



**Titre:** Étude des paramètres IRM comme biomarqueurs de la scoliose  
Title: idiopathique de l'adolescence

**Auteur:** Maxime Huber  
Author:

**Date:** 2014

**Type:** Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

**Référence:** Huber, M. (2014). Étude des paramètres IRM comme biomarqueurs de la scoliose  
Citation: idiopathique de l'adolescence [Master's thesis, École Polytechnique de Montréal].  
PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/1564/>

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

**URL de PolyPublie:** <https://publications.polymtl.ca/1564/>  
PolyPublie URL:

**Directeurs de  
recherche:** Delphine Périé-Curnier  
Advisors:

**Programme:** Génie biomédical  
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDE DES PARAMÈTRES IRM COMME BIOMARQUEURS DE LA  
SCOLIOSE IDIOPATHIQUE DE L'ADOLESCENCE

MAXIME HUBER

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

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

OCTOBRE 2014

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

ÉTUDE DES PARAMÈTRES IRM COMME BIOMARQUEURS DE LA SCOLIOSE  
IDIOPATHIQUE DE L'ADOLESCENCE

présenté par : HUBER Maxime

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

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

M. LEBLOND Frédéric, Ph.D., président

Mme PÉRIÉ-CURNIER Delphine, Doctorat, membre et directrice de recherche

M. PETIT Yvan, Ph.D., membre

## DÉDICACE

*« Ce qui se conçoit bien s'énonce clairement »*

Nicolas Boileau

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens tout d'abord à remercier Dre. Delphine Périé-Curnier, directrice de recherche, pour l'écoute dont elle a toujours fait preuve, pour son soutien et pour ses conseils avisés tout au long de cette maîtrise.

Un grand merci également au Dr. Guillaume Gilbert pour le temps qu'il a consacré à l'ajustement des séquences IRM, à la correction des images et pour sa disponibilité dont il a fait preuve afin de répondre à mes questions.

Je souhaite remercier les membres du jury, Dr. Frédéric Leblond et Dr. Yvan Petit, d'avoir accepté et pris le temps d'évaluer le travail réalisé dans le cadre de ce projet.

Merci aux infirmières de recherche Isabelle Turgeon et Soraya Barchi qui se sont occupées du recrutement des patients.

Enfin, je remercie mes collègues du labo, mes amis et ma famille qui m'ont soutenu tout au long de cette maîtrise.

## RÉSUMÉ

La progression de la scoliose idiopathique chez l'adolescent connaît une période d'accélération au moment de la croissance osseuse, cette dernière s'accompagnant d'un chargement asymétrique sur les éléments de la colonne vertébrale à savoir les vertèbres et les disques intervertébraux. Si la scoliose et son évolution sont étudiées depuis maintenant plus d'un siècle, une question reste en suspens : pourquoi la scoliose progresse-t-elle chez certains enfants alors que pour d'autres, la scoliose stoppe sa progression voire se corrige elle-même ?

L'étude des disques intervertébraux par l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique semble être une voie prometteuse. En effet, l'IRM présente l'avantage d'être non invasive et les paramètres IRM qui en résultent sont sensibles aux changements des propriétés mécaniques et biochimiques internes aux disques intervertébraux. Nous supposons que les paramètres IRM sont des biomarqueurs de la scoliose idiopathique de l'adolescence. Nos objectifs spécifiques sont la mesure *in vivo* des paramètres IRM d'enfants porteurs d'une scoliose idiopathique de l'adolescence et l'étude de ces paramètres IRM comme biomarqueurs de la scoliose et de sa sévérité.

Pour ce faire, 11 patients porteurs d'une scoliose idiopathique de l'adolescence qui ont donné leur consentement ont été inclus dans notre protocole d'IRM multiparamétrique accepté par le comité d'éthique de notre institution. Il s'agissait de 2 garçons et 9 filles, 1 patient avait un grade de Risser de 0, 7 avaient un grade de Risser de 4 et 3 en avaient un de 5, 6 patients avaient un angle de Cobb inférieur à 30° et 5 en avaient un supérieur à 40. Toutes les acquisitions sont réalisées sur un IRM 3T Whole-body Philips Achieva X-Series. Les acquisitions des coupes sagittales pondérées selon T1ρ, T2, MTR et la diffusion sont réalisées en 45 minutes. Les cartographies de T1ρ, T2, MTR, FA et MD sont estimées, une pour chaque disque. Les analyses statistiques ont été effectuées sur les moyennes d'une zone d'intérêt circulaire de 4 mm de diamètre au centre du nucleus pulposus. Le nucleus est choisi puisqu'il est la partie où la dégénération est la plus visible.

Pour chaque patient, deux zones sont définies : la zone apicale se situant entre les vertèbres limites de la scoliose et la zone contrôle qui contient les disques en dehors de la

courbure. Des ANOVAs sont réalisées en fonction des grades de Risser, de la zone d'appartenance des disques, des angles de Cobb et des grades de Pfirmann. De plus, des classifications ascendantes hiérarchiques sont réalisées afin d'étudier la répartition des disques selon leur place dans la colonne vertébrale et selon l'angle de Cobb.

Les valeurs des paramètres IRM obtenues sont du même ordre de grandeur que celles de la littérature ce qui valide nos acquisitions. L'analyse des grades de Pfirmann montre que les disques intervertébraux dans la zone apicale sont plus dégénérés que les disques dans la zone contrôle. Les paramètres T1 $\rho$ , T2 et FA vont dans le même sens. Les chargements asymétriques dus à la scoliose entraînent une dégénérescence accélérée des disques. MTR, T2 et T1 $\rho$  sont reliés à la gravité de la scoliose mesurée par l'angle de Cobb. Une plus grande cohorte confirmerait ce résultat. Les classifications ascendantes hiérarchiques démontrent la capacité à différencier la gravité de la scoliose à partir des 5 paramètres IRM définis. En revanche, la classification selon la position des disques ne donne pas de résultats probants.

Cette étude est l'une des premières acquisitions IRM multiparamétrique *in vivo* de patients avec une scoliose idiopathique de l'adolescence. Nous avons mesuré les cinq paramètres IRM définis à savoir T2, T1 $\rho$ , MTR, FA et MD et établi que ces mêmes paramètres étaient tous des biomarqueurs de la scoliose idiopathique de l'adolescence et de sa sévérité. Cependant, certaines limites ont pu être identifiées à savoir le faible nombre de participants et plus précisément de participants en début de croissance, certaines séquences d'IRM qui doivent être améliorés comme celle du paramètre T1 $\rho$ , une faible puissance de certains tests statistiques et enfin, un manque de traitement des images pondérées en diffusion.

Les cinq paramètres IRM sont de sérieux candidats pour être à l'origine d'un nouvel outil de diagnostic qui permettra la mise en place de traitements adaptés pour chaque patient et pour apporter une meilleure compréhension de la dégénération des disques lombaires dans la scoliose idiopathique de l'adolescence.

## ABSTRACT

During skeletal growth, scoliosis progression is accelerated which implies asymmetrical loads on vertebrae and intervertebral discs. If scoliosis and its evolution have been studied for more than a century, a question stays unresolved: why does scoliosis progress in some people but either does not progress or spontaneously corrects itself in others?

The study of intervertebral discs via multi-parametric MRI seems to be an encouraging approach. Indeed, MRI is non invasive and MRI parameters are sensitive to changes of mechanical and biochemical properties of intervertebral discs. We hypothesize MRI parameters are biomarkers of adolescent idiopathic scoliosis. Our specific objectives are to measure *in vivo* MRI parameters of young people with adolescent idiopathic scoliosis (AIS) and to study these MRI parameters as biomarkers of the scoliosis and its severity.

Eleven patients with AIS who gave their informed consent were included in our multiparametric MRI protocol accepted by the ethic committee of our institution. The group was made up of 2 boys and 9 girls, 1 patient had a Risser grade of 0, 7 had a Risser grade of 4 and 3 had a Risser grade of 5, 6 patients had a Cobb angle less than 30° and 5 had one more than 40°. All the acquisitions were realized on a 3T MRI Whole-body Philips Achieva X-Series. The acquisitions of sagittal plans weighted according to T1 $\rho$ , T2, MTR and diffusion were performed in 45 minutes. Mappings of T1 $\rho$ , T2, MTR, FA and MD were estimated. A region of interest of 4-mm-diameter circle located at the center of the intervertebral disc was chosen for each disc. Statistical analyses were made with means of these regions of interest. The nucleus was segmented because it is the part of the disc where the degeneration is the most visible.

For each patient, 2 areas were defined: the apical zone between end vertebrae and the control zone that was composed of discs outside the scoliotic curve. ANOVAs were performed according to the Risser grades, apical or control zone, Cobb angles and Pfirrmann grades. Moreover, agglomerative hierarchical clustering was proposed to study the classification of discs according to their localization in the spine (apical zone versus control zone) and according to the Cobb angle (low Cobb angle vs. High Cobb angle).

The values of MRI parameters we measured were the same range of order as the one presented in the literature, which validates our acquisitions. The Pfirrmann grades analyse showed that intervertebral discs in the apical zone were more degenerated than the ones in the control zone. T1 $\rho$ , T2 and FA had the same trend. Asymmetrical loads caused by scoliosis lead to an accelerated degeneration of discs. MTR, T2 and T1 $\rho$  were linked to the scoliosis severity defined by the Cobb angle. A larger cohort would confirm this trend. Ascendant hierarchical clustering showed the ability to differentiate the scoliosis severity using our 5 MRI parameters. On the other hand, the clustering according the disc position seems to be random.

This study is one of the first multiparametric MRI acquisitions *in vivo* of patients with AIS. We measured 5 MRI parameters (T2, T1 $\rho$ , MTR, FA, MD) and established these parameters were biomarkers of the AIS and its severity. However, some limits can be identified like the weak number of participants and more precisely the weak number of participants at the beginning of their growth, some MRI sequences can be improved, a weak power of statistical test, and at least a lack of correction of diffusion images.

The five MRI parameters are serious candidates in order to be at the root of a new diagnostic tool that will enable the setting up of adapted treatment for each patient and to provide a better comprehension of lumbar disc degeneration in the adolescent idiopathic scoliosis.

## TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE .....	III
REMERCIEMENTS .....	IV
RÉSUMÉ .....	V
ABSTRACT .....	VII
TABLE DES MATIÈRES .....	IX
LISTE DES TABLEAUX .....	XI
LISTE DES FIGURES .....	XII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	XIV
CHAPITRE 1 INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE .....	3
2.1 La scoliose idiopathique de l'adolescence .....	3
2.1.1 Anatomie de la colonne vertébrale .....	3
2.1.2 La scoliose idiopathique de l'adolescence .....	4
2.1.3 Le Diagnostic .....	6
2.1.4 Le traitement .....	6
2.2 Les disques intervertébraux .....	9
2.2.1 Anatomie .....	9
2.2.2 La dégénérescence des disques intervertébraux .....	11
2.3 Observation des disques intervertébraux par l'IRM multiparamétrique .....	15
2.3.1 Principe général de l'IRM .....	15
2.3.2 L'IRM multiparamétrique .....	17
1.3.3 Liens entre les paramètres IRM multiparamétriques, les composants biologiques et les propriétés mécaniques .....	20

CHAPITRE 3	OBJECTIFS.....	22
3.1	Résumé de la problématique de recherche.....	22
3.2	Hypothèse de recherche .....	22
3.3	Objectifs de recherche.....	22
CHAPITRE 4	ÉTUDE DES PARAMÈTRES IRM COMME BIOMARQUEURS DE LA SÉVÉRITÉ DE LA SCOLIOSE IDIOPATHIQUE DE L'ADOLESCENCE .....	23
4.1	Présentation de l'article.....	23
4.2	Article : MRI parameters as biomarkers of adolescent idiopathic scoliosis severity .....	23
4.2.1	Abstract .....	25
4.2.2	Introduction.....	26
4.2.3	Materials and Methods.....	27
4.2.4	Results.....	31
4.2.5	Discussion .....	32
4.2.6	Conclusion .....	34
4.2.7	References.....	35
4.2.8	Figures and tables .....	37
CHAPITRE 5	DISCUSSION GÉNÉRALE .....	42
5.1	Bilan des résultats .....	42
5.2	Limites .....	42
5.3	Images de diffusion et correction des artéfacts.....	43
5.4	Liens entre paramètres IRM et propriétés mécaniques.....	44
CONCLUSION.....		46
BIBLIOGRAPHIE.....		47

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2-1: schéma d'approche pratique pour l'établissement d'un traitement (Negrini et al., 2012). ObsI signifie observation tous les I mois, PSE : Exercices physiothérapeutiques, NTRB : port d'un corset rigide la nuit (8-12 heures), SIR : réadaptation en milieu hospitalier, SB : corset souple, PTRB : port d'un corset rigide de 12 à 20 heures par jour, FTRB : port d'un corset rigide de 20 à 24h par jour et Su : la chirurgie. ....	8
Table 4-1 : Table 1: Mean MRI parameters and Pfirrmann grades (P) for each group defined. For the literature data, T2 and FA come from <i>in vivo</i> human IVDs while T1ρ and MD come from cadaveric human IVDs. MT data from literature are not presented as different pulse parameters (length, frequency, B1) were used.....	40
Table 4-2 : Table 2: p-values of ANOVAs according to Risser grade .....	41

## LISTE DES FIGURES

Figure 2-1 : Colonne vertébrale (Adaptée du Gray's Anatomy). .....	4
Figure 2-2 : Illustration de la mesure de l'angle de Cobb sur la radiographie d'un patient atteint d'une scoliose prise à l'hôpital Saint Justine. ....	5
Figure 2-3: Anatomie du disque intervertébral. L'annulus se décompose en deux parties : la partie la plus externe est l'annulus externe, l'annulus interne se situant entre le nucleus et l'annulus externe (Adapté de en.wikipedia.org). ....	9
Figure 2-4: Illustration de la dégénération des disques intervertébraux. Le grade de dégénérescence augmente de A, grade I à E, grade V (Pfirrmann et al., 2001). ....	13
Figure 2-5: Algorithme de classification du grade de Pfirrmann (Pfirrmann et al., 2001). ....	14
Figure 2-6 : Séquence IRM Spin-echo (adapté de en.wikipedia.org). ....	16
Figure 2-7 : séquence d'acquisition du paramètre T1ρ, pré-encodage suivi d'une réception du signal en spirale en partant du centre (Blumenkrantz et al., 2010). ....	18
Figure 4-1 : Figure 1: Weighted images for T2 ((a) TE = 12ms, (b) TE = 60ms and (c) TE = 120ms), T1ρ ((d) TSL = 1ms, (e) TSL = 30ms and (f) TSL = 60ms), DTI ((g) b-value = 0 s/mm <sup>2</sup> with no directional gradient applied, (h) b-value = 500 s/mm <sup>2</sup> with directional gradient applied (-0.11, -0.71, -0.70) and (i) b-value = 500 s/mm <sup>2</sup> with directional gradient applied (-0.67, -0.54, -0.50) and MTR ((j) without off-resonance frequency and (k) with the off-resonance frequency of 6000 Hz). ....	37
Figure 4-2 : Figure 2: T2 (a), T1ρ (b), MTR (c), MD (d) and FA (e) maps within the center of the disc in the sagittal plane. ....	38
Figure 4-3 : Figure 3: Dendograms obtained for (a) T1ρ, T2 and MTR within the apical zone as a function of the Cobb angles presented on the x-axis; (b) T1ρ, T2, MTR, MD and FA within the apical zone as a function of the Cobb angles presented on the x-axis; (c) T1ρ, T2 and MTR within the control zone as a function of the Cobb angles presented on the x-axis; (d) T1ρ, T2, MTR, MD and FA within the control zone as a function of the Cobb angles	

presented on the x-axis; (e) T1 $\rho$ , T2, and MTR, as a function of the position of discs in the spine: 1 for apical discs and 2 for control discs, presented on the x-axis; (f) T1 $\rho$ , T2, MTR, MD and FA as a function of the position of discs in the spine. .... 39

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AIS	Scoliose idiopathique de l'adolescence
AF	Annulus fibrosus
DTI	Diffusion tensor imaging
FA	Facteur d'anisotropie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MD	Diffusion moyenne
MRI	Magnetic Resonance imaging
MTR	Ratio du transfert d'aimantation
NP	Nucleus pulposus
T1ρ	Temps de relaxation de blocage de spin
T2	Temps de relaxation transversale
TE	Temps d'écho
TR	Temps de répétition

## CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Trois pour cent des adolescents sont touchés par la scoliose idiopathique de l'adolescence. Cette maladie consiste en une déformation 3D de la colonne vertébrale dont l'origine est inconnue. Les patients étant en pleine croissance osseuse, les vertèbres se développent. Celles présentes dans la scoliose se développent de façon asymétrique du fait de la courbure présente, ce qui accentue les déformations et réduit les chances d'un retour à une colonne vertébrale sans courbure. Au final, une déformation trop importante de la colonne implique un réel handicap au quotidien.

Afin de limiter et d'arrêter la progression de la scoliose voire même de la corriger entièrement, les chirurgiens orthopédistes mettent en place un suivi régulier des patients et divers traitements. Cela peut aller de simples exercices physiques jusqu'à l'opération chirurgicale en passant par le port d'un corset. Le choix du traitement à appliquer se fait selon trois critères : l'avancée de la croissance, l'angle de la courbure et la vitesse de progression.

Aujourd'hui, les spécialistes sont dans l'incapacité de comprendre pourquoi chez certains patients, la progression de la scoliose ralentit voire s'arrête tandis que chez d'autres elle continue de progresser rapidement. En effet, les seules radiographies 2D faites en routine clinique ne permettent pas d'accéder à de telles informations. Ce constat démontre toute la limite du diagnostic de la scoliose, qui ne permet pas de maîtriser totalement la prise de décision quant au bon traitement. Fournir aux chirurgiens de nouveaux outils de diagnostics qui permettraient de connaître l'évolution de la scoliose d'un patient semble être la solution pour adapter au mieux les traitements. Notre recherche qui se limite à la pathologie et sa sévérité s'inscrit dans cette problématique à long terme.

De multiples recherches se sont orientées vers d'autres types d'imagerie qui pourraient donner des informations complémentaires aux radiographies. L'imagerie par résonance magnétique est une des voies étudiées pour l'acquisition de telles données. Elle présente les avantages d'être non invasive et d'imager tous les tissus du corps humain, vertèbre et disque intervertébral y compris.

Les disques intervertébraux séparent les vertèbres et voient leurs propriétés mécaniques et biochimiques changer lorsqu'ils subissent des contraintes trop éloignées des conditions physiologiques normales. Ces conditions particulières se retrouvent chez les patients ayant une scoliose.

S'il est d'ores et déjà établi que les paramètres IRM varient en fonction de ces conditions particulières, l'évolution de ces paramètres IRM n'a jamais été étudiée *in vivo* dans le cadre de patients scoliotiques. Nous émettons l'hypothèse que les paramètres IRM sont des biomarqueurs de la scoliose idiopathique de l'adolescence.

Ce mémoire rend compte des méthodes mises en œuvre et des résultats obtenus quant à la possibilité d'étudier la scoliose idiopathique de l'adolescence et sa sévérité à partir de l'IRM multiparamétrique. La première partie permet d'introduire le sujet auprès du lecteur. Le bilan des connaissances nécessaires à la compréhension du sujet à savoir l'anatomie de la colonne vertébrale, les méthodes de prise en charge de la scoliose idiopathique de l'adolescence, le phénomène de dégénérescence des disques intervertébraux, l'obtention des cartographies d'IRM multiparamétrique et leur exploitation est présenté en partie 2 dans la revue de la littérature. En partie 3, les objectifs du projet sont présentés. L'article soumis à la revue scientifique *Journal of Resonance Magnetic Imaging* est présenté en partie 4. La méthodologie mise en place pour atteindre nos objectifs spécifiques y est présentée ainsi que les résultats et une discussion sur ces derniers. La partie 5 correspond à la discussion générale du mémoire, les éléments importants de la discussion de l'article y sont repris et certaines limites y sont développées. La partie 6 est la dernière partie du mémoire, la conclusion et les perspectives quant à la suite du projet sont présentées.

## CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

Au cours de ce premier chapitre, nous allons faire le point sur les articles scientifiques qui sont à la base de cette maîtrise. Nous traiterons dans une première partie de la scoliose idiopathique de l'adolescence. L'étude des disques intervertébraux sera l'objet de la seconde partie. La dernière partie concernera l'IRM multiparamétrique.

### 2.1 La scoliose idiopathique de l'adolescence

La colonne vertébrale est un élément important du squelette osseux. Elle a quatre fonctions principales : supporter le dos et la tête, transmettre le poids du corps aux membres inférieurs, protéger la moelle épinière et assurer la flexibilité du tronc (Drake, Vogl, & Mitchell, 2009; Marieb, Lachaine, & Moussakova, 2005).

#### 2.1.1 Anatomie de la colonne vertébrale

Le composant principal de la colonne vertébrale est la vertèbre. Le rachis en présente 33 (du haut vers le bas de la colonne) :

- 7 vertèbres cervicales (C1 à C7). Cette zone cervicale présente une lordose, c'est-à-dire que le creux de la courbe est tourné vers la face postérieure du corps.
- 12 vertèbres thoraciques (T1 à T12). Cette zone thoracique présente une cyphose, c'est-à-dire que le creux de la courbe est tourné vers la face antérieure du corps. Elle garantit la protection des poumons et du cœur de par le rattachement des côtes à cette dernière.
- 5 vertèbres lombaires (L1 à L5). La zone lombaire présente une lordose. Elle est la partie la plus mobile de la colonne ce qui permet d'assurer la flexibilité et l'extension du tronc.
- 5 vertèbres fusionnées forment le sacrum et 4 fusionnées également forment le coccyx. Une cyphose est présente dans cette zone.

La colonne se décompose en une partie mobile (cervicale-thoracique-lombaire) et une partie fixe implantée dans le bassin (sacrum-coccyx). Si nous considérons la partie mobile, les vertèbres sont séparées par des disques intervertébraux. Plus nous descendons vers le bas de la colonne et plus le poids du corps à supporter est important. Les forces s'appliquant sur les vertèbres et les disques intervertébraux augmentent, ce qui a pour conséquence d'augmenter leur taille et leur

volume (Drake et al., 2009; Marieb et al., 2005). Une illustration de la colonne est donnée en figure 2-1.

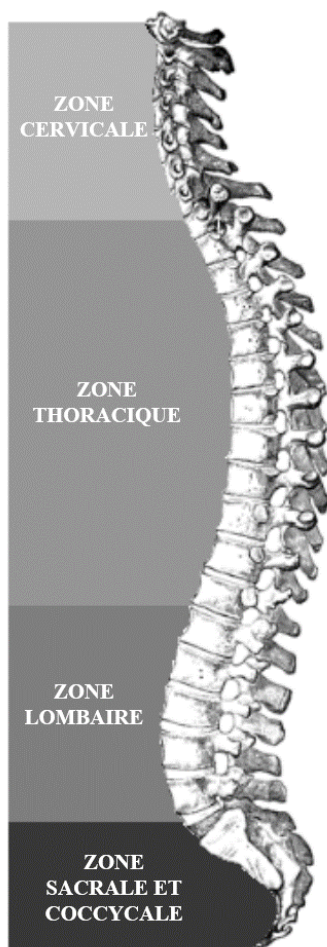


Figure 2-1 : Colonne vertébrale (Adaptée du Gray's Anatomy).

### 2.1.2 La scoliose idiopathique de l'adolescence

De façon générale, la scoliose est une déformation 3D de la colonne vertébrale. Il peut s'agir à la fois d'une courbure de la colonne dans le plan frontal, d'une accentuation des courbes naturelles de la colonne (lordose ou cyphose) et d'une rotation des vertèbres dans le plan axial. L'outil le plus répandu pour la caractériser et pour son suivi dans le temps est l'angle de Cobb. Dans le plan frontal, la courbure est délimitée par une vertèbre limite supérieure et une vertèbre limite inférieure. Elle présente son sommet à la vertèbre apicale. C'est alors par la prise d'une radiographie du torse du patient en position debout qu'il est possible de mesurer l'angle de Cobb à partir des vertèbres limites (Figure 2-2) (Asher & Burton, 2006).

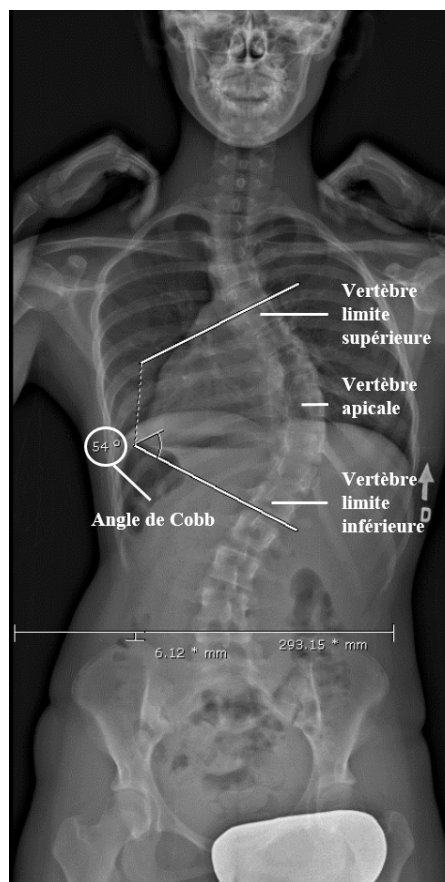


Figure 2-2 : Illustration de la mesure de l'angle de Cobb sur la radiographie d'un patient atteint d'une scoliose prise à l'hôpital Saint Justine.

Il existe différents types de scoliose : congénitale, syndromique et idiopathique. Cette dernière est la plus répandue à hauteur de 80% des diagnostics. La scoliose idiopathique regroupe toutes les scolioses pour lesquelles il n'est pas possible de trouver la cause de la déformation. Suivant l'âge d'apparition de la scoliose idiopathique, elle peut être dite infantile, juvénile ou adolescente. Cette dernière représente notre sujet d'intérêt puisque les enfants étant en pleine croissance, c'est à cette période que la déformation de la colonne vertébrale est la plus susceptible d'évoluer rapidement.

La prévalence de la scoliose idiopathique chez les adolescents est de 3% pour un angle de Cobb supérieur à 10°. Elle dépend de l'importance de la courbure et du sexe : si pour des courbures faibles (moins de 20°), il n'y a pas de différence fille/garçon, pour des angles supérieurs à 20°, le ratio est de 5 filles touchées pour un garçon (Negrini et al., 2012).

### 2.1.3 Le Diagnostic

Selon la société de recherche sur la scoliose (SRS), son diagnostic peut être posé dès lors que l'angle de Cobb excède  $10^\circ$  et qu'une rotation des vertèbres est avérée. Ce diagnostic est donc réalisé à partir de radiographies frontales et latérales en position debout.

Afin de choisir le bon traitement pour le bon patient, une classification en 3 points fut établie par la société scientifique internationale sur la scoliose orthopédique et les traitements de rééducation (SOSORT). Ce rapport fut réalisé pour les professionnels du domaine et les patients afin qu'ils aient en leur possession une revue des avancées dans le traitement de la scoliose idiopathique.

Le premier aspect est l'âge que possède l'enfant. Plus le patient est jeune et plus il aura de chance de développer une courbure importante.

Le second point est l'angle de Cobb:

- en dessous de  $10^\circ$ , le diagnostic de la scoliose n'est pas établi
- entre  $10$  et  $30^\circ$ , la scoliose est jugée faible, sa progression est à surveiller
- entre  $30$  et  $50^\circ$ , le risque de progression à l'âge adulte augmente ainsi que l'impact sur la santé et la qualité de vie
- au-delà de  $50^\circ$ , la scoliose progressera à l'âge adulte et influera sur la santé et la qualité de vie des patients.

Le troisième élément à considérer est le type de scoliose qui est défini suivant la position de l'apex dans la colonne vertébrale. La scoliose peut donc être dite : thoracique, thoraco-lombaire, lombaire et double (thoracique et lombaire) (Asher & Burton, 2006; Negrini et al., 2012).

### 2.1.4 Le traitement

Le traitement de la scoliose idiopathique a trois objectifs :

- stopper la progression de la scoliose voire réduire la courbure
- limiter la dégradation de la santé du patient et sa qualité de vie
- améliorer la posture du patient pour un aspect plus esthétique.

Pour atteindre ces objectifs, les spécialistes ont plusieurs outils à leur disposition : un suivi du patient qui peut être mensuel ou annuel, la prescription d'exercices spécifiques physiothérapeutiques, le port d'un corset de 8 à 24h par jour et la chirurgie. Dans ce dernier cas,

grâce à la mise en place de vis et de tiges, la colonne peut être redressée. La fusion de vertèbres est également une possibilité. De plus, l'imagerie par résonance magnétique est utilisée dans le but d'acquérir des données préopératoires.

Afin de choisir la bonne approche thérapeutique, des schémas d'approches pratiques ont été développés afin de conseiller les spécialistes (Tableau 2-1). Suivant l'angle de Cobb et l'avancée de la croissance du patient (grade de Risser), le médecin possède une fenêtre de suivi et d'intensité du traitement à appliquer. De par son expérience et de par la préférence du patient s'il en a une, il peut choisir le traitement le plus approprié. Ce tableau 2-1 est issu de données cliniques et relate les retours sur expérience des différents traitements. Ceci permet d'actualiser les connaissances du spécialiste et de le guider dans sa décision (Negrini et al., 2012).

La prise en charge des patients et le choix du traitement évoluent en fonction du succès et de l'échec des traitements appliqués. Si pour certains patients, les traitements préconisés stabilisent voire corrigent la courbure, pour d'autres, elle s'accroît et contraint le patient à subir une opération après plusieurs années de traitement dans le but de corriger la scoliose.

L'évolution de la scoliose présente toujours aujourd'hui une part d'inconnue, les traitements appliqués se font plus par réaction à une évolution plutôt que par action pour prévenir cette évolution. En effet, les chirurgiens orthopédistes ne disposent pas des outils nécessaires à la caractérisation de la scoliose quant à son évolution.

Tableau 2-1: schéma d'approche pratique pour l'établissement d'un traitement (Negrini et al., 2012). ObsI signifie observation tous les I mois, PSE : Exercices physiothérapeutiques, NTRB : port d'un corset rigide la nuit (8-12 heures), SIR : réadaptation en milieu hospitalier, SB : corset souple, PTRB : port d'un corset rigide de 12 à 20 heures par jour, FTRB : port d'un corset rigide de 20 à 24h par jour et Su : la chirurgie.

		Cobb degrees	0-10 + hump	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	Over 50
<b>Infantile</b>		<i>Min</i>	Ob6	Ob6	Ob3	SSB	SSB	SSB	SSB	SSB	PTRB	FTRB
		<i>Max</i>	Ob3	Ob3	PTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	Su	Su
<b>Juvenile</b>		<i>Min</i>	Ob3	Ob3	Ob3	SSB	SSB	SSB	PTRB	PTRB	PTRB	FTRB
		<i>Max</i>	PSE	PSE	PTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	Su	Su
<b>Adolescent</b>	<i>Risser 0</i>	<i>Min</i>	Ob6	Ob6	Ob3	PSE	PSE	SSB	PTRB	PTRB	PTRB	FTRB
		<i>Max</i>	Ob3	PSE	PTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	Su	Su
	<i>Risser 1</i>	<i>Min</i>	Ob6	Ob6	Ob3	PSE	PSE	SSB	PTRB	PTRB	PTRB	FTRB
		<i>Max</i>	Ob3	PSE	PTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	Su	Su
	<i>Risser 2</i>	<i>Min</i>	Ob8	Ob6	Ob3	PSE	PSE	SSB	SSB	SSB	SSB	FTRB
		<i>Max</i>	Ob6	PSE	PTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	Su	Su
	<i>Risser 3</i>	<i>Min</i>	Ob12	Ob6	Ob6	Ob6	PSE	SSB	SSB	SSB	SSB	FTRB
		<i>Max</i>	Ob6	PSE	PTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	Su	Su
	<i>Risser 4</i>	<i>Min</i>	No	Ob6	Ob6	Ob6	Ob6	Ob6	Ob6	Ob6	SSB	FTRB
		<i>Max</i>	Ob12	PSE	PTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	Su	Su
	<i>Risser 4-5</i>	<i>Min</i>	No	Ob6	Ob6	Ob6	Ob6	Ob6	Ob6	Ob6	SSB	FTRB
		<i>Max</i>	Ob12	PSE	PTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	FTRB	Su	Su
<b>Adult</b>	<i>No pain</i>	<i>Min</i>	No	No	No	No	No	No	No	No	Ob12	Ob12
		<i>Max</i>	Ob12	Ob12	Ob12	Ob12	Ob12	Ob12	Ob12	Ob12	Ob6	Ob6
	<i>Chronic Pain</i>	<i>Min</i>	No	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE
		<i>Max</i>	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	Su	Su	Su	Su	Su
<b>Elderly</b>	<i>No pain</i>	<i>Min</i>	No	No	No	No	No	No	No	No	Ob12	Ob12
		<i>Max</i>	Ob12	Ob12	Ob12	Ob12	Ob12	Ob12	Ob12	Ob12	Ob6	Ob6
	<i>Chronic Pain</i>	<i>Min</i>	No	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE
		<i>Max</i>	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	Su	Su
	<i>Decompensation</i>	<i>Min</i>	No	No	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE	PSE
		<i>Max</i>	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	PTRB	Su	Su

Pour déterminer l'évolution de la scoliose, il faut être capable à un instant t donné de connaître les changements internes dans la colonne vertébrale. Comme nous l'avons dit précédemment, la colonne vertébrale se compose principalement de vertèbres et de disques intervertébraux. Ces derniers présentent l'avantage d'être des tissus mous qui voient leurs propriétés biologiques et mécaniques évoluer en fonction de leur environnement (MacLean et al., 2003; Ohshima et al., 1989). C'est à partir de ces variations que l'on pourrait obtenir des marqueurs internes à la colonne vertébrale et qui pourraient nous renseigner sur l'évolution de la courbure des patients scoliotiques.

## 2.2 Les disques intervertébraux

### 2.2.1 Anatomie

Les rôles des disques intervertébraux sont d'absorber les chargements (résister en pression et en tension) et de permettre le mouvement de la colonne vertébrale (flexibilité).

Le disque intervertébral se compose d'un noyau pulpeux (ou nucleus pulposus, NP) entouré d'un anneau fibreux (ou annulus fibrosus, AF) et de plaques cartilagineuses (CEP) qui séparent le disque intervertébral des vertèbres (Figure 2-3).

Les propriétés mécaniques des disques précédemment citées sont garanties par la composition biologique des disques intervertébraux (Adams & Roughley, 2006; Shapiro & Risbud, 2014).

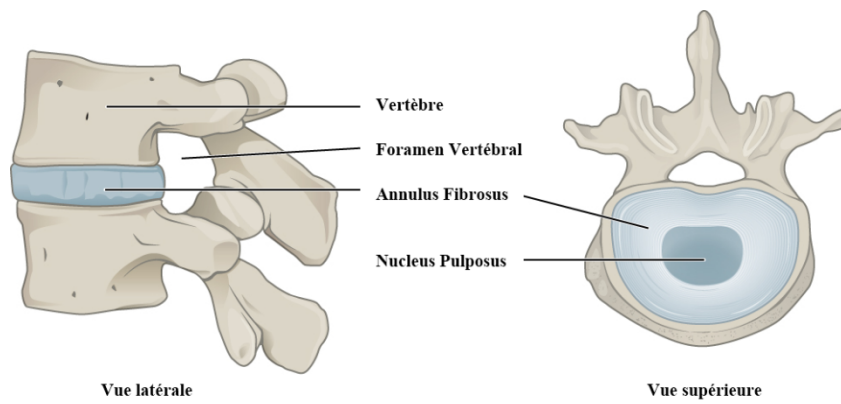


Figure 2-3: Anatomie du disque intervertébral. L'annulus se décompose en deux parties : la partie la plus externe est l'annulus externe, l'annulus interne se situant entre le nucleus et l'annulus externe (Adapté de en.wikipedia.org).

#### Le nucleus pulposus

Le nucleus se compose principalement de protéoglycanes, de collagène de type II et d'eau. Les protéoglycanes sont en majorité des aggrecans, composées de beaucoup de glycoaminoglycanes qui sont des anions. Cette charge négative exerce un effet attracteur sur les molécules d'eau. La forte concentration en protéoglycanes (50% du poids sec) fait que le noyau est composé à 90% d'eau. Cette forte concentration en eau induit une pression osmotique dans le disque qui permet de résister à la compression au sein de la colonne. Ces protéoglycanes forment avec le collagène de type II une matrice extracellulaire.

Les cellules présentes dans le noyau ont des caractéristiques communes avec les chondrocytes du cartilage articulaire. Elles vont sécréter des protéoglycanes, du collagène de type II et d'autres protéines en réponse à la pression hydrostatique.

### L'annulus fibrosus

L'annulus externe est formé de lamelles de fibres de collagène orientées à plus ou moins 30° selon la couche par rapport à l'axe cranio-caudal. Les cellules présentes ressemblent aux fibroblastes et sécrètent du collagène de type I en réponse à la déformation. Du point de vue mécanique, la couche externe de l'annulus est proche du ligament et du tendon c'est-à-dire qu'il a une haute résistance en tension.

L'annulus interne est une zone tampon entre le nucleus et l'annulus externe. On assiste donc à une transition progressive des éléments chimiques radialement. Les protéoglycanes, très présents dans le noyau, diminuent progressivement pour être présents en petite quantité dans l'annulus externe. À l'inverse, le collagène de type I très fortement présent dans l'anneau extérieur du disque est peu à peu remplacé par du collagène de type II pour ne plus apparaître dans le nucleus (Eyre & Muir, 1977).

Les fibres de collagène de l'annulus externe sont accrochées aux vertèbres tandis que celles de l'annulus interne le sont aux plateaux cartilagineux. Le contenu de l'anneau fibreux permet de garantir la résistance en tension de la colonne, de conserver l'intégrité du nucleus au quotidien malgré ses phases d'expansion dues aux chargements et de stabiliser les vertèbres entre elles.

### Les plateaux cartilagineux

Les plateaux cartilagineux sont du cartilage articulaire. Leur épaisseur est maximale à la naissance et diminue avec l'âge pour ne mesurer que 0.5-1mm à l'âge adulte. Ces plateaux ont deux fonctions : ils agissent comme barrière biomécanique entre la vertèbre et le disque intervertébral afin que les pressions ne soient pas appliquées directement sur l'os. De plus, ils jouent un rôle important dans la nutrition du disque intervertébral.

Le disque intervertébral est en constant changement. Les éléments constitutifs de la matrice extracellulaire sont en permanence cassés, nettoyés puis resynthétisés au gré des

chargements, des cassures et autres micro-fractures pouvant intervenir au sein du disque (Adams & Roughley, 2006; Shapiro & Risbud, 2014).

### Nutrition

Les disques intervertébraux sont non vascularisés. Or, afin de pouvoir avoir l'énergie nécessaire à leur bon fonctionnement, les cellules ont besoin d'oxygène et de glucose. De plus, les déchets produits dans le disque doivent être enlevés pour empêcher toute accumulation.

Deux voies sont alors envisageables : la première consiste à diffuser nutriments et déchets via les vaisseaux sanguins dans les plateaux cartilagineux pour le nucleus et dans les couches les plus externes de l'annulus pour ce dernier. La seconde voie correspond à un phénomène de convection par déplacement de fluide. En effet, le volume du disque peut varier jusqu'à 25% de sa valeur journalière, et ce plusieurs fois sur 24h. L'accumulation ou l'expulsion de l'eau du disque va pouvoir transporter par convection divers éléments.

L'élément clé du choix d'une voie plutôt que l'autre est le poids moléculaire. Les éléments tels que les nutriments, oxygène et glucose ou les déchets comme l'acide lactique ont des poids moléculaires inférieurs à 1 kDa, leur transport sera régi par la diffusion. Pour des éléments plus gros comme des protéoglycanes (> 40 kDa), la convection régit leur transport (Stellman & Dufresne, 2000; Urban, Smith, & Fairbank, 2004).

## **2.2.2 La dégénérescence des disques intervertébraux**

Avec l'âge, les protéoglycanes diminuent dans le disque, ce qui a pour conséquence la diminution de la quantité d'eau, et donc la chute de la pression osmotique. Une perte de la résistance en compression du disque se produit alors. Le nucleus devient moins apte à dissiper l'énergie liée aux chargements.

Les vaisseaux sanguins qui pénètrent le cartilage deviennent de plus en plus étroits, les cellules sont donc de moins en moins alimentées en métabolites ce qui a pour conséquence de les plonger dans un état de quiescence. Cette baisse d'activité limite le renouvellement de la matrice extracellulaire. Elle devient dès lors plus grossière, ce qui favorise la rétention de macromolécules. Cela provoque une diminution de la résistance des tissus.

En vieillissant, le nucleus devient plus petit et décompressé. L'annulus récupère une partie du chargement en compression. Or, le collagène de type II est remplacé par le collagène de type I, l'annulus interne devient alors de plus en plus fibreux, tout en perdant des protéoglycanes.

Ces modifications biologiques ont des conséquences structurelles. On peut observer l'apparition de larmes dans l'annulus, de hernies discales, de dommages des plateaux cartilagineux, de l'effondrement de l'annulus interne et de la perte de la hauteur discale (Cassinelli et al., 2001).

Ces changements internes aux disques intervertébraux sont naturels et cohérents avec la biologie du disque. En revanche nous parlons de dégénérescence dès lors que d'autres facteurs interviennent et induisent ces phénomènes plus rapidement. Cette dégénérescence est plus marquée pour les disques lombaires et peut intervenir dès le plus jeune âge. Elle est due à une combinaison de l'héritage génétique, de l'âge, d'un transport métabolique inadéquat et de l'historique de chargements appliqués aux disques (Adams & Roughley, 2006; Cassinelli et al., 2001).

Pfrrmann et al. ont développé une classification des disques intervertébraux selon leur état de dégénérescence. Les disques sont classés du grade I, non dégénéré, au grade V, totalement dégénéré, (figure 2-4). Un algorithme est développé pour garantir la standardisation de l'évaluation des disques intervertébraux (figure 2-5). L'évaluation repose sur des images acquises par IRM selon le temps de relaxation transversale T2 (Pfrrmann et al., 2001).

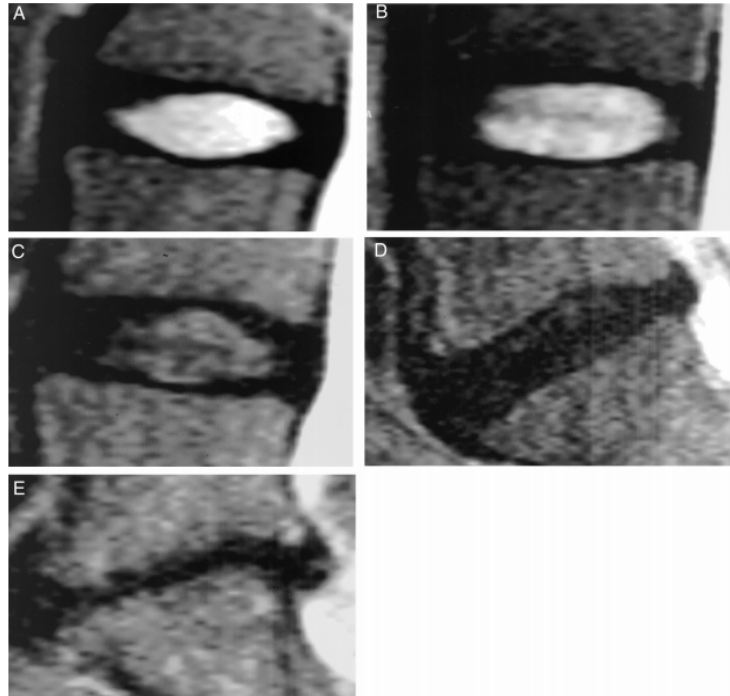


Figure 2-4: Illustration de la dégénération des disques intervertébraux. Le grade de dégénérescence augmente de A, grade I à E, grade V (Pfirrmann et al., 2001).

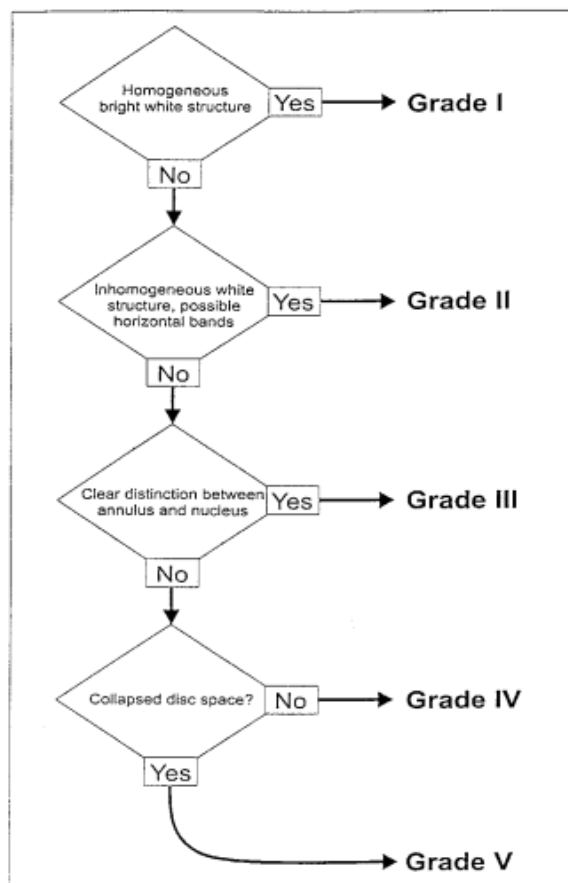


Figure 2-5: Algorithme de classification du grade de Pfirrmann (Pfirrmann et al., 2001).

Des changements macroscopiques sont visibles suite à la dégénération des disques intervertébraux. Comme nous venons de le voir, ils sont la conséquence de changements microscopiques invisibles à l'œil nu. Ce sont en partie les chargements qui s'appliquent sur ces disques qui les induisent.

Le développement du disque intervertébral est contrôlé par la loi de Hueter-Volkman : la croissance du cartilage est ralentie par l'augmentation de la compression mécanique. La courbure de la scoliose impose des chargements asymétriques aux disques. Par exemple, la partie du disque présent dans la partie convexe de la courbe subira plus de compression que le reste du disque. Ce chargement induit donc selon la loi définie au début de ce paragraphe des modifications au sein du disque intervertébral. Ce dernier étant lui-même fragilisé, il ne va plus pouvoir remplir pleinement son rôle d'articulation de la colonne vertébrale, les chargements asymétriques sur le disque intervertébral s'intensifient donc. L'ensemble disque intervertébral-vertèbre se retrouve dans un cercle vicieux appelé « cercle vicieux de Stokes » (Roaf, 1960; I.

Stokes, 2002; I. A. Stokes, Spence, Aronsson, & Kilmer, 1996). Ces changements internes aux disques suite à l'application de chargements excessifs ont été mis en évidence dans de nombreux articles (Gervais, Périé, Parent, Labelle, & Aubin, 2012; MacLean et al., 2003; Ohshima et al., 1989).

Les changements internes des disques intervertébraux ne sont pas observables via les radiographies faites en routine clinique pour le suivi de la scoliose, les disques n'apparaissant pas sur ces radiographies. Afin d'observer les changements internes dans les disques intervertébraux des patients scoliotiques, il faut faire appel à un autre système d'imagerie qui permet d'imager les tissus mous du corps humain tout en limitant les rayonnements ionisants déjà présents à chaque radiographie. Ces caractéristiques correspondent parfaitement à l'imagerie par résonance magnétique qui est une modalité d'imagerie non ionisante permettant l'observation de tous types de tissu du corps humain avec une résolution suffisamment importante (de l'ordre du millimètre, dépend du champ magnétique) pour pouvoir observer des modifications dans la structure interne des disques intervertébraux.

## **2.3 Observation des disques intervertébraux par l'IRM multiparamétrique**

### **2.3.1 Principe général de l'IRM**

L'IRM est une technique d'imagerie médicale non invasive qui permet l'observation d'éléments chimiques présentant des moments magnétiques de spin non nuls.

Par application d'un champ magnétique, les moments magnétiques des éléments présentant des spins non nuls s'alignent de façon parallèle ou anti parallèle par rapport à ce champ tout en ayant un mouvement de précession autour de ce dernier. Deux composantes peuvent être définies : la composante longitudinale selon l'axe du champ principal et la composante transversale qui lui tournera autour. Les spins n'étant pas en phase, cette dernière composante est nulle. Si on excite les électrons à la même fréquence que leur précession, ils se mettent en phase et s'orientent dans la direction de l'excitation. Une fois interrompue, les spins se déphasent et se réalignent avec le champ principal. Deux signaux caractéristiques sont émis : la relaxation longitudinale qui est le retour à sa valeur initiale de la composante longitudinale et la relaxation transversale qui est le retour à 0 de cette composante. Ces deux relaxations sont

caractéristiques des tissus et peuvent être quantifiées selon deux temps : le temps de relaxation longitudinale ( $T_1$ ) ou temps pour que l'aimantation longitudinale revienne à 63% de sa valeur initiale et le temps de relaxation transversale ( $T_2$ ) ou temps pour que l'aimantation transversale revienne à 37% de sa valeur initiale soit 0.

Afin de mesurer ces temps, des séquences IRM sont mises en place (figure 2-6). Une fois le champ principal appliqué, les spins des protons sont en précession autour de cet axe. La composante longitudinale est à une valeur  $M_0$  et la composante transversale est nulle. L'application d'une impulsion à  $90^\circ$  (onde dans les radiofréquences qui excite les électrons perpendiculairement à la direction du champ principal) excite les protons comme nous l'avons décrit précédemment. Les spins tournent donc autour de ce nouveau champ. La composante longitudinale est nulle et celle transversale prend la valeur  $M_1$ . Une fois le champ exciteur arrêté, longitudinalement nous passons de 0 à  $M_0$  et transversalement de  $M_1$  à 0. L'impulsion à  $180^\circ$  permet de réaliser la mesure de  $T_2$  en ne tenant pas compte de l'hétérogénéité du champ principal. La mesure est réalisée lors de la réception de l'écho.

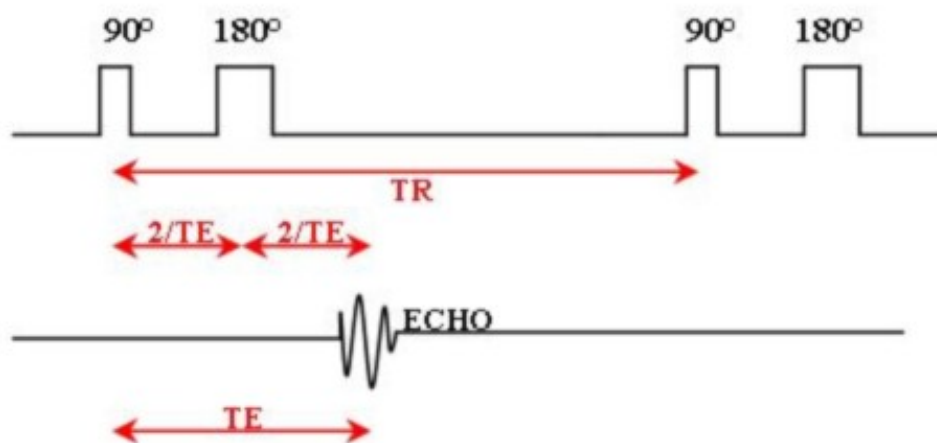


Figure 2-6 : Séquence IRM Spin-echo (adapté de en.wikipedia.org).

Cette séquence est caractérisée selon deux temps caractéristiques : le temps d'écho et le temps de répétition. Le premier est le temps entre l'impulsion à  $90^\circ$  et la réception de l'écho. Le second correspond au temps entre deux impulsions à  $90^\circ$ . En les faisant varier, il est possible de mesurer  $T_1$  ou  $T_2$ . Si  $TR$  est court, l'image obtenue est pondérée en  $T_1$  et la composante

longitudinale des tissus sera observée. Si TR est court et que TE est long, la pondération des images sera selon T2.

Grâce à un codage de phase et de fréquence, il va être possible d'identifier la provenance du signal reçu. Après un balayage complet de la zone d'intérêt, une cartographie dans le domaine fréquentielle est établie. Par transformée de Fourier inverse, nous obtenons l'image de notre zone d'intérêt (Prince & Links, 2006).

L'atome d'hydrogène est présent de façon abondante, en particulier dans le disque qui peut contenir suivant les régions jusqu'à 90% d'eau (Shapiro & Risbud, 2014). Il a la particularité d'avoir un moment magnétique important, ce qui fait de lui un très bon candidat pour l'acquisition IRM du disque intervertébral.

Les images obtenues sont définies en intensité de signal reçu. Ces images ne sont pas normalisées, elles servent donc pour du diagnostic personnel. De plus, elles ne sont pas optimisées pour une étude où il est nécessaire de comparer les résultats de plusieurs patients.

### 2.3.2 L'IRM multiparamétrique

L'objectif de l'IRM multiparamétrique est de remplacer les images pondérées en fonction des paramètres IRM par des cartographies pour chaque paramètre IRM. Ces cartographies sont normalisées et donc plus adaptées au type d'étude précédemment cité.

#### Temps de relaxation transversale T2

Lors de l'acquisition d'images pondérées en T2 (séquence spin-écho), le temps d'écho (TE) est fixé et nous donne un certain contraste pour l'image. L'équation 1 relie l'image en intensité de signal pour un TE donné ( $S_{TE}$ ) à l'image en intensité de signal pour TE=0 ( $S_{TE=0}$ ), au temps TE et au paramètre T2 (Wright et al., 2008).

$$S_{TE} = S_{TE=0} e^{-TE/T2} \quad (1)$$

En faisant varier TE, il sera possible par régression linéaire d'en déduire T2 pour chaque pixel de la zone acquise. La cartographie du paramètre T2 sera donc réalisée.

### Temps de relaxation $T1\rho$

La séquence d'acquisition du temps de relaxation  $T1\rho$  (figure 2-7) se compose d'un pré-encodage qui consiste en un blocage du spin pendant un temps donné dans le plan transverse. La réception du signal se fait selon une spirale en partant du centre de la zone d'intérêt.

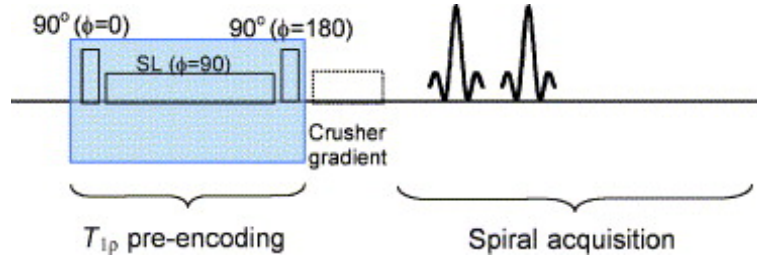


Figure 2-7 : séquence d'acquisition du paramètre  $T1\rho$ , pré-encodage suivi d'une réception du signal en spirale en partant du centre (Blumenkrantz et al., 2010)

L'obtention de la cartographie pour le paramètre  $T1\rho$  se déroule de la même façon que pour le paramètre  $T2$ . Dans ce cas si, ce n'est pas le temps d'écho qui varie mais le temps de blocage de spin (TSL pour time spin-lock). L'équation 2 relie donc l'image en intensité de signal pour un TSL donné ( $S_{TSL}$ ) à l'image en intensité de signal pour  $TSL=0$  ( $S_{TSL=0}$ ), au temps TSL et au paramètre  $T1\rho$  (Johannessen et al., 2006).

$$S_{TSL} = S_{TSL=0} e^{-TSL/T1\rho} \quad (2)$$

### Ratio de transfert de magnétisation

Au sein du disque intervertébral, toutes les molécules d'eau n'ont pas le même environnement. Dans le noyau, l'eau libre est présente en plus grande quantité que dans l'annulus. Dans ce dernier, l'eau est plus liée au collagène. Les protons de l'eau dans ces deux contextes ne vont pas avoir la même fréquence de résonance.

L'acquisition de deux images est nécessaire pour établir la cartographie du ratio de transfert de magnétisation (MTR). Les séquences d'acquisition (séquence spin-écho) de ces deux images sont identiques excepté que pour l'une des deux, l'application d'un gradient supplémentaire est effectuée qui consiste à couper le signal des protons de l'eau liés au collagène tout en permettant l'acquisition de l'eau libre. Sans ce gradient, l'autre image reçoit les deux

signaux. C'est par différence de ces deux images que nous pouvons imager l'eau liée au collagène. En divisant cette différence par l'image sans gradient supplémentaire, nous obtenons le ratio de transfert de magnétisation, comme illustré dans l'équation 3 (Henkelman, Stanisz, & Graham, 2001; Wang et al., 2010).

$$MTR = \frac{M_0 - M_S}{M_0} \quad (3)$$

Dans cette équation,  $M_S$  correspond à l'image sans le signal des protons liés à l'eau,  $M_0$  est l'image originale.

### La diffusion

La séquence IRM pour acquérir les images de diffusion de l'eau est une séquence écho planar qui est composé d'une impulsion de 90° et de 180° comme dans le spin écho. Suite à cette dernière impulsion, des gradients magnétiques sont appliqués afin de faire déplacer l'eau. En effet, l'eau n'étant pas liée de façon covalente dans le disque intervertébral, l'application de champs magnétiques directionnels va déplacer l'eau dans cette même direction. Grâce à la phase des protons, il est possible d'identifier l'eau qui a pu se déplacer et même son intensité de déplacement ainsi que l'eau qui est restée immobile. Dans cette direction, nous savons donc que certaines molécules d'eau sont totalement libres tandis que d'autres y sont restreintes. Si plusieurs champs directionnels sont appliqués (au moins 6 non colinéaires), un tenseur de diffusion peut être déterminé caractérisant les degrés de liberté de l'eau. Les vecteurs propres et les valeurs propres de ce tenseur vont donner les directions principale, secondaire et tertiaire avec leur importance mutuelle. Pour plus de compréhension, on peut traduire ces données dans un voxel par un ellipsoïde où le grand axe est défini par le vecteur propre principal et par la valeur propre principale (Basser & Jones, 2002; Le Bihan et al., 1986; Masutani, Aoki, Abe, Hayashi, & Otomo, 2003).

De ces valeurs propres peuvent être déduits deux paramètres IRM : la diffusion moyenne (MD) et le facteur d'anisotropie (FA). Leur définition est donnée aux équations 5 et 6.

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (4)$$

$$FA = \sqrt{\frac{3[(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2]}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (5)$$

Dans ces équations,  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  représentent les valeurs propres du tenseur de diffusion.

### 1.3.3 Liens entre les paramètres IRM multiparamétriques, les composants biologiques et les propriétés mécaniques

Le processus de dégénération implique des variations dans l'organisation biologique ainsi que des changements des propriétés mécaniques des disques intervertébraux. Ces déséquilibres sont observables grâce à l'IRM et à ses paramètres précédemment définis.

#### Lien entre IRM multiparamétrique et composants biologiques

En prenant un disque de bovin ou d'humain *ex vivo*, il est possible de connaître avec précision son contenu biochimique. Assécher le disque permet de connaître la quantité d'eau contenue dans le disque, et la digestion par diverses enzymes accompagnées de marqueurs colorimétriques donne le contenu en collagène, collagène dénaturé et en protéoglycanes. L'acquisition IRM multiparamétrique de ces mêmes disques a permis d'établir des corrélations entre le contenu du disque et ces paramètres (Mwale et al., 2008).

Lors de l'observation de disques dégénérés ou non, il est possible d'évaluer les variations de ces différents éléments biochimiques et donc d'observer les effets de la dégénérescence. Les processus se produisant au cours de la dégénération des disques intervertébraux ont pu être confirmés par IRM (Blumenkrantz et al., 2010).

#### Lien entre dégénérescence et paramètres IRM

Que ce soit sur de l'*ex vivo* ou sur de l'*in vivo*, les paramètres IRM T1p (Blumenkrantz et al., 2010; Nguyen et al., 2008), T2 (Antoniou et al., 2013; Blumenkrantz et al., 2010; Takashima et al., 2012), MTR (Wang et al., 2010), FA (Zhang et al., 2012) et MD (Antoniou et al., 2004; Zhang et al., 2012) sont corrélés avec l'âge et le grade de Pfirrmann. Ils évoluent donc en fonction de la dégénérescence.

### Lien entre dégénérescence et propriétés mécaniques

Avoir accès aux propriétés mécaniques des disques intervertébraux permet une meilleure compréhension du disque, de son fonctionnement, de ses faiblesses et de sa future dégradation.

Les propriétés mécaniques telles que le module de compression, les perméabilités radiale et axiale, pression osmotique sont autant de propriétés accessibles via divers appareils comme des chambres de compression confinée ou non ou par modélisation 3D (Cortes, Jacobs, DeLucca, & Elliott, 2014; Recuerda, Perie, Gilbert, & Beaudoin, 2012).

La réalisation de tels tests sur les disques dégénérés nous donne un aperçu des conséquences de l'altération des disques sur les propriétés mécaniques. Des corrélations sont établies entre ces propriétés mécaniques et le phénomène de dégénérescence (Recuerda et al., 2012).

Les mêmes tests peuvent être réalisés sur des disques dégénérés *ex vivo* directement (Antoniou et al., 2013).

Pour permettre la prise en compte de ces propriétés mécaniques lors d'un diagnostic de la scoliose par exemple, il est nécessaire de pouvoir relier directement les paramètres IRM aux propriétés mécaniques. Comme un paramètre IRM ne caractérise pas à lui seul une propriété mécanique, l'objectif est de relier cette propriété à plusieurs paramètres IRM. L'application de régressions multilinéaires permet aujourd'hui d'établir de telles relations. Mais elles ne permettent d'expliquer qu'une partie de ces propriétés (un maximum de 80% *ex vivo*) (Mwale et al., 2008; Recuerda et al., 2012).

L'utilisation de nouveaux paramètres comme le temps de relaxation T1ρ, plus susceptible à la dégénérescence pourrait améliorer l'estimation des propriétés mécaniques (Blumenkrantz et al., 2006; Recuerda et al., 2012). Ce paramètre est déjà corrélé à diverses propriétés comme la pression osmotique ou le contenu en protéoglycanes (Nguyen et al., 2008).

## **CHAPITRE 3 OBJECTIFS**

### **3.1 Résumé de la problématique de recherche**

Aujourd'hui, les méthodes utilisées pour le suivi des patients atteints de scoliose idiopathique de l'adolescence ne permettent pas de connaître l'évolution des courbures de leur colonne vertébrale. Avoir connaissance de cette progression permettrait d'adapter les traitements pour chaque patient. L'étude des disques intervertébraux au sein de la pathologie et de la sévérité serait un premier pas dans la compréhension de ce phénomène.

L'IRM multiparamétrique est un système d'imagerie non invasif qui pourrait nous fournir une telle information. En effet, les paramètres IRM sont sensibles aux changements biochimiques et mécaniques des disques intervertébraux dont les propriétés changent en cas de chargements non physiologique induits notamment par une scoliose.

### **3.2 Hypothèse de recherche**

Les paramètres IRM T1 $\rho$ , T2, MTR, MD et FA sont des biomarqueurs de la scoliose idiopathique de l'adolescence.

### **3.3 Objectifs de recherche**

L'objectif principal est de montrer que les paramètres IRM sont des biomarqueurs de la scoliose idiopathique de l'adolescence et de sa sévérité.

Afin d'atteindre cet objectif principal, deux objectifs spécifiques ont été définis :

- Mesurer les paramètres IRM des disques intervertébraux dans la zone thoracolumbaire de patients atteints de la scoliose idiopathique de l'adolescence
- Déterminer la sensibilité et la spécificité de ces paramètres IRM vis-à-vis de la pathologie et de sa sévérité afin d'observer s'ils peuvent être utilisés comme biomarqueurs de la scoliose idiopathique de l'adolescence.

## **CHAPITRE 4 ÉTUDE DES PARAMÈTRES IRM COMME BIOMARQUEURS DE LA SÉVÉRITÉ DE LA SCOLIOSE IDIOPATHIQUE DE L'ADOLESCENCE**

### **4.1 Présentation de l'article**

L'étude des paramètres IRM comme biomarqueurs de la scoliose idiopathique de l'adolescence passe par l'établissement d'un lien étroit entre ces mêmes paramètres et la sévérité de la scoliose idiopathique de l'adolescence. Pour ce faire, les premières acquisitions d'IRM multiparamétrique sur des patients atteints de cette maladie ont été réalisées et exploitées.

Cet article est intitulé « MRI parameters as biomarkers of adolescent idiopathic scoliosis severity », et a été soumis pour publication à la revue Journal of Magnetic Resonance Imaging en Septembre 2014. La contribution du premier auteur à la préparation et à la rédaction de l'article est évaluée à 85%.

### **4.2 Article : MRI parameters as biomarkers of adolescent idiopathic scoliosis severity**

Title:

MRI PARAMETERS AS BIOMARKERS OF ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS  
SEVERITY

Authors:

Maxime Huber, M.Sc. <sup>1,2</sup>

Guillaume Gilbert, Ph.D. <sup>3,4</sup>

Stefan Parent, M.D., Ph.D. <sup>2</sup>

Hubert Labelle, M.D. <sup>2</sup>

Delphine Périé, Ph.D. <sup>1,2,4</sup>

Affiliations:

1. École Polytechnique de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
2. Research center, CHU Ste-Justine, Montreal, Quebec, Canada
3. Philips Healthcare, Montreal, Quebec, Canada
4. CHUM Notre-Dame, Montreal, Quebec, Canada

Corresponding author:

Delphine Périé

Address: C.P. 6079, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3A7

Phone: (1) 514-340-4711 #4437

Fax: (1) 514-340-5264

E-mail address: delphine.perie@polymtl.ca

Acknowledgments: The authors thank the “Scoliosis Research Society” and “Fonds de Recherche du Québec en Nature et Technologies” for the financial support, Isabelle Turgeon, Marjolaine Roy-Beaudry, Julie Joncas and Soraya Barchi for their professional support regarding the patient’s recruitment.

Running title: MRI parameters as biomarkers of scoliosis progression

#### 4.2.1 Abstract

**Purpose:** To measure MRI parameters within thoracolumbar intervertebral discs in adolescents with idiopathic scoliosis, and to investigate these MR parameters as biomarkers of the scoliosis severity.

**Materials and Methods:** Eleven patients with adolescent idiopathic scoliosis were included in our multi-parametric MRI protocol composed of the mapping of T1 $\rho$ , T2, MT, MD and FA. For each intervertebral disc, the central slice was selected and the disc segmented. The first apical zone included all discs within the scoliotic curve while the control zone was composed of the other discs. The severity was analyzed through low (<30°) versus high (>40°) Cobb angles. One-way ANOVA and agglomerative hierarchical clustering (AHC) were performed.

**Results:** Significant differences were found between the apical zone and the control zone for T2, T1 $\rho$  and FA, and between low and high Cobb angles for T2 and MT. AHC showed two distinct clusters, one with mainly low Cobb angles and one with mainly high Cobb angles for the MRI parameters measured within the apical zone.

**Conclusion:** This study represents the first multi-parametric MRI investigation performed *in vivo* on young patients with adolescent idiopathic scoliosis and the results suggested MRI parameters as biomarkers of the intervertebral disc degenerescence within scoliotic curves and above all as good candidates as predictive biomarkers of the scoliosis evolution.

**Key words:** Adolescent idiopathic scoliosis, biomarkers, *in vivo* intervertebral disc, multiparametric magnetic resonance imaging.

### 4.2.2 Introduction

Adolescent idiopathic scoliosis is a complex three-dimensional disorder of the spine involving deviations in the frontal plane, increased lordosis and cyphosis, axial rotation of the vertebrae and alterations of the rib cage (1). Local structural deformities develop concurrently in pedicles, spinous and transverse processes, vertebral bodies, and intervertebral discs (2, 3). This pathology is diagnosed when a lateral spinal curve of at least  $11^\circ$  is observed in a patient who is between ten years old and skeletal maturity. This condition affects approximately 3% of children (4). More than 70% of scoliosis is diagnosed in the ambiguous category of idiopathic scoliosis. The etiology has long been studied, and hypotheses include genetic, skeletal, muscular, biochemical, neurohormonal, and biomechanical factors (1, 4). However, no single hypothesis clearly explains the etiology of idiopathic scoliosis. Idiopathic scoliosis may be of multifactorial origin rather than arising from a single cause. Scoliosis deformities progress more during skeletal growth. Progression of skeletal deformity during growth is believed to be governed by the “Hueter-Volkmann Law”, which states that growth depends on the amount of compression of the growth plate; growth being retarded by increased compression and accelerated by reduced compression. Thus, scoliosis would produce asymmetric loading, which would cause asymmetric vertebral growth resulting in a “vicious cycle” (3). Because of the interdependence between the mechanical properties of intervertebral discs and adjacent vertebral bone, this process may also occur in the discs. But the remaining question is why does scoliosis progress in some people but either does not progress or spontaneously corrects itself in others?

This asymmetric loading and thus abnormal stresses lead to a restructuration of the extracellular matrix and a loss of the intervertebral disc integrity (5, 6). This integrity can be evaluated by multiparametric MRI. Water, proteoglycan and collagen contents were found to be correlated to the spin-lock relaxation time  $T1\rho$ , the transverse relaxation time  $T2$ , the magnetization transfer ratio MTR, the fractional anisotropy FA and the mean diffusivity MD within the intervertebral disc (7-12). A modification of the extracellular matrix and fiber organisation was found to be associated to a change in the MTR (9). In the nucleus pulposus, MD decreased when the proteoglycan and water contents decreased, suggesting a loss of disc integrity (10).  $T1\rho$ ,  $T2$ , MTR and MD change significantly with increasing loads (13).  $T2$  and  $T1\rho$

decreased significantly with an increase of the Pfirrmann grade (14-16), while MD had only a trend to decrease (17). MTR presented a moderate significant relationship with the Pfirrmann grade (18). T1 $\rho$  and T2 were significantly correlated, T1 $\rho$  being more sensitive to early modifications because of its larger dynamic range than T2 (14). The mechanical properties of the intervertebral disc were also found to be related to the MRI parameters. A weak correlation was found between T1 $\rho$  and the osmotic pressure in the human nucleus pulposus (11). On bovine discs, relationships were found between the permeability and T1 $\rho$ , and between the compression modulus and T1 $\rho$  (13, 19). T2 was also found to be correlated to the permeability, and a trend was found between the compression modulus and MD (19). Forty five to eighty percent of the Young's modulus, compressive modulus, radial and axial permeabilities can be explained at by the MRI parameters (20).

Multiparametric MRI is sensitive to changes in the mechanical and biochemical properties of the intervertebral disc. Our hypothesis is that MRI parameters could be biomarkers of the severity of adolescent idiopathic scoliosis. Our specific aims were to measure these MRI parameters within thoracolumbar intervertebral discs in adolescents with idiopathic scoliosis, and to investigate these MR parameters as biomarkers of the scoliosis severity.

### **4.2.3 Materials and Methods**

Eleven patients (16.5 $\pm$ 2 years old) with adolescent idiopathic scoliosis were included prospectively in this study. The protocol, approved by the ethic committee of our institution, consisted in one multiparametric MRI acquisition during the treatment. The recruited patients were 2 boys and 9 girls with a Risser grade of 0 for 1 patient, 4 for 7 patients and 5 for 3 patients. Six patients had a Cobb angle of less than 30° and 5 had a Cobb angle higher than 40°. Nine patients worn or have worn a brace.

The multiparametric MRI acquisitions were performed on a 3T whole-body scanner (Achieva X-Series, Philips) using the standard spine coil. Images for T2 quantification (Figures 1.a, 1.b and 1.c) were acquired using a multiple-echo turbo spin-echo sequence (TR=2000ms, 10 TE

every 12ms). In plane image resolution was  $1.4 \times 1.4 \text{ mm}^2$  with a slice thickness of 4 mm. Images for T1 $\rho$  quantification (Figures 1.d, 1.e and 1.f) were acquired using a magnetization preparation based on a rotary echo spin-lock (SL) technique (TR=5.20ms, TE=2.6ms, flip angle of  $40^\circ$ , spin-lock frequency of 500 Hz, spin-lock times of 1ms, 10ms, 20ms, 30ms, 40ms and 60ms, shot interval of 6000ms). In plane image resolution was  $1.0 \times 1.0 \text{ mm}^2$  with a slice thickness of 4 mm. MTR mapping (Figures 1.j and 1.k) was obtained using two turbo-spin-echo sequences (TR=2000ms, TE=6.2ms, flip angle of  $90^\circ$ ), one with an off-resonance pulse applied at 6000Hz down to the free water proton resonance frequency (single block pulse of 150ms duration and B1 of  $5.2 \mu\text{T}$ ) and the other one without it. In plane image resolution was  $1.0 \times 1.0 \text{ mm}^2$  with a slice thickness of 8 mm. Images for diffusion quantification (Figure 1.g, 1.h and 1.i) were acquired using a single-shot spin-echo EPI DTI sequence (TR=2000ms, TE=79.5ms, flip angle of  $90^\circ$ , EPI factor of 75, SENSE factor = 2.0, number of averages = 3, b-values of 0 and  $500 \text{ s/mm}^2$  with 15 non-collinear directional gradients). In plane image resolution was  $1.8 \times 1.8 \text{ mm}^2$  with a slice thickness of 4 mm. The estimated signal to noise ratio (SNR) for the b=0 images was approximately 20 in the nucleus pulposus. The geometric distortion was reduced using sensitivity encoding. Seven sagittal slices were acquired for T1 $\rho$  and diffusion quantification, 3 for T2 quantification and 1 for MTR quantification. The total scan time was 45 min. The visual quality of the weighted images was evaluated by a physicist. The T1 $\rho$  images of two patients were rejected because of important artefacts due to the presence of severe B0 inhomogeneity close to the lungs. The diffusion images of the five first patients were also eliminated due to the presence of motion artifacts, and the sequence was subsequently changed from a multi-shot sequence to the single-shot sequence as described.

Before image analysis, rigid registration was applied to the T1 $\rho$  and DTI weighted images to correct for patient motion during the acquisition. T2 and T1 $\rho$  maps were extracted from the signal intensity of the weighted images by fitting the equations 1 (21) and 2 (12). MTR was obtained from the ratio of the two MT images (Equation 3 (22)). FA and MD were calculated from equations 4, 5, 6 (23, 24).

$$S_{TE} = S_{TE=0} e^{-TE/T2} \quad (1)$$

$$S_{TSL} = S_{TSL=0} e^{-TSL/T1\rho} \quad (2)$$

$$MTR = \frac{M_0 - M_S}{M_0} \quad (3)$$

$$S_b = S_{b=0} e^{-b.D} \quad (4)$$

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (5)$$

$$FA = \sqrt{\frac{3[(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2]}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (6)$$

Where S is the signal intensity, TE the echo time, TSL the spin-lock time,  $M_s$  is the image with an off-resonance pulse at 6000Hz and  $M_0$  is the one without it, b is the diffusion encoding tensor, D the diffusion tensor and  $\lambda$  its eigenvalues.

For each intervertebral disc, for each patient and for each MRI parameter, the central slice was selected and the disc segmented with the Snake algorithm (Figure 2) using SliceOmatic (Tomovision, Magog, Canada). The inter-reader and intra-reader repeatabilities were previously demonstrated (25). Mean MRI parameters were calculated within a 4-mm-diameter circle (11, 15) located at the center of the segmented intervertebral disc, for latter comparison to the literature and because degeneration is the most visible in the nucleus pulposus.

The level of disc degeneration was evaluated according to the Pfirrmann's scale (26). A number between 1 and 5 was attributed to each intervertebral disc, 1 for a non-degenerated disc, 5 for a fully degenerated disc. This evaluation was made by three biomedical engineers. In 90% of the cases, at least 2 assessors agreed and the value of agreement was used while in the cases of total disagreement, a mean of the 3 values was done.

For each patient, discs were classified in two groups. The first group (apical zone) included all discs within the scoliotic curve, between the end vertebrae. The second group (control zone) was composed of the discs outside the scoliotic curve, above the upper end vertebra and below the lower end vertebra.

One-way ANOVA, with a significance level of 0.05, was used to test differences (Sigmaplot, Systat Software, San Jose, CA) for each MRI parameter between apical zone and control zone, and for each apical or control zone, between low Cobb angle ( $<30^\circ$ ) and high Cobb angle ( $>40^\circ$ ), and between Risser grade 0, 4 and 5. Furthermore, a one-way ANOVA was used to detect differences on the Pfirrmann grades between apical zone and control zone.

Agglomerative hierarchical clustering (AHC) was performed (XLSTAT, Addinsoft, New York, USA) on the MRI parameters measured on the patients with a Risser grade of 4, the only Risser grade for which we had all the MRI parameters measured for all patients. In this method, each sample is regarded as a cluster and all values are gathered between them in order to create bigger groups of similar values. The dissimilarity between each value is evaluated with the Euclidian distance and the setting up group is insured by the Ward method. The result of AHC is a dendrogram in which the horizontal branches illustrate the expansion of groups while the vertical branches represent the strength of the association in groups. Accuracy (proportion of true results among all values) and multiple correlation clustering (MCC, coefficient correlation that returns a value of +1 for a perfect prediction, 0 for a random prediction and -1 for a total inverse prediction) were calculated. A first classification was performed to verify if T1 $\rho$ , T2 and MTR from the apical zone were prone to separate low Cobb angles ( $<30^\circ$ ) from high Cobb angles ( $>40^\circ$ ). The second classification had the same purpose but included MD and FA. The third classification was performed to verify if T1 $\rho$ , T2 and MTR from the control zone were prone to separate low Cobb angles ( $<30^\circ$ ) from high Cobb angles ( $>40^\circ$ ). The fourth classification had the same purpose but included MD and FA. The fifth classification was performed to verify if T1 $\rho$ , T2, and MTR were prone to separate the apical zone from the control zone. The last classification had the same purpose but included MD and FA.

#### 4.2.4 Results

Table 1 presents the mean MRI parameters for each group, data from literature for comparison, and the Pfirrmann grades. Table 2 presents the one-way ANOVA results. For all Risser grades, significant differences between the apical zone and the control zone were found for T2, T1 $\rho$  and FA. T2 and T1 $\rho$  decreased while FA increased. Significant differences were found between low Cobb angles and high Cobb angles within the apical zone for T2 and MT while within the control zone for MT only. T2 decreased while MT increased. Significant differences between the Risser grades were found within the apical zone for T2 only while within the control zone for T2, T1 $\rho$  and FA. For Risser grade 4, significant differences between the apical zone and the control zone were found for T2 only with a decreasing of values. Significant differences between low Cobb angles and high Cobb angles were found only for MD within the control zone. For Risser grade 5, significant differences between the apical zone and the control zone were found for T1 $\rho$  and FA. T1 $\rho$  increased while FA decreased. Significant differences were found between low Cobb angles and high Cobb angles within the apical zone for MT. For all Risser grades, the Pfirrmann grades measured within the apical zone were found significantly different from the Pfirrmann grades measured within the control zone ( $p$ -value  $< 0.001$ ). However, no significant differences were found on these Pfirrmann grades between low Cobb angles and high Cobb angles ( $p$ -value  $> 0.5$ ). Only FA was found correlated to the Pfirrmann grade ( $r=0.7$ ,  $p<0.0001$ ).

Agglomerative hierarchical clustering showed two distinct clusters, one with mainly low Cobb angles and one with mainly high Cobb angles for the MRI parameters measured within the apical zone (Figures 3.a and 3.b). The accuracy increased from 0.79 to 0.86 while the MCC increased from 0.65 and 0.73 when the number of MRI parameters was increased from 3 (T1 $\rho$ , T2 and MTR) to 5 (T1 $\rho$ , T2, MTR, MD and FA). Within the control zone, the AHC showed no clear classification (Figures 3.c and 3.d), with an accuracy of 0.6 and a MCC of 0.2. The dendograms from the two last AHC showed two distinct clusters, however each containing both discs from the apical zone and control zone (Figures 6.e and 6.f), with an accuracy of 0.6 and a MCC of 0.15.

### 4.2.5 Discussion

To the best of our knowledge, this study represents the first multi-parametric MRI investigation performed *in vivo* on young patients with adolescent idiopathic scoliosis. The MRI parameters we measured were in the same range of order as the one presented in the literature. However, T2 was higher while FA was lower in our study as we included adolescents while the literature reported adults' data only. It is well known that the transverse relaxation time decreases with age (14) while FA increases (27). We were not able to compare our MTR data to the study of Wang et al. (18) because of different magnetic field strength and acquisition sequences. However, we chose a similar off-resonance frequency of 6000Hz based on preliminary *in vivo* experiments which showed that the MT contrast was maximized at an offset frequency of the order of 6000 Hz, while avoiding any direct water saturation. Most of the other studies in the literature used an off-resonance frequency of 1000 Hz (17, 20).

The analysis of the Pfirrmann grades showed that the intervertebral discs within the scoliotic curves were more degenerated than the intervertebral discs located within the healthy zone. The measure of T2, T1 $\rho$  and FA within the intervertebral discs showed the same results. The asymmetric loads within the scoliotic curves might induce biochemical changes leading to an accelerated degeneration of the intervertebral disc. This result is also consistent with the "vicious cycle" (3) occurring within both the vertebrae and the intervertebral discs. Thus T2, T1 $\rho$  and FA are biomarkers of the intervertebral disc degeneration within the scoliotic curves. In many articles, correlations between Pfirrmann grades and MRI parameters were reported. Such correlations were not identified in our study, likely doubtless since in most of these studies, patients recruited were adults, even old adults with Pfirrmann grades ranging from 2 to 5 while in our project, patients were adolescents with almost Pfirrmann grades of 2 and 3.

The analysis of the Pfirrmann grades showed that the intervertebral disc degeneration was not found related to the severity of the scoliosis measured by the Cobb angle. However, MTR showed the opposite result, with the same tendency for T2 and T1 $\rho$  that could be confirmed with a larger cohort of patients. Thus MTR, T2 and T1 $\rho$  are biomarkers of the scoliosis severity. MTR

was the most sensitive parameter, regardless of the Risser grade and of the disc location along the spine.

Within the control zone, the differences on T1 $\rho$ , T2 and FA found between the Risser grades were in agreement with the known changes in the biochemical composition and structure within the IVD during growth, to which the MRI parameters are sensitive (9). However, within the apical zone, only T2 showed significant differences between Risser grades, suggesting that the degradation within the scoliotic curve is different from the growth process. In this study, we analysed the changes associated to the Risser grade instead of the age as the recruited patients presented a maximal age difference of 6 years and the Risser grade is more representative of growth.

Within the apical zone, the AHC showed that the MRI parameters are prone to differentiate the severity of the scoliosis with high accuracy and MCC, suggesting that MTR, T2 and T1 $\rho$ , but also the diffusion parameters FA and MD, could be good candidates as predictive biomarkers of the scoliosis evolution. The bad classification between low and high Cobb angles obtained within the control zone is in agreement with the absence of scoliotic deformation outside the apical zone. For scoliotic spines, the discs within the control zone are healthy, just submitted to growth. The bad classification of the apical and control zones (Figure 3-e and 3-f) might be due to the different scoliosis severities, different disc levels and the low number of patients, increasing the complexity of the clustering with not enough discs to identify the clusters characteristics.

This study presented some limits. First of all, the patient recruitment was slow and difficult despite a high number of scoliotic patients involved in different research projects in our institution because we limited the inclusion criteria to lumbar apical vertebrae. Indeed, the T1 $\rho$  sequence that we used was sensitive to high B0 inhomogeneity that can be caused by the air within the lungs. Thus, we limited the field of view to the lumbar spine so that it did not include this zone. The diffusion image quality was improved during the protocol by using a single shot sequence instead of a multi shot sequence, with a SNR about 20. For the Cobb angle analysis, we

chose a limit of 30-40° between low and high Cobb angles. However, the AHC suggested that this limit might be 25° as these Cobb angles were classified with the high Cobb angles. More patients with various Cobb angles should be added in this analysis.

Future work will focus on the inclusion of more patients and the improvement of the T1ρ acquisition to include the thoracic zone within the field of view. Moreover, as we already established relationships between MRI parameters and viscoelastic properties of intervertebral discs (13, 19, 20), the modeling of the mechanical stresses from the MRI data would be a critical step towards understanding and predicting the evolution of scoliosis and the therapeutic treatment guidance.

#### **4.2.6 Conclusion**

The aims of this study were to measure relaxation times, magnetization transfer and diffusion parameters within lumbar intervertebral discs in adolescents with idiopathic scoliosis, and to investigate these MR parameters as biomarkers of the scoliosis severity. For the first time, our results suggested these MRI parameters as biomarkers of the intervertebral disc degeneration within scoliotic curves and above all as good candidates as predictive markers of the scoliosis evolution. In the long term, the technique we proposed may entail advancement of orthopaedics with a better knowledge of the lumbar disc degeneration in adolescent idiopathic scoliosis. If confirmed by a longitudinal study on scoliotic patients, the possibility to predict the evolution of the disc degeneration will allow to better target the treatments than the current standard of care.

## 4.2.7 References

1. Asher M, Burton D. Adolescent idiopathic scoliosis: natural history and long term treatment effects. *Scoliosis*. 2006;1(1):2. PubMed PMID: doi:10.1186/1748-7161-1-2.
2. Gervais J, Perie D, Parent S, Labelle H, Aubin C-E. MRI signal distribution within the intervertebral disc as a biomarker of adolescent idiopathic scoliosis and spondylolisthesis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2012;13(1):239. PubMed PMID: doi:10.1186/1471-2474-13-239.
3. Roaf R. Vertebral growth and its mechanical control. *J Bone Joint Surg Br*. 1960;42(1):40-59.
4. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, Circo AB, de Mauroy JC, Durmala J, et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis*. 2012;7(1):3.
5. Adams MA, Roughley PJ. What is Intervertebral Disc Degeneration, and What Causes It? *Spine*. 2006;31(18):2151-61 10.1097/01.brs.0000231761.73859.2c.
6. Cassinelli EH, Hall RA, Kang JD. Biochemistry of intervertebral disc degeneration and the potential for gene therapy applications. *The Spine Journal*. 2001;1(3):205-14.
7. Toffanin R, Mlynarik V, Russo S, Szomolányi P, Piras A, Vittur F. Proteoglycan depletion and magnetic resonance parameters of articular cartilage. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2001;390(2):235-42.
8. Antoniou J, Mwale F, Demers CN, Beaudoin G, Goswami T, Aebi M, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of enzymatically induced degradation of the nucleus pulposus of intervertebral discs. *Spine*. 2006;31(14):1547-54.
9. Antoniou J, Pike GB, Steffen T, Baramki H, Poole AR, Aebi M, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in the assessment of degenerative disc disease. *Magnetic resonance in medicine*. 1998;40(6):900-7.
10. Antoniou J, Demers CN, Beaudoin G, Goswami T, Mwale F, Aebi M, et al. Apparent diffusion coefficient of intervertebral discs related to matrix composition and integrity. *Magnetic resonance imaging*. 2004;22(7):963-72.
11. Nguyen AM, Johannessen W, Yoder JH, Wheaton AJ, Vresilovic EJ, Borthakur A, et al. Noninvasive quantification of human nucleus pulposus pressure with use of T1ρ-weighted magnetic resonance imaging. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2008;90(4):796-802.
12. Johannessen W, Auerbach JD, Wheaton AJ, Kurji A, Borthakur A, Reddy R, et al. Assessment of human disc degeneration and proteoglycan content using T1ρ-weighted magnetic resonance imaging. *Spine*. 2006;31(11):1253.
13. Mwale F, Demers CN, Michalek AJ, Beaudoin G, Goswami T, Beckman L, et al. Evaluation of quantitative magnetic resonance imaging, biochemical and mechanical properties of trypsin-treated intervertebral discs under physiological compression loading. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008;27(3):563-73.
14. Blumenkrantz G, Zuo J, Li X, Kornak J, Link TM, Majumdar S. In vivo 3.0-tesla magnetic resonance T1ρ and T2 relaxation mapping in subjects with intervertebral disc degeneration and clinical symptoms. *Magnetic resonance in medicine*. 2010;63(5):1193-200.

15. Auerbach JD, Johannessen W, Borthakur A, Wheaton AJ, Dolinskas CA, Balderston RA, et al. In vivo quantification of human lumbar disc degeneration using T1 $\rho$ -weighted magnetic resonance imaging. *European spine journal*. 2006;15(3):338-44.
16. Takashima H, Takebayashi T, Yoshimoto M, Terashima Y, Tsuda H, Ida K, et al. Correlation between T2 relaxation time and intervertebral disk degeneration. *Skeletal radiology*. 2012;41(2):163-7.
17. Antoniou J, Epure LM, Michalek AJ, Grant MP, Iatridis JC, Mwale F. Analysis of quantitative magnetic resonance imaging and biomechanical parameters on human discs with different grades of degeneration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;38(6):1402-14.
18. Wang C, Witschey W, Goldberg A, Elliott M, Borthakur A, Reddy R. Magnetization transfer ratio mapping of intervertebral disc degeneration. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2010;64(5):1520-8.
19. Perie D, Iatridis J, Demers C, Goswami T, Beaudoin G, Mwale F, et al. Assessment of compressive modulus, hydraulic permeability and matrix content of trypsin-treated nucleus pulposus using quantitative MRI. *Journal of biomechanics*. 2006;39(8):1392-400.
20. Recuerda M, Périé D, Gilbert G, Beaudoin G. Assessment of mechanical properties of isolated bovine intervertebral discs from multi-parametric magnetic resonance imaging. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13(1):195.
21. Wright P, Mougín O, Totman J, Peters A, Brookes M, Coxon R, et al. Water proton T<sub>1</sub> measurements in brain tissue at 7, 3, and 1.5 T using IR-EPI, IR-TSE, and MPRAGE: results and optimization. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2008;21(1-2):121-30.
22. Henkelman R, Stanis G, Graham S. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR in Biomedicine*. 2001;14(2):57-64.
23. Le Bihan D, Mangin J-F, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2001;13(4):534-46. doi: 10.1002/jmri.1076.
24. Barmpoutis A. Tutorial on Diffusion Tensor MRI using Matlab. University of Florida: Electronic Edition; 2010.
25. Gervais J, Périé D, Aubin C-É. Sensitivity of MRI signal distribution within the intervertebral disc to image segmentation and data normalisation. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*. 2014;17(12):1383-90.
26. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine*. 2001;26(17):1873-8.
27. Zhang Z, Chan Q, Anthony M-P, Samartzis D, Cheung K, Khong P-L, et al. Age-related diffusion patterns in human lumbar intervertebral discs: a pilot study in asymptomatic subjects. *Magnetic resonance imaging*. 2012;30(2):181-8.

#### 4.2.8 Figures and tables

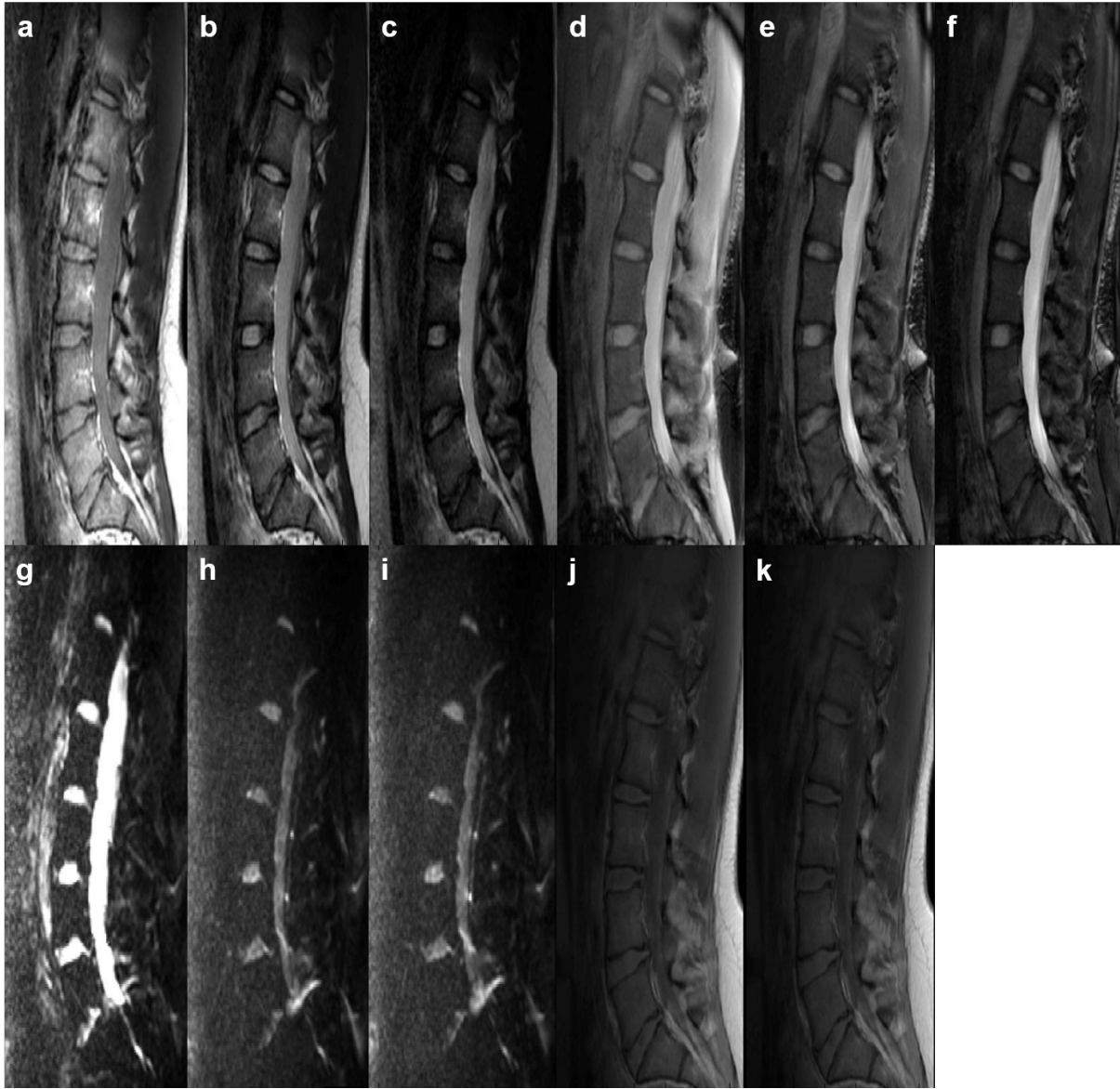


Figure 4-1 : Figure 1: Weighted images for T2 ((a) TE = 12ms, (b) TE = 60ms and (c) TE = 120ms), T1ρ ((d) TSL = 1ms, (e) TSL = 30ms and (f) TSL = 60ms), DTI ((g) b-value = 0 s/mm<sup>2</sup> with no directional gradient applied, (h) b-value = 500 s/mm<sup>2</sup> with directional gradient applied (-0.11, -0.71, -0.70) and (i) b-value = 500 s/mm<sup>2</sup> with directional gradient applied (-0.67, -0.54, -0.50) and MTR ((j) without off-resonance frequency and (k) with the off-resonance frequency of 6000 Hz).

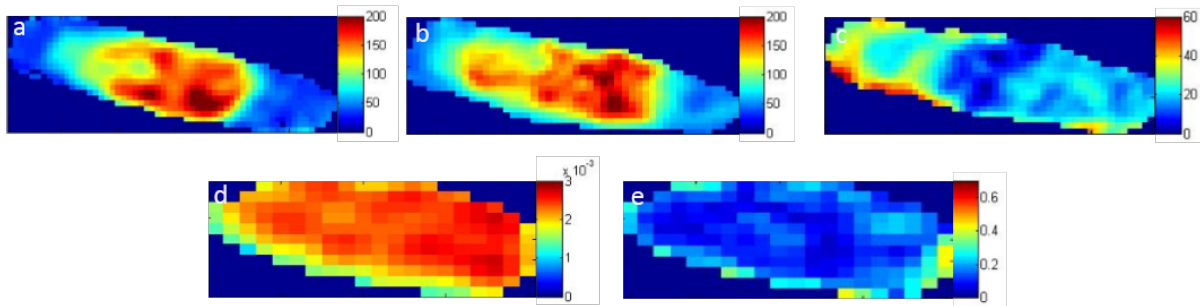


Figure 4-2 : Figure 2: T2 (a), T1 $\rho$  (b), MTR (c), MD (d) and FA (e) maps within the center of the disc in the sagittal plane.

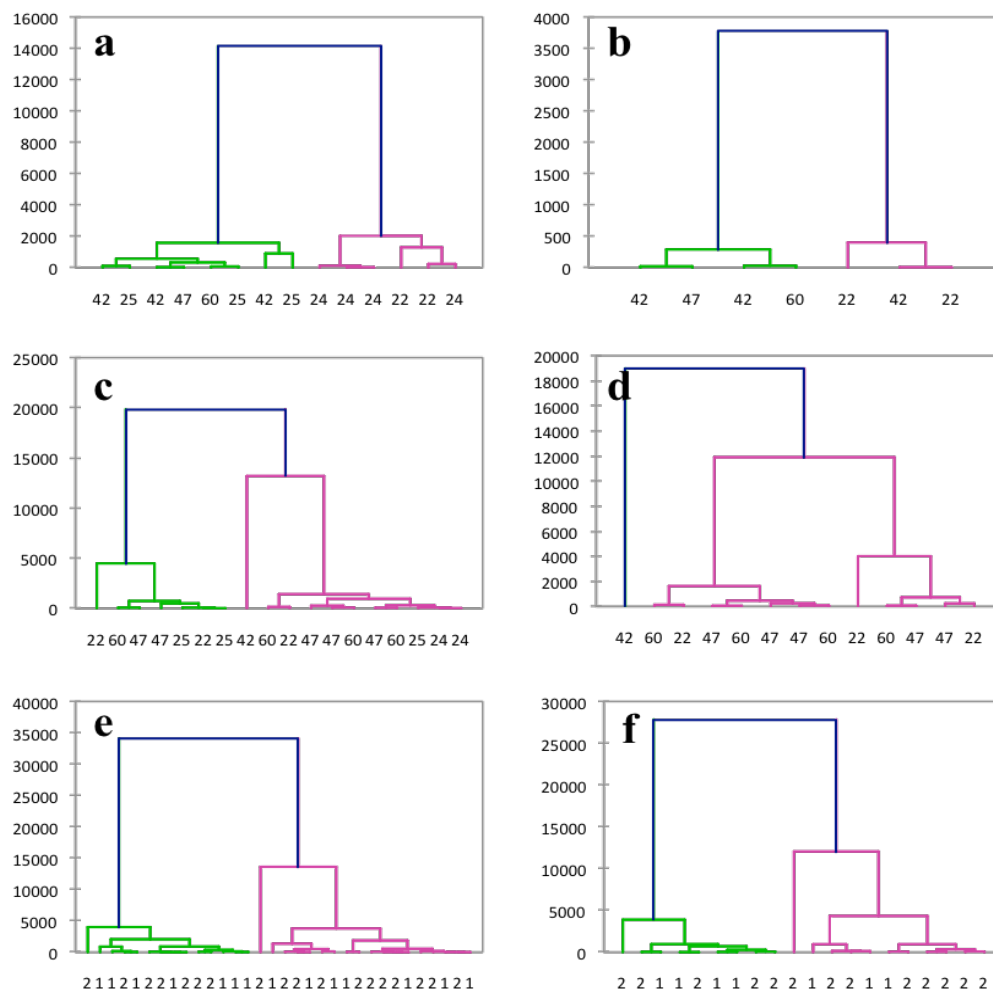


Figure 4-3 : Figure 3: Dendrograms obtained for (a) T1ρ, T2 and MTR within the apical zone as a function of the Cobb angles presented on the x-axis; (b) T1ρ, T2, MTR, MD and FA within the apical zone as a function of the Cobb angles presented on the x-axis; (c) T1ρ, T2 and MTR within the control zone as a function of the Cobb angles presented on the x-axis; (d) T1ρ, T2, MTR, MD and FA within the control zone as a function of the Cobb angles presented on the x-axis; (e) T1ρ, T2, and MTR, as a function of the position of discs in the spine: 1 for apical discs and 2 for control discs, presented on the x-axis; (f) T1ρ, T2, MTR, MD and FA as a function of the position of discs in the spine.

Table 4-1 : Table 1: Mean MRI parameters and Pfirrmann grades (P) for each group defined. For the literature data, T2, T1ρ, MD and FA come from *in vivo* human IVDs. MT data from literature are not presented as different pulse parameters (length, frequency, B1) were used.

	T2 (ms)	T1ρ (ms)	MT (%)	MD (10 <sup>-4</sup> mm <sup>2</sup> /s)	FA (10 <sup>-2</sup> )	P
<b>All Risser grades</b>						
<i>All Values</i>	142 ± 40	138 ± 35	7.5 ± 3.8	19.7 ± 2.3	10.4 ± 5.9	2.5
<i>All Values in literature</i>	92 ± 27 (14)	133 ± 14 (14)		20 (27)	13 (27)	
<i>Apical zone</i>						
All Cobb angles	133 ± 35	126 ± 24	7.4 ± 4.0	19.7 ± 2.9	11.7 ± 5.4	2.7
Cobb angle < 30°	143 ± 40	135 ± 20	5.9 ± 3.8	23.1 ± 4.9	10.1 ± 2.9	2.7
Cobb angle > 40°	120 ± 23	118 ± 24	9.5 ± 3.3	18.9 ± 1.8	12.0 ± 5.8	2.7
<i>Control zone</i>						
All Cobb angles	154 ± 42	150 ± 41	7.5 ± 3.7	19.8 ± 1.6	9.1 ± 6.3	2.3
Cobb angle < 30°	166 ± 44	143 ± 47	5.9 ± 2.7	21.8 ± 2.4	16.9 ± 12.2	2.3
Cobb angle > 40°	141 ± 36	155 ± 37	9.1 ± 4.0	19.3 ± 1.0	7.4 ± 2.9	2.3
<b>Risser grade 0</b>						
<i>Apical zone</i>						
All Cobb angles	202 ± 33	138 ± 29	4.1 ± 1.1			3
<i>Control zone</i>						
All Cobb angles	206 ± 22	205 ± 25	5.7 ± 2.4			2
<b>Risser grade 4</b>						
<i>Apical zone</i>						
All Cobb angles	122 ± 30	130 ± 21	7.4 ± 3.7	20.0 ± 3.9	10.5 ± 3.6	2.7
Cobb angle < 30°	128 ± 34	135 ± 20	6.9 ± 4.1	23.1 ± 4.9	10.1 ± 2.9	2.6
Cobb angle > 40°	110 ± 14	121 ± 21	8.3 ± 2.8	18.4 ± 2.4	10.7 ± 4.1	2.7
<i>Control zone</i>						
All Cobb angles	143 ± 33	136 ± 37	7.6 ± 3.2	19.7 ± 1.6	9.9 ± 6.6	2.4
Cobb angle < 30°	146 ± 36	122 ± 31	6.4 ± 3.0	21.8 ± 2.4	16.9 ± 12.2	2.5
Cobb angle > 40°	141 ± 31	147 ± 40	8.7 ± 3.2	19.1 ± 0.8	8.0 ± 3.0	2.2

Table 4-1 (suite) : Table 1: Mean MRI parameters and Pfirrmann grades (P) for each group defined. For the literature data, T2, T1ρ, MD and FA come from *in vivo* human IVDs. MT data from literature are not presented as different pulse parameters (length, frequency, B1) were used.

	T2 (ms)	T1ρ (ms)	MT (%)	MD (10 <sup>-4</sup> mm <sup>2</sup> /s)	FA (10 <sup>-2</sup> )	P
<b>Risser grade 5</b>						
<i>Apical zone</i>						
All Cobb angles	134 ± 26	116 ± 27	8.5 ± 4.7	19.4 ± 1.1	13.0 ± 6.9	2.8
Cobb angle < 30°	156 ± 2		2.9 ± 1.5			3
Cobb angle > 40°	127 ± 27		10.6 ± 3.6			2.8
<i>Control zone</i>						
All Cobb angles	163 ± 57	172 ± 22	7.8 ± 5.3	20.2 ± 1.6	5.1 ± 0.6	2.2
Cobb angle < 30°	219 ± 26		4.5 ± 1.9			2
Cobb angle > 40°	141 ± 51		9.8 ± 5.8			2.3

Table 4-2 : Table 2: p-values of ANOVAs according to Risser grade

	T2	T1ρ	MT	MD	FA
<b><i>All Risser grades</i></b>					
Apical zone vs. control zone	<b>0.028</b>	<b>0.014</b>	0.997	0.617	<b>0.024</b>
Apical zone, Cobb<30° vs. Cobb>40°	<b>0.049</b>	0.062	<b>0.006</b>	0.208	0.587
Control zone, Cobb<30° vs. Cobb>40°	0.090	0.458	<b>0.013</b>	0.059	0.078
Apical zone, Risser 0 vs. 4 vs. 5	<b>&lt;0.001</b>	0.319	0.249	0.694	0.364
Control zone, Risser 0 vs. 4 vs. 5	<b>0.036</b>	<b>0.004</b>	0.694	0.45	<b>0.044</b>
<b><i>Risser grade 4</i></b>					
Apical zone vs. Control zone	<b>0.031</b>	0.582	0.849	0.753	0.817
Apical zone, Cobb<30° vs. Cobb>40°	0.185	0.209	0.418	0.081	0.812
Control zone, Cobb<30° vs. Cobb>40°	0.756	0.142	0.094	<b>0.036</b>	0.436
<b><i>Risser grade 5</i></b>					
Apical zone vs. Control zone	0.128	<b>0.003</b>	0.761	0.322	<b>0.012</b>
Apical zone, Cobb<30° vs. Cobb>40°	0.104		<b>0.006</b>		
Control zone, Cobb<30° vs. Cobb>40°	0.103		0.191		

## CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

### 5.1 Bilan des résultats

Les objectifs de ce mémoire étaient à la fois de mesurer les paramètres IRM T1 $\rho$ , T2, MTR, FA et MD à partir d'acquisitions IRM multiparamétrique et de régressions, ainsi que d'étudier la possibilité de les utiliser comme biomarqueurs de la scoliose et de sa sévérité. La cohérence des valeurs des paramètres IRM acquises avec celles issues de la littérature permet de valider nos acquisitions d'IRM multiparamétrique réalisées *in vivo* sur de jeunes patients atteints de scoliose idiopathique de l'adolescence et donc les analyses qui ont suivi. L'analyse des grades de Pfirrmann a révélée que les disques intervertébraux présents dans la zone apicale sont plus dégénérés que les disques dans la zone contrôle, cette observation met en évidence les changements internes des disques intervertébraux lorsqu'ils subissent des conditions extérieures à l'équilibre physiologique. Les paramètres T2, T1 $\rho$  et FA se comportent de la même façon que les grades de Pfirrmann. Ces trois paramètres sont donc des biomarqueurs de la dégénérescence des disques intervertébraux présents dans la courbure de la scoliose. Si la dégénérescence des disques ne semble pas varier en fonction de la gravité de la scoliose, certains paramètres le sont comme T2, T1 $\rho$  et MTR. Cependant, seule une tendance peut être identifiée. Une augmentation du nombre de patients permettrait de confirmer ces dires. T2, T1 $\rho$  et MTR sont donc des biomarqueurs de notre pathologie et de sa sévérité. Enfin, l'ensemble des paramètres IRM permet de différencier les disques selon la gravité de la scoliose dans la zone apicale. Le même test dans la zone contrôle range les disques de façon aléatoire. Ainsi, leur utilisation comme biomarqueurs de la sévérité de la scoliose est pertinente. En revanche, la classification des disques selon leur position dans la colonne (zone apicale et zone contrôle) est un échec. Les objectifs spécifiques à cette maîtrise sont donc pleinement atteints.

### 5.2 Limites

Certaines limites ont été identifiées au cours de la réalisation de ce projet. La difficulté de recruter des patients correspondant à nos critères de sélection a fait que nos groupes étaient plutôt

déséquilibrés et le nombre total de patients était faible. Un plus grand nombre de patients permettra d'obtenir une plus grande puissance statistique dans nos analyses. Puis, certaines acquisitions ont des limites, celle de T1p présente les désavantages d'être sensible à l'air dans les poumons et sensible au mouvement des patients. De même, l'acquisition en diffusion est sensible aux courants de Foucault, ce qui induit des déformations dans les images résultantes. Même si le rapport signal sur bruit était suffisant dans le nucleus pulposus, corriger ces artéfacts est nécessaire afin d'exploiter toute l'information contenue dans ces images.

Dans la suite de cette discussion générale, nous allons tout d'abord revenir sur la correction des artéfacts liés à l'acquisition des images en diffusion. Puis, dans une seconde partie, nous traiterons de l'estimation de propriétés mécaniques à partir des paramètres IRM.

### **5.3 Images de diffusion et correction des artéfacts**

Tout d'abord, les images pondérées en diffusion qui ont été acquises au cours de ce projet présentaient deux types d'artéfacts : ceux liés aux mouvements du patient et ceux liés aux distorsions induites par les courants de Foucault.

Afin de corriger ces bruitages, un recalage rigide ou non rigide doit être appliqué. Si nous considérons deux images IRM de la même coupe, la première serait de bonne qualité et la seconde présenterait les deux types de modifications précédemment cités. Le recalage va consister à modifier la seconde image jusqu'à ce que les images soient superposables parfaitement. On parle de recalage rigide lorsque les seules transformations à mettre en œuvre pour passer de l'image 2 à l'image 1 sont des rotations, des translations et/ou des zooms. La correction des mouvements du patient se fait grâce au recalage rigide.

Dans le cas où la seconde image présente des modifications non homogènes, c'est à dire, les transformations induites par les artéfacts ne se sont pas appliquées à l'identique sur toute l'image, il faut alors appliquer un algorithme de recalage non rigide. C'est le cas des distorsions induites par les courants de Foucault, ils peuvent déformer certaines zones de l'image tandis que d'autres semblent intactes (Crum, Hartkens, & Hill, 2014).

Aujourd'hui, de nombreux algorithmes de recalage pour les images IRM de diffusion existent. S'il est aisé de trouver un algorithme pour le recalage rigide de nos images, logiciel développé par Philips dans notre cas, la grande majorité des algorithmes de recalage non rigide conçue pour

le traitement des images de diffusion présente deux désavantages. Tout d'abord, ils sont principalement développés pour recalibrer des images du cerveau. Ainsi les outils mis en œuvre dans ces algorithmes font appel à des paramètres caractéristiques et à des zones caractéristiques du cerveau afin de s'assurer du bon recalibrage. Par exemple, le contour du cerveau va être automatiquement détecté, segmenté et comparé à une forme de cerveau type. Dans le cas de la colonne vertébrale, l'usage de tels programmes qui sont la référence aujourd'hui n'est pas possible, une adaptation est nécessaire (Andersson, Jenkinson, & Smith, 2007).

La seconde limitation correspond à la séquence d'acquisition des images de diffusion. Nos images ont été acquises *in vivo* : de jeunes patients ont suivi le protocole qui était d'une durée de 45 min. Il est très compliqué de dépasser ce temps lors d'un travail *in vivo* pour des raisons de confort et de qualité d'images. Il est difficile voire impossible de répéter plusieurs fois une séquence donnée, de réaliser un grand nombre d'acquisitions selon différents gradients et différents contrastes. Ces méthodes permettent d'améliorer la qualité des images et sont utilisées lors de travaux avec les animaux ou pour des expériences *ex vivo* et *in vitro*. De plus, le facteur *in vivo* impose des bruits physiologiques non présents dans les études *in vitro* et *ex vivo*. Ainsi, même si nous développons un algorithme qui permettrait un recalibrage non rigide d'images pondérées en diffusion, il est nécessaire de tenir compte des limites des acquisitions *in vivo*.

## 5.4 Liens entre paramètres IRM et propriétés mécaniques

Dans cette dernière partie, nous allons nous intéresser à l'estimation de propriétés mécaniques à partir de paramètres IRM. Comme il a pu être décrit dans la revue de littérature, en réalisant des tests mécaniques sur des disques *ex vivo* tout en les passant dans l'IRM, il est possible par régression linéaire de relier ces propriétés aux paramètres IRM. Cependant, les équations issues de la littérature ne sont pas applicables dans notre cas.

Tout d'abord, certains de nos paramètres IRM n'ont jamais été utilisés dans de telles équations comme T1p. À l'inverse, le temps de relaxation T1 est présent dans toutes les équations de la littérature à notre connaissance, ce qui les rend inutilisable pour notre étude (Antoniou et al., 2013; Mwale et al., 2008; Recuerda et al., 2012).

Puis, certaines séquences d'acquisition ont été adaptées afin d'obtenir, dans nos conditions, les meilleurs résultats. Par exemple, pour la mesure du paramètre MTR, il est nécessaire de définir

une fréquence de off-résonance. Pour nos acquisitions la valeur idéale était de 6000 Hz tandis que dans la littérature, la valeur la plus utilisée est aux alentours de 1000 Hz. Cette différence de fréquence change la valeur finale du paramètre MTR, on ne peut donc pas utiliser une équation issue d'une estimation contenant un paramètre MTR déterminé avec une fréquence de off-résonance différente (Antoniou et al., 2013; Mwale et al., 2008; Perie et al., 2006).

Finalement, afin d'estimer certaines propriétés mécaniques des disques intervertébraux de nos patients scoliotiques, la meilleure méthode serait de réaliser ces tests mécaniques sur des disques *ex vivo* ainsi que les acquisitions IRM qui correspondraient aux mêmes séquences que celles utilisées sur nos patients.

## CONCLUSION

Au cours de notre projet, nous avons réalisé l'une des premières acquisitions IRM multiparamétrique *in vivo* sur des patients ayant une scoliose idiopathique de l'adolescence. Même s'il reste des éléments à améliorer quant aux séquences d'acquisition des images pondérées en T1 $\rho$  et en diffusion ainsi que dans le traitement des images pondérées en diffusion, nos séquences ont bien été validées à partir des valeurs issues de la littérature.

Les cinq paramètres IRM définis au cours de cette étude sont des biomarqueurs de la scoliose idiopathique de l'adolescence et de sévérité. Il reste cependant à inclure plus de patients dans notre étude notamment des patients en début de croissance afin d'augmenter la puissance statistique des tests.

Pour conclure, la méthode développée permettra de mieux comprendre l'évolution des temps de relaxation, du transfert d'aimantation et des paramètres de diffusion dans les disques intervertébraux lombaires de patients atteints de la scoliose idiopathique de l'adolescence. Ces résultats permettront sur le long terme le développement d'un nouvel outil dont l'objectif sera de donner à chaque patient un traitement adapté.

Les perspectives de travail de recherche sont multiples. Tout d'abord, le développement d'outils de recalage non rigide permettant la correction des artéfacts liés aux acquisitions en diffusion est essentiel si nous voulons exploiter au maximum toute l'information des paramètres IRM de diffusion à savoir MD et FA. La méthode la plus adaptée semble être le développement d'outils similaires à ceux utilisés pour le cerveau, mais adaptés au cas de la colonne vertébrale. Une amélioration de la qualité des images de diffusion sera certainement nécessaire. Dans un second temps, les propriétés mécaniques des disques intervertébraux nous renseignent à la fois sur la dégénérescence des disques et sur l'évolution de la scoliose. La réalisation de tests mécaniques sur des disques intervertébraux *ex vivo* et l'acquisition d'images IRM multiparamétrique avec les mêmes séquences que dans notre étude permettraient de les estimer. Enfin, la réalisation d'une étude longitudinale permettrait d'observer pour un même patient, les variations des paramètres IRM et des propriétés mécaniques en fonction de sa scoliose. Cette étude réalisée sur une grande cohorte permettrait d'étudier la possibilité d'établir un modèle prédictif. Cette étape serait une étape déterminante quant au développement d'un outil de diagnostic clinique.

## BIBLIOGRAPHIE

- Adams, M. A., & Roughley, P. J. (2006). What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine*, 31(18), 2151-2161.
- Andersson, J. L., Jenkinson, M., & Smith, S. (2007). Non-linear registration, aka Spatial normalisation FMRIB technical report TR07JA2. *FMRIB Analysis Group of the University of Oxford*.
- Antoniou, J., Demers, C. N., Beaudoin, G., Goswami, T., Mwale, F., Aebi, M., & Alini, M. (2004). Apparent diffusion coefficient of intervertebral discs related to matrix composition and integrity. *Magnetic resonance imaging*, 22(7), 963-972.
- Antoniou, J., Epure, L. M., Michalek, A. J., Grant, M. P., Iatridis, J. C., & Mwale, F. (2013). Analysis of quantitative magnetic resonance imaging and biomechanical parameters on human discs with different grades of degeneration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(6), 1402-1414.
- Antoniou, J., Mwale, F., Demers, C. N., Beaudoin, G., Goswami, T., Aebi, M., & Alini, M. (2006). Quantitative magnetic resonance imaging of enzymatically induced degradation of the nucleus pulposus of intervertebral discs. *Spine*, 31(14), 1547-1554.
- Antoniou, J., Pike, G. B., Steffen, T., Baramki, H., Poole, A. R., Aebi, M., & Alini, M. (1998). Quantitative magnetic resonance imaging in the assessment of degenerative disc disease. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40(6), 900-907.
- Asher, M., & Burton, D. (2006). Adolescent idiopathic scoliosis: natural history and long term treatment effects. *Scoliosis*, 1(1), 2.
- Auerbach, J. D., Johannessen, W., Borthakur, A., Wheaton, A. J., Dolinskas, C. A., Balderston, R. A., . . . Elliott, D. M. (2006). In vivo quantification of human lumbar disc degeneration using T1 $\rho$ -weighted magnetic resonance imaging. *European spine journal*, 15(3), 338-344.
- Barmpoutis, A. (2010). *Tutorial on Diffusion Tensor MRI using Matlab*
- Basser, P. J., & Jones, D. K. (2002). Diffusion tensor MRI: theory, experimental design and data analysis—a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8), 456-467.
- Blumenkrantz, G., Li, X., Han, E. T., Newitt, D. C., Crane, J. C., Link, T. M., & Majumdar, S. (2006). A feasibility study of in vivo T $\rho$  imaging of the intervertebral disc. *Magnetic resonance imaging*, 24(8), 1001-1007.
- Blumenkrantz, G., Zuo, J., Li, X., Kornak, J., Link, T. M., & Majumdar, S. (2010). In vivo 3.0 tesla magnetic resonance T1 $\rho$  and T2 relaxation mapping in subjects with intervertebral disc degeneration and clinical symptoms. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(5), 1193-1200.
- Cassinelli, E. H., Hall, R. A., & Kang, J. D. (2001). Biochemistry of intervertebral disc degeneration and the potential for gene therapy applications. *The Spine Journal*, 1(3), 205-214.

- Cortes, D. H., Jacobs, N. T., DeLucca, J. F., & Elliott, D. M. (2014). Elastic, permeability and swelling properties of human intervertebral disc tissues: A benchmark for tissue engineering. *Journal of biomechanics*, 47(9), 2088-2094.
- Crum, W. R., Hartkens, T., & Hill, D. (2014). Non-rigid image registration: theory and practice.
- Drake, R., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. (2009). *Gray's anatomy for students*: Elsevier Health Sciences.
- Eyre, D. R., & Muir, H. (1977). Quantitative analysis of types I and II collagens in human intervertebral discs at various ages. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure*, 492(1), 29-42.
- Gervais, J., Périé, D., & Aubin, C.-É. (2014). Sensitivity of MRI signal distribution within the intervertebral disc to image segmentation and data normalisation. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 17(12), 1383-1390.
- Gervais, J., Perie, D., Parent, S., Labelle, H., & Aubin, C.-E. (2012). MRI signal distribution within the intervertebral disc as a biomarker of adolescent idiopathic scoliosis and spondylolisthesis. *BMC musculoskeletal disorders*, 13(1), 239.
- Henkelman, R., Stanisz, G., & Graham, S. (2001). Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR in Biomedicine*, 14(2), 57-64.
- Johannessen, W., Auerbach, J. D., Wheaton, A. J., Kurji, A., Borthakur, A., Reddy, R., & Elliott, D. M. (2006). Assessment of human disc degeneration and proteoglycan content using T1ρ-weighted magnetic resonance imaging. *Spine*, 31(11), 1253.
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., & Laval-Jeantet, M. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161(2), 401-407.
- Le Bihan, D., Mangin, J.-F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4), 534-546. doi: 10.1002/jmri.1076
- MacLean, J. J., Lee, C. R., Grad, S., Ito, K., Alini, M., & Iatridis, J. C. (2003). Effects of immobilization and dynamic compression on intervertebral disc cell gene expression in vivo. *Spine*, 28(10), 973-981.
- Marieb, E. N., Lachaine, R., & Moussakova, L. (2005). *Anatomie et physiologie humaines*: Pearson éducation.
- Masutani, Y., Aoki, S., Abe, O., Hayashi, N., & Otomo, K. (2003). MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. *European journal of radiology*, 46(1), 53-66.
- Mwale, F., Demers, C. N., Michalek, A. J., Beaudoin, G., Goswami, T., Beckman, L., . . . Antoniou, J. (2008). Evaluation of quantitative magnetic resonance imaging, biochemical and mechanical properties of trypsin-treated intervertebral discs under physiological compression loading. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 27(3), 563-573.
- Negrini, S., Aulisa, A. G., Aulisa, L., Circo, A. B., de Mauroy, J. C., Durmala, J., . . . Maruyama, T. (2012). 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis*, 7(1), 3.

- Nguyen, A. M., Johannessen, W., Yoder, J. H., Wheaton, A. J., Vresilovic, E. J., Borthakur, A., & Elliott, D. M. (2008). Noninvasive quantification of human nucleus pulposus pressure with use of T1p-weighted magnetic resonance imaging. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 90(4), 796-802.
- Ohshima, H., Tsuji, H., Hirano, N., Ishihara, H., Katoh, Y., & Yamada, H. (1989). Water diffusion pathway, swelling pressure, and biomechanical properties of the intervertebral disc during compression load. *Spine*, 14(11), 1234-1244.
- Perie, D., Iatridis, J., Demers, C., Goswami, T., Beaudoin, G., Mwale, F., & Antoniou, J. (2006). Assessment of compressive modulus, hydraulic permeability and matrix content of trypsin-treated nucleus pulposus using quantitative MRI. *Journal of biomechanics*, 39(8), 1392-1400.
- Pfirrmann, C. W., Metzdorf, A., Zanetti, M., Hodler, J., & Boos, N. (2001). Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine*, 26(17), 1873-1878.
- Prince, J. L., & Links, J. M. (2006). *Medical imaging signals and systems*: Pearson Prentice Hall Upper Saddle River, NJ.
- Recuerda, M., Perie, D., Gilbert, G., & Beaudoin, G. (2012). Assessment of mechanical properties of isolated bovine intervertebral discs from multi-parametric magnetic resonance imaging. *BMC musculoskeletal disorders*, 13(1), 195.
- Roaf, R. (1960). Vertebral growth and its mechanical control. *J Bone Joint Surg Br*, 42(1), 40-59.
- Shapiro, I. M., & Risbud, M. V. (2014). Introduction to the Structure, Function, and Comparative Anatomy of the Vertebrae and the Intervertebral Disc *The Intervertebral Disc* (pp. 3-15): Springer.
- Stellman, J. M., & Dufresne, C. (2000). *Encyclopédie de sécurité et de santé au travail* (Vol. 2): International Labour Organization.
- Stokes, I. (2002). Mechanical effects on skeletal growth. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 2(3), 277-280.
- Stokes, I. A., Spence, H., Aronsson, D. D., & Kilmer, N. (1996). Mechanical modulation of vertebral body growth: implications for scoliosis progression. *Spine*, 21(10), 1162-1167.
- Takashima, H., Takebayashi, T., Yoshimoto, M., Terashima, Y., Tsuda, H., Ida, K., & Yamashita, T. (2012). Correlation between T2 relaxation time and intervertebral disk degeneration. *Skeletal radiology*, 41(2), 163-167.
- Toffanin, R., Mlynarik, V., Russo, S., Szomolányi, P., Piras, A., & Vittur, F. (2001). Proteoglycan depletion and magnetic resonance parameters of articular cartilage. *Archives of biochemistry and biophysics*, 390(2), 235-242.
- Urban, J. P., Smith, S., & Fairbank, J. C. (2004). Nutrition of the intervertebral disc. *Spine*, 29(23), 2700-2709.
- Wang, C., Witschey, W., Goldberg, A., Elliott, M., Borthakur, A., & Reddy, R. (2010). Magnetization transfer ratio mapping of intervertebral disc degeneration. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(5), 1520-1528.

- Wright, P., Mougin, O., Totman, J., Peters, A., Brookes, M., Coxon, R., . . . Bowtell, R. (2008). Water proton T<sub>1</sub> measurements in brain tissue at 7, 3, and 1.5 T using IR-EPI, IR-TSE, and MPRAGE: results and optimization. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 21(1-2), 121-130.
- Zhang, Z., Chan, Q., Anthony, M.-P., Samartzis, D., Cheung, K., Khong, P.-L., & Kim, M. (2012). Age-related diffusion patterns in human lumbar intervertebral discs: a pilot study in asymptomatic subjects. *Magnetic resonance imaging*, 30(2), 181-188