



HAL
open science

Intérêt du ratio de transfert d'aimantation pour l'étude de la dégénérescence du disque intervertébral chez le chien chondrodystrophique

Corentin Tricou

► **To cite this version:**

Corentin Tricou. Intérêt du ratio de transfert d'aimantation pour l'étude de la dégénérescence du disque intervertébral chez le chien chondrodystrophique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03782552

HAL Id: dumas-03782552

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03782552v1>

Submitted on 21 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

INTERET DU RATIO DE TRANSFERT D'AIMANTATION POUR L'ETUDE DE LA DEGENERESCENCE DU DISQUE INTERVERTEBRAL CHEZ LE CHIEN CHONDRODYSTROPHIQUE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

TRICOU Corentin, Johan, Remy

Directeur de thèse : M. Giovanni MOGICATO

JURY

PRESIDENTE :

Mme Isabelle BERRY

Professeure à l'Université Paul SABATIER de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Giovanni MOGICATO

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Benjamin CARTIAUX

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

M. Germain ARRIBARAT

Membre de l'unité de recherche INSERM – ToNIC 1214 de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

**PROFESSEURS CLASSE
EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

**PROFESSEURS 1^{ère}
CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

**PROFESSEURS 2^{ème}
CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYEMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE
--

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventiv*

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeure Isabelle Berry,

Présidente du jury de thèse
Professeur à l'Université Paul Sabatier (Toulouse) et Praticien Hospitalier – Biophysique

*Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommages respectueux.*

A Monsieur le Professeur Giovanni Mogenicato,

Directeur de thèse
Professeur d'Anatomie – Imagerie Médicale à l'Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse

*Pour son soutien et sa confiance durant la réalisation de ce travail,
Qu'il trouve ici toute l'expression de ma reconnaissance.*

A Monsieur Benjamin Cartiaux

Assesseur
Maitre de conférences d'Anatomie – Imagerie Médicale à l'Ecole Nationale Veterinaire de
Toulouse

*Pour avoir accepté de prendre part à ce jury de thèse ainsi que sa bienveillance,
Remerciements chaleureux.*

A Monsieur Germain Arribarat

Membre de l'unité de recherche INSERM – ToNIC 1214

*Pour son aide précieuse,
Sincère reconnaissance.*

A Madame Marlène Finck et Monsieur Antonin Martenne-Duplan

Diplômée du Collège Européen d'Imagerie Médicale (ECVDI)
Résident du Collège Européen d'Imagerie Médicale (ECVDI)
Centre Hospitalier Vétérinaire Massilia - Marseille

*Pour votre investissement et votre aide,
Sincères remerciements.*

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	7
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ANNEXES	13
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
PARTIE I :	19
ETAT DE L'ART BIBLIOGRAPHIQUE	19
I. LE DISQUE INTERVERTEBRAL DU CHIEN	21
A. Développement embryonnaire	21
B. Anatomie descriptive	22
1. Anatomie du disque intervertébral.....	22
2. Rapports anatomiques.....	23
3. Vascularisation.....	25
4. Innervation.....	26
5. Histologie du disque intervertébral.....	26
6. Biochimie du disque intervertébral.....	28
C. Fonction biomécanique	30
D. Dégénérescence du disque intervertébral	30
1. Origines de la dégénérescence discale.....	30
2. Aspect macroscopique de la dégénérescence	32
3. Aspect histopathologique de la dégénérescence discale.....	33
4. Aspect biochimique de la dégénérescence.....	34
5. Conséquences biomécaniques.....	35
6. Evaluation de la dégénérescence du disque intervertébral	35
II. BASES PHYSIQUES DE L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	44
A. Principes de formation de l'image	44
1. Notions élémentaires de résonance magnétique nucléaire.....	44
B. Mode de fonctionnement d'un IRM	52
1. Composition d'un IRM.....	52
2. Signal RMN et modulation	53
3. Acquisition du signal RMN	58
4. Reconstruction de l'image	62
C. Qualité de l'image et artefacts	64
1. Qualité de l'image.....	64
2. Artefacts	66
D. Intérêts et limites de l'IRM dans l'exploration du disque intervertébral	68
1. Intérêts.....	68
2. Limites	68
E. Principes de l'IRM par transfert d'aimantation	68

PARTIE II :	71
ETUDE EXPERIMENTALE	71
I. OBJECTIFS	73
II. MATERIEL ET METHODE	74
A. <u>Population étudiée</u>	74
B. <u>Récolte de données</u>	74
1. Obtention des images IRM	74
2. Traitement des images IRM.....	75
C. <u>Variables étudiées</u>	75
1. Obtention des grades de Pfirrmann.....	75
2. Obtention des ROIs.....	76
3. Obtention des valeurs de Magnetization Transfer Ratio au sein du noyau pulpeux.....	77
4. Analyses statistiques	77
III. RESULTATS	78
A. <u>Variations inter-opérateurs</u>	78
B. <u>Classification Pfirrmann</u>	78
C. <u>Ratio de transfert d'aimantation</u>	79
D. <u>Corrélation entre le ratio de transfert d'aimantation et le grade de Pfirrmann</u>	81
IV. DISCUSSION	82
A. <u>Intérêt du transfert d'aimantation pour l'étude de la dégénérescence discale</u>	82
1. Intérêt chez le chien	84
2. Intérêt chez l'Homme	84
B. <u>Limites et perspectives d'amélioration</u>	85
1. Protocole expérimental	85
2. Population étudiée.....	86
3. Limitations	87
 CONCLUSION	 89
ANNEXES	91
REFERENCES	93

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Formation du disque intervertébral durant l’embryogénèse – Bergknut <i>et al.</i> , 2013	21
Figure 2 : Schéma d’un disque intervertébral en coupe transversale – Millers, 2013	22
Figure 3 : Schéma anatomique des structures ligamentaires liées au disque intervertébral – vue ventrale – Millers, 2013	24
Figure 4 : Schéma anatomique des structures ligamentaires liées au disque intervertébral – vue dorsale – Millers, 2013.....	24
Figure 5 : Schéma du réseau veineux discal canin – Crock <i>et al.</i> , 1984.....	25
Figure 6 : Coupe histologique médio-sagittale d’un noyau pulpeux – Bergknut <i>et al.</i> , 2013	27
Figure 7 : Coupe histologique d’un anneau fibreux– Bergknut <i>et al.</i> , 2013	27
Figure 8 : Coupe histologique d’un plateau cartilagineux– Bergknut <i>et al.</i> , 2013	28
Figure 9 : Schéma de la matrice extracellulaire du noyau pulpeux – Adams <i>et al.</i> , 2006.....	29
Figure 10 : Image au microscope électronique d’un anneau fibreux – Andrea Friedmann....	29
Figure 11 : Différentes stades de dégénérescence discale du chien –coupes anatomique dans le plan médio-sagittal – Bergknut <i>et al.</i> , 2013	33
Figure 12 : Catégories des fissures annulaires – Yu <i>et al.</i> , 1988	34
Figure 13 : Images tomodensitométriques de la dégénérescence du disque intervertébral du chien – Harder <i>et al.</i> , 2014.....	37
Figure 14 : Images IRM en pondération T2 de la partie crâniale de la colonne vertébrale d’un chien.....	38
Figure 15 : Images par résonance magnétique de la dégénérescence du disque intervertébral du chien – Harder <i>et al.</i> , 2014.....	39
Figure 16 : Images en pondération T2 et cartographie T2 de disques intervertébraux de différents grades de Pfirrmann– Stelzeneder <i>et al.</i> , 2012	41
Figure 17 : Evolution de la valeur du MTR au sein du noyau pulpeux chez l’Homme, en fonction du grade de Pfirrmann (gauche) et coupe axiale de 2 disques intervertébraux humains en MTR mapping (droite) – Wang <i>et al.</i> , 2010	43
Figure 18 : Représentation du vecteur d’aimantation μ et du vecteur cinétique S – Kastler <i>et al.</i> , 2011.....	44
Figure 19 : Représentation du moment magnétique intrinsèque d’un atome – Kastler <i>et al.</i> , 2011.....	45
Figure 20 : Représentation du vecteur d’aimantation macroscopique M dans le champ magnétique B_0 – Kastler <i>et al.</i> , 2011.....	46
Figure 21 : Mouvement de précession d’un proton – Kastler <i>et al.</i> , 2011	47
Figure 22 : Composante longitudinale $M_z(0)$ et composante transversale M_{xy} du vecteur d’aimantation macroscopique M – Kastler <i>et al.</i> , 2011	47
Figure 23 : Représentation du phénomène de double précession du vecteur d’aimantation macroscopique M – Kastler <i>et al.</i> , 2011	48
Figure 24 : Effets de l’impulsion RF sur le vecteur d’aimantation macroscopique M – Kastler <i>et al.</i> , 2011.....	49
Figure 25 : Courbe de repousse exponentielle de la composante longitudinale – Kastler <i>et al.</i> , 2011.....	50
Figure 26 : Courbe de décroissance exponentielle de la composante transversale – Kastler <i>et al.</i> , 2011.....	51
Figure 27 : Trajectoire du vecteur d’aimantation macroscopique lors de sa relaxation – Kastler <i>et al.</i> , 2011	53
Figure 28 : Obtention du signal FID – Kastler <i>et al.</i> , 2011	54
Figure 29 : Illustration du phénomène d’écho de spin – Kastler <i>et al.</i> , 2011	55

Figure 30 : Chronologie des évènements au cours de l'écho de spin – Kastler et al., 2011 ...	56
Figure 31 : Influence du TE sur la pondération en T2 d'une séquence – Kastler et al., 2011	57
Figure 32 : Illustration des notions de champ de vue, matrice, plan de coupe, pixel et voxel – Kastler et al., 2011	58
Figure 33 : Sélection d'un plan de coupe – Kastler et al., 2011	59
Figure 34 : Application d'un gradient de codage de fréquence sur la réception du signal RMN – Kastler et al., 2011	60
Figure 35 : Sélection d'un plan de coupe – Kastler et al., 2011	61
Figure 36 : Sélection d'un plan de coupe – Kastler et al., 2011	61
Figure 37 : Représentation de la transformée de Fourier – Kastler et al., 2011	62
Figure 38 : Chronogramme de la séquence d'écho de spin – Kastler et al., 2011	63
Figure 39 : Sélection d'un plan de coupe – Kastler et al., 2011	64
Figure 40 : Principe du transfert d'aimantation – Kastler et al., 2011	69
Figure 41 : Tracé des ROIs	77
Figure 42 : Répartition des grades de dégénérescence de Pfirrmann observés au sein de l'étude	79
Figure 43 : Différentes images sagittales d'un même intervalle de rachis de chien	79
Figure 44 : Carte de couleur MTR modifiée d'une portion de rachis thoracique de chien	80
Figure 45 : Carte de couleur modifiée MTR de deux portions de rachis différents à des stades de dégénérescence discale différents	81
Figure 46 : Variation du MTR en fonction du grade de Pfirrmann	81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Grades morphologiques de dégénérescence du disque intervertébral du chien, adaptée de Thompson – Bergknut <i>et al.</i> , 2013.....	32
Tableau 2 : Grades radiographiques de dégénérescence du disque intervertébral humain – Benneker et al., 2005	36
Tableau 3 : Grades tomodensitométriques de dégénérescence du disque intervertébral du chien – Harder et al., 2014.....	37
Tableau 4 : Grades de dégénérescence du disque intervertébral du chien selon l'échelle de Pfirrmann – Bergknut et al., 2011.....	39
Tableau 5 : Score de Modic – Modic et al., 1988.....	40
Tableau 6 : Paramètres IRM utilisés au cours de notre étude.....	75
Tableau 7 : Variabilité inter-opérateur.....	78
Tableau 8 : Nombre de disque intervertébral étudié chez chaque individu au cours de l'étude	78
Tableau 9 : Coefficient de corrélation de Spearman entre la valeur du MTR et le grade de Pfirrmann	82

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Ensemble des grades de Pfirrmann définis par les deux observateurs.....	91
Annexe 2 : Valeurs de MTR minimale et maximale, quartiles et moyenne pour chaque grade de Pfirrmann.....	92
Annexe 3 : Test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les valeurs de MTR entre les différents grades de Pfirrmann	92

LISTE DES ABREVIATIONS

AF : anneau fibreux

AFI : anneau fibreux interne

AFE : anneau fibreux externe

CD : chondrodystrophique

CDA : coefficient de diffusion apparent

DIV : disque intervertébral

GAG : glycoaminoglycane

GSS : gradient de sélection de coupe

IRM : imagerie par résonance magnétique

MTR : magnetization transfer ratio

NCD : non chondrodystrophique

NP : noyau pulpeux

ROI : Region Of Interest

TE : temps d'écho

TR : temps de répétition

TA : transfert d'aimantation

INTRODUCTION

Le disque intervertébral assure la mobilité et la stabilité du segment rachidien. Au cours de la vie de l'animal, un processus tardif et physiologique se met en place : il s'agit de la sénescence discale. Cela se caractérise par des modifications de la composition macroscopique, histologique et biochimique du disque intervertébral. Ce phénomène diminue les capacités du disque intervertébral à assurer son rôle essentiel de maintien du segment rachidien. Chez certains chiens, ce processus est en revanche précoce et pathologique : il s'agit alors de dégénérescence discale. Les races chondrodystrophiques sont prédisposés à cette pathologie. Les conséquences de ces modifications, physiologiques ou pathologiques, sont nombreuses : hernies discales, sténoses lombosacrées dégénératives ou encore spondylomyélopathies cervicales.

Les moyens d'évaluer la dégénérescence discale en imagerie médicale sont nombreux. Parmi eux, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permet de distinguer les différents éléments composant et entourant le disque intervertébral. En médecine humaine et vétérinaire, afin de statuer et de grader l'état de dégénérescence discale, la classification Pfirrmann est aujourd'hui la méthode la plus utilisée et considérée comme le gold standard. Elle permet de grader selon un score de I à V la dégénérescence du disque concerné. En revanche, la répétabilité inter-observateur de cette évaluation montre parfois ses limites. De plus, cette méthode d'évaluation est particulièrement adaptée à des stades de dégénérescence avancés.

A l'heure actuelle, les traitements des lésions discales sont seulement chirurgicaux. Cependant de nouvelles thérapies sont en développement et tentent de lutter précocement contre la dégénérescence discale comme par exemple des thérapies à base de cellules souches. Il apparaît donc nécessaire de diagnostiquer de manière précoce les modifications discales mais également de mieux les caractériser afin de comprendre le processus pathologique associé.

Aujourd'hui, de nouvelles techniques d'IRM dites « quantitatives » et récemment développées semblent répondre à ces critères. Parmi elles, le transfert d'aimantation : des travaux menés chez l'Homme ont démontré une corrélation positive entre la valeur du ratio de transfert d'aimantation au sein du noyau pulpeux et le grade de Pfirrmann. En revanche, aucune publication ne s'est intéressée à un possible lien chez le chien. Notre étude s'intéresse donc à la corrélation entre le grading selon la classification Pfirrmann et les valeurs du ratio de transfert d'aimantation au sein du noyau pulpeux du disque intervertébral chez le chien chondrodystrophique.

PARTIE I :
ETAT DE L'ART BIBLIOGRAPHIQUE

I. LE DISQUE INTERVERTEBRAL DU CHIEN

La formule vertébrale canine est : 7 vertèbres cervicales, 13 vertèbres thoraciques, 7 vertèbres lombaires, 3 vertèbres sacrées et environ 20 vertèbres coccygiennes. Ces vertèbres sont reliées entre elles par trois articulations : 2 articulations zygapophysaires (dorso-latérales) et une articulation discale (ventro-médiale) située entre deux corps vertébraux.

L'articulation discale comprend en son sein un disque intervertébral (DIV) composé d'un noyau pulpeux central (NP) et d'un anneau fibreux (AF) périphérique.

A. Développement embryonnaire

Durant la phase de gastrulation de l'embryogenèse, trois feuillets se forment : l'endoderme, le mésoderme et l'ectoderme. Le mésoderme est notamment à l'origine de la notochorde, qui établit l'axe crânio-caudal et ventro-dorsal. Il participe également à la formation des somites qui donneront le squelette axial. Le noyau pulpeux est issu de la notochorde tandis que l'anneau fibreux et les plateaux cartilagineux (PC) sont issus des sclérotomes qui sont des parties des somites (figure 1) (Bergknut *et al.*, 2013).

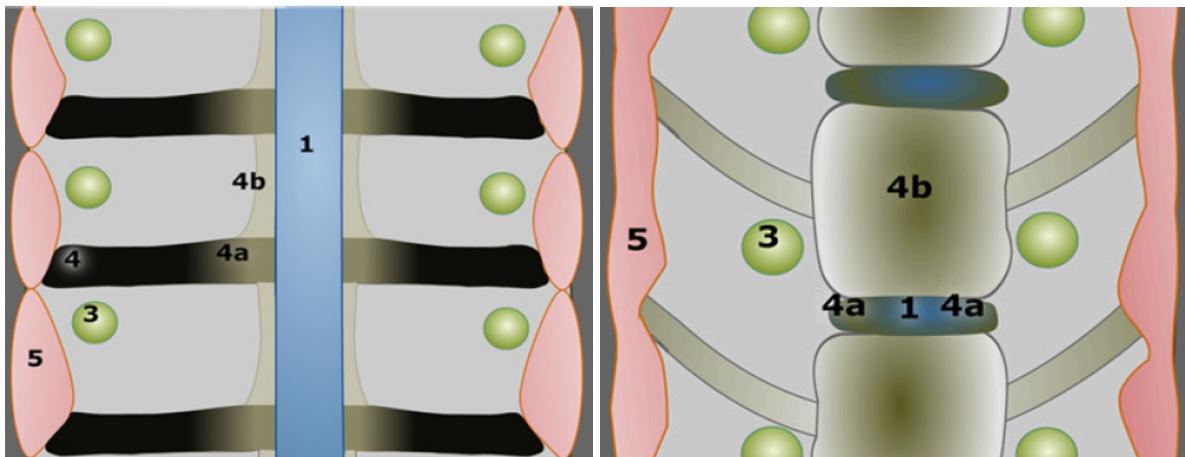


Figure 1 : Formation du disque intervertébral durant l'embryogénèse – Bergknut *et al.*, 2013

A. Coupe transversale dorsale d'un embryon canin avec la notochorde (1), la crête neurale (3), le sclérotome (4), l'anneau fibreux (4a), le corps vertébral (4b) et le myotome (5)

B. Coupe transversale dorsale du rachis lombaire d'un chien mature avec le noyau pulpeux (1), les nerfs spinaux (3), l'anneau fibreux (4a), le corps vertébral (4b) et la musculature épaxiale (5)

B. Anatomie descriptive

1. Anatomie du disque intervertébral

Le disque intervertébral est composé de trois parties distinctes : le noyau périphérique pulpeux, l'anneau fibreux et les plateaux cartilagineux.

Le noyau pulpeux, également appelé *nucleus pulposus*, est en position centrale, légèrement excentré dorsalement (figure 2). C'est une structure ovoïde, amorphe, de substance mucoïde et translucide. Il est maintenu sous pression par l'anneau fibreux. (Johnson, Da Costa, Allen 2010)

L'anneau fibreux, également appelé *annulus fibrosus*, est en partie périphérique et entoure le NP (figure 2). Il est constitué de lamelles fibreuses concentriques où chaque lamelle est un faisceau parallèle de fibres de collagène.

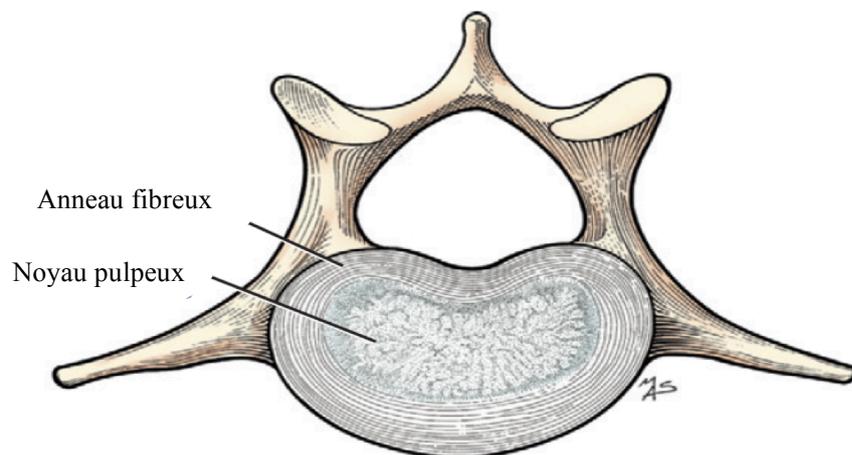


Figure 2 : Schéma d'un disque intervertébral en coupe transversale – Millers, 2013

L'ensemble de ces lamelles fibreuses reposent dans un tissu cartilagineux avec des fibres élastiques. On obtient alors un tissu fibreux alliant souplesse et solidité (Sharp *et al.*, 2005). Les parties ventrales et latérales sont 1,5 à 3 fois plus épaisses que la partie dorsale de l'anneau fibreux. Ainsi le noyau pulpeux se retrouve excentré dorsalement (Hansen 1952). Cela explique la faiblesse relative de la région dorsale du disque intervertébral. Les fibres internes de l'anneau fibreux sont connectées avec les plateaux cartilagineux tandis que les fibres externes sont connectées aux épiphyses des corps vertébraux (elles sont également nommées « fibres de Sharpey ») (Hansen 1952).

Les bords crâniens et caudaux du disque intervertébral sont formés par des plateaux cartilagineux. Ce sont de fines lames de cartilage hyalin de 1 à 2 millimètres d'épaisseur. Ils permettent la jonction entre le DIV et les corps vertébraux crâniens et caudaux.

2. Rapports anatomiques

Il existe 3 structures ligamentaires majeures liées au disque intervertébral (Miller *et al.*, 2013) :

- le ligament longitudinal ventral s'ancre solidement à la face ventrale des corps vertébraux (figure 3). Il s'étend de la crête ventrale de l'axis à la face ventrale du sacrum. Ce ligament est peu développé en région cervicale. Il s'épaissit à partir de T7 et devient étroit, épais et puissant en région lombaire.

Il est constitué de longues fibres, qui s'étendent sur toute la longueur du ligament, mais également de fibres courtes qui vont d'une vertèbre à une autre. Grâce au tissu conjonctif et aux fibres élastiques qui le composent, le ligament longitudinal ventral possède une bonne résistance à l'extension.

- le ligament longitudinal dorsal est un long et mince ruban fibreux blanc nacré. Il renforce la portion dorsale du DIV en couvrant partiellement le plancher du canal vertébral (figure 4). Il prend naissance au niveau de l'axis et se termine aux premières vertèbres caudales. Au niveau du disque intervertébral, le ligament est élargi et s'ancre en s'entremêlant avec les fibres superficielles de l'anneau fibreux. Cependant il rétrécit à hauteur des corps vertébraux. Il est surtout développé en région cervicale mais la faiblesse de ce ligament et la position excentrée du disque intervertébral sont des facteurs favorisant à la majorité des hernies discales.

- en région thoracique, le ligament conjugué ou intercapital unit la tête d'une côte à la tête de la côte controlatérale (figure 3 et 4). Situé sur le bord dorsal du disque intervertébral, il est ventral au ligament longitudinal dorsal. Il est présent uniquement entre T1 et T9 puis devient vestigial en T10 et absent en T12. Le ligament conjugué renforce l'anneau fibreux en région dorsale et la présence des côtes diminue la mobilité des vertèbres ce qui explique la faible prévalence des hernies discales en région thoracique craniale.

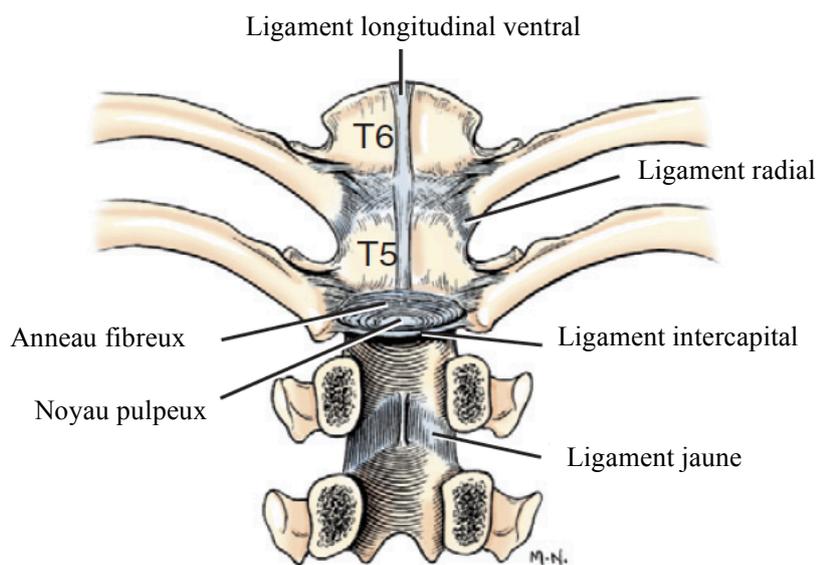


Figure 3 : Schéma anatomique des structures ligamentaires liées au disque intervertébral – vue ventrale – Millers, 2013

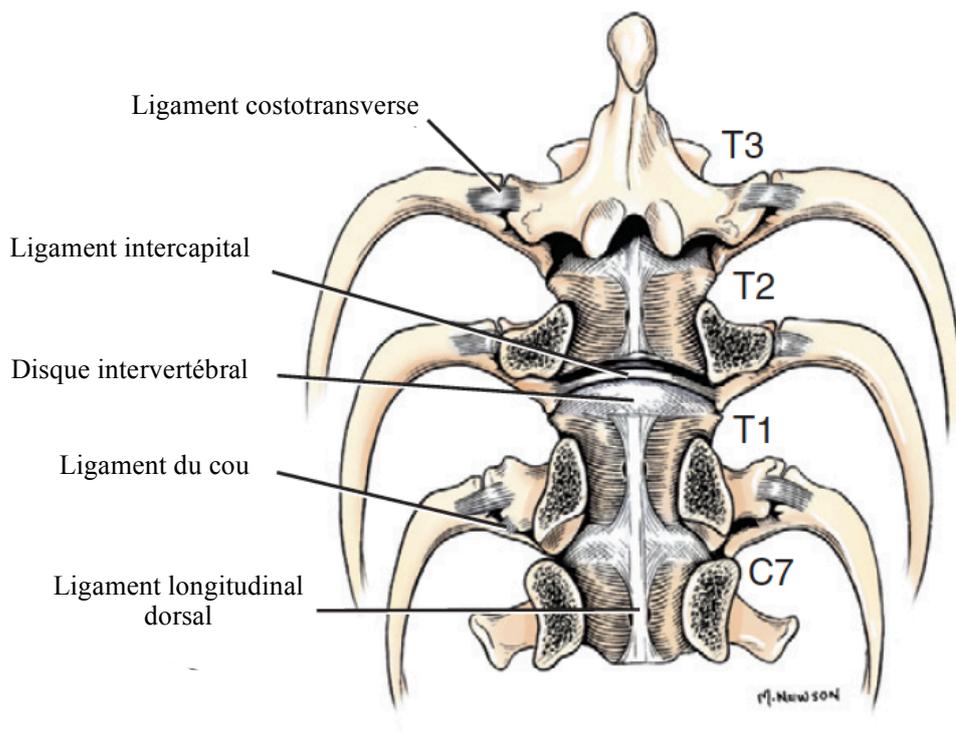


Figure 4 : Schéma anatomique des structures ligamentaires liées au disque intervertébral – vue dorsale – Millers, 2013

D'autres ligaments sont également présents au sein des espaces intervertébraux (Miller *et al.*, 2013) :

- les ligaments inter-lamellaires ou jaunes s'étendent entre deux arcs vertébraux de part et d'autre du processus épineux. Peu développés chez le chien, ils ferment la partie dorsale du canal médullaire (figure 3).

- le ligament inter-épineux est un fascia tendu entre les processus épineux. Il est en continuité dorsalement avec le ligament supra-épineux et ventralement avec les ligaments jaunes. Ce ligament a un aspect mince et élastique en région cervicale et fibreux et résistant en région lombaire.

- le ligament supra-épineux recouvre les processus épineux vertébraux. On retrouve ce ligament fibreux, inextensible et puissant de T1 à Cd1.

3. Vascularisation

Les couches périphériques de l'anneau fibreux ont un apport sanguin limité tandis que les couches internes et le noyau pulpeux n'ont pas d'apport sanguin direct. Les apports se font majoritairement par les branches terminales des artères vertébrales épiphysaires qui forment un réseau vasculaire dense à proximité des plateaux cartilagineux (figure 5) (Crock *et al.*, 1984). Une faible partie des nutriments et de l'oxygène provient de la partie externe vascularisée de l'anneau fibreux (Holm *et al.*, 1982).

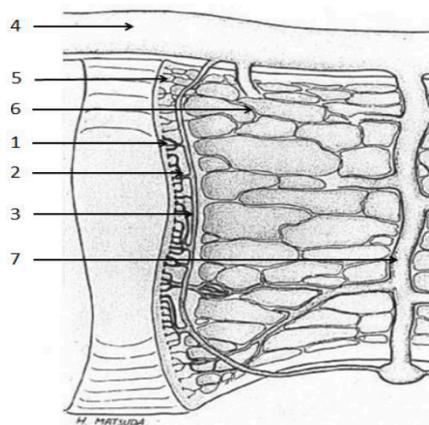


Figure 5 : Schéma du réseau veineux discal canin – Crock *et al.*, 1984

Le noyau pulpeux est irrigué par un système de capillaires (1) qui rejoignent des veinules (2) puis une veine collectrice sous-chondrale (3). Elle retrouve ensuite la veine de drainage du corps vertébral (4).

L'anneau fibreux qui est irrigué par des capillaires moins nombreux et plus petits (5) qui rejoignent le réseau veineux plexiforme médullaire (6) puis la veine métaphysaire (7) et enfin la veine de drainage du corps vertébral.

Ainsi les plateaux cartilagineux ont un rôle essentiel dans l'approvisionnement en nutriments du disque intervertébral. Les petites molécules telles que l'oxygène ou le glucose atteignent le noyau pulpeux et l'anneau fibreux par diffusion à partir des capillaires et à travers les PC selon un gradient de concentration (Holm *et al.*, 1981)(Holm *et al.*, 1982)(Urban *et al.*, 2004). L'élimination des métabolites depuis le NP se fait de la même manière dans le sens inverse. Les plus grosses molécules telles que l'albumine et les enzymes sont transportées par convection grâce aux mouvements de l'eau libre lors de changements de posture provoquant des compressions dynamiques (Holm *et al.*, 1981)(Holm *et al.*, 1982)(Urban *et al.*, 2004).

4. Innervation

L'innervation du disque intervertébral est clairsemée. Des terminaisons nerveuses ont été retrouvées uniquement dans le tiers externe de l'anneau fibreux. La plupart des fibres sensorielles du disque intervertébral et du ligament longitudinal dorsal proviennent du rameau méningé du nerf spinal (DeLahunta *et al.*, 2015).

La partie interne de l'anneau fibreux et le noyau pulpeux ne sont pas innervés (Hansen 1952) (Willenegger *et al.*, 2005).

5. Histologie du disque intervertébral

Au sein d'un disque intervertébral sain, les cellules majoritaires du noyau pulpeux sont les cellules notochordales (figure 6) (Cappello *et al.*, 2006). Nous retrouvons également quelques cellules chondrocytes-like, parfois nommées nucléopulpecytes. Les cellules notochordales sont des cellules avec des vésicules cytoplasmiques dont le contenu et la fonction sont encore discutés (Hunter *et al.*, 2004). Cependant certaines publications orientent vers des organites avec une fonction osmo-régulatrice. Ils seraient alors impliqués dans le gonflement de la notochorde mais aussi dans la régulation des contraintes osmotiques dans le noyau pulpeux (Hunter *et al.*, 2007). Les cellules notochordales se regroupent en grappes et forment ainsi une matrice basophile amorphe riche en protéoglycanes et collagène de type II (Cappello *et al.*, 2006).

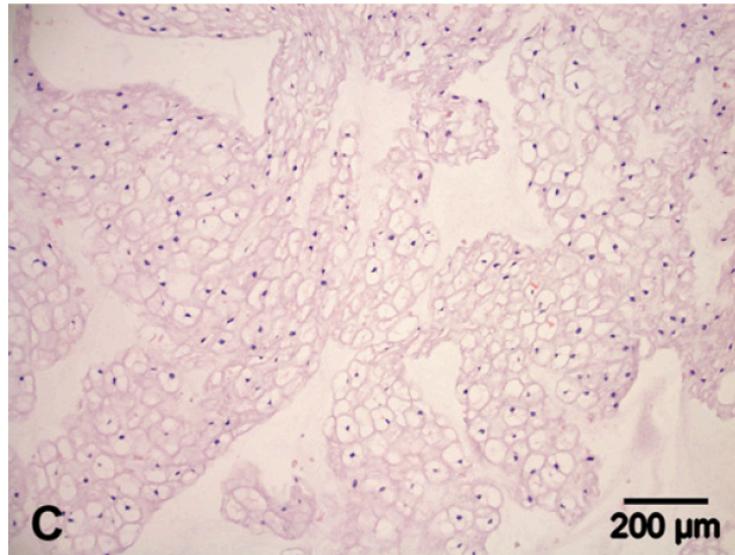


Figure 6 : Coupe histologique médio-sagittale d'un noyau pulpeux – Bergknut *et al.*, 2013

C. Les cellules notochordales se regroupent en grappes et forme une matrice basophile

Au microscope, les lamelles de l'anneau fibreux sont observées comme des couches fibrocartilagineuses séparées. Elles sont composées de faisceaux fibreux éosinophiles disposés parallèlement (Hansen, 1952). Cependant, la population cellulaire est variable : dans les couches externes, nous retrouvons uniquement des cellules nommées fibrocyte-like tandis que dans les couches internes, la population cellulaire est mixte avec des fibrocytes et des fibrocyte-like (figure 7) (Bergknut *et al.*, 2013).

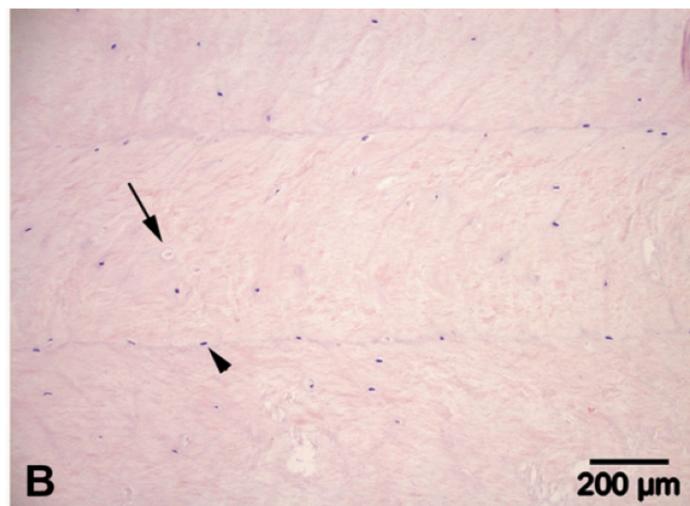


Figure 7 : Coupe histologique d'un anneau fibreux– Bergknut *et al.*, 2013

B. Nous pouvons observer les différentes couches lamellaires séparées. La **tête de flèche** indique une cellule fibrocyte-like et la **flèche** indique une cellule chondrocyte-like

Les plateaux cartilagineux sont composés de différentes couches de cellules chondrocyte-like orientées crânio-caudalement dans une matrice de type hyaline (Inoue 1981). Nous retrouvons entre 3 et 8 couches cellulaires épaisses (5 en moyenne) (figure 8). Cela représente environ 6% de la largeur totale du disque intervertébral canin (Bergknut *et al.*, 2012).

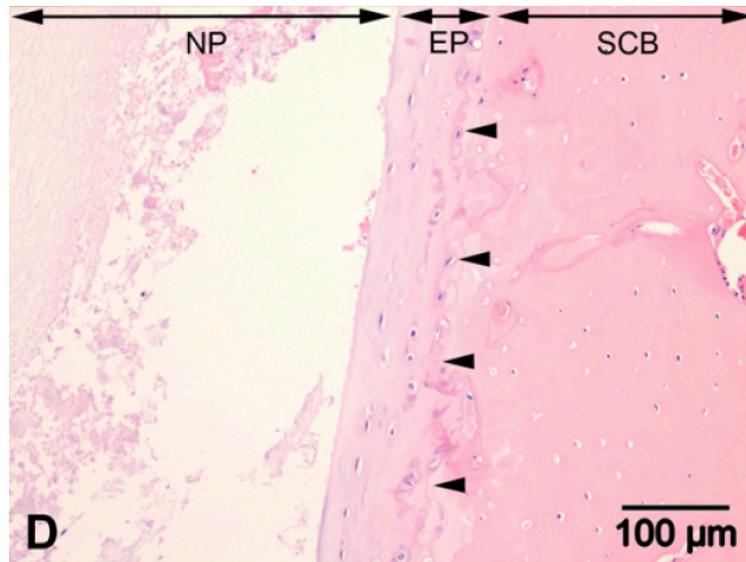


Figure 8 : Coupe histologique d'un plateau cartilagineux– Bergknut *et al.*, 2013

D. Plateau cartilagineux (EP) composé de cellules chondrocyte-like, entre le noyau pulpeux (NP) et l'os sous-chondral (SCB). Les têtes de flèche représentent la frontière entre plateau cartilagineux et os sous-chondral.

6. Biochimie du disque intervertébral

Le noyau pulpeux sain est formé par un réseau complexe de protéoglycanes chargés négativement et entrelacés dans un maillage de fibres de collagène (principalement du collagène de type II) (Cole *et al.* 1985). Les protéoglycanes sont formés par un squelette protéique avec des chaînes latérales de glycoaminoglycanes (GAG) chargés négativement. Les chaînes latérales les plus courantes sont le sulfate de chondroïtine et le sulfate de kératine. (Cole *et al.*, 1985). Ainsi, les GAG, chargés négativement, se repoussent et donnent aux protéoglycanes un aspect de goupillon. Le protéoglycane le plus fréquent est l'agrécan (Cole *et al.*, 1986).

Les protéoglycanes sont à leur tour agrégés avec de l'acide hyaluronique et forment d'importants complexes chargés négativement. Cela crée un fort gradient osmotique attirant l'eau dans le noyau pulpeux. Ainsi, l'eau représente 80% d'un noyau pulpeux sain.

Cela confère une grande résistance aux forces de compression qui compriment le NP : l'eau exerce une force hydrostatique compensatrice tout en étant évacuée de la matrice (figure 9). L'homéostasie cellulaire et moléculaire du noyau pulpeux est assurée par les cellules

notochordales qui stimulent la sécrétion de protéoglycanes chez les nucléopulpecytes via la sécrétion de Connective Tissue Growth Factor (CTGF) (Erwin *et al.*, 2006). Un quelconque phénomène provoquant une diminution de la concentration en protéoglycanes est préjudiciable à la fonction discale.

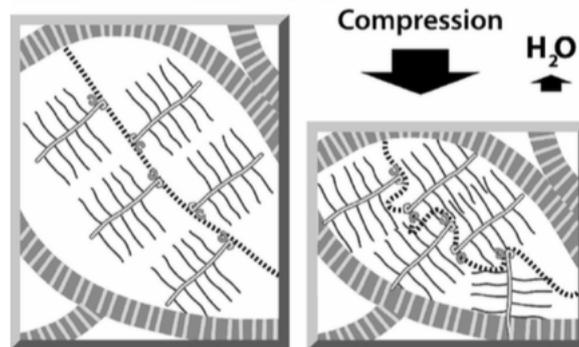


Figure 9 : Schéma de la matrice extracellulaire du noyau pulpeux – Adams *et al.*, 2006

La ligne médiane en pointillés correspond à une molécule d'acide hyaluronique. Les protéoglycanes s'ancrent autour de cette dernière. Ils sont formés d'un squelette protéique et de chaînes latérales de GAG.

Les lamelles de l'anneau fibreux sont composées de fibrilles de collagène agrégées avec des fibres élastiques et enduites par des protéoglycanes (figure 10) (Cole *et al.*, 1985). Dans les parties externes de l'AF, nous retrouvons surtout du collagène de type I tandis que dans les parties internes, le collagène de type II est majoritaire.

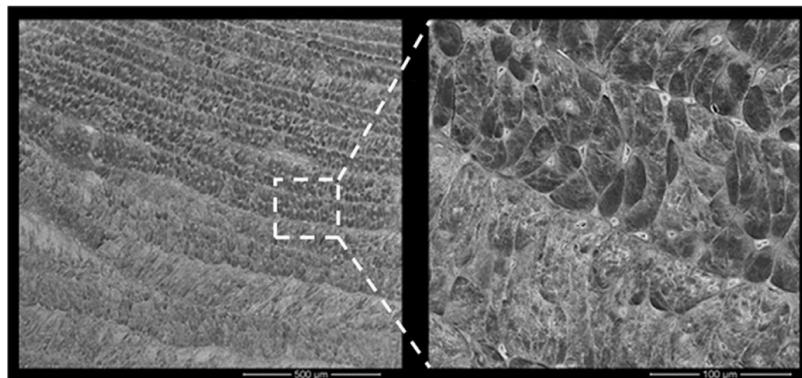


Figure 10 : Image au microscope électronique d'un anneau fibreux – Andrea Friedmann

La photographie de gauche montre les couches lamellaires organisées. La photo de droite montre en détail les faisceaux de collagène individuels.

La composition biochimique du plateau cartilagineux est similaire à celle d'un cartilage articulaire avec une matrice très hydratée (50 à 80% d'eau) et des protéoglycanes interconnectés avec de l'acide hyaluronique, des protéines de liaison et du collagène (type II essentiellement) (Antoniou *et al.*, 1996). Cette composition est essentielle pour maintenir l'intégrité du disque intervertébral car les protéoglycanes régulent le transport de solutés.

C. Fonction biomécanique

La fonction biomécanique du disque intervertébral est de transmettre les forces entre les corps vertébraux et d'assurer la mobilité et la stabilité du segment rachidien. Le disque peut être soumis à différents mouvements et contraintes : compression axiale, cisaillement, tension, flexion et torsion (Smit, 2002).

Le noyau pulpeux, l'anneau fibreux et les plateaux cartilagineux agissent comme une unité fonctionnelle avec pour chacun une fonction spécialisée. Lors d'une compression axiale par exemple, la majorité de la charge compressive est absorbée par le noyau pulpeux. L'anneau fibreux protège alors le NP contre le cisaillement induit par la charge mais aussi contre la pression exercée par le gonflement interne du noyau fortement hydraté et soumis à une force. L'organisation alterne des lamelles annulaires et l'orientation obliques des fibres lamellaires permettent à l'anneau fibreux de remplir ce rôle. Lors d'une dorso-flexion, la pression interne du noyau pulpeux augmente, surtout sur la face dorsale. Les fibres ventrales de l'anneau fibreux s'étendent tandis que les fibres dorsales sont comprimées. Il se retrouve bombé dorsalement et résiste à l'ensemble des forces exercées.

D. Dégénérescence du disque intervertébral

La dégénérescence du disque intervertébral est un phénomène complexe et multifactoriel avec de nombreux changements dans la composition des cellules et de la matrice extracellulaire. Ce phénomène inévitable d'apparition précoce est différent de la sénescence discale, physiologique, et d'apparition plus tardive. C'est un cercle vicieux dans lequel des dommages initiaux et une mauvaise réparation du disque intervertébral provoquent une dégénérescence secondaire.

1. Origines de la dégénérescence discale

i. Origine génétique

La chondrodystrophie correspond à une anomalie de l'ossification endochondrale provoquant une prolifération anarchique des cartilages de croissance mais aussi un épaissement sans allongement proportionnel de l'os. En conséquence, à l'âge adulte, les os sont de longueur diminuée et souvent incurvés. Les races concernées sont nombreuses et aujourd'hui aucune étude n'a encore réalisé de liste exhaustive. Nous pouvons cependant citer quelques exemples : Beagle, Bouledogue Français, Chihuahua, Lhasa Apso, Scottish Terrier, Teckel Miniature.

Les races chondrodystrophiques (CD) ont également une prédisposition raciale à la dégénérescence discale (Brown *et al.*, 2017). Une origine génétique commune à la chondrodystrophie et à la dégénérescence discale est aujourd'hui suspectée. En effet les travaux de Brown *et al.* en 2017 ont montré la présence commune d'un rétrogène associé au Fibroblast Growth Factor de type 4 (FGF4) sur le chromosome 12 d'une cohorte de chiens CD et d'une cohorte de chiens atteints de hernie discale (Brown *et al.*, 2017). Le FGF4 est un facteur de croissance exprimé au niveau des somites et de la notochorde et joue un rôle dans le développement des membres. Un équilibre entre la quantité de FGF4 et la quantité de récepteurs est nécessaire à un développement harmonieux des membres (Powers *et al.*, 2000). Ainsi, une duplication du gène FGF4 sous forme de rétrogène pourrait venir perturber cet équilibre et perturber l'embryogénèse des disques intervertébraux.

ii. Origine extrinsèque

Les contraintes mécaniques exercées sur le disque intervertébral sont une autre origine possible à la dégénérescence discale. Par exemple, le phénomène de surpression provoque une diminution de la quantité de protéoglycanes et de collagène de type II et une augmentation de la quantité de collagène de type I dans le noyau pulpeux (Stokes *et al.*, 2004). De plus, certaines particularités anatomiques favoriseraient la surpression du DIV et donc une dégénérescence discale comme par exemple la présence d'une facette articulaire L7-S1 oblique chez le Berger Allemand (Seiler *et al.*, 2002).

iii. Origine intrinsèque

Les cellules notochordales régulent l'anabolisme des nucléopulpcytes en stimulant la synthèse de protéoglycanes via le Connective Tissue Growth Factor (CGTF). Elles stimulent également la prolifération de nucléopulpcytes et diminuent le phénomène d'apoptose (Erwin *et al.*, 2011). Ainsi, quelconque phénomène provoquant une diminution ou une disparition des cellules notochordales perturbe l'équilibre de la matrice extracellulaire du noyau pulpeux.

Chez les chiens non chondrodystrophiques (NCD), les cellules notochordales restent les cellules principales du DIV à l'âge adulte et l'âge moyen d'apparition de la dégénérescence discale est de 6-8 ans. Chez les chiens CD, les cellules notochordales disparaissent dans les premiers mois de vie et l'âge moyen d'apparition de la dégénérescence discale est de 3-7 ans (Smolders *et al.*, 2013). Cependant, aucune étude n'a déterminé si la disparition des cellules

notochordales chez les chiens CD était une cause ou une conséquence de la dégénérescence discale.

2. Aspect macroscopique de la dégénérescence

Thomson *et al.* définit en 1990 en médecine humaine des niveaux de dégénérescence d'un disque intervertébral selon ses aspects macroscopiques (Thompson *et al.*, 1990). Il s'agit d'une échelle de gradation composée de 5 grades : I pour un disque sain jusqu'à V pour un disque fortement altéré (tableau 1). Elle est étendue aux DIV de chiens grâce aux travaux de Bergknut *et al.* en 2011 (Bergknut *et al.*, 2011).

Grade	NP	AF	PC	Corps vertébral
I	Tissu gonflé et gélifié	Lamelles fibreuses discrètes	Cartilage hyalin	Bords arrondis
II	Tissu fibreux blanc à la périphérie	Infiltration de matériel nucléaire entre les lamelles	Epaisseur irrégulière	Bords pointus
III	Tissu fibreux consolidé	Forte infiltration de matériel nucléaire et perte de la démarcation AF/NP	Anomalie locale dans le cartilage	Quelques chondrophytes et/ou ostéophytes sur les bords
IV	Fissure horizontales parallèles au PC	Dissociation locale	Fibrocartilage s'étendant depuis l'os sous-chondral ; irrégularité et sclérose dans l'os sous-chondral	Ostéophytes <2 mm
V	Fissures étendues traversantes le NP et l'AF		Sclérose diffuse	Ostéophytes >2mm

Tableau 1 : Grades morphologiques de dégénérescence du disque intervertébral du chien, adaptée de Thompson – Bergknut *et al.*, 2013

La dégénérescence débute dans le noyau pulpeux : normalement gris, translucide et brillant, il prend un aspect terne gris-blanc voir vert-jaunâtre. En fin d'évolution, des fissures et le prolapsus du NP peuvent être observés. En conséquence, la structure lamellaire de l'anneau fibreux se déforme et se désorganise. Il devient alors difficile de le distinguer du noyau pulpeux (Cappello *et al.*, 2006). Les plateaux cartilagineux s'élargissent, deviennent irréguliers et des fractures sont possibles. L'espace occupé par le DIV diminue et peut devenir virtuel (figure 11). Dans certains cas graves, nous pouvons observer un renflement de l'AF voire une fissure du noyau pulpeux.

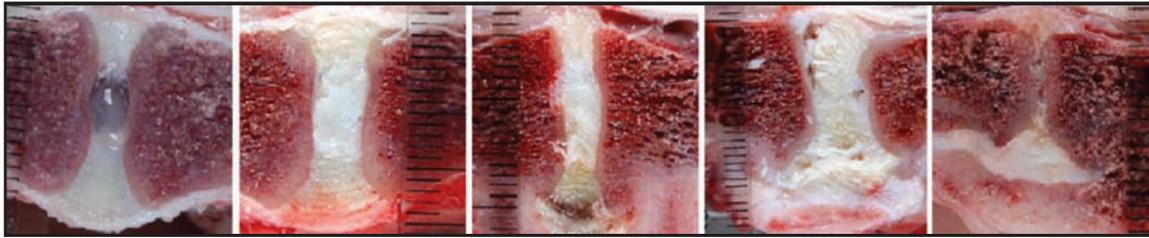


Figure 11 : Différents stades de dégénérescence discale du chien –coupes anatomique dans le plan médio-sagittal – Bergknut *et al.*, 2013

Cette série de photographies de disques intervertébraux de chiens représentent les différents grades de dégénérescence discale depuis un disque de grade I (photographie de gauche) jusqu'à un disque de grade V (photographie de droite)

3. Aspect histopathologique de la dégénérescence discale

Durant les stades précoces de dégénérescence discale, les premiers changements histopathologiques ont lieu au sein du noyau pulpeux. Les cellules notochordales jusqu'alors organisées en amas ou en grandes grappes, se retrouvent désormais en petits groupes ou isolées et disparaissent. Des chondrocytes-like (seuls ou en grappes), également nommés nucléopulpcytes, les remplacent. Ils sont entourés d'une matrice extracellulaire différente, divisant le NP en lobules (N. Bergknut *et al.*, 2013). Ces cellules sont issues d'une lignée de cellules notochordales différenciées et non de l'AF où elles sont présentes à l'état physiologique (McCann *et al.*, 2012). Ainsi, les cellules notochordales sont remplacées par des nucléopulpcytes et leur matrice extracellulaire associée, essentiellement composée de fibres de collagène désorganisées et similaires à du cartilage hyalin. Ce processus est nommé la chondrification.

La dégénérescence de l'anneau fibreux se caractérise par une désorganisation des fibres lamellaires et une augmentation de la population des chondrocytes-like (N. Bergknut *et al.*, 2013). Des liaisons chimiques se forment entre les lamelles ce qui limite les mouvements entre elles (Rannou *et al.*, 2004).

Les plateaux cartilagineux s'épaississent dans les premiers stades de dégénérescence puis deviennent fortement irréguliers avec des brèches possibles. Ces dernières, souvent dans la partie centrale, sont appelées « nœud de Schmorl » et peuvent conduire à une hernie du noyau pulpeux vers le corps vertébral. Ces modifications provoquent également un défaut d'apport en nutriments et d'évacuation des métabolites. Les nucléopulpcytes sont exposés à un stress cellulaire important provoquant leur mort par sénescence ou autophagie (Ye *et al.*, 2013).

4. Aspect biochimique de la dégénérescence

Lors de dégénérescence du disque intervertébral, il y a une synthèse importante de certaines enzymes par les nucléopulpecytes. Parmi elles les matrix metalloprotéinases (MMPs) et les a-desintegrin and metalloproteinases with thrombospondin repeats (ADAMTs) (Bergknut *et al.*, 2012). Ces enzymes sont responsables de la dégradation des protéoglycanes et des fibres de collagène de type II qui sont alors remplacées par du collagène de type I. Ces modifications provoquent la déshydratation du noyau pulpeux ainsi que sa fibrose, ce qui implique une perte de ses capacités et de ses fonctions. De plus, la limite entre noyau pulpeux et anneau fibreux devient difficile à discerner.

Les modifications de l'anneau fibreux ont lieu lorsque la dégénérescence discale est à un stade avancé. Comme indiqué précédemment, les fibres de collagènes deviennent irrégulières et fines, provoquant parfois des fissures. Ces dernières sont classées en trois catégories (figure 12) (Yu *et al.*, 1988) :

- type I ou fissure concentrique : présence d'une zone fluide ou mucoïde au sein de l'anneau fibreux entre les lamelles,
- type II ou fissure radiale : lésions parallèles aux plateaux vertébraux et touchant l'ensemble des lamelles,
- type III ou fissure transverse : rupture des fibres de Sharpey provoquant une séparation entre anneau fibreux et plateaux cartilagineux.

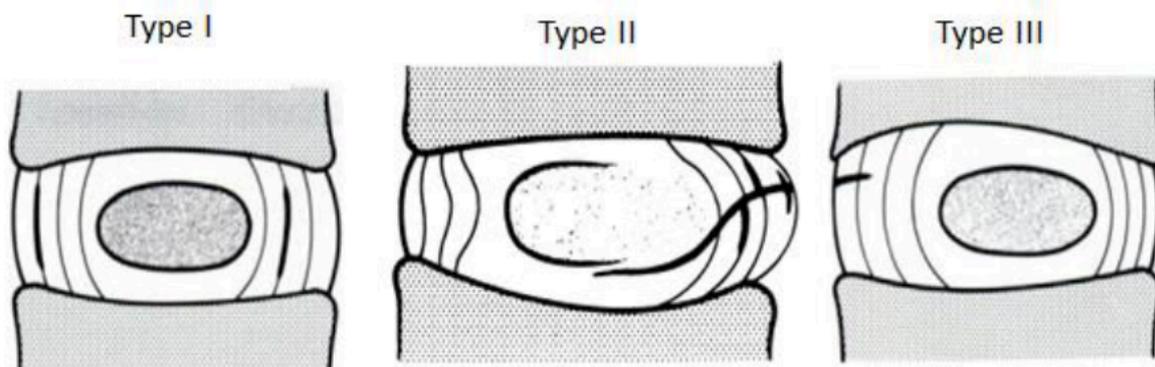


Figure 12 : Catégories des fissures annulaires – Yu *et al.*, 1988

Concernant les plateaux cartilagineux, la dégénérescence discale provoque une diminution de la concentration en eau, en collagène de type II et en protéoglycanes. En conséquence, une obstruction des bourgeons capillaires est possible avec un arrêt du transport de solutés depuis et vers le DIV (Roberts *et al.*, 1997).

5. Conséquences biomécaniques

La dégénérescence du disque intervertébral empêche de remplir son rôle biomécanique et peut aboutir à la compression de la moelle épinière. La diminution en protéoglycanes entraîne une déshydratation et donc une diminution de la taille du NP et de la pression intradiscale. En conséquence, l'anneau fibreux prend en charge seul la pression exercée lors de mouvement (Adams *et al.*, 1996). L'AF augmente de taille et devient rigide et peu résistant. Le stade ultime de dégénérescence peut provoquer un renflement vers l'extérieur lorsqu'il est soumis à une charge physiologique importante. Si une déchirure de l'AF a lieu, le noyau pulpeux dégénéré peut faire extrusion et engendrer une compression médullaire.

Plus la dégénérescence est importante, plus le rôle de stabilisation du DIV est amoindri et la laxité du segment vertébral est augmentée. Cependant dans certains cas de dégénérescence, ce segment peut se stabiliser via des ostéophytes, une spondylose et un collapsus de l'espace IV (Fujiwara *et al.*, 2000).

6. Evaluation de la dégénérescence du disque intervertébral

i. Evaluation par examen radiographique

Certaines conséquences de la dégénérescence des disques intervertébraux sont visibles à l'examen radiographique.

Concernant les plateaux vertébraux, il est nécessaire d'évaluer leur densité radiographique. Une augmentation d'opacité peut traduire une sclérose ou une calcification des plateaux. En revanche, une diminution d'opacité peut correspondre à la présence de nœuds de Schmorl. De plus, des ostéophytes sont souvent visibles au niveau des articulations inter-vertébrales, dorsalement et ventralement. Cela peut être la conséquence d'un mécanisme compensatoire lors d'instabilité de l'articulation, permettant ainsi d'augmenter la surface de contact. Enfin, au niveau des espaces intervertébraux, une diminution de la hauteur discale peut être objectivée.

Il n'existe pas aujourd'hui de classification des anomalies radiographiques lors de dégénérescence discale chez le chien. Cependant en 2005 Benneker *et al.* a proposé une échelle de gradation chez l'Homme, corrélée à l'anatomopathologie (Tableau 2).

Grade	Diminution hauteur discale	Ostéophytes	Nodules de Schmorl	Calcification intradiscale	Sclérose	Forme des PC
0	0-10 %	Absent	Absent	Absente	Non	Continue et régulière
1	10-20 %	Absent	Présent	Présente aux abords	Modérée	Irrégulière mais continue
2	20-30 %	<2 mm	Présent	Présente dans le NP	Sévère	Discontinue
3	>30 %	>2 mm	Présent	Présente dans le NP	Sévère	Discontinue

Tableau 2 : Grades radiographiques de dégénérescence du disque intervertébral humain – Benneker *et al.*, 2005

Il est également possible d'avoir recours à la myélographie lombaire. Cela consiste en l'injection d'un produit de contraste dans l'espace sous-arachnoïdien par voie basse, entre L5 et L6 (Barone *et al.*, 2002). Cependant cette technique d'imagerie est aujourd'hui abandonnée au profit de l'imagerie tomодensitométrique et par résonance magnétique, considérées comme plus spécifiques et moins risquées.

ii. Evaluation par examen tomодensitométrique

A première vue, le scanner ne semble pas adapté à l'étude de la dégénérescence du disque intervertébral. En effet, les différentes structures le composant ne peuvent être distinguées sur les images tomодensitométriques. En revanche, le scanner permet tout de même de visualiser certaines conséquences de la dégénérescence discale : les calcifications ligamentaires et discales, les ostéophytes ou encore la présence de matériel discal au sein du canal vertébral de façon désuperposée (Jones *et al.*, 1995).

Dans son étude de 2014 Harder *et al.* a proposé une échelle de gradation tomодensitométrique de la dégénérescence discale chez le chien (tableau 3) (figure 13). Elle est corrélée à la classification Pfirrmann obtenue lors d'images par résonance magnétique.

Grade	Structure	Distinction entre NP et AF	Densité	Hauteur du DIV
1	Homogène	Absente	Isodense au M. long. dors.	Normale
2	Homogène	Légèrement visible	NP isodense au M. long. dors. AF hyperdense au M. long. dors.	Normale
3	Hétérogène	Clairement visible	Minéralisations ponctiformes homogènes, hyperdenses, dans le NP AF iso/hyperdense au M. long. dors.	Normale à légèrement diminuée
4	Hétérogène	Clairement visible ou masquée par du matériel minéralisé	Minéralisation(s) recouvrant jusqu'à 1/3 du DIV AF iso/hyperdense au M. long. dors.	Normale à modérément diminuée
5	Hétérogène	Cachée par du matériel minéralisé	Minéralisations recouvrant au moins 1/3 du DIV AF iso/hyperdense au M. long. dors. Hyperdensité au M. long. dors. diffuse sur la zone du DIV	Diminuée fortement

Tableau 3 : Grades tomодensitométriques de dégénérescence du disque intervertébral du chien – Harder *et al.*, 2014

Cette classification présente une bonne corrélation intra- et inter-observateur (0,6 et 0,81) mais semble moins adaptée à l'évaluation de la dégénérescence discale précoce, c'est-à-dire quand le noyau pulpeux n'est pas encore minéralisé. Cela limite ainsi l'utilisation de cette échelle de gradation aux races CD car les minéralisations ne sont pas décrites chez les chiens NCD (Harder *et al.*, 2014).

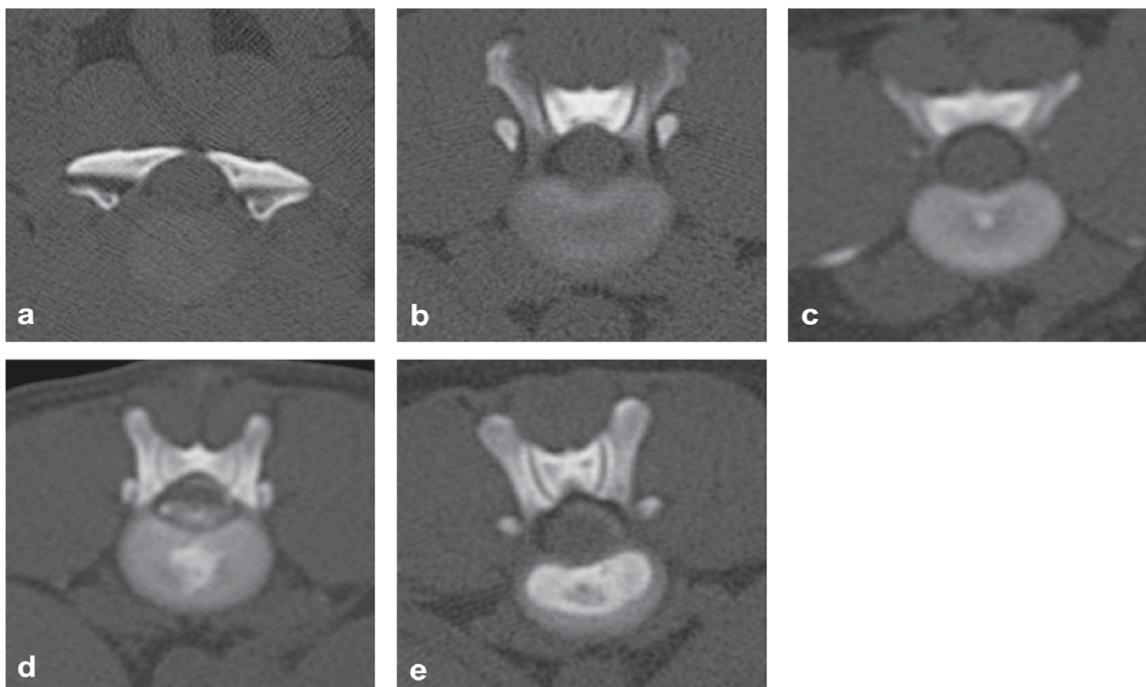


Figure 13 : Images tomодensitométriques de la dégénérescence du disque intervertébral du chien – Harder *et al.*, 2014

Ces images représentent les différents grades tomодensitométriques de dégénérescence discale chez le chien selon l'échelle de Harder : du grade 1 (**figure a**) au grade 5 (**figure e**)

iii. Evaluation par examen d'imagerie par résonance magnétique

La technique d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est développée en seconde partie de l'étude bibliographique. Notons tout de même qu'il existe en IRM plusieurs pondérations correspondant à différents contrastes. Les plus couramment utilisées sont les pondérations T1 et T2. En revanche, certaines méthodes IRM telles que la relaxométrie, le coefficient de diffusion apparent (CDA) ou encore le transfert d'aimantation permettent d'obtenir, en plus des variations de gris, blanc et noir, des valeurs chiffrées pour chaque voxel.

a) Pondération en T2

La pondération en T2 est la méthode d'étude de la dégénérescence discale la plus utilisée aujourd'hui (figure 14). En effet, le disque intervertébral est visible et l'imageur peut distinguer et analyser les différents éléments le composant.

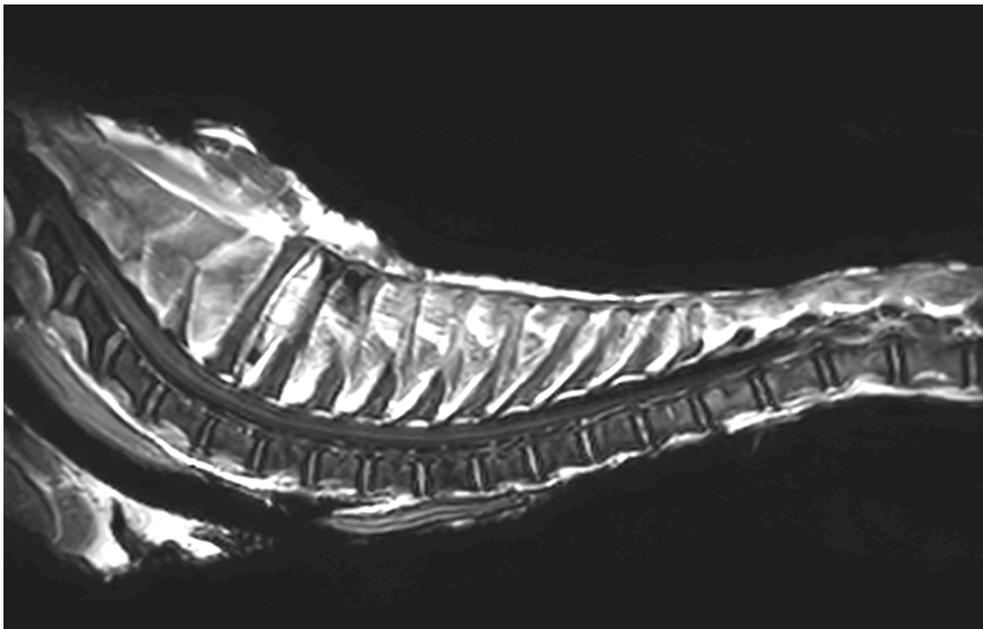


Figure 14 : Images IRM en pondération T2 de la partie crâniale de la colonne vertébrale d'un chien

Lors de dégénérescence discale, la concentration en GAG et en eau du disque intervertébral diminuent et provoquent des modifications histologiques visibles en pondération T2 (Benneker *et al.*, 2005). On observe une diminution de la hauteur discale et de l'intensité du signal du noyau pulpeux ainsi qu'une perte de distinction entre ce dernier et l'anneau fibreux.

En médecine humaine et vétérinaire, la classification Pfirrmann est l'échelle de gradation décrite comme la plus adaptée à l'évaluation de la dégénérescence discale en imagerie par

résonance magnétique (tableau 4). Elle est fondée sur la classification morphologique établie par Thompson et a d'abord été validée chez l'Homme par les travaux de Pfirrmann *et al.* en 2001. L'étude de Bergknut *et al.* en 2011 a ensuite permis de l'étendre aux chiens (figure 15). Cette échelle de gradation ne prend en compte que les éléments propres au disque dégénéré et non les différentes conséquences : aspect du disque intervertébral (homogène/hétérogène, couleur), distinction entre le noyau pulpeux et anneau fibreux interne ou externe (AFI et AFE), l'intensité du signal de la zone NP/AFI et enfin hauteur du DIV (Pfirrmann *et al.*, 2001).

Grade	Aspect de la structure	Distinction NP et AF	Intensité du signal du NP	Hauteur du DIV
1	Homogène et blanc	Nette	Intensité \geq à celle du LCS	Normale
2	Hétérogène +/- bandes grises horizontales	Nette	Intensité \geq à celle du LCS	Normale
3	Hétérogène et grise	Perte de netteté	Intermédiaire	Normal à légèrement diminuée
4	Hétérogène et grise/noire	Absente	Intermédiaire ou $<$ à celle du LCS	Normale à modérément diminuée
5	Hétérogène et noire	Absente	Intensité $<$ à celle du LCS	Réduite

Tableau 4 : Grades de dégénérescence du disque intervertébral du chien selon l'échelle de Pfirrmann – Bergknut *et al.*, 2011



Figure 15 : Images par résonance magnétique de la dégénérescence du disque intervertébral du chien – Harder *et al.*, 2014

Ces images représentent les différents grades de dégénérescence discale chez le chien selon l'échelle de Pfirrmann : du grade 1 (image de gauche) au grade 5 (image de droite)

D'autres éléments peuvent renseigner l'imageur sur l'état de dégénérescence discale. Tout d'abord, les PC et les corps vertébraux peuvent présenter des modifications visibles en pondération T2. Il est par exemple possible d'observer des ostéophytes ou des noeuds de Schmorl (Gendron *et al.*, 2012). Les modifications des PC et des corps vertébraux peuvent être évaluées selon le score de MODIC (Deards *et al.*, 2019) (tableau 5).

Il est également possible de s'intéresser au déplacement du DIV selon l'axe dorso-ventral. Pour ce faire, le DEBIT (Disc Extension Beyond the Interspace) est utilisé. Il permet de classer le

déplacement selon 5 catégories : intact, bombement, protrusion, extrusion et séquestration (Benneker *et al.*, 2005)

L'ensemble des éléments et des modifications cités dans le paragraphe précédent sont liés à la dégénérescence discale chez l'Homme (Benneker *et al.*, 2005). Cependant aucune étude n'a aujourd'hui été réalisée chez le chien afin de s'intéresser à ces paramètres.

b) Pondération en T1

Lors d'une pondération en T1, les différentes parties du disque intervertébral ne peuvent être distinguées. Ainsi, cette séquence n'a que peu d'intérêt pour l'évaluation de la dégénérescence discale. Les travaux de Kunze *et al.* en 2019 ont également démontré que la séquence T1 Fast-Field Echo en coupe transversale n'était pas assez sensible pour permettre une classification selon l'échelle de Pfirrmann (Kunze *et al.*, 2019).

En revanche, la pondération en T1 présente un réel intérêt lors de l'étude des modifications de PC et des corps vertébraux (Kunze *et al.*, 2019). Comme indiqué précédemment, le score de Modic évalue l'intensité du signal de ces éléments en pondération T1 et T2 et classe les différentes modifications selon trois types (tableau 5) (Modic *et al.*, 1988).

	Intensité du signal en pondération T1	Intensité du signal en pondération T2
Type I	Diminution du signal	Augmentation du signal
Type II	Augmentation du signal	Absence de modification ou légère augmentation du signal
Type III	Diminution du signal	Diminution du signal

Tableau 5 : Score de Modic – Modic *et al.*, 1988

Ces modifications de signal sont la conséquence de modifications histologiques. Dans le type I, un tissu fibrovasculaire envahit les PC tandis qu'il est de nature adipeuse dans le type II et sclérotique dans le type III. Chez le chien, le score de Modic est le plus souvent de type III et concerne la jonction L7-S1 (Gendron *et al.*, 2012).

c) Relaxométrie

La relaxométrie, également appelée mapping, est une méthode d'imagerie par résonance magnétique dite « quantitative ». Elle permet la mesure directe des différents temps T₁, T₂ et T₂*. Les cartographies sont ainsi obtenues en acquérant plusieurs images pour des temps d'écho

(TE) et de temps de répétition (TR) différents. Cela permet d'obtenir le T1 et le T2 propre au tissu.

La relaxométrie T₁ est peu étudiée et utilisée pour l'étude de la dégénérescence discale en médecine humaine et vétérinaire. Chez l'Homme, la valeur de T₁ du noyau pulpeux et de l'anneau fibreux diminue durant la dégénérescence discale (Antoniou *et al.*, 2013). Aucune étude ne s'est intéressée à ce paramètre chez le chien.

La relaxométrie T₂ est plus intéressante que la relaxométrie T₁ pour l'évaluation de la dégénérescence discale (figure 16). En effet, T₂ diminue lorsque la concentration en protéoglycanes et en collagène de type II diminue dans le noyau pulpeux chez le chien (Ying *et al.*, 2019).

Chez l'Homme, la valeur de T₂ augmente en même temps que la concentration en eau du NP (Marinelli *et al.*, 2009). Ainsi, la diminution de l'hydratation semble être à l'origine d'une diminution du temps T₂ au sein du noyau pulpeux (figure 16).

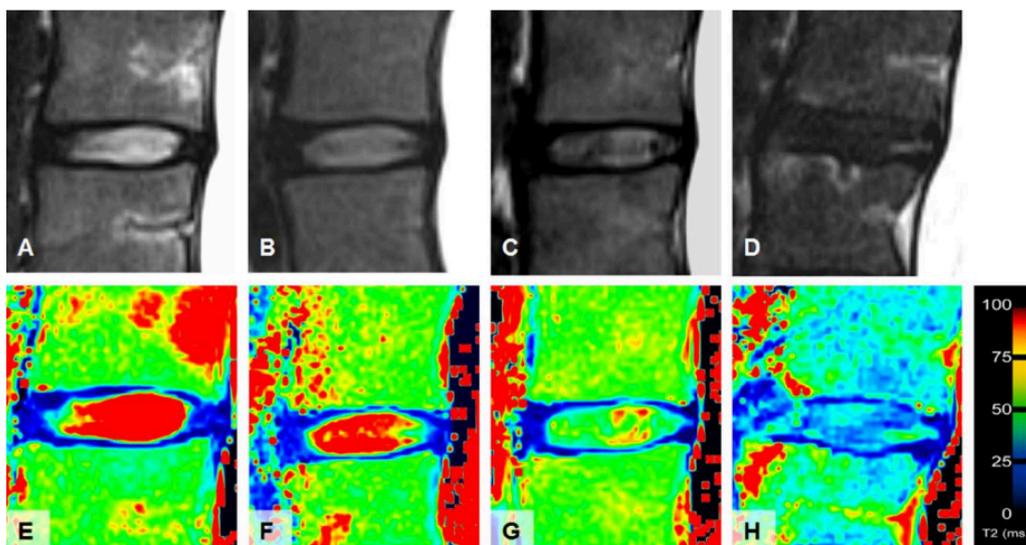


Figure 16 : Images en pondération T2 et cartographie T2 de disques intervertébraux de différents grades de Pfirrmann– Stelzener *et al.*, 2012

Coupes sagittales. A et E est un disque de grade I, B et F est un disque de grade II, C et G est un disque de grade III et D et H est un disque de grade IV.

La relaxométrie T₂* est elle aussi indiquée comme pertinente pour l'étude de la dégénérescence discale selon plusieurs études. Chez la chèvre par exemple, les valeurs de T₂* diminuent lorsque le grade de Pfirrmann augmente (Detiger *et al.*, 2015). L'étude de Detiger *et al.* en 2015 a également démontré que la valeur de T₂* augmente de manière corrélée au contenu en GAG dans le disque intervertébral.

d) La cartographie ADC

La technique de cartographie du coefficient de diffusion apparent ADC (apparent coefficient diffusion) repose sur les principes de la diffusion. Elle met en évidence les variations de mobilité entre les différentes molécules d'eau (Labriffe *et al.*, 2019). Ainsi, c'est un paramètre sensible pour la détection d'une diminution de diffusion d'eau dans le tissu étudié.

Chez l'Homme, l'étude de Paul *et al.* a démontré que l'ADC du noyau pulpeux est corrélé à son contenu en GAG et donc en eau (Paul *et al.*, 2018).

L'étude de Antoniou *et al.* a montré que l'ADC du noyau pulpeux chez un sujet sain est plus élevé que l'ADC de l'anneau fibreux. De plus, toujours selon les mêmes travaux, lorsque le grade de Pfirman et l'âge du patient augmentent, l'ADC du noyau pulpeux diminue (Antoniou *et al.*, 2004). Ainsi, une diminution de l'ADC semble être le reflet de la dégénérescence discale chez l'Homme. Aucune étude n'a démontré ce lien chez le chien.

e) Le transfert d'aimantation

La technique de transfert d'aimantation s'intéresse à la résonance magnétique des protons liés aux macromolécules. Les principes physiques de fonctionnement de cette technique d'imagerie sont développés dans la suite de ce travail.

Cette méthode permet de mettre en évidence des modifications de la composition macromoléculaire d'un tissu. En médecine humaine, le transfert d'aimantation (TA) est fréquemment utilisé lors de sclérose en plaque par exemple pour différencier la démyélinisation et l'oedème lors d'un hypersignal en pondération T2. De nombreuses études dont celle de Laurent *et al.* en 2001 ont démontré que le collagène est le principal composant macromoléculaire au sein du cartilage qui contribue à l'effet de transfert d'aimantation (Laurent *et al.*, 2001). Le transfert d'aimantation permet donc d'évaluer indirectement la composition en collagène au sein d'un tissu cartilagineux et donc au sein du disque intervertébral. En effet, il s'agit du principal composant macromoléculaire du disque : il représente 70% du poids sec de l'AF et 20% du poids net du NP. De plus, lors de dégénérescence discale, la densité en collagène augmente dans le noyau pulpeux et la structure de l'anneau fibreux se désorganise. Ainsi, les travaux de Wang *et al.* en 2010 ont démontré que ces modifications provoquent une augmentation du transfert d'aimantation dans le noyau pulpeux et une perte de la démarcation entre le NP et l'AF. Ils ont également démontré la corrélation positive entre la valeur du

transfert d'aimantation et le grade de Pfirrmann chez l'Homme (figure 17). En revanche, aucune publication n'a étudié ce lien chez le chien.

En 2015, les travaux de Chen et al. ont démontré que le ratio de transfert d'aimantation (Magnetization Transfer Ratio - MTR) permettait de détecter des modifications précoces des disques intervertébraux avec le chien comme modèle d'étude (Chen *et al.*, 2015). L'auteur a notamment démontré :

- la corrélation négative importante entre la valeur du MTR et la quantité d'eau ainsi que la quantité d'acide uronique dans le noyau pulpeux,
- la corrélation positive modérée entre la valeur du MTR et la quantité d'eau ainsi que la quantité d'acide uronique au sein de l'os sous-chondral
- la corrélation positive entre la valeur du MTR et la quantité d'hydroxyproline présente au sein de l'anneau fibreux et du noyau pulpeux.

Ainsi, le transfert d'aimantation se révèle être une méthode d'IRM quantitative prometteuse permettant de détecter de manière précoce des modifications biochimiques au sein du noyau pulpeux et ainsi dresser un portrait de la composition biochimique du disque.

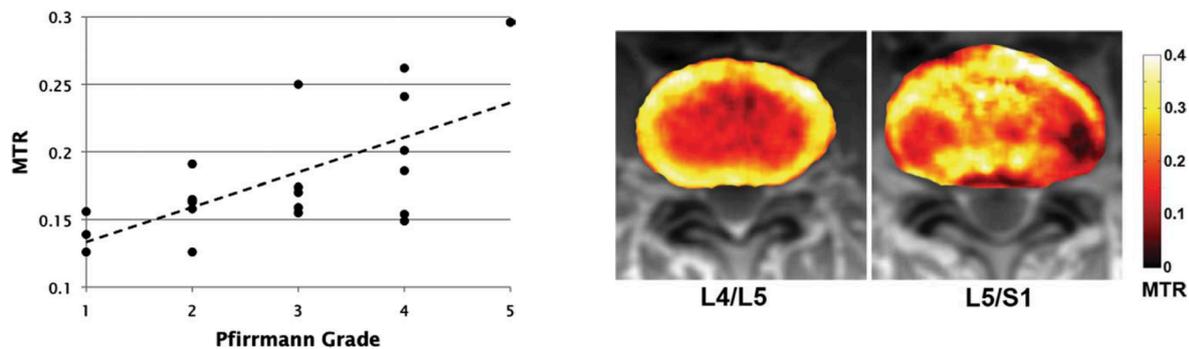


Figure 17 : Evolution de la valeur du MTR au sein du noyau pulpeux chez l'Homme, en fonction du grade de Pfirrmann (gauche) et coupe axiale de 2 disques intervertébraux humains en MTR mapping (droite) – Wang *et al.*, 2010

Sur la figure de droite, le disque L4/L5 sain (grade de Pfirrmann I) est comparé avec le disque L5/S1 qui est dégénéré (grade de Pfirrmann III).

II. BASES PHYSIQUES DE L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

L'IRM ou Imagerie par Résonance Magnétique est une technique d'imagerie capable de produire des images donnant des informations à propos de la composition moléculaire des organes en exploitant leurs propriétés magnétiques. C'est une technique d'imagerie récente qui fournit des images tridimensionnelles avec une grande précision anatomique. Non invasive, l'IRM est basée sur le phénomène physique de résonance magnétique nucléaire. Ce phénomène a été décrit pour la première fois en 1946 par F. Bloch et E. M. Purcell (prix Nobel de physique en 1952) et les premières images tomographiques d'humain ont été obtenues en 1976 grâce au chimiste Paul Christian Lauterbur.

A. Principes de formation de l'image

1. Notions élémentaires de résonance magnétique nucléaire

i. Spin nucléaire

Le noyau des atomes est constitué de protons et de neutrons (également appelés nucléons). Ces derniers suivent un mouvement individuel de rotation complexe autour d'un axe passant par leur propre centre. Une particule en mouvement autour d'elle-même induit un « moment cinétique » également nommé « spin » représenté par le vecteur \vec{S} .

Enfin, si une particule chargée tourne sur elle-même, elle provoque un champ magnétique appelé « moment magnétique » équivalent à un champ électromagnétique de faible intensité et représenté par un vecteur d'aimantation microscopique $\vec{\mu}$ (figure 18). Le moment magnétique est lié au spin et est également aligné sur son axe de rotation.

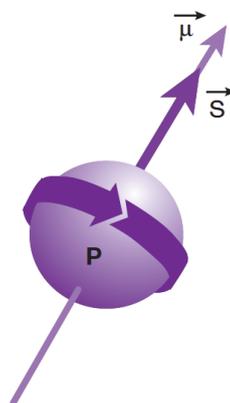


Figure 18 : Représentation du vecteur d'aimantation $\vec{\mu}$ et du vecteur cinétique \vec{S} – Kastler *et al.*, 2011

Lorsque les atomes ont un nombre de masse pair (*i.e.* la somme des protons et des nucléons est paire), leur moment magnétique global est nul car ces derniers s'associent deux par deux tels des aimants afin de maintenir un niveau d'énergie nucléaire peu élevé et le plus stable possible. En revanche, lorsque le nombre de masse est impair, le moment magnétique global est non nul et le phénomène de RMN est possible. Le moment magnétique non nul est appelé « moment magnétique élémentaire ou intrinsèque » (figure 19).

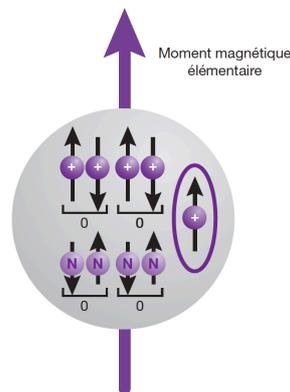


Figure 19 : Représentation du moment magnétique intrinsèque d'un atome – Kastler *et al.*, 2011

Parmi les molécules avec un nombre de masse impair, nous retrouvons par exemple l'isotope du carbone (^{12}C), du fluor (^{17}F), du phosphore (^{31}P), et du sodium (^{23}Na) mais aussi l'atome d'hydrogène qui possède un noyau formé d'un seul proton (^1H). Son moment magnétique intrinsèque est élevé, donnant un phénomène de résonance très net. De plus, l'hydrogène est un constituant majeur des systèmes biologiques, principalement sous forme d'eau. Considérant l'ensemble de ces caractéristiques, l'atome d'hydrogène est une molécule de choix pour l'exploration des tissus biologiques en imagerie par résonance magnétique.

ii. Phénomène de résonance magnétique

A l'échelle tissulaire, nous pouvons définir un vecteur d'aimantation totale \vec{M} qui est la somme des moments élémentaires $\vec{\mu}$. En l'absence de champ magnétique externe, les protons sont répartis de manière aléatoire, dans toutes les directions et par conséquent la somme de leurs champs magnétiques ($\Sigma\vec{\mu}$) est nulle.

La résonance magnétique nucléaire correspond à l'étude des modifications d'aimantation des noyaux sous l'action de deux champs magnétiques :

- B_0 : champ magnétique statique fixe, élevé
- B_1 : champ électromagnétique tournant c'est-à-dire une onde électromagnétique ou une onde de radiofréquence (onde RF).

a) Champ magnétique principal B_0

Le champ magnétique \vec{B}_0 est produit par l'aimant supraconducteur de l'IRM. Lorsqu'ils sont soumis à ce champ magnétique externe, les protons s'orientent selon la direction de ce dernier : soit dans le même sens (dit parallèle ou de niveau de basse énergie E1) soit dans le sens contraire (dit antiparallèle ou de niveau de haute énergie E2). Selon la statistique de Boltzmann, il y a légèrement plus de protons parallèles que de protons antiparallèles. Cette différence, qui est fonction de la force du champ magnétique et de la température, est minime : à 0.5 Tesla et à température corporelle, elle est de l'ordre de 2 par millions (c'est-à-dire 500002 protons parallèles et 500000 protons antiparallèles). Cependant cela suffit à produire un signal de RMN à l'échelle tissulaire. Ce signal sera à l'origine d'un vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M} non nul.

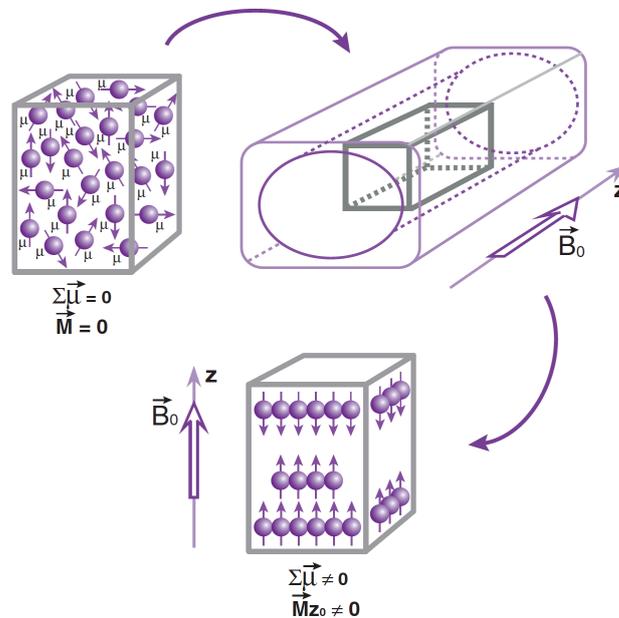


Figure 20 : Représentation du vecteur d'aimantation macroscopique M dans le champ magnétique B_0
 – Kastler *et al.*, 2011

En réalité, lorsque les protons sont alignés avec \vec{B}_0 , ils ne sont pas statiques mais sont dans un mouvement de rotation (équivalent à une toupie qui bascule et reste en équilibre de rotation) formant un double cône autour de l'axe de \vec{B}_0 (figure 21). Il s'agit du mouvement de précession.

La vitesse de précession est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique. Elle est caractérisée par la « fréquence angulaire de précession » (également appelée la fréquence angulaire de Larmor) c'est-à-dire par le nombre de rotations par seconde. Elle est définie par l'équation de Larmor : $\omega_0 = \gamma B_0$ avec γ correspondant au rapport gyromagnétique spécifique à chaque proton.

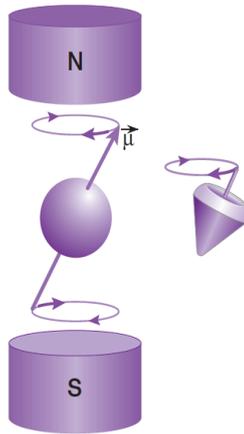


Figure 21 : Mouvement de précession d'un proton – Kastler *et al.*, 2011

Le moment magnétique des protons peut être défini selon une composante longitudinale et une composante transversale. Ainsi, le mouvement de précession correspond à une rotation de la composante transversale autour de l'axe longitudinal.

Lorsque l'on considère un groupe de spin à l'équilibre, il y a une aimantation longitudinale globale notée \vec{M}_{z_0} dans le même sens et la même direction que \vec{B}_0 (figure 22).

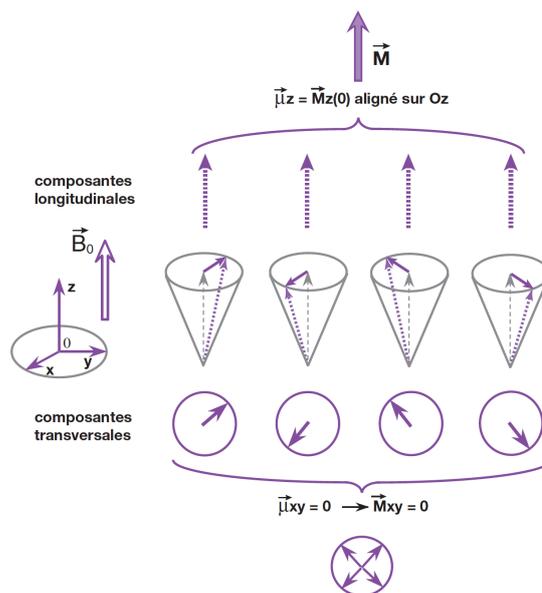


Figure 22 : Composante longitudinale $M_z(0)$ et composante transversale M_{xy} du vecteur d'aimantation macroscopique M – Kastler *et al.*, 2011

En revanche, les mouvements de précession des spins ne sont pas en phase c'est-à-dire que les composantes transversales s'annulent. Il n'y a donc pas de d'aimantation transversale globale ($\vec{M}_{xy} = 0$) dans le plan Oxy (figure 22).

Le champ magnétique \vec{B}_0 est très nettement supérieur à l'aimantation \vec{M} produite par les spins et il est donc impossible de mesurer ce dernier. Pour ce faire, il est nécessaire de perturber l'état d'équilibre des spins grâce à une onde de radiofréquence (onde RF).

b) *Champ magnétique tournant B_1*

L'onde de radiofréquence précédemment évoquée correspond à un champ magnétique oscillant, ou tournant, noté B_1 . L'énergie apportée par ce dernier permet de faire basculer le vecteur d'aimantation \vec{M} depuis le plan longitudinal vers le plan transverse. Pour cela, il est nécessaire que la fréquence de rotation ω_r de B_1 soit identique à la fréquence de précession des spins (fréquence de Larmor). Les deux systèmes sont alors en résonance.

Le vecteur macroscopique \vec{M} continue de précesser autour de \vec{B}_0 (axe Oz) à la fréquence angulaire $\omega_0 = \gamma B_0$ mais précesser également autour de \vec{B}_1 (axe Ox) à la fréquence angulaire $\omega_1 = \gamma B_1$. Lors de ce phénomène de double précession, la composante longitudinale \vec{M}_z diminue au profit de la composante transversale \vec{M}_{xy} qui augmente (figure 23).

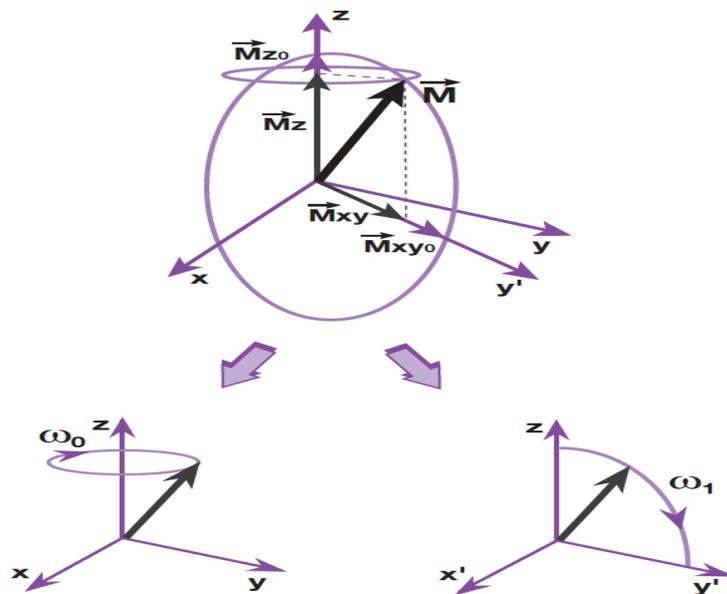


Figure 23 : Représentation du phénomène de double précession du vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M} – Kastler *et al.*, 2011

De manière générale, le champ magnétique tournant n'est appliqué que pendant des périodes de courte durée (quelques millisecondes). On parle alors d'impulsion de RF ou d'excitation. Il est possible de moduler l'angle de basculement du vecteur d'aimantation \vec{M} en fonction de la durée de l'impulsion RF et de l'intensité de B_1 . Un angle de 90° permet de faire basculer \vec{M} dans le plan transverse (xOy) et un angle de 180° provoque une inversion de \vec{M} (figure 24).

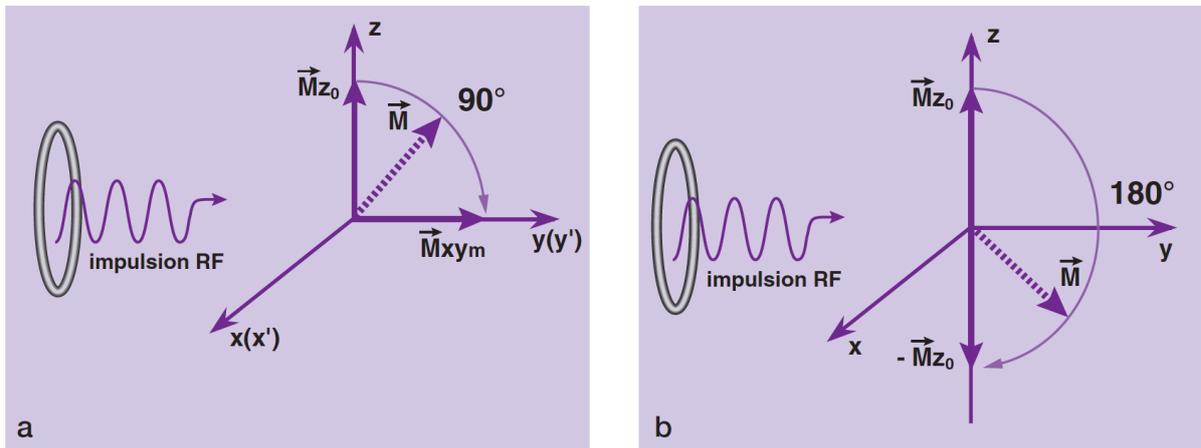


Figure 24 : Effets de l'impulsion RF sur le vecteur d'aimantation macroscopique M – Kastler *et al.*, 2011

A la fin de l'état d'excitation, le vecteur d'aimantation \vec{M} revient à sa position d'origine en restituant l'énergie absorbée : il s'agit du phénomène de relaxation. Ce dernier est défini selon deux composante :

- la relaxation longitudinale \vec{M}_L (selon l'axe de B_0) avec le temps de relaxation T_1
- la relaxation transversale \vec{M}_T avec le temps de relaxation T_2 .

iii. Le phénomène de relaxation

a) *Relaxation longitudinale ou relaxation spin-réseau*

Lorsque l'impulsion RF possède un angle de 90° , la composante longitudinale \vec{M}_Z disparaît à cause de l'égalisation des niveaux d'énergie des spins (autant de protons parallèles que de protons antiparallèles). Lorsque l'excitation cesse, il y a un retour à l'état d'équilibre avec une composante longitudinale de l'aimantation qui repousse progressivement. Il s'agit de la relaxation longitudinale. Elle est également nommée relaxation spin-réseau car lors du retour des protons d'un niveau de haute énergie E_2 à un niveau de basse énergie E_1 , il y a une restitution de l'énergie absorbée lors de l'excitation. Cette émission d'énergie correspond à un échange thermique avec le milieu moléculaire environnant appelé « réseau ».

La relaxation longitudinale est également nommée relaxation T_1 car la repousse de la composante longitudinale se fait selon une fonction exponentielle croissante où la constante de temps T_1 est une caractéristique du tissu analysé. Ainsi, T_1 correspond au temps nécessaire à la repousse de 63% de la composante longitudinale initiale (figure 25). La relaxation longitudinale est d'autant plus rapide que T_1 est court.

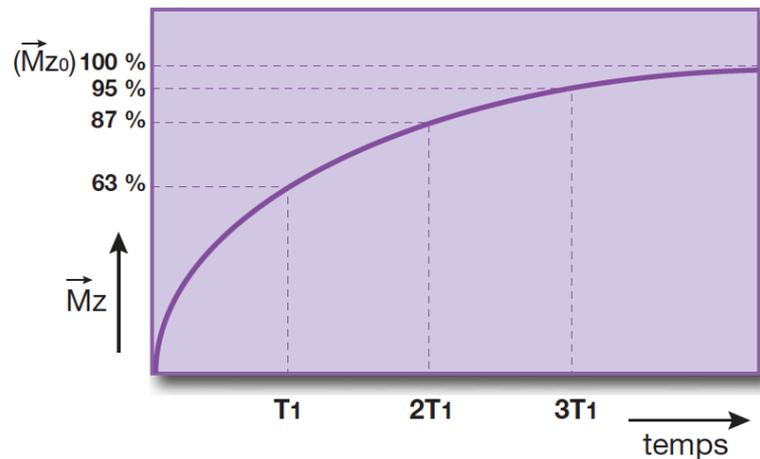


Figure 25 : Courbe de repousse exponentielle de la composante longitudinale – Kastler *et al.*, 2011

Pour les tissus biologiques, l'ordre de grandeur de T_1 est de 500 à 1000 millisecondes. En leur sein, les molécules subissent continuellement des mouvements et des collisions moléculaires caractérisés par une fréquence ν_c . Afin que les protons restituent l'énergie absorbée lors de l'excitation, il faut que la fréquence de Larmor (ν_0) des protons soumis à B_0 soit équivalente à ν_c . Il s'agit de la condition de résonance.

Plusieurs paramètres influencent la valeur de T_1 :

- la structure moléculaire. Si le tissu est constitué de grosses molécules, avec des mouvements lents, alors $\nu_0 \approx \nu_c$ et donc T_1 est court. S'il s'agit d'une structure cristalline, les mouvements moléculaires sont extrêmement lents d'où $\nu_c < \nu_0$. Il y a donc peu d'échange d'énergie et T_1 est long
- l'état solide ou liquide. Dans du liquide, les petites molécules ont des mouvements très rapides et la fréquence de collision est élevée. Ainsi $\nu_c > \nu_0$ donc T_1 est plus grand pour les liquides que pour les solides. Par conséquent, l'inflation hydrique d'un tissu lors de tumeur, infarctus, œdème ou phénomène inflammatoire provoque une augmentation de T_1 alors que la présence de protéines, qui sont de grosses molécules, raccourcit T_1
- la viscosité : une diminution provoque un raccourcissement de T_1

- la température : une diminution provoque un raccourcissement de T_1
- les produits de contraste : leur présence provoque la diminution de T_1
- l'intensité de B_0 : une augmentation de l'intensité éloigne la valeur de ν_0 par rapport à celle de ν_c donc T_1 augmente.

b) *Relaxation transversale ou relaxation spin-spin*

Lors de l'arrêt de l'impulsion RF, la composante transversale \vec{M}_{xy} de l'aimantation \vec{M} décroît rapidement. Il s'agit de la relaxation transversale également nommée relaxation spin-spin. Cette dernière est toujours plus rapide que la relaxation longitudinale : T_2 est toujours inférieur ou égal à T_1 .

Elle est également appelée relaxation T_2 car la décroissance de l'aimantation transversale se fait selon une fonction exponentielle décroissante où la constante de temps T_2 est elle aussi caractéristique du milieu étudié. Ici, T_2 correspond au temps nécessaire à la décroissance de 63% de la composante transversale de l'aimantation (figure 26). Ainsi plus T_2 est court, plus la relaxation est rapide.

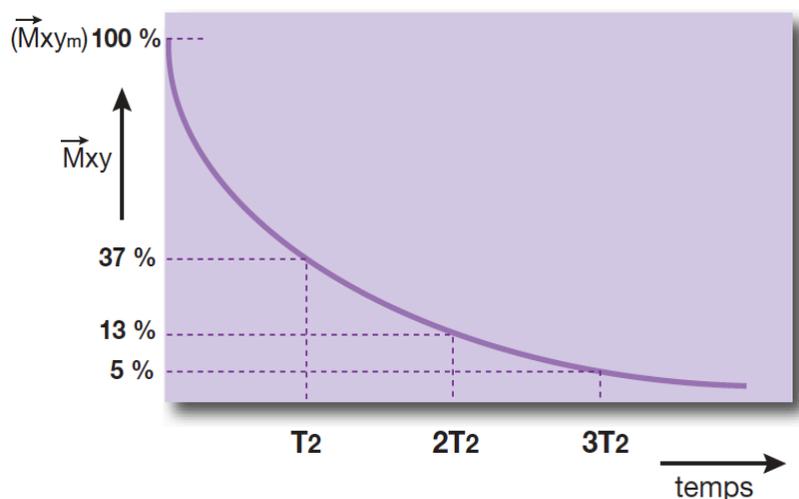


Figure 26 : Courbe de décroissance exponentielle de la composante transversale – Kastler *et al.*, 2011

Au sein des tissus biologiques, l'ordre de grandeur de T_2 est de 50 à 100 millisecondes.

Plusieurs facteurs influencent la durée de T_2 :

- l'état solide ou liquide. T_2 est plus long dans les liquides que dans les solides
- la structure moléculaire. T_2 est plus court pour les grosses molécules.

B. Mode de fonctionnement d'un IRM

1. Composition d'un IRM

i. L'aimant

L'aimant permet de produire le champ magnétique principal B_0 d'intensité élevée avec une bonne stabilité temporelle et une bonne homogénéité. Le champ magnétique formé est mesuré en Tesla (notée T). Notons que l'homogénéité de champ est assurée par des bobines de correction que l'on nomme bobine de shim. Elles permettent d'éviter ou de limiter les artefacts. Il existe deux types d'instruments IRM utilisés aujourd'hui en médecine vétérinaire : les IRM dit « bas champ » et les IRM dit « haut champ ». Ils peuvent avoir des aimants ouverts ou fermés. Les IRM bas champ ont un champ magnétique < 0.3 Tesla. Ils sont moins coûteux et leur entretien est plus facile mais la résolution d'image est moins bonne et les temps d'acquisition sont plus longs. Les IRM haut champ sont équipés d'aimants supra-conducteurs. Cependant leur maintenance est difficile (notamment à cause de l'hélium liquide qui refroidit la bobine de l'aimant).

ii. Les bobines de gradient

Les bobines de gradient produisent un gradient de champ magnétique c'est-à-dire une variation linéaire de l'intensité le long d'un axe ou d'une direction. Ces variations de champ s'additionnent ou se soustraient à l'intensité du champ principal produit par l'aimant.

iii. La chaîne radiofréquence

La chaîne radiofréquence correspond à l'ensemble des éléments nécessaires à l'émission et la réception des ondes radiofréquences : les antennes, les convertisseurs analogique-digital et le spectromètre.

Les antennes sont des éléments importants de la chaîne radiofréquence. Elles doivent être sensibles et avoir le meilleur rapport signal/bruit possible. Elles sont ainsi classées selon :

- leur géométrie (volumique ou surfacique),
- leur fonctionnement (émettrice/réceptrice ou réceptrice uniquement),
- leur configuration.

iv. Le système informatique

Le système informatique est interne à la machine IRM. Il permet la réalisation des différentes étapes de l'acquisition de l'image et avec l'aide des consoles d'acquisition et de traitement, il permet la reconstruction des images et leur traitement.

v. La salle d'examen et la cage de Faraday

La machine IRM est placée dans une salle amagnétique. Cette salle est également climatisée afin de maintenir un écart de température de +/- 2°C avec la température pour laquelle la machine est paramétrée. Cela permet de diminuer au maximum certains artefacts ou dysfonctionnements avec par exemple la distorsion de l'image si la température est supérieure de 2°C par rapport à la température de réglage.

La cage de Faraday correspond à l'enveloppe autour de l'aimant qui le protège des tous les rayonnements électromagnétiques extérieurs. En effet, la fréquence de résonance des protons est proche de la fréquence de résonance des ondes de la radiophonie par exemple.

2. Signal RMN et modulation

i. Signal FID et notion de T_2^*

Comme indiqué précédemment, lors de la relaxation, la composante transversale \vec{M}_{xy} du vecteur d'aimantation macroscopique décroît plus rapidement que la composante longitudinale \vec{M}_z . Mais comme le vecteur d'aimantation continue de précesser autour de \vec{B}_0 , le vecteur \vec{M} décrit une spirale formant finalement un cône (figure 27).

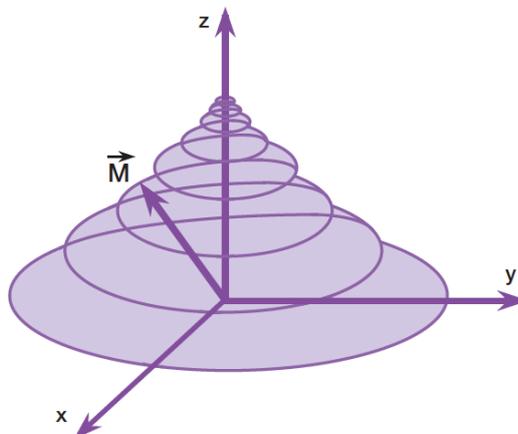


Figure 27 : Trajectoire du vecteur d'aimantation macroscopique lors de sa relaxation – Kastler *et al.*, 2011

Logiquement, si l'on projette \vec{M} sur le plan xOy, sa composante transversale \vec{M}_{xy} décrit une spirale. Cette rotation sur le plan transversal produit un champ magnétique c'est-à-dire une onde de radiofréquence. Ce signal est appelé « signal d'induction libre » ou « free induction decay » (FID). Il est réceptionné par une antenne située dans le même plan. Le signal est ensuite transformé en signal électrique mesurable qui donne une sinusoïde amortie par une exponentielle de temps T_2^* , inférieur à T_2 (figure 28)

La différence entre T_2^* et T_2 s'explique par les hétérogénéités du champ \vec{B}_0 d'origine instrumentale, aussi nommées hétérogénéités propres, qui vont entraîner un déphasage accru des spins. Le signal FID observé est donc la conséquence des hétérogénéités d'origine moléculaire (T_2) auxquelles s'ajoutent les hétérogénéités propres du champ magnétique externe \vec{B}_0 (figure 28).

Il est possible de ne pas prendre en compte les hétérogénéités propres de \vec{B}_0 et donc d'obtenir T_2 par la séquence d'écho de spin.

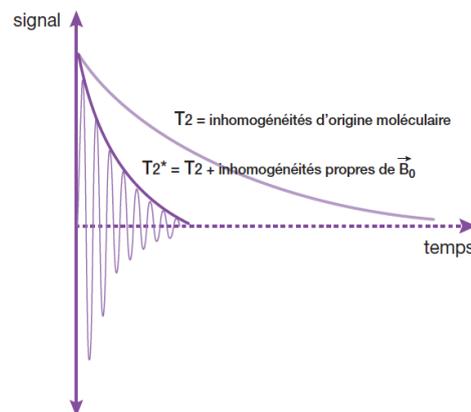


Figure 28 : Obtention du signal FID – Kastler *et al.*, 2011

ii. Séquence écho de spin

La séquence écho de spin est la séquence de base. Il s'agit de la première séquence historiquement développée en imagerie par résonance magnétique.

Cette séquence est fondée sur deux paramètres :

- le temps d'écho (TE) qui correspond à l'intervalle de temps entre l'impulsion RF de 90° (l'excitation) et le recueil de l'écho de spin (c'est-à-dire le signal IRM)
- le temps de répétition (TR) qui correspond au temps entre deux impulsions RF de 90° .

Afin de comprendre la séquence d'écho de spin, il est important de noter qu'au temps $T=0$, les spins sont en phase et le vecteur \vec{M}_T est maximal (\vec{M}_{Tm} , figure 29a). Une impulsion RF de 90° est appliquée et le vecteur \vec{M}_{Tm} est alors égal en longueur au vecteur d'aimantation longitudinale \vec{M}_{L0} (figure 29a). Ensuite, les spins se déphasent rapidement à cause des hétérogénéités de champ d'origine moléculaire mais aussi des hétérogénéités propres de \vec{B}_0 . Les plus rapides sont en avant et les plus lents sont en arrière (figure 29b). Ils s'écartent et \vec{M}_T diminue en T_{2^*} (figure 30). Afin de s'affranchir de ce problème, une deuxième impulsion RF mais de 180° cette fois est appliquée, au temps $TE/2$. Cela inverse le déphasage dans modifier le sens de rotation. Ainsi, les spins qui précédaient le plus rapidement (μ_3 et μ_4 sur la figure 29c) précèdent désormais les derniers et inversement. Les déphasages sont alors inversés et on obtient une image en miroir par rapport à l'axe Ox (figure 29c). Les vitesses de précession restant identiques, les spins se rephasent et les vecteurs se rapprochent. Alors le vecteur \vec{M}_T recroît.

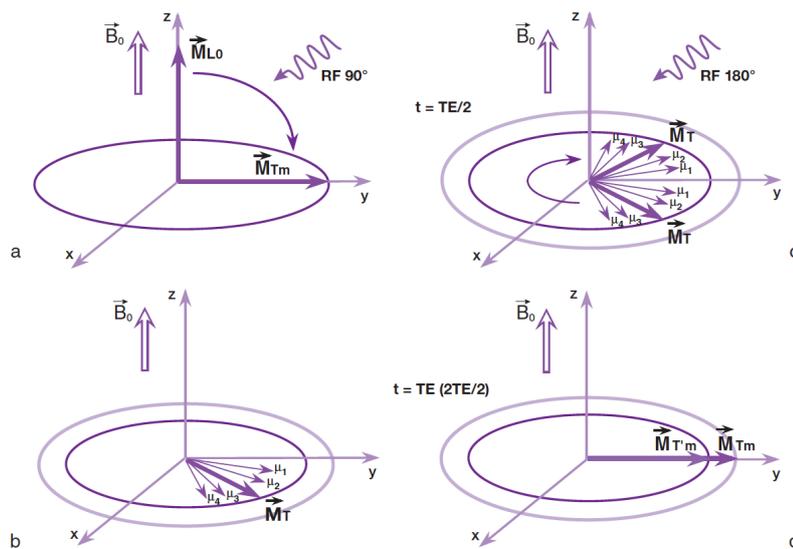


Figure 29 : Illustration du phénomène d'écho de spin – Kastler *et al.*, 2011

Par conséquent, au temps $2^*(TE/2)$, les protons sont rephasés. \vec{M}_T est maximal et engendre un signal dit d'écho de spin (figure 29d et figure 30).

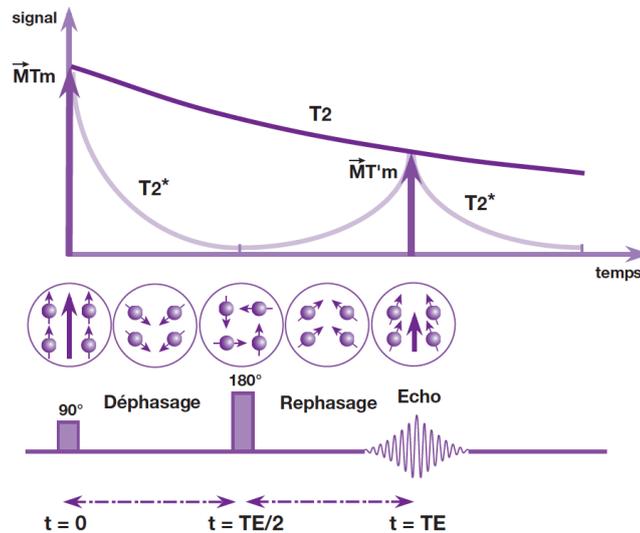


Figure 30 : Chronologie des événements au cours de l'écho de spin – Kastler *et al.*, 2011

iii. Pondération en T_1 et T_2

a) *Influence du temps de répétition TR : pondération en T_1*

Selon l'axe Oz, le champ magnétique \vec{B}_0 est très élevé et masque les faibles variations du champ magnétique d'aimantation. Il n'est donc pas possible d'enregistrer la repousse de l'aimantation longitudinale. Il est alors nécessaire de répéter l'impulsion RF de 90° .

Le temps de répétition TR est également appelé temps de repousse ou temps de récupération de l'aimantation longitudinale. En effet, l'aimantation longitudinale \vec{M}_L est basculée dans le plan transversal à chaque impulsion RF de 90° mais repousse dans le plan longitudinal entre chaque impulsion. Cependant cette recroissance est variable en fonction du temps entre chaque impulsion mais aussi en fonction du T_1 du tissu concerné.

Afin de comprendre la pondération en T_1 et les différences de contrastes obtenues, considérons deux tissus voisins nommés A et B, avec A possédant un T_1 plus court que B. Lorsque le TR est long (supérieur à 2 secondes), l'aimantation longitudinale repousse jusqu'à son niveau initial. Lors d'une nouvelle impulsion, la composante transversale du vecteur d'aimantation global est identique pour les deux tissus (car leur aimantation longitudinale basculée est identique). Ainsi plus le TR est long plus le contraste en T_1 est faible. La séquence est alors dépendrée en T_1 .

Lorsque le TR est court (inférieur à 0.5 seconde) la repousse de l'aimantation longitudinale est interrompue pour les deux tissus. Cependant l'aimantation longitudinale de A est alors plus

importante que celle de B (car T_1 est plus court). Lors d'une nouvelle impulsion RF de 90° , l'aimantation transversale du tissu A est alors plus grande. Ainsi, le signal obtenu est plus important. C'est donc le tissu avec le T_1 le plus court qui donne le signal le plus élevé (blanc) et le tissu avec le T_1 le plus long qui le signal le plus faible (noir). Ainsi, plus le TR est court, plus le contraste en T_1 est fort et l'image est dite pondérée en T_1 .

b) Influence du temps d'écho TE : pondération en T_2

Pour rappel, le temps d'écho TE correspond à l'intervalle de temps entre l'impulsion RF de 90° et le recueil du signal IRM.

Si TE est court (inférieur à 20-30 millisecondes) les faibles différences de vitesse de décroissance ne permettent pas de distinguer deux tissus selon leur T_2 (figure 31). Cependant si TE est long (supérieur à 80-100 millisecondes), il est possible de distinguer deux tissus selon leur T_2 (figure 31). C'est le tissu avec le T_2 le plus long qui donnera le signal le plus important (le plus clair). La séquence est alors pondérée en T_2 .

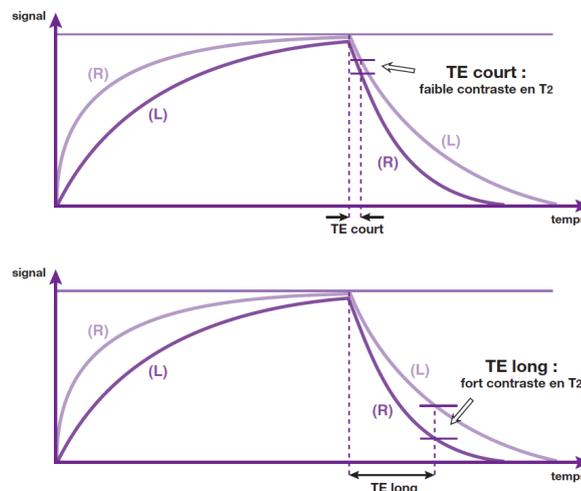


Figure 31 : Influence du TE sur la pondération en T_2 d'une séquence – Kastler *et al.*, 2011

Ainsi, pour pondérer une séquence IRM en T_1 , il est nécessaire d'utiliser un TR court (pour favoriser le contraste en T_1) et un TE court (minimiser le contraste en T_2). Au contraire, pour pondérer une séquence en T_2 , TR et TE seront longs (pour respectivement minimiser le contraste en T_1 et favoriser le contraste en T_2).

3. Acquisition du signal RMN

i. Définitions

Quelques définitions sont nécessaires à la bonne compréhension de l'acquisition du signal RMN. Certaines notions sont illustrées sur la figure 32 ci-dessous.

- le pixel : plus petite case de la matrice, c'est la composante élémentaire d'une image en 2 dimensions
- le voxel : volume élémentaire dont l'intensité du signal (moyenne des différents protons qui le constituent) sera reportée sur le pixel correspondant. La dimension du voxel est obtenue en multipliant la dimension du pixel par l'épaisseur de coupe
- le champ de vue : représente les dimensions réelles du plan de coupe
- la taille de la matrice : nombre de lignes et de colonnes
- la résolution spatiale (dimension du pixel) : définie par les dimensions du champ de vue et la taille de la matrice.

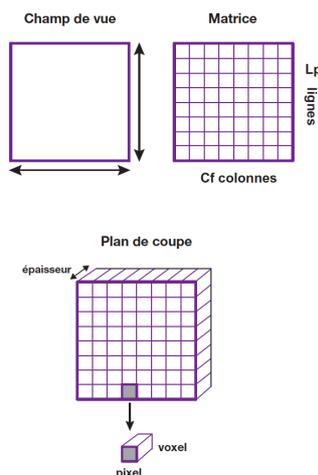


Figure 32 : Illustration des notions de champ du vue, matrice, plan de coupe, pixel et voxel – Kastler *et al.*, 2011

ii. Localisation spatiale du signal

a) Sélection du plan de coupe

Afin de localiser un signal IRM, il est nécessaire de sélectionner un plan de coupe. Pour cela, un gradient linéaire de champs magnétiques nommé gradient de sélection de coupe (GSS) est appliqué. En effet, en l'absence de ce dernier, tous les protons du volume étudié précessent à la même fréquence angulaire. Si la fréquence angulaire du champ magnétique tournant est égale

à ω_0 , tous les protons sont en résonance et vont subir l'impulsion RF de 90° . On sélectionne alors un volume et non un plan de coupe.

Notons que le champ magnétique principal augmente de façon linéaire dans la direction où est appliqué le gradient de sélection de coupe. De plus, la fréquence de précession des spins dépend de l'intensité du champ magnétique principal. Ainsi, si on applique GSS selon l'axe z (par convention l'axe crânio-caudal), la fréquence angulaire ω des protons augmente aussi de manière linéaire selon z (figure 33). Il suffit alors de sélectionner une fréquence d'impulsion RF ω_r égale à ω_0 pour que seuls les protons de la coupe (P4 dans notre exemple) soient à la condition de résonance et basculent de 90° formant ainsi un signal RMN. On parle alors d'impulsion sélective de RF. Par la suite, une modification de ω_r afin qu'il soit égal à $-\omega_2$ permet de sélectionner le plan P2 par exemple.

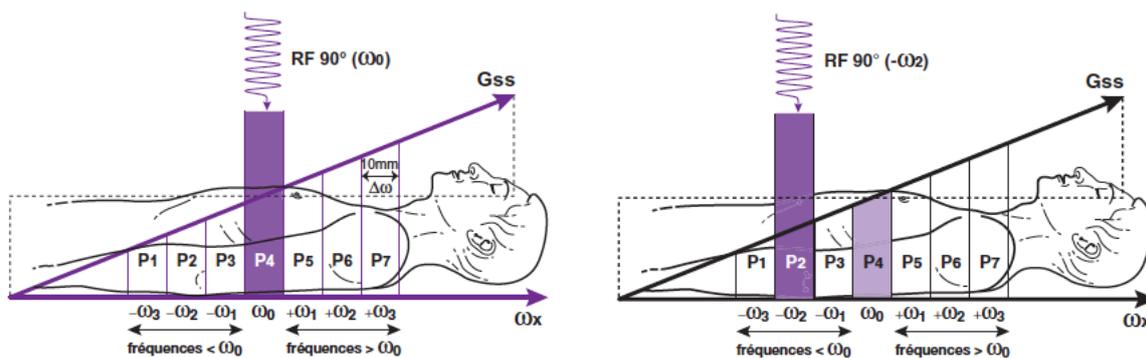


Figure 33 : Sélection d'un plan de coupe – Kastler *et al.*, 2011

L'épaisseur du plan de coupe peut être déterminée selon deux façons :

- pour un gradient donné, la bande de fréquence ou bande passante de l'impulsion RF influe sur l'épaisseur de coupe. Il s'agit de la différence de fréquence angulaire entre deux plans de coupe ($\Delta\omega$ dans la figure 33). Plus la bande passante est étroite plus l'épaisseur de coupe est fine.
- pour une bande passante donnée (fixe) l'épaisseur de coupe est fonction de la « force » du gradient (amplitude). Plus l'amplitude du gradient est forte, plus les coupes sont fines.

b) Codage à l'intérieur du plan de coupe

Une fois le plan de coupe sélectionné, il est nécessaire de réaliser le codage du signal RMN à l'intérieur du plan de coupe car si nous réceptionnons immédiatement le signal de la tranche,

ce dernier sera porteur d'une fréquence unique, tous les protons étant à la même fréquence (figure 34a).

Le gradient de codage de fréquence $G\omega$ est appliqué dans l'axe x (et donc perpendiculairement au gradient GSS). Il augmente de manière linéaire la fréquence de précession des protons, perpendiculairement à la direction d'application du gradient.

Le signal recueilli est porteur de plusieurs fréquences et l'opérateur a réalisé un « codage par la fréquence ». Cela permet la formation de colonnes dans le plan de coupe (figure 34b). Afin de former des lignes, un troisième gradient est mis en place, avant la réception du signal. Il doit être appliqué uniquement durant la réception du signal car le reste du temps les protons précessent selon ω_0 . Le gradient de codage de fréquence est alors appelé gradient de lecture. Il s'agit du codage par la phase.

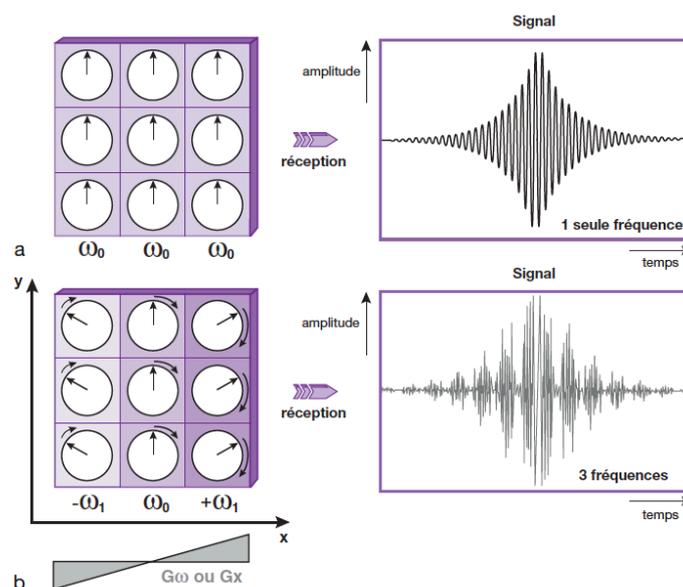


Figure 34 : Application d'un gradient de codage de fréquence sur la réception du signal RMN – Kastler *et al.*, 2011

Le gradient de codage de phase $G\Phi$ est appliqué selon l'axe y avant la réception du signal. Il modifie linéairement la fréquence de précession des protons perpendiculairement à la direction d'application du gradient. Cependant le gradient provoque également un déphasage des spins. A l'arrêt de $G\Phi$, les protons précessent à nouveau à la fréquence angulaire ω_0 mais ils conservent leur déphasage. L'opérateur a alors réalisé un codage par la phase. Cela permet la constitution de lignes dans le plan de coupe (figure 35).

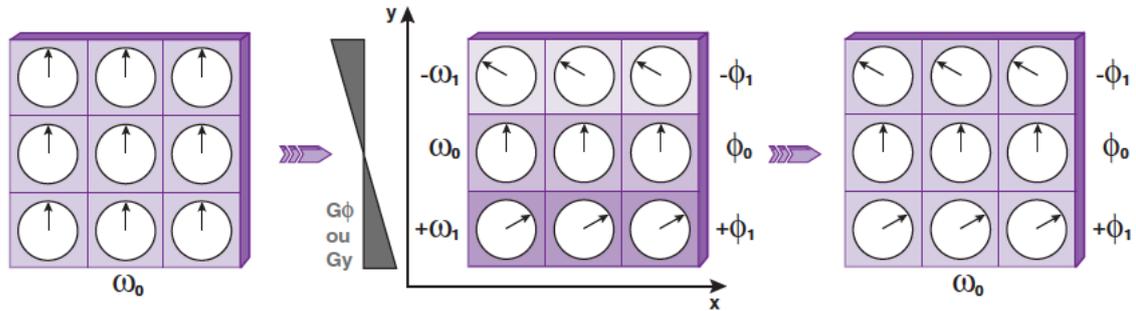


Figure 35 : Sélection d'un plan de coupe – Kastler *et al.*, 2011

iii. Chronogramme de la séquence de base d'écho de spin

Le chronogramme se définit comme la chronologie des impulsions sélectives de radiofréquence et des gradients. La représentation de ces événements se trouve sur la figure 36 ci-dessous.

1. De manière simultanée, l'impulsion RF de 90° et le GSS sont appliqués. L'impulsion est sélective du plan de coupe choisi et tous les protons y sont à la même fréquence de précession.
2. Application du gradient de codage de phase.
3. Impulsion RF de 180° et GSS (identique au précédent) sont appliqués simultanément afin que l'impulsion 180° s'applique sur le même plan de coupe.
4. Application du gradient de fréquence lors de la réception du signal.

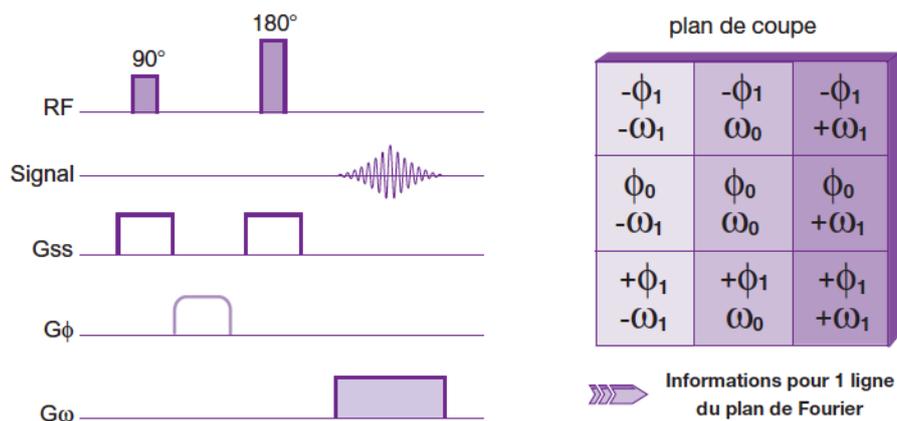


Figure 36 : Sélection d'un plan de coupe – Kastler *et al.*, 2011

Au total, le signal contient des informations en fréquence et en phase : cela génère une ligne du plan de Fourier, que nous développerons par la suite. Il s'agit donc d'un cycle complet de l'écho de spin.

4. Reconstruction de l'image

Les deux gradients utilisés lors de l'acquisition des données permettent d'obtenir un signal caractérisé par fréquence et/ou sa phase. En revanche, cela ne permet pas d'obtenir des coordonnées spatiales. Pour ce faire, il est nécessaire d'utiliser le Plan de Fourier (également appelé espace des k).

La transformée de Fourier inverse est un outil mathématique permettant de passer du plan de Fourier à l'image. La transformée de Fourier directe permet de revenir au plan de Fourier à partir de l'image.

i. Transformée de Fourier

La transformée de Fourier est un outil mathématique permettant d'extraire individuellement les fréquences d'un signal contenant plusieurs fréquences. Cela permet donc d'analyser le spectre de fréquences grâce à une « série de Fourier ». Graphiquement, la transformée de Fourier permet le passage du signal de la forme d'une amplitude par rapport au temps à la forme d'une amplitude par rapport à la fréquence (figure 37). Il s'agit alors du domaine fréquentiel, permettant de distinguer les différents pics de fréquence.

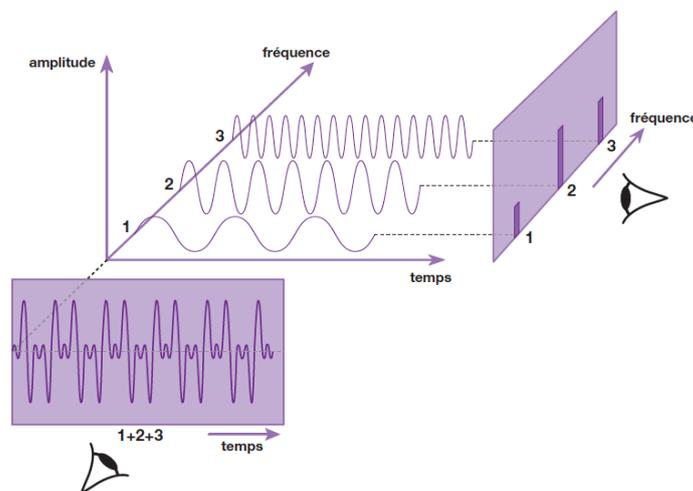


Figure 37 : Représentation de la transformée de Fourier – Kastler *et al.*, 2011

ii. Acquisition de l'image en IRM et plan de Fourier

Un cycle complet d'écho de spin permet d'obtenir une ligne du plan de Fourier. Ainsi pour former des lignes supplémentaires il faut recommencer un cycle avec les mêmes impulsions RF et le même gradient de fréquence. Il faut cependant modifier l'amplitude du gradient de phase afin d'obtenir une information différente à la réception du signal : on incrémente le gradient de codage de phase. Le codage par la phase permet de coder la direction y (car il assure la progression verticale, selon l'axe y). Pour obtenir n lignes du plan du Fourier il faut répéter le cycle n fois. Généralement, une matrice contient 128, 256 voir 512 lignes.

L'intervalle de temps séparant la réalisation de deux lignes est appelé temps de répétition ou TR de la séquence. Ainsi, le chronogramme présenté précédemment est modifié :

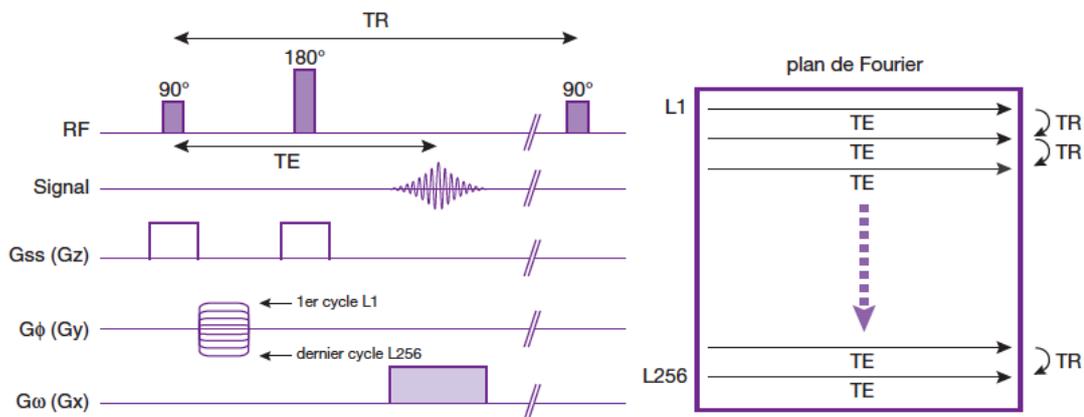


Figure 38 : Chronogramme de la séquence d'écho de spin – Kastler *et al.*, 2011

En résumé, à chaque acquisition, on échantillonne l'ensemble des valeurs de x pour un y donné et au bout d'un temps TR on renouvelle l'échantillonnage de l'ensemble des valeurs de x pour un y différent en modifiant le codage de phase. Au final, toutes les données sont stockées et codées en phase et en fréquence. Ces données brutes ne sont pas des coordonnées spatiales mais des coordonnées fréquentielles. Pour obtenir une image il faut effectuer une double transformée de Fourier inverse. Un point ou une ligne de l'espace de Fourier ne correspond donc pas à un point ou une ligne de l'image mais à une fraction de l'information contenue dans l'image entière.

iii. Imagerie 3D

Afin d'obtenir des images en 3 dimensions, il est nécessaire de recueillir le signal d'un volume. Pour ce faire, un troisième gradient est appliqué. Il s'agit d'un gradient de codage de phase supplémentaire dirigé dans l'axe de sélection des coupes (figure 39).

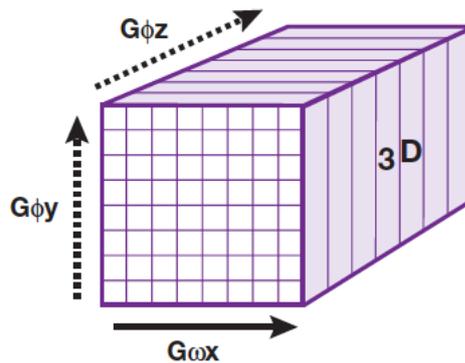


Figure 39 : Sélection d'un plan de coupe – Kastler *et al.*, 2011

iv. Temps d'acquisition de l'image

Le temps d'acquisition (T_{ac}) d'une image en 2 dimensions dépend de :

- le temps de répétition TR
- le nombre de lignes N_p de la matrice
- le nombre d'excitation N_{ex} (ou nombre d'accumulation) qui correspond au nombre de mesures d'une même ligne. En effet, il est parfois nécessaire de répéter la mesure afin d'améliorer la qualité de l'image en améliorant le rapport signal/bruit.

Il est régi par la fonction suivante : $T_{ac} = TR \times N_p \times N_{ex}$

Le temps d'acquisition d'une image en 3 dimensions dépend d'un paramètre supplémentaire : le nombre de ligne N_{pz} de la matrice. Il correspond au nombre de coupe dans le volume.

Alors : $T_{ac} = TR \times N_p \times N_{ex} \times N_{pz}$

C. Qualité de l'image et artefacts

Lors de l'interprétation d'images IRM, il est essentiel que ces dernières soient de bonne qualité afin d'influencer le moins possible le diagnostic de l'imageur.

1. Qualité de l'image

La qualité d'une image IRM dépend de plusieurs paramètres interdépendants : le rapport signal/bruit, la résolution spatiale et le contraste. En fonction des critères de l'imageur (zone étudiée, pathologie suspectée etc), certains choix sont nécessaires afin de privilégier un critère ou l'autre.

i. Rapport signal sur bruit

Le rapport signal sur bruit représente les informations recueillies correspondant véritablement aux structures réelles de l'animal par rapport aux informations parasites, nommées « bruits ». Cela englobe l'agitation thermique des protons à l'origine d'émissions parasites, des problèmes ou défaillances électroniques de l'appareil et les artefacts. Lorsque le rapport signal sur bruit est faible (c'est-à-dire une quantité importante de bruits), l'image apparaît granuleuse.

Cet artefact dépend de plusieurs paramètres. Tout d'abord les réglages de l'appareil IRM :

- l'intensité de B_0 (champ magnétique principal) car le signal est proportionnel à la différence entre spin parallèles et antiparallèles. Or lorsque l'intensité du champ principal augmente, cette différence augmente
- les gradients de champ
- les impulsions RF
- les antennes, qui captent plus ou moins de bruits provenant des structures environnantes. Les antennes de surface ont un meilleur rapport signal/bruit que l'antenne corps entier.

Le rapport signal/bruit dépend également des caractéristiques des tissus, comme par exemple leur T1, leur T2 ou encore leur densité protonique.

Enfin, le rapport signal/bruit est également fonction des caractéristiques d'acquisition définies par l'imageur :

- la taille du voxel : plus ce dernier sera grand, plus le nombre de spin sera important. Ainsi, plus le voxel est de taille importante plus le signal émis est important
- le nombre d'excitation qui, lorsqu'il est important, permet d'augmenter le signal. Cependant lorsque l'on répète l'acquisition d'une même coupe avec un signal identique, le bruit sera à chaque fois différent car il est aléatoire
- la bande passante de réception qui correspond à l'ensemble des fréquences contenues dans le signal et enregistrées. Plus la bande passante est large, plus la quantité de bruits réceptionnée et enregistrée est importante. Réduire la bande passante permet d'augmenter le rapport signal/bruit mais augmente le risque d'artefact de déplacement chimique
- TR, TE, angle de bascule et nombre de lignes de la matrice.

ii. Le contraste

Le contraste en imagerie IRM correspond à la différence d'intensité de signal entre deux structures adjacentes. Il est fonction des paramètres tissulaires, du rapport signal/bruit et surtout des paramètres réglés par l'imageur (TR, TE et angle de bascule).

iii. La résolution spatiale

La résolution spatiale peut être définie comme la « finesse » d'une image. Cela correspond en réalité au plus petit détail observable. Cela se traduit donc par des voxels de petite taille. Cependant, la principale complexité repose sur l'optimisation de la résolution spatiale et du rapport signal sur bruit car ces deux entités sont opposées.

2. Artefacts

Les artefacts correspondent à des erreurs de signal et donc des modifications de l'apparence des structures étudiées. Il est donc important et nécessaire de les connaître et les corriger si possible afin qu'ils n'aient pas ou peu d'influence sur l'interprétation des images. Les artefacts peuvent être liés soit au patient, soit à la machine IRM.

Tout d'abord, les éléments ferromagnétiques produisent des artefacts métalliques. Ils provoquent en effet une modification locale du champ magnétique. Cela se manifeste sous la forme d'un vide de signal, entouré d'un arc en hypersignal. Ces artefacts sont majorés avec les IRM haut champ. Si nécessaire, afin de diminuer cet artefact, il est possible d'utiliser des séquences écho de spin plutôt que des séquences écho de gradient qui sont plus sensibles aux hétérogénéités de champ.

Les artefacts de mouvement sont causés par des mouvements. Cela concerne par exemple les mouvements volontaires, respiratoires ou encore les mouvements liquidiens dans les vaisseaux de l'organisme du patient. L'échantillonnage en phase est le plus sensible à ces anomalies car sa durée est plus importante. On distingue deux types d'artefacts de mouvements :

- une image floue consécutive à des mouvements aléatoires
- des alternances de bande de signaux intenses puis faibles, formant des « images fantômes ».

Elles se propagent selon la direction du codage de phase et se retrouvent sur l'ensemble de l'image IRM. De plus, elles sont proportionnelles à l'amplitude du mouvement et à l'intensité du signal de la structure qui est mobile. Ces images fantômes sont la conséquence des

mouvements de structures entre deux répétitions (incohérence entre l'acquisition des données et l'impulsion 90° de la ligne suivante) mais aussi des mouvements de structures durant l'acquisition de la ligne (entre l'impulsion de 90° et l'acquisition des données). Enfin, les artefacts de mouvement sont majorés lors d'utilisation d'un haut champ et dans les séquences longues.

Les artefacts de susceptibilité magnétique correspondent à l'aimantation interne d'un tissu induite par un champ magnétique externe. Lorsque deux structures différentes ont une forte différence d'aimantation interne, il existe un gradient à leur interface. Cela provoque un déphasage accéléré des spins et par conséquent une perte de signal et une distorsion de l'image à la jonction entre les deux tissus. C'est un artefact majoré lors de l'utilisation d'un IRM de haut champ. Notons cependant que cet artefact peut être utile à la détection de lésions calcifiées, de métastases de mélanome et d'hématomes. L'ensemble de ces lésions est visible en écho de gradient avec une pondération en T_2^* .

L'aliasing, également nommé artefact de repliement, apparaît lorsque l'objet est de taille supérieure au champ de vue. Cela implique le repliement des structures hors du champ du côté opposé de l'image. Afin de se libérer de cet artefact il faut choisir un champ de vue de taille adaptée. Cependant, pour conserver une bonne résolution spatiale, il faut augmenter en même temps le nombre d'incrément de décalage de phase (c'est-à-dire la dimension de la matrice). Cela induit une augmentation de la durée d'acquisition et donc de l'anesthésie.

L'artefact de troncature a lieu lorsque le signal varie brusquement et fortement à l'interface de deux tissus. Cela se traduit par des striations d'hyper- et d'hypo-signal parallèles à l'interface. Afin de les diminuer, il faut augmenter la taille de la matrice ou réduire le champ de vue.

Lorsqu'il existe différentes structures ou tissus au sein d'un même voxel, l'intensité de ce dernier est erronée car aucune distinction n'est possible. Il s'agit alors d'un artefact de volume partiel. Afin de s'en affranchir, il faut réduire l'épaisseur des coupes, augmenter la résolution spatiale et acquérir les images perpendiculairement aux structures à risque.

Le phénomène de l'angle magique a lieu lorsque des fibres de collagène forment un angle de $54,7^\circ$ ($\pm 10^\circ$) avec l'axe du champ magnétique principal. Alors le T_2 est allongé et le signal est augmenté. Lorsque ce phénomène est suspecté, il faut orienter différemment la structure concernée ou comparer les images obtenues avec un TE long.

Le phénomène d'excitation croisée correspond à l'excitation d'un plan de coupe adjacent au plan de coupe concerné. Cela réduit le rapport signal/bruit et modifie le contraste. L'espacement entre les coupes (au minimum 1 millimètre) permet d'éliminer ce processus.

D. Intérêts et limites de l'IRM dans l'exploration du disque intervertébral

1. Intérêts

L'IRM offre une résolution de contraste supérieure à la tomodensitométrie et convient mieux à l'imagerie des tissus mous comme la moelle épinière et les racines nerveuses. De plus, les images sont acquises dans plusieurs plans contrairement au scanner.

Enfin il n'est pas nécessaire d'associer une myélographie lors d'étude de la colonne vertébrale car il est possible de modifier le contraste tissulaire en appliquant différentes séquences d'acquisition. Ainsi, la morbidité importante associée à la réalisation d'une myélographie est évitée (Da Costa *et al.*, 2010).

2. Limites

L'imagerie par résonance magnétique nécessite un temps d'acquisition des images important. L'anesthésie générale du patient est donc longue et les risques sont plus importants. De plus, les appareils IRM sont encore peu disponibles dans les cliniques vétérinaires en France. Cela s'explique notamment par les coûts importants d'achat et d'entretien.

Le prix d'un examen IRM est également supérieur à quelconque examen d'imagerie. Le coût moyen en France est de 550 euros.

E. Principes de l'IRM par transfert d'aimantation

La notion de densité protonique correspond aux protons mobiles qui sont à l'origine du signal RMN. Cependant il existe dans certains tissus une quantité non négligeable de protons avec une mobilité restreinte car ils sont fixés à des macromolécules, des protéines ou des membranes. Les protons liés ont notamment un T_2 qui est plus court.

Le transfert d'aimantation incorpore dans une séquence d'écho de spin classique, une impulsion RF non sélective qui est décalée en fréquence par rapport à la fréquence de Larmor (fréquence

de résonance des protons mobiles). Cette impulsion sature les protons liés et n'affecte pas les protons mobiles. Comme il existe des échanges permanents entre les protons libres de l'eau et les macromolécules à proximité (et donc leurs protons liés), il y a un transfert de la saturation des protons liés vers les protons libres.

Lorsque qu'une autre impulsion RF est appliquée, cette fois-ci à la fréquence de Larmor, le signal des protons mobiles est réduit significativement (figure 40).

La différence entre le signal obtenu avec (M_S) et sans (M_0) l'impulsion hors-résonance peut être évaluée sous la forme du ratio de transfert d'aimantation, calculé selon la formule suivante :

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

Pour conclure, le transfert d'aimantation modifie le contraste des tissus : il réduit le signal IRM provenant des protons libres dans les tissus contenant un grand nombre de protons liés (cerveau, foie, muscles).

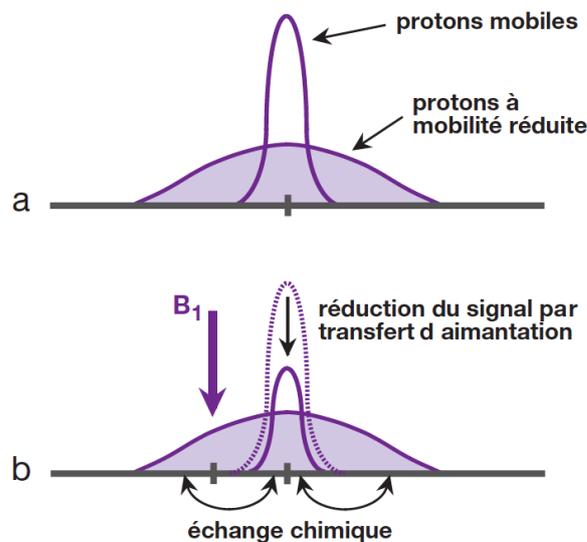


Figure 40 : Principe du transfert d'aimantation – Kastler *et al.*, 2011

PARTIE II :
ETUDE EXPERIMENTALE

I. OBJECTIFS

La dégénérescence discale est un processus pathologique précoce chez les races chondrodystrophiques. Les conséquences peuvent être une lombalgie, une spondylomyélopathie ou une hernie discale par exemple. Ainsi, évaluer de manière précoce et précise l'état de dégénérescence discale *via* des examens d'imagerie non invasifs, sensibles et spécifiques représente une étape clé dans la prévention et la gestion de cette pathologie. Aujourd'hui, l'IRM est le principal outil utilisé. Si besoin, la classification Pfirrmann permet de réaliser une gradation de la dégénérescence discale. Il s'agit d'une méthode d'analyse qualitative, reposant sur l'interprétation de variations d'intensité du signal en pondération T2 dans les zones d'intérêts. Cependant, des travaux menés en 2016 ont souligné que l'évaluation inter-observateur est une limite de la classification Pfirrmann et que des méthodes d'analyses quantitatives doivent également être développées et utilisées (Rim, 2016).

En effet dans un même temps, de nouvelles méthodes d'analyses par IRM « quantitative » sont étudiées, essentiellement en médecine humaine, et certaines d'entre elles semblent être particulièrement adaptées à l'évaluation de la dégénérescence précoce du disque intervertébral. Différents travaux scientifiques soulignent ainsi l'intérêt prometteur du transfert d'aimantation. En revanche, aucune étude aujourd'hui ne s'est intéressée à l'étude de la dégénérescence discale chez le chien *via* le transfert d'aimantation. C'est pourquoi notre travail porte sur l'évaluation de la dégénérescence du disque intervertébral chez le chien chondrodystrophique par transfert d'aimantation.

Les objectifs de ce travail expérimental sont donc les suivants :

- évaluer la dégénérescence discale *ex vivo* chez une population de chiens chondrodystrophiques ne présentant aucun signe clinique de maladie discale, via la classification Pfirrmann,
- établir un lien entre la classification Pfirrmann et la valeur du ratio de transfert d'aimantation du noyau pulpeux au sein de cette population,
- déterminer si le transfert d'aimantation est un outil adapté à l'évaluation de la dégénérescence discale, notamment dans les stades précoces.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Population étudiée

Il s'agit d'une étude comparative prospective *ex vivo*. Le protocole expérimental et l'euthanasie ont été validés par le comité d'éthique n° APAFIS#21559-2019071917392588v3. Les chiens ont été élevés au sein du laboratoire Avogadro et ont été euthanasiés à des fins pédagogiques sans relation avec cette étude au sein de l'unité pédagogique d'Anatomie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Les colonnes vertébrales ont été récupérées à partir des cadavres et ont été conservées par congélation à -20° Celsius durant approximativement 5 mois. 96 heures avant l'obtention des images IRM, les colonnes vertébrales ont été mises dans une chambre froide à 4° Celsius. Elles ont ensuite été placées dans des glacières et transportées de l'ENVT vers le pavillon Baudot du Centre Hospitalier Universitaire Purpan (Toulouse) afin de réaliser les examens d'imagerie par résonance magnétique.

Les 8 chiens étaient de race Beagle. Cette race est considérée comme chondrodystrophique. Lors de l'euthanasie des modèles expérimentaux, l'âge médian était de 2,7 ans (âges compris entre 2 et 3 ans) et le poids moyen était de 14,4 kg (poids compris entre 12,8 et 16 kg). Cinq d'entre eux étaient des mâles stérilisés et trois étaient des femelles stérilisées.

B. Récolte de données

1. Obtention des images IRM

Les rachis sont placés au sein d'un appareil d'IRM 3 Tesla de la société Philips® (Amsterdam, Pays-Bas). L'appareil se trouve au plateau technique IRM 3T de l'UMR 1214 ToNIC, pavillon Baudot au CHU Purpan à Toulouse.

La partie crâniale des colonnes vertébrales est placée face à l'anneau de l'IRM et l'aspect ventral est placé face à la table afin de mimer une position de décubitus sternal.

Nous recueillons des images en pondération T2 dans un premier temps. Cette première acquisition dure 3 minutes. Les paramètres utilisés sont regroupés dans le tableau 6.

Par la suite nous réalisons les séquences en transfert d'aimantation. Le temps d'acquisition est alors de 27 minutes par animal. La position de chaque colonne vertébrale reste identique à celle de l'acquisition en T2. Les images en transfert d'aimantation sont obtenues grâce à une double acquisition en appliquant une séquence d'écho de gradient avec ou sans l'application de l'impulsion RF hors-résonance (respectivement Ms et M0).

Pour chaque colonne vertébrale, le rapport de transfert d'aimantation est calculé pixel par pixel grâce à un logiciel et selon la formule suivante : $MTR = \frac{(M0 - Ms)}{M0}$.

Les différents paramètres utilisés pour le transfert d'aimantation sont regroupés dans le tableau 6.

Séquence	T2	Transfert d'aimantation
TR (ms)	3000 ms	72 ms
TE (ms)	90 ms	4.5 ms
Matrice	400x400x16	400x400x16
Taille des pixels (mm*mm)	0.7x0.7	0.7x0.7
Epaisseur de coupe (mm)	2	2
Nombre de coupes	16	16
Temps d'acquisition	3	27
Impulsion RF large		X

Tableau 6 : Paramètres IRM utilisés au cours de notre étude

2. Traitement des images IRM

Nous étudions des coupes sagittales médianes de rachis de chien. Les images en pondération T2 sont visualisées et analysées grâce au logiciel Horos[®] (3.0, Horos Project, Genève - Suisse). Afin de travailler sur les images en transfert d'aimantation, nous utilisons le logiciel de neuroimagerie Sisyph[®] (Centre hospitalo-universitaire Purpan, Toulouse - France). Ce dernier permet de calculer le MTR en chaque voxel et de construire les images MTR correspondantes mais également d'obtenir des cartes de couleur afin de représenter les variations de valeur du ratio.

C. Variables étudiées

1. Obtention des grades de Pfirrmann

Les images en pondération T2 sont analysées par un vétérinaire résident en première année du collège européen d'imagerie médicale vétérinaire (ECVDI) ainsi qu'une vétérinaire spécialiste européenne en imagerie médicale vétérinaire (diplômée ECVDI). Ces derniers utilisent le

logiciel Horos[®] (3.0, Horos Project – Genève, Suisse) afin de visualiser les images sur un écran haute résolution. Pour grader chaque disque intervertébral, la coupe est ajustée afin de visualiser la hauteur et la longueur maximale du signal hyperintense du noyau pulpeux.

Les critères énoncés dans le tableau 4 sont utilisés afin de grader la dégénérescence de chaque disque. Dans le cas de cette étude, l'intensité du signal du noyau pulpeux par rapport au liquide cérébro-spinal n'est pas évaluable car il s'agit d'un travail *ex vivo*. Ce paramètre ne sera donc pas pris en compte pour la gradation.

Chaque imageur est familiarisé avec la classification Pfirrmann en amont de cette étude grâce à l'analyse de nombreuses images de disques intervertébraux de chien en pondération T2.

Chaque disque intervertébral de chaque colonne est analysé et gradé une première fois par chacun des imageurs. Deux semaines plus tard, dans le cas où un désaccord sur le grade d'un disque intervertébral est présent entre les deux vétérinaires, un consensus est trouvé. L'ensemble des valeurs obtenues est regroupé au sein d'un tableau Excel[®] (2018, Microsoft Corporation, Etats-unis) (annexe 1). Les grades utilisés dans la suite de ce travail sont les valeurs de gradation définies par le consensus entre les imageurs.

2. Obtention des ROIs

Afin d'utiliser et d'interpréter des images obtenues par transfert d'aimantation, il est possible de définir une région d'intérêt. Cette zone est nommée Region Of Interest (ROI). Elle permet par exemple de relever la valeur moyenne du MTR à l'intérieur de cette zone et de la comparer à la valeur obtenue pour la même zone chez un autre individu.

Dans cette étude, la ROI est tracée afin d'englober l'hypersignal en pondération T2 correspondant au noyau pulpeux discal. Cette définition est utilisée dans différentes études comme celle de Ying *et al.* en 2019 chez le chien ou encore l'étude de Hoppe *et al.* en 2012 (Ying *et al.*, 2019)(Hoppe *et al.*, 2012).

Cependant, les images en transfert d'aimantation ont une faible précision anatomique : la ROI sur ces séquences est placée grâce à l'outil « copier-coller », à partir des ROIs tracées sur les images en pondération T2.

Pour ce faire, les ROIs sont définies *via* l'outil « polygone fermé » grâce au logiciel MRIcron[®] (2007, Chris Rorden, University of South Carolina, Columbia, SC, USA) (figure 41). Cette opération est réalisée une fois par chacun des vétérinaires séparément. Ainsi, deux ROIs sont définies pour chaque disque.

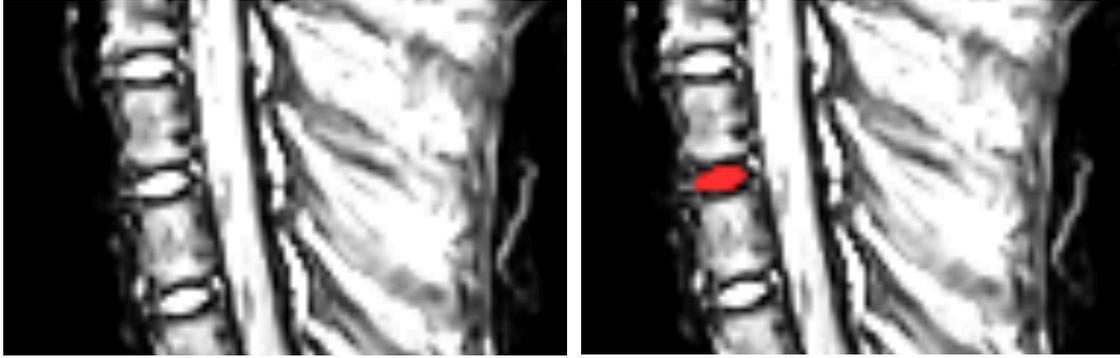


Figure 41 : Tracé des ROIs

La zone en rouge correspond au noyau pulpeux sélectionné : il est caractérisé par une zone en hypersignal en pondération T2

3. Obtention des valeurs de Magnetization Transfer Ratio au sein du noyau pulpeux

Les ROIs sont ensuite placées sur les images en transfert d'aimantation au sein du logiciel Sisyphé[®] (Centre hospitalo-universitaire Purpan, Toulouse - France). Ce dernier permet alors d'obtenir les données suivantes pour notre région d'intérêt : volume, valeur moyenne du MTR, médiane, 1^{er} quartile, 3^{ème} quartile, valeur minimale et valeur maximale.

4. Analyses statistiques

L'analyse statistique des valeurs obtenues est réalisée grâce aux logiciels Excel[®] (2018, Microsoft Corporation, Etats-unis) et R[®] (1993, R Core Team, Nouvelle-Zélande).

Afin d'étudier la variabilité inter-opérateurs des différentes méthodes d'évaluation, nous calculons :

- des coefficients de corrélation de Spearman pour le grade de Pfirrmann,
- des coefficients de corrélation de Pearson pour le volume de la ROI et la valeur moyenne du MTR au sein du noyau pulpeux.

Un coefficient de corrélation de Spearman est également calculé afin de comparer les valeurs du MTR avec le grade de Pfirrmann. De plus, des box-plot des valeurs de MTR en fonction du grade de Pfirrmann sont réalisés. La valeur moyenne des différents MTR pour chaque grade est représentée par une croix noire au sein de la boîte.

Enfin, pour conclure sur la différence significative ou non des valeurs de transfert d'aimantation entre chaque grade de Pfirrmann, nous utilisons un test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

III. RESULTATS

A. Variations inter-opérateurs

La variabilité inter-opérateurs a été mesurée pour les paramètres suivants : grade de Pfirrmann, ROI et valeur moyenne du MTR. Les coefficients de corrélation de Spearman (grade de Pfirrmann) et de Pearson (ROI et MTR) calculés sont regroupés dans le tableau 7 :

Paramètre	rho	p value
Pfirrmann	0.79433	<0.0001
ROI	0.5465	<0.0001
MTR	0.8973	<0.0001

Tableau 7 : Variabilité inter-opérateur

En analysant la variabilité inter-opérateurs, nous évaluons la reproductibilité des méthodes. Ainsi, la reproductibilité de la gradation de Pfirrmann est satisfaisante car environ égale à 0,8. En revanche, le tracé des ROIs ne présente pas un bon coefficient de corrélation. En effet, ce dernier environ égal à 0,5. Enfin, le coefficient de corrélation de Pearson pour les valeurs de MTR est quasiment égal à 0,9 ce qui représente une faible variabilité inter-opérateurs et donc une excellente reproductibilité.

Pour la suite de notre travail, nous avons considéré la valeur de MTR au sein du noyau pulpeux comme la moyenne des valeurs obtenues entre les deux opérateurs.

B. Classification Pfirrmann

Pour rappel, huit colonnes vertébrales ont été incluses dans notre étude. Le nombre de disques intervertébraux visibles sur chaque animal est variable. Le tableau 8 résume le nombre total de disques intervertébraux étudiés chez chaque chien.

Numéro chien	1	2	3	4	5	6	7	8	Total
Nombre de DIV	18	18	16	18	16	15	16	19	138

Tableau 8 : Nombre de disque intervertébral étudié chez chaque individu au cours de l'étude

Chacun des deux imageurs grade individuellement 138 disques intervertébraux. Après qu'un consensus soit trouvé entre les deux vétérinaires imageurs dans le cas d'un désaccord pour un même disque, nous considérons que 29 disques intervertébraux sont de grade I, 74 sont de grade II, 35 sont de grade III, 0 sont de grade IV et 0 sont de grade V. Leur répartition est visible sur la figure 42.

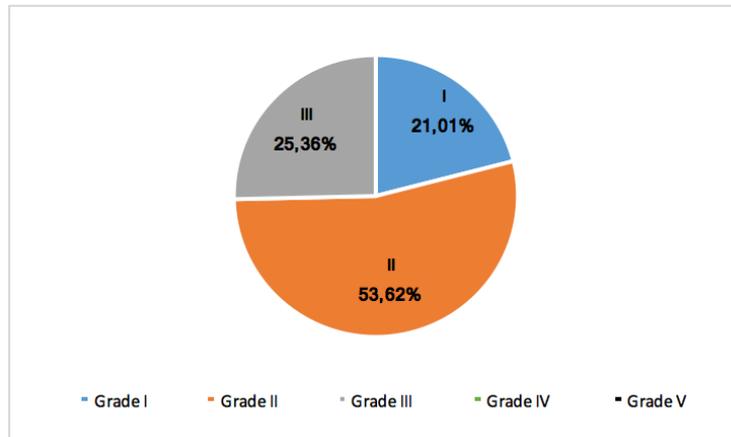


Figure 42 : Répartition des grades de dégénérescence de Pfirrmann observés au sein de l'étude

Il y avait une différence de 1 grade pour 23 DIV et aucun disque ne présentait une différence supérieure ou égale à 2 grades. Cela représente 21% de l'ensemble des espaces intervertébraux étudiés (23/138 DIV). Pour 12 DIV, un consensus est trouvé entre le grade I et le grade II tandis que pour les 11 restants, un consensus entre le grade II et le grade III est acté.

C. Ratio de transfert d'aimantation

L'ensemble des 4 types d'images obtenues lors de séquence en transfert d'aimantation sont visibles sur la figure 43 : il s'agit de l'image M0, Ms, MTR et la carte de couleur. En effet il est possible de réaliser une « carte de couleur » où chaque valeur calculée au sein d'un voxel correspond à une nuance de couleur (ici comprise entre le rouge foncé et le jaune clair).

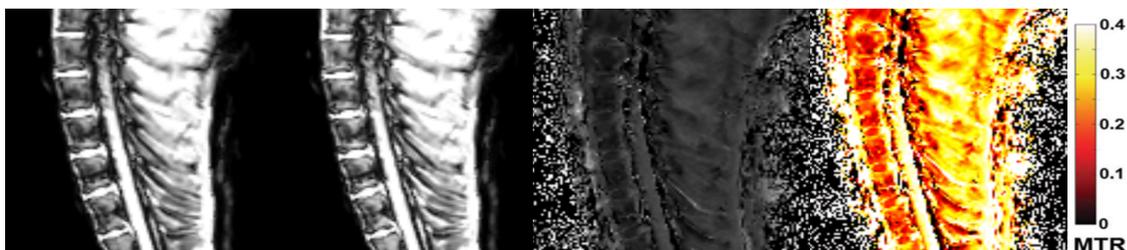


Figure 43 : Différentes images sagittales d'un même intervalle de rachis de chien

La première image correspond à M0 ; la deuxième image correspond à Ms ; la troisième image correspond à l'image MTR ; la quatrième image correspond à une carte de couleur

Afin de faciliter la visualisation des disques intervertébraux, en améliorant le contraste de couleur, il est possible de construire une image contenant uniquement les espaces intervertébraux colorés selon leur valeur de MTR et en fond, le rachis en pondération T2 (figure 44).



Figure 44 : Carte de couleur MTR modifiée d'une portion de rachis thoracique de chien

La figure 45 compare les cartes de couleur de deux individus avec une dégénérescence discale à des stades différents :

- la carte située à gauche représente un chien considéré comme sain (3 disques de grade de Pfirrmann I). Nous pouvons observer une nette démarcation entre le noyau pulpeux et l'anneau fibreux qui ont respectivement une faible et une forte valeur de MTR.
- à droite, les disques intervertébraux sont à un stade de dégénérescence plus avancé (3 disques de grade de Pfirrmann III). Nous observons une hétérogénéité de la couleur du noyau qui tend vers des teintes jaunes ainsi que des points de haute valeur de MTR au sein du noyau pulpeux. De plus, la démarcation entre le noyau pulpeux et l'anneau fibreux est nettement moins visible. Nous observons également une hétérogénéité de couleur de l'anneau fibreux.

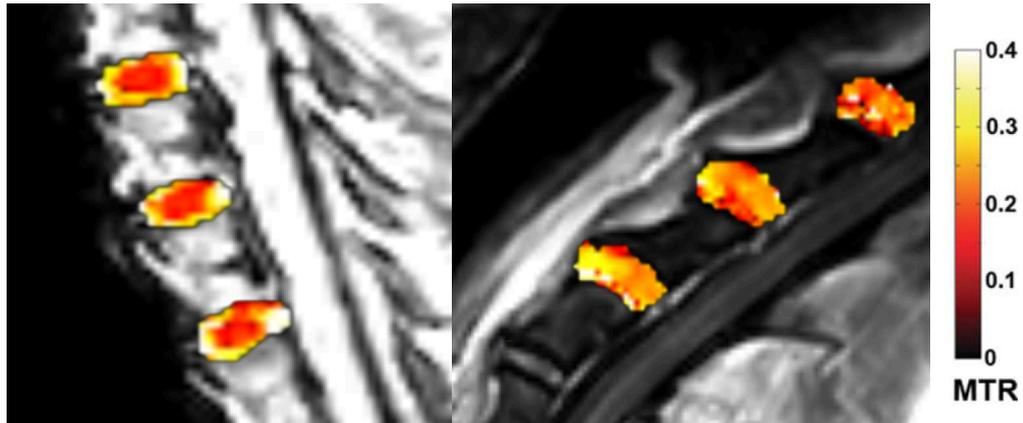


Figure 45 : Carte de couleur modifiée MTR de deux portions de rachis différents à des stades de dégénérescence discale différents

Les disques intervertébraux de l'image de gauche sont de grade de Pfirrmann I ; ceux de l'image de droite sont de grade de Pfirrmann III

D. Corrélation entre le ratio de transfert d'aimantation et le grade de Pfirrmann

Pour notre étude, la valeur moyenne du MTR au sein du noyau pulpeux d'un disque intervertébral de grade I est en moyenne de 1645,9. Cette valeur augmente progressivement afin d'atteindre 1888,8 pour le NP d'un DIV de grade II et 2281,3 pour un DIV de grade III (figure 46 et annexe 2).

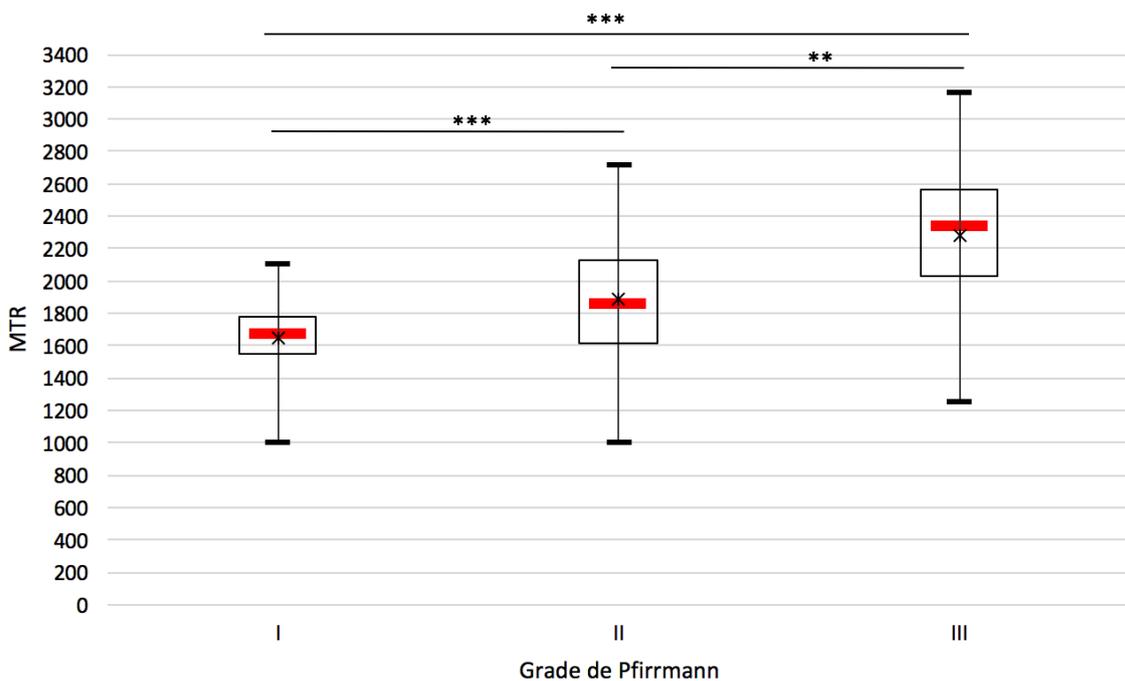


Figure 46 : Variation du MTR en fonction du grade de Pfirrmann

*** : p value < 0.005 ; ** : p value < 0.05

La différence de valeur de MTR est significative entre les grades I/II, II/III et I/III (figure 46 et annexe 3).

Enfin, la valeur du MTR au sein du noyau pulpeux présente une corrélation de Spearman positive modérée et significative avec le grade de Pfirrmann (tableau 9).

Paramètre	rho	p value
MTR	0,516	<0,001

Tableau 9 : Coefficient de corrélation de Spearman entre la valeur du MTR et le grade de Pfirrmann

IV. DISCUSSION

A. Intérêt du transfert d'aimantation pour l'étude de la dégénérescence discale

Le transfert d'aimantation est une technique d'imagerie par résonance magnétique quantitative récemment développée qui peut se révéler intéressante pour l'évaluation de la dégénérescence discale. Nous avons souhaité corréler les valeurs de MTR au sein du noyau pulpeux avec les grades de Pfirrmann. La corrélation de Spearman modérément positive et significative indique donc que la valeur du MTR augmente avec le grade de Pfirrmann et donc avec la dégénérescence du disque intervertébral. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans l'étude de Wang *et al.* en 2010 sur des DIV humains (Wang *et al.*, 2010).

De plus cette méthode est reproductible avec une faible variabilité inter-opérateur.

Notons également que les valeurs moyennes de MTR entre chaque grade de Pfirrmann sont significativement différentes. Ainsi, le transfert d'aimantation permet de distinguer une dégénérescence précoce au sein d'un DIV en mettant en évidence une différence de valeur entre les grades I et II notamment.

Tout comme l'indique Wang *et al.* dans ses travaux de 2010, obtenir une corrélation forte entre une variable qualitative et une variable quantitative est peu probable. Les grades de Pfirrmann, variables qualitatives, ne sont pas liés linéairement. Il est donc difficile d'obtenir une corrélation linéaire forte avec le MTR, qui est une variable quantitative.

Lorsque le disque intervertébral est sain (grade de Pfirrmann égal à I), la valeur élevée du MTR au sein de l'anneau fibreux est très probablement due à sa composition en collagène qui est significativement plus importante qu'au sein du noyau pulpeux. Plusieurs études ont démontré que le collagène constitue 70% du poids sec de l'AF et seulement 20% du poids sec du NP. Elles ont également souligné que le collagène était la molécule avec le plus fort impact sur les valeurs de MTR. Wang *et al.* en 2010 indique également que les molécules contenues au sein du noyau pulpeux telles que l'élastine, la fibronectine ou l'amyloïde sont des molécules qui peuvent influencer le transfert d'aimantation. Cependant, elles sont présentes en faible quantité en comparaison au collagène ou à l'eau. Il est également important de garder en mémoire que la valeur du MTR au sein du noyau pulpeux peut être légèrement diminuée (et donc le NP semble plus sain) à cause du collagène dénaturé. En effet, certains travaux ont montré une corrélation positive entre la dégénérescence discale et la dénaturation du collagène au sein du noyau pulpeux et une influence sur la valeur du MTR (Antonioni *et al.*, 1996).

Lorsque le disque intervertébral est dégénéré (grade de Pfirrmann égal à 3 dans nos travaux), nous observons une légère diminution du MTR au sein de l'anneau fibreux, une perte de la distinction nette entre ce dernier et le noyau pulpeux et une augmentation significative de la valeur du MTR au sein du NP.

Bien que des analyses histologiques et cytologiques soient nécessaires afin de confirmer l'origine de ces modifications, nous pouvons logiquement supposer que les variations de valeurs au sein du noyau pulpeux sont dues à l'augmentation de la quantité de collagène, conséquence de différents phénomènes :

- les cellules notochordales sont remplacées par des nucléopulpecytes et leur matrice extracellulaire associée, essentiellement composée de fibres de collagène désorganisées et similaires à du cartilage hyalin (chondrification),
- l'action des enzymes MMPs et ADAMTs au sein du noyau pulpeux dégradent les protéoglycanes et le collagène de type II, remplacés par du collagène de type I. Bergknut *et al.* en 2012 a souligné que ce phénomène était en grande partie à l'origine de la perte de démarcation entre le NP et l'AF,
- une augmentation de la quantité de collagène de type I lors de phénomène de phénomène de surpression par exemple (Stokes *et al.*, 2004).

1. Intérêt chez le chien

La gradation de Pfirrmann est une méthode qualitative qui repose sur l'interprétation d'images en pondération T2 par un imageur selon des nuances de gris, noir et blanc. Le transfert d'aimantation, lui, est une méthode quantitative. Elle permet d'obtenir des valeurs chiffrées. Dans un contexte clinique, le MTR peut permettre de suivre la progression ou la stabilisation de la dégénérescence du DIV. Par ailleurs, dans le but de développer des traitements préventifs ou thérapeutiques, cette technique représente un bon moyen de suivi et de diagnostic car les valeurs chiffrées permettent de visualiser précisément l'évolution de la pathologie.

Le transfert d'aimantation nous renseigne également sur la composition moléculaire du disque intervertébral. Comme indiqué précédemment, nous pouvons indirectement relier la valeur du MTR à la composition en collagène. De plus, d'autres méthodes d'IRM quantitative comme les temps de relaxation par exemple donnent des informations sur la composition moléculaire du disque : les temps de relaxation T_2 et T_{2^*} renseignent respectivement sur la concentration en protéoglycanes et en GAG. Dans le futur, la combinaison de différentes techniques d'imagerie peut permettre de dresser un véritable portrait moléculaire du DIV dégénéré.

Enfin, la possibilité de réaliser des cartes de couleur peut s'avérer comme un outil supplémentaire pour l'étude et le traitement de la dégénérescence discale et notamment pour les propriétaires : cela peut représenter un exemple didactique et imagé de la pathologie rencontrée par leur animal. La comparaison entre un disque sain et un disque fortement dégradé peut être un argument supplémentaire motivant la prise en charge de leur chien.

Notons en revanche que le temps d'acquisition est, au total, de 30 minutes par animal ce qui représente un temps important dans un contexte clinique. Cela peut représenter un frein à son utilisation quotidienne.

2. Intérêt chez l'Homme

La lombalgie est une pathologie fréquente chez l'être humain. Par exemple, environ 80% de la population américaine est concernée au moins une fois dans sa vie par une douleur lombaire. La cause la plus fréquente est la dégénérescence du disque intervertébral. Il est donc nécessaire de réaliser davantage d'investigations afin de mieux comprendre les mécanismes de cette pathologie et surtout développer de nouveaux moyens de diagnostic et de traitement. Les modèles expérimentaux animaux fournissent certaines informations mécanistiques importantes mais en revanche ils possèdent certaines limites (différence de taille entre les rongeurs et

l'homme par exemple) qui ne permettent pas d'extrapoler les résultats obtenus en laboratoire à la recherche clinique. En revanche, chez le chien chondrodystrophique la dégénérescence discale se produit naturellement et ce dernier apparaît comme un modèle expérimental animal plus adapté et pertinent pour l'étude de la dégénérescence discale humaine. L'étude de Thompson *et al.* en 2018 par exemple a conclu que le chien chondrodystrophique de taille moyenne était un modèle cliniquement pertinent pour l'étude de la douleur associée à la dégénérescence discale chez l'Homme (Thompson *et al.*, 2018).

Ainsi, les résultats obtenus dans cette étude peuvent ouvrir la voie à des essais thérapeutiques chez ce modèle animal, en s'appuyant sur le transfert d'aimantation.

B. Limites et perspectives d'amélioration

1. Protocole expérimental

Une machine IRM 3 Tesla est une machine dite « haut-champ ». Elle permet d'augmenter le rapport signal sur bruits mais aussi les résolutions spatiale et temporelle comparativement à une IRM bas-champ. De plus, les temps d'acquisition sont relativement courts. En revanche, les IRM haut-champ sont encore peu disponibles en France. Une majorité des IRM présents dans les cliniques vétérinaires sont de bas-champ. Notons également que les IRM sont encore peu fréquents en France et que le coût d'un examen peut représenter un frein important pour les propriétaires.

Ici, selon des contraintes de temps et de logistique, il n'a pas été possible de réaliser des analyses histologiques et cytologiques des DIV. Cependant il serait intéressant d'effectuer ces travaux supplémentaires dans le futur afin de corrélérer et confirmer les modifications visibles en pondération T2 et en transfert d'aimantation. C'est un angle d'étude d'autant plus intéressant qu'il s'agit de manipulations *ex vivo* où le matériel biologique est facilement obtenu.

Afin de comparer la valeur du grade de Pfirrmann et la valeur du MTR, nous sélectionnons une ROI et calculons la moyenne de l'ensemble des valeurs dans cette surface. Cependant, le noyau pulpeux n'est pas une structure homogène et la moyenne peut ne pas refléter l'état de dégénérescence du DIV. Ainsi, il est nécessaire selon nous de combiner l'analyse des valeurs moyennes de MTR à l'analyse des valeurs extrêmes mais aussi d'utiliser la cartographie couleur et la gradation de Pfirrmann afin de véritablement statuer sur l'état de dégénérescence du DIV.

Il pourrait également être intéressant de réaliser des coupes axiales afin d'avoir un état des lieux plus précis de la dégénérescence discale.

Notre étude s'est focalisée sur le noyau pulpeux mais nous observons tout de même une variation de couleur et donc de valeur de MTR au sein de l'anneau fibreux. Ce dernier devient hétérogène et certains pixels ont une couleur proche du rouge. Cela semble donc signifier que le MTR diminue, probablement à cause du collagène dénaturé et la perte de la structure lamellaire. Il serait bien évidemment nécessaire de réaliser davantage de travaux et d'analyses statistiques afin de statuer véritablement sur les valeurs du MTR au sein de l'anneau fibreux lors de dégénérescence discale.

2. Population étudiée

La population étudiée est une cohorte de chiens d'une même race, d'un âge similaire et de type chondrodystrophique. De plus, les individus sont asymptomatiques et par conséquent la dégénérescence discale n'est pas à un stade avancé : aucun disque intervertébral ne dépasse un grade de Pfirrmann supérieur à III. Ces travaux constituent une étude préliminaire à l'évaluation de la dégénérescence discale chez le chien chondrodystrophique. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de compléter et appuyer les résultats obtenus. Ils devront représenter une population plus grande et plus hétéroclite (âge, races, chondrodystrophique ou non, symptomatique ou non). Par exemple, il serait intéressant de choisir des individus symptomatiques, avec des disques potentiellement fortement dégénérés, afin de valider cette technique pour l'évaluation de la dégénérescence discale à un stade avancé.

De plus, il s'agit d'une étude *ex vivo* où le matériel expérimental a été congelé. Il s'agit d'une bonne méthode de conservation lorsque le matériel est rapidement étudié après décongélation en imagerie par résonance magnétique. En effet, les travaux de Zarb *et al.* en 2017 ont montré l'innocuité de la congélation pour l'imagerie par résonance magnétique (Zarb *et al.*, 2017).

En revanche, suite à ces travaux, il nous semble désormais nécessaire de s'intéresser également à la mesure du MTR au sein du noyau pulpeux *in vivo* afin de confirmer les résultats obtenus ou de statuer sur de possibles différences.

3. Limitations

Une des premières difficultés rencontrées est le paramétrage de la machine IRM afin de réaliser les séquences de transfert d'aimantation. Le centre de recherche de l'UMR 1214 ToNIC travaille habituellement autour de la neurologie cérébrale humaine. Il a donc été nécessaire de réaliser plusieurs tests et des modifications de paramètres afin d'obtenir des images de qualité suffisantes avec un temps d'acquisition modéré.

Afin de tracer les ROIs nous avons utilisé le logiciel MRICron[®] (2007, Chris Rorden, University of South Carolina, Columbia, SC, USA). Il s'agit en effet du seul logiciel à notre connaissance capable d'importer et d'exporter des fichiers aux formats nécessaires et compatibles entre les différents ordinateurs utilisés durant nos travaux. Cependant, ce logiciel possède une faible résolution. Ainsi, le tracé des ROIs a pu s'avérer compliqué pour certains disques intervertébraux. Cela peut expliquer la variabilité inter-opérateur avec un coefficient de corrélation de Pearson environ égal à 0,55.

Un autre facteur pouvant expliquer la variabilité inter-opérateur pour le tracé des ROIs est la difficulté à délimiter le noyau pulpeux lorsque le disque intervertébral est dégénéré (les disques de grade III représentant 25% de notre population d'étude).

Pour améliorer ce paramètre, plusieurs idées peuvent être envisagées : réaliser l'ensemble des opérations sur le logiciel Sisyph[®] qui possède une meilleure résolution, ou encore travailler sur le développement d'outils informatiques capables de reconnaître et définir les zones en hyper-signal au sein du DIV et donc capables de délimiter le noyau pulpeux.

Notons également que la variabilité inter-opérateur pour les valeurs de MTR est faible. Or cette dernière découle directement du tracé de la ROI. Ainsi, même si deux opérateurs ont sélectionné des zones légèrement différentes, la valeur finale de MTR n'en est que peu impactée.

Enfin, il s'agit ici d'une étude préliminaire afin d'évaluer la pertinence du transfert d'aimantation dans l'évaluation de la dégénérescence discale. A notre connaissance, ce sont les premiers travaux de ce type en médecine vétérinaire. Ici, nous avons évalué la variabilité inter-opérateur et donc montré que cette méthode est reproductible. En revanche, évaluer dans une future étude la variabilité intra-opérateur permettra de statuer sur la répétabilité de cette méthode.

CONCLUSION

Notre travail montre la faisabilité et l'intérêt du ratio de transfert d'aimantation pour l'étude de la dégénérescence discale chez le chien chondrodystrophique.

Nous avons démontré la corrélation positive modérée et significative entre le grade de Pfirrmann et la valeur du MTR au sein du noyau pulpeux. Ainsi, lors de dégénérescence discale, nous observons une augmentation du MTR au sein du NP. Ceci est très probablement due à des modifications de sa composition en collagène.

Nous avons également montré la différence significative de la valeur du MTR entre chaque grade de Pfirrmann. Le transfert d'aimantation permet donc une évaluation précoce de la dégénérescence discale chez le chien chondrodystrophique en différenciant les disques de grade I et II notamment.

Enfin, il s'agit d'une méthode reproductible avec une faible variabilité inter-opérateurs.

Le transfert d'aimantation est une méthode quantitative et complémentaire à la gradation de Pfirrmann. La combinaison de ces deux méthodes, qualitatives et quantitatives, ouvre la voie à un diagnostic plus précoce et un meilleur suivi des patients dans le temps.

Des travaux supplémentaires sont cependant nécessaires afin de compléter cette étude préliminaire.

Le chien chondrodystrophique est un modèle adapté à l'étude de la dégénérescence discale chez l'Homme. Il serait donc intéressant de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre et appréhender cette pathologie qui touche aujourd'hui un grand nombre de personnes et qui représente un véritable enjeu de santé publique.

ANNEXES

Chien	EIV	Grade		
		Obs 1	Obs 2	Consensus
1	1	1	1	1
	2	1	1	1
	3	1	1	1
	4	1	1	1
	5	1	1	1
	6	1	1	1
	7	1	1	1
	8	1	1	1
	9	1	1	1
	10	1	1	1
	11	1	1	1
	12	1	1	1
	13	1	1	1
	14	1	1	1
	15	1	1	1
	16	1	1	1
	17	1	1	1
	18	1	1	1

Chien	EIV	Grade		
		Obs 1	Obs 2	Consensus
2	1	3	3	3
	2	3	3	3
	3	3	3	3
	4	2	3	3
	5	3	3	3
	6	3	3	3
	7	3	3	3
	8	3	3	3
	9	2	2	2
	10	2	2	2
	11	2	2	2
	12	2	2	2
	13	2	2	2
	14	3	3	3
	15	3	3	3
	16	3	3	3
	17	2	2	2
	18	3	3	3

Chien	EIV	Grade		
		Obs 1	Obs 2	Consensus
3	1	3	3	3
	2	3	3	3
	3	3	3	3
	4	3	3	3
	5	3	3	3
	6	3	3	3
	7	3	3	3
	8	2	2	2
	9	2	2	2
	10	2	2	2
	11	2	2	2
	12	2	2	2
	13	2	2	2
	14	3	3	3
	15	3	3	3
	16	3	3	3

Chien	EIV	Grade		
		Obs 1	Obs 2	Consensus
4	1	1	2	1
	2	1	2	1
	3	1	2	1
	4	1	2	1
	5	1	2	1
	6	2	2	2
	7	2	2	2
	8	2	2	2
	9	2	2	2
	10	1	2	1
	11	1	2	1
	12	1	2	1
	13	1	2	1
	14	2	2	2
	15	2	2	2
	16	2	2	2
	17	2	2	2
	18	2	2	2

Chien	EIV	Grade		
		Obs 1	Obs 2	Consensus
5	1	2	2	2
	2	2	2	2
	3	2	2	2
	4	2	2	2
	5	2	2	2
	6	2	2	2
	7	2	2	2
	8	2	2	2
	9	3	2	3
	10	3	2	3
	11	2	2	2
	12	2	2	2
	13	2	3	3
	14	2	3	3
	15	2	2	2
	16	2	2	2

Chien	EIV	Grade		
		Obs 1	Obs 2	Consensus
6	1	3	2	2
	2	2	2	2
	3	3	2	3
	4	1	1	1
	5	2	2	2
	6	2	2	2
	7	2	2	2
	8	2	2	2
	9	2	2	2
	10	3	2	3
	11	2	2	2
	12	2	2	2
	13	2	2	2
	14	2	2	2
	15	2	2	2

Chien	EIV	Grade		
		Obs 1	Obs 2	Consensus
7	1	2	2	2
	2	2	2	2
	3	2	2	2
	4	2	1	2
	5	2	2	2
	6	2	2	2
	7	2	2	2
	8	2	2	2
	9	3	2	3
	10	2	2	2
	11	3	2	3
	12	2	2	2
	13	2	2	2
	14	2	2	2
	15	2	2	2
	16	2	2	2

Chien	EIV	Grade		
		Obs 1	Obs 2	Consensus
8	1	2	2	2
	2	2	2	2
	3	2	2	2
	4	2	2	2
	5	2	2	2
	6	2	2	2
	7	2	2	2
	8	2	2	2
	9	2	2	2
	10	1	2	2
	11	1	2	1
	12	2	2	2
	13	2	2	2
	14	2	2	2
	15	3	2	3
	16	2	2	2
	17	2	2	2
	18	3	3	3
	19	3	3	3

Annexe 1 : Ensemble des grades de Pfirmann définis par les deux observateurs

Grade	Min	Q1	Médiane	Q3	Max	Moyenne
I	1003,05	1545,3	1672	1776	2109,5	1645,9121
II	1007,5	1616	1850,75	2130,525	2724	1888,8128
III	1257	2025,7	2339,5	2560	3176	2281,3061

Annexe 2 : Valeurs de MTR minimale et maximale, quartiles et moyenne pour chaque grade de Pfirrmann

Paramètre	p value		
	I/II	II/III	I/III
MTR	0,002	<0,0001	0,0322

Annexe 3 : Test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les valeurs de MTR entre les différents grades de Pfirrmann

REFERENCES

- ADAMS, M. A., MCMILLAN, D. W., GREEN, T. P. et DOLAN, P., 1996. Sustained Loading Generates Stress Concentrations in Lumbar Intervertebral Discs: *Spine*. février 1996. Vol. 21, n° 4, pp. 434-438. DOI 10.1097/00007632-199602150-00006.
- ANTONIOU, John, DEMERS, Caroline N, BEAUDOIN, Gilles, GOSWAMI, Tapas, MWALE, Fackson, AEBI, Max et ALINI, Mauro, 2004. Apparent diffusion coefficient of intervertebral discs related to matrix composition and integrity. *Magnetic Resonance Imaging*. septembre 2004. Vol. 22, n° 7, pp. 963-972. DOI 10.1016/j.mri.2004.02.011.
- ANTONIOU, John, EPURE, Laura M., MICHALEK, Arthur J., GRANT, Michael P., IATRIDIS, James C. et MWALE, Fackson, 2013. Analysis of quantitative magnetic resonance imaging and biomechanical parameters on human discs with different grades of degeneration. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. décembre 2013. Vol. 38, n° 6, pp. 1402-1414. DOI 10.1002/jmri.24120.
- ANTONIOU, John, GOUDSOUZIAN, Nora M., HEATHFIELD, Terrence F., WINTERBOTTOM, Neil, STEFFEN, Thomas, POOLE, A. Robin, AEBI, Max et ALINI, Mauro, 1996. The Human Lumbar Endplate: Evidence of Changes in Biosynthesis and Denaturation of the Extracellular Matrix With Growth, Maturation, Aging, and Degeneration. *Spine*. mai 1996. Vol. 21, n° 10, pp. 1153-1161. DOI 10.1097/00007632-199605150-00006.
- BARONE, Georgina, ZIEMER, Lisa S., SHOFER, Frances S. et STEINBERG, Sheldon A., 2002. Risk factors associated with development of seizures after use of iohexol for myelography in dogs: 182 cases (1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. mai 2002. Vol. 220, n° 10, pp. 1499-1502. DOI 10.2460/javma.2002.220.1499.
- BENNEKER, Lorin M., HEINI, Paul F., ANDERSON, Suzanne E., ALINI, Mauro et ITO, Keita, 2005. Correlation of radiographic and MRI parameters to morphological and biochemical assessment of intervertebral disc degeneration. *European Spine Journal*. février 2005. Vol. 14, n° 1, pp. 27-35. DOI 10.1007/s00586-004-0759-4.
- BERGKNUT, N., MEIJ, B.P., HAGMAN, R., DE NIES, K.S., RUTGES, J.P., SMOLDERS, L.A., CREEMERS, L.B., LAGERSTEDT, A.S., HAZEWINKEL, H.A.W. et GRINWIS, G.C.M., 2013. Intervertebral disc disease in dogs – Part 1: A new histological grading scheme for classification of intervertebral disc degeneration in dogs. *The Veterinary Journal*. février 2013. Vol. 195, n° 2, pp. 156-163. DOI 10.1016/j.tvjl.2012.05.027.
- BERGKNUT, Niklas, GRINWIS, Guy, PICKEE, Emile, AURIEMMA, Edoardo, LAGERSTEDT, Anne-Sofie, HAGMAN, Ragnvi, HAZEWINKEL, Herman A. W. et MEIJ, Björn P., 2011. Reliability of macroscopic grading of intervertebral disk degeneration in dogs by use of the Thompson system and comparison with low-field magnetic resonance imaging findings. *American Journal of Veterinary Research*. juillet 2011. Vol. 72, n° 7, pp. 899-904. DOI 10.2460/ajvr.72.7.899.
- BERGKNUT, Niklas, RUTGES, Joost P. H. J., KRANENBURG, Hendrik-Jan C., SMOLDERS, Lucas A., HAGMAN, Ragnvi, SMIDT, Hendrik-Jan, LAGERSTEDT, Anne-Sofie, PENNING, Louis C., VOORHOUT, George, HAZEWINKEL, Herman A. W., GRINWIS, Guy C. M., CREEMERS, Laura B., MEIJ, Björn P. et DHERT, Wouter J. A., 2012. The Dog as an Animal Model for Intervertebral Disc Degeneration?: *Spine*. mars 2012. Vol. 37, n° 5, pp. 351-358. DOI 10.1097/BRS.0b013e31821e5665.
- BERGKNUT, Niklas, SMOLDERS, Lucas A., GRINWIS, Guy C.M., HAGMAN, Ragnvi,

- LAGERSTEDT, Anne-Sofie, HAZEWINKEL, Herman A.W., TRYFONIDOU, Marianna A. et MEIJ, Björn P., 2013. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 1: Anatomy and physiology of the intervertebral disc and characteristics of intervertebral disc degeneration. *The Veterinary Journal*. mars 2013. Vol. 195, n° 3, pp. 282-291. DOI 10.1016/j.tvjl.2012.10.024.
- BROWN, Emily A., DICKINSON, Peter J., MANSOUR, Tamer, STURGES, Beverly K., AGUILAR, Miriam, YOUNG, Amy E., KORFF, Courtney, LIND, Jenna, ETTINGER, Cassandra L., VARON, Samuel, POLLARD, Rachel, BROWN, C. Titus, RAUDSEPP, Terje et BANNASCH, Danika L., 2017. FGF4 retrogene on CFA12 is responsible for chondrodystrophy and intervertebral disc disease in dogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 24 octobre 2017. Vol. 114, n° 43, pp. 11476-11481. DOI 10.1073/pnas.1709082114.
- CAPPELLO, Rodolfo, BIRD, Joseph L. E., PFEIFFER, Dirk, BAYLISS, Michael T. et DUDHIA, Jayesh, 2006. Notochordal Cell Produce and Assemble Extracellular Matrix in a Distinct Manner, Which May Be Responsible for the Maintenance of Healthy Nucleus Pulposus: *Spine*. avril 2006. Vol. 31, n° 8, pp. 873-882. DOI 10.1097/01.brs.0000209302.00820.fd.
- CHEN, Chun, JIA, Zhiwei, HAN, Zhihua, GU, Tao, LI, Wei, LI, Hao, TANG, Yong, WU, Jianhong, WANG, Deli, HE, Qin et RUAN, Dike, 2015. Quantitative T2 relaxation time and magnetic transfer ratio predict endplate biochemical content of intervertebral disc degeneration in a canine model. *BMC Musculoskeletal Disorders*. décembre 2015. Vol. 16, n° 1, pp. 157. DOI 10.1186/s12891-015-0610-6.
- COLE, T, BURKHARDT, D, FROST, L et GHOSH, P, 1985. The proteoglycans of the canine intervertebral disc. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 17 avril 1985. Vol. 839, n° 2, pp. 127-138. DOI 10.1016/0304-4165(85)90029-7.
- COLE, T.C., GHOSH, P. et TAYLOR, T.K.F., 1986. Variations of the proteoglycans of the canine intervertebral disc with ageing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. février 1986. Vol. 880, n° 2-3, pp. 209-219. DOI 10.1016/0304-4165(86)90082-6.
- CROCK, H V et GOLDWASSER, M, 1984. Anatomic Studies of the Circulation in the Region of the Vertebral End-Plate in Adult Greyhound Dogs: *Spine*. octobre 1984. Vol. 9, n° 7, pp. 702-706. DOI 10.1097/00007632-198410000-00009.
- DA COSTA, Ronaldo C. et SAMII, Valerie F., 2010. Advanced Imaging of the Spine in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. septembre 2010. Vol. 40, n° 5, pp. 765-790. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.05.002.
- DEARDS, Emma, CLEMENTS, Dylan N. et SCHWARZ, Tobias, 2019. MRI signal changes and their association with intervertebral disc disease in canine vertebral endplates. *Irish Veterinary Journal*. décembre 2019. Vol. 72, n° 1, pp. 12. DOI 10.1186/s13620-019-0148-2.
- DELAHUNTA, Alexander, GLASS, Eric et KENT, Marc, 2015. *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. Fourth edition. St. Louis, MO : Elsevier. ISBN 978-1-4557-4856-3. SF895 .D44 2015
- DETIGER, Suzanne E. L., HOLEWIJN, Roderick M., HOOGENDOORN, Roel J. W., VAN ROYEN, Barend J., HELDER, Marco N., BERGER, Ferco H., KUIJER, Joost P. A. et SMIT, Theo H., 2015. MRI T2* mapping correlates with biochemistry and histology in intervertebral disc degeneration in a large animal model. *European Spine Journal*. septembre 2015. Vol. 24, n° 9, pp. 1935-1943. DOI 10.1007/s00586-014-3498-1.
- ERWIN, W, ISLAM, Diana, INMAN, Robert D, FEHLINGS, Michael G et TSUI, Florence WL, 2011. Notochordal cells protect nucleus pulposus cells from degradation and

- apoptosis: implications for the mechanisms of intervertebral disc degeneration. *Arthritis Research & Therapy*. 2011. Vol. 13, n° 6, pp. R215. DOI 10.1186/ar3548.
- ERWIN, W. Mark, ASHMAN, Keith, O'DONNELL, Paul et INMAN, Robert D., 2006. Nucleus pulposus notochord cells secrete connective tissue growth factor and Up-regulate proteoglycan expression by intervertebral disc chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism*. décembre 2006. Vol. 54, n° 12, pp. 3859-3867. DOI 10.1002/art.22258.
- EVANS, Howard E. et MILLER, Malcolm E., 2013. *Miller's anatomy of the dog*. Fourth edition. St. Louis, Missouri : Elsevier. ISBN 978-1-4377-0812-7. SF767.D6 M54 2013
- FUJIWARA, Atsushi, LIM, Tae-Hong, AN, Howard S., TANAKA, Nobuhiro, JEON, Chang-Hoon, ANDERSSON, Gunnar B. J. et HAUGHTON, Victor M., 2000. The Effect of Disc Degeneration and Facet Joint Osteoarthritis on the Segmental Flexibility of the Lumbar Spine: *Spine*. décembre 2000. Vol. 25, n° 23, pp. 3036-3044. DOI 10.1097/00007632-200012010-00011.
- GENDRON, Karine, DOHERR, Marcus G., GAVIN, Patrick et LANG, Johann, 2012. MAGNETIC RESONANCE IMAGING CHARACTERIZATION OF VERTEBRAL ENDPLATE CHANGES IN THE DOG: MR Imaging Characterization of Vertebral Endplate Changes. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. janvier 2012. Vol. 53, n° 1, pp. 50-56. DOI 10.1111/j.1740-8261.2011.01861.x.
- HANSEN, Hans-Jürgen, 1952. A Pathologic-Anatomical Study on Disc Degeneration in Dog: With Special Reference to the So-Called Enchondrosis Intervertebralis. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. décembre 1952. Vol. 23, n° suppl11, pp. 1-130. DOI 10.3109/ort.1952.23.suppl-11.01.
- HARDER, L., LUDWIG, D., GALINDO-ZAMORA, V., WEFSTAEDT, P. et NOLTE, I., 2014. Klassifikation der Bandscheibendegeneration des Hundes in der nativen Computertomographie und der Hochfeld-Magnetresonanztomographie. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere*. 2014. Vol. 42, n° 06, pp. 374-382. DOI 10.15654/TPK-140228.
- HOLM ET AL., 1982. Carbohydrate metabolism and concentration profiles of solutes in the canine lumbar intervertebral disc. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1982. N° 115, pp. 147-156.
- HOLM, S., MAROUDAS, A., URBAN, J. P. G., SELSTAM, G. et NACHEMSON, A., 1981. Nutrition of the Intervertebral Disc: Solute Transport and Metabolism. *Connective Tissue Research*. janvier 1981. Vol. 8, n° 2, pp. 101-119. DOI 10.3109/03008208109152130.
- HOPPE, Sven, QUIRBACH, Sebastian, MAMISCH, Tallal C., KRAUSE, Fabian G., WERLEN, Stefan et BENNEKER, Lorin M., 2012. Axial T2* mapping in intervertebral discs: a new technique for assessment of intervertebral disc degeneration. *European Radiology*. septembre 2012. Vol. 22, n° 9, pp. 2013-2019. DOI 10.1007/s00330-012-2448-8.
- HUNTER, Christopher J., BIANCHI, Sophia, CHENG, Phil et MULDREW, Ken, 2007. Osmoregulatory function of large vacuoles found in notochordal cells of the intervertebral disc running title: an osmoregulatory vacuole. *Molecular & cellular biomechanics: MCB*. décembre 2007. Vol. 4, n° 4, pp. 227-237.
- HUNTER, Christopher J., MATYAS, John R. et DUNCAN, Neil A., 2004. Cytomorphology of notochordal and chondrocytic cells from the nucleus pulposus: a species comparison. *Journal of Anatomy*. novembre 2004. Vol. 205, n° 5, pp. 357-362. DOI 10.1111/j.0021-8782.2004.00352.x.
- INOUE, Hajime, 1981. Three-Dimensional Architecture of Lumbar Intervertebral Discs: *Spine*. mars 1981. Vol. 6, n° 2, pp. 139-146. DOI 10.1097/00007632-198103000-00006.
- JOHNSON, J.A., DA COSTA, R.C. et ALLEN, M.J., 2010. Micromorphometry and Cellular

- Characteristics of the Canine Cervical Intervertebral Discs: Micromorphometry of Canine Cervical Intervertebral Discs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2010. Vol. 24, n° 6, pp. 1343-1349. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0613.x.
- JONES, Jeryl C., CARTEE, Robert E. et BARTELS, Jan E., 1995. COMPUTED TOMOGRAPHIC ANATOMY OF THE CANINE LUMBOSACRAL SPINE. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. mars 1995. Vol. 36, n° 2, pp. 91-99. DOI 10.1111/j.1740-8261.1995.tb00223.x.
- KUNZE, Katarina, STEIN, Veronika Maria et TIPOLD, Andrea, 2019. Evaluation of the Canine Intervertebral Disc Structure in Turbo Spin Echo-T2 and Fast Field Echo-T1 Sequences in Magnetic Resonance Imaging. *Frontiers in Veterinary Science*. 11 mars 2019. Vol. 6, pp. 68. DOI 10.3389/fvets.2019.00068.
- LABRIFFE, M. et LEIBER, L.-M., 2019. Diffusion, cartographie ADC, effet T2 en IRM cérébrale : kézaco ? *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*. décembre 2019. Vol. 2, n° 6, pp. 289-293. DOI 10.1016/j.jidi.2019.07.011.
- LAURENT, Didier, WASVARY, James, YIN, Jianyun, RUDIN, Markus, PELLAS, Theodore C et O'BYRNE, Elizabeth, 2001. Quantitative and qualitative assessment of articular cartilage in the goat knee with magnetization transfer imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. décembre 2001. Vol. 19, n° 10, pp. 1279-1286. DOI 10.1016/S0730-725X(01)00433-7.
- MARINELLI, Nicholas L., HAUGHTON, Victor M., MUÑOZ, Alejandro et ANDERSON, Paul A., 2009. T2 Relaxation Times of Intervertebral Disc Tissue Correlated With Water Content and Proteoglycan Content: *Spine*. mars 2009. Vol. 34, n° 5, pp. 520-524. DOI 10.1097/BRS.0b013e318195dd44.
- MCCANN, M. R., TAMPLIN, O. J., ROSSANT, J. et SEGUIN, C. A., 2012. Tracing notochord-derived cells using a Noto-cre mouse: implications for intervertebral disc development. *Disease Models & Mechanisms*. 1 janvier 2012. Vol. 5, n° 1, pp. 73-82. DOI 10.1242/dmm.008128.
- MODIC, M. T., MASARYK, T. J., ROSS, J. S. et CARTER, J. R., 1988. Imaging of degenerative disk disease. *Radiology*. juillet 1988. Vol. 168, n° 1, pp. 177-186. DOI 10.1148/radiology.168.1.3289089.
- PAUL, Cornelis P. L., SMIT, Theodoor H., DE GRAAF, Magda, HOLEWIJN, Roderick M., BISSCHOP, Arno, VAN DE VEN, Peter M., MULLENDER, Margriet G., HELDER, Marco N. et STRIJKERS, Gustav J., 2018. Quantitative MRI in early intervertebral disc degeneration: T1rho correlates better than T2 and ADC with biomechanics, histology and matrix content. NIKITOVIC, Dragana (éd.), *PLOS ONE*. 30 janvier 2018. Vol. 13, n° 1, pp. e0191442. DOI 10.1371/journal.pone.0191442.
- PFIRRMANN, Christian W. A., METZDORF, Alexander, ZANETTI, Marco, HODLER, Juerg et BOOS, Norbert, 2001. Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration: *Spine*. septembre 2001. Vol. 26, n° 17, pp. 1873-1878. DOI 10.1097/00007632-200109010-00011.
- POWERS, C J, MCLESKEY, S W et WELLSTEIN, A, 2000. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocrine-related cancer*. septembre 2000. pp. 165-197. DOI 10.1677/erc.0.0070165.
- RANNOU, François, LEE, Tzong-Shyuan, ZHOU, Rui-Hai, CHIN, Jennie, LOTZ, Jeffrey C., MAYOUX-BENHAMOU, Marie-Anne, BARBET, Jacques Patrick, CHEVROT, Alain et SHYY, John Y.-J., 2004. Intervertebral Disc Degeneration. *The American Journal of Pathology*. mars 2004. Vol. 164, n° 3, pp. 915-924. DOI 10.1016/S0002-9440(10)63179-3.
- RIM, Dae Cheol, 2016. Quantitative Pfirrmann Disc Degeneration Grading System to Overcome the Limitation of Pfirrmann Disc Degeneration Grade. *Korean Journal of*

- Spine*. 2016. Vol. 13, n° 1, pp. 1. DOI 10.14245/kjs.2016.13.1.1.
- ROBERTS, S., MCCALL, I. W., MENAGE, J., HADDAWAY, M. J. et EISENSTEIN, S. M., 1997. Does the thickness of the vertebral subchondral bone reflect the composition of the intervertebral disc? *European Spine Journal*. décembre 1997. Vol. 6, n° 6, pp. 385-389. DOI 10.1007/BF01834064.
- SEILER, Gabriela S., HANI, Hansjurg, BUSATO, Andre R. et LANG, Johann, 2002. Facet joint geometry and intervertebral disk degeneration in the L5-S1 region of the vertebral column in German Shepherd Dogs. *American Journal of Veterinary Research*. janvier 2002. Vol. 63, n° 1, pp. 86-90. DOI 10.2460/AJVR.2002.63.86.
- SHARP AND WHEELER, 2005. *Small animal spinal disorders diagnosis and surgery* [en ligne]. Edinburgh : Elsevier Mosby. [Consulté le 6 octobre 2020]. ISBN 978-0-7020-3795-5. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780723432098>
- SMIT, Theo H., 2002. The use of a quadruped as an in vivo model for the study of the spine – biomechanical considerations. *European Spine Journal*. avril 2002. Vol. 11, n° 2, pp. 137-144. DOI 10.1007/s005860100346.
- SMOLDERS, Lucas A., BERGKNUT, Niklas, GRINWIS, Guy C.M., HAGMAN, Ragnvi, LAGERSTEDT, Anne-Sofie, HAZEWINKEL, Herman A.W., TRYFONIDOU, Marianna A. et MEIJ, Björn P., 2013. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 2: Chondrodystrophic and non-chondrodystrophic breeds. *The Veterinary Journal*. mars 2013. Vol. 195, n° 3, pp. 292-299. DOI 10.1016/j.tvjl.2012.10.011.
- STOKES, Ian A. F. et IATRIDIS, James C., 2004. Mechanical Conditions That Accelerate Intervertebral Disc Degeneration: Overload Versus Immobilization: *Spine*. décembre 2004. Vol. 29, n° 23, pp. 2724-2732. DOI 10.1097/01.brs.0000146049.52152.da.
- THOMPSON, J. P., PEARCE, R. H., SCHECHTER, M. T., ADAMS, M. E., TSANG, I. K. Y. et BISHOP, P. B., 1990. Preliminary Evaluation of a Scheme for Grading the Gross Morphology of the Human Intervertebral Disc: *Spine*. mai 1990. Vol. 15, n° 5, pp. 411-415. DOI 10.1097/00007632-199005000-00012.
- THOMPSON, Kelly, MOORE, Sarah, TANG, Shirley, WIET, Matthew et PURMESSUR, Devina, 2018. The chondrodystrophic dog: A clinically relevant intermediate-sized animal model for the study of intervertebral disc-associated spinal pain. *JOR SPINE* [en ligne]. mars 2018. Vol. 1, n° 1. [Consulté le 3 juillet 2022]. DOI 10.1002/jsp2.1011. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsp2.1011>
- URBAN, Jill P. G., SMITH, Stanton et FAIRBANK, Jeremy C. T., 2004. Nutrition of the intervertebral disc. *Spine*. 1 décembre 2004. Vol. 29, n° 23, pp. 2700-2709. DOI 10.1097/01.brs.0000146499.97948.52.
- WANG, Chenyang, WITSCHHEY, Walter, GOLDBERG, Ari, ELLIOTT, Mark, BORTHAKUR, Arijitt et REDDY, Ravinder, 2010. Magnetization transfer ratio mapping of intervertebral disc degeneration: MT MRI of Intervertebral Disc Degeneration. *Magnetic Resonance in Medicine*. novembre 2010. Vol. 64, n° 5, pp. 1520-1528. DOI 10.1002/mrm.22533.
- WILLENEGGER, S., FRIESS, A. E., LANG, J. et STOFFEL, M. H., 2005. Immunohistochemical Demonstration of Lumbar Intervertebral Disc Innervation in the Dog. *Anatomia, Histologia, Embryologia: Journal of Veterinary Medicine Series C*. avril 2005. Vol. 34, n° 2, pp. 123-128. DOI 10.1111/j.1439-0264.2004.00593.x.
- YE, Wei, ZHU, Weirong, XU, Kang, LIANG, Anjing, PENG, Yan, HUANG, Dongsheng et LI, Chunhai, 2013. Increased Macroautophagy in the Pathological Process of Intervertebral Disc Degeneration in Rats. *Connective Tissue Research*. février 2013. Vol. 54, n° 1, pp. 22-28. DOI 10.3109/03008207.2012.715702.
- YING, Jinwei, HAN, Zhihua, ZENG, Yang, DU, Yanan, PEI, Shishen, SU, Linghao, RUAN,

- Dike et CHEN, Chun, 2019. Evaluation of intervertebral disc regeneration with injection of mesenchymal stem cells encapsulated in PEGDA-microcryogel delivery system using quantitative T2 mapping: a study in canines. *American Journal of Translational Research*. 2019. Vol. 11, n° 4, pp. 2028-2041.
- YU, S. W., SETHER, L. A., HO, P. S., WAGNER, M. et HAUGHTON, V. M., 1988. Tears of the annulus fibrosus: correlation between MR and pathologic findings in cadavers. *AJNR. American journal of neuroradiology*. avril 1988. Vol. 9, n° 2, pp. 367-370.
- ZARB, F., MCNULTY, J., GATT, A., FORMOSA, C., CHOCKALINGAM, N., EVANOFF, M.G. et RAINFORD, L., 2017. Comparison of in vivo vs. frozen vs. Thiel cadaver specimens in visualisation of anatomical structures of the ankle on proton density Magnetic Resonance Imaging (MRI) through a visual grading analysis (VGA) study. *Radiography*. mai 2017. Vol. 23, n° 2, pp. 117-124. DOI 10.1016/j.radi.2016.12.004.
- ZHANG, Chao, LIN, Yuan, HAN, Zhihua, GAO, Liang, GUO, Ruipeng, SHI, Qinglei, CHEN, Lei et CHEN, Chun, 2019. Feasibility of T2 Mapping and Magnetic Transfer Ratio for Diagnosis of Intervertebral Disc Degeneration at the Cervicothoracic Junction: A Pilot Study. *BioMed Research International*. 2 mai 2019. Vol. 2019, pp. 1-9. DOI 10.1155/2019/6396073.

Titre : Intérêt du ratio de transfert d'aimantation pour l'étude de la dégénérescence du disque intervertébral chez le chien chondrodystrophique

Résumé : La dégénérescence discale est un processus pathologique précoce chez les races chondrodystrophiques. Elle est à l'origine de différentes pathologies telles que la hernie discale ou la sténose lombosacrée dégénérative. En médecine vétérinaire, l'imagerie par résonance magnétique représente l'outil le plus développé afin d'évaluer l'état de dégénérescence d'un disque intervertébral. Aujourd'hui, de nouvelles séquences d'IRM sont disponibles afin de réaliser une évaluation quantitative.

Dans ce travail, nous étudions la corrélation entre le grade de dégénérescence de Pfirrmann et la valeur du Magnetization Transfer Ratio chez le chien chondrodystrophique. 8 rachis de chiens de race Beagle ont été analysés en pondération T2 et en transfert d'aimantation grâce à un IRM haut-champ.

L'analyse des résultats a démontré une corrélation positive modérée et significative entre le grade de Pfirrmann et la valeur du ratio de transfert d'aimantation au sein du noyau pulpeux. Nous avons également mis en évidence la différence significative de la valeur du MTR entre chaque grade de Pfirrmann. Le transfert d'aimantation permet donc une évaluation précoce de la dégénérescence discale chez le chien chondrodystrophique. Enfin, il s'agit d'une méthode reproductible avec une faible variabilité inter-opérateurs.

Mot-clés : chien, chondrodystrophique, dégénérescence discale, disque intervertébral, ratio de transfert d'aimantation, IRM

Title : Evaluation of intervertebral disc degeneration using magnetization transfer ratio on magnetic resonance imaging

Abstract : Disc degeneration is an early pathological process for chondrodystrophic dogs. This is the cause of pathologies such as herniated disc or degenerative lumbosacral stenosis. In veterinary medicine, magnetic resonance imaging represents the most developed way to assess the degeneration of an intervertebral disc. Today, new MRI sequences are available in order to carry out a quantitative evaluation.

Here, we study the correlation between the Pfirrmann grade and the value of the Magnetization Transfer Ratio in chondrodystrophic dogs. 8 spines of Beagle dogs were analyzed by T2 weighting and magnetization transfer using a high-field MRI. We demonstrated a moderate and significant positive correlation between the Pfirrmann grade and the magnetization transfer ratio of the nucleus pulposus. We also highlighted the significant difference of the MTR value between each Pfirrmann grade. Magnetization transfer allows an early evaluation of disc degeneration in chondrodystrophic dogs. In addition, it is a reproducible method with a low inter-operator variability.

Keywords : dog, chondrodystrophy, intervertebral disc degeneration, magnetization transfer ratio, MRI