

Histoire de la RMN

Autour de ses premiers acteurs... et après

Maurice Goldman

Abstract **A history of NMR: around its first actors... and after**

This is a description of the evolution of NMR, from its beginning to the present developments and applications, in relation with the tools and concepts available at each time. NMR, now mostly a tool of very diverse applications, in majority for chemistry and medicine, is essentially a discipline of physics. Each of its developments necessitated a complex and mostly abstract theoretical elaboration, which however lead, side by side with fundamental physical advances, to an enormous variety of practical uses, whose underlying basis is not always mastered by their practitioners. However, it works.

Mots-clés **Résonance, RMN, thermodynamique, haute résolution, spectroscopie multidimensionnelle, imagerie médicale, histoire.**

Key-words **Resonance, NMR, thermodynamics, high resolution, multidimensional spectroscopy, medical imaging, history.**

Cet article fait suite à la conférence donnée par Maurice Goldman dans le cadre d'une réunion du club Histoire de la chimie de la SFC, le 14 décembre 2001 dans les laboratoires de chimie de l'École Normale Supérieure de Paris.

La résonance magnétique nucléaire, ou RMN, fut découverte dans la matière condensée à la fin de 1945 par deux équipes américaines : Purcell, Torrey et Pound à Harvard ; et Bloch, Hansen et Packard à Stanford. Avant de la décrire, il convient d'évoquer ses précédents.

Les moments magnétiques nucléaires ont d'abord été observés sur des jets atomiques en 1936 par Rabi, Alvarez et Ramsey, par une méthode à trois gradients de champ, variante de la méthode inventée par Stern et Gerlach (1921), puis en 1938 par une méthode résonnante proposée par Gorter. La précision en était d'environ 1 %, ce qui paraissait pharamineux à l'époque. Une tentative d'observer directement l'absorption résonnante dans la matière condensée avait été faite par Gorter dès 1936, mais s'était soldée par un échec, dû au fait que Gorter avait utilisé des solides très purs à basse température et que la longueur des temps de relaxation, dont on ne connaissait rien alors, était prohibitive.

L'entreprise d'observation de la RMN, reprise dès la fin de la Seconde Guerre mondiale sur les protons, bénéficiait des progrès de l'électronique résultant en particulier des études sur les radars. Les principales difficultés résidaient dans la connaissance imparfaite des valeurs du moment magnétique du proton, de la nécessité de champs magnétiques étalonnés et d'une homogénéité inconnue à ce jour, et d'une ignorance complète du phénomène de relaxation. Son observation presque simultanée par les deux groupes souleva immédiatement un problème d'incompréhension mutuelle. Le groupe de Purcell considérait l'absorption résonnante d'énergie due à la transition entre niveaux quantifiés d'énergie Zeeman des noyaux, dans la ligne de pensée de la spectroscopie atomique, surtout développée depuis le début du siècle. Le groupe de Bloch parlait de la composante tournante de l'aimantation nucléaire macroscopique, et de la f.é.m. (force électromotrice) qu'elle induisait dans

une bobine. Pendant quelques mois, ils pensaient avoir découvert des phénomènes différents. L'origine de cette incompréhension provenait d'un aspect totalement inhabituel de cette nouvelle spectroscopie : elle utilisait une excitation cohérente, en l'espèce d'un champ de radiofréquence d'amplitude finie, au contraire de la spectroscopie optique dont les sources d'excitation étaient incohérentes. Ce n'est que beaucoup plus tard, avec l'invention des lasers due en grande partie aux concepts issus de la RMN, et aussi de la RPE (résonance paramagnétique électronique), que la spectroscopie optique bénéficia de sources cohérentes.

Pour Bloch tout au moins, la motivation première de l'observation de la RMN était le désir de mesurer les moments magnétiques de différents noyaux avec grande précision, dans l'espoir qu'ils apporteraient des lumières cruellement manquantes pour le progrès de la physique nucléaire. Au cours des années qui suivirent, il devint vite clair que la RMN était avant tout un outil d'investigation de la matière condensée : compte tenu de sa faible sensibilité, la RMN ne pouvait s'observer que sur un grand nombre de noyaux dans un espace limité, c'est-à-dire sur une matière condensée où les noyaux étaient proches les uns des autres et soumis à des interactions mutuelles, ainsi qu'à des interactions avec le milieu environnant. Bien plus intéressantes que la fréquence de résonance elle-même étaient les perturbations apportées à la résonance par ces interactions, et c'était elles qui représentaient l'objet principal d'investigation. Nous allons suivre maintenant le développement de la RMN en quelques tranches de dates à peu près significatives des principales étapes.

De 1946 à 1956 (à peu près)

Depuis son début jusqu'à la date d'entrée de l'auteur « en RMN », celle-ci était considérée comme un domaine en soi,

largement physique, dont il fallait explorer la nature, les propriétés et les possibilités. Une communauté de chercheurs, encore réduite mais grandissante, avait effectué un énorme travail et beaucoup était déjà connu et compris à la fin de cette période, au point que certains prétendaient que « la RMN était morte », leitmotiv qui renaît constamment jusqu'à nos jours malgré les démentis continuels apportés par de nouveaux développements.

Les principales acquisitions ont été les suivantes (dans un ordre non chronologique) :

- Élaboration des équations de Bloch, classiques, macroscopiques et phénoménologiques, proprement justifiées plus tard, d'une utilité remarquable pour la description de la RMN des liquides.

- Compréhension de la relaxation dans les liquides par les théories de Bloembergen, Purcell et Pound (BPP) en 1948, puis de Solomon en 1955, qui a découvert la relaxation croisée entre espèces nucléaires différentes.

- Découverte (théorique) de l'effet Overhauser dans les métaux en 1953 : effet d'augmentation de la polarisation des spins nucléaires lorsqu'on sature la résonance des électrons de conduction (interprété plus tard par Solomon comme un effet de relaxation croisée et généralisé aux systèmes purement nucléaires). D'abord accueillie avec un complet scepticisme par les autorités de l'époque (« vous violez le second principe de la thermodynamique ! »), sa vérification expérimentale quelques mois plus tard a amené ces autorités à plus de modestie.

- Interprétation de la relaxation dans les solides isolants par Bloembergen en 1949, par l'effet des impuretés paramagnétiques à faible concentration, accompagnée de l'homogénéisation de la polarisation nucléaire par « diffusion de spin ».

- Description théorique de la forme des signaux de résonance dans les solides et calcul des premiers moments de la raie d'absorption par Van Vleck en 1948.

- Théorie du déplacement de fréquence dans les solides conducteurs sous l'effet des électrons de conduction (« Knight shift »), et relaxation nucléaire par ces mêmes électrons (théorie de Korringa).

- Théorie et observation de doublets de résonance pour les paires de noyaux identiques par Pake en 1948. Cette découverte a eu du retentissement car elle représentait une vérification directe du caractère quantique des moments nucléaires.

- Observation (fortuite), puis théorie des échos de spin par Hahn en 1949. Cette découverte a fait sensation car elle semblait remettre en cause l'irréversibilité des systèmes macroscopiques, pierre angulaire de la thermodynamique statistique. Outre leur utilité pratique pour compenser les inhomogénéités de champ, les échos de spin ont permis entre autres d'étudier la diffusion de translation brownienne de molécules identiques dans les liquides, tâche considérée jusque là comme impossible.

- Découverte de la résonance quadripolaire nucléaire dans les solides, pour des noyaux de spin plus élevé que 1/2 dans le gradient de champ électrique cristallin, par Dehmelt et Kruger en 1950.

- Effets de « température de spin », par Pound et Purcell en 1951, incompris à l'époque et dont on reparlera.

- Enfin, deux découvertes fondamentales qui ont fait entrer la chimie dans le domaine de la RMN (ou l'inverse) : celle du déplacement chimique (« chemical shift ») en 1950, fortuite et indépendamment par Proctor et Yu, et Dickinson ; et celle des interactions indirectes en 1951, toujours fortuite, indépendamment par Gutowsky et McCall, et Hahn et

Maxwell, qui en révélant la sensibilité de la fréquence de résonance à l'environnement électronique des noyaux, c'est-à-dire aux liaisons chimiques, allait faire de la RMN l'instrument d'une véritable révolution de la chimie structurale.

Il faut y ajouter la découverte de l'effet de l'échange chimique sur les spectres de RMN par les équipes Gutowsky-McCall-Slichter-Saïka et Hahn-Maxwell en 1953, également d'une importance fondamentale.

Ces dernières découvertes ont suscité le commentaire suivant (en privé) de Félix Bloch : « *Quand les chimistes pénètrent dans un domaine, il est temps d'en sortir !* ». Boutade, bien sûr, de la part d'un physicien théoricien, mais aussi vision prémonitrice que les chimistes deviendraient les « clients » majoritaires de la RMN par rapport aux physiciens (il n'avait pas prévu l'IRM et son impact en médecine).

Du point de vue expérimental, la méthode presque exclusivement utilisée était l'excitation par un petit champ de radiofréquence et le balayage lent du champ, avec les problèmes de saturation et d'élargissement des raies lors de l'augmentation de l'intensité du champ. Les appareillages : générateur, sonde, amplificateur, détecteur et même parfois aimant, étaient fabriqués par l'utilisateur, souvent à la fois l'expérimentateur et le théoricien. Ce n'est qu'à partir de 1953-55 que sont apparus les premiers spectromètres commerciaux à électroaimants, de la firme Varian. Pour les physiciens, spectromètres « large bande » avec détection synchrone (2 à 16 MHz), et pour les chimistes spectromètres « haute résolution » à 30 MHz protons, puis 40 MHz. On peut ajouter qu'il n'existait pas encore d'ordinateurs sur le marché, que tous les spectres devaient être enregistrés sur papier, puis traités à la main, et que les méthodes d'amélioration du rapport signal-sur-bruit par accumulation de spectres étaient artisanales et rudimentaires.

De 1956 à 1976

Les principales bases de la RMN établies, la période suivante vit leur consolidation, leur utilisation à des problèmes divers, fondamentaux et appliqués, la popularisation de plus en plus affirmée de la RMN comme outil, particulièrement chez les chimistes, et l'émergence de nouveaux concepts pour la « manipulation » des spins qui devaient par la suite acquérir une importance considérable.

En physique, études de plus en plus poussées des métaux, semi-conducteurs, puis des supraconducteurs, polymères, cristaux liquides, etc. On peut noter la découverte d'un magnétomètre à champ terrestre, en l'espèce d'un auto-oscillateur à protons polarisés par effet Overhauser, oscillant à leur fréquence de Larmor dans ce champ, de grande utilité pour le géomagnétisme, la prospection pétrolière, la détection d'objets aimantés : conduites de gaz enterrées, sous-marins, skieurs enfouis sous la neige, l'épave de la frégate « La Méduse », restes de tirs ratés de fusées Ariane, etc. Une autre découverte de grande importance pratique a été celle de la polarisation dynamique nucléaire dans les solides par Abragam en 1957, sous le nom initial d'« effet solide ». La possibilité de conférer aux spins nucléaires des polarisations proches de l'unité a été utilisée, et l'est encore, dans de nombreuses études de physique nucléaire et de physique des particules. Cependant, le développement le plus riche, du moins pour l'auteur, a été celui du concept de « température de spin » initié par Abragam dans le référentiel du laboratoire en 1957, et un peu auparavant dans le référentiel tournant par Redfield en 1955. L'hypothèse de

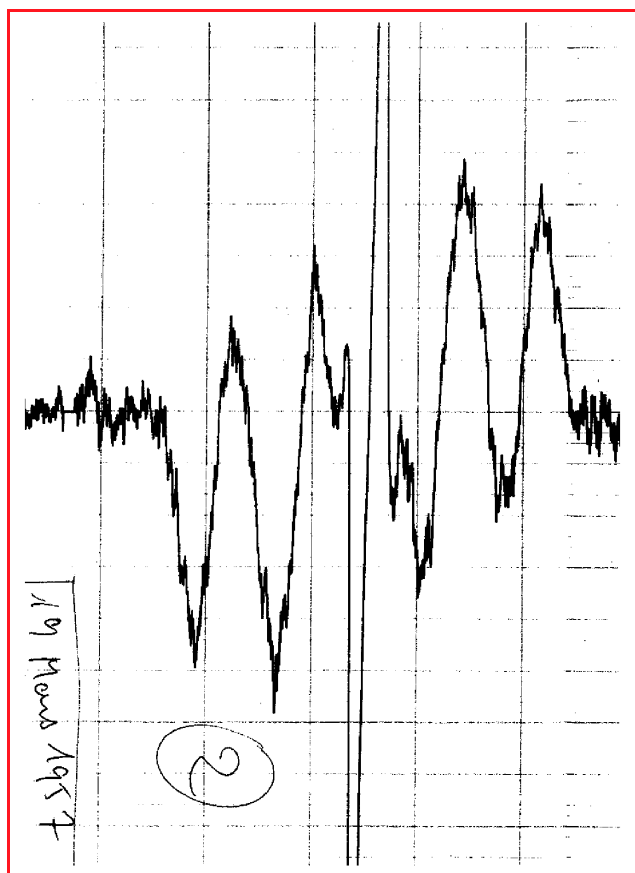


Figure 1 - Dérivée du signal d'absorption RMN d'un échantillon solide d'acide trichloroacétique obtenu à 8 MHz par irradiation par un petit champ de radiofréquence, balayage et modulation du champ principal et détection synchrone (méthode du « lock-in »). (Enregistrement de l'auteur, 1957).

l'existence pour les spins en interaction des solides d'un état de régime caractérisé par une ou plusieurs températures relatives aux interactions Zeeman, dipolaires, quadripolaires s'est avérée d'une extrême richesse, tant en développements théoriques qu'expérimentaux. Il s'agissait là d'études de thermodynamique statistique fondamentale sur des systèmes non triviaux, mais sur lesquels on avait plus de possibilités de manipulation que sur les systèmes macroscopiques habituels tels que la production de températures aussi bien positives que négatives. Même l'apparente violation de la température de spin, dans les expériences de « sandwich magique » (Rhim, Pines et Waugh, 1970), se reliait directement aux problèmes d'irréversibilité macroscopique ayant agité les milieux d'élaboration de la thermodynamique statistique à la fin du XIX^e siècle autour de Boltzmann, et prouvait qu'avec des spins on savait simuler expérimentalement un renversement du sens du temps, ce qui engendra un certain nombre d'applications fondamentales et pratiques. La combinaison de la théorie de la température de spin et de la polarisation dynamique a d'autre part permis de développer la physique de l'ordre magnétique nucléaire dans le référentiel tournant, à température positive et négative dans le domaine du micro kelvin, présentant beaucoup de nouveautés inconnues du magnétisme électronique, par une suite d'études longues et difficiles.

En chimie, les spectaculaires progrès conceptuels ont été rendus possibles par le développement des spectromètres

et l'apparition des premiers mais modestes ordinateurs. Ceux-ci ont conduit en particulier à l'abandon presque complet de la méthode en continu au bénéfice de la pratique des impulsions. Pour les spectromètres, des dates marquantes sont :

- 1961 : sortie du spectromètre A60 par la firme Varian, qui a connu une grande vogue et commencé à transformer la RMN en outil de chimie analytique important.
- 1964 : premier spectromètre (Varian) à aimant supraconducteur, à 200 MHz protons, bientôt poussé à 220 MHz.
- 1964 : expérience importante pour le développement immédiat, la première utilisation de la transformée de Fourier dans un liquide par Anderson et Ernst.
- 1972 : premier spectromètre (Bruker) entièrement dédié aux impulsions et à la transformée de Fourier.

Deux développements importants prennent place en chimie à partir de 1968. D'une part, le laboratoire de Ernst à Zurich développe la méthodologie des transformées de Fourier pour les molécules en solution. D'autre part, le laboratoire de Waugh au Massachusetts Institute of Technology (MIT) invente et développe la haute résolution dans les solides au moyen de séquences d'impulsions et élabore à cette occasion le concept de manipulation des hamiltoniens, en particulier pour la suppression des interactions dipolaires, tout en conservant les déplacements chimiques. Ces méthodes, de maniement délicat, seront supplantées en pratique par l'invention de la méthode d'observation directe de noyaux rares et peu sensibles, essentiellement ¹³C dans les composés organiques, après polarisation croisée avec les protons, puis par l'utilisation de la rotation à l'angle magique (MAS et CP-MAS), inventée quelques années auparavant par Andrew.

Le début des années 70 connaît deux innovations fondamentales. En 1971, Jeener présente modestement, à une École d'été, l'idée et la première réalisation de la spectroscopie à deux dimensions dans les liquides, par la méthode de la double transformée de Fourier, découverte restée confidentielle jusqu'à la sortie en 1974 du célèbre article de Aue, Bartholdi et Ernst, qui décrit toute une panoplie de concepts et méthodes pour cette spectroscopie à deux dimensions avec quelques illustrations expérimentales de validation et fonde réellement cette discipline de toute première importance. Dans un registre différent, Lauterbur et Mansfield découvrent indépendamment l'idée de l'imagerie RMN qui mûrira très vite par des expériences « *in vivo* » sur petits animaux et suscitera un vif intérêt auprès des milieux médicaux, tandis que le laboratoire de Richards à Oxford développe la spectroscopie « *in vivo* », essentiellement celle du phosphore 31 dans les muscles.

De 1976 à 1986

Cette période connaît un énorme développement, d'une part de spectromètres commerciaux de plus en plus élaborés, à des fréquences proton de plus en plus élevées pour augmenter la résolution spectrale et la sensibilité, et d'autre part d'ordinateurs de plus en plus puissants. Ces progrès technologiques rendent possible un développement spectaculaire des innovations de la décennie précédente.

En chimie et biochimie des liquides, élaboration de la plupart des méthodes utilisées dans la spectroscopie à deux dimensions pour les molécules, et surtout les grosses biomolécules en solution, par une panoplie de séquences donnant accès à la structure spatiale et à la dynamique de ces molécules. Dans cette période, ces développements sont pour la

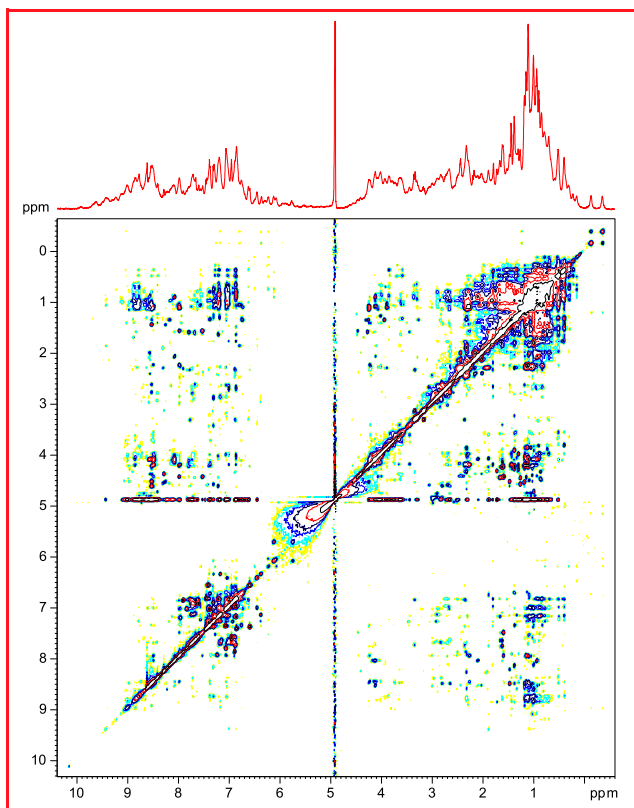


Figure 2 - Spectre des protons de la protéine HasA (178 résidus) à 500 MHz.

Haut : spectre normal à une dimension. Bas : spectre NOESY à deux dimensions.

L'étude des pics non diagonaux permet de mesurer les vitesses de relaxation croisée entre paires de protons dont on déduit la distance des protons correspondants. On en extrait la structure tridimensionnelle de la protéine. (Par courtoisie de H. Desvaux, CEA Saclay, 1993).

plus grande part l'œuvre des laboratoires de Ernst à Zurich et de Freeman à Oxford et Cambridge, avec tout de même des contributions notables d'autres laboratoires. La pratique de la RMN de ces molécules se répand aussi bien dans les laboratoires de recherche que dans ceux des industriels.

En chimie des solides, développement de la spectroscopie de haute résolution par la méthode MAS par l'utilisation de rotors de plus en plus performants et rapides. Cette pratique ne se limite plus aux seuls composés organiques et au noyau de ^{13}C , mais se généralise à tout un ensemble de systèmes et de noyaux.

En imagerie, le développement commercial de spectromètres à grand diamètre et d'ordinateurs puissants aboutit à une résolution spatiale submillimétrique et transforme l'IRM en outil pratique de diagnostic médical, adopté par un nombre croissant d'hôpitaux. La spectroscopie localisée « *in vivo* » reste limitée aux laboratoires médicaux de recherche mais connaît un développement continu, en particulier celle du phosphore 31 qui devient un outil de diagnostic des myopathies.

En physique, la RMN connaît encore des applications ponctuelles, mais la part du lion revient incontestablement à la chimie et à la médecine.

De 1986 à nos jours

La RMN devient en chimie un outil d'importance croissante. Elle connaît une multiplication de méthodes nouvelles, telles

que l'utilisation généralisée de gradients de champ ou la spectroscopie à trois, puis quatre dimensions. Ces développements sont souvent réalisés dans des laboratoires spécialisés, surtout intéressés par l'élaboration de méthodes, pour lesquels les systèmes chimiques ne sont souvent que des « plans d'épreuve » de validation de ces méthodes. Le succès même de cette entreprise la fait pénétrer bien au-delà, et les spectromètres de RMN, toujours plus puissants et travaillant à des fréquences de plus en plus élevées, deviennent un instrument quasi obligé des laboratoires dont l'intérêt porte essentiellement sur les composés chimiques eux-mêmes. Ceci est surtout net en biochimie où, par exemple, un nombre croissant de structures de protéines est déterminée par RMN multidimensionnelle, de même que leur dynamique locale. La RMN des solides connaît une révolution comparable.

Ces développements servent également pour de nombreuses applications en physique. Par exemple, ce sont les études de RMN qui ont apporté le plus d'informations sur la nature des couplages dans les supraconducteurs à haute température.

L'imagerie et la spectroscopie localisée connaissent d'importants progrès, tels que la micro-imagerie et l'IRM fonctionnelle, instrument unique pour l'étude physiologique du cerveau. Les usages de l'IRM se répandent au-delà de l'utilisation médicale dans un nombre croissant de domaines tels que les problèmes d'extraction du pétrole dans les roches poreuses. Mais c'est surtout en diagnostic médical que l'IRM introduit une véritable révolution. Les spectromètres d'IRM sont maintenant présents dans tous les hôpitaux de quelque importance, ses images sont réalisées de façon systématique dans presque tous les domaines de la médecine et s'en passer est devenu impensable.

La RMN a définitivement quitté le seul cénacle des spécialistes, ce qui a une conséquence importante. D'une part, les méthodes élaborées qui en font son intérêt nécessitent pour leur conception et leur compréhension une sophistication théorique extrêmement poussée. D'autre part, les utilisateurs de ces méthodes, essentiellement intéressés par les substances et leurs propriétés, ne possèdent pas en général la culture en physique nécessaire à cette compréhension. Elle conduit par nécessité à la spécialisation des « RMNistes » en concepteurs de méthodes et en utilisateurs de procédures précises au courant de leur mode d'emploi, parfois qualifiées de « recettes ». La dichotomie n'est jamais absolue. Les utilisateurs doivent avoir quelque idée de ce qui se passe en dessous des recettes, et les constructeurs de méthodes bénéficient de l'intérêt des utilisateurs pour les motiver et les aiguiller, et ne pas voir leur activité réduite à un jeu stérile. Cette situation est loin d'être unique en science, par exemple dans la physique des basses températures. Pour la RMN, qui est et demeure une discipline très élaborée et complexe, les deux espèces de chercheurs doivent par nécessité cohabiter et collaborer pour valoriser mutuellement leurs travaux.



Maurice Goldman

est conseiller scientifique au CEA*, membre correspondant de l'Académie des Sciences.

* Service de physique de l'état condensé (SPEC), Centre d'Études de Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex.
Courriel : m.goldman@wanadoo.fr