



BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR

Séquence Real Time MRI Rapid Flash

Etude ARTEMIS

Caractérisation des variations morphologiques normales et pathologiques de l'**ART**iculation **TEM**poro-mandibulaire par Imagerie par ré**S**onance magnétique en temps réel

Version n°1.0 du 09/05/2022

N° ID-RCB : 2021-A02648-33
Code Promoteur : 2021PI137

Laboratoire Imagerie Adaptative Diagnostique Interventionnelle (IADI) :

INSERM U1254

CHRU Nancy-Brabois, Bâtiment Recherche, Rez-de-chaussée

Rue de Morvan

54511 Vandœuvre-lès-Nancy, FRANCE

Tél. : +33 (0) 3 83 15 49 76

Fax. : +33 (0) 3 83 15 40 62

www.iadi-nancy.fr

E-mail : iadi@chru-nancy.fr

Promoteur :

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

54035 NANCY Cedex

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DE LA BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR

Version	Date	Type de modification	Description de la modification
1.0	09/05/2022	Version initiale.	NA.

1 Déclaration de confidentialité

Cette brochure investigateur, tout comme les caractéristiques du Dispositif Médical à l'étude, sont confidentiels et à l'usage exclusif de l'équipe investigatrice et des comités spécifiques de l'Investigation Clinique.

Sommaire

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

2 Résumé concis de toutes les informations disponibles et pertinentes

Dispositif	Séquence C2P Real Time IRM Rapid Flash
Destination	Développée pour les IRM « MAGNETOM Prisma » ou « MAGNETOM Prisma Fit » de Siemens.
Classe	Ila
Règle de classification applicable prévue à l'annexe VII	Règle 10 - Dispositifs actifs pour le diagnostic et la surveillance
Performances attendues	Réalisation d'IRM dynamiques « Temps Réel » de qualité sur l'articulation temporo-mandibulaire (ATM).
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 correctes et de qualité. Le risque principal prévisible pour la personne participant à l'Investigation Clinique 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 pour l'Investigateur a été validée d'un point de vu sécurité.

3 Introduction

Nom du dispositif	Séquence Real Time MRI Rapid Flash
Fabricant/Concepteur	IADI ou partenaire (sous contrôle IADI) Gesellschaft für wissenschaftliche Datenverarbeitung (Société pour le traitement des données scientifiques) – Göttingen – Allemagne
Référence	Radial spoiled FLASH
Marquage CE	Non
Si oui, indication et destination initiale du marquage CE	NA
Justification de l'Investigation Clinique	Dans le cadre de cette étude, nous souhaitons caractériser les mouvements de l'ATM normaux et pathologiques par IRM <i>via</i> la séquence Real Time MRI Rapid Flash . L'utilisation de cette séquence permettra la visualisation du mouvement de l'ATM en temps réel. Contrairement à des acquisitions statiques (bouche ouverte et fermée) réalisées à l'aide de cales placées dans la bouche des sujets, le mouvement actif de la mandibule permet un déplacement naturel des structures de l'ATM (disque et condyle) et permet d'éviter les

	déviations de position de celles-ci imposées par une cale (Krohn et al., 2018). Notre hypothèse est que cette séquence d'acquisition temps réel permettra de mettre en évidence des marqueurs IRM de l'ATM chez des sujets sains et pathologiques présentant des DTM.
Indication/destination attendue à l'issue des Investigations Cliniques menées	Utilisation de la séquence Real Time Rapid Flash dans la pratique clinique sur l' articulation temporo-mandibulaire (ATM) . Cette séquence est développée pour les IRM « MAGNETOM Prisma » ou « MAGNETOM Prisma Fit » de Siemens.

4 Description générale du dispositif médical faisant l'objet de l'Investigation Clinique

4.1 Description générale du dispositif médical faisant l'objet de l'Investigation Clinique

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 RF, 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 l'Investigation Clinique

La **séquence Real Time MRI Rapid Flash** est destinée à être utilisée pour faire de l'IRM dynamique, afin d'imager les mouvements de l'ATM.

4.3 Les contre-indications, avertissements, risques possibles ;

Les bruits générés par les gradients peuvent causer des dommages auditifs.

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

Les séquences Siemens sont développées de manière à éloigner le système de gradient des 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. Dans ce cas, des niveaux de bruit acoustique plus élevés et une évaporation de l'hélium étonnamment élevée peuvent être observées.

De plus, les résonances mécaniques peuvent potentiellement endommager le matériel (par exemple les connecteurs de la bobine de gradient). Par conséquent, il est fortement

recommandé d'éviter les valeurs d'espacement d'écho critiques également dans les séquences personnalisées.

Se référer au manuel d'utilisation « MAGNETOM Prisma/Prisma Fit » 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 est déjà 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 médical 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 l'Investigation Clinique

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

4.7 Mécanisme d'action.

Comme toute séquence clinique, la séquence Real Time MRI Rapid Flash 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.

Les données recueillies *via* cette séquence Real Time MRI Rapid Flash vont présenter la particularité d'être traitées à l'aide d'un serveur permettant une reconstruction spéciale des images (« *Nonlinear inverse reconstruction* »).

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'issu 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 volontaire 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 correctes et de qualité.

Le risque principal prévisible pour le sujet volontaire 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	Preferred 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 Real Time MRI Rapid Flash 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 7 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 générées a été importées et utilisées 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 développées par Siemens, est 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 a été installée avec succès 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 aval 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 volontaires 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 a été lancée avec succès sur l'IRM Prisma sur un objet test (fantôme).**

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

Au lancement de la séquence sur l'Homme, à partir d'un modèle qui prend également en compte le poids du sujet et la puissance RF réfléchi et absorbée, 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 tous que la sécurité des sujets volontaires 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 de Nancy 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/Prisma Fit » 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 volontaire 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 Résumé des données et recommandations pour l'investigateur

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 publication utilisant la séquence Real Time MRI Rapid Flash dans le cadre de l'étude de l'ATM :

Krohn, S., Gersdorff, N., Wassmann, T., Merboldt, K.-D., Joseph, A.A., Buegers, R., and Frahm, J. (2016). Real-time MRI of the temporomandibular joint at 15 frames per second—A feasibility study. *European Journal of Radiology* 85, 2225–2230.

Krohn, S., Frahm, J., Merboldt, K.-D., Wassmann, T., Joseph, A.A., and Buegers, R. (2018). Diagnosis of disk displacement using real-time MRI: Clinical report of two patients. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 119, 206–209.

Krohn, S., Joseph, A.A., Voit, D., Michaelis, T., Merboldt, K.-D., Buegers, R., and Frahm, J. (2019). Multi-slice real-time MRI of temporomandibular joint dynamics. *Dentomaxillofac Radiol* 48, 20180162.

Krohn, S., Frahm, J., Mahler, A., Dathe, H., Sedaghat, S., Kubein-Meesenburg, D., Linss, F., Wassmann, T., and Bürgers, R. (2020). Biomechanical analysis of temporomandibular joint dynamics based on real-time magnetic resonance imaging. *Int J Comput Dent* 23, 235–244.

Zhang, S., Gersdorff, N., and Frahm, J. (2011). Real-Time Magnetic Resonance Imaging of Temporomandibular Joint Dynamics. *The Open Medical Imaging Journal* 5.

Liste de publication utilisant la séquence Real Time MRI Rapid Flash pour d'autres applications :

G. Aktas, J. M. Kollmeier, A. A. Joseph, K.-D. Merboldt, H.-C. Ludwig, J. Gärtner, J. Frahm, and S. Dreha-Kulaczewski, "Spinal CSF flow in response to forced thoracic and abdominal respiration," *Fluids Barriers CNS*, vol. 16, no. 1, p. 10, Dec. 2019.

L. Biggemann, "Assessment of esophageal motility disorders by real-time MRI," *European Journal of Radiology*, p. 6, 2020.

S. Dreha-Kulaczewski, M. Konopka, A. A. Joseph, J. Kollmeier, K.-D. Merboldt, H.-C. Ludwig, J. Gärtner, and J. Frahm, "Respiration and the watershed of spinal CSF flow in humans," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 5594, Dec. 2018.

J. Frahm, D. Voit, and M. Uecker, "Real-Time Magnetic Resonance Imaging: Radial Gradient-Echo Sequences With Nonlinear Inverse Reconstruction," *Investigative Radiology*, vol. 54, no. 12, pp. 757–766, Dec. 2019.

D. Gräfe, C. Roth, M. Weisser, M. Krause, J. Frahm, D. Voit, and F. W. Hirsch, "Outpacing movement — ultrafast volume coverage in neuropediatric magnetic resonance imaging," *Pediatr Radiol*, vol. 50, no. 12, pp. 1751–1756, Nov. 2020.

S. J. Hellwig, P. W. Iltis, A. A. Joseph, D. Voit, J. Frahm, E. Schoonderwaldt, and E. Altenmüller, "Tongue involvement in embouchure dystonia: new piloting results using real-time MRI of trumpet players," *J Clin Mov Disord*, vol. 6, no. 1, p. 5, Dec. 2019.

A. S. A. Hosseini, "Real-time MRI for dynamic assessment of gastroesophageal reflux disease_ Comparison to pH-metry and impedance," *European Journal of Radiology*, p. 8, 2020.

P. W. Iltis, M. Heyne, J. Frahm, D. Voit, A. Joseph, and L. Atlas, "Simultaneous dual-plane, real-time magnetic resonance imaging of oral cavity movements in advanced trombone players," *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, vol. 9, no. 6, p. 9, 2019.

A. A. Joseph, D. Voit, and J. Frahm, "Inferior vena cava revisited – Real-time flow MRI of respiratory maneuvers," p. 8.

J. Klosowski and J. Frahm, "Image denoising for real-time MRI: Image Denoising for Real-Time MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 77, no. 3, pp. 1340–1352, Mar. 2017.

J. M. Kollmeier, Z. Tan, A. A. Joseph, O. Kalentev, D. Voit, K. D. Merboldt, and J. Frahm, "Real-time multi-directional flow MRI using model-based reconstructions of undersampled radial FLASH – A feasibility study," *NMR in Biomedicine*, vol. 32, no. 12, Dec. 2019.

C. Lin, S. Zhang, C. Hsu, J. Frahm, T. Lu, and T. Shih, "Measuring three-dimensional tibiofemoral kinematics using dual-slice real-time magnetic resonance imaging," *Med. Phys.*, vol. 46, no. 10, pp. 4588–4599, Oct. 2019.

H.-C. Ludwig, J. Frahm, J. Gärtner, and S. Dreha-Kulaczewski, "Breathing drives CSF: Impact on spaceflight disease and hydrocephalus," *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 116, no. 41, pp. 20263–20264, Oct. 2019.

D. Voit, O. Kalentev, and J. Frahm, "Body coil reference for inverse reconstructions of multi-coil data—the case for real-time MRI," *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, vol. 9, no. 11, p. 5, 2019.

X. Wang, F. Kohler, C. Unterberg-Buchwald, J. Lotz, J. Frahm, and M. Uecker, "Model-based myocardial T1 mapping with sparsity constraints using single-shot inversion-recovery radial FLASH cardiovascular magnetic resonance," *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 21, no. 1, p. 60, Dec. 2019.

S. Zhang, A. A. Joseph, D. Voit, S. Schaetz, K.-D. Merboldt, A. Hennemuth, J. Lotz, and J. Frahm, "Real-time magnetic resonance imaging of cardiac function and flow—recent progress," *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, vol. 4, no. 5, p. 17, 2014.