



BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR

Séquence Multi-band

Etude CARTA

CARtographie fonctionnelle pré-opératoire du lobe Temporal Antérieur grâce à l'utilisation de techniques innovantes en IRM fonctionnelle chez des patients épileptiques pharmaco-résistants

Version n° 1.0 du 24/11/2021

Promoteur :

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
54035 NANCY Cedex

Version	Date	Type de modification	Description de la modification
1.0	24/11/2021	Version initiale	

PAGE DE SIGNATURE

SIGNATURE DU LABORATOIRE IADI		
Pour le laboratoire IADI	Date	Signature
Le Directeur de laboratoire : Pr. Jacques FELBLINGER	24/11/2021	

1 Déclaration de confidentialité

Cette brochure investigateur, tout comme les caractéristiques du dispositif à l'étude, sont confidentiels et à l'usage exclusif de l'équipe investigatrice et des comités spécifiques de la recherche.

Table des matières

1	Déclaration de confidentialité.....	2
2	Résumé concis de toutes les informations disponibles et pertinentes.....	4
3	Introduction	4
4	Description générale du dispositif médical faisant l'objet de la recherche	5
4.1	Description générale du dispositif médical faisant l'objet de la recherche	5
4.2	La destination du dispositif, telle que spécifiée, le cas échéant, dans la notice d'instruction ou la notice d'utilisation, et la destination prévue dans la recherche	5
4.3	Les contre-indications, avertissements, risques possibles ;.....	5
4.4	L'instruction d'utilisation ou d'installation du dispositif médical.....	6
4.5	Formation et l'expérience exigibles et nécessaires à l'utilisation du dispositif médical	6
4.6	Description des procédures médicales, de laboratoire ou chirurgicales impliquées dans l'utilisation du dispositif médical faisant l'objet de la recherche biomédicale	6
4.7	Mécanisme d'action.....	6
5	Liste des normes appliquées entièrement ou partiellement, notamment celles visées à l'article R. 5211-18 du code de la santé publique	6
6	Résultats de l'analyse des risques du dispositif et évaluation du risque	6
7	Risques possibles et effets indésirables prévisibles	7
8	<i>Reference Safety Information</i>	7
9	Essais non cliniques.....	7
9.1	Introduction	7
9.2	Essais de performance et/ou de sécurité menés sur l'animal	9
10	Expérience clinique antérieure.....	9
10.1	Recherches biomédicales antérieures.....	9
10.2	Expérience après mise sur le marché.....	9
11	Résumé des données et recommandations pour l'investigateur	10
12	Respect des exigences générales en matière de sécurité et de performances	10
13	Références bibliographiques.....	10

2 Résumé concis de toutes les informations disponibles et pertinentes

Dispositif	Séquence C2P Multi-band
Destination	Réaliser des IRM fonctionnelles de haute qualité, afin d'améliorer la qualité de la cartographie du vATL Développée pour les IRM « MAGNETOM Prisma » de Siemens
Classe	Ila
Règle de classification applicable prévue à l'annexe VIII	Règle 10 - Dispositifs actifs pour le diagnostic et la surveillance
Performances attendues	Réalisation d'IRM fonctionnelle de haute qualité
Risques prévisibles liés à l'utilisation	Le principal risque prévisible lié à l'utilisation de cette séquence est le risque de ne pas obtenir des images de qualité. Le risque principal prévisible pour le sujet est le risque de dommage auditif qui doit être prévenu par le port de protections auditives durant l'acquisition.
Informations cliniques et non cliniques disponibles	La séquence faisant l'objet de cette brochure investigateur a été validée d'un point de vue sécurité.

3 Introduction

Nom du dispositif	Séquence Multi-band (multi-écho)
Fabricant/Concepteur	Partenaire (sous le contrôle du laboratoire IADI) : University of Minnesota's for Magnetic Resonance Research - Minneapolis, MN 55455 - United States
Référence	<i>Echo planar imaging</i>
Marquage CE	Non
Si oui, indication et destination initiale du marquage CE	Non applicable
Justification de la recherche	L'étude CARTA a pour but d'optimiser les paramètres de la séquence Multi-band afin d'améliorer la qualité de la cartographie du vATL (lobe temporal antérieur ventral).
Indication/destination attendue à l'issue des recherches cliniques menées	Utilisation de la séquence Multi-band dans la pratique clinique afin de cartographier précisément le vATL et donc donner des informations pour guider les chirurgies des patients épileptiques (adaptation de la prise en charge chirurgicale en fonction des zones activées et des zones épileptogènes à traiter). Développée pour les IRM « MAGNETOM Prisma » de Siemens.

4 Description générale du dispositif médical faisant l'objet de la recherche

4.1 Description générale du dispositif médical faisant l'objet de la recherche

La séquence en IRM est une librairie virtuelle qui va être chargée dans un environnement IRM spécifique existant (en l'occurrence, ici, l'IRM Siemens Prisma 3T). Le lancement d'une séquence consiste à appliquer les impulsions radiofréquences, les gradients de champ magnétique XYZ et la lecture des données d'une manière spécifique pour obtenir un contraste ou une résolution spatiale ou temporelle donnée sur les images IRM.

4.2 La destination du dispositif, telle que spécifiée, le cas échéant, dans la notice d'instruction ou la notice d'utilisation, et la destination prévue dans la recherche

La séquence Multi-band est destinée à réaliser des IRM fonctionnelles de haute qualité, afin d'améliorer la qualité de la cartographie du vATL (lobe temporal antérieur ventral).

Elle est développée pour les IRM « MAGNETOM Prisma » de Siemens.

4.3 Les contre-indications, avertissements, risques possibles ;

Les bruits générés par les gradients peuvent causer des dommages auditifs. Des protections auditives (écouteurs ou bouchons d'oreille) seront utilisées pour protéger les sujets contre des dommages auditifs pendant l'examen IRM.

Résonances acoustiques dans la machine IRM :

Les séquences Siemens sont développées de manière à ne pas créer de résonances mécaniques du système. IDEA permet au programmeur d'utiliser pleinement le système de gradient. Cela permet de développer des séquences en utilisant des formes d'onde de gradient qui fonctionnent à ces fréquences de résonance mécanique. L'environnement de support de la séquence IRM fournit les plages de fréquences de résonance mécanique à éviter pour chaque sous-système de la machine. Une bonne pratique de programmation de séquence implémente une vérification automatique d'évitement de ces plages lors de l'étape de validation des paramètres de la séquence. Les résonances mécaniques peuvent potentiellement endommager le matériel (par exemple les connecteurs de la bobine de gradient). Par conséquent, le constructeur recommande fortement d'éviter les valeurs d'espacement d'écho critiques également dans les séquences personnalisées. Ceci peut être contrôlé par l'algorithme de validation des paramètres.

Se référer au manuel d'utilisation « MAGNETOM Prisma » de Siemens (constructeur de l'IRM) pour la **contre-indications et avertissements spécifiquement liés à l'IRM**.

Attention : tout incident grave survenant en lien avec l'utilisation de cette séquence devra faire l'objet d'une notification au fabricant et à l'autorité compétente.

4.4 L'instruction d'utilisation ou d'installation du dispositif médical

La séquence IRM sera installée sur l'IRM Prisma 3T de la plateforme IRM du CHRU de Nancy. S'il est nécessaire de changer de mode de fonctionnement (passage du mode « normal » au mode « contrôle de niveau 1 »), l'acquisition devra être réalisée sous surveillance médicale renforcée.

4.5 Formation et l'expérience exigibles et nécessaires à l'utilisation du dispositif médical

Le dispositif doit uniquement être utilisé par des personnes qualifiées ayant les connaissances appropriées (médecins, MERM ou physiciens ou techniciens formés) et ayant été formé spécifiquement. Cette formation doit comprendre les bases de l'IRM et de la sécurité concernant l'utilisation de dispositifs en environnement IRM. Les utilisateurs doivent avoir connaissance des risques potentiels liés à l'IRM, de la sécurité et des procédures d'urgence.

Tous les utilisateurs doivent avoir lu et compris la présente brochure investigateur.

4.6 Description des procédures médicales, de laboratoire ou chirurgicales impliquées dans l'utilisation du dispositif médical faisant l'objet de la recherche

Il n'y a pas de procédures médicales, de laboratoire ou chirurgicales impliquées dans l'utilisation du dispositif médical faisant l'objet de la recherche.

4.7 Mécanisme d'action

Comme toute séquence clinique, la séquence Multi-band permet d'appliquer, *via* l'IRM, des impulsions radiofréquences et des gradients de champs spécifiques qui vont entrer en interaction avec les noyaux d'hydrogène ^1H du corps humain. Cela va permettre, au final, de générer des images.

5 Liste des normes appliquées entièrement ou partiellement, notamment celles visées à l'article R. 5211-18 du code de la santé publique

CEI 60601-2-33 : Exigences particulières pour la sécurité de base et les performances essentielles des appareils à résonance magnétique utilisés pour le diagnostic médical

ISO 14971 : Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux

ISO 14155 : Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonnes pratiques cliniques

6 Résultats de l'analyse des risques du dispositif et évaluation du risque

L'évaluation des risques a été réalisée en prenant en compte l'ensemble des phénomènes dangereux définis en annexe A de la norme ISO/TR 24971, à savoir ceux : liés à l'énergie, chimiques et biologiques, pendant le fonctionnement, liés à l'information.

A l'issue du développement, de la validation de la séquence et en prenant compte des avertissements et des connaissances et formations des personnes amenées à utiliser le dispositif, les risques sont identifiés comme maîtrisés. Aucun risque résiduel n'a été identifié.

En conséquence, le rapport bénéfice risque pour le sujet est acceptable.

7 Risques possibles et effets indésirables prévisibles

Le principal risque prévisible lié à l'utilisation de cette séquence est le risque de ne pas obtenir des images de qualité.

Le risque principal prévisible pour le sujet est le risque de dommage auditif qui doit être prévenu par le port de protections auditives durant l'acquisition.

8 Reference Safety Information

Systeme organe classe	Prefered term (MedDRA)	Fréquence	Verbatim
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Troubles auditifs	Indéterminée	Le risque principal prévisible pour le sujet est le risque de dommage auditif qui doit être prévenu par le port de protections auditives durant l'acquisition

9 Essais non cliniques

9.1 Introduction

Dans le cas particulier des séquences, c'est leur développement même et leur installation sur l'IRM qui constituent les essais non cliniques de validation de la sécurité.

En effet, cette validation d'une séquence IRM se fait en plusieurs étapes :

1/ Conception de la séquence sur l'environnement de développement IDEA

La conception se fait en utilisant un logiciel de Siemens (le constructeur de l'IRM) qui fournit un simulateur pour valider le résultat attendu et les éléments de sécurité. L'environnement de développement qui a été utilisé ici est IDEA (*Integrated Development Environment for Applications*). En effet, Siemens permet ainsi à des universités et laboratoires de recherche de développer leurs propres séquences.

La séquence Multi-band est une séquence C2P (*Customer to Peer*) c'est-à-dire qu'elle est proposée par des partenaires académiques.

Comme spécifié par Siemens dans son courrier en date du 2 mai 2018 (cf. Annexe 3 du protocole), l'environnement de développement de séquences IDEA est un logiciel qui est

également utilisé au sein de Siemens Healthcare pour programmer et développer des séquences pour les systèmes MAGNETOM. L'environnement de développement permet de programmer les éléments nécessaires aux acquisitions par résonance magnétique, c'est-à-dire les impulsions de radiofréquence et les champs de gradient magnétique, en ce qui concerne leur déploiement temporel, la forme des impulsions et leur amplitude.

⇒ La séquence a été entièrement conçue via IDEA (environnement de développement validé et fourni par le constructeur de l'IRM).

2/ Validation de la séquence par IDEA

Avant l'importation de la séquence, celle-ci a été testée dans l'environnement IDEA. Une exécution simulée de la séquence a été effectuée avec un programme qui utilise les mêmes bibliothèques que le système de mesure réel et a le même comportement concernant le calcul des séquences et le traitement des paramètres.

⇒ La séquence a été validée dans IDEA.

3/ Importation de la séquence dans l'IRM

La nouvelle séquence d'acquisition ainsi générée sera importée et utilisée sur le système à résonance magnétique Siemens Prisma 3T de la plateforme IRM du CHRU de Nancy. Cette séquence, comme toutes les séquences qui ne sont pas développés par Siemens, sera installée séparément des séquences Siemens sur le système et n'implique donc pas de modification du logiciel normal du produit. Le marquage CE du système IRM persiste donc.

⇒ La séquence sera installée dans l'IRM Prisma du CHRU de Nancy.

4/ Vérification des paramètres de sécurité avant le lancement de la séquence

L'application d'impulsions radiofréquence et de champs magnétiques variables dans le temps est régie par la norme harmonisée CEI 60601-2-33 qui définit les exigences pour la sécurité et les performances des appareils à résonance magnétique.

Les systèmes MAGNETOM de Siemens sont conformes aux valeurs de sécurité spécifiées dans la norme CEI 60601-2-33.

Le débit d'absorption spécifique (DAS ou SAR en anglais) est simulé par le système IRM afin de limiter l'échauffement des tissus dû à l'absorption des radiofréquences. La dynamique temporelle des gradients de champs magnétique est également surveillée (*via* un GSWD, *Gradient Safety WatchDog*) pour prévenir la stimulation des nerfs périphériques (SNP). Les systèmes MAGNETOM ont des composants logiciels et matériels intégrés qui empêchent le dépassement des seuils autorisés et sûrs.

Cette surveillance en amont en ce qui concerne le SAR et le GSWD est active non seulement avec les séquences Siemens mais aussi avec les séquences développées avec IDEA, de sorte que la sécurité des sujets relative à l'absorption de radiofréquences et aux circuits de champ magnétique est maintenue.

Il est impossible de faire fonctionner une séquence qui ne serait pas conforme. En effet, la séquence ne se lance pas si l'un des paramètres de sécurité n'est pas bon et un message d'erreur apparaît.

- ⇒ La séquence sera lancée sur l'IRM Prisma sur un objet test (fantôme) correspondant à l'organe étudiée et/ou à ses propriétés. L'examen sera ensuite transféré sur ArchiMed (base de données du CIC-IT).

NB : en cas de difficultés d'installation, le développeur de la séquence sera contacté.

5/ Vérification continue des paramètres de sécurité tout au long de la séquence

Au lancement de la séquence sur le sujet, à partir d'un modèle qui prend également en compte le poids du sujet et la puissance RF réfléchi et absorbé, la puissance RF effectivement déposée est définie.

Si cette valeur est supérieure aux seuils réglementaires, il est proposé à l'utilisateur de passer en mode de fonctionnement « contrôle de niveau 1 » où les valeurs seuils sont plus élevées. Le système IRM peut également proposer des paramètres pour réduire le DAS en dessous de la limite. De même, si le GSWD prévoit des SNP, il propose des paramétrages qui permettent l'exécution de la séquence sans stimulation. Ces paramètres sont affichés dans des boîtes de dialogues et peuvent être confirmées par l'utilisateur.

Pendant l'acquisition, le PALI (*Power Absorption Limiter*) surveille la puissance RF effectivement déposée et arrête la séquence si ces valeurs dépassent une certaine limite. De même, le GSWD compare toujours le niveau réel de stimulation des nerfs périphériques aux limites. Si le niveau dépasse les limites, il arrête la séquence.

Conclusion des tests non cliniques :

L'ensemble des tests de validation de la séquence qui ont été réalisés (cf. ci-dessus) confirment que la sécurité des sujets est assurée.

9.2 Essais de performance et/ou de sécurité menés sur l'animal

Non applicable. Aucun essai n'a été réalisé sur l'animal.

10 Expérience clinique antérieure

10.1 Recherches biomédicales antérieures

De nombreuses études ont été réalisées avec la séquence qui fait l'objet de cette brochure. Pour preuve, de nombreux articles ont été publiés sur le sujet (cf. §12).

Aucun effet indésirable n'a été relevé au cours de ces études.

D'autre part, le CIC-IT et la laboratoire IADI mènent ce type de développement de séquences dans le cadre du protocole EDEN notamment (N° ID-RCB : 2021-A00243-38).

10.2 Expérience après mise sur le marché

Non applicable.

11 Résumé des données et recommandations pour l'investigateur

L'utilisation de la séquence doit toujours être réalisée dans le respect du manuel de l'exploitant « MAGNETOM Prisma » fourni par Siemens et du manuel d'utilisation « Syngo MR E11 » également fourni par Siemens, en prenant en compte, en particulier, les consignes de sécurité.

L'utilisateur ne doit, en aucun cas, passer en « mode de fonctionnement contrôle de deuxième niveau ». Seuls les modes de fonctionnement « normal » et « contrôle de premier niveau » sont autorisés. Le mode de fonctionnement « contrôle de premier niveau » ne pourra être activé qu'avec une surveillance médicale renforcée du sujet conformément à la norme CEI 60601-2-33 et au manuel d'utilisation Siemens.

Utilisez des protections auditives (écouteurs ou bouchons d'oreille) pour protéger les sujets volontaires contre des dommages auditifs pendant l'examen IRM.

12 Respect des exigences générales en matière de sécurité et de performances

La réponse aux exigences générales, à l'exception des aspects devant faire l'objet de l'investigation, a été rédigée et est à disposition au CIC-IT de Nancy.

13 Références bibliographiques

Liste de publications utilisant la séquence Multi-band :

Auerbach EJ, Xu J, Yacoub E, Moeller S, Uğurbil K. Multiband accelerated spin-echo echo planar imaging with reduced peak RF power using time-shifted RF pulses. *Magn Reson Med.* 2013;69:1261-1267. [[PubMed](#)]

Cauley SF, Polimeni JR, Bhat H, Wald LL, Setsompop K. Interslice leakage artifact reduction technique for simultaneous multislice acquisitions. *Magn Reson Med.* 2014 Jul;72(1):93-102. [[PubMed](#)]

Moeller S, Yacoub E, Olman CA, Auerbach E, Strupp J, Harel N, Uğurbil K. Multiband multislice GE-EPI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. *Magn Reson Med.* 2010;63(5):1144-1153. [[PubMed](#)]

Polimeni JR, Bhat H, Witzel T, Benner T, Feiweier T, Inati SJ, Renvall V, Heberlein K, Wald LL. Reducing sensitivity losses due to respiration and motion in accelerated echo planar imaging by reordering the autocalibration data acquisition. *Magn Reson Med.* 2016 Feb;75(2):665-79.

Puckett AM, Bollmann S, Poser BA. Using multi-echo simultaneous multi-slice (SMS) EPI to improve functional MRI of the subcortical nuclei of the basal ganglia at ultra-high field (7T). *Neuroimage.* 2018 May 15; 172:886-895.

Rice GE, Hoffman P, Binney RJ, Lambon Ralph MA. Concrete versus abstract forms of social concept: an fMRI comparison of knowledge about people versus social terms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Aug 5; 373:20170136.

Setsompop K, Cohen-Adad J, Gagoski BA, Raji T, Yendiki A, Keil B, Wedeen VJ, Wald LL. Improving diffusion MRI using simultaneous multi-slice echo planar imaging. *Neuroimage*. 2012 Oct 15;63(1):569-80. [\[PubMed\]](#)

Setsompop K, Gagoski BA, Polimeni JR, Witzel T, Wedeen VJ, Wald LL. Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice echo planar imaging with reduced g-factor penalty. *Magn Reson Med*. 2012;67(5):1210-1224. [\[PubMed\]](#)

Sotiropoulos SN, Moeller S, Jbabdi S, Xu J, Andersson JL, Auerbach EJ, Yacoub E, Feinberg D, Setsompop K, Wald LL, Behrens TEJ, Uğurbil K, Lenglet C. Effects of image reconstruction on fiber orientation mapping from multichannel diffusion MRI: Reducing the noise floor using SENSE. *Magn Reson Med*. 2013;70(6):1682-1689. [\[PubMed\]](#)

Xu J, Moeller S, Auerbach EJ, Strupp J, Smith SM, Feinberg DA, Yacoub E, Uğurbil K. Evaluation of slice accelerations using multiband echo planar imaging at 3 T. *Neuroimage*. 2013;83(0):991-1001. [\[PubMed\]](#)