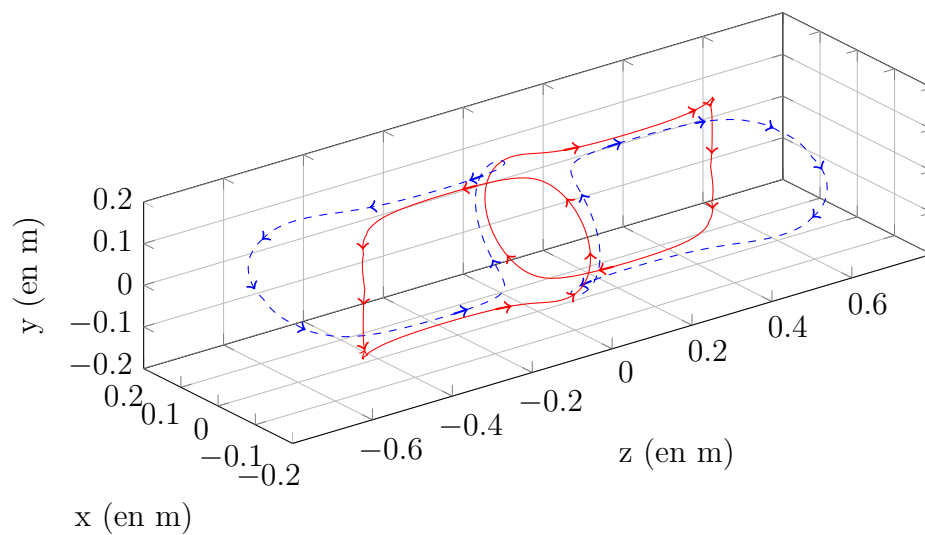


Figure B.11 Sens de circulation du courant dans la bobine G^x .

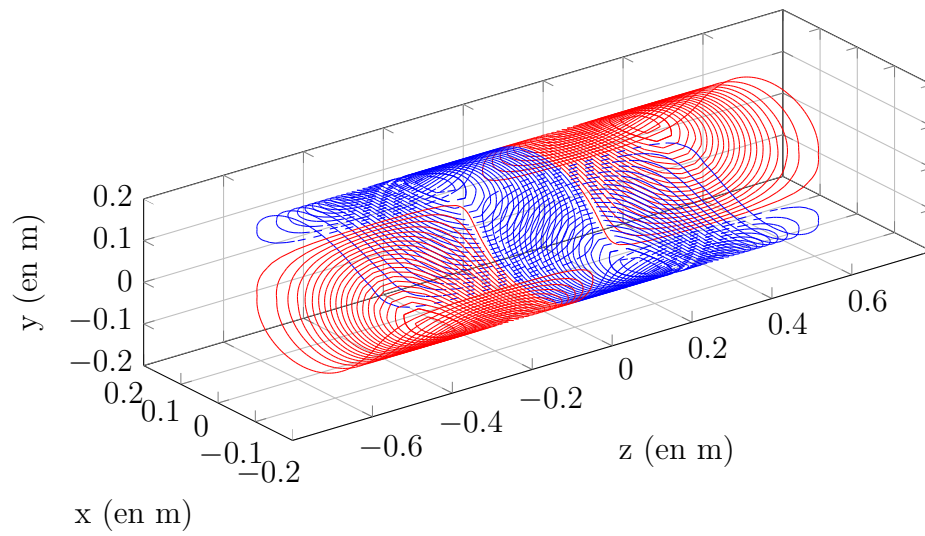


Figure B.12 Assemblage de fils de la première couche de la bobine G^y .

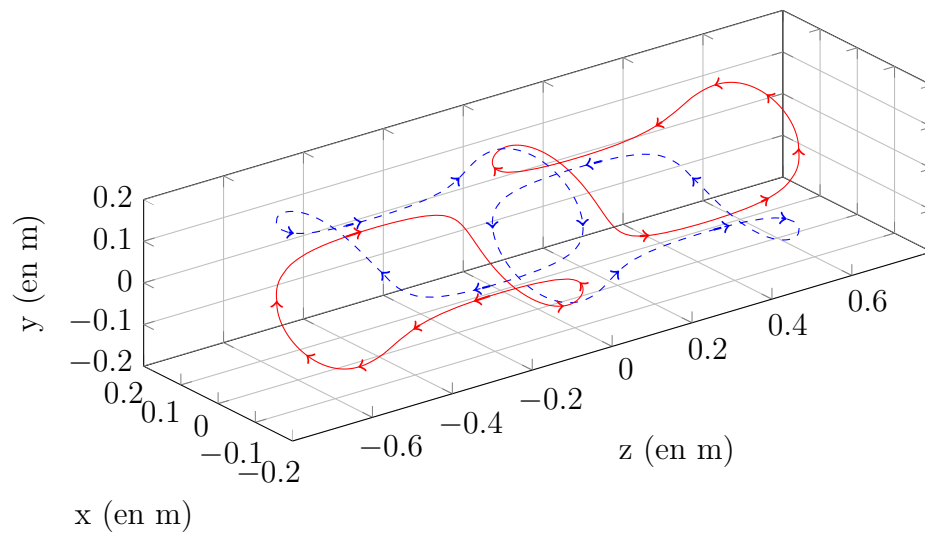


Figure B.13 Sens de circulation du courant dans la bobine G^y .

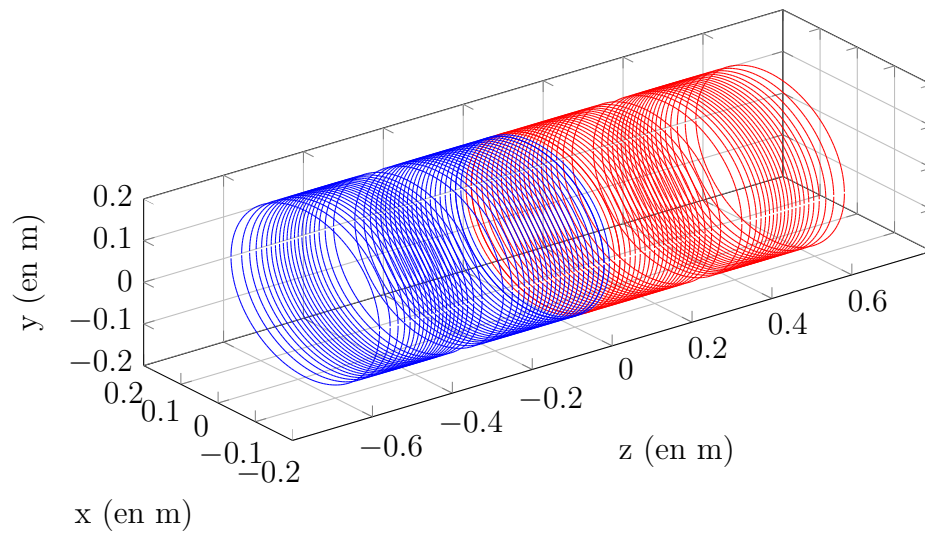


Figure B.14 Assemblage de fils de la première couche de la bobine G^z .

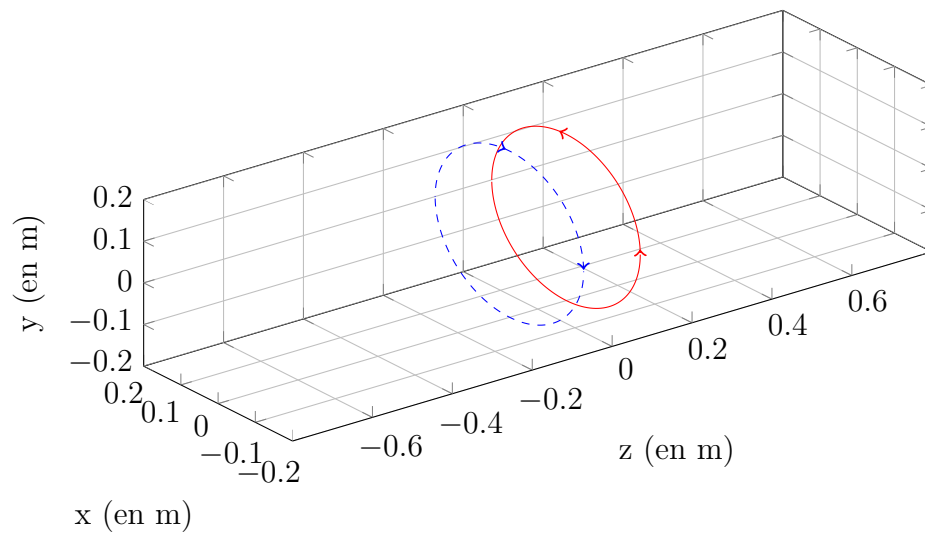


Figure B.15 Sens de circulation du courant dans la bobine G^z .

Champ magnétique produit par les bobines

Le champ magnétique généré par chaque bobine permet de les caractériser précisément. Il peut être utilisé pour valider certaines applications et en imaginer des nouvelles. Le calcul de l'uniformité du champ de gradient est surtout utilisé en imagerie IRM. Un seuil de 5% est souvent utilisé pour obtenir des images de grade médical [85]. Dans les applications de guidage, l'amplitude de gradient est plus importante que l'uniformité.

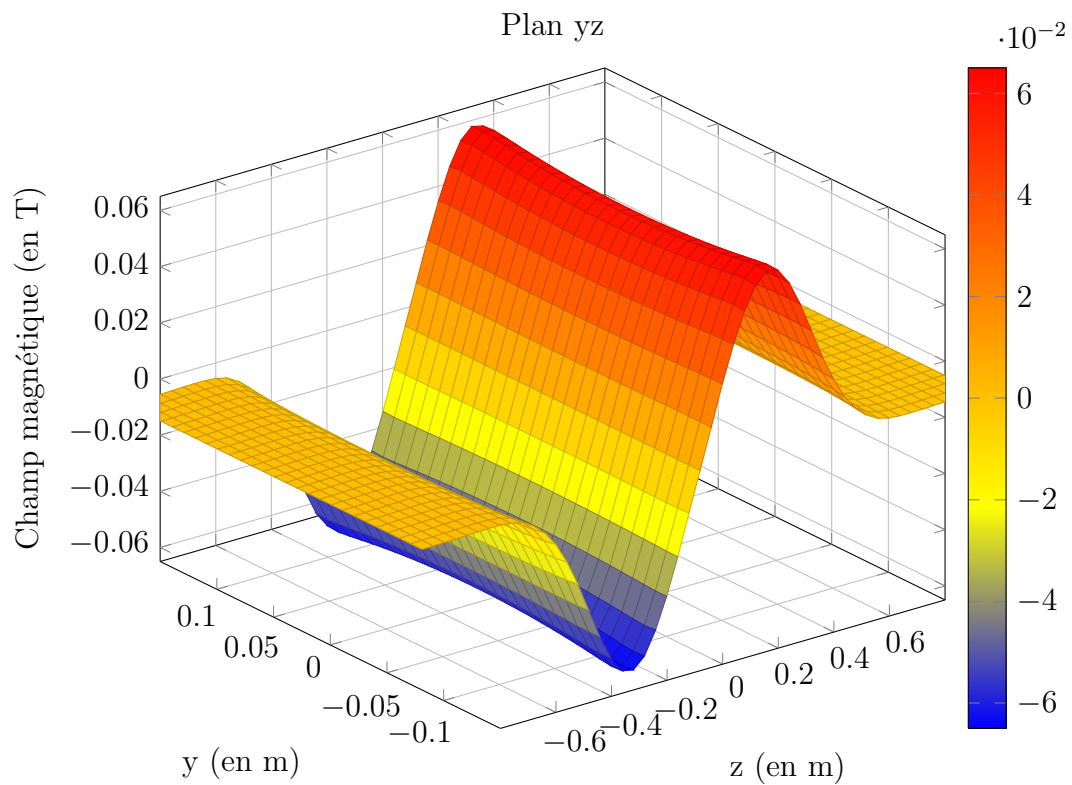
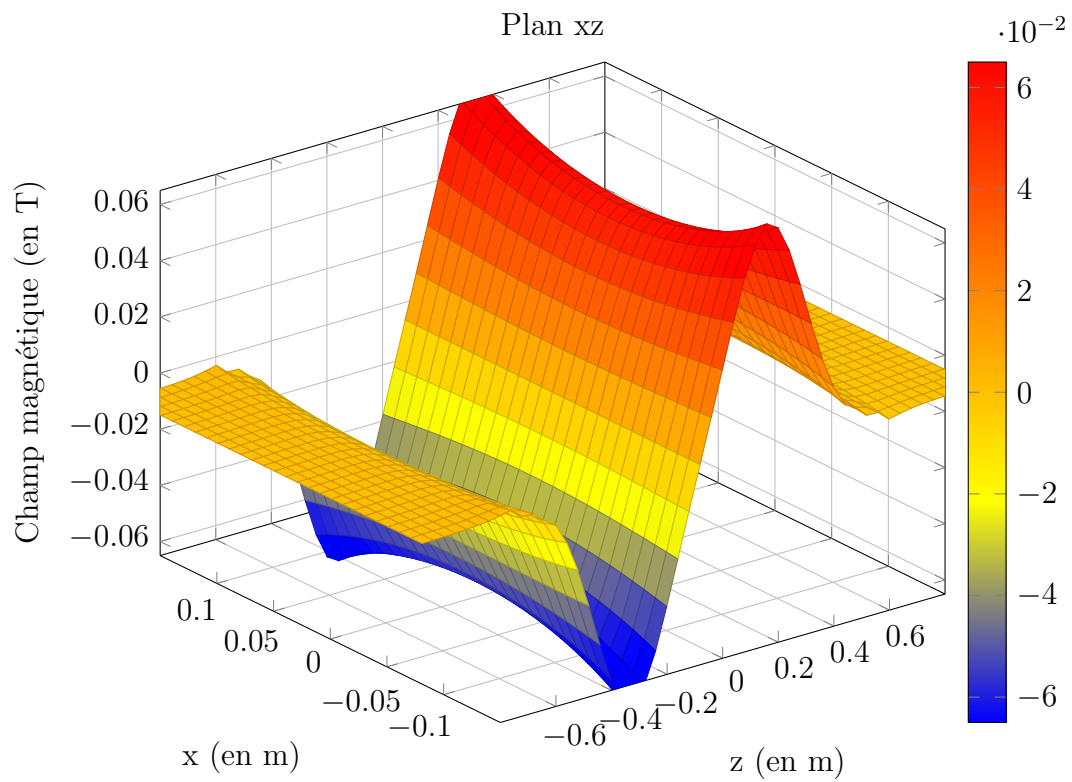


Figure B.16 Champ magnétique B_x de la bobine G^x .

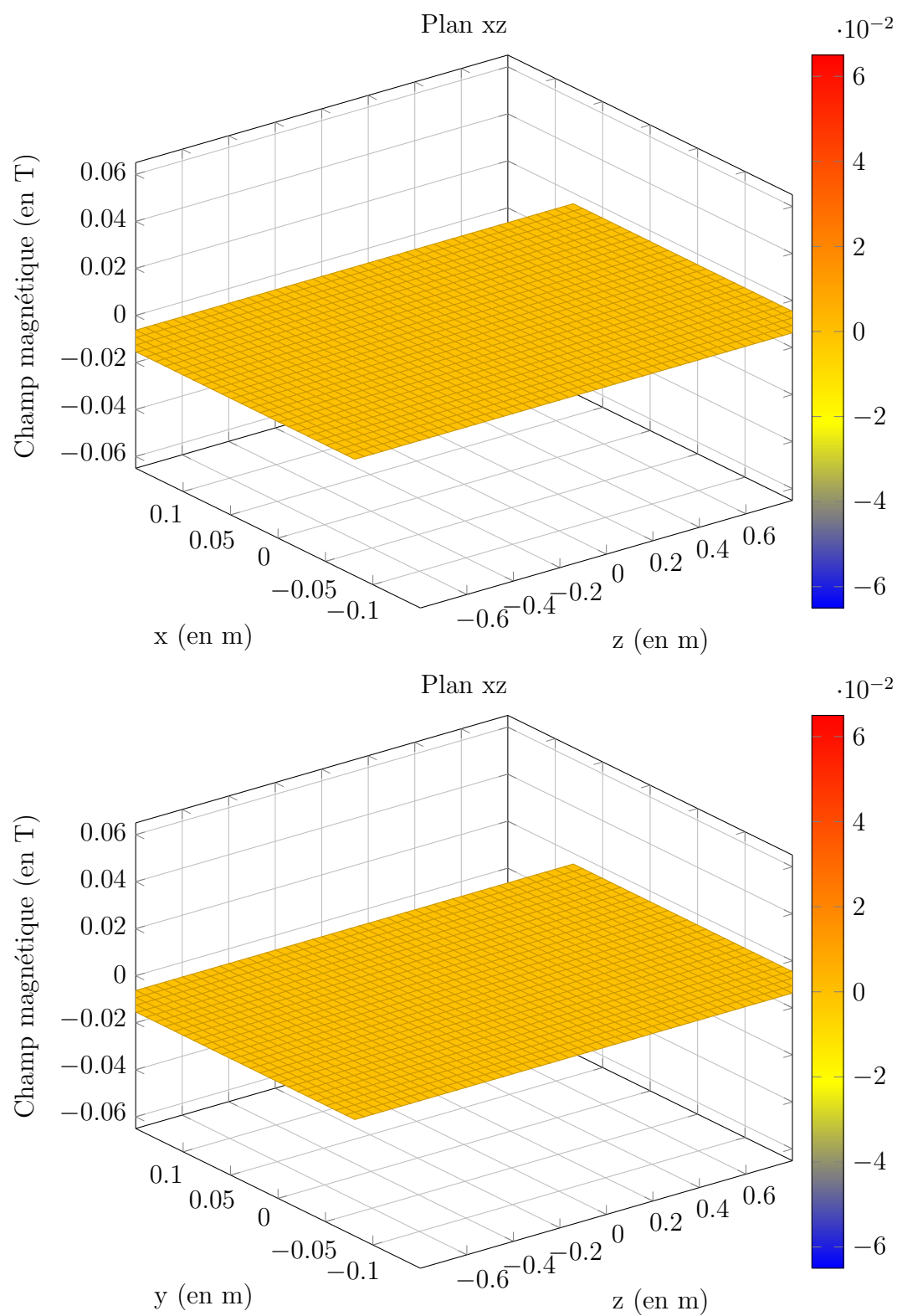


Figure B.17 Champ magnétique B_y de la bobine G^x .

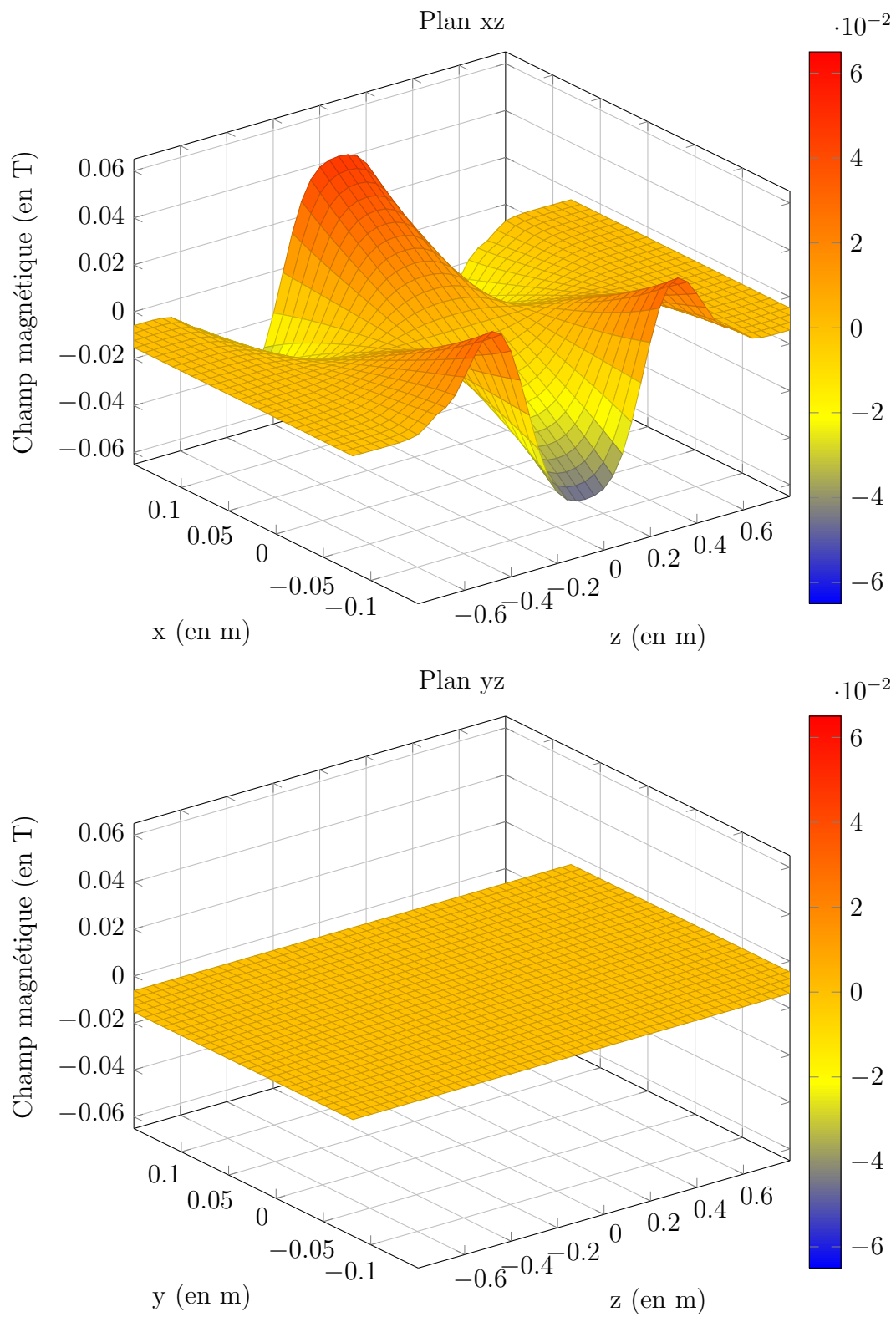


Figure B.18 Champ magnétique B_z de la bobine G^x .

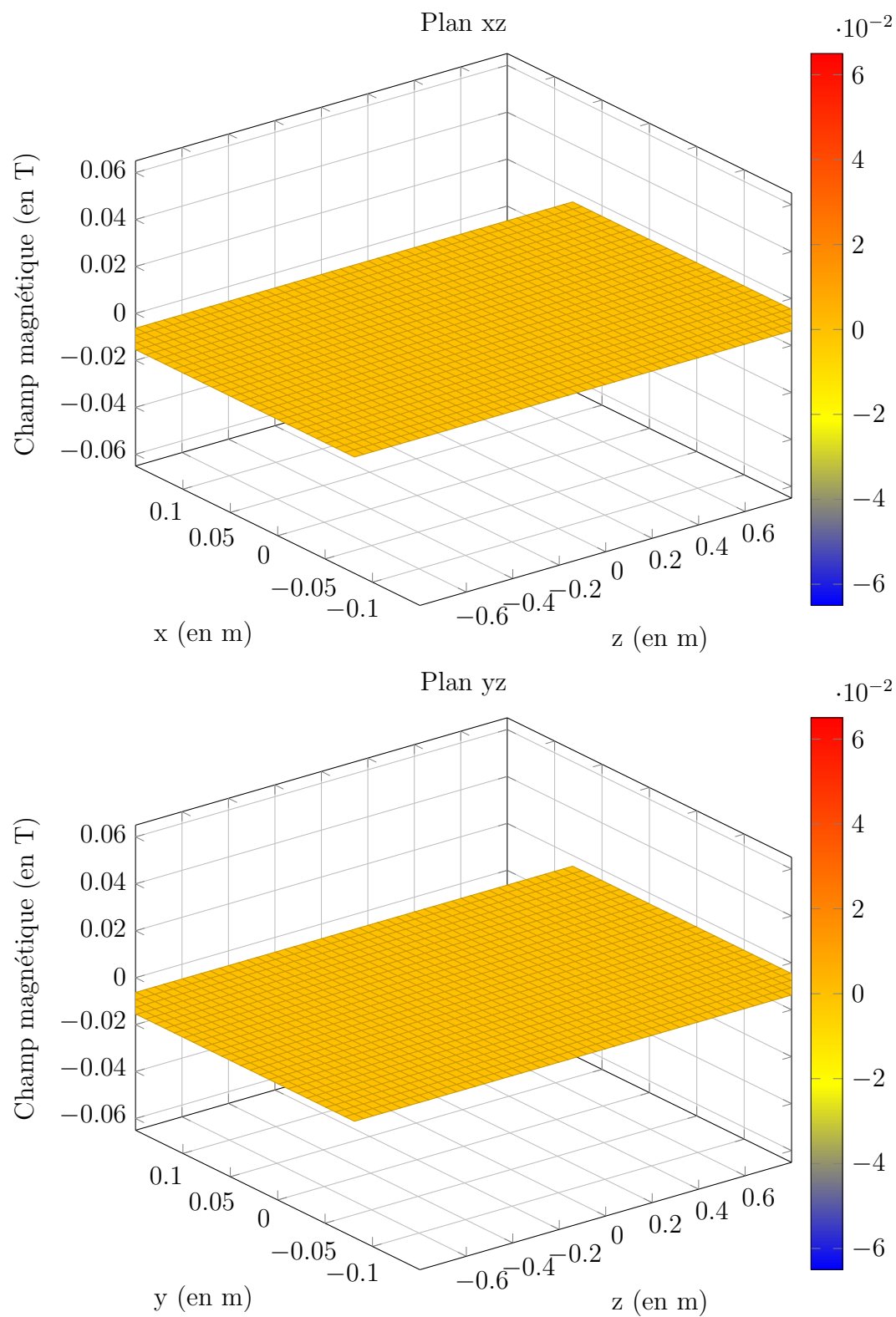


Figure B.19 Champ magnétique B_x de la bobine G^y .

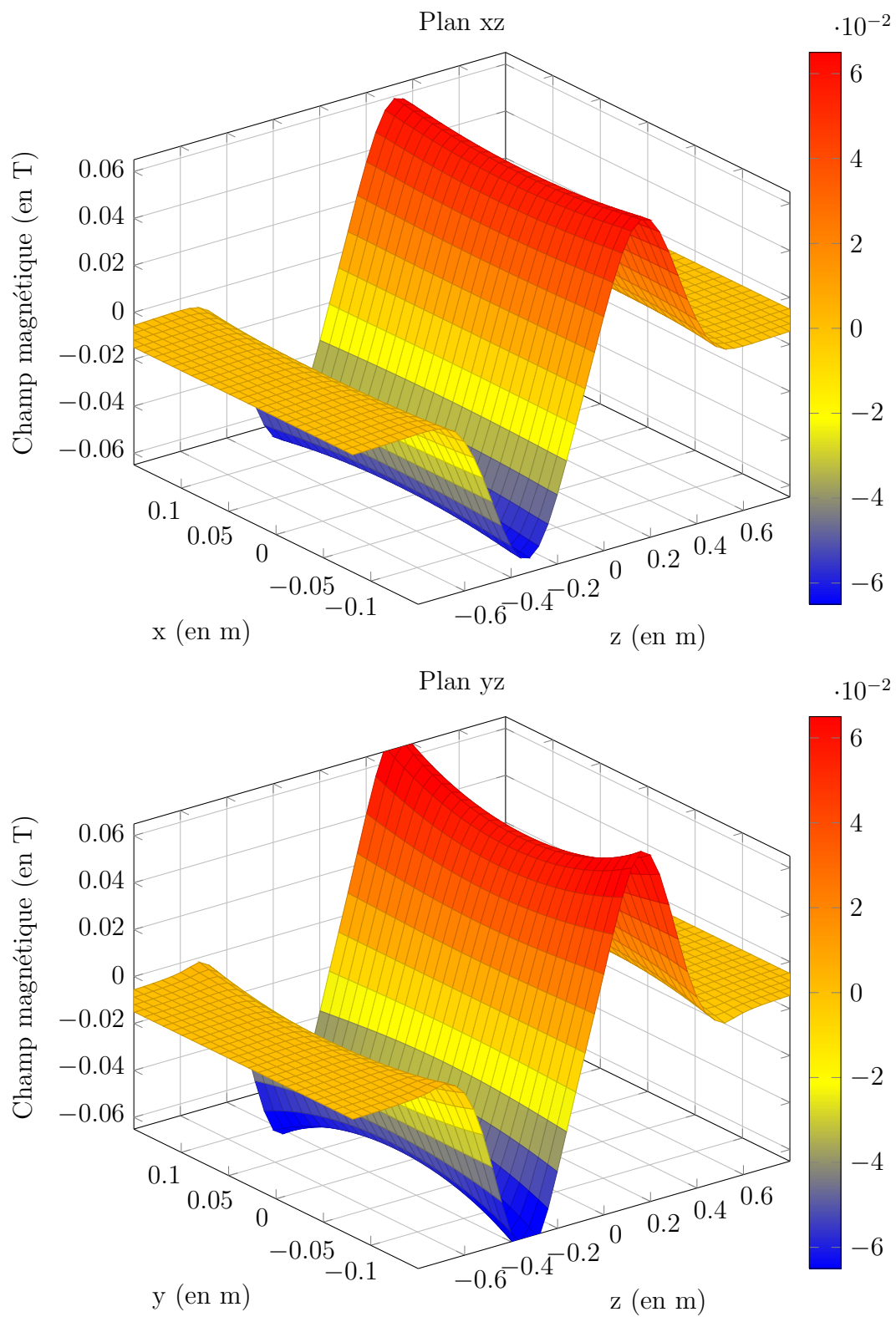


Figure B.20 Champ magnétique B_y de la bobine G^y .

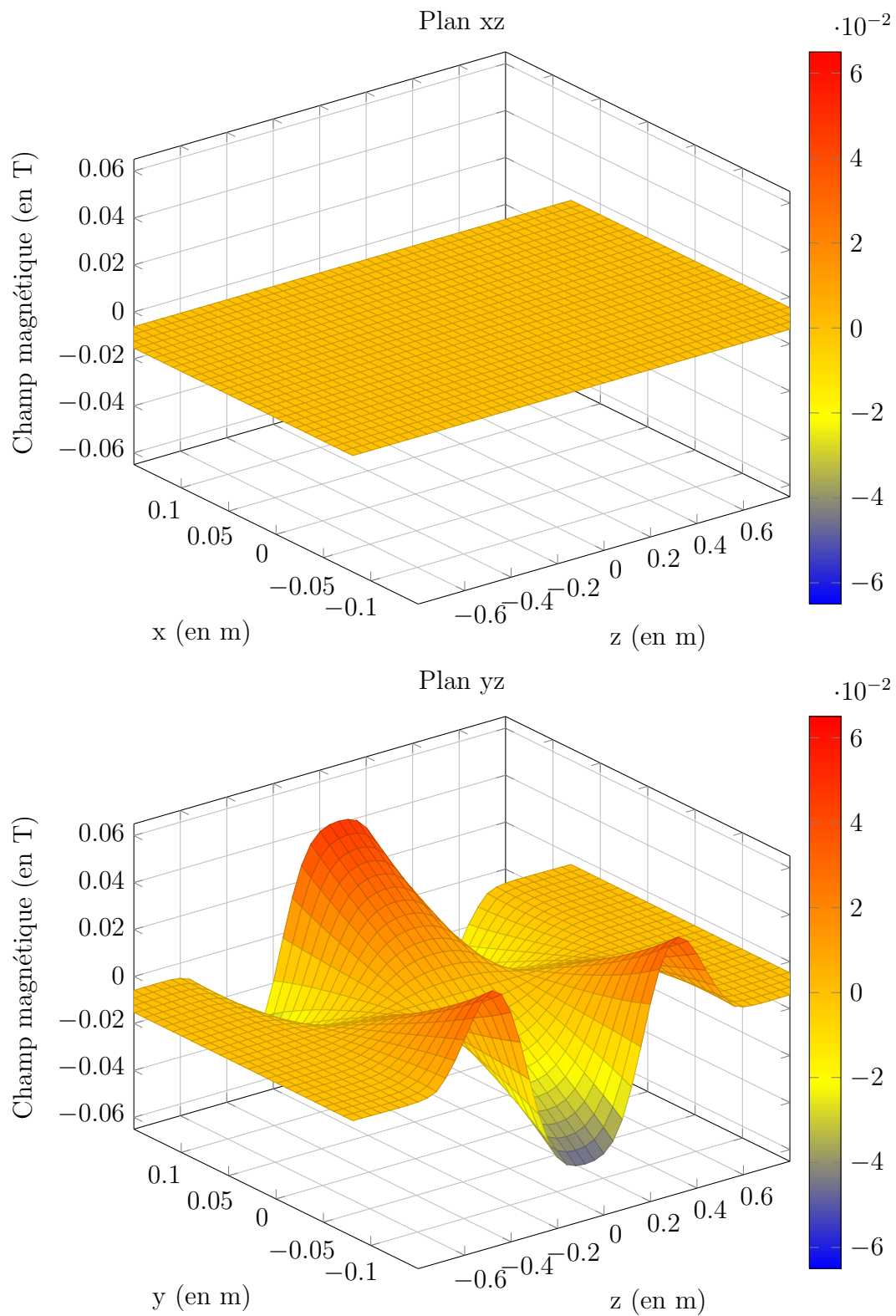


Figure B.21 Champ magnétique B_z de la bobine G^y .

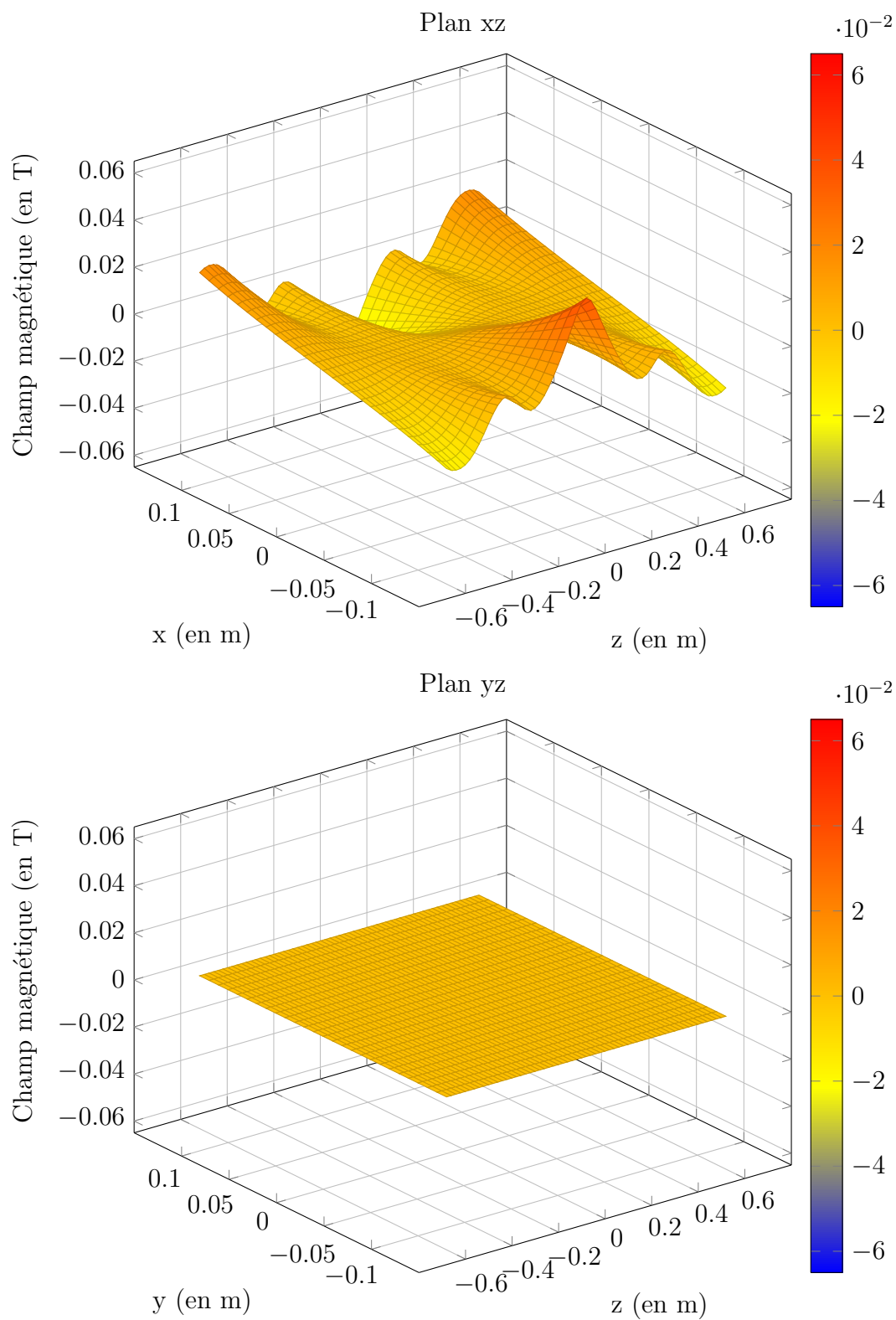


Figure B.22 Champ magnétique B_x de la bobine G^z .

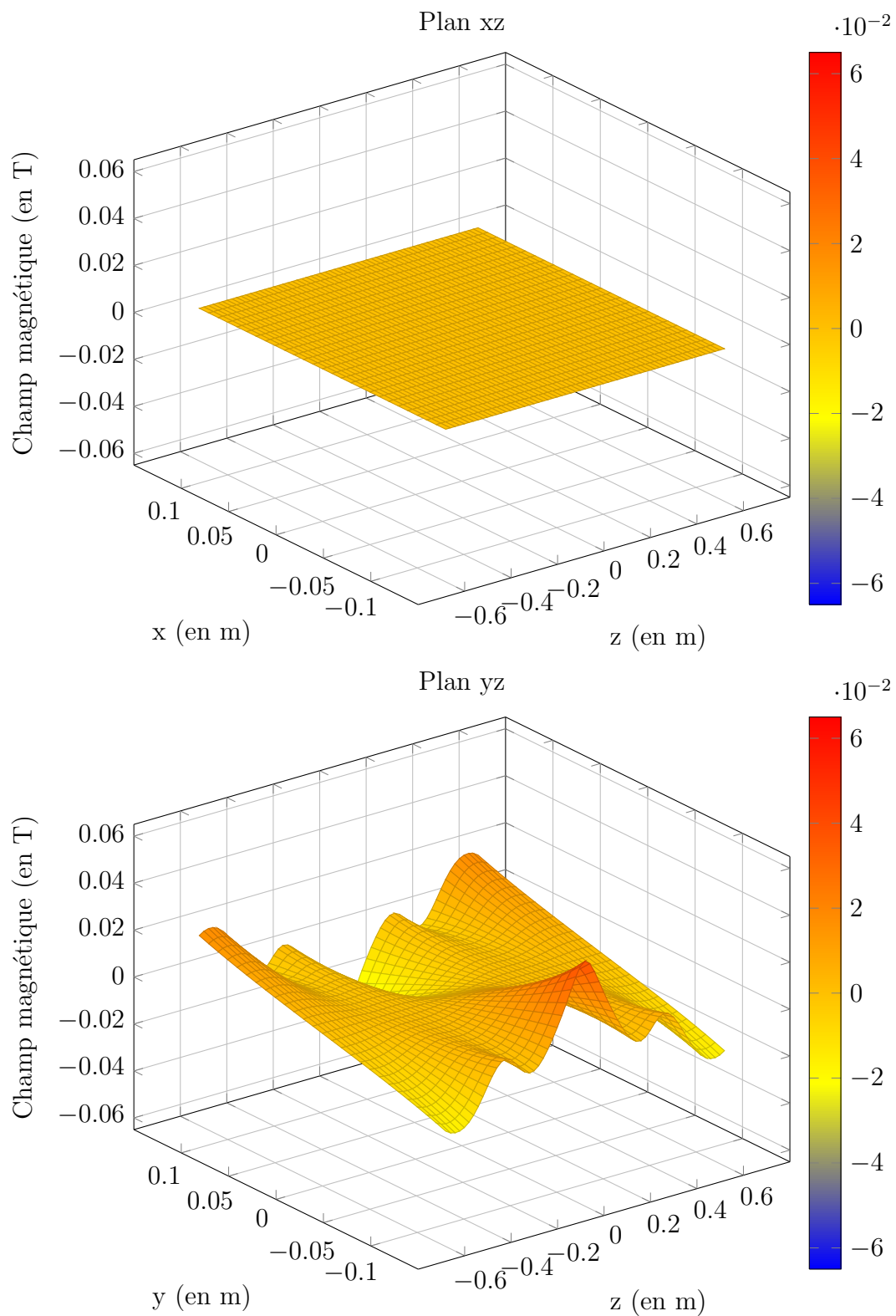


Figure B.23 Champ magnétique B_y de la bobine G^z .

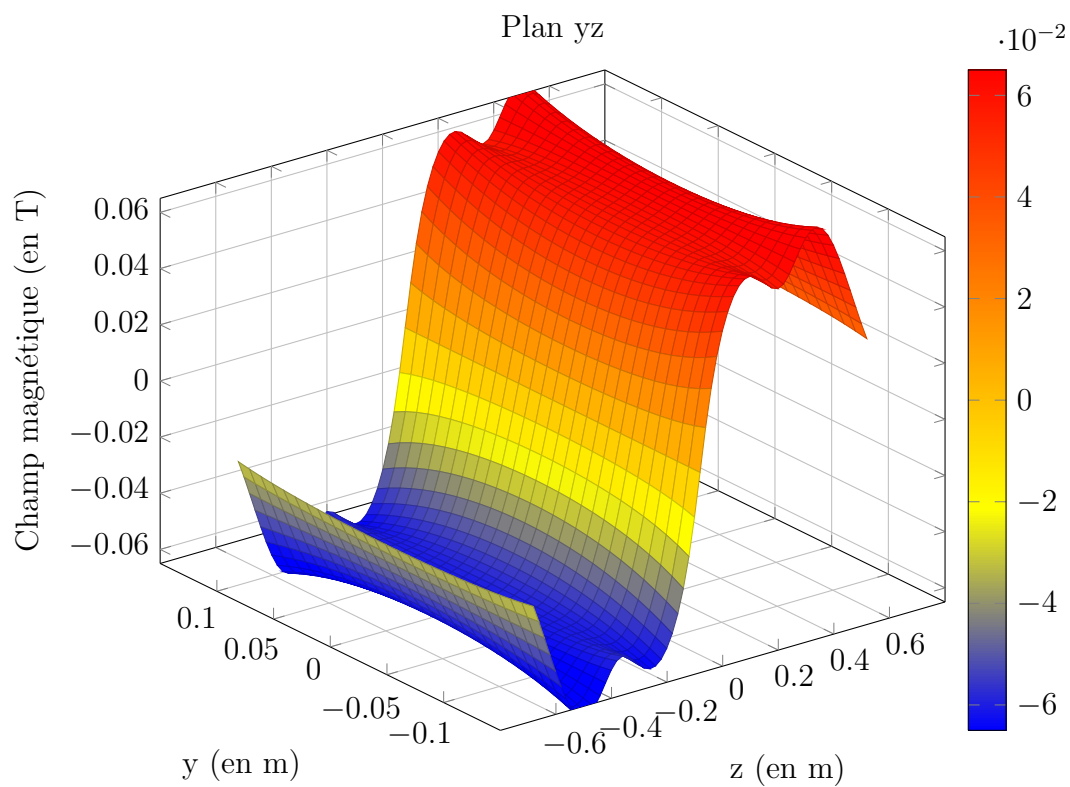
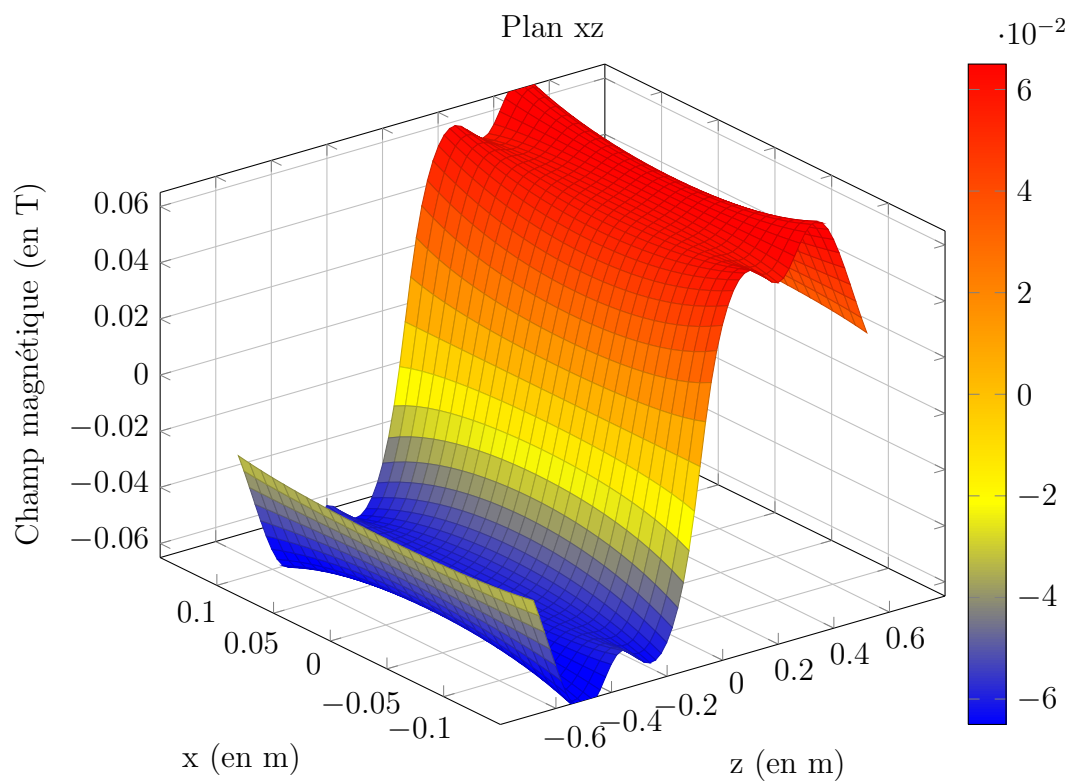


Figure B.24 Champ magnétique B_z de la bobine G^z .

Champ de gradient et efficacité des bobines

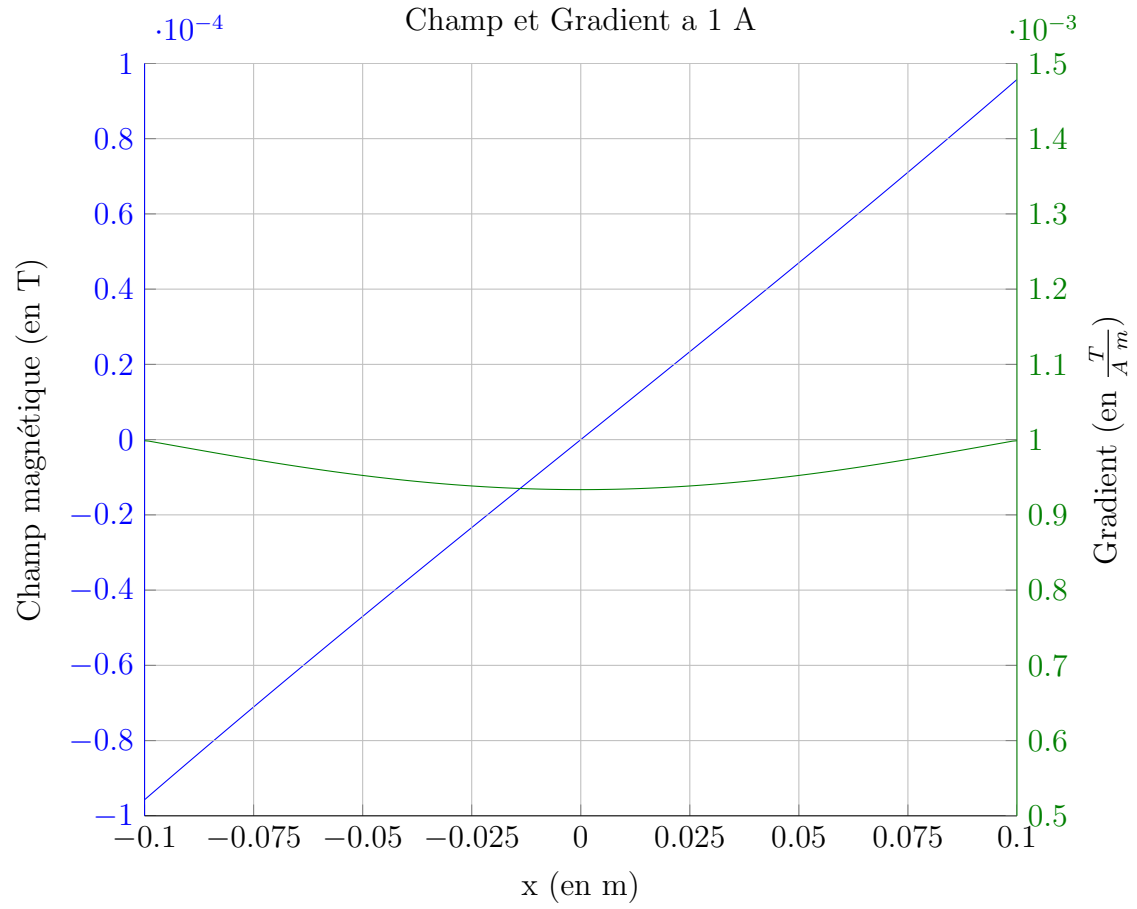


Figure B.25 Champ magnétique B_z et efficacité de la bobine G^x dans la DSV.

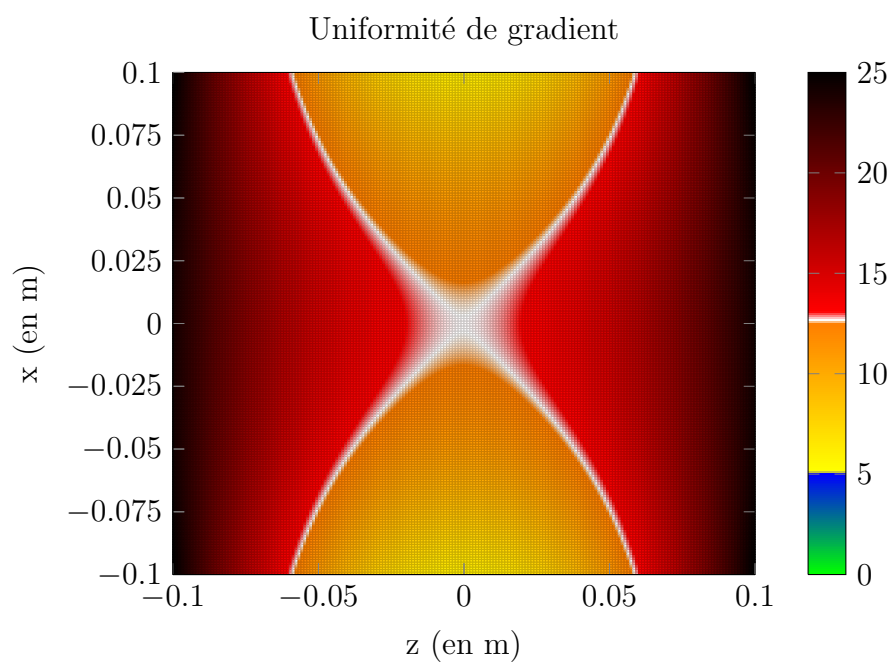


Figure B.26 Uniformité du gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^x par rapport à un champ de 400 mT.m^{-1} à 377 A .

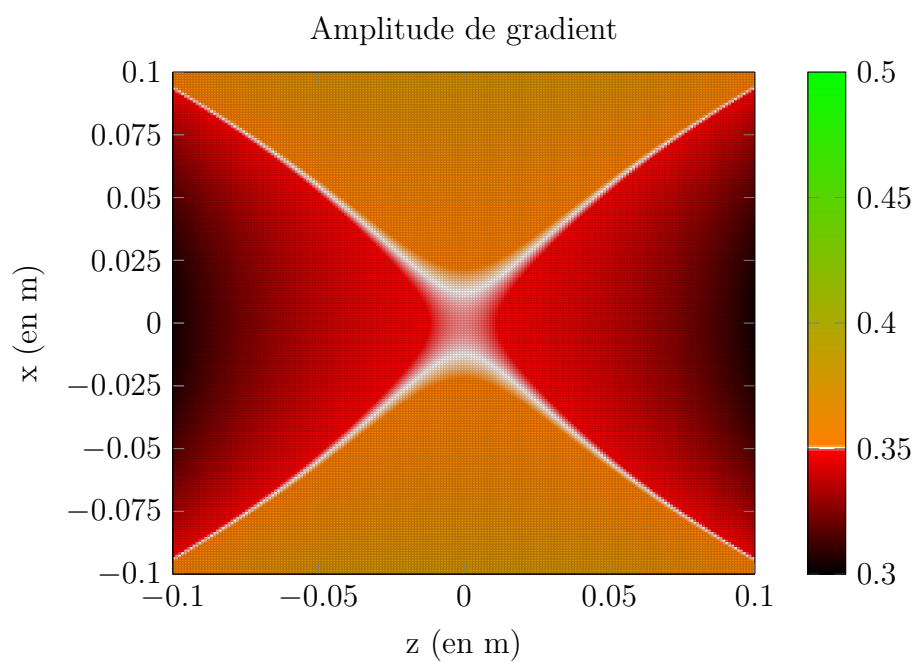


Figure B.27 Amplitude du Gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^x à 377 A .

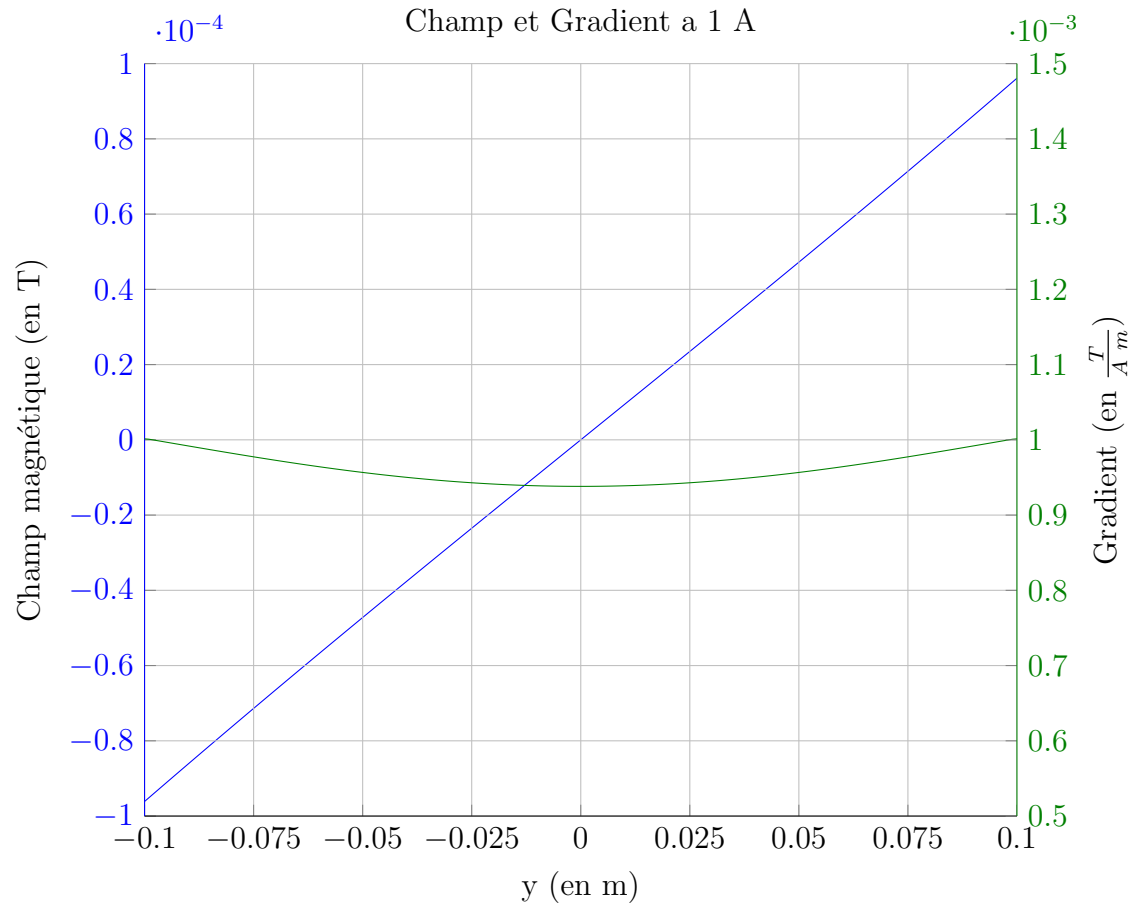


Figure B.28 Champ magnétique B_z et efficacité de la bobine G^y dans la DSV.

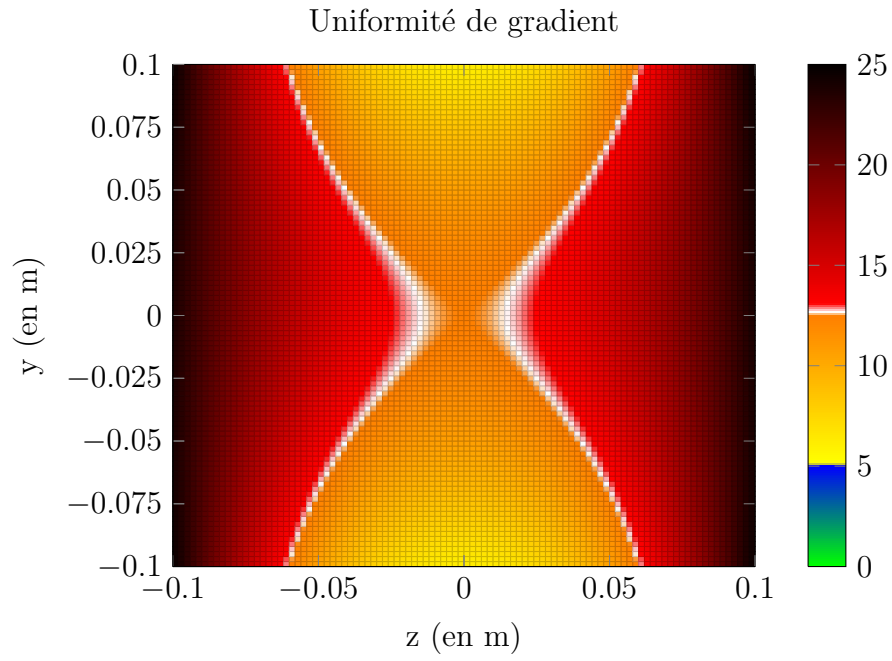


Figure B.29 Uniformité du gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^y par rapport à un champ de 400 mT.m^{-1} à 375 A .

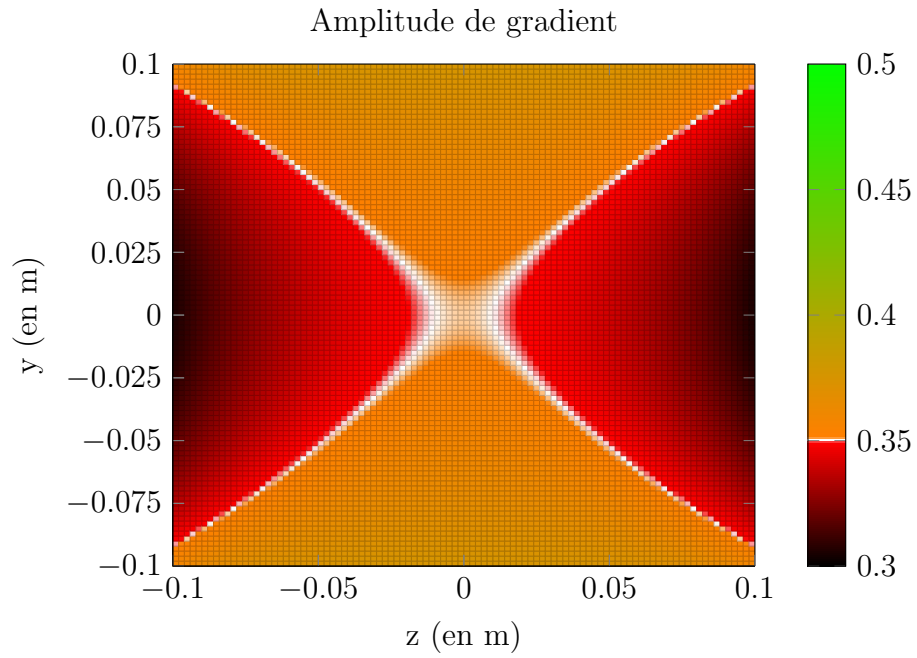


Figure B.30 Amplitude du Gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^y à 375 A .

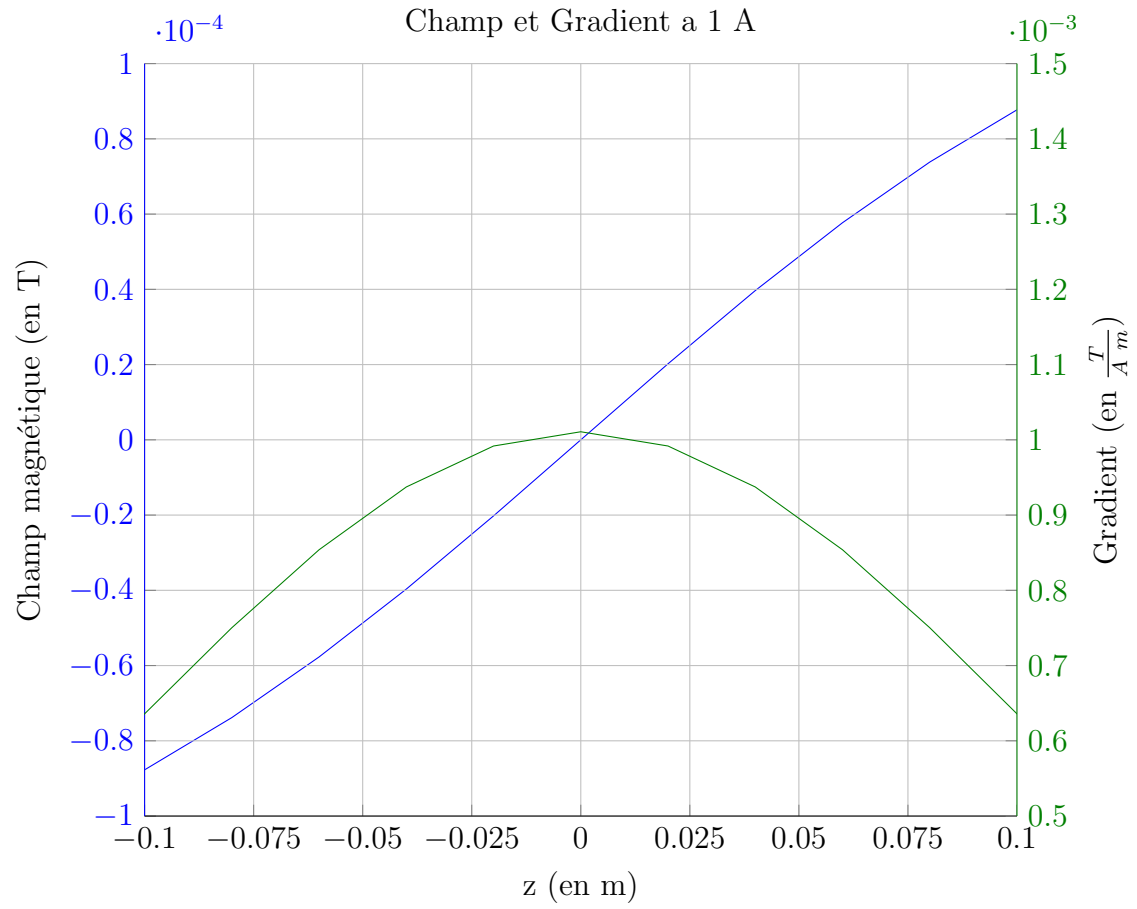


Figure B.31 Champ magnétique B_z et efficacité de la bobine G^z dans la DSV.

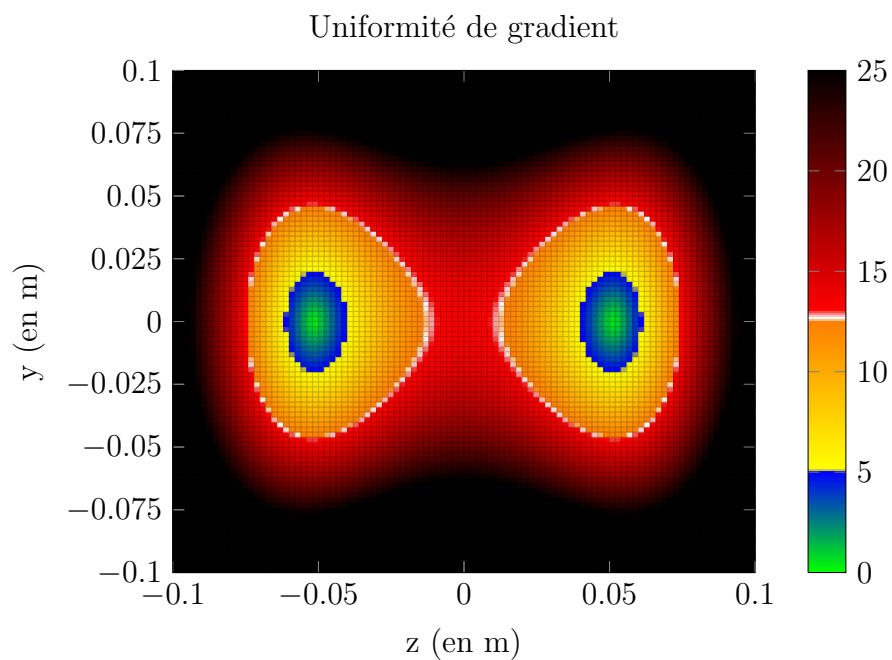


Figure B.32 Uniformité du gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^z par rapport à un champ de 400 mT.m^{-1} à 440 A .

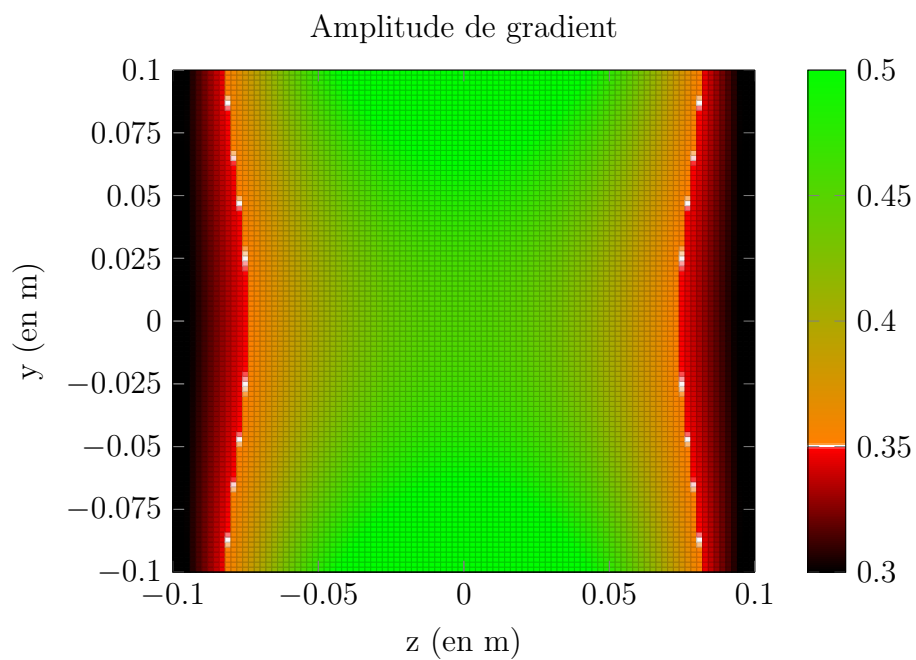


Figure B.33 Amplitude du Gradient du champ magnétique B_z de la bobine G^z à 440 A .