



HAL
open science

Caractérisation de l'os cortical par IRM à temps d'écho ultra-court (UTE)

Khaoula Bouazizi Bouazizi Verdier

► **To cite this version:**

Khaoula Bouazizi Bouazizi Verdier. Caractérisation de l'os cortical par IRM à temps d'écho ultra-court (UTE). Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris Saclay (COMUE), 2015. Français. NNT : 2015SACLS164 . tel-01280060

HAL Id: tel-01280060

<https://theses.hal.science/tel-01280060v1>

Submitted on 3 Mar 2016

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.

NNT : 2015SACLS164

THESE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY,
préparée à l'Université Paris-Sud

ÉCOLE DOCTORALE N°575

Physique et Ingénierie : électrons, photons, sciences du vivant

Electrical, Optical, Bio-physics and Engineering (EOBE)

Spécialité de doctorat : Imagerie et Physique Médicale

Par

Mme Khaoula Bouazizi-Verdier

Caractérisation de l'os cortical par IRM à temps d'écho ultra-court (UTE)

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 03 décembre 2015 :

Composition du Jury :

Mme. V. Bousson, PUPH, Université Paris Diderot, Présidente du Jury
Mme. G. Guillot, Chargée de Recherche, CNRS, UMR8081, Directrice de thèse
M. P. Loureiro de Sousa, Ingénieur de Recherche, CNRS, UMR7357, Examineur
M. J.-M. Franconi, Professeur, Université de Bordeaux, UMR5536, Rapporteur
M. F. Mariette, Directeur de Recherche, IRSTEA, Rapporteur



Remerciements

Ce travail de thèse s'est déroulé dans le laboratoire d'Imagerie par Résonance Magnétique Médicale et Multi-Modalités (IR4M) à Orsay. Il n'aurait pas pu aboutir sans le soutien de plusieurs personnes que je voudrais remercier ici.

Tout d'abord, je tiens à remercier François Mariette et Jean-Michel Franconi d'avoir accepté de rapporter cette thèse et de me faire part de leurs remarques constructives. Je remercie chaleureusement Valérie Bousson et Paulo Loureiro de Sousa d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Cette thèse a été dirigée par Geneviève Guillot à qui je suis reconnaissante de m'avoir tant appris. Sa disponibilité, son dévouement ainsi que la richesse de ses connaissances. Qu'elle trouve ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

J'adresse toutes mes amitiés aux membres de l'IR4M et surtout à Ludovic pour son enthousiasme et ses réponses toujours détaillées à mes questions, merci à Georges pour son aide à chaque fois qu'un problème informatique faisait surface, merci à Albine pour son efficacité administrative, merci à Jean-Christophe, mon tuteur de l'IFSBM et mon conseiller à l'école doctorale, merci à Luc pour ses remarques intéressantes sur le transfert d'aimantation, merci à Jean-Pierre le génie de l'électronique, merci à Emmanuel pour son investissement lors des manips DXA, merci à Rose-Marie pour son aide précieuse lors des manips au SHFJ, merci à Dima pour ses conseils lors de ma mission de monitorat à Polytech, merci à Zoé, Marie et Laurène pour leur soutien.

Je remercie également les enseignants de Polytech pour avoir facilité le bon déroulement de mes heures d'enseignement, l'équipe de l'IFSBM pour la qualité des cours tant théoriques que pratiques et surtout Laurence Stephen de l'école doctorale EOBE (ED STITS) pour les efforts qu'elle fournit pour mener à bien les démarches administratives tout en gardant le sourire.

Je n'oublie pas de remercier les doctorants et stagiaires de l'IR4M avec qui j'ai passé de bons moments : Laure, Zhoujian, Marion, Zakia, Hanadi, Kim, Roberta, Maya, Hongchen, Michel, Sajad, Nicolas, Khalil, Jinlong, Felicia, Chih-Ying, Yan, Sarah...

Mes chaleureux remerciements s'adressent à ma famille, mon mari et mes amis, leur soutien et leur amour inconditionnels sont indispensables pour l'accomplissement de ce travail de thèse et pour le reste de ma vie.

Sommaire

Sommaire	1
Introduction générale	5
Chapitre I : L'os	7
I.1. Introduction.....	7
I.2. Rôles du tissu osseux	7
I.3. Classification des os.....	7
I.3.1. Classification selon la forme.....	7
I.3.2. Classification structurelle.....	8
I.4. Composition du tissu osseux.....	9
I.4.1. Matrice extracellulaire	9
I.4.2. Minéral : hydroxyapatite de calcium.....	11
I.4.3. Eau	11
I.4.4. Cellules osseuses.....	12
I.5. Remodelage osseux.....	13
I.6. Les propriétés mécaniques du tissu osseux	13
I.7. Maladies du tissu osseux	14
I.7.1. L'ostéoporose.....	14
I.7.2. L'ostéogenèse imparfaite	15
I.8. Méthodes d'examen et de visualisation du tissu osseux	15
I.8.1. Biopsie osseuse	15
I.8.2. Méthodes d'imagerie	16
I.8.2.1. <i>Les mesures ultrasonores</i>	16
I.8.2.2. <i>La radiographie</i>	16
I.8.2.3. <i>La microradiographie</i>	16
I.8.2.4. <i>La tomographie par rayons X</i>	17
I.8.2.5. <i>La tomographie périphérique à haute résolution (HRpQCT)</i>	17
I.8.2.6. <i>La microtomographie X haute résolution par rayonnement Synchrotron</i>	17
I.8.2.7. <i>L'absorptiométrie biphotonique à rayons X</i>	18
Chapitre II : IRM-UTE	21
II.1. Introduction.....	21
II.2. Principe de la RMN	21
II.2.1. Aimantation à l'équilibre.....	21
II.2.2. Aimantation après une impulsion RF	22

II.2.3. Relaxation.....	22
II.2.4. Acquisition du signal RMN.....	23
II.3. IRM.....	23
II.3.1. Gradients.....	23
II.3.2. Lecture.....	23
II.3.3. Sélection de coupe.....	25
II.3.4. Plan de Fourier.....	26
II.3.5. Pondération T_1	27
II.3.6. Mesure de l'aimantation longitudinale.....	28
II.3.7. Mesure de l'aimantation transversale.....	28
II.3.8. Rapport signal sur bruit.....	29
II.4. Techniques d'IRM pour visualiser l'os cortical.....	30
II.4.1. SPI / SPRITE.....	30
II.4.2. SWIFT.....	31
II.4.3. ZTE.....	32
II.5. Principe de la séquence UTE.....	32
II.5.1. UTE 2D.....	32
II.5.1.1. Excitation RF sélective.....	32
II.5.1.2. Gradient de lecture.....	34
II.5.1.3. Remplissage radial du plan de Fourier.....	34
II.5.1.4. Calcul des images UTE.....	36
II.5.2. UTE 3D isotrope.....	36
II.5.3. Effet de la durée de l'impulsion RF sur le signal.....	37
II.6. Transfert d'aimantation.....	37
II.6.1. Définition.....	37
II.6.2. Les équations de Bloch-McConnell.....	38
II.6.3. Approche historique par inversion-récupération.....	40
II.6.4. Saturation par impulsion hors-résonance.....	41
II.6.5. Saturation par répétition de binomiales.....	42
II.7. Etudes RMN pour caractériser l'eau dans l'os cortical.....	42
II.8. Applications de l'UTE dans l'os cortical.....	43
II.8.1. Imagerie qualitative.....	43
II.8.2. Imagerie quantitative.....	45
II.8.2.1. Mesure de la relaxation longitudinale.....	45
II.8.2.2. Mesure de la relaxation transversale.....	46
II.8.2.3. Mesure de porosité.....	46
II.8.3. Etudes spectroscopiques.....	47
II.9. Défis de la séquence UTE.....	48
Chapitre III : Mesure de porosité dans l'os cortical.....	49
III.1. Introduction.....	49
III.2. Motivation.....	49

III.3. Echantillons	49
III.4. Aimant et antenne.....	50
III.5. Protocole d'acquisition des données	51
III.5.1. Calibration de l'angle de bascule	51
III.5.2. La séquence UTE / Mesure de la relaxation transversale.....	51
III.5.3. Algorithme de reconstruction des images UTE.....	52
III.5.4. Mesure de la relaxation longitudinale	53
III.5.5. Mesure de porosité	53
III.6. Mesure de porosité par microtomographie.....	57
III.7. Résultats	57
III.7.1. Spectre.....	57
III.7.2. Acquisition UTE	58
III.7.3. Mesure de relaxation transversale	60
III.7.4. Mesure de relaxation longitudinale	62
III.7.5. Mesure de porosité	66
III.7.5.1. Mesure de porosité par UTE.....	66
III.7.5.2. Mesures de porosité par microtomographie	67
III.8. Discussion	68
Chapitre IV : Quantification des paramètres de relaxation croisée dans l'os cortical.....	71
IV.1. Introduction.....	71
IV.2. Matériel et Méthodes.....	71
IV.2.1. Echantillons.....	71
IV.2.2. Aimant et antenne.....	72
IV.2.3. Mesures de relaxation (sans imagerie)	73
IV.2.3.1. Mesure de relaxation longitudinale	73
IV.2.3.2. Mesure de relaxation transversale.....	74
IV.2.4. Saturation de l'aimantation longitudinale.....	74
IV.2.4.1. Saturation par excitation hors-résonance.....	74
IV.2.4.2. Saturation par une binomiale.....	74
IV.2.4.3. Saturation par répétition de binomiales.....	75
IV.2.5. Relaxation longitudinale avec imagerie (UTE-VFA).....	75
IV.2.6. Simulations.....	76
IV.2.7. Mesures DXA.....	76
IV.2.7.1. Matériel.....	76
IV.2.7.2. Calcul de la densité minérale osseuse (DMO).....	77
IV.3. Résultats	78
IV.3.1. Intensité du signal RMN.....	78
IV.3.2. Mesures de relaxation (sans imagerie)	80
IV.3.2.1. Mesures de relaxation longitudinale.....	80
IV.3.2.2. Mesures de relaxation transversale	83

IV.3.3.	Saturation de l'aimantation longitudinale.....	87
IV.3.3.1.	<i>Saturation par impulsion hors-résonance.....</i>	<i>87</i>
IV.3.3.2.	<i>Saturation par une binomiale.....</i>	<i>91</i>
IV.3.3.3.	<i>Saturation par répétition de binomiales.....</i>	<i>94</i>
IV.3.4.	Relaxation longitudinale avec imagerie (UTE-VFA).....	96
IV.3.5.	Mesure de la DMO.....	99
IV.4.	Discussion	102
	Conclusion et perspectives.....	105
	Liste des acronymes	107
	Bibliographie	109
	Table des Figures.....	117
	Table des Tableaux.....	121
	Annexes.....	123

Introduction générale

L'ostéoporose est une maladie qui touche environ trois millions de femmes ménopausées en France. Avec l'augmentation de vieillissement et l'allongement de l'espérance de vie, ces chiffres augmentent tous les jours. L'ostéoporose est caractérisée par un amincissement de la corticale et une densité minérale osseuse faible entraînant ainsi une fragilisation de l'os et un risque accru de fractures. Les fractures liées à l'ostéoporose constituent une source de handicap pour les patients et une charge pour le système de santé public. Cette maladie touche principalement les femmes sujettes à une perte osseuse rapide après la ménopause.

La densité minérale osseuse est évaluée en clinique par la technique de l'absorptiométrie biphotonique à rayons X. Cette technique, malgré son utilisation répandue pour diagnostiquer et suivre l'évolution de la maladie ne prédit qu'à un faible pourcentage le risque de fracture osseuse. Elle présente aussi l'inconvénient d'être irradiante.

Il est possible d'évaluer la qualité du tissu osseux en utilisant d'autres paramètres comme la microarchitecture, la perfusion ou la porosité de la matrice de collagène dans l'os cortical. En raison de son caractère non-irradiant et non-invasif, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une modalité de choix pour caractériser l'os cortical. En effet, cette technique d'imagerie permet de quantifier plusieurs paramètres comme le temps de relaxation longitudinale, le temps de relaxation transversale, la densité de protons, etc. Ces paramètres sont souvent utilisés comme des biomarqueurs pour détecter et suivre des pathologies.

L'os cortical est composé essentiellement d'une matrice de collagène, de minéraux et de l'eau sous différentes formes. Cette dernière se trouve soit intimement liée à la triple hélice de collagène ou soit libre dans les pores haversiens et lacunocanaliculaires. Du fait de la taille microscopique des pores (rapport surface sur volume énorme) et des effets de susceptibilité, le temps de relaxation transversale de ce tissu devient très court. Par conséquent, le signal de l'os cortical n'apparaît pas sur les images fournies par les séquences d'IRM classiques. Un grand intérêt a été donc porté récemment sur une nouvelle séquence IRM à temps d'écho ultra-court (UTE) car elle permet de visualiser l'os cortical. Plusieurs équipes ont exploré le signal UTE pour mesurer la porosité, caractériser certaines maladies ou encore le corréler à des propriétés mécaniques de l'os.

Un phénomène de transfert d'aimantation (MT) a été récemment mis en évidence dans l'os cortical entre les protons de l'eau liée au collagène et les protons du collagène dans les terminaisons méthylène. Il se

distingue soit par un échange de moments magnétiques entre les deux populations adjacentes dans l'espace ou un échange chimique entre leurs atomes. Ce phénomène pourrait compliquer la compréhension de l'origine du signal UTE dans l'os cortical du fait qu'il influence les mesures de relaxation.

Deux objectifs sont visés par ce travail. Premièrement, proposer, en collaboration avec le laboratoire de Bio-Imagerie et Bio-Ingénierie Ostéo-Articulaire, une mesure de porosité par IRM-UTE dans des échantillons d'os cortical humain à 4,7 T. Cette mesure de porosité apporterait une information complémentaire à celle recueillie par l'absorptiométrie biphotonique à rayons X. Deuxièmement, quantifier les paramètres de transfert d'aimantation dans des échantillons d'os cortical bovin. Cette quantification est importante puisque la fraction de protons du collagène dans les terminaisons méthylène est corrélée aux propriétés mécaniques de l'os. Donc disposer d'une information quantitative sur ces paramètres constituerait un outil de prévention et de diagnostic à ne pas négliger en clinique.

Ce manuscrit est composé de quatre chapitres. Le premier chapitre détaille la structure du tissu osseux, sa composition et les différents moyens utilisés pour le visualiser. Le deuxième chapitre présente les principes de l'IRM, de l'UTE et du MT ainsi qu'une synthèse bibliographique des études UTE dans l'os cortical. Le troisième chapitre décrit nos premiers résultats de la séquence UTE pour mesurer la porosité dans des échantillons d'os cortical humain et leur confrontation à des mesures de porosité par microtomographie par rayonnement Synchrotron. Le quatrième chapitre est consacré à une étude méthodologique dont le but est de comparer plusieurs séquences afin de déduire les paramètres de MT les plus robustes dans des échantillons d'os cortical bovin.

Chapitre I : L'os

I.1. Introduction

L'os est constitué d'une matrice osseuse solide (25% en volume), de la moelle (60% en volume), des espaces conjonctivo-vasculaires (5% en volume) et du cartilage articulaire (10% en volume) (1). La membrane externe qui couvre l'os est appelée périoste, elle est constituée par une couche superficielle de tissu fibreux et par une couche interne ostéogénique plus épaisse (2). Dans ce chapitre seront détaillés le rôle du tissu osseux, les différents types d'os ainsi que leurs compositions et enfin les différentes méthodes de caractérisation du tissu osseux.

I.2. Rôles du tissu osseux

Le squelette constitue l'armature interne de l'organisme et a trois grandes fonctions : la première fonction est mécanique de soutien du corps et de protection des organes vitaux. Les tissus mous comme le tendon, le muscle, le ligament y sont ancrés. Il s'agit d'un tissu très résistant capable de supporter d'importantes contraintes mécaniques. L'os se régénère sous l'action coordonnée des ostéoclastes qui détruisent l'os ancien et des ostéoblastes qui synthétisent la matrice minéralisée. La deuxième fonction est métabolique, en effet, l'os joue un rôle important dans le métabolisme phosphocalcique, le stockage et la libération de différents sels minéraux. Le squelette contient la plupart des ions minéraux : 99% du calcium, 88% du phosphore, 80% des carbonates et 50% du magnésium. La troisième fonction du tissu osseux est hématopoïétique. La moelle osseuse assure la fabrication des cellules sanguines.

I.3. Classification des os

I.3.1. Classification selon la forme

L'os peut être classifié en quatre types selon la forme (Fig. 1). On distingue les os longs (le tibia, le fémur), les os courts (les phalanges, les os du carpe), les os plats (le sternum, les omoplates) et les os irréguliers (les vertèbres, le coccyx).

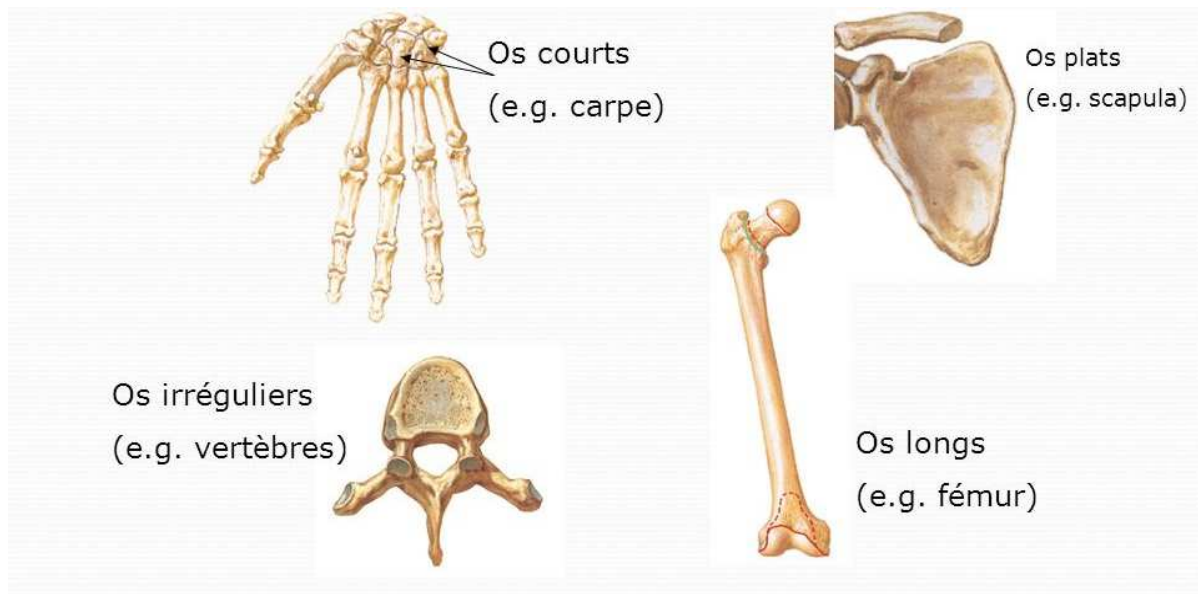


Figure 1 : Classification des os selon la forme (3).

I.3.2. Classification structurelle

La classification anatomique du tissu osseux comporte deux types : l'os cortical (ou compact ou haversien) et l'os spongieux (ou trabéculaire). La masse squelettique d'un être humain adulte est constituée d'environ 80% d'os cortical et d'environ 20% d'os spongieux (4). La densité du tissu osseux cortical humain est égale à $1,914 \text{ g/cm}^3$ et celle du tissu osseux trabéculaire humain est égale à $1,874 \text{ g/cm}^3$ (5).

L'os spongieux constitue les épiphyses (extrémité) et les métaphyses des os longs et l'intérieur des os plats et des os courts. Il est ainsi appelé en raison de sa structure en éponge, faite de trabécules osseuses (Fig. 2). L'architecture des trabécules est liée aux lignes de forces s'exerçant sur l'os. En effet, les cellules qui constituent l'os spongieux remanient en permanence les travées osseuses qui ont la capacité de percevoir les forces mécaniques de pression et de traction.

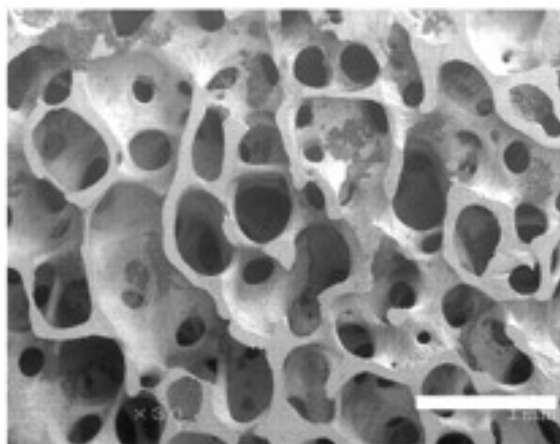


Figure 2 : Microscopie électronique à balayage d'un os trabéculaire, la barre blanche est de 1 mm de taille (6).

L'os cortical constitue la diaphyse (la partie médiane) des os longs et l'enveloppe des os plats en leur conférant ainsi une fonction de protection. Il est principalement constitué par la juxtaposition d'ostéons (unité histophysiologique constituée par un canalicule vasculaire et de lamelles osseuses qui l'entourent) de 200 à 300 μm de diamètre. Chaque ostéon est traversé par un canal dit « de Havers » de 50 μm de diamètre. Les canaux de Havers sont reliés entre eux par des canaux transversaux dits « de Volkmann » (Fig. 3). Chez l'adulte, le tissu osseux est dit lamellaire, parce que la matrice osseuse est disposée en lamelles superposées. Dans chaque lamelle se trouvent les fibres de collagène qui sont arrangées de façon à assurer au tissu cortical une résistance mécanique optimale.

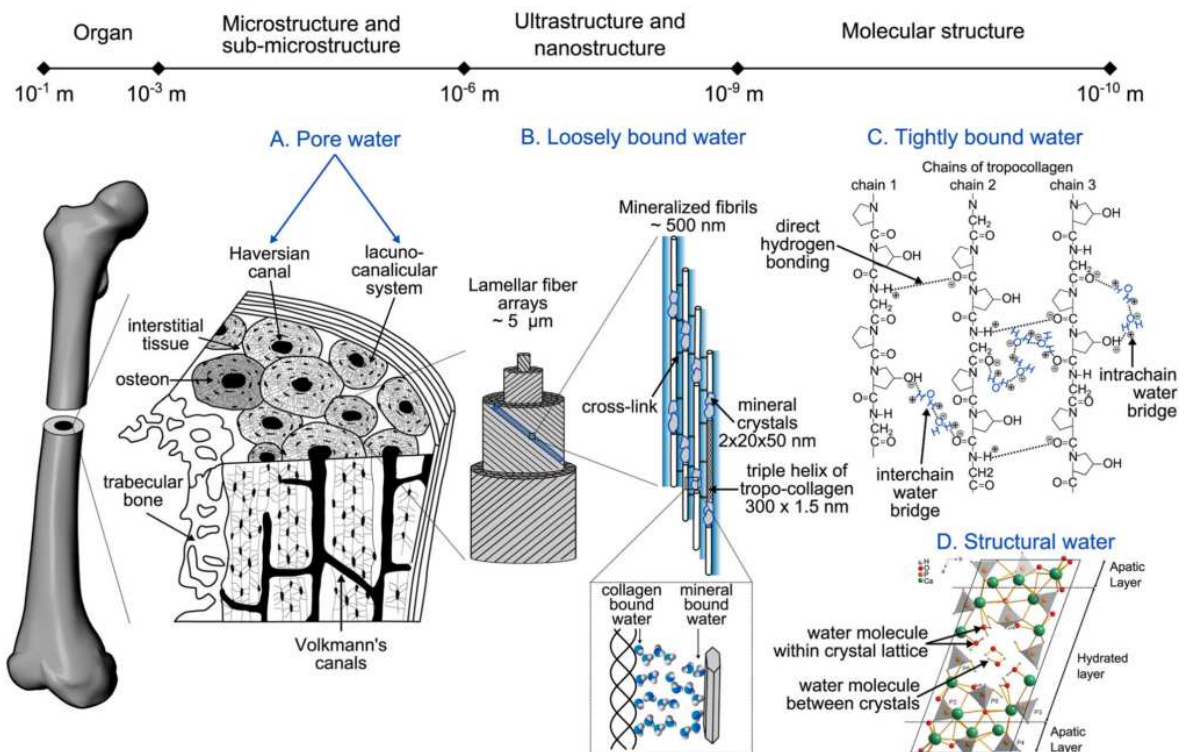


Figure 3 : Structure de l'os cortical (7). L'os cortical est organisé en ostéons parallèles. Les ostéons sont formés par des lamelles interstitielles. Chaque ostéon est traversé par un canal de Havers. Les canaux de Volkmann relient les canaux de Havers. L'os est organisé sous forme de lamelles de collagène, chaque molécule de collagène est organisée en triple hélice.

I.4. Composition du tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif principalement composé de la matrice extracellulaire (32%), de micro-cristaux minéraux (43%), d'eau (25%) (8) ainsi que de cellules osseuses : ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes.

I.4.1. Matrice extracellulaire

Plusieurs types de collagène ont été identifiés chez les vertébrés mais l'os est majoritairement constitué de collagène de type I. Le collagène de type I représente 90% de la matrice organique. C'est une

glycoprotéine fibreuse en forme de triple hélice formée par des chaînes polypeptidiques (appelées chaînes $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$) d'une longueur de 3000 E (9) (Fig. 3,4).

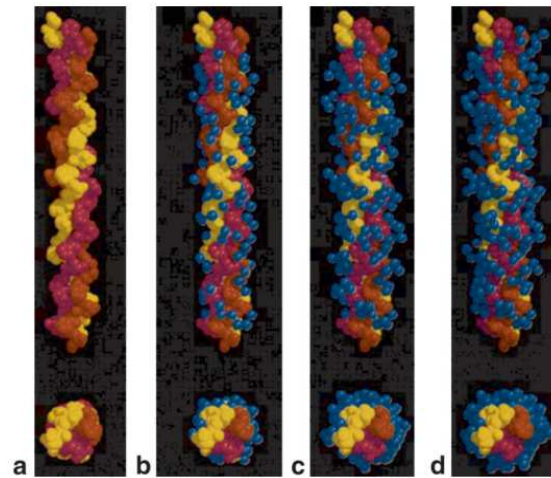


Figure 4 : Structure d'une molécule de collagène de type I en triple hélice (jaune, orange et rose). Des molécules d'eau (bleu) viennent s'insérer entre les chaînes polypeptidiques pour assurer leur cohésion (10).

Une chaîne polypeptidique est une hélice où les séquences d'acides aminés Glycine-Proline-X et Glycine-X-Hydroxyproline y sont répétées, X pouvant être divers autres acides aminés (11). Les fibres de collagène de deux lamelles adjacentes sont orientées dans des directions différentes (12) (Fig. 5) pour renforcer la résistance aux forces de torsion que peut subir l'os. Des peptides d'extension viennent s'insérer au niveau des extrémités amino et carboxy-terminales (13) .

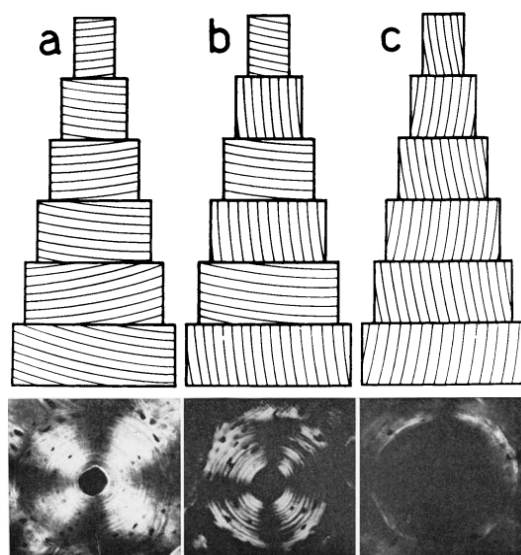


Figure 5 : Différentes orientations (horizontales, perpendiculaires et verticales) des fibres de collagène selon Ascenzi et Bonucci par microscopie en lumière polarisée avec un champ de vue de 200 μm (14). Outre ses fonctions mécaniques, le collagène participe à la régulation de la différenciation ostéoblastique (15).

La matrice organique contient aussi en faible pourcentage (10%) des protéines non-collagéniques comme l'ostéocalcine, l'ostéonectine et des protéoglycanes qui assurent un rôle important dans la régulation du métabolisme du tissu osseux.

I.4.2. Minéral : hydroxyapatite de calcium

La matrice minérale est constituée essentiellement de cristaux d'hydroxyapatite de calcium de formule générale $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ et de densité égale à $3,16 \text{ g/cm}^3$. Ces cristaux ont la forme de petites aiguilles déposées de 25-50 nm de longueur (13) et sont associées à la matrice organique (Fig. 3). Les premiers cristaux d'apatite apparaissent par nucléation et croissance cristalline entre les microfibrilles de collagène dès les premières étapes de la croissance osseuse (16). Lors de la maturation de l'os, le minéral se situe à l'intérieur et à la surface des microfibrilles de collagène (17).

I.4.3. Eau

L'os contient une quantité variable d'eau suivant l'âge et le degré de minéralisation (12). Pour quantifier l'eau, plusieurs techniques sont utilisées à savoir la diffraction des rayons X à basse température, la spectroscopie dynamique mécanique ou encore des techniques chimiques de séchage.

Selon la température à laquelle l'échantillon d'os est exposé, il en résulte soit une évaporation de l'eau (110°C (18)), soit une crémation de la matrice organique (600°C (19)) ou de la matrice minérale (800°C (20)). En mesurant le poids des cendres (ce qui n'a pas été brûlé), il est possible de quantifier soit la quantité d'eau, soit la quantité de l'eau et de la matrice organique, soit la quantité de la matrice minérale. L'un des inconvénients majeur de cette technique est la destruction de l'échantillon étudié.

Une technique de séchage des échantillons d'os cortical humain (72h à 80°C) (21) a permis d'évaluer le volume d'eau à 24%. Le volume d'eau dans des échantillons d'os cortical bovin trempés dans une solution saline, déshydratés à température ambiante (sept jours) et déminéralisés (cinq à sept jours) est similaire (25%) (22).

Utilisant une séquence spectroscopique en écho de spin, Fernandez *et al.* (23) ont trouvé une quantité plus importante d'eau (34% en volume).

Ces données sur la fraction volumique d'eau divergent selon les auteurs, ce qui peut être expliqué par l'utilisation de techniques de quantification différentes (spectroscopie, séchage, etc.) ou la composition des échantillons qui diffère selon l'âge, l'espèce ou le site anatomique examiné). Il est judicieux de penser que les techniques de séchage permettent de quantifier l'eau libre dans les pores et que les techniques de spectroscopie RMN permettent plutôt de quantifier l'eau libre dans les pores et l'eau liée à la matrice de collagène.

L'eau est présente dans différents endroits et sous différentes formes dans l'os cortical. De façon générale, il existe trois types d'eau : l'eau associée aux minéraux (qui s'évapore à 540°C), l'eau liée formant des liaisons hydrogène entre les triples hélices de collagène, et enfin l'eau libre dans les pores

de Havers et lacuno-canaliculaires (24) (25) (Fig. 3). Selon Horch *et al.* (26), 70% de l'eau dans l'os cortical est associée à la matrice organique.

Concernant l'association de l'eau avec le collagène, une étude détaillée (27) des changements des paramètres dynamiques et mécaniques (rigidité, pic de température, etc.) en fonction du contenu en eau a montré que quatre types d'eau peuvent être définis. Pour une concentration inférieure à 0,07 g d'eau par gramme de collagène, l'eau est dite structurale et est intimement liée à la structure du tropocollagène en créant des ponts entre les chaînes α . Pour une concentration comprise entre 0,07 et 0,25 g/g, l'eau se situe entre les molécules de tropocollagène, à l'intérieur des microfibrilles, et est qualifiée de liée. Pour des teneurs en eau supérieures allant jusqu'à 0,45 g/g, l'eau s'immisce dans les espaces interfibrillaires mais ne peut être qualifiée ni d'eau liée ni d'eau libre. Il s'agit d'une eau ayant des caractéristiques intermédiaires. Enfin, au-delà de 0,45 g/g, l'eau est dite libre (Fig. 3).

L'IRM aurait l'avantage de nous informer sur la distribution de l'eau dans l'os cortical d'une manière non-destructive (28) (29) (30). Ces études seront discutées plus en détail dans le Chapitre II.

I.4.4. Cellules osseuses

Le tissu osseux est un tissu de soutien en constant renouvellement. Les cellules responsables du remodelage osseux sont des cellules conjonctives qui se différencient au cours de l'ossification. Les ostéoclastes sont d'énormes cellules, de 20 à 100 μm de diamètre, plurinucléées (entre deux et dix noyaux) (31). Les ostéoblastes sont des cellules de forme cuboïde ayant un grand noyau et qui font partie de la matrice osseuse. Elles régulent le flux de calcium et de phosphate dans l'os. Il existe un troisième type de cellules osseuses appelées ostéocytes. Les ostéocytes sont très abondants dans le tissu osseux, on compte 10 fois plus d'ostéocytes que d'ostéoblastes dans un tissu osseux d'adulte. C'est une cellule fusiforme (15 à 30 μm de long et 10 à 15 μm de large), aplatie, au noyau condensé et central (Fig. 6). Elle est moins active que l'ostéoblaste mais participe au maintien de la matrice extracellulaire (la matrice osseuse) en élaborant ses constituants ou en la détruisant.

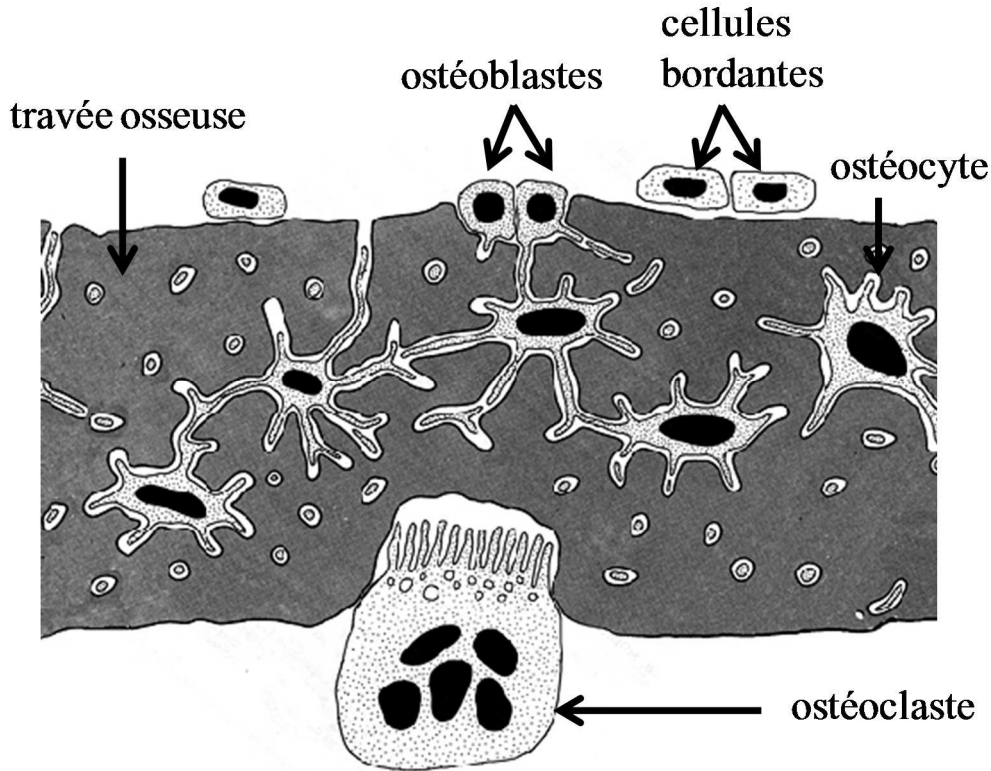


Figure 6 : Les cellules du tissu osseux (32).

I.5. Remodelage osseux

Le remodelage osseux assure l'entretien de la matière osseuse grâce à l'activité conjointe des ostéoclastes et ostéoblastes. Quatre phases constituent le phénomène de remodelage osseux. La première phase est la phase d'activation. Normalement, la surface osseuse est recouverte de cellules bordantes qui empêchent les ostéoclastes d'accéder à la matrice extracellulaire. Les cellules bordantes, sous l'action de facteurs ostéorésorbants, se rétractent en libérant l'accès aux ostéoclastes qui adhèrent ainsi à la matrice osseuse. La deuxième phase est la phase de résorption du tissu osseux. Les ostéoclastes se déplacent à la surface des travées osseuses d'un site de résorption à un autre pour détruire l'os en dissolvant la phase minérale et en dégradant la matrice organique. La troisième phase est la phase d'inversion. Elle est appelée ainsi car les ostéoclastes, après avoir creusé des lacunes, meurent et sont remplacés par des macrophages. La dernière étape est la phase de formation de tissu osseux. Les facteurs de croissance contenus dans la matrice osseuse se libèrent pour stimuler les ostéoblastes qui vont construire et minéraliser la matrice extracellulaire. Le cycle de remodelage dure en moyenne quatre mois chez l'adulte. Durant ce cycle, la phase de formation est plus longue que celle de la résorption.

I.6. Les propriétés mécaniques du tissu osseux

Les propriétés mécaniques de l'os sont souvent déterminées grâce aux tests biomécaniques. Ces tests consistent en général à appliquer une force croissante et à enregistrer le déplacement induit sur l'os. On obtient alors une courbe de la contrainte exercée (exprimée en MPa) en fonction de la déformation

induite (Fig. 7). Deux zones sont observées sur la courbe : la première zone linéaire est appelée la zone d'élasticité. La pente de cette droite appelée module d'Young détermine la rigidité de l'os. Les déformations induites à ce niveau sont réversibles. Le passage vers la deuxième zone de la courbe, appelée zone de plasticité, se fait au niveau du point appelé « limite d'élasticité ». La zone de plasticité détermine la fragilité de l'os et la déformation appliquée reste imprimée. Si la contrainte appliquée atteint le « point de rupture », l'os est fracturé. A partir de l'aire sous la courbe jusqu'au point de rupture, on peut calculer l'énergie absorbée par l'os pendant l'essai mécanique, ce paramètre indique la résistance à la fracture.

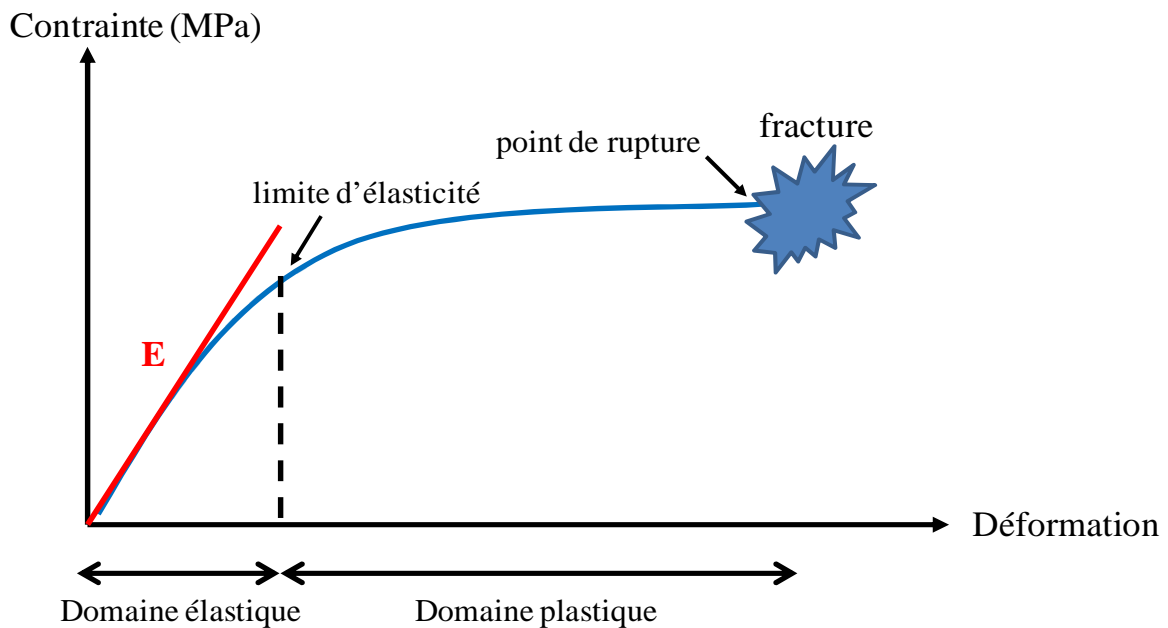


Figure 7 : Courbe représentant la contrainte en fonction de la déformation de l'os, E : module d'élasticité. Tant que la contrainte est appliquée dans le domaine élastique de l'os, la déformation est réversible. Dépassé le seuil d'élasticité, la déformation n'est plus réversible. Quand le point de rupture est atteint, l'os ne supporte plus la contrainte et n'absorbe plus l'énergie et donc il est fracturé.

I.7. Maladies du tissu osseux

I.7.1. L'ostéoporose

La masse osseuse augmente progressivement avec l'âge jusqu'à 30 ans. Ensuite le capital osseux reste stable pendant quelques années, puis diminue lentement. L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une diminution de la densité minérale osseuse. Il en résulte une porosité croissante des tissus calcifiés. Chez la femme, la perte osseuse, due à un excès de tissu résorbé, s'accélère nettement à la ménopause,

du fait de la carence en œstrogènes. L'ostéoporose augmente considérablement le risque de fracture et justifie le plus souvent un traitement œstrogénique substitutif.

La fragilisation progressive des os entraîne un risque croissant de fracture. En France, les sites les plus touchés sont l'extrémité supérieure du fémur (50 000 nouveaux cas chaque année), les vertèbres (60 000 nouveaux cas chaque année) et l'extrémité distale du radius (35 000 nouveaux cas chaque année) (33). Avec l'accroissement de la durée de vie, ces chiffres sont en constante augmentation. Les fractures dues à l'ostéoporose entraînent souvent une entrée en dépendance, des déformations, des infirmités, etc ; ce qui constitue un enjeu majeur de la santé publique.

L'ostéoporose peut toucher le tissu cortical par son amincissement et par une augmentation de sa porosité (Fig. 8).

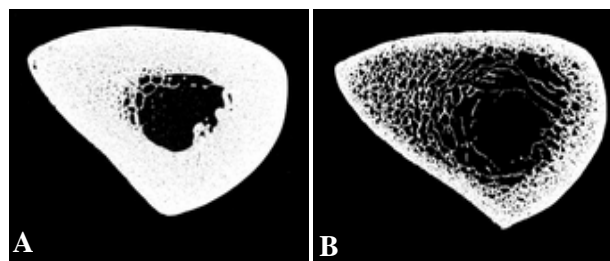


Figure 8 : Microtomographie d'un échantillon d'os cortical (diaphyse humaine) jeune (A) et âgé (B). La résolution spatiale d'un voxel isotrope = 8,63 μm (34).

I.7.2. L'ostéogénèse imparfaite

L'ostéogénèse imparfaite ou « maladie des os de verre » est une maladie génétique due à une déficience du gène COL1A1 du chromosome 17 ou du gène COL1A2 du chromosome 7 qui codent les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ du collagène de type I. Cette malformation génétique cause une défaillance d'élaboration du collagène dans les tissus conjonctifs. Le collagène étant présent dans l'os, une fragilisation des os apparaît chez les patients atteints de cette maladie entraînant des fractures multiples. On compte environ un malade pour 10 000 à 20 000 personnes, cependant la prévalence de l'ostéogénèse imparfaite n'est pas connue avec exactitude (35).

I.8. Méthodes d'examen et de visualisation du tissu osseux

I.8.1. Biopsie osseuse

La biopsie osseuse est un processus chirurgical qui consiste à prélever une carotte osseuse généralement au niveau de la crête iliaque (bord supérieur de l'os du bassin) car cette partie se régénère vite et un prélèvement osseux à ce niveau ne met pas en jeu la stabilité de la hanche. Le tissu prélevé est déminéralisé avec de l'EDTA (Éthylène Diamine Tétra Acétique) et inclus en paraffine. Des sections sont ensuite coupées à l'aide d'un microtome et colorées afin d'être examinées par microscopie. Cette

technique a l'avantage de donner des informations résolues sur la microarchitecture osseuse mais son caractère invasif présente un inconvénient majeur.

I.8.2. Méthodes d'imagerie

I.8.2.1. Les mesures ultrasonores

L'application de cette technique à l'os a été proposée il y a une trentaine d'années (36). Les appareils utilisent un émetteur et un récepteur mis de part et d'autre du site osseux à examiner. L'onde ultrasonore produite par l'émetteur subit des modifications selon l'élasticité, la microarchitecture et la densité du tissu traversé. En traversant les tissus, l'amplitude de l'onde acoustique diminue entraînant une perte d'énergie acoustique due à l'absorption et à la diffusion dans la matière. L'atténuation pour une gamme de fréquence donnée (« Broadband Ultrasound Attenuation » en anglais) dépend donc des propriétés et de la quantité d'os traversé.

Une étude récente a montré qu'il est possible de mesurer les propriétés élastiques de l'os *in vivo* (37). Une corrélation a été observée entre une mesure acoustique de l'élasticité des échantillons d'os cortical (le coefficient C33) et la densité minérale des échantillons.

Le principal inconvénient des ultrasons est que seules les extrémités sont étudiées. Les zones profondes comme les vertèbres et le fémur ne peuvent pas être examinées.

I.8.2.2. La radiographie

La radiographie repose sur l'utilisation des rayons X. Une anode émet des électrons qui sont freinés par la matière de la cathode et c'est ce freinage qui fait que les électrons se transforment en photons X émis vers le patient. Le faisceau est émis par une source fixe et les rayons sont absorbés par les tissus selon leur densité avant d'être projetés sur une plaque photosensible. L'absorption des rayons X dépend du numéro atomique Z des atomes du matériau traversé. Plus le numéro atomique est élevé et plus l'absorption par la matière est importante. Le calcium de par son numéro atomique élevé est opaque aux rayons X permettant ainsi d'analyser la trame osseuse et les anomalies morphologiques (fractures, tumeur, infection, etc.). Malgré les avancées technologiques en radiographie (radiographie numérique), cette modalité d'imagerie reste un examen irradiant avec une résolution spatiale de l'image assez faible. De plus, les images obtenues sont des projections en 2D et la sélection de coupe n'est pas donc pas possible.

I.8.2.3. La microradiographie

La microradiographie est une technique qui permet essentiellement de caractériser le degré de minéralisation osseuse. C'est une radiographie de contact réalisée sur des sections d'os (épaisseur entre 100 μm et 150 μm). La longueur d'onde des rayons X utilisés est d'environ 1,54 Å. Les unités structurales élémentaires (USE) les moins minéralisées (ostéons et systèmes haversiens) et qui sont

radio-translucides apparaissent en gris foncé sur les images. Les USE totalement minéralisées apparaissent en blanc. Pour l'évaluation quantitative des différents degrés de minéralisation, un fantôme d'aluminium d'épaisseur variable est utilisé. L'inconvénient majeur de cette technique est son caractère irradiant.

I.8.2.4. La tomographie par rayons X

La tomographie par absorption de rayons X (« Computed Tomography » en anglais) est une technique basée sur l'analyse multidirectionnelle de l'interaction d'un faisceau de rayons X avec la matière. Chaque interaction est enregistrée avec des détecteurs qui mesurent le nombre de photons reçus en transmission pour chaque plan de projection. A partir de ces projections, une distribution spatiale du coefficient d'atténuation local du faisceau incident (inverse de la transformée de Radon) est calculée. Le principal inconvénient de cette technique est son caractère irradiant.

I.8.2.5. La tomographie périphérique à haute résolution (HRpQCT)

Il s'agit d'un système tomographique séquentiel multi-détecteurs à haute résolution. Cette technique permet de discriminer dans des études transversales les patientes ayant présenté ou non une fracture (38) (39). L'évolution des paramètres déterminés par HRpQCT est actuellement évaluée dans des études thérapeutiques. Les inconvénients majeurs de cette technique sont le champ de vue accessible qui est petit et la dose de radiation qui est assez importante. Par conséquent, il n'est pas possible d'effectuer des mesures au niveau du squelette axial et l'acquisition est limitée aux extrémités : tibia et radius distal (40).

I.8.2.6. La microtomographie X haute résolution par rayonnement Synchrotron

La microtomographie X par rayonnement Synchrotron est une technique qui utilise le rayonnement généré par un accélérateur linéaire de particules pour émettre des rayons X. Les électrons sont accélérés jusqu'à avoir une énergie équivalente à 200 MeV. Ensuite, les électrons sont accélérés de nouveau par le synchrotron jusqu'à atteindre une énergie équivalente à 6 GeV. Les électrons sont injectés dans un anneau appelé anneau de stockage de large circonférence pour maintenir leur trajectoire circulaire. A chaque tour, les électrons sont décélérés et perdent ainsi de leur énergie sous la forme d'un rayonnement synchrotron. Ce rayonnement est récupéré au niveau des lignes de lumière autour de l'anneau de stockage (Fig. 9).

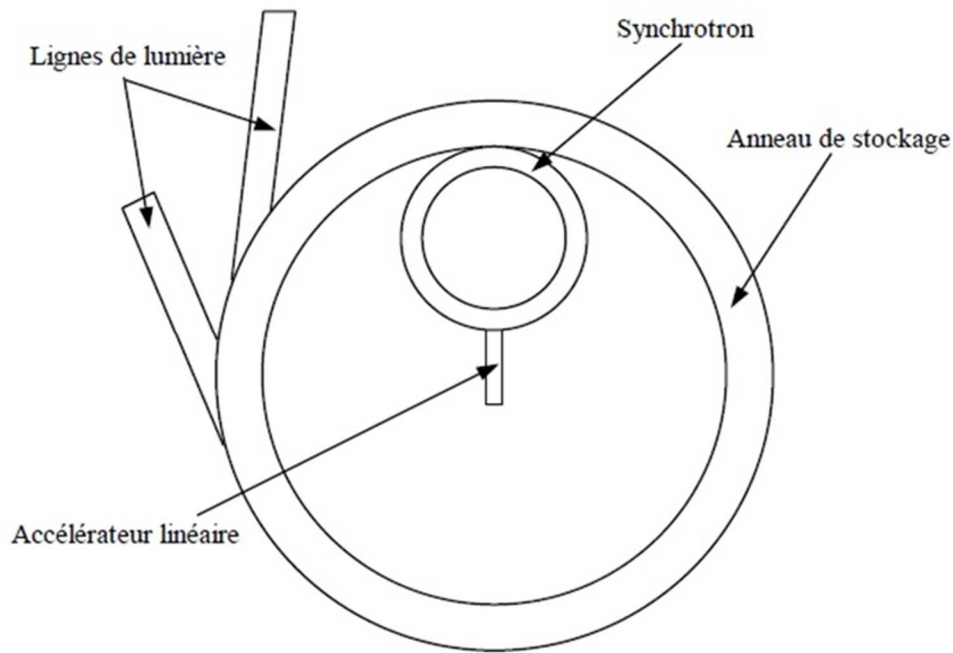


Figure 9 : Représentation simplifiée du synchrotron (41).

Malgré la résolution spatiale de cette technique de l'ordre de 1 à 10 μm , elle présente l'inconvénient de taux de radiation assez élevé et des temps d'acquisition et de reconstruction très longs. Par conséquent, son utilisation se limite à des études non cliniques *ex vivo* ou *in vivo* sur le petit animal.

1.8.2.7. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X

La densité minérale osseuse est mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (« Dual energy X-ray Absorptiometry » (DXA) en anglais) avec une faible dose effective de 3 à 5 μSv (42) (43). Cette technique est considérée en clinique comme « gold standard » pour diagnostiquer et suivre l'évolution de l'ostéoporose. Plusieurs paramètres sont calculés : la masse osseuse globale, ou contenu minéral osseux (en g d'hydroxyapatite de calcium) et la densité apparente surfacique, définie par le ratio entre la masse osseuse et la surface de la région de mesure (en g d'hydroxyapatite de calcium / cm^2). La densité minérale osseuse mesurée est une densité apparente projetée, mais elle est appelée abusivement « densité minérale osseuse », bien qu'elle soit surfacique et non volumique.

Le principe de l'absorptiométrie biphotonique à rayons X repose sur la mesure de l'atténuation de deux faisceaux de rayon X d'énergies différentes (haute et basse) à travers les tissus (mous et durs). Cette mesure permet de calculer une image où l'atténuation du faisceau due à la présence d'os (qui constitue l'information pertinente) est distinguée de celle produite par la traversée des tissus mous avoisinants.

La densité surfacique de l'os (DS_{Os}) est calculée en résolvant le système de deux équations à deux inconnues :

$$I_b = I_{0b} e^{-(\mu_{TM}(EB) \times DS_{TM} + \mu_{os}(EB) \times DS_{Os})} \quad [1]$$

$$I_h = I_{0h} e^{-(\mu_{TM}(EH) \times DS_{TM} + \mu_{os}(EH) \times DS_{Os})} \quad [2]$$

Avec I_b et I_h l'énergie résiduelle de la basse et haute énergie, I_{0b} et I_{0h} l'énergie basse et haute initiale, μ_{TM} le coefficient surfacique d'atténuation des tissus mous, μ_{os} le coefficient surfacique d'atténuation de l'os, DS_{TM} la densité surfacique des tissus mous, EB l'énergie basse et EH l'énergie haute.

Le T-score qui est l'écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux est utilisé pour indiquer l'état de densité minérale osseuse. Quatre états du squelette sont alors définis : « normal » si T-score > -1 , « faible masse osseuse » ou « ostéopénie » si $-2,5 < \text{T-score} < -1$, « ostéoporose », si T-score $< -2,5$ et « ostéoporose sévère » si T-score $< -2,5$ et que le patient a déjà eu une fracture.

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X ne peut pas fournir des informations sur la qualité de la matrice organique, la microarchitecture de l'os, la porosité ou la perfusion dans l'os ; paramètres qui sont importants pour évaluer la qualité osseuse. Malgré le fait que cette technique est souvent utilisée pour prédire le risque de fracture liée à la perte de densité minérale, des études ont montré que le risque de fracture est aussi corrélé à des changements de porosité (25) (44), de la microarchitecture, à la morphologie des ostéons, à l'état du collagène (25) (45) et à l'interaction entre l'ensemble de l'eau, du collagène et des minéraux dans l'os (46). De plus, cette technique ne peut pas évaluer avec précision le risque de fracture due à l'ostéoporose (47).

Chapitre II : IRM-UTE

II.1. Introduction

Dans ce chapitre seront détaillés le principe de la RMN et de l'IRM ainsi que les techniques de visualisation de l'os cortical. Nous nous focaliserons sur le principe de la séquence UTE et ses récentes applications sur l'os cortical *ex vivo* et *in vivo*.

II.2. Principe de la RMN

L'IRM est une technique d'imagerie basée sur le principe de la Résonance Magnétique Nucléaire décrit par Bloch et Purcell. Le signal de plusieurs noyaux est détecté par RMN comme par exemple l'hydrogène (^1H), le fluor (^{19}F), le carbone (^{13}C), le sodium (^{23}Na), etc. De par son abondance naturelle dans le corps humain, plusieurs applications de l'IRM ont exploré le signal du noyau de l'hydrogène (proton) comme ce sera notre cas.

II.2.1. Aimantation à l'équilibre

Le noyau est caractérisé par son moment cinétique de spin \vec{I} auquel on associe un moment magnétique $\vec{\mu} = \gamma \vec{I}$ avec γ le rapport gyromagnétique du noyau. Les noyaux d'hydrogène ont des spins demi-entiers (1/2). Par conséquent, la projection du moment cinétique sur l'axe Z ne prend que l'un des deux nombres quantiques $m_I = \pm 1/2$:

$I_z = \pm m_I \hbar$ avec $\hbar = h/2\pi$, et $h \approx 6,62 \cdot 10^{-34}\text{J s}$ la constante de Planck.

Placés dans un champ statique B_0 stable, les spins ont deux états correspondant à deux niveaux d'énergie : basse énergie parallèle au champ B_0 et haute énergie antiparallèle au champ B_0 (Fig. 10).

L'interaction du moment magnétique avec le champ B_0 correspond à l'énergie E :

$$E = \vec{m} \cdot \vec{B}_0 = \pm \frac{\gamma \hbar}{2} B_0 \quad [3]$$

La différence d'énergie entre les deux états est égale à : $\Delta E = |\gamma| \hbar B_0$.

La fréquence angulaire de transition ω_0 entre les deux niveaux d'énergie est donnée par la pulsation de Larmor :

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad [4]$$

Les spins tournent autour de l'axe du champ B_0 à la fréquence de Larmor f_0 :

$$f_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad [5]$$

Ce mouvement est appelé mouvement de précession. L'excès de population dans l'état de basse énergie est à l'origine de l'existence d'une aimantation macroscopique d'amplitude M_0 appelé \vec{M} . L'aimantation est définie comme le moment magnétique par unité de volume.

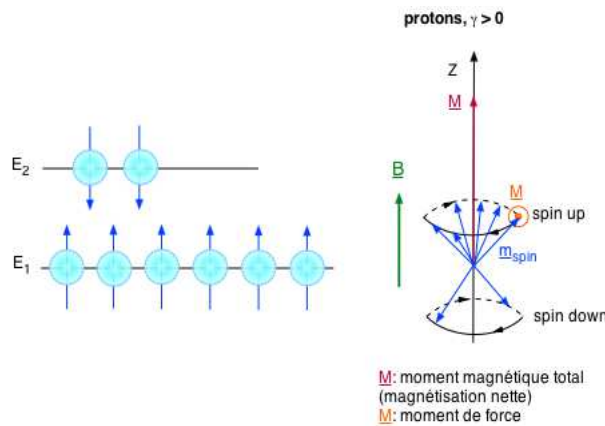


Figure 10 : Alignement des spins par rapport à l'axe B_0 . Quand ils sont placés dans un champ magnétique stable (ici selon la direction Z), les spins s'alignent selon deux niveaux d'énergie : spin up à basse énergie (parallèle à B_0) et spin down à haute énergie (antiparallèle à B_0).

II.2.2. Aimantation après une impulsion RF

Si on applique un champ magnétique radio-fréquence (RF) appelé B_1 sur un axe perpendiculaire à B_0 , on induit des transitions lorsque la fréquence RF choisie est proche de f_0 (condition de résonance). Il en résulte un basculement de l'aimantation d'un angle α :

$$\alpha = \gamma B_1 \tau \quad [6]$$

et l'apparition d'une composante transversale que l'on peut détecter à l'aide d'une antenne. Après avoir absorbé l'énergie du champ RF, les noyaux réémettent une énergie sous forme de force électromotrice. L'intensité de B_1 dépend de la géométrie de l'antenne d'émission utilisée et elle reste très faible (1 μT à 1 mT) devant l'intensité de B_0 .

II.2.3. Relaxation

A la fin de l'application de l'impulsion RF, l'aimantation macroscopique \vec{M} retourne à son état d'équilibre selon l'équation décrite par Bloch (48) :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \vec{M} \wedge \vec{B} + \frac{M_0 - M_z}{T_1} \vec{Z} - \frac{M_x \vec{X} - M_y \vec{Y}}{T_2} \quad [7]$$

Avec M_x et M_y l'aimantation transversale d'amplitude proportionnelle à $M_0 \sin \alpha$, M_z l'aimantation longitudinale, T_1 le temps de relaxation longitudinale désignant la vitesse du retour à l'équilibre thermique par l'échange d'énergie entre le système des spins et son environnement (spin-réseau) et T_2 le temps de relaxation transversale décrivant la vitesse du retour à l'équilibre par l'échange d'énergie entre les spins (spin-spin).

II.2.4. Acquisition du signal RMN

Une fois l'application de l'excitation RF terminée, la composante transversale de l'aimantation \vec{M} (M_{xy}) retourne à son état d'équilibre en effectuant un mouvement de précession autour de B_0 à la fréquence de Larmor. Ce signal de précession libre que l'on appelle couramment FID (« Free Induction Decay » en anglais) est proportionnel à l'aimantation M_{xy} . Il induit une force électromotrice qui peut être détectée par une bobine de réception appelée aussi antenne radiofréquence (RF) dans un circuit RLC (résistance, inductance, capacité). La réception s'effectue sur deux voies correspondant aux parties réelle et imaginaire du signal (après démodulation en quadrature).

Le facteur de qualité (Q_c) qui caractérise l'antenne est équivalent à :

$$Q_c = \frac{\omega_0 L_c}{R_c} = \frac{\omega_0}{\Delta\omega} \quad [8]$$

avec R_c la résistance et L_c l'inductance de l'antenne et $\Delta\omega$ est la bande passante à -3 dB. Un fort facteur de qualité correspond à une bande de passante étroite autour de ω_0 et limite les bruits collectés.

En pratique, les imperfections du champ B_0 généré par l'aimant principal et la susceptibilité magnétique surtout au voisinage des interfaces entre les tissus génèrent des inhomogénéités du champ local (δB_0). Il y a donc une dispersion des fréquences de résonance locales et un élargissement de la raie de résonance des spins observés. Par conséquent, le signal mesuré correspond à la résultante moyenne, ce qui est caractérisé phénoménologiquement par un temps apparent de relaxation transversale $T_2^* = \frac{2}{\gamma \delta B_0} < T_2$.

II.3. IRM

II.3.1. Gradients

Pour obtenir la discrimination spatiale selon les trois directions de l'espace, une variation linéaire de l'amplitude de B_0 est appliquée de façon à ce que la fréquence de Larmor varie avec la position. On appelle gradient la variation linéaire de l'amplitude de B_0 . Les gradients sont générés par des bobines dans lesquelles circule un courant. Les caractéristiques de ce courant (temps d'application, intensité, etc.) permettent de contrôler l'amplitude et la durée du gradient. L'emploi des gradients donne une relation entre la position dans l'espace et le champ magnétique. Or la fréquence de Larmor des protons est proportionnelle au champ magnétique, on a donc une relation entre la fréquence angulaire (pulsation de précession) ω et la position x des spins dans l'espace :

$$\omega(x) = \gamma B_0 + \gamma G_x x \quad [9]$$

L'ensemble des impulsions (gradients et RF) forment une « séquence d'imagerie ».

II.3.2. Lecture

Quand on applique une impulsion RF suivie par une impulsion de gradient selon l'axe x (G_x), la FID reçue correspond à la somme des contributions des aimantations transversales provenant de tout

l'échantillon. Son contenu fréquentiel traduit donc la répartition spatiale de l'aimantation transversale. La transformée de Fourier de la FID permet donc d'obtenir une cartographie des aimantations transversales (la concentration locale de protons). En pratique, la FID est démodulée et échantillonnée avant de calculer la transformée de Fourier.

Le gradient utilisé pour cette opération est appelé « gradient de lecture » ou « gradient de codage de la fréquence ». Le profil obtenu correspond à la projection de l'échantillon sur l'axe du gradient. Le signal est acquis pendant l'application du gradient. En ajustant correctement la bande passante (qui définit le champ de vue ou FOV, « Field Of View » en anglais) et la fréquence centrale de l'acquisition (qui définit la position selon la lecture), et par l'analyse spectrale du signal échantillonné, il est alors possible d'associer à chaque position un signal proportionnel à l'aimantation transversale.

La Figure 11 montre un exemple de gradient de lecture dans une séquence en écho de gradient (« Gradient echo » (GE) en anglais). La durée qui sépare l'impulsion RF initiale du sommet de l'écho est nommée le temps d'écho (TE). C'est un paramètre essentiel des séquences d'imagerie puisqu'il permet de jouer sur le contraste T_2^* . T_{obs} est défini comme la durée totale de la fenêtre d'acquisition du signal. La combinaison du codage par la fréquence sur un premier axe et par la phase G_p sur un deuxième est la méthode la plus courante pour obtenir une image 2D. Le principe consiste à répéter l'acquisition d'un écho de gradient (avec le gradient appliqué sur l'axe X) pour N_y incréments d'intensité du gradient G_y appliqué pour une durée fixe T_y .

En définissant la fréquence spatiale $k_y = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_p(t') dt'$, le signal juste à la fin de l'application du gradient est :

$$S(k_y) = \int_y S(y) \exp(-i2 \pi k_y y) dy \quad [10]$$

Le temps d'acquisition total d'une image 2D est donc donné par $T_{acq} = N_y TR$.

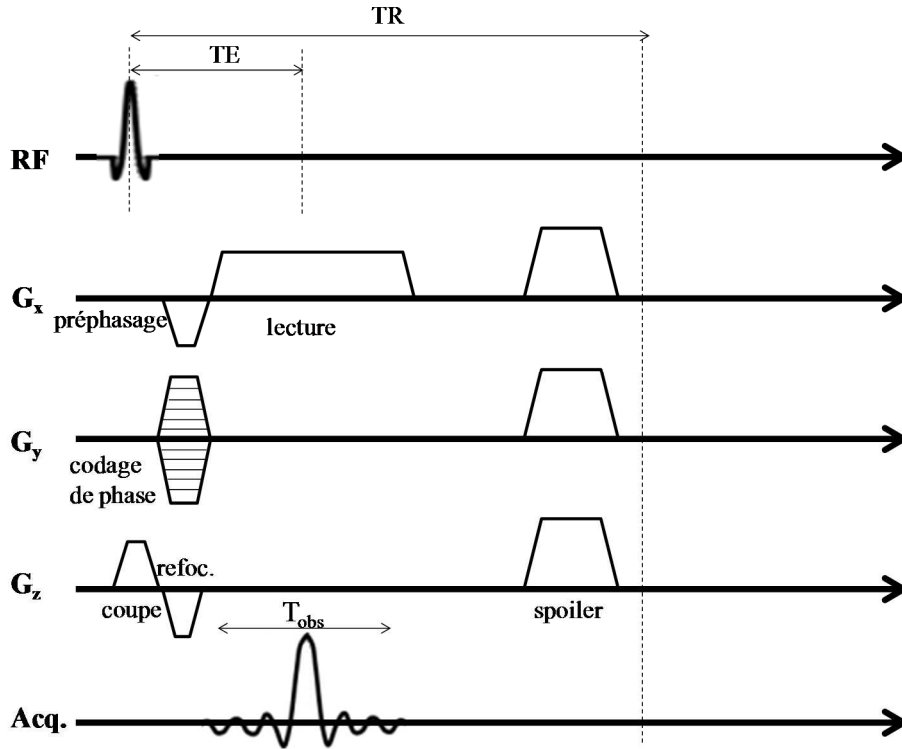


Figure 11 : Chronogramme de la séquence en écho de gradient.

II.3.3. Sélection de coupe

Le gradient de sélection est essentiel dans toutes les applications où la zone à imager est une partie de l'objet qui est placé dans le champ. Dans un champ statique B_0 supposé homogène, tous les protons ont la même fréquence de Larmor. Une impulsion RF à ω_0 exciterait donc tout le volume. Pour pouvoir examiner seulement une zone particulière, on superpose, au moment où on applique l'impulsion RF, un gradient G_s selon la direction de B_0 . A chaque position z de cet axe, correspond donc un champ $B(z)$:

$$B(z) = B_0 + G_s z \quad [11]$$

Les protons ont donc une pulsation de Larmor en fonction de leur position sur l'axe Z :

$$\omega(z) = \omega_0 + \gamma G_s z \quad [12]$$

Grâce à cette impulsion de gradient, la bande de fréquence excitée et la fréquence centrale de l'impulsion RF fixent respectivement l'épaisseur et la position de la coupe à étudier. L'épaisseur de coupe δz est directement proportionnelle à la largeur spectrale δf (bande passante) de l'impulsion RF selon :

$$\delta z = \frac{2 \pi \delta f}{\gamma G_s} \quad [13]$$

Un gradient de refocalisation (G_{refoc}) est appliqué après le gradient de sélection de coupe pour compenser le déphasage dû au gradient de sélection.

En général les impulsions RF utilisées pour sélectionner une tranche ne sont pas carrées. On utilise un sinus cardinal qui a comme transformée de Fourier un signal carré (Fig. 12). Ce sont des impulsions qui permettent d'obtenir une excitation mieux délimitée dans l'espace et *in fine* un signal qui l'est lui aussi. On décompte TE à partir du centre de l'impulsion RF où tous les spins sont en phase.

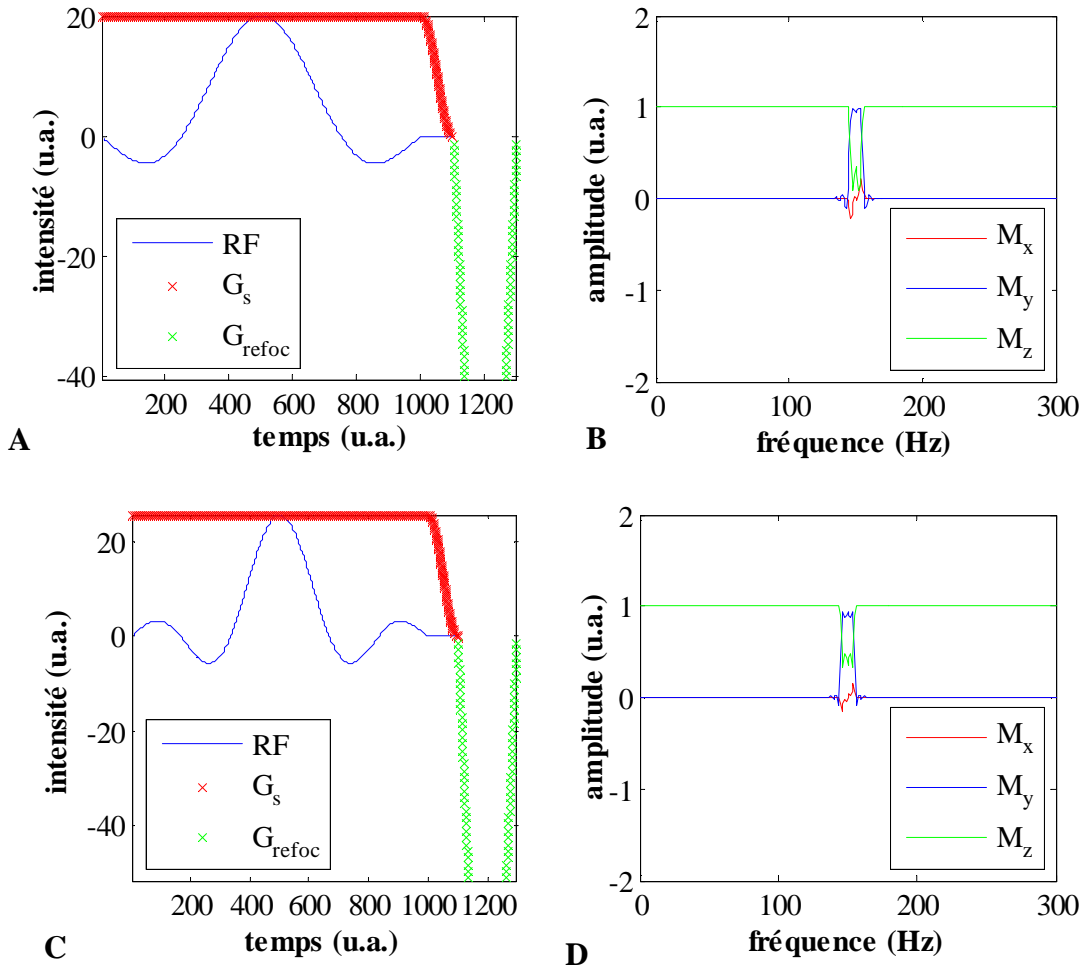


Figure 12 : Gradient de sélection appliqué en même temps que l'impulsion RF sinc 1 lobe (A) et 2 lobes (C) suivi par un gradient de refocalisation et profils de coupe correspondants (B,D). Angle de bascule = 70° , épaisseur de coupe = 10 mm.

Les oscillations indésirables sur les profils de coupe (Fig. 12) sont connues comme les distorsions de Gibbs et proviennent de la durée finie de l'impulsion RF ; elles sont atténuées pour un profil contenant un plus grand nombre de lobes (Fig. 12B,D). Ce type d'artéfact est aussi visible dans le plan image si les données sont acquises avec une résolution insuffisante par rapport au rapport signal sur bruit disponible.

II.3.4. Plan de Fourier

Si on applique un gradient (par exemple sur la direction X) après excitation RF, le signal RMN récupéré en présence du gradient est constitué de la superposition de signaux aux différentes fréquences de précession locales. Il peut s'écrire :

$$S(t) = \int xyz S(x, y, z) \exp[i(\omega_0 t + \gamma G_x x t)] dx dy dz \quad [14]$$

où $S(x,y,z)$ est le signal RMN provenant du point de coordonnées spatiales (x, y, z) .

En introduisant les vecteurs d'onde k_x et k_y , l'équation précédente peut s'écrire sous la forme :

$$S(k_x, k_y) = \exp(i\omega_0 t) \int xyz S(x, y, z) \exp(ik_x x) \exp(ik_y y) dx dy dz \quad [15]$$

Le vecteur d'onde k représente la coordonnée dans le domaine de fréquence nommé « k -space » ou Plan de Fourier. Il s'exprime comme :

$$k(t) = \gamma \int_0^t G(t') dt' \quad [16]$$

L'intensité du signal au point $k_x = 0$ représente l'intégrale du signal sur tout l'objet. La résolution spatiale théorique r est inversement proportionnelle à k_{max} (le vecteur d'onde le plus grand). De même le FOV est inversement proportionnel au plus petit incrément k_{min} de vecteur d'onde choisi :

$$FOV = \frac{2\pi}{k_{min}} ; r = \frac{2\pi}{2k_{max}} \quad [17]$$

La plupart des séquences IRM utilisent le remplissage cartésien du plan de Fourier (Fig. 13) ce qui assure une distribution uniforme des points de codage ligne par ligne. On applique une transformée de Fourier rapide (FFT) pour reconstruire les images à partir du plan de Fourier.

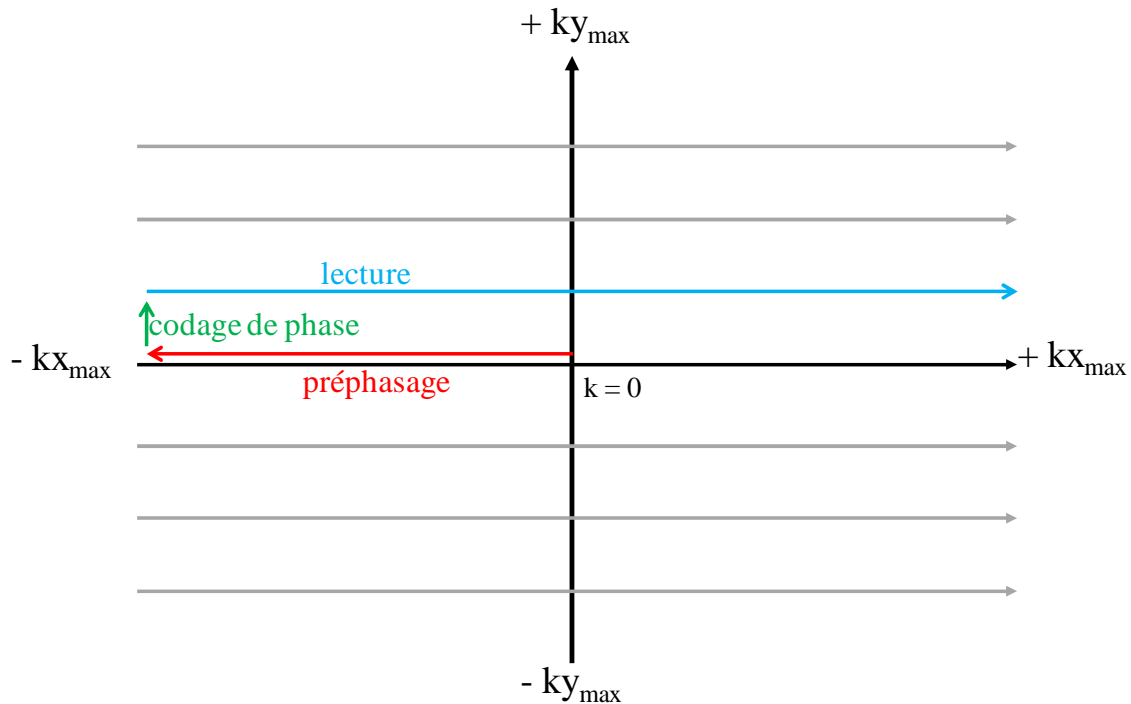


Figure 13 : Plan de Fourier cartésien de la séquence écho de gradient. On se trouve au centre du plan de Fourier après l'impulsion RF, ensuite le préphasage correspond à un déplacement vers $-kx_{max}$. Le codage de phase modifie l'intensité de G_y et donc on incrémente la ligne du plan de Fourier de $+k_y$. La lecture s'effectue de $-kx_{max}$ vers $+kx_{max}$.

II.3.5. Pondération T_1

Une variété de types de contrastes existe en IRM, les plus couramment utilisés sont la densité de proton et les temps de relaxation T_1 , T_2 et T_2^* . Les paramètres d'imagerie permettant de modifier ces contrastes

sont les temps de répétition TR et l'angle de bascule α , ainsi que le temps d'écho TE. Le contraste T_1 est optimisé par le changement de TR et de α qui jouent plus directement sur l'aimantation longitudinale. Dans le contexte d'une séquence en écho de gradient rapide, un équilibre dynamique est obtenu et le signal S va dépendre fortement de l'angle et du TR selon l'équation de Ernst :

$$S = M_0 \sin \alpha \frac{1-E}{1-EC} \exp\left(\frac{-TE}{T_2}\right) \quad [18]$$

Avec $E = \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right)$ et $C = \cos \alpha$

En dérivant l'expression précédente par rapport à l'angle, on obtient l'angle qui maximise le signal et qui correspond à un rapport signal sur bruit optimal, c'est l'angle de Ernst défini par :

$$\cos \alpha = \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right) \quad [19]$$

Cette relation est vraie quand $T_2 < TR$. Dans le cas où cette hypothèse n'est pas vérifiée, il reste une aimantation transversale résiduelle qui modifie l'état stationnaire atteint. Différentes stratégies dans la littérature sont décrites pour minimiser l'influence de cette aimantation résiduelle, la première consiste à appliquer des gradients de spoil à la fin de l'acquisition et la deuxième consiste à changer la phase de l'impulsion RF à chaque répétition. Une approche numérique avec une variation quadratique de la phase RF qui permet de prédire l'état stationnaire atteint a été récemment proposée par Ludovic de Rochefort (49).

II.3.6. Mesure de l'aimantation longitudinale

Il est impossible d'évaluer l'aimantation longitudinale directement par induction. Cependant, on peut la mesurer après l'avoir projetée dans le plan transversal. Cette opération est possible si on utilise une séquence appelée « inversion-récupération » (IR) qui consiste à inverser l'aimantation longitudinale dans le plan transversal par une impulsion RF de 180° , on laisse le système évoluer pendant un certain temps appelé temps d'inversion (T_{inv}) et on mesure le signal ensuite par une impulsion RF de 90° .

L'aimantation transversale s'écrit donc en rapport avec le temps T_1 :

$$M_{xy} = M_0 (1 - 2 \exp\left(\frac{-T_{inv}}{T_1}\right)) \quad [20]$$

En ajustant ce signal à une loi exponentielle décroissante pour différents délais T_{inv} , on évalue l'aimantation longitudinale. Une variante de cette séquence existe, elle est nommée « saturation-récupération ». Elle consiste à saturer l'aimantation longitudinale plutôt de l'inverser et à récupérer le signal après un certain délai. Ces séquences présentent l'inconvénient de nécessiter un temps d'acquisition long puisqu'il faut attendre au moins un $TR \approx 5 T_1$ avant de refaire une acquisition pour laisser le temps à l'aimantation longitudinale de repousser.

II.3.7. Mesure de l'aimantation transversale

La séquence écho de spin (SE) est utilisée pour compenser l'atténuation du signal due aux inhomogénéités de B_0 . La séquence consiste à appliquer une impulsion RF de 90° suivie par un temps τ

puis par une impulsion RF de refocalisation de 180° (après un délai τ). TE est égal à 2τ et le signal S est défini par :

$$S(TE) = S_0 \exp(-TE/T_2) \quad [21]$$

Une variante plus performante pour compenser les défauts de B_0 et aussi de B_1 est la séquence multi-échos de spin ou CPMG (Carr Purcell Meiboom Gill). Cette séquence consiste à appliquer une impulsion RF de 90° suivie par un train d'impulsions RF de 180° séparées par un intervalle de temps TE ce qui produit un écho au centre de l'intervalle. La séquence CPMG est utilisée pour mesurer l'aimantation transversale car le signal de chaque écho est défini par une exponentielle décroissante avec un temps T_2 . (Fig. 14)

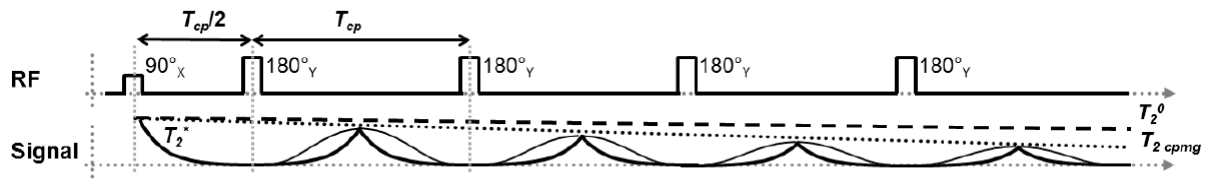


Figure 14 : Séquence multi-échos de spin (CPMG). Des impulsions RF de 180° sont répétées pour compenser les inhomogénéités de B_0 .

II.3.8. Rapport signal sur bruit

Le rapport signal sur bruit (RSB) définit la sensibilité de l'IRM et la qualité de l'image. Au niveau d'un voxel de volume V_{voxel} , il est donné par (50) :

$$\text{RSB} = \frac{\omega_0 M_0 \sin \alpha V_{\text{voxel}} \sqrt{N_{\text{acc}} N_x N_y N_z}}{\sqrt{4 k_B T \times R \times BW}} \times \frac{B_1}{I} \quad [22]$$

Avec N_{acc} le nombre d'accumulation des acquisitions, N_x , N_y et N_z la taille de la matrice d'acquisition, k_B la constante de Boltzmann, T la température de l'antenne, R la résistance de bruit de l'antenne, BW la bande passante et $\frac{B_1}{I}$ le coefficient d'induction de l'antenne. Le rapport signal sur bruit est donc influencé par les caractéristiques de l'antenne, le champ statique et le volume du voxel.

Le bruit associé à une mesure du signal RMN est dit blanc, ce qui veut dire qu'il est le même pour toutes les fréquences de la gamme explorée. Le bruit peut être caractérisé dans une région de l'image où il n'y a pas de signal en prenant en considération une statistique gaussienne sur les parties réelle et imaginaire ou ricienne sur l'image en module (51).

Souvent, le RSB est calculé en pratique comme dans (52) :

$$\text{RSB} = \frac{S_{\text{moy}}}{\sqrt{2 - \frac{\pi}{2}}} \times \sigma_{\text{bruit}} \quad [23]$$

Avec S_{moy} le signal moyen dans la région d'intérêt (« Region Of Interest ») calculé sur l'image en module et σ_{bruit} l'écart-type du bruit dans la ROI du bruit calculé sur l'image en module. Le facteur

$\sqrt{2 - \frac{\pi}{2}}$ est ajouté parce que le bruit sur les images est ricien (n'est pas centré autour de zéro sur les images en module).

II.4. Techniques d'IRM pour visualiser l'os cortical

Les séquences d'IRM classique type GE ne sont pas adaptées pour recueillir le signal de l'os cortical à cause de sa durée de vie très courte. Pour résoudre ce problème, des séquences comme SPI (« Single-Point Imaging »), SWIFT (« Sweep Imaging with Fourier Transformation ») et UTE (« Ultra-short TE ») ont été proposées. Dans cette section, nous décrirons le principe de ces séquences ainsi que leurs applications dans l'os cortical.

II.4.1. SPI / SPRITE

SPI pour « Single-Point Imaging » est une approche proposée par Emid et Creyghton (53) qui consiste à appliquer un gradient pour coder l'espace point par point suivant une direction précise. L'intensité du signal mesurée est liée à une densité locale de proton. Balcom *et al.* (54) ont développé une séquence SPI rapide nommée SPRITE pour « Single-Point Ramped Imaging T₁ Enhancement ». La séquence SPRITE utilise un gradient de phase de type escalier (Fig. 15) pour minimiser les vibrations du gradient et réduire le temps d'acquisition (qui reste assez long). L'avantage de cette technique est qu'elle est insensible aux artefacts d'inhomogénéités du champ B₀ (effets de susceptibilité) et au déplacement chimique. Cependant, elle présente plusieurs inconvénients : les images sont souvent bruitées, des problèmes de distorsion, etc. Du fait que lors d'une acquisition, un seul point du *k*-space est codé, SPRITE est limitée par un temps d'acquisition long et un nombre élevé de répétitions ce qui induit des problèmes de SAR (« Specific Absorption Rate » en anglais). SPRITE a été utilisée pour visualiser les dents (55), les douilles en polymères qui fixent les prothèses de la hanche (56), etc.

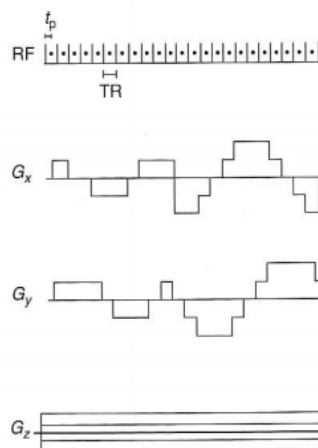


Figure 15 : Diagramme de la séquence SPRITE (57). Lors d'une acquisition, un seul point du *k*-space est codé. L'intensité du gradient est très peu modifiée après chaque impulsion RF ce qui réduit le bruit de commutation du courant dans les bobines du gradient.

II.4.2. SWIFT

SWIFT pour « Sweep Imaging with Fourier Transformation » consiste à utiliser une impulsion RF modulée en fréquence tout en gardant son amplitude stable (Fig. 16) pour exciter séquentiellement la bande passante d'intérêt. Chaque fréquence modulée donne naissance à une projection de l'objet dans la direction du gradient appliqué. Le balayage fréquentiel est répété pour différentes orientations du gradient. L'excitation RF est découpée en sous-intervalles (d'une durée de 1 à 10 μ s) et l'acquisition de quelques points dans le plan de Fourier est réalisée après chaque sous-intervalle. On dit que l'acquisition est effectuée donc presque au même temps que l'excitation RF.

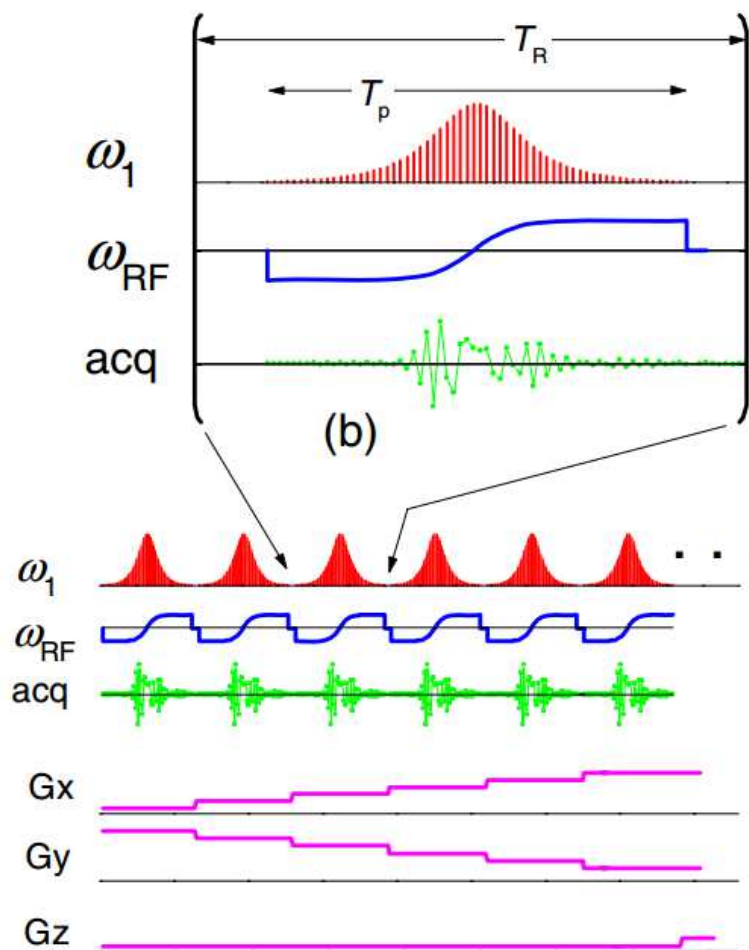


Figure 16 : Diagramme de la séquence SWIFT (58)

L'utilisation de SWIFT a été démontrée pour imager les poumons, le cancer du sein, le squelette fœtal, l'activation cérébrale, l'os cortical (59) (60), etc. Malgré le large spectre des applications SWIFT, le principal inconvénient de cette méthode reste le temps d'acquisition qui est très long ce qui induirait des problèmes de SAR en clinique et le fait qu'il s'agit d'une modalité 3D (pas de sélection de coupe possible).

II.4.3. ZTE

La séquence ZTE pour « Zero TE » est une technique 3D qui consiste à appliquer un gradient d'amplitude stable avant d'envoyer une impulsion RF ayant une durée très courte et un angle de bascule très petit (intensité B_1 assez importante). L'acquisition commence après un temps mort qui correspond à la bascule entre le mode émetteur de l'antenne vers le mode récepteur (Fig. 17). Entre deux TRs, l'amplitude du gradient de lecture augmente graduellement. La technique ZTE a été utilisée pour caractériser l'os (61), le cartilage, les tendons, les dents (62), les poumons, etc. ZTE présente l'avantage d'être insensible aux courants de Foucault du fait qu'il n'y a pas de contrainte sur la vitesse de variation de l'intensité du gradient pendant T_{acq} . Néanmoins, le paramètre TE est inutilisable et ZTE ne fournit donc pas des images pondérées en T_2 ce qui réduit les options de contraste. De plus, la présence de matériaux à T_2 très court dans les antennes cause des artefacts dans l'image (63).

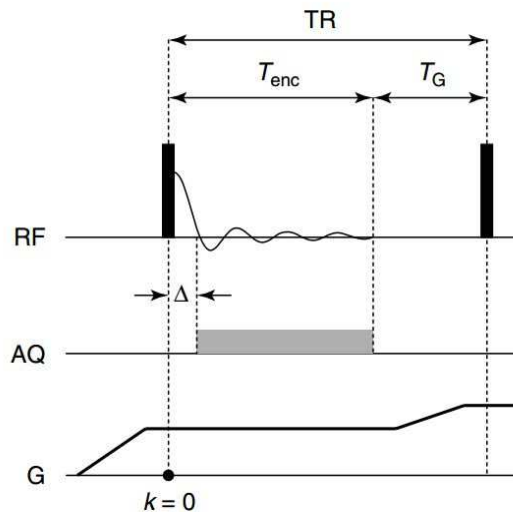


Figure 17 : Diagramme de la séquence ZTE (64). Un gradient d'amplitude stable est appliqué avant l'impulsion RF (une durée très courte et un angle de bascule très petit). A la fin de l'acquisition, l'amplitude du gradient de lecture augmente graduellement avant d'appliquer la deuxième impulsion RF.

II.5. Principe de la séquence UTE

II.5.1. UTE 2D

II.5.1.1. Excitation RF sélective

Avec le schéma classique d'excitation sélective, la forme de l'impulsion RF est choisie symétrique (sinc avec deux lobes). Souvent la fonction sinc est restreinte à deux lobes pour avoir un compromis entre une durée de l'excitation RF la plus courte possible et les artefacts de Gibbs.

Il faut appliquer un gradient de refocalisation pour compenser le temps de commutation du gradient et le déphasage induit par G_s depuis le centre de l'impulsion RF. Cela présente l'inconvénient de rallonger TE. Pour raccourcir TE, une demi-impulsion RF est utilisée et sa forme devient donc asymétrique ce qui génère un profil de coupe avec une partie imaginaire impaire. L'excitation avec une demi-impulsion doit être donc répétée deux fois avec un gradient de sélection de polarité opposée (Fig. 18). Mais il subsiste encore un déphasage dû à la commutation du gradient. La technique de Variable-Rate Selective Excitation « VERSE » a été proposée (65) pour pallier ce problème et ainsi obtenir TE le plus court possible. VERSE consiste à adapter les profils temporels de l'impulsion RF et du gradient de sélection pour raccourcir la durée de l'excitation sélective tout en préservant le profil de coupe souhaité. TE est alors décompté à partir de la fin de l'impulsion RF.

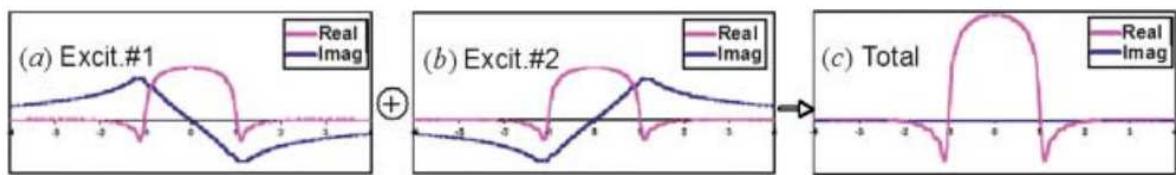
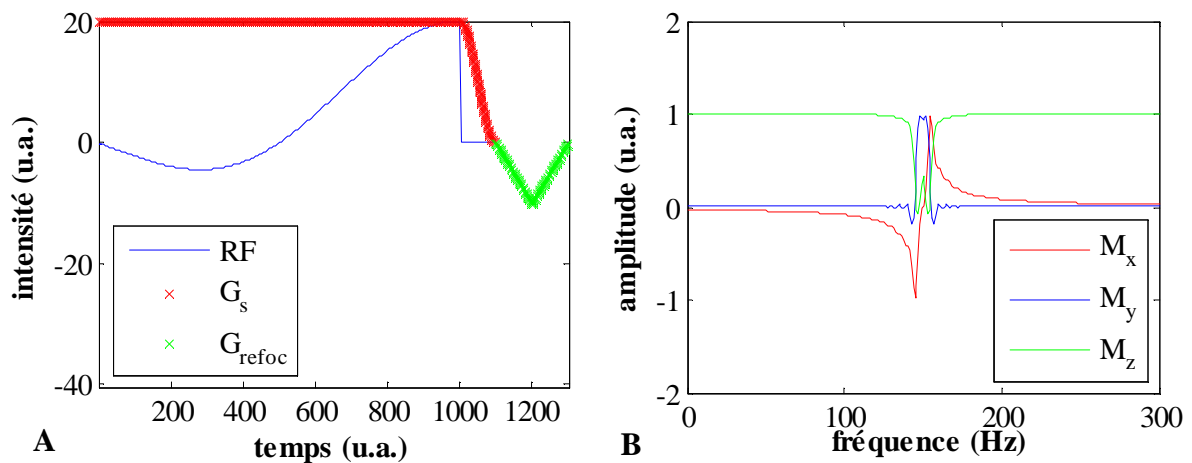


Figure 18 : Profils de coupe (demi-sincs) obtenus à partir de la simulation des équations de Bloch. a et b : profils de chaque excitation RF avec un gradient de sélection de polarités opposées, c : le profil réel est la somme des deux profils de coupe, les composantes réelles s'additionnent et les composantes imaginaires s'annulent (66).

La Figure 19 montre la forme du gradient ainsi que différentes formes d'une demi-impulsion RF (deux et trois lobes) en fonction du temps ainsi que les profils de coupe générés.



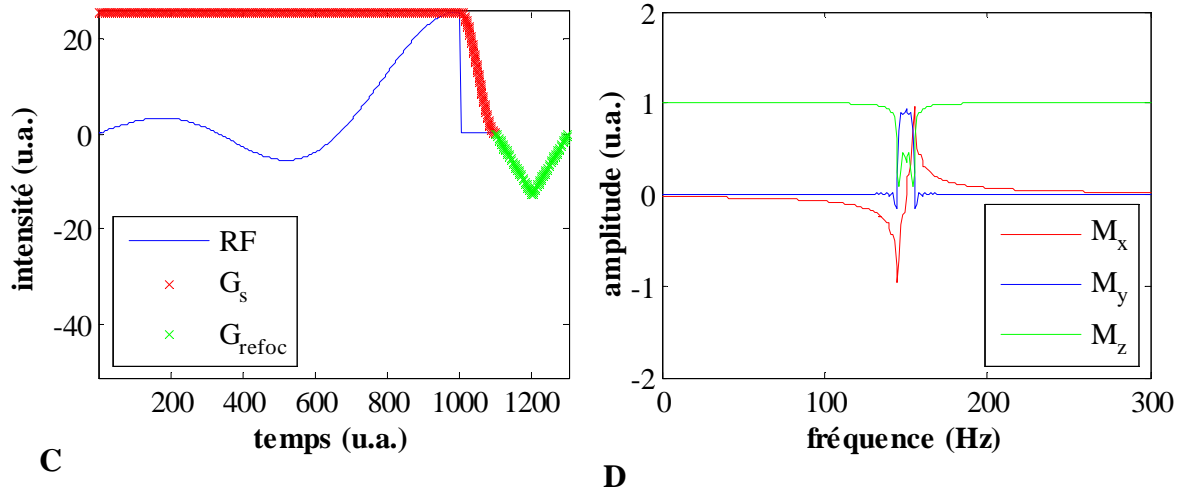


Figure 19 : Gradient de sélection et demi-impulsions RF 2 (A) et 3 lobes (C) suivi par un gradient de refocalisation et les profils de coupe correspondants (B,D). Angle de bascule = 70° , épaisseur de coupe = 10 mm.

II.5.1.2. Gradient de lecture

Un gradient de codage de fréquence (appelé gradient de lecture G_r) est utilisé pour récupérer le signal RMN. Le champ de vue spatial FOV définit les dimensions de l'image selon les directions d'application de gradient de lecture. Le signal est acquis pendant une durée totale d'échantillonnage du signal T_{obs} avec un pas d'échantillonnage t_e . L'amplitude du gradient est donc donnée par :

$$G_r = \frac{2\pi}{\gamma FOV_x t_e} \quad [24]$$

La résolution spatiale r est égale à :

$$r = \frac{2\pi}{2k_{max}} \quad [25]$$

Avec $k_{max} = \gamma G_r \left(\frac{rampe}{2} + plateau \right)$

II.5.1.3. Remplissage radial du plan de Fourier

Pour chaque excitation RF, on parcourt un rayon k -space à partir du centre où $k_x = k_y = 0$ jusqu'à k_{max} avec N_x points échantillonnés. Chaque rayon dans le plan de Fourier correspond à l'acquisition d'un profil de l'objet selon une orientation α . La direction radiale parcourue étant repérée par l'angle α , G_r et G_p sont calculés comme $G_r = G \cos \alpha$ et $G_p = G \sin \alpha$ où G est le gradient nécessaire pour obtenir la résolution d'image souhaitée. L'acquisition du signal commence pendant la rampe de G_r et donc la trajectoire de $k_r(t)$ n'est pas linéaire dans le temps. On sait que :

$$k_r(t) = \int_0^t \gamma G_r(t') dt' \quad [26]$$

Pendant la rampe du gradient de lecture ($0 < t < rampe(G_r)$) :

$$k_r(t) = \gamma G_{max} \int_0^t t' dt' = \gamma G_{max} \frac{t^2}{2 rampe}.$$

Pendant le plateau du gradient :

$$k_r(t) = \gamma G_{max} \left(t - \frac{r_{rampe}}{2} \right) \text{ (Fig. 20).}$$

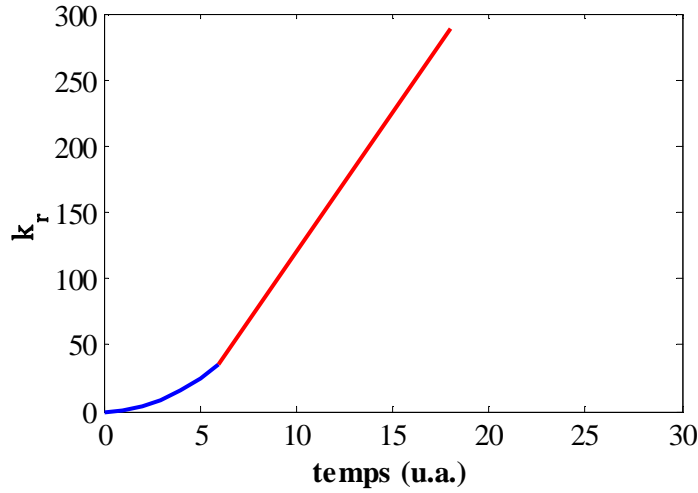


Figure 20 : Variation de k_r en fonction du temps. La partie bleue correspond à la rampe du gradient et la partie rouge linéaire correspond au plateau du gradient.

Le gradient de lecture est appliqué en incrémentant l'angle de projection à chaque répétition. Dans le k -space, les données acquises sont rangées en coordonnées radiales. La distance entre les extrémités de deux rayons voisins séparés de $\delta\theta$ (δk_θ) est définie par :

$$\delta k_\theta = k_{max} \delta\theta \quad [27]$$

avec $\delta\theta = \frac{2\pi}{N_r}$ et N_r le nombre total de rayons acquis (Fig. 21).

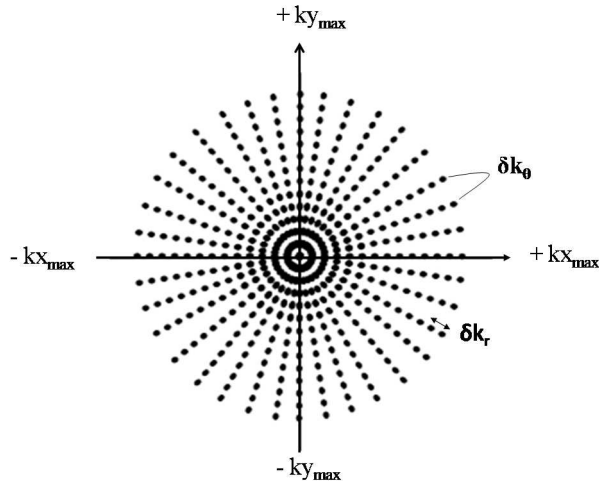


Figure 21 : Acquisition radiale du plan de Fourier : on acquiert N_x points par rayon et on récupère N_r rayons. On note le plus petit incrément du vecteur d'onde sur un rayon δk_r et sur la circonférence δk_θ .

Pour exciter l'ensemble des coupes demandées, on commence par exciter la première coupe à une fréquence donnée avec G_s positif. Un rayon avec N_x échantillons est donc parcouru. Ensuite, on applique une excitation RF à une autre fréquence pour exciter une deuxième coupe avec G_s positif. Une fois

l'ensemble des coupes parcouru avec G_s positif, on réitère la même opération avec G_s négatif en commençant par la première coupe. Ce mode d'acquisition est appelé le mode entrelacé, il permet de raccourcir le temps d'acquisition. Pendant la reconstruction des images, on remet les coupes entrelacées dans l'ordre anatomique.

II.5.1.4. Calcul des images UTE

Pour calculer une image UTE (FFT2D inverse), il est nécessaire de passer par une étape appelée « Regridding ». Ce processus consiste à compenser la densité non uniforme des points avant d'effectuer la transformée de Fourier. L'approche utilisée dans notre laboratoire consiste à faire une approximation en plaçant chaque point acquis au niveau du point le plus proche dans une grille cartésienne. Lorsque plusieurs points tombent sur les mêmes coordonnées cartésiennes (en particulier au centre du k -space), on retient pour ce point la moyenne, ce qui permet d'effectuer une compensation de la distribution non uniforme des points échantillonnés. Ensuite, une FFT2D inverse est appliquée pour reconstruire l'image. Enfin, il faut rogner l'image obtenue pour conserver le FOV désiré. La plupart des auteurs utilisent des algorithmes de regridding (67).

Du fait de l'échantillonnage irrégulier du centre du k -space, on effectue un moyennage des points du centre avant d'appliquer une FFT2D. Par conséquent, l'écart-type du bruit au centre du k -space est inférieur à celui aux bords du k -space. Le contraste sera donc connu avec une meilleure précision grâce au suréchantillonnage et moyennage au centre du k -space, mais les détails fins dans l'image seront entachés d'erreurs.

II.5.2. UTE 3D isotrope

Il existe deux façons d'acquérir des images 3D en géométrie radiale. La première consiste à appliquer un codage radial dans un plan et un codage de phase cartésien classique dans la troisième direction, on réalise alors une acquisition cylindrique avec des plans radiaux empilés. La seconde consiste à acquérir des projections radiales dans les trois directions, selon une géométrie sphérique. Les trajectoires dans le cas d'une acquisition 3D sont toujours des rayons partant du centre. La principale difficulté pour explorer le volume de la sphère de façon uniforme est le choix de directions radiales explorées. Un choix possible est de prendre les extrémités des rayons sur la surface de la sphère répartis sur des spirales comme indiqué sur la Figure 22. Le remplissage du volume se fait par le gradient de lecture. On aboutit alors à une surface à peu près uniformément discrétisée en coordonnées sphériques.

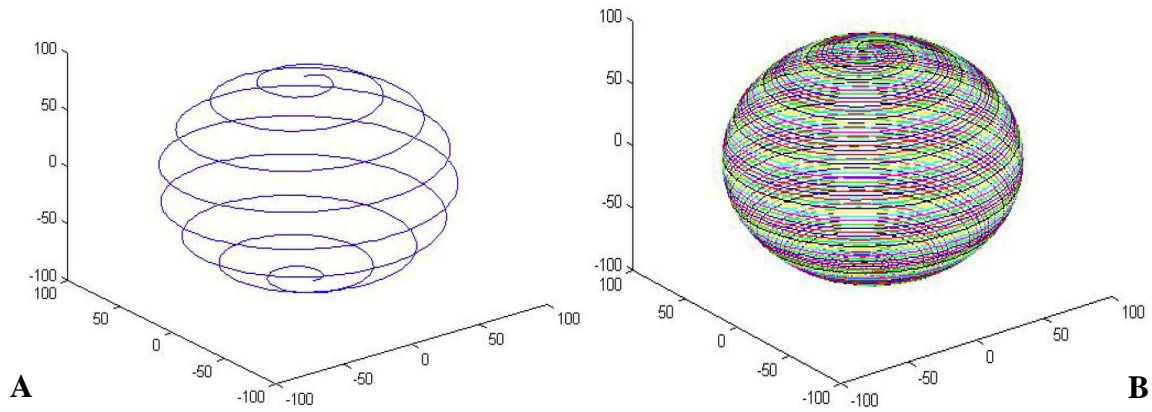


Figure 22 : Trajectoire spirale extérieure, représentation d'une seule spirale (A) et de toutes les spirales (B) dans le cas de 3270 points par spirale et 10 spirales

II.5.3. Effet de la durée de l'impulsion RF sur le signal

Dans le cas où la durée de l'impulsion RF est plus longue que le temps T_2 du tissu examiné, l'effet de la relaxation transversale n'est pas négligeable. Le signal RMN récolté est donc dégradé et l'équation de Ernst ne décrit pas fidèlement l'état stationnaire. Ce phénomène est observé dans les tissus avec T_2 très court comme l'os cortical. Dans une étude de Springer *et al.* (68), les auteurs ont proposé une dérivation analytique de l'équation de Ernst et montré sa validité par simulations numériques des équations de Bloch (Algorithme de Runge-Kutta). Des mesures de la relaxation longitudinale par VFA (« Variable Flip Angle ») ont été réalisées sur un échantillon de polymère solide ($T_2^* < 0,5$ ms, $T_1 > 100$ ms) à 3 T. Cette méthode consiste à déduire T_1 de la variation du signal avec l'angle de bascule pour un TR fixé. L'équation modifiée de Ernst a permis d'évaluer le temps de relaxation longitudinale T_1 indépendamment de la durée de l'impulsion RF. Cependant, l'équation modifiée n'est valide que dans le cas où une impulsion RF rectangulaire est utilisée (le cas des acquisitions UTE 3D) et quand T_1 du tissu examiné est plus long que la durée de l'impulsion RF.

Dans le cas des acquisitions UTE 2D où souvent une forme asymétrique de l'impulsion RF est utilisée, Carl *et al.* (69) ont optimisé l'angle de Ernst qu'il faut appliquer pour avoir un signal maximal. La méthode proposée consiste à garder la durée de l'impulsion RF stable et à moduler plutôt son amplitude. Des expériences UTE 2D ont été menées sur des échantillons d'eau dopée au Gadolinium et au $MnCl_2$ et sur un sujet sain (tibia). Dans cette étude, le signal maximal est toujours obtenu à un angle de bascule plus grand que celui « prédit » par l'équation de Ernst classique.

II.6. Transfert d'aimantation

II.6.1. Définition

Le transfert d'aimantation ou « Magnetization Transfer » en anglais (MT) est un phénomène qui a lieu dans un tissu où deux populations de protons n'ayant pas les mêmes temps de relaxation se trouvent

proches dans l'espace. Il en résulte soit un transfert d'aimantation entre les spins soit un échange chimique entre les atomes (70). La modélisation mathématique de ces deux phénomènes est identique. Souvent on distingue les protons caractérisés par des temps de relaxation longitudinale et transversale longs ($T_1 \sim s$, $T_2 \sim 100$ ms) et les protons caractérisés par des temps de relaxation courts ($T_2 \sim 1-50$ μs , $T_1 \sim 10-100$ ms) (Fig. 23). Dans le domaine spectral, la raie de résonance des protons de T_2 long est plutôt étroite (10-100 Hz) alors que la raie de résonance des protons de T_2 court est plus large (1-100 kHz) (Fig. 22). Les protons de T_2 court subissent un décalage de fréquence dû à leur environnement chimique, et donc les deux populations de protons ne résonnent pas à la même fréquence.

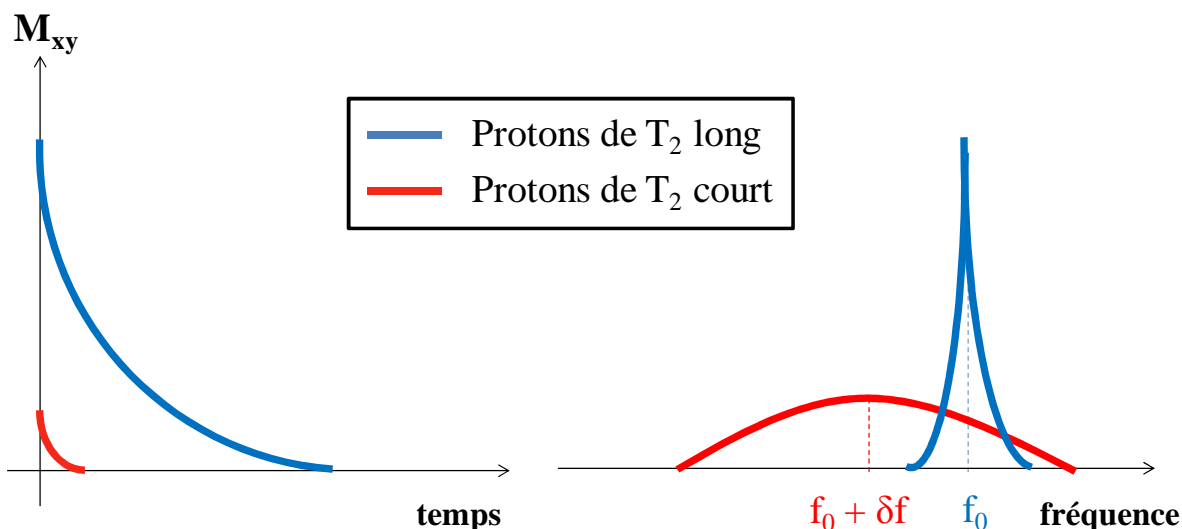


Figure 23 : Décroissance du signal des protons de T_2 long (lente) et des protons de T_2 court (rapide) en fonction du temps (à gauche). Le spectre de résonance correspondant des protons de T_2 long (raie de résonance étroite) et à T_2 court (raie de résonance large).

On ne peut pas détecter directement le signal des protons de T_2 court car leur durée de vie est trop courte. Par contre dans le cas où les deux populations de protons sont adjacentes (à l'échelle moléculaire), on peut utiliser une méthode qui modifie l'aimantation des protons de T_2 court indépendamment de l'aimantation des protons de T_2 long. Il en résulte une différence sur le signal des protons de T_2 long, ce qui permet la quantification des protons de T_2 court.

Le principe du MT est donc de perturber l'état de l'aimantation longitudinale d'une population de protons, et de suivre l'évolution de l'aimantation longitudinale de l'autre population de protons. En effet, ces deux populations de protons sont en échange, donc l'aimantation longitudinale provenant d'une population voit son évolution dépendante de l'état perturbé de l'aimantation de l'autre population.

II.6.2. Les équations de Bloch-McConnell

Les équations de Bloch caractérisent l'évolution temporelle de l'aimantation dans un modèle à une population. Dans un modèle à deux populations de protons en échange, on utilise les équations différentielles couplées suivantes proposées par McConnell (71) :

$$\frac{\partial M_z^a(t)}{\partial t} = R_1^a [M_0^a - M_z^a(t)] - R M_0^b M_z^a(t) + R M_0^a M_z^b(t) \quad [28]$$

$$\frac{\partial M_z^b(t)}{\partial t} = R_1^b [M_0^b - M_z^b(t)] - R M_0^a M_z^b(t) + R M_0^b M_z^a(t) \quad [29]$$

Avec R_1^a l'inverse du temps de relaxation longitudinale des protons de T₂ long en l'absence de relaxation croisée et R_1^b l'inverse du temps de relaxation longitudinale des protons de T₂ court en l'absence de relaxation croisée.

Ces équations décrivent la dynamique des aimantations longitudinales qui sont transférées entre les deux populations en l'absence d'impulsion RF et dans le cas où aucun couplage entre les aimantations longitudinales et transversales n'a lieu.

Müller *et al.* (72) ont proposé une solution à l'équation de Bloch-McConnell avec une approche matricielle plus fine en intégrant le couplage entre les aimantations longitudinales et transversales en présence d'impulsions RF.

Dans le cas d'un système à deux populations en échange, l'équation de Bloch-McConnell se généralise :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \mathbf{L}\mathbf{M} \quad [30]$$

Avec $\mathbf{M} = (M_x^a \ M_y^a \ M_z^a \ M_x^b \ M_y^b \ M_z^b \ 1/2)^T$ le vecteur d'aimantation qui comporte l'aimantation des protons de T₂ long (M_x^a , M_y^a and M_z^a) et l'aimantation des protons de T₂ court (M_x^b , M_y^b and M_z^b). \mathbf{L} est une matrice 7x7 qui décrit l'effet d'un intervalle de temps (intensité B₁ constante) sur l'aimantation :

$$\mathbf{L} = \begin{pmatrix} -R_2^a & \delta\omega & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\delta\omega & -R_2^a & \omega_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\omega_1 & -R_1^a - R M_0^b & 0 & 0 & R M_0^a & 2R_1^a M_0^a \\ 0 & 0 & 0 & -R_2^b & \delta\omega & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\delta\omega & -R_2^b & \omega_1 & 0 \\ 0 & 0 & R M_0^b & 0 & -\omega_1 & -R_1^b - R M_0^a & 2R_1^b M_0^b \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$R_1^a = 1/T_1^a$, $R_2^a = 1/T_2^a$, $R_1^b = 1/T_1^b$, $R_2^b = 1/T_2^b$ sont les taux de relaxation longitudinale et transversale des protons de T₂ long et des protons de T₂ court, $\omega_1 = 2\pi f_1$ où f_1 est la fréquence du champ RF, $\delta\omega = 2\pi df$, où df est l'écart de fréquence RF à la fréquence de Larmor, R est le taux d'échange entre les aimantations longitudinales des deux populations, M_0^a et M_0^b sont respectivement les fractions des protons de T₂ long et des protons de T₂ court. On a normalisé le signal et $M_0^a = 1 - M_0^b$.

On sait que les équations de Bloch sont bien adaptées pour modéliser des comportements de relaxation exponentielle (correspondant à une raie d'absorption de type Lorentzienne pour les protons de T₂ court). Il n'est donc pas évident de simuler ces équations avec une forme de raie différente d'une Lorentzienne. Müller *et al.* ont résolu ce problème en intégrant la forme du spectre d'absorption de la raie spectrale caractéristique des protons de T₂ court dans la matrice \mathbf{L} avec un terme additionnel R_{RF}^b de relaxation de M_z^b , non nul uniquement en présence d'impulsion RF.

Si la forme de raie est Lorentzienne, on a :

$$R_{RF}^b = \frac{(2\pi f_1)^2 T_2^b}{1 + (2\pi df T_2^b)^2} \quad [31]$$

Alors que pour une raie Gaussienne, on a :

$$R_{RF}^b = (2\pi f_1)^2 \sqrt{\frac{\pi}{2}} T_2^b e^{-\frac{(2\pi \text{af} T_2^b)^2}{2}} \quad [32]$$

En supposant une forme non-Lorentzienne et une durée de l'impulsion RF (pulse width « pw ») comparable ou plus longue que T_2^b , l'aimantation transversale des protons de T_2 court est négligée et on ignore les termes M_x^b et M_y^b de la matrice. \mathbf{M} devient un vecteur à cinq composantes et \mathbf{L} une matrice 5x5 :

$$\mathbf{L} = \begin{pmatrix} -R_2^a & \delta\omega & 0 & 0 & 0 \\ -\delta\omega & -R_2^a & \omega_1 & 0 & 0 \\ 0 & -\omega_1 & -R_1^a - RM_0^b & R M_0^a & 2R_1^a M_0^a \\ 0 & 0 & RM_0^b & -R_1^b - RM_0^a - R_{RF}^b & 2R_1^b M_0^b \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Après une série d'impulsions RF identiques, l'aimantation atteint un état stationnaire. L'aimantation \mathbf{M}_n juste après la $n^{\text{ième}}$ impulsion peut être déduite à partir de l'aimantation $\mathbf{M}_{(n-1)}$:

$$\mathbf{M}_n = \exp(\tau \mathbf{L}) \times \exp((\text{TR}-\tau) \mathbf{L}_{\text{relax}}) \times \mathbf{M}_{(n-1)} = \mathcal{M} \times \mathbf{M}_{(n-1)} \quad [33]$$

Avec τ la durée de l'impulsion RF, TR le temps de répétition et $\mathbf{L}_{\text{relax}}$ est la même matrice que \mathbf{L} avec $R_{RF}^b = 0$, $\omega_1 = 0$ et $\delta\omega = 0$. exp est l'exponentielle de la matrice.

Comme la dernière ligne de \mathcal{M} contient des zéros à part le dernier terme diagonal qui est égal à 1, elle a une valeur propre égale à 1. Le vecteur propre correspondant à cette valeur propre décrit l'état stationnaire (73). L'avantage de cette modélisation est qu'elle est utilisable même si l'état stationnaire n'est pas atteint.

II.6.3. Approche historique par inversion-récupération

Edzes et Samulski (74) ont utilisé la solution des équations de Bloch-McConnell pour décrire la cinétique de retour à l'équilibre de l'aimantation des protons de T_2 long $M_Z^a(t)$ vers sa valeur d'équilibre M_0^a selon :

$$M_Z^a(t) = M_0^a (1 + 2C^+ e^{-R^+ t} + 2C^- e^{-R^- t}) \quad [34]$$

Les paramètres d'échange sont les taux R^\pm ainsi que les proportions C^\pm :

$$R_\pm = \frac{1}{2} \left(RM_0^b + R_1^a + RM_0^a + R_1^b \pm \sqrt{(RM_0^b + R_1^a - RM_0^a - R_1^b)^2 + 4R^2 M_0^b M_0^a} \right) \quad [35]$$

$$C_\pm = \pm \delta m_a \left(\frac{R_1^a - R^\mp}{R^+ - R^-} \right) \pm \frac{RM_0^b}{(R^+ - R^-)} (\delta m_a - \delta m_b) \quad [36]$$

Avec $\delta m_a = \frac{M_Z^a(0) - M_0^a}{2 * M_0^a}$ et $\delta m_b = \frac{M_Z^b(t) - M_0^b}{2 * M_0^b}$

Cette solution a été validée sur des gels de collagène hydraté et des échantillons de muscle par la séquence de mesure de relaxation longitudinale d'inversion (impulsion RF 180°) - récupération (mesure par une impulsion RF 90°) pour laquelle la durée pw de l'impulsion 180° était modifiée (74). Dans le cas où $T_2^b < \text{pw}$, l'impulsion RF de 180° inverse l'aimantation longitudinale des protons de T_2 long mais

n'inverse que partiellement celle des protons de T_2 court créant ainsi un déséquilibre entre les deux populations.

Un échange alors a lieu entre les deux aimantations et la cinétique de retour à l'équilibre des protons de T_2 long est modifiée selon pw.

II.6.4. Saturation par impulsion hors-résonance

Henkelman *et al.* (75) ont utilisé une solution analytique (Fig. 24) des équations de Bloch-McConnell pour décrire le transfert d'aimantation dans une expérience de saturation par impulsion hors-résonance. La séquence consiste à envoyer une longue impulsion RF (d'une durée de quelques secondes) pour différents écarts à la fréquence de résonance de l'eau (Δf), et pour plusieurs intensités de B_1 , puis à relever l'aimantation longitudinale des protons de T_2 long M_z^a (mesure de saturation). Ensuite, une mesure de référence de M_0^a , l'aimantation longitudinale des protons de T_2 long à l'équilibre, est réalisée. Henkelman *et al.* ont intégré l'effet de l'excitation RF dans les équations de Bloch-McConnell. Si une impulsion RF assez longue est appliquée, on atteint un état stationnaire. On peut déduire le rapport $\frac{M_z^a}{M_0^a}$ de la condition de stationnarité ($\frac{dM}{dt} = 0$) et montrer que :

$$\frac{M_z^a}{M_0^a} = \frac{P_1 + R_{RF}^b}{P_1 + P_2 P_3 \left(\frac{\Delta f}{\Delta f_0}\right)^2 + \left(1 + P_2 \left(\frac{\Delta f}{\Delta f_0}\right)^2 + P_4\right) R_{RF}^b} \quad [38]$$

Avec $P_1 = R + R_1^b + R_1^b R M_0^b / R_1^a$, $P_2 = T_1^a / T_2^a$, $P_3 = R + R_1^b$, $P_4 = R M_0^b / R_1^a$.

Six paramètres T_1^a , T_2^a , T_1^b , T_2^b , M_0^b , R sont donc caractéristiques des deux populations et de leur échange, et ils permettent de modéliser le rapport $\frac{M_z^a}{M_0^a}$.

Le modèle proposé par Henkelman n'est dérivable que si un état stationnaire est atteint.

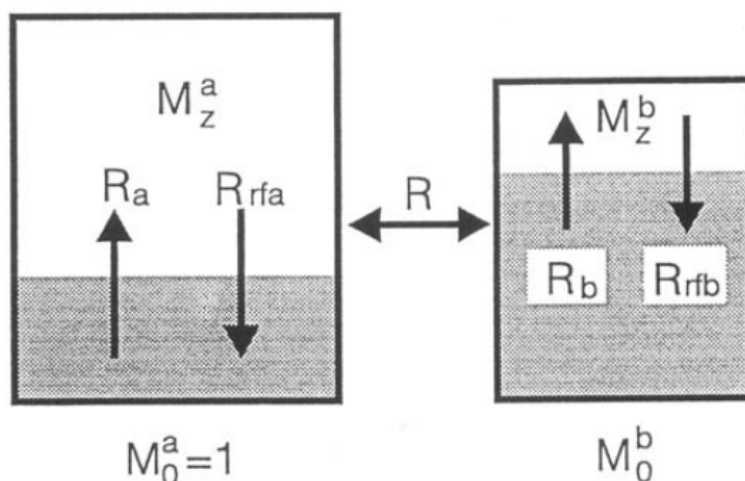


Figure 24 : Modèle de transfert d'aimantation à deux populations de protons (75). L'aire grise correspond à la fraction de l'aimantation saturée (aimantation longitudinale nulle).

II.6.5. Saturation par répétition de binomiales

La méthode permettant de saturer les protons avec un T_2 particulier, appelé T_{2sel} sans trop perturber l'aimantation des protons de T_2 long consiste à appliquer une série d'impulsions RF, dont l'angle total est nul. On parle d'impulsion binomiale de $n^{\text{ème}}$ ordre. Une optimisation de ce motif (durée, délai, l'angle α) a été proposée par Pachot-Clouard *et al.* (76). Pour les impulsions d'ordre 3, les paramètres optimisés pour saturer l'aimantation de protons avec un temps de relaxation transversale T_{2sel} donné sont indiqués dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Paramètres d'une excitation binomiale d'ordre 3 optimisés pour saturer les protons de temps de relaxation transversale T_{2sel} , d'après Pachot-Clouard *et al.* (76).

Ordre Impulsion	T_{int}/T_{2sel}	T/T_{2sel}	$\gamma B_1 T_{2sel}$	$\alpha = \gamma T B_1$
3	1,1	0,9	0,84	43,3°

La Figure 25 présente une impulsion binomiale d'ordre 3, l'ordre le plus bas permettant de réaliser la perturbation souhaitée avec une sensibilité moindre aux défauts d'inhomogénéité de B_0 et aux défauts instrumentaux.

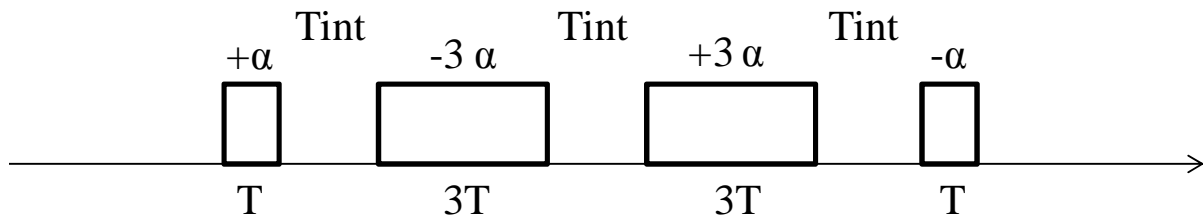


Figure 25 : Impulsion binomiale de 3^{ème} ordre permettant de saturer l'aimantation des protons de T_2 court. Les paramètres T , T_{int} et B_1 sont optimisés pour une valeur de T_2 précise, appelée T_{2sel} .

II.7. Etudes RMN pour caractériser l'eau dans l'os cortical

Le tendon est composé du même type de collagène (type I) que celui de l'os cortical, on attend à ce qu'une distribution de l'eau dans ce tissu soit plus ou moins identique à celle dans l'os cortical.

A partir de mesures de relaxation longitudinale et de titrage d'échantillons de tendon, trois types d'eau ont été décrits (77). Pour une concentration d'eau inférieure à 0,0658 g/g de collagène, cette eau structurale assure la liaison de trois acides aminés. Pour une concentration entre 0,0658 et 0,264 g/g de collagène, trois molécules d'eau se trouvent liées à une unité tripeptidique. Pour une concentration entre 0,264 g/g et 1,584 g/g de collagène, l'eau se trouve à la surface de la molécule de collagène. Un quatrième type d'eau est l'eau libre qui ne peut être mise en évidence qu'après séchage. Les deux valeurs seuil décrites dans cette étude RMN sont très comparables à celles tirées de l'étude mécanique (27) (Chapitre I, section I.4.3).

En ce qui concerne l'os, Nyman *et al.* (29) ont utilisé la transformée inverse de Laplace des courbes de relaxation pour décrire le signal de précession libre comme une somme de composantes avec différents temps de relaxation T_2 . Les expériences ont été réalisées sur 18 échantillons de fémurs humains. Le temps T_2 rapide a été associé aux protons de la phase minérale, le temps T_2 intermédiaire est associé à l'eau liée à la matrice de collagène et le temps T_2 lent à l'eau libre dans les pores. La porosité est directement liée à l'eau libre et inversement corrélée à l'eau liée au collagène. Certains auteurs (28) (26) ont évalué la relaxation transversale par une séquence multi-écho de spin (CPMG). Ces études ont utilisé la transformée inverse de Laplace des courbes de relaxation pour décrire le signal de précession libre comme une somme de composantes avec différents temps de relaxation T_2 en attribuant les composantes du temps T_2 long (> 1 ms) à l'eau libre dans les pores et les composantes du temps T_2 moyen (≈ 400 μ s) à l'eau liée au collagène. L'inconvénient de cette méthode d'analyse des données est que l'ajustement donne plusieurs distributions avec la même erreur quadratique moyenne.

Techawiboonwong *et al.* (78) ont utilisé la technique d'immersion dans le deutérium (D_2O) (79) pour caractériser l'eau dans l'os cortical. Le deutérium n'a pas la même fréquence de résonance que celle du proton et donc il n'est pas détectable par spectroscopie du proton. La concentration d'eau volumique dans quatre échantillons de tibia humain (âge entre 57 et 79 ans) déduite à partir des séquences d'écho de spin est entre 36,6% et 38,6% (moyenne = 37,5%).

Après immersion des échantillons dans le deutérium, le signal RMN des protons échangés par des deutérons disparaît. Selon Horch *et al.* (26) et Ong *et al.* (80), le signal qui reste est celui des protons du collagène dans les terminaisons méthylène qui n'échangent pas avec le deutéron. Il n'y a pas non plus d'échange entre les protons des lipides et deutéron en raison de l'hydrophobicité des lipides.

Le signal RMN dans l'os cortical ne provient pas seulement des protons de l'eau mais il provient aussi des protons des lipides, des protéines, etc. Selon Horch *et al.* (26) seuls les protons de l'eau liée au collagène et les protons de l'eau libre échangent avec le D_2O .

II.8. Applications de l'UTE dans l'os cortical

La séquence UTE a été utilisée par plusieurs équipes pour caractériser le signal du proton dans l'os cortical. Dans la prochaine section, une synthèse bibliographique des applications UTE *in vitro* et *in vivo* sera présentée.

II.8.1. Imagerie qualitative

Le signal des tissus ayant un temps T_2 long qui entourent l'os cortical (graisse par exemple) peut influencer l'analyse des données. D'où l'intérêt de supprimer ce signal pour ne récupérer que le signal de l'os cortical. Plusieurs méthodes ont été proposées dans la littérature pour ce faire. Une façon de supprimer le signal des tissus à T_2 long consiste à faire deux acquisitions, une en utilisant un temps TE court et l'autre avec un temps TE long et de soustraire le signal du deuxième écho de celui du premier

écho (81). La soustraction des deux images permet de rehausser le contraste des tissus à T_2 court. L'inconvénient de cette technique est que le deuxième écho peut introduire des artefacts de susceptibilité dans l'image, de plus, cette technique est sensible aux mouvements du patient.

Les impulsions de préparation avant une acquisition UTE ont apporté d'autres types de contraste sur les images. La pondération T_1 des images est obtenue par saturation-récupération. Du *et al.* (82) ont implémenté une séquence UTE 2D sur un scanner 3 T pour examiner des os cadavériques et des sujets sains. Une impulsion adiabatique d'inversion a été insérée dans le diagramme de la séquence UTE classique juste avant une impulsion rectangulaire de mesure (durée = 256 μ s). Les données de décroissance longitudinale et transversale ont été ajustées à une loi monoexponentielle. L'aimantation des tissus de T_2 long est saturée et la récupération rapide des tissus de T_1 court permet une pondération en T_1 . L'inconvénient de cette méthode est que le temps T_1 de la graisse et de l'eau n'est pas le même (délai d'inversion pas toujours évident à trouver) et que la largeur spectrale de l'impulsion adiabatique est large, ce qui cause une atténuation du signal à T_2 court.

Pour remédier à cela, une autre méthode modifiée (83) (84) a été implémentée avec deux impulsions adiabatiques ayant une largeur spectrale plus étroite. La première impulsion sert à inverser le signal de la graisse et la deuxième impulsion sert à inverser le signal de l'eau. Le choix des délais d'inversion après les deux impulsions adiabatiques est trivial. En effet, pendant la première impulsion adiabatique, l'aimantation des tissus de T_2 court est partiellement inversée. Après un délai d'inversion, l'aimantation des tissus de T_2 long est saturée et donc seul le signal des composantes de T_2 court est récupéré par UTE. Une troisième méthode pour obtenir un contraste à partir des composantes de T_2 court dans l'os cortical consiste à appliquer une impulsion RF hors-résonance (85). Les composantes de T_2 court ont une raie spectrale assez large et donc appliquer une impulsion RF hors-résonance (décalée de 1 à 2 kHz du pic de la raie des composantes de T_2 long) permet de saturer le signal des composantes de T_2 court. La soustraction des deux images avec et sans impulsion hors-résonance permet de récupérer le signal des composantes de T_2 court (Fig. 26) à condition qu'il n'y ait pas d'effet de MT entre les signaux de T_2 court et de T_2 long.

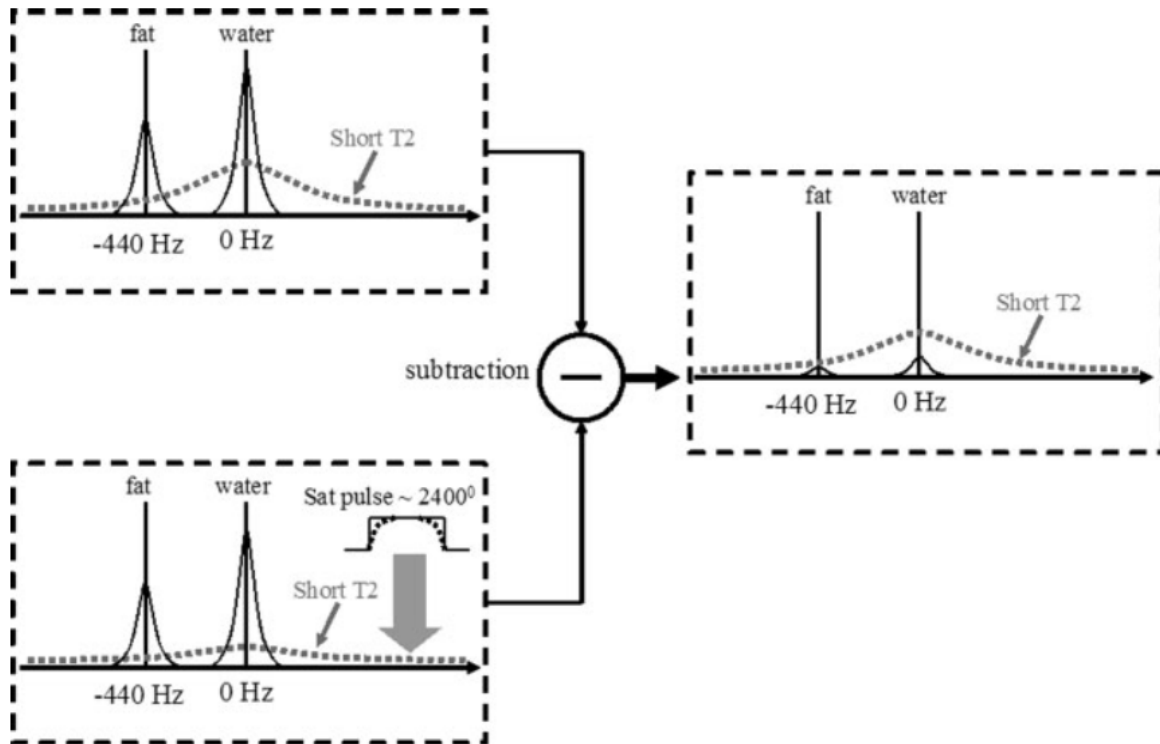


Figure 26 : Spectres des protons de l'eau, de la graisse et des composantes de T₂ court avant et après application d'une impulsion hors-résonance. La soustraction de deux images (avec et sans impulsion hors-résonance) permet de récupérer le signal des composantes de T₂ court (85).

Enfin, les informations sur la phase peuvent être utilisées pour rehausser le contraste des composantes de T₂ court. L'évolution de la phase pendant l'impulsion RF et le gradient de lecture est utilisée pour générer un nouveau contraste différent de celui obtenu à partir des images d'amplitude (86) (87).

II.8.2. Imagerie quantitative

II.8.2.1. Mesure de la relaxation longitudinale

Le temps de relaxation longitudinale T₁ dépend de l'environnement macromoléculaire des tissus. Une quantification rapide de T₁ dans l'os cortical est possible en utilisant la séquence UTE 2D avec saturation-récupération (82) (86). Reichert *et al.* (88) ont trouvé des valeurs de T₁ dans le tibia des sujets sains entre 140 et 260 ms à 1.5 T. D'après Techawiboonwong *et al.* (78), les valeurs de T₁ à 3 T étaient égales à 248 ± 12 ms pour des échantillons d'os cortical bovin et 398 ± 7 ms pour des échantillons d'os cortical humain. La méthode VFA associée à une acquisition UTE 3D (89) a été aussi utilisée pour évaluer T₁ dans l'os cortical. La valeur de T₁ était égale à 80 ± 25 ms à 3 T.

Une divergence entre les valeurs de T₁ citées dans la littérature est notée. Le temps T₁ obtenu semble dépendant des paramètres d'imagerie et de la séquence utilisée. Une origine possible des variations observées, outre les différences d'échantillons et l'intensité du champ magnétique B₀, pourrait être les

effets de MT entre les protons de l'eau liée au collagène et les protons des terminaisons méthylène dans le collagène.

II.8.2.2. Mesure de la relaxation transversale

La quantification de T_2 est faisable en acquérant plusieurs images à TR fixe et à TE variable. T_2 est déduit des données analysées avec une loi monoexponentielle décroissante ou avec une loi multiexponentielle décroissante. En adoptant une analyse avec une loi multiexponentielle, plusieurs considérations doivent être prises en compte à savoir : le rapport signal sur bruit, le nombre et l'espacement (temporel) entre les différents échos, etc.

Une étude par Du *et al.* (90) a permis de détecter deux composantes de T_2^* court et de T_2^* long dans l'os cortical bovin *ex vivo*. Le temps T_2^* court était égal à $0,29 \pm 0,02$ ms (fraction = 78%) et le temps T_2^* long était égal à $2,93 \pm 0,57$ ms (fraction = 22%).

II.8.2.3. Mesure de porosité

McCalden *et al.* (91) ont observé qu'une augmentation de la porosité (fraction volumique occupée par l'eau) avec l'âge est corrélée à un risque de fracture osseuse. Avec l'arrivée de la séquence UTE, les auteurs ont tenté de proposer une mesure de porosité pour prédire le risque de fracture osseuse.

Pour examiner la qualité de l'os cortical d'une façon non invasive et non irradiante, une méthode de mesure de la concentration d'eau dans les pores (78) a été proposée. La méthode est basée sur la calibration du signal à l'aide d'un échantillon de référence ayant une concentration en protons connue ainsi qu'un temps T_2 similaire à celui de l'os cortical. Les auteurs ont examiné *ex vivo* des échantillons d'os cortical bovin et humain (UTE 2D) et ont mené des expériences *in vivo* UTE 2D et 3D sur cinq femmes préménopausées, cinq autres postménopausées et six patientes souffrant d'ostéodystrophie rénale. La quantité d'eau était égale à 17%, 28% et 41% chez la première, deuxième et troisième catégorie respectivement. Cette étude a montré que la quantité d'eau détectée par UTE augmente après la ménopause et chez les patientes souffrant d'ostéodystrophie rénale. L'ostéodystrophie rénale est une complication courante de l'insuffisance rénale, qui non traitée peut provoquer des douleurs osseuses en particulier au niveau du dos, des hanches, des jambes et des genoux. Les os atteints sont plus sensibles aux fractures. Son traitement précoce permet de limiter les douleurs et fractures (92).

Une autre équipe a utilisé une séquence UTE 2D pour caractériser le signal des composantes de T_2 long et T_2 court dans des échantillons d'os cortical humain (93). Ces mesures ont été corrélées à des tests biomécaniques et des mesures par microtomographie. Une faible corrélation a été observée entre les mesures de porosité des échantillons par microtomographie et les temps T_2 long et court. Aucune corrélation n'a pu être établie entre les tests mécaniques et les temps T_2 long et court obtenus à partir de l'analyse biexponentielle des données UTE.

Seifert *et al.* (94) ont examiné des échantillons de tibia humains à 9,4 T par une séquence ZTE et SIR-ZTE (Single-adiabatic Inversion Recovery) dans le but de mesurer respectivement la concentration de

l'eau libre et de l'eau liée au collagène. La technique SIR-ZTE permet d'inverser le signal des protons de T_2 long et de saturer celui des protons de T_2 court. En choisissant un temps d'inversion optimal, seul le signal des protons de T_2 court apparaît sur les images. Des mesures gravimétriques (séchage et crémation) et par microtomographie (résolution spatiale = 18,5 μm) ont aussi été réalisées pour les confronter aux résultats IRM. La concentration totale (sans inversion) en protons obtenue (33 Mol/L) est plus élevée que celle indiquée par d'autres auteurs, ce qui est attribué à la méthode ZTE. De même, la concentration en protons de l'eau liée semble surestimée dans Seifert *et al.* par cette technique. Les proportions relatives et les valeurs de T_2 de deux populations (eau libre et eau liée au collagène) sont relativement comparables à celles indiquées dans l'étude de Du *et al.* : 77% ($T_2 = 540 \mu\text{s}$) et 23% ($T_2 > 17 \text{ ms}$) avec toutefois des valeurs de T_2 plus élevées et largement distribuées pour l'eau libre. Les auteurs ont noté une corrélation entre la concentration ^1H de l'eau liée au collagène et la densité minérale osseuse suggérant ainsi une nouvelle mesure complémentaire à l'absorptiométrie biphotonique à rayons X.

II.8.3. Etudes spectroscopiques

Une étude spectroscopique à 4.7 T ($\text{TE} < 20 \mu\text{s}$) de Horch *et al.* (26) a permis de caractériser différentes populations de proton dans l'os cortical humain. Deux de ces populations sont en échange à savoir les protons du collagène dans les terminaisons méthylène ($T_2 = 57 \pm 4 \mu\text{s}$) et les protons de l'eau liée au collagène ($T_2 = 416 \pm 35 \mu\text{s}$). Cette mesure spectroscopique n'est pas utilisable *in vivo* à cause des limitations du TE et de la bande passante accessibles sur les machines cliniques.

Ong *et al.* (80) ont proposé une technique spectroscopique ^1H et ^2H par une séquence de filtrage double quanta (IP-DQF) pour distinguer et quantifier l'eau liée au collagène et l'eau libre dans les pores de l'os cortical.

La technique IP-DQF permet d'isoler les signaux des protons provenant de molécules d'eau « orientées » en utilisant le couplage dipolaire et d'éliminer tous les autres signaux par cyclage de phase. L'expérience est répétée en implémentant à chaque fois une phase RF différente pour soustraire les signaux non souhaités. Dans le cas de cette étude, le but était d'isoler le signal des molécules ayant une orientation relativement rigide (eau liée à la structure du collagène) et de supprimer le signal des molécules de l'eau libre.

Des échantillons d'os cortical de moutons et humains ont été examinés par IP-DQF avant et après leur immersion dans le D_2O et par microtomographie (résolution spatiale = 16 μm). On peut quantifier la fraction de l'eau liée au collagène par ^2H IR sur le deutérium, en effet T_1 pour le doublet large attribué à l'eau liée au collagène est nettement plus court que T_1 de la raie fine (D_2O) attribué à l'eau mobile. Les signaux ^1H IP-DQF ne changent pas après immersion dans le D_2O et ils ont été attribués aux protons du collagène dans les terminaisons méthylène. La porosité déduite des mesures spectroscopiques est corrélée à celle déduite par microtomographie. Les résultats montrent que 60 à 80% de l'eau dans l'os cortical est liée au collagène.

II.9. Défis de la séquence UTE

Malgré le large spectre des applications UTE dans les tissus ayant un T_2 court, cette technique a encore des défis à surmonter que nous classerons en quatre catégories : les limitations technologiques (hardware), la disponibilité de la séquence en clinique, le nombre réduit d'études de validation *in vivo* et l'origine du signal récupéré par UTE.

Pour atteindre des temps d'échos très courts, il est important de commuter rapidement les gradients. La forme des gradients n'est pas toujours celle demandée par l'utilisateur, cela est dû à l'ensemble des non-linéarités dans la réalisation des gradients (fonction non linéaire de réponse de l'alimentation de gradient, adaptation d'impédance entre l'alimentation et le bobinage de gradients, courants de Foucault, etc.). Pour réduire les effets des courants de Foucault, il est conseillé de positionner l'objet au centre de l'aimant et de privilégier les acquisitions UTE 3D. De plus, pour récupérer le signal des tissus à T_2 court, des impulsions RF avec une courte durée sont implémentées. Cette opération nécessite un SAR élevé limitant ainsi les applications de l'UTE *in vivo*. Enfin, il existe très peu d'études de reproductibilité et de validation dans la littérature pour des restrictions budgétaires.

Le signal proton dans l'os cortical provient de plusieurs populations (collagène, lipides, eau dans les pores, etc). Chaque population diffère par ses temps de relaxation caractéristiques. En choisissant les paramètres optimaux de la séquence, il est possible de récupérer le signal de la population cible. Sachant que les protons du collagène ont un temps T_2 très court, il est impossible de détecter le signal du collagène par UTE. Il reste donc du signal détectable par UTE provenant de l'eau libre dans les pores et de l'eau liée au collagène. Selon les auteurs, 60% à 80% du signal ^1H proviendrait de l'eau liée au collagène. Les analyses de différents auteurs sont divergentes sur leurs temps caractéristiques. Ainsi selon Horch *et al.* (26) ces deux signaux ont des temps de relaxation transversale comparables et seraient dans les proportions 70% et 30%. Par contre, selon Du *et al.* (90), deux gammes de T_2 sont visibles *in vitro* et leurs proportions relatives sont de 78% ($T_2 = 0,29$ ms) et 22% ($T_2 = 2,93$ ms). Enfin, Seifert *et al.* (94) ont trouvé que les temps caractéristiques des deux populations sont plus longs (540 μs et 17 ms). Le signal récupéré à TE court provient donc de ces deux populations. Actuellement, il n'y a pas de consensus sur la meilleure méthode permettant leur quantification précise.

Chapitre III : Mesure de porosité dans l'os cortical

III.1. Introduction

La mesure de porosité dans l'os cortical pourrait apporter des informations complémentaires aux mesures par absorptiométrie biphotonique à rayons X qui sont largement utilisées en clinique. La séquence UTE fournit une information sur ce paramètre d'une manière non invasive et non irradiante. La motivation de ce projet vient du travail de Techawiboonwong *et al.* (78) qui ont proposé une méthode de mesure de porosité *in vitro* et *in vivo*. Dans ce chapitre, nous présenterons une collaboration entre notre laboratoire et le laboratoire de Bio-ingénierie et Bio-imagerie Ostéo-Articulaire (B2OA) dont le but était de comparer une mesure de porosité des échantillons de fémurs humains par UTE et par microtomographie par rayonnement synchrotron.

III.2. Motivation

Le risque de fractures osseuses dépend de plusieurs paramètres comme la force de l'impact et la résistance de l'os. La résistance de l'os dépend de sa géométrie et de sa qualité. La technique « gold standard » pour évaluer la qualité de l'os cortical en clinique est DXA. Elle permet de mesurer la densité minérale osseuse. Cependant DXA ne prédit le risque de fracture osseuse que dans 30 à 50% des cas (95). De plus, une faible corrélation entre la densité minérale osseuse et la résistance de l'os a été citée dans la littérature (96). Il est donc important de proposer d'autres paramètres déterminants du risque de fracture osseuse comme la microarchitecture, la porosité ou la qualité de la matrice organique.

En se dégradant, la corticale devient fine et poreuse. Plusieurs études (91) (97) (98) ont observé une corrélation entre la porosité et les propriétés mécaniques de l'os.

L'objectif de l'étude présentée dans ce chapitre était de proposer une mesure de porosité par IRM-UTE qui pourrait être complémentaire aux mesures DXA. Une séquence UTE 2D a été implémentée à 4,7 T dans le but d'examiner 38 échantillons de diaphyses fémorales humaines fournies par Valérie Bousson et Yan Wu du laboratoire B2OA.

III.3. Echantillons

Le protocole de préparation des échantillons a été assuré par Yan Wu et Valérie Bousson du B2OA. Des échantillons de fémurs humains (n = 38) ont été prélevés sur des cadavres âgés entre 47 et 99 ans

(moyenne d'âge : 81 ± 12 ans) (Annexe 1). Les personnes prélevées n'avaient pas de maladies oséo-articulaires connues à leurs décès. Les tissus mous ainsi que la moelle osseuse ont été enlevés avant de conserver les échantillons au congélateur (température -25°C). Chaque échantillon a été découpé en des morceaux de 11 à 16 mm d'épaisseur (épaisseur moyenne = 12 ± 1 mm) au niveau du haut de la diaphyse. Les échantillons ont été maintenus sous vide afin d'éviter que les pores ne se remplissent d'air. Trois jours avant les acquisitions IRM, chaque échantillon a été fixé dans du formol (> 48 heures) et ensuite trempé dans l'eau du robinet pendant 24h. Avant l'examen IRM, les échantillons ont été essuyés et enveloppés dans un film plastique.

III.4. Aimant et antenne

Les expériences ont été effectuées en utilisant l'imageur « petit animal » (Fig. 27) assemblé au laboratoire en 2006 composé de :

- un aimant 4,7 T de diamètre 33 cm,
- un système de gradients et de shims BGA12-BS30 d'un diamètre de 12 cm allant jusqu'à une amplitude de 400 mT/m et piloté par une alimentation de gradients Copley 266.

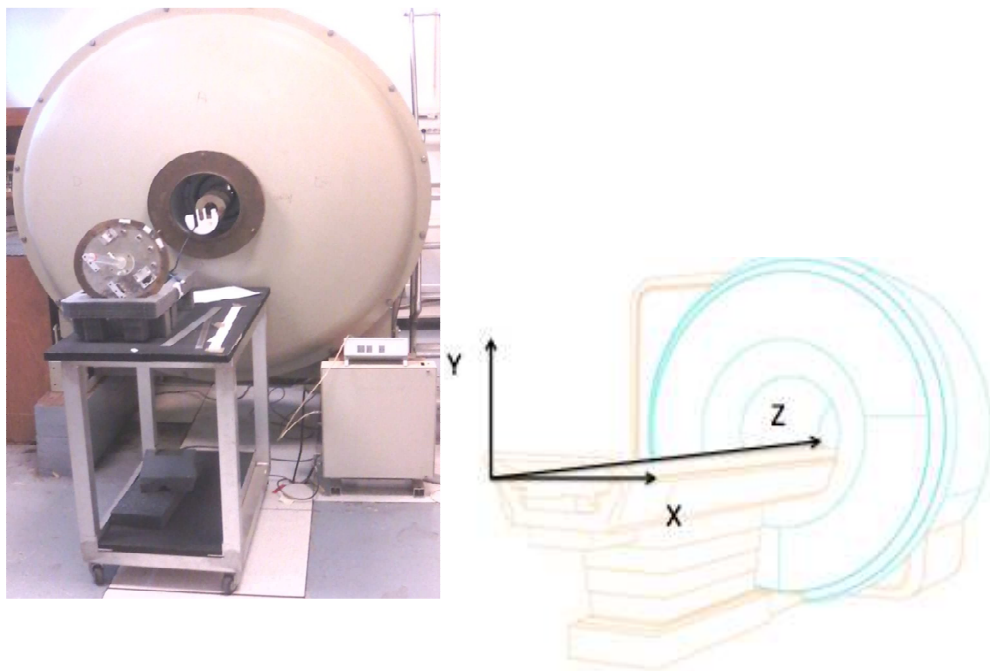


Figure 27 : Aimant 4,7 T assemblé dans notre laboratoire (à gauche) ainsi que l'orientation des gradients (à droite)

Une console Tecmag permet le contrôle d'un séquenceur (Apollo) via le logiciel TNMR. Une antenne de volume (« birdcage ») de 48 mm de diamètre avec un facteur de qualité $Q_c = 180$ (Fig. 28) est utilisée pour examiner les échantillons. Cette antenne permet d'obtenir un champ d'excitation B_1 relativement homogène sur une longueur de l'ordre de 48 mm. L'antenne est utilisée en émission/réception.

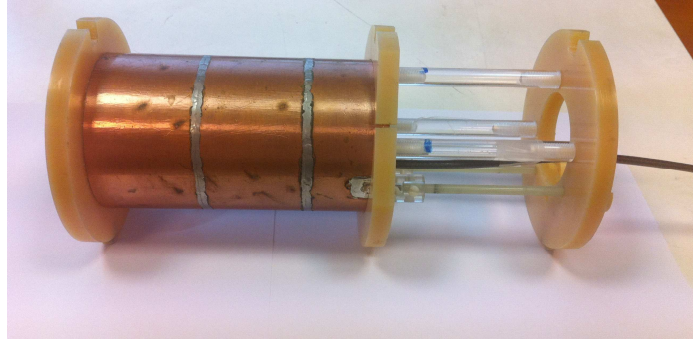


Figure 28 : Photo de l'antenne « birdcage » fabriquée dans le laboratoire et utilisée pour nos expériences ($\varphi = 48$ mm).

III.5. Protocole d'acquisition des données

III.5.1. Calibration de l'angle de bascule

Pour calibrer l'angle de bascule, on utilise une séquence avec une impulsion rectangulaire de durée de $100 \mu\text{s}$ ($TE = 105 \mu\text{s}$, $TR = 10$ s). Le profil d'intensité du signal est récupéré par transformée de Fourier pour des valeurs croissantes de B_1 (pas de $0,5$ dB). Le passage par un premier maximum correspond à un angle de bascule de 90° et par un premier minimum correspond à un angle de 180° .

III.5.2. La séquence UTE / Mesure de la relaxation transversale

La Figure 29 montre le diagramme de la séquence UTE 2D en projection. Une impulsion rectangulaire d'une durée de $100 \mu\text{s}$ est appliquée. Sept acquisitions sont répétées avec sept TE's incrémentés : $51 \mu\text{s}$, $281 \mu\text{s}$, $511 \mu\text{s}$, $741 \mu\text{s}$, $971 \mu\text{s}$, $1,201$ ms et $1,43$ ms. Après les sept échos, des gradients de spoil sont appliqués dans les trois directions pour éliminer l'aimantation transversale résiduelle. Supposant une décroissance monoexponentielle de l'intensité du signal selon :

$$M = M_0 \exp \frac{-TE}{T_2^*} \quad [39]$$

Nous avons ajusté les données sur cette loi pour en déduire le temps de relaxation transversale T_2^* .

Avec M_0 l'aimantation à l'équilibre. Le temps T_2^* a été calculé point par point et une carte T_2^* a été déduite à partir de ces mesures pour chaque échantillon.

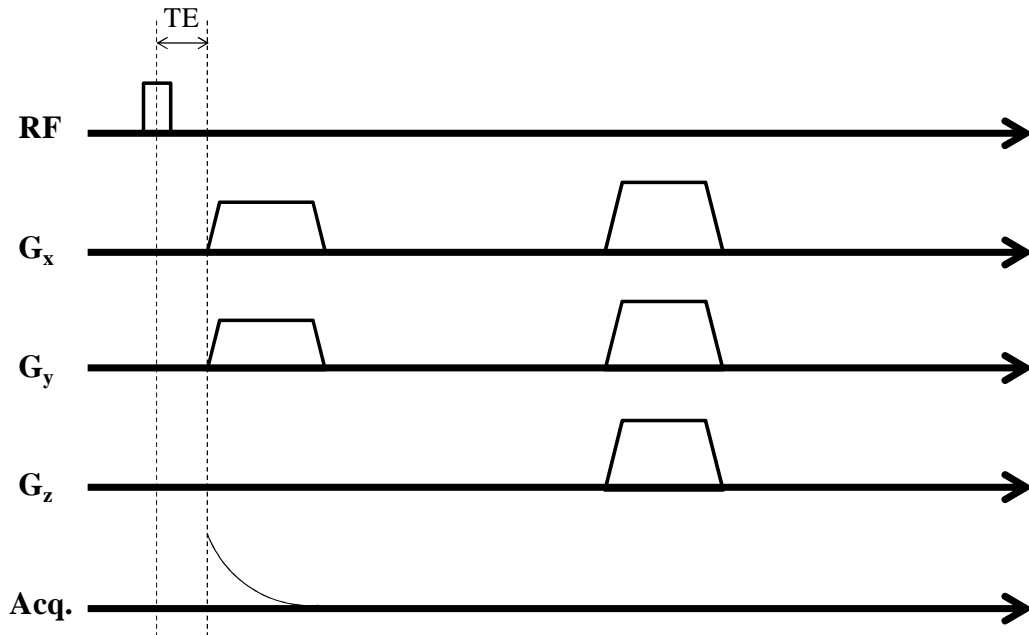


Figure 29 : Diagramme de la séquence UTE 2D utilisée pour examiner les échantillons d'os cortical. Une impulsion RF d'une durée de $100 \mu\text{s}$ est appliquée. L'acquisition est réalisée après sept TEs incrémentés ($51 \mu\text{s}$, $281 \mu\text{s}$, $511 \mu\text{s}$, $741 \mu\text{s}$, $971 \mu\text{s}$, $1,201 \text{ ms}$ et $1,43 \text{ ms}$). Des gradients de spoil sont appliqués sur les trois directions pour supprimer l'aimantation transversale résiduelle. Les paramètres d'imagerie sont les suivants : $\text{TR} = 58 \text{ ms}$, nombre de radiales = 720, $\text{BW}/\text{pixel} = 376 \text{ Hz}$, matrice de reconstruction = 300×300 , $\text{FOV} = 60 \text{ mm}$, $T_{\text{acq}} = 5 \text{ minutes}$.

III.5.3. Algorithme de reconstruction des images UTE

Les images UTE sont reconstruites avec un logiciel Matlab (The Mathworks, Natick, MA). L'algorithme utilisé est le suivant :

La première étape est la lecture d'un fichier .nt (l'extension fournie par TNMR) pour récupérer les données brutes et le header (l'entête des données : TR, fréquence offset, nombre de rayons, BW, $t_{\text{éch}}$, nombre de points d'échantillonnage, gain du récepteur, date, etc.).

Dans notre cas et après traitement, les données brutes sont stockées dans une matrice 3D de taille :

$$\text{nb_pts} \times \text{nb_r} \times \text{nb_echo}$$

Avec nb_pts est le nombre de points par rayon (128), nb_r est le nombre de rayons (720) et nb_echos le nombre d'échos (7).

La deuxième étape est le calcul de la trajectoire de $k_r(t)$ pour un profil temporel du gradient de lecture à partir d'une mesure RMN indépendante sur fantôme (99). La mesure consiste à suivre la phase du signal d'une coupe fine excentrée en x_0 ; en présence d'une impulsion de lecture G_{lect} :

$$\varphi(t, x_0) = \int_0^t \gamma G_{\text{lect}}(t') x_0 dt' \quad [40]$$

Cette phase est donc directement proportionnelle à $k_r(t)$ pendant l'exécution du profil de G_{lect} (rampe puis plateau) et nous permet de déterminer la trajectoire dans le k -space pendant l'impulsion de lecture.

Comme la réponse du gradient n'est pas instantanée, il y a un retard entre le début de fenêtre de mesure et le gradient de lecture. Ce décalage est exprimé en nombre de points d'échantillonnage (valeur utilisée 4,5). Le décalage qui est donc un paramètre ajustable de la reconstruction est difficile à évaluer avec précision. Les premiers points de la fenêtre de mesure sont éliminés (typiquement 3 points).

La troisième étape est le regridding de chaque point des données brutes relues sur une grille cartésienne au plus proche voisin, avec moyennage en cas de superposition de plusieurs points sur les mêmes coordonnées cartésiennes. On choisit un nombre de points sur la grille (*taille_regrid*) plus grand que la taille de reconstruction des images sinon des erreurs de repliement apparaissent. Les valeurs extrêmes de (k_x, k_y) seront positionnées aux extrémités de la grille, k_{max} sera donc toujours positionné au niveau de $\frac{taille_regrid}{2}$.

La quatrième étape est d'ajouter des zéros aux bords des données regriddées, cette opération est appelé « zero-filling ». Cette opération a pour but d'augmenter k_{max} et par conséquent affiner la résolution spatiale de l'image. Une opération de FFT2D inverse est effectuée pour passer du plan de Fourier au plan image.

La cinquième étape est l'ajustement de la taille de l'image UTE après regridding si on souhaite obtenir une taille de reconstruction plus petite que *taille_regrid*. Si l'objet est positionné au centre de l'aimant, on « crope » la partie centrale de l'image et on ne conserve que le FOV souhaité.

III.5.4. Mesure de la relaxation longitudinale

La relaxation longitudinale a été évaluée avec la séquence de VFA sur trois échantillons de diaphyses en variant les angles entre 10° et 60°. Cette mesure n'a été effectuée que sur trois diaphyses parce que le temps des manipulations était limité. Les données ont été analysées avec *cftool* de Matlab (The MathWorks, Natick, MA) pour déduire M_0 et T_1 moyen de la région corticale en réduisant l'erreur quadratique moyenne (EQM) entre les données expérimentales et un ajustement de l'équation de Ernst. L'erreur quadratique moyenne est calculée selon :

$$EQM = \sqrt{\frac{1}{n_{pts} - n_{par}} \sum_{i=1}^n (mesure(i) - simulation)^2} \quad [41]$$

Avec n_{pts} le nombre de points mesurés et n_{par} le nombre de paramètres que nous cherchons à optimiser.

III.5.5. Mesure de porosité

La porosité des échantillons a été calculée à l'aide d'un tube témoin ($T_1 = 7$ ms et $T_2^* = 335$ μ s) contenant un mélange 25% de H₂O et 75% de D₂O et un sel paramagnétique (20 mMol/L de MnCl₂) pour reproduire le comportement de l'os cortical (Fig. 30).

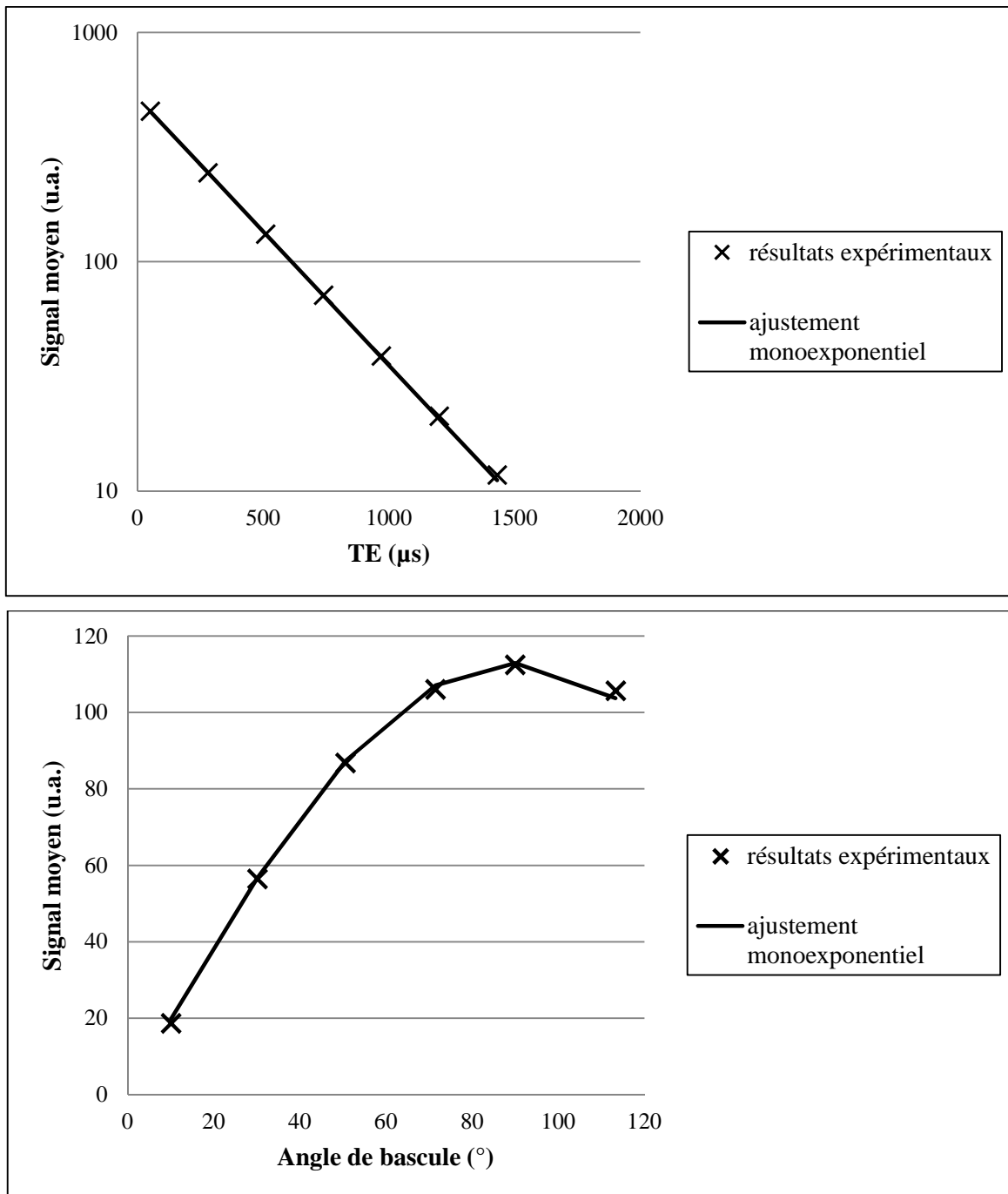


Figure 30 : Variation du signal dans un tube contenant 25% de H₂O et du MnCl₂ en fonction de TE et de l'angle de bascule à partir des données UTE-VFA et ajustement monoexponentiel des données pour déduire $T_2^* = 335 \pm 10 \mu\text{s}$ et $T_1 = 7 \pm 0,1 \text{ ms}$.

Pour chaque échantillon, la porosité a été déduite à partir du rapport :

$$\text{Porosité (\%)} = 25 \times \frac{\text{Epaisseur (diaphyse)}}{\text{Epaisseur (tube référence)}} \times \frac{F_1 (\text{diaphyse})}{F_1 (\text{tube référence})} \times \frac{\langle S (\text{diaphyse}) \rangle}{\langle S (\text{tube référence}) \rangle} \quad [42]$$

Avec F_1 le facteur de pondération T_1 défini par :

$$\frac{\sin \alpha [1 - \exp(-TR/T_1)]}{1 - \exp(-TR/T_1) \cos \alpha}$$

Et $\langle S \rangle$ le signal moyen extrapolé à $TE = 0$.

L'épaisseur de chaque diaphyse a été calculée à partir d'images de repérage acquises en GE avec sélection de coupe (impulsion RF sinc 2 lobes), $TE = 1,92$ ms, $TR = 20$ ms, angle de bascule = 23° , $BW = 80$ kHz.

Un traitement a été réalisé sur les images UTE reconstruites afin de délimiter la région corticale de la diaphyse. Un masque a été défini à partir de l'image au TE le plus court (Fig. 31A). Cette opération n'est effectuée que si le niveau du signal est supérieur à un certain seuil (Fig. 31C). Ensuite, on réalise une multiplication du masque par l'image au TE le plus long (Fig. 31B). L'histogramme des pixels de l'image au TE le plus long ($TE = 1,43$ ms) qui sont à 1 sur le masque est calculé (Fig. 31D). La position du maximum de l'histogramme est déterminée. La forme de l'histogramme est ajustée par une loi Ricienne :

$$\text{Ajustement} = K \times \exp\left(\frac{-(x/\text{largeur})^2}{2}\right) \quad [43]$$

Où K est une constante, et *largeur* est la largeur de la Ricienne (Fig. 31E). On délimite alors l'intensité en-dessus de laquelle on sort de la corticale, comme $2 \times \text{largeur}$. Cette opération permet de définir une ROI corticale automatiquement (Fig. 31F).

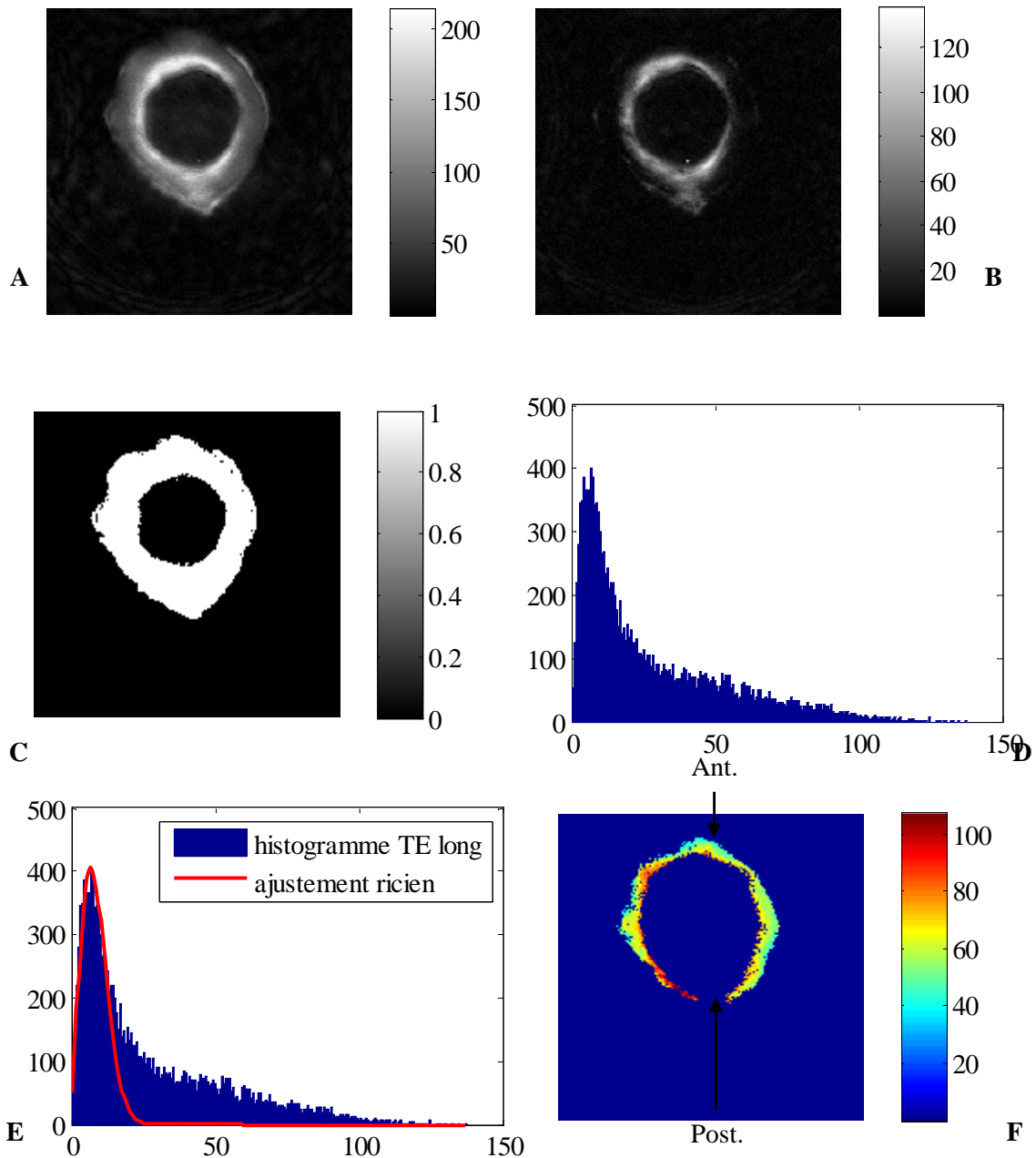


Figure 31 : Processus de traitement des images pour obtenir la région corticale de la diaphyse. A : image au plus court TE, B : image au TE le plus long, C : masque défini à partir de l'image au TE le plus court, D : histogramme des pixels de l'image au TE le plus long qui sont à 1 sur le masque, E : histogramme du signal pour l'image au TE le plus long, en ne retenant que les pixels du masque qui sont à 1. La courbe rouge représente un ajustement par une loi ricienne, F : image UTE ($TE = 51 \mu s$) de la région corticale, les flèches sur la figure montrent les faces antérieure et postérieure de la diaphyse.

III.6. Mesure de porosité par microtomographie

L'équipe du B2OA a effectué des mesures de porosité sur les échantillons par microtomographie synchrotron. Les expériences ont été réalisées au centre européen de radiation Synchrotron (European Synchrotron Radiation Facility) à Grenoble. Pour les mesures de porosité par microtomographie synchrotron, les échantillons ont été découpés en des rectangles de taille 6,5 mm x 6,5 mm x 12 mm au niveau de la face antérieure de la diaphyse et inclus dans une résine pour faciliter leur manipulation. Sur les images reconstruites avec une résolution spatiale de 6,5 μm , la porosité est définie comme le pourcentage du volume des pores sur le volume total d'os cortical. Les traitements ont été réalisés grâce à un logiciel automatique qui binarise les images (par seuillage) afin de séparer l'os du bruit de fond et des pores. Ensuite, l'os cortical a été distingué de l'os trabéculaire en utilisant des opérations de morphologie mathématique. La validité du résultat obtenu est contrôlé (100).

III.7. Résultats

III.7.1. Spectre

La Figure 32 montre le spectre d'un échantillon d'os cortical acquis suite à une impulsion RF de 100 μs et après différents TE = 60 μs , 0,5 ms, 1 ms et 2 ms (BW = 20 kHz). Plus TE augmente et plus l'amplitude des pics décroît. Deux pics apparaissent sur le spectre, la raie principale à la fréquence la plus élevée est celle de l'eau. Sa largeur (mi-hauteur) est relativement importante (1,7 kHz) en raison des importants gradients de champ local dus à la différence de susceptibilité entre la matrice osseuse et l'eau. Le deuxième pic décalé d'à peu près 700 Hz correspond à la graisse. Il s'agit du décalage chimique eau-graisse (3,5 ppm soit 700 Hz à 4,7 T). La forme du spectre est étalée ce qui est attribué aux effets de susceptibilité. Une opposition de phase est visible après TE = 0,5 ms (courbe rouge).

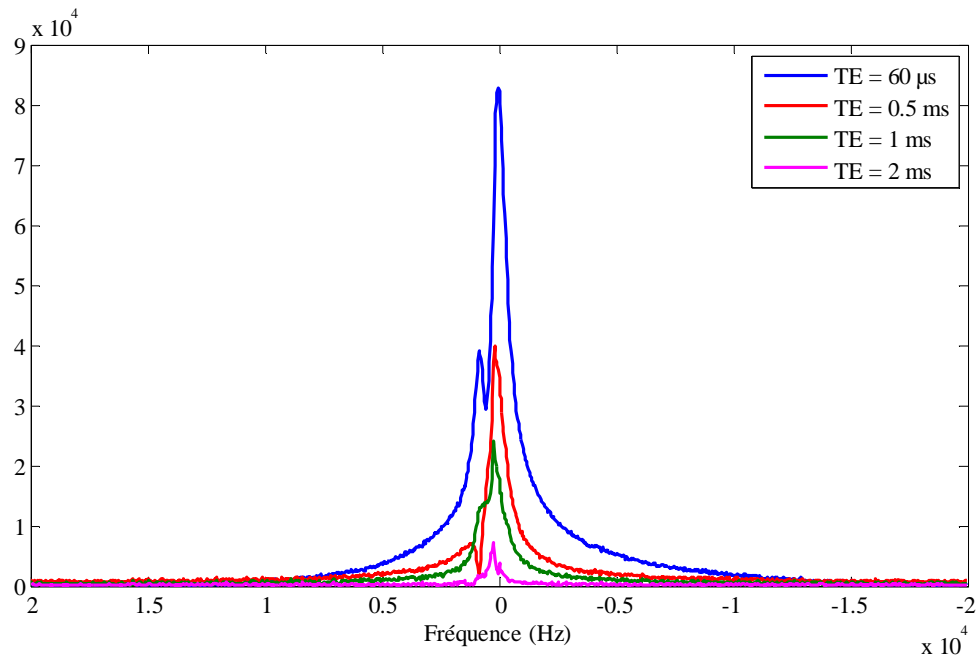


Figure 32 : Spectre d'un échantillon d'os cortical humain à différents TE.

III.7.2. Acquisition UTE

La Figure 33 montre différentes images d'un échantillon d'os cortical acquises à différents TE. L'os cortical apparaît clair sur l'image UTE. Plus TE augmente et plus le signal de l'os cortical disparaît. Au TE le plus long, seul le signal de la graisse est visible sur l'image.

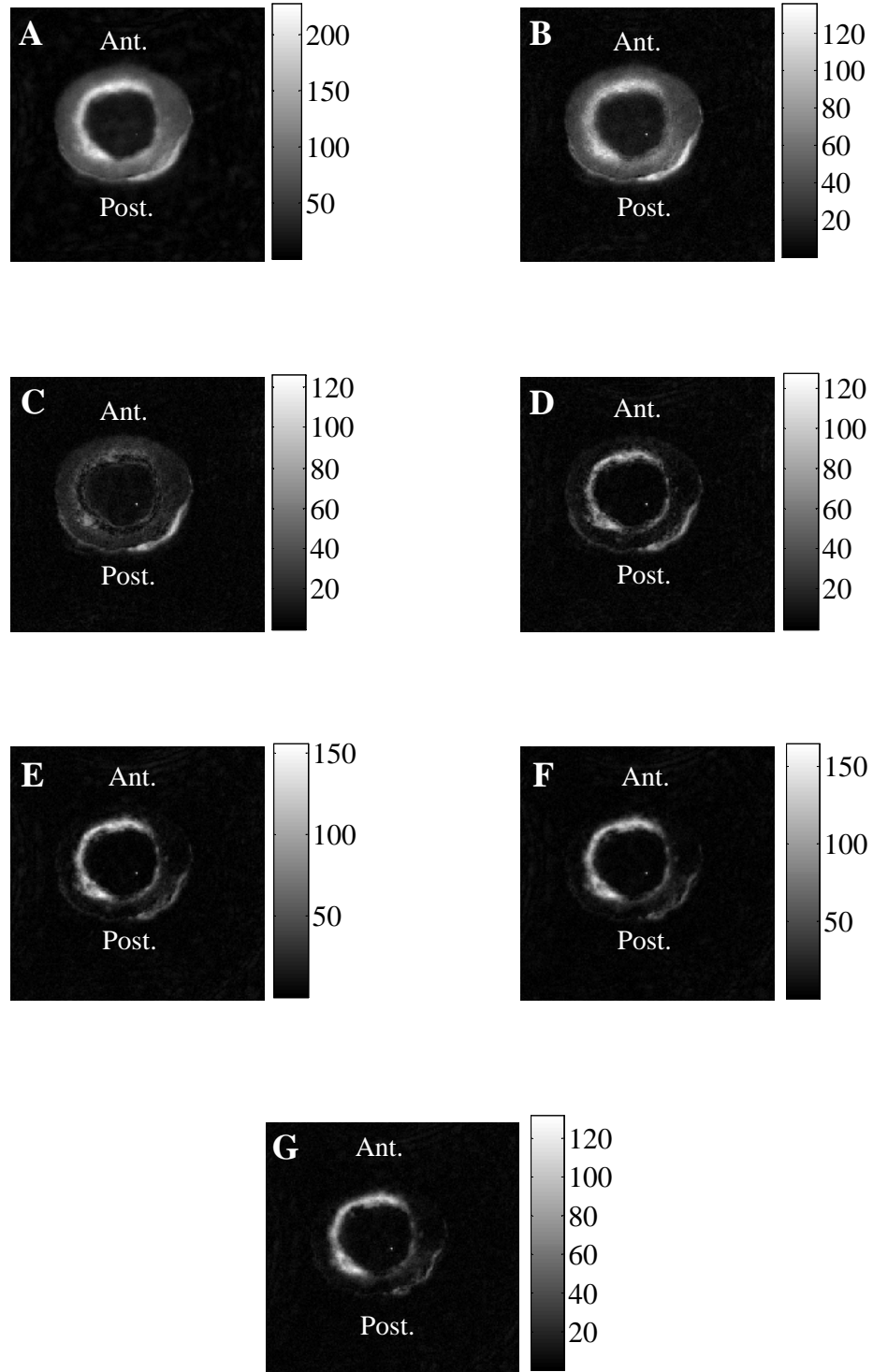


Figure 33 : Images IRM d'un échantillon d'os cortical acquises à différents TE : (A) 51 μ s, (B) 281 μ s, (C) 511 μ s, (D) 741 μ s, (E) 971 μ s, (F) 1,201 ms et (G) 1,43 ms. Le signal de l'os cortical est visible au TE le plus court. Plus TE augmente et plus le signal de l'os cortical disparaît. Au TE le plus long, seul le signal de la graisse reste visible. Les paramètres d'imagerie sont indiqués sur la légende de la Figure 28.

Sur les images de phase des diaphyses (Fig. 34), la phase dans les ROIs de graisse évolue avec TE comme attendu pour $df = 700$ Hz, ce qui justifie leur attribution et l'allure du spectre de la Figure 32.

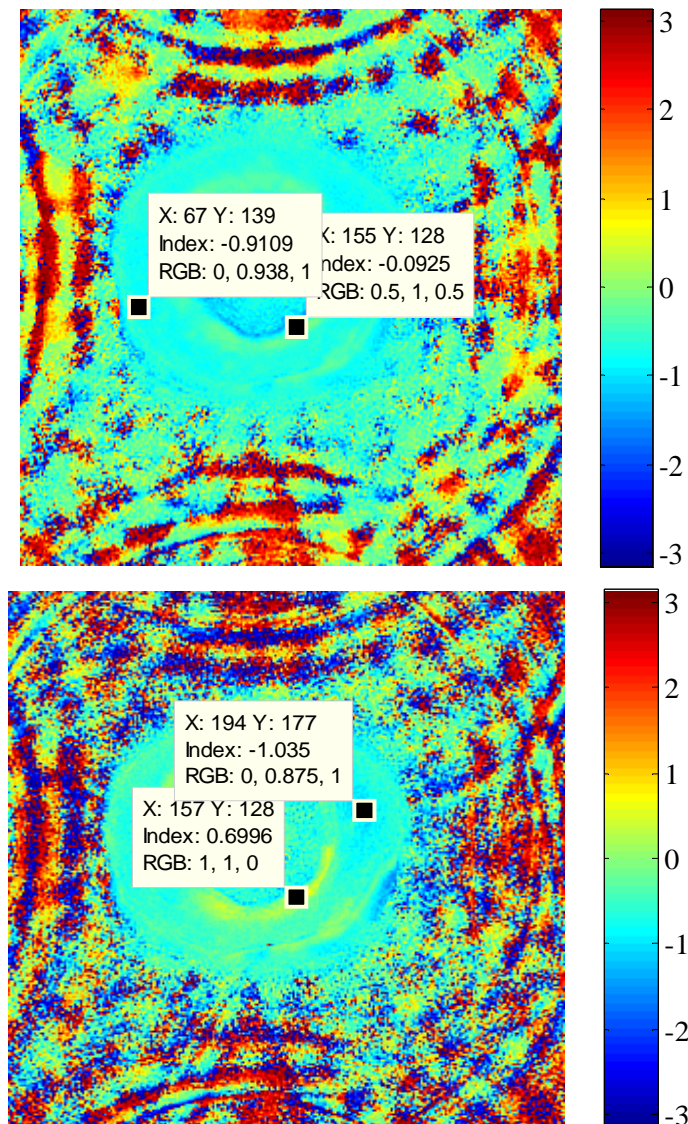


Figure 34 : Images de phase d'un échantillon d'os cortical humain à TE = 51 μ s (A) et 281 μ s (B). La phase de la graisse se décale de celle de la corticale avec un écart en fréquence qui correspond à 700 Hz.

III.7.3. Mesure de relaxation transversale

La Figure 35 montre une courbe de décroissance du signal d'un pixel de l'os cortical (unité arbitraire) en fonction de TE. Avec le RSB disponible pour cette série d'expériences (≈ 10), un ajustement monoexponentiel semble en parfait accord avec les données expérimentales à part au TE le plus long. Le bruit semble stable au niveau des images calculées pour les différents TE. La valeur moyenne de T_2^* de chaque diaphyse est reportée dans l'Annexe 1.

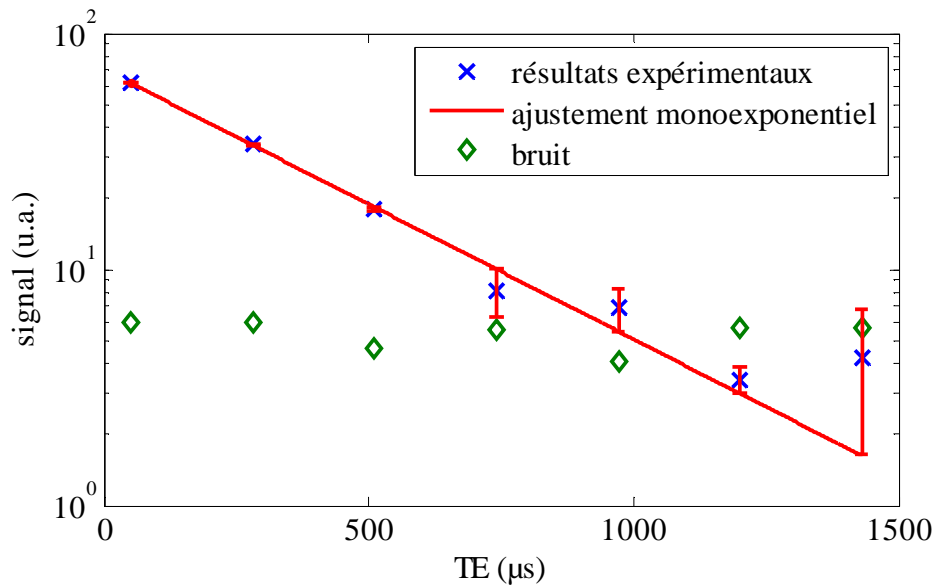


Figure 35 : Courbe de décroissance du signal (d'un point de l'os cortical) en fonction de TE avec un angle de bascule = 40°; les données sont présentées par des croix rouges, l'ajustement monoexponentiel est présenté par des cercles verts et le signal du bruit est présenté par des triangles bleus. Pour cette série de données, nous avons déduit $M_0 = 70 \pm 7$ et $T_2^* = 380 \pm 12 \mu s$, l'intervalle de confiance pour M_0 est de 14% et pour T_2^* , il est de 24%.

La Figure 36 montre une carte de T_2^* d'une diaphyse fémorale d'une femme décédée à 89 ans. Les cartes de T_2^* des diaphyses examinées sont relativement homogènes, la dispersion des valeurs de T_2^* sur toute la ROI corticale est peu supérieure à l'incertitude de l'ajustement.

Le rapport signal sur bruit des diaphyses examinées est entre 8 et 14 avec une moyenne de 10. L'écart-type est important par rapport à la valeur moyenne de T_2^* des corticales, cela peut être expliqué par le faible RSB des images UTE.

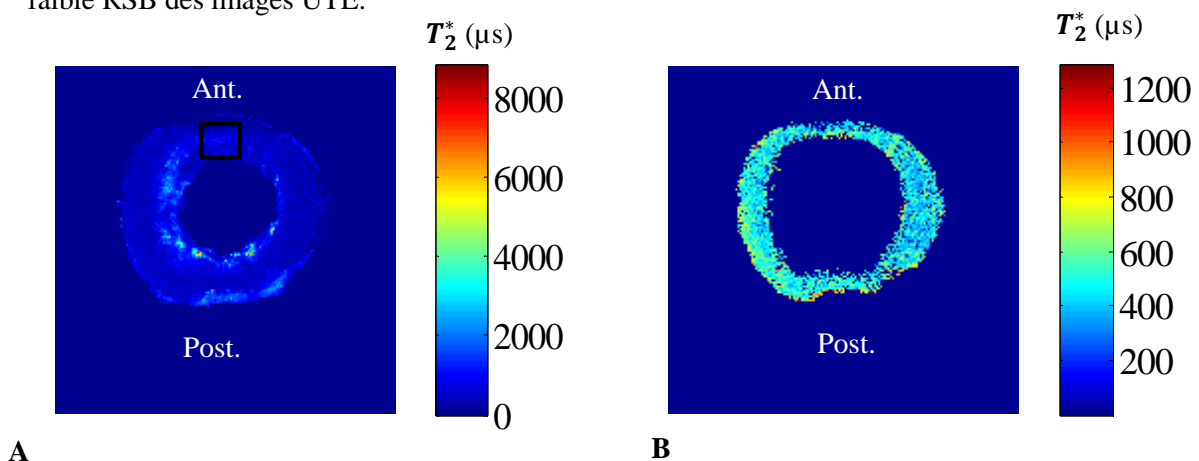
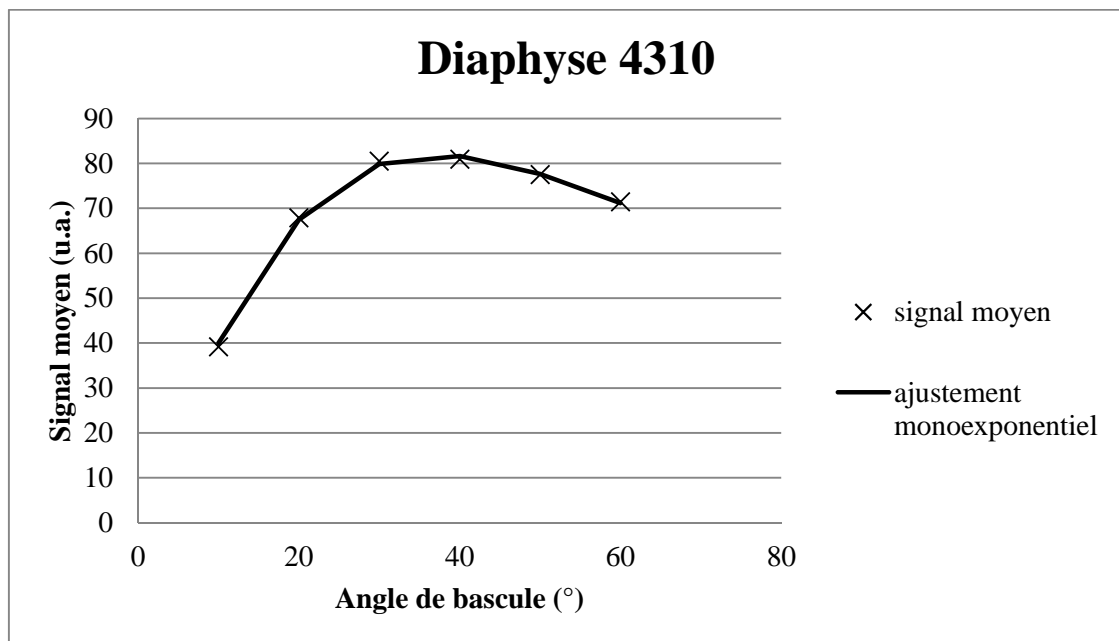
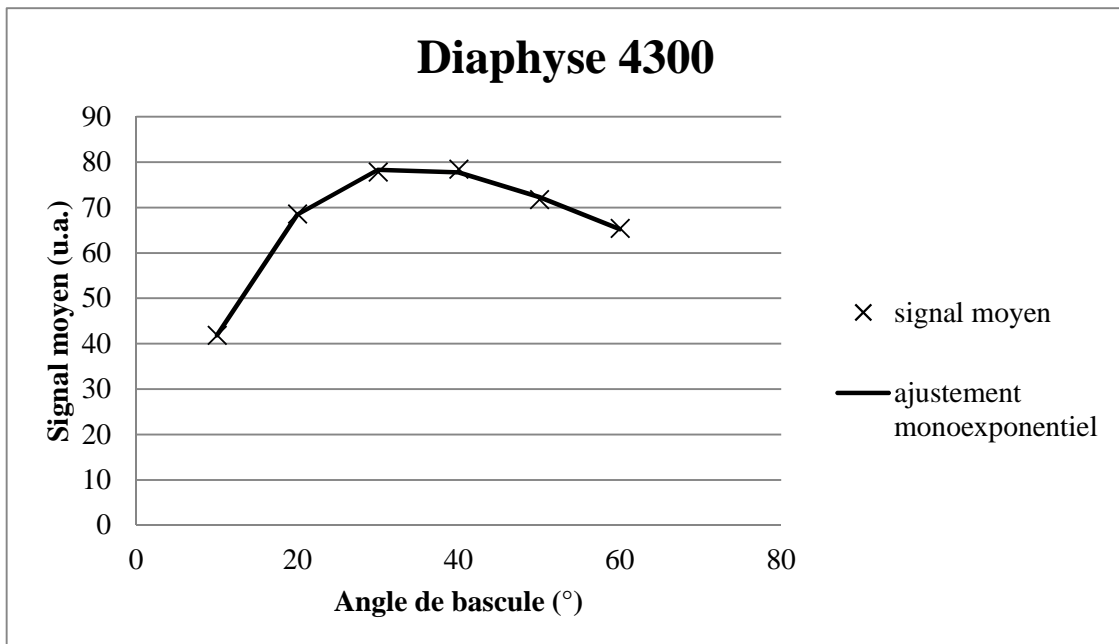


Figure 36 : Carte T_2^* (A) d'une diaphyse fémorale (femme, 89 ans) et dans la ROI corticale (B). T_2^* moyen \pm écart-type de la ROI = $504 \pm 130 \mu s$. Le rectangle noir montre la région examinée par microtomographie.

III.7.4. Mesure de relaxation longitudinale

La Figure 37 montre la courbe de variation du signal ainsi qu'un ajustement de l'équation de Ernst en fonction de l'angle de bascule pour trois échantillons examinés par l'expérience de VFA à TR = 58 ms.



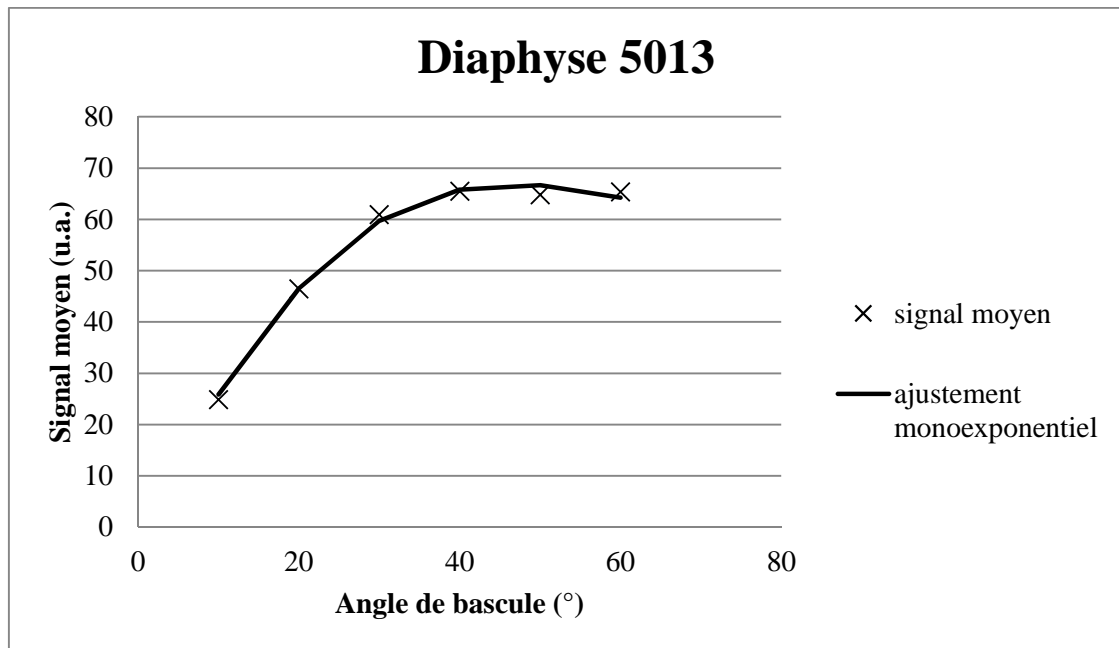


Figure 37 : Courbes de variation du signal moyen dans la ROI corticale et ajustement de l'équation de Ernst en fonction de l'angle de bascule pour trois échantillons d'os cortical à TE = 51 μ s et TR = 58 ms.

Les valeurs de M_0 et de T_1 pour chaque diaphyse sont indiquées dans le Tableau 2. On note une dispersion des valeurs de T_1 entre les différentes diaphyses examinées.

Tableau 2 : M_0 et T_1 de la région corticale déduits de l'expérience de VFA dans trois échantillons de diaphyse pour TE = 51 μ s et TR = 58 ms.

	Diaphyse 4300	Diaphyse 4310	Diaphyse 5013
M_0	259	244	154
$T_{1(\text{signal moyen})} \pm \text{incertitude absolue (ms)}$	311 \pm 14	256 \pm 14	151 \pm 24
$T_{1(\text{carte})} \pm \text{écart-type (ms)}$	294 \pm 51	256 \pm 54	150 \pm 27

Des ROIs sont dessinées sur les images UTE au niveau de la face antérieure, postérieure et de la graisse pour évaluer leurs T_1 (Fig. 38A). Les données sont ajustées à l'équation de Ernst (Fig. 38B). T_1 de la face antérieure est supérieure à celui de la face postérieure. L'écart-type du bruit est stable.

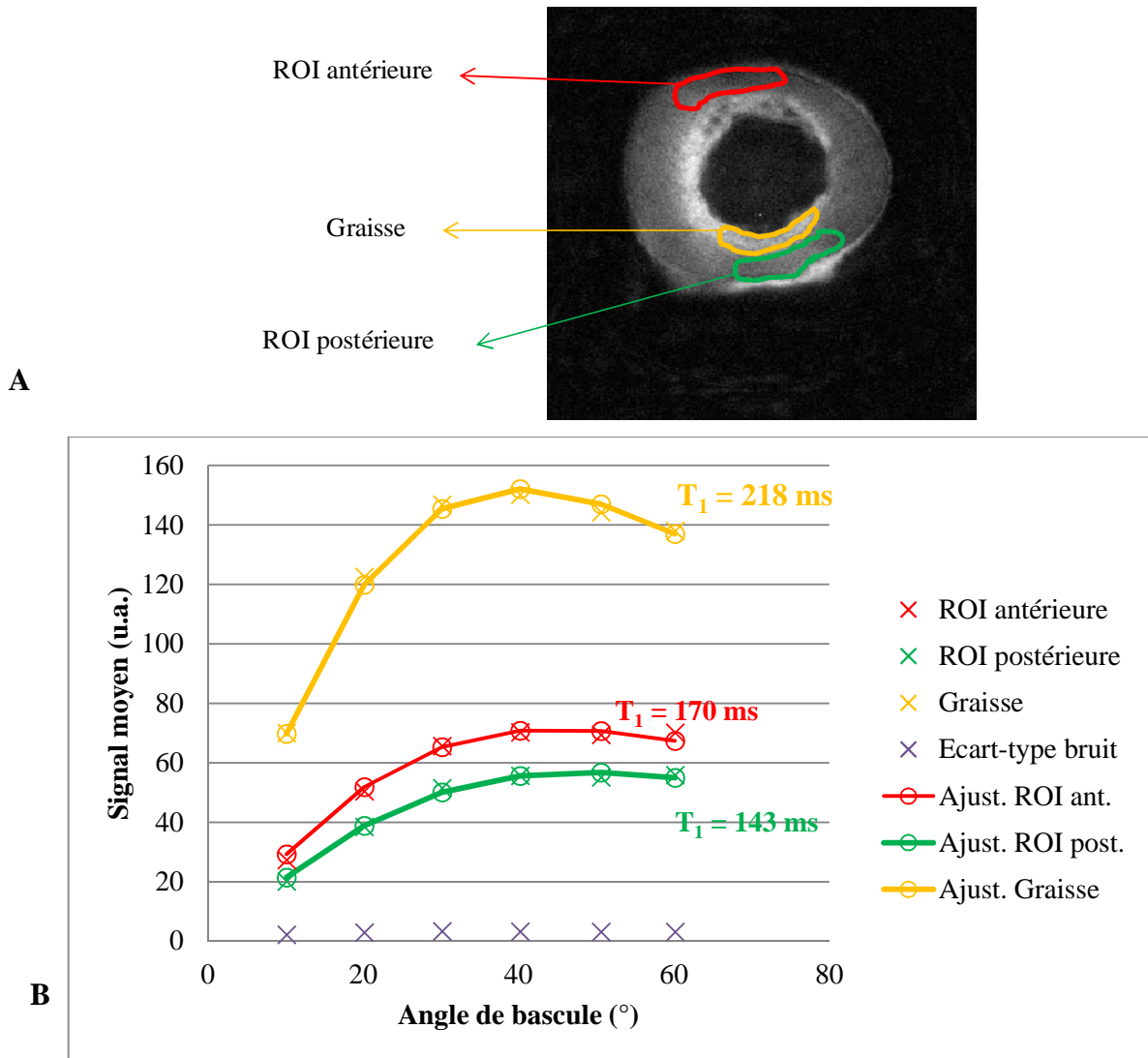


Figure 38 : ROIs dessinées au niveau de la face antérieure, postérieure et de la graisse dans un échantillon d'os cortical humain (A). Ajustement des données VFA-UTE ($TE = 51 \mu s$, $TR = 58 ms$) à l'équation de Ernst.

L'ajustement sur l'équation de Ernst a aussi été effectué pixel à pixel sur les trois diaphyses pour lesquelles les données sont disponibles. La Figure 39 montre une carte T_1 de diaphyse d'un homme de 83 ans calculée pixel par pixel. L'écart-type des cartes de T_1 (Tableau 2) est comparable à l'incertitude absolue de l'ajustement sur un pixel. Les cartes de T_1 des diaphyses sont donc relativement homogènes.

T_1 (s)

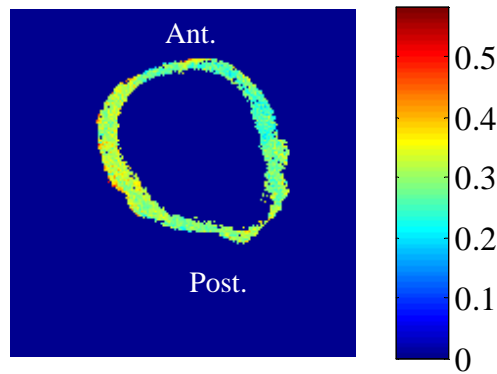


Figure 39 : Carte T_1 d'une diaphyse (homme, 83 ans) calculée point par point à partir de l'expérience de VFA. Le temps T_1 moyen \pm écart-type de cette diaphyse est égal à 311 ± 14 ms.

Les valeurs moyennes de T_1 déduites à partir des cartes T_1 sont proches de celles déduites à partir de la variation du signal moyen de la région corticale en fonction de l'angle de bascule (Tableau 2).

Les données de T_1 disponibles uniquement sur trois diaphyses montrent une grande variabilité d'un échantillon à l'autre. Par contre, les acquisitions pour sept TEs sont disponibles sur les 38 échantillons examinés, donc la cartographie T_2^* (Annexe 1) a été effectuée. Nous avons remarqué sur les trois diaphyses pour lesquelles les données de cartographie T_1 et T_2^* sont disponibles une augmentation systématique de T_1 avec T_2^* (Fig. 40). Faisant l'hypothèse que ce comportement soit généralisable à toutes les diaphyses, nous avons attribué $T_1 = 151$ ms aux diaphyses ayant un $T_2^* < 402$ μ s, $T_1 = 256$ ms aux diaphyses ayant un T_2^* entre 402 et 410 μ s et $T_1 = 311$ ms aux diaphyses ayant un $T_2^* > 455$ μ s.

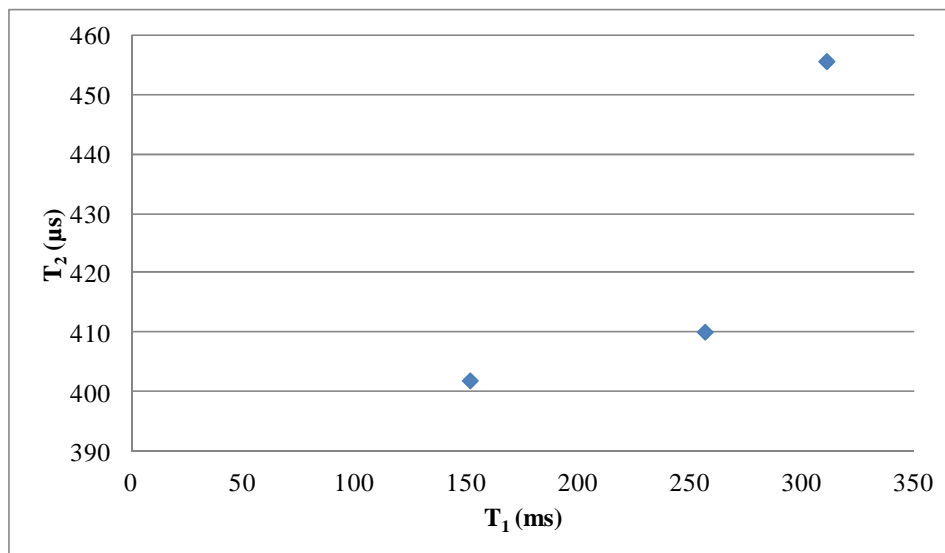


Figure 40 : Corrélation entre les valeurs de T_1 et T_2^* de trois diaphyses.

III.7.5. Mesure de porosité

III.7.5.1. Mesure de porosité par UTE

La porosité de tous les échantillons (corticale entière) déduite des acquisitions IRM-UTE est entre 18 et 43% avec une moyenne de 30% (Annexe 2). Des régions d'intérêt (ROI_Syn) ont été dessinées sur les images UTE pour déduire la porosité de la région antérieure sélectionnée pour les acquisitions de microtomographie. La porosité des ROI_Syn est entre 16 et 37% avec une moyenne de 25% ce qui correspond à une concentration de protons de l'ordre de 33 Mol/L. La Figure 41 montre la carte de porosité d'une diaphyse extraite d'un homme âgé de 83 ans. Elle montre une grande variabilité spatiale, en effet, la face postérieure est plus poreuse que la face antérieure (Annexe 4). Des études de mesures de porosité des échantillons d'os cortical par microradiographie (101) et par des techniques acoustiques (102) ont rapporté le même comportement.

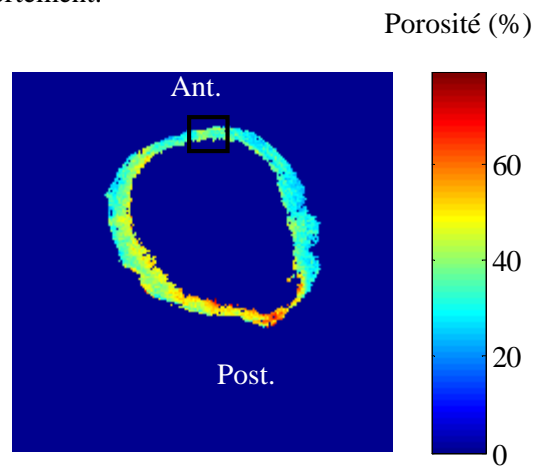


Figure 41 : Carte de porosité d'une diaphyse fémorale par UTE (homme âgé de 83 ans). La face postérieure est plus poreuse que la face antérieure. Porosité totale = 33%. Le rectangle noir représente ROI_Syn.

Une corrélation a été observée entre la porosité des échantillons et leurs temps $T_{2\text{moyen}}$ (Fig. 42). La porosité dans les échantillons d'os humain est calculée à partir du signal extrapolé à $TE = 0$. Dans le cas où il y a un artéfact de correction par T_2^* que plus la porosité augmente et plus T_2^* diminue. Or ce n'est pas le cas (Fig. 42). La corrélation positive entre la porosité et $T_{2\text{moyen}}$ nous informe que l'augmentation de la porosité correspond à des pores plus grands et donc un temps T_2^* plus long.

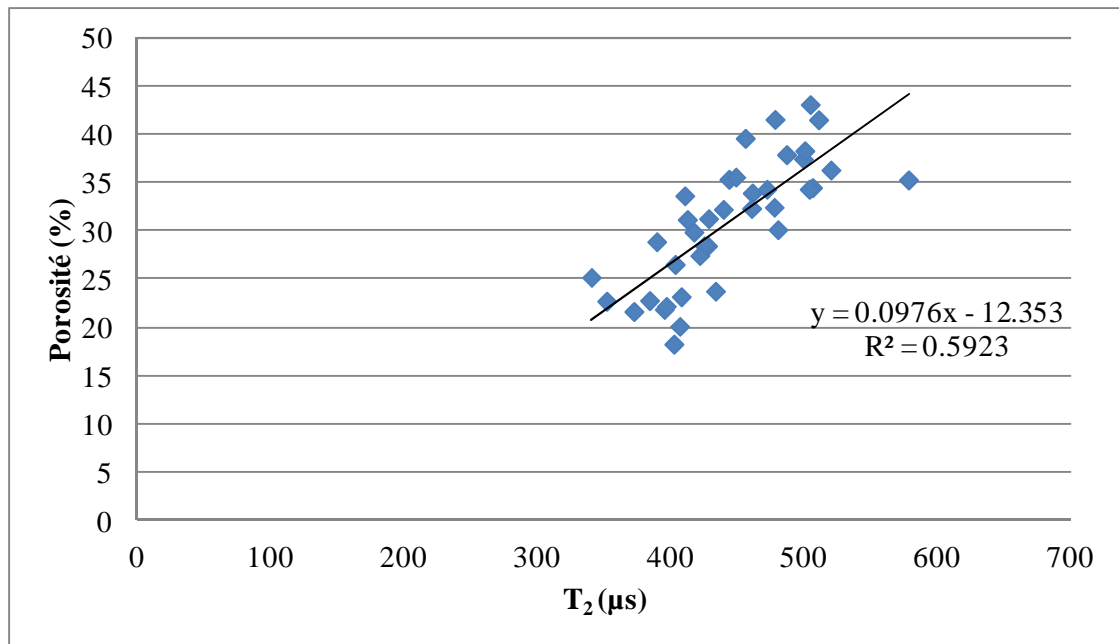


Figure 42 : Corrélation observée entre la porosité des échantillons (%) et le temps $T_{2\text{moyen}}$ (μs) de la région corticale.

III.7.5.2. Mesures de porosité par microtomographie

La porosité des rectangles de la face antérieure des diaphyses par microtomographie synchrotron est comprise entre 3 et 28% avec une moyenne de 14% (Annexe 2). La Figure 43 montre deux images acquises par synchrotron de deux diaphyses de femmes.

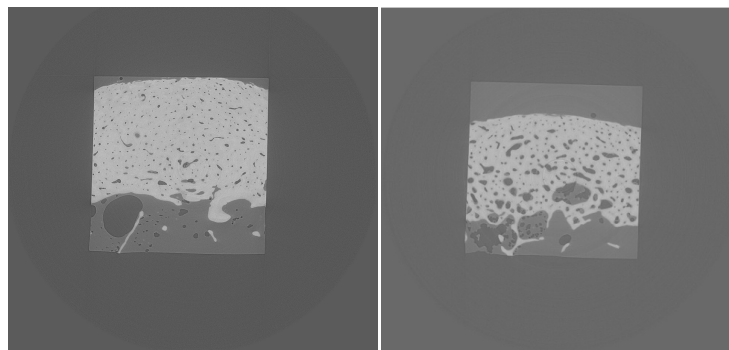


Figure 43 : Images de diaphyses fémorales acquises par microtomographie synchrotron à Grenoble (coupe centrale). A gauche : femme de 60 ans, à droite : femme de 68 ans. La résolution spatiale est de $6,5 \mu\text{m}$, FOV = 20 mm.

Les valeurs de porosité déduites par microtomographie ont été confrontées à celles trouvées par IRM-UTE au niveau des régions d'intérêt antérieures mais aucune corrélation n'a pu être établie (Fig. 44).

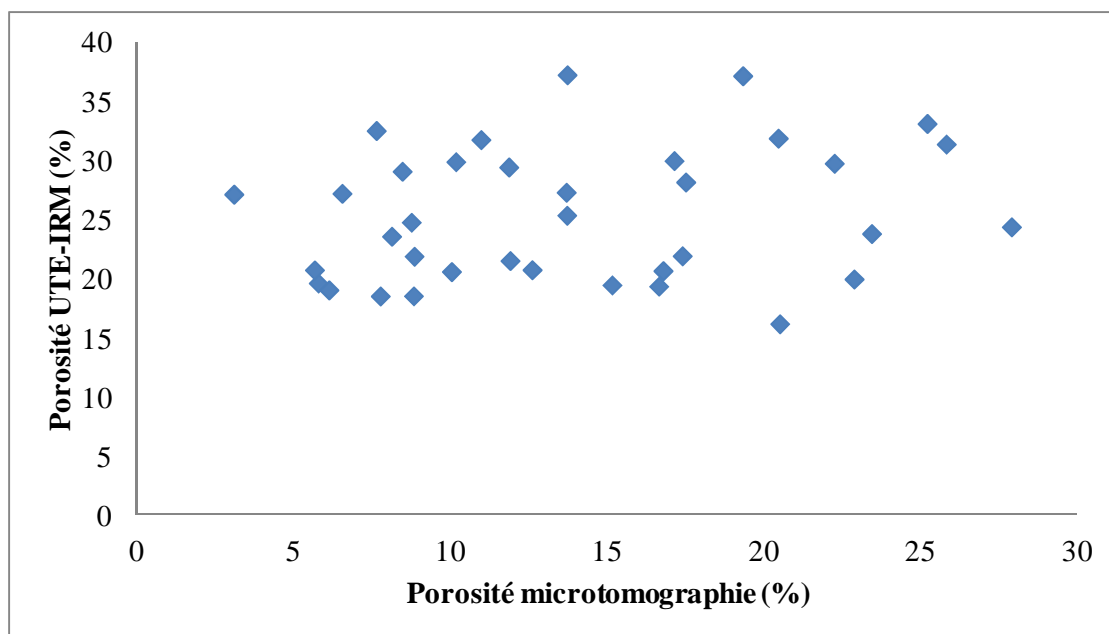


Figure 44 : Confrontation des mesures de porosité des 38 échantillons par UTE et par synchrotron. Aucune corrélation n'est observée entre les deux mesures. Les valeurs de porosité déduites par UTE sont systématiquement plus grandes que celles obtenues par synchrotron.

III.8. Discussion

Les séquences d'IRM classiques utilisent des temps d'écho longs, pour lesquels l'os cortical ne montre aucun signal. Le signal de l'os cortical est visible grâce à la séquence UTE implémentée avec TE très court (51 μ s). Dans une première approche, nous espérons récupérer des images exploitables pour l'évaluation quantitative de la porosité (la fraction volumique de l'eau) dans l'os cortical.

Une variabilité spatiale de porosité est observée entre la face antérieure et la face postérieure des diaphyses. Dans une étude où la porosité a été évaluée par microradiographie (101), cette variabilité spatiale a aussi été notée par les auteurs.

Les mesures VFA, UTE et GE à différents TE nous ont permis de calculer des cartes paramétriques de T_1 pour trois diaphyses et de T_2^* pour chaque diaphyse. En raison d'une planification serrée des expériences sur les échantillons, nous n'avons pas pu évaluer la relaxation longitudinale de tous les échantillons. Seuls trois échantillons ont été examinés.

Aucune corrélation n'a pu être observée entre les mesures de porosité par UTE et les mesures de porosité par microtomographie. Dans une étude de Bae *et al.* (93) où les auteurs ont mesuré la porosité par une séquence UTE 3D (TE = 24 μ s) et par microtomographie (résolution spatiale = 9 μ m), une corrélation très faible ($R^2 = 0,23$) a été rapportée. Les valeurs de porosité par UTE étaient supérieures à celles déduites par microtomographie. Ce même résultat est rapporté par Ong *et al.* (80), ils ont trouvé que la porosité déduite par une technique spectroscopique (séquence de filtrage double quanta) est supérieure de 20% à celle déduite par microtomographie (résolution spatiale = 16 μ m).

La non-corrélation de nos mesures de porosité par microtomographie et par UTE peut être expliquée par plusieurs raisons. Premièrement, la résolution spatiale de la microtomographie (6,5 μm) permet de visualiser les pores haversiens (≈ 30 à $200 \mu\text{m}$ de diamètre) mais ne permet pas de visualiser les pores de plus petite taille comme les pores lacunaires ($\approx 10 \mu\text{m}$ de diamètre) ou encore les pores canaliculaires ($\approx 0,5 \mu\text{m}$). Cet argument s'applique également aux résultats de Bae *et al.* (93) et Ong *et al.* (80) discutés ci-dessus pour lesquels la résolution des images de microtomographie était moins fine que dans notre étude.

Deuxièmement, pour repérer la région où les mesures de porosité par microtomographie ont été réalisées, une approximation a été faite. Il est possible que les régions sélectionnées pour évaluer la porosité par UTE ne soient pas exactement les mêmes que celles sélectionnées pour les mesures microtomographie. De plus, la région étudiée par UTE est plus petite que celle étudiée par microtomographie du fait que nous avons exclu les tissus de T_2 long de l'analyse. Ce choix qui visait à éliminer complètement des signaux provenant de la graisse ou d'une matrice très poreuse aurait pourtant dû diminuer la valeur de la porosité.

Par ailleurs, la séquence UTE présente quelques inconvénients qui pourraient expliquer l'absence de corrélation entre nos mesures de porosité par UTE et par microtomographie.

Premièrement, à TE court, le signal de l'antenne est visible, il est donc difficile de sélectionner une ROI du bruit qui soit homogène et bien délimitée. Pour remédier à cela, l'utilisation d'un matériel pour construire l'antenne sans protons (Teflon) est conseillée.

Deuxièmement, nous avons utilisé une extrapolation à $TE = 0$ des mesures aux sept valeurs de TE. Nous avons donc éliminé la pondération des tissus de $T_2^* > 400 \mu\text{s}$. Les signaux provenant des protons du collagène dans les terminaisons méthylène sont a priori non détectés car la valeur de TE minimale que nous avons utilisée (51 μs) est trop longue devant leur durée de vie ($\approx 10 \mu\text{s}$). On ne peut donc pas attribuer l'excès de porosité déduit des mesures UTE-IRM à ces protons. Si on trouve un excès de porosité, c'est donc que le signal détecté est la somme des signaux provenant de l'eau libre et de l'eau liée au collagène. Il est donc important de comprendre l'origine du signal à $TE = 51 \mu\text{s}$ afin de séparer les différentes populations et de pouvoir proposer une mesure de porosité fiable.

On peut noter que la gamme de concentration en ^1H déduite de nos expériences (20 Mol/L à 45 Mol/L) est du même ordre de grandeur que celle obtenue par différents groupes (Seifert *et al.* (94) : 33 ± 3 Mol/L et Horch *et al.* (26) : 33 ± 8 Mol/L).

Un phénomène de transfert d'aimantation a été mis en évidence dans l'os cortical entre les protons de l'eau liée au collagène et les protons du collagène dans les terminaisons méthylène. Nous avons émis l'hypothèse que le MT pourrait influencer les résultats de mesure de relaxation longitudinale et par conséquent ceux de mesure de porosité.

Dans le chapitre suivant, nous allons présenter une deuxième étude où nous avons examiné une série de diaphyses fémorales bovines dans le but de définir un protocole plus rigoureux de mesure de la relaxation longitudinale (manque de données dans la première étude) et de quantifier les paramètres de MT dans l'os cortical.

Chapitre IV : Quantification des paramètres de relaxation croisée dans l'os cortical

IV.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous présenterons une deuxième étude sur des échantillons de diaphyses bovines à 4,7 T. Le but de cette étude est de comprendre l'origine du signal UTE et la dispersion entre les valeurs de T_1 trouvées au niveau des diaphyses humaines en proposant un protocole de mesure de relaxation longitudinale plus rigoureux.

Nous avons émis l'hypothèse que la disparité entre les valeurs de T_1 provient du transfert d'aimantation dans l'os cortical entre les protons de l'eau liée au collagène et les protons du collagène dans les terminaisons méthylène ; cet effet devrait donc fortement dépendre de la séquence RMN ou IRM utilisée et des paramètres (impulsions RF, TR, angle de bascule).

Sachant que la quantité de collagène dans les terminaisons méthylène est corrélée aux propriétés mécaniques de l'os (26), il nous a semblé judicieux de quantifier ce paramètre avec différentes séquences afin de proposer une évaluation de la qualité de l'os cortical.

IV.2. Matériel et Méthodes

IV.2.1. Echantillons

Un fémur bovin a été récupéré chez un boucher. Des sections transversales au niveau de la diaphyse ont été découpées (épaisseur ≈ 10 mm) ($n = 5$). Après avoir enlevé la moelle osseuse, nous avons découpé les sections en plusieurs morceaux de plus petite taille (10 mm de largeur) compatible avec la dimension de l'antenne ($n = 11$) (Fig. 45). Les sections ont été mises au congélateur jusqu'au jour des manipulations IRM. Le jour de l'examen IRM, les échantillons ont été décongelés à température ambiante. Avant de les examiner, les échantillons ont été essuyés et enveloppés dans un film alimentaire pour éviter le contact air/os.

Pour reproduire le comportement d'un modèle à une population, nous avons préparé une solution 2 mMol de $MnCl_2$ (soit 198 mg de $MnCl_2$ pour 0,5 L d'eau) puis la préparation a été diluée d'un facteur 10.

Nous avons utilisé des échantillons de gels d'agarose 2% comme système modèle à deux populations. Nous avons choisi d'utiliser du gel d'agarose pour plusieurs raisons : facile à s'approvisionner, facile à produire, possibilité de fabriquer des gels de différentes concentrations, données de la littérature disponibles. L'agar-agar provenant de la société PROLABO était initialement sous forme de paillettes. Pour fabriquer du gel d'agarose à une concentration donnée nous procédons dans un premier temps à la pesée de la quantité d'agar-agar nécessaire. Dans un second temps la quantité d'eau distillée nécessaire pour fabriquer le gel est pesée puis chauffée. Une fois l'eau suffisamment chaude (proche de la température d'ébullition), l'agar en paillette est versé. On mélange ensuite jusqu'à ce que toutes les paillettes soient dissoutes. Enfin, on laisse le gel refroidir.

Les expériences sur ces échantillons ont démarré pour valider la méthodologie de quantification du MT avant de la tester sur les échantillons d'os bovin.

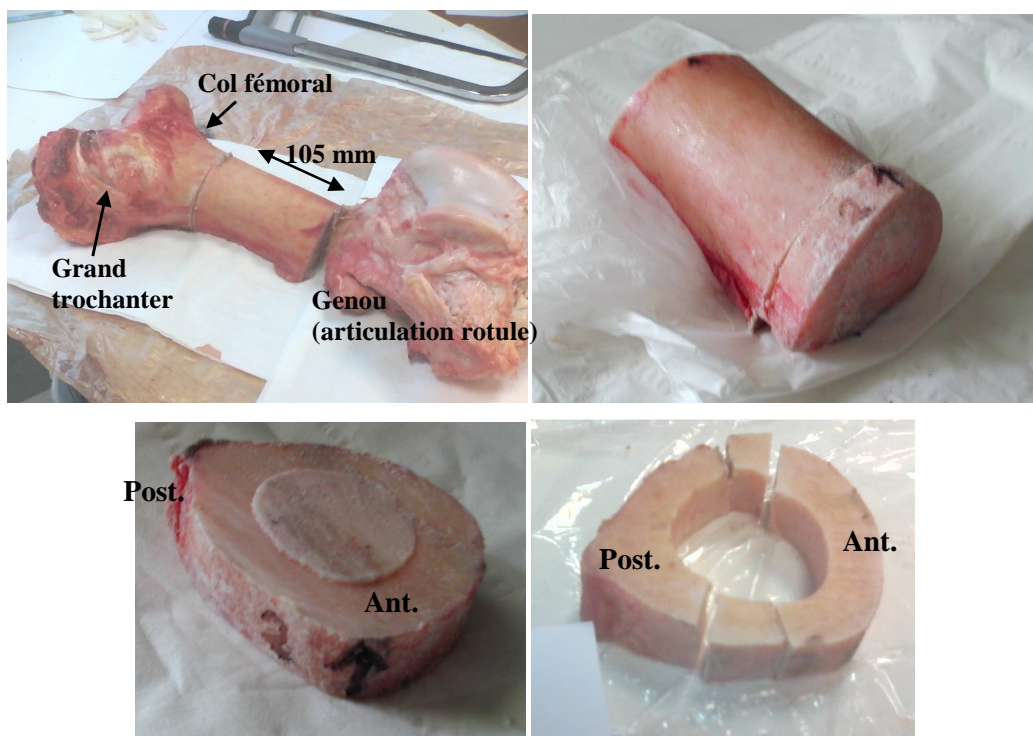


Figure 45 : Fémur bovin récupéré chez un boucher. Des sections transversales ont été découpées au niveau de la diaphyse. Ensuite, deux petits morceaux ont été découpés (largeur \approx 10 mm).

IV.2.2. Aimant et antenne

Pour les expériences VFA, les grandes sections de diaphyses bovines ont été examinées à l'aide de la même antenne « birdcage » utilisée pour les expériences de mesure de porosité (décrit dans le Chapitre III). Le diamètre de l'antenne est de 48 mm et l'intensité maximale de B_1 de 50 μ T est fournie par un amplificateur pulsé (TOMCO, puissance maximale = 1 kW, 60 dB de gain, durée des impulsions RF limitée à 10 ms).

Pour les expériences de mesures de relaxation longitudinale et transversale et de saturation par répétition de binomiales, les morceaux de petite taille ont été examinées avec une antenne « loop-gap resonator »

de 16 mm de diamètre (Fig. 46) et de B_1 maximal de 1174 μT (fourni par le même amplificateur pulsé). Le facteur de qualité (Q_c) de cette antenne est autour de 98.

La sonde est réglée avant la mise en place de chaque échantillon avec un analyseur de réseau Agilent Technologies E5061B qui mesure l'amplitude et la phase du coefficient de réflexion ρ sur la plage de fréquence 199,8 MHz \pm 5 MHz. Pour adapter l'antenne à l'impédance d'entrée (50 Ω), les capacités variables d'accord et d'adaptation de l'antenne sont modifiées pour minimiser le coefficient de réflexion autour de la fréquence 199,8 \pm 0,05 MHz.

Pour les expériences de saturation par impulsion hors-résonance, les échantillons ont été examinés avec l'antenne « loop-gap resonator » avec $B_{1\text{max}} = 58,7 \mu\text{T}$ fourni par un amplificateur en onde continue (CW, puissance maximale = 3 W, 27 dB de gain, ZHL 1-2 Minicircuits, durée des impulsions RF illimitée). Le réglage de l'angle de bascule (*ie.* la puissance radiofréquence émise) est effectué à l'aide d'un atténuateur variable placé à l'émission ainsi qu'à l'aide du paramètre F1_Atten du logiciel TNMR. L'échantillon est aligné avec l'axe Z de l'aimant, et autant que possible centré dans l'antenne. Toutes les mesures spectroscopiques ont été réalisées sur les petits échantillons.



Figure 46 : Antenne RF « Loop gap resonator » de diamètre 16 mm. Cette antenne a l'avantage de fournir un champ RF intense et homogène.

IV.2.3. Mesures de relaxation (sans imagerie)

IV.2.3.1. Mesure de relaxation longitudinale

L'aimantation longitudinale a été mesurée par une séquence d'inversion-récupération (IR) avec 31 délais d'inversion (t_i) espacés régulièrement sur une échelle logarithmique entre 15 μs et 15 s ($t_{i\text{max}}$). Deux durées de l'impulsion RF (pulse width « pw ») ont été utilisées : 10 μs (TE = 55 μs) et 100 μs (TE = 100 μs). L'aimantation longitudinale a été normalisée selon :

$$\frac{M_z^a(t_{i\text{max}}) - M_z^a(t_i)}{M_z^a(t_{i\text{max}})}$$

Avec M_z^a l'aimantation longitudinale des protons de l'eau liée au collagène

Les données de l'IR à pw = 10 μs ont été analysées par une loi monoexponentielle décroissante. Les données de l'IR à pw = 100 μs ont été analysées par une loi biexponentielle décroissante comme cité dans le chapitre II (section II.6.3.) selon :

$$A_1^- \exp\left(-t_i/T_1^-\right) + A_1^+ \exp\left(-t_i/T_1^+\right)$$

Avec A_1^- et A_1^+ les amplitudes normalisées qui dépendent de l'état hors-équilibre des deux populations de protons après l'impulsion RF de 180° . T_1^- et T_1^+ sont les temps de relaxation qui dépendent de R_1^a , R_1^b , R and M_0^b .

IV.2.3.2. Mesure de relaxation transversale

Pour mesurer la relaxation transversale, une séquence multi-écho de spin (CPMG) a été implémentée avec des TEs entre 0,076 ms et 0,5 ms (100 échos) à $p_w = 10 \mu\text{s}$. Les données expérimentales ont été ensuite analysées selon une loi biexponentielle décroissante à l'aide de l'utilitaire *cftool* fourni par Matlab (The MathWorks, Natick, MA) :

$$S(TE) = S'_0 \exp\left(-TE/T_2'\right) + S''_0 \exp\left(-TE/T_2''\right)$$

Avec S'_0 et S''_0 les poids des fractions des composantes rapides et lentes et T_2' et T_2'' les temps correspondants.

IV.2.4. Saturation de l'aimantation longitudinale

IV.2.4.1. Saturation par excitation hors-résonance

L'expérience de saturation par excitation hors-résonance a été réalisée avec une impulsion RF de 5 s de durée et six valeurs de B_1 (qui correspondent à six fréquences f_1 : 94 Hz, 187 Hz, 333 Hz, 628 Hz, 1253 Hz, 2500 Hz) et 27 valeurs de df entre 10 Hz et 213 kHz. M_z^a est mesurée après une impulsion 90° rectangulaire d'une durée de 100 μs . Une mesure de référence de l'aimantation longitudinale des protons de l'eau liée au collagène a été effectuée après un délai égal à 15 s. Des gradients de spoil sont appliqués sur les trois axes pour éliminer l'aimantation transversale résiduelle. Le temps d'acquisition était = 90 min, TE = 101 μs et TR = 15 s.

IV.2.4.2. Saturation par une binomiale

Dans un premier temps, nous avons cherché à suivre la cinétique de retour à l'équilibre de M_z^a (la variation de $\frac{M_z^a}{M_0^a}$) après l'implémentation d'une seule excitation binomiale de troisième ordre (Fig. 24). Pour cela, après excitation, on laisse un délai t_{LM} (temps pour que l'aimantation longitudinale retourne à l'équilibre, incluant l'application d'impulsion de gradient de spoil sur les trois axes pour éliminer toute aimantation transversale). La mesure par une impulsion RF de 90° est effectuée et le processus est répété pour plusieurs délais t_{LM} choisis sur une échelle logarithmique entre 1 ms et 10 s. La dernière impulsion 90° permet une mesure référence après un temps d'attente de 15 s pour être revenu à l'équilibre. Le taux de transfert d'aimantation (TA) est obtenu comme :

$$TA(t_{LM}) = \frac{(S(t_{LM}) - S_{ref})}{S_{ref}}$$

Avec S_{ref} le signal obtenu par la mesure de référence et $S(t_{LM})$ le signal récupéré après le délai t_{LM} .

IV.2.4.3. Saturation par répétition de binomiales

Une séquence de saturation par répétition de binomiales de troisième ordre a été implémentée (Fig. 47). Les paramètres de la séquence sont optimisés comme proposé par Pachot-Clouard *et al.* (76) pour saturer l'aimantation longitudinale des protons de $T_{2sel} = 9 \mu s$, $28 \mu s$ et $100 \mu s$ pour lesquelles l'intensité de B_1 était respectivement (Tableau 1) de 349, 112 et $31,4 \mu T$, respectivement. Ces valeurs étaient ajustées à 0,5 dB près (soit 6%) pour chaque T_{2sel} et chaque échantillon, en déterminant l'intensité B_1 correspondant à un angle de bascule de 180° pour une durée fixée, ceci pour minimiser des erreurs provenant des non-linéarités de la chaîne d'émission.

Pour atteindre un état stationnaire, le motif binomial est répété un certain nombre de fois (N_{bin} a été varié sur quatre valeurs : 100, 500, 1000, 1500) et après un délai $T_{bin} = 11,2$ ms. La mesure de saturation est réalisée après une impulsion rectangulaire de durée T et après un délai de $100 \mu s$. Après $TR = 15$ s, une mesure de référence est effectuée suite à une impulsion RF rectangulaire.

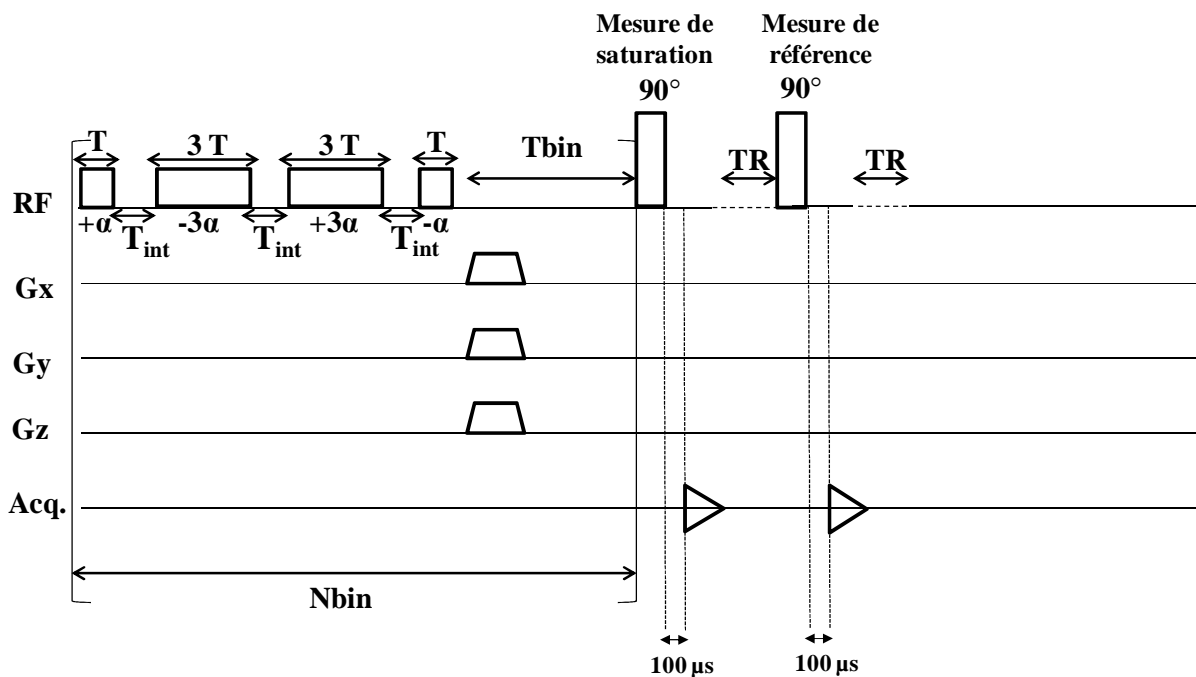


Figure 47 : Diagramme de la séquence de saturation par répétition de binomiales de troisième ordre.

IV.2.5. Relaxation longitudinale avec imagerie (UTE-VFA)

Des images UTE 2D sans sélection de coupe ont été acquises comme décrit dans le chapitre III (Fig. 29). L'acquisition a été faite pour différents angles de bascule entre 10° et 130° et différents TRs (58 ms, 500 ms et 1 s). La relaxation longitudinale a été évaluée dans la région corticale (délimitée par $T_2 < 1$ ms et un signal $>$ bruit pour TE court). Les données expérimentales ont été ajustées sur l'équation de Ernst. A partir des images UTE acquises à différents TE, une carte de T_2^* a été déduite pour chaque échantillon.

Des cartes d'amplitude ont aussi été déduites en extrapolant TE à zéro (angle de bascule = angle de Ernst).

IV.2.6. Simulations

Dans cette étude, toutes les séquences de MT implémentées consistent en la répétition d'une série d'impulsions RF identiques séparées par un délai de relaxation. Il est donc possible de les analyser avec l'approche matricielle proposée par Müller *et al.* (72) (voir Chapitre II, section II.6.2). Cette approche nécessite de calculer l'exponentielle de la matrice évolution ce qui est réalisable avec la fonction *expm* disponible sur Matlab (The MathWorks, Natick, MA). Les expériences ont été simulées en prenant en considération les effets de relaxation croisée. Dans cette étude, nous nous limiterons à un modèle à deux populations. Les deux populations sont les protons de l'eau liée au collagène avec T_1^a et T_2^a comme temps de relaxation longitudinale et transversale et les protons du collagène dans les terminaisons méthylène avec T_1^b et T_2^b comme temps de relaxation longitudinale et transversale, M_0^b étant la fraction de protons du collagène dans les terminaisons méthylène et R la constante d'échange entre les deux populations. Les programmes de simulation ont été développés avec Matlab (The MathWorks, Natick, MA).

Pour les ajustements, nous avons le plus souvent utilisé l'outil *cftool* de Matlab qui indique notamment les intervalles de confiance à 95% sur les paramètres, ce que nous avons retenu pour évaluer l'incertitude sur les paramètres.

IV.2.7. Mesures DXA

IV.2.7.1. Matériel

Des mesures d'absorptiométrie biphotonique à rayons X ont été réalisées au sein du service de médecine nucléaire de l'hôpital Bicêtre en collaboration avec Emmanuel Durand. Les échantillons ($n = 5$) sont examinés avec une machine Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare) (Fig. 48). L'appareil est utilisé avec les réglages (76 kV - 0,75 mA) correspondant à l'examen du rachis lombaire.

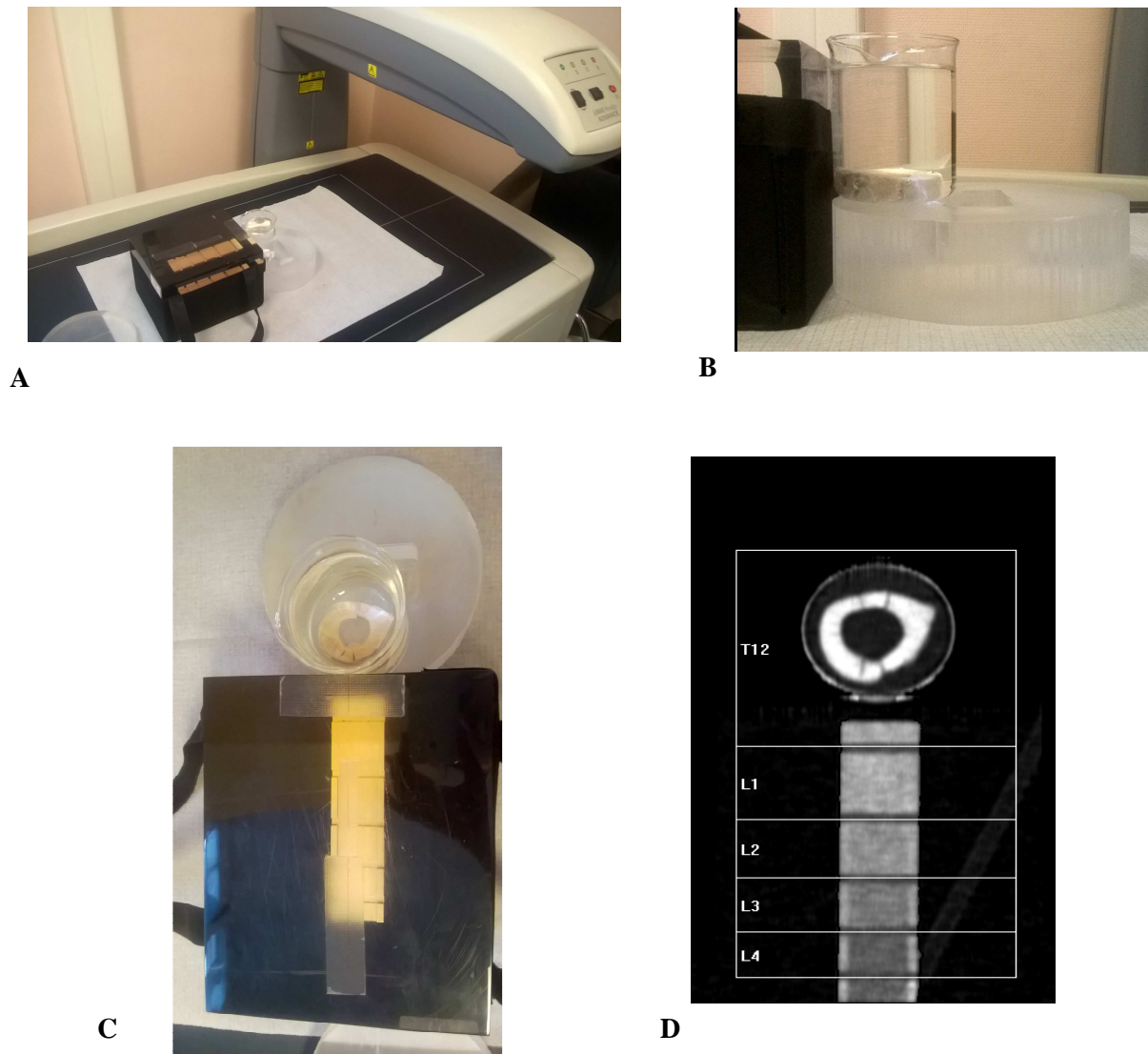


Figure 48 : Vue d'ensemble (A), de profil (B) et de face (C) du densitomètre, du fantôme de calibration et de l'échantillon d'os cortical bovin examiné ; image .tif correspondante (D). L'os cortical est mis dans un bécher contenant de l'eau qui est lui-même disposé au-dessus d'une plaque en plexiglas.

Ce protocole de mesure expérimental n'est pas réalisé dans les mêmes conditions qu'en clinique. Pour compenser l'utilisation d'un échantillon *ex vivo*, d'une géométrie sans tissus mous et non conventionnelle, nous avons utilisé un fantôme de calibration et une cale en plexiglas (épaisseur 5,5 cm) pour disposer d'une référence. De plus, l'échantillon est mis dans un bécher cylindrique rempli d'eau (hauteur 8 cm). Le fantôme de calibration est constituée de cinq régions avec chacune une densité minérale différente. Il représente des vertèbres lombaires de L₁ à L₄.

IV.2.7.2. Calcul de la densité minérale osseuse (DMO)

Les images sont acquises avec FOV 30,3 cm x 18 cm avec une résolution spatiale de 0,6 mm x 0,6 mm. Le logiciel EnCore calcule l'image de DMO et l'exporte sous un format .tif (1 octet) dans une échelle

arbitraire. Une interface utilisateur permet de sélectionner des régions d'intérêt, nous l'avons utilisée pour disposer d'une échelle absolue de DMO dans les régions L₁ et L₃ du fantôme (Fig. 47D). La DMO moyenne de différentes régions d'intérêt (différents morceaux des diaphyses bovines) a été déterminée en dessinant les ROIs sous Matlab et par référence à la DMO moyenne trouvée pour la région L₁ par EnCore selon :

$$DMO = \frac{I_{cortic}}{I_{L_1}} \times DMO_{L_1}$$

Avec I_{cortic} et I_{L₁} l'intensité moyenne de la corticale et de la ROI_{L₁} respectivement sur l'image .tif, DMO_{L₁} est la moyenne des DMO trouvées pour L₁ sur les sorties graphiques de l'interface PC DXA (1,4134±0,0223 g/cm²). La reproductibilité est de l'ordre de 1 à 2% pour les régions L₁ et L₃ du fantôme avec DMO_{L₃} = 1,074±0,0172 g/cm².

IV.3. Résultats

IV.3.1. Intensité du signal RMN

A TE court, il est impossible de détecter le signal des minéraux à cause de leur T₂ très court (11,8 μs selon Horch *et al.* (26)). Leur contribution dans l'analyse des données n'est pas prise en compte.

Le signal proton a été relevé sur un ensemble de petits échantillons de fémur bovin dans l'antenne « loop-gap resonator » après une impulsion rectangulaire de récupération de l'expérience IR (TE = 55 μs, pw = 10 μs, bande passante = 100 kHz) et après l'impulsion de mesure de référence de l'expérience de répétition de binomiales (TE = 104 μs, pw = 8,1 μs, bande passante = 40 kHz) (Fig. 48). Une forte corrélation entre le signal des protons (M₀) ramené au gain récepteur (RG) et le poids de l'échantillon a été observée (Fig. 49) pour l'expérience d'inversion-récupération.

L'intensité de signal divisée par le gain récepteur dans un tube contenant 100% de H₂O (poids = 0,1 g) est égale à 514,6 (±0,5% de fluctuations du signal généré par le système de mesure Tecmag). Dans un échantillon d'os de 2 g, l'intensité du signal divisée par le gain récepteur est égale à 1280 (±0,5% de fluctuations du signal généré par le système de mesure Tecmag). Ainsi la fraction des protons est égale à (640 x 1,9) / (514,6 x 10) = 24% (concentration de proton = 27 Mol/L) en accord avec la littérature (22) (21). Le temps T₂ du collagène dans les terminaisons méthylène est très court et donc il est impossible de détecter le signal de ces protons avec TE = 60 μs. Par conséquent, la concentration de proton de 27 Mol/L correspond aux protons de l'eau liée au collagène et à l'eau libre.

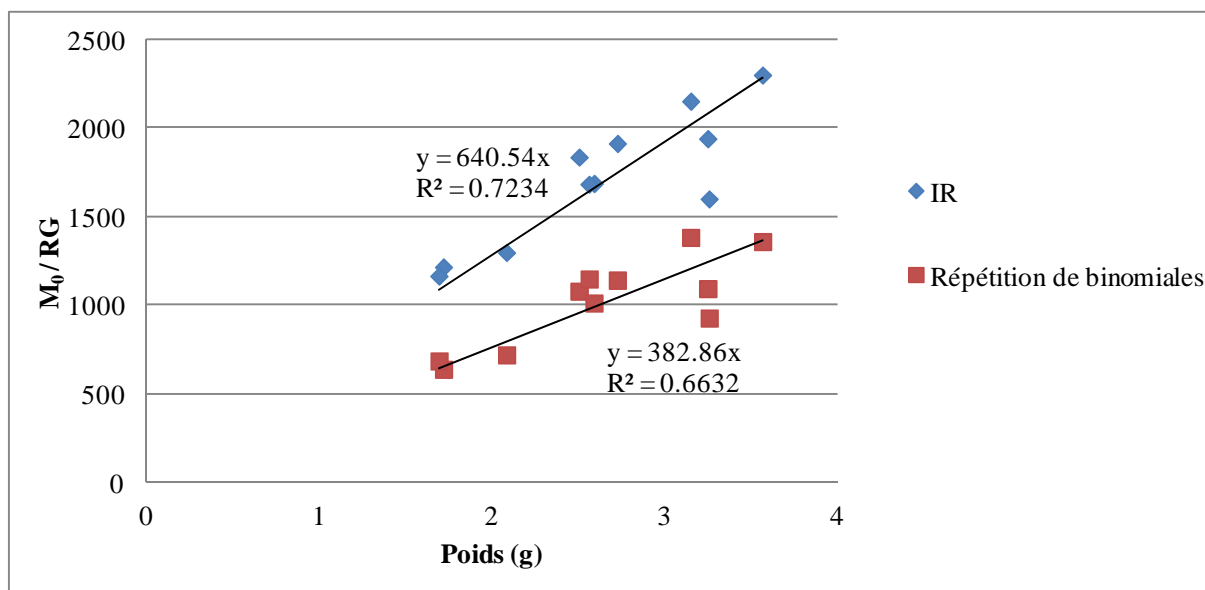


Figure 49 : Intensité du signal RMN proton après une impulsion RF de 90° ramené au même gain dans des échantillons d'os cortical bovin en fonction du poids des échantillons. Ces données ont été récupérées de deux séquences : IR (TE = 55 μ s) et répétition de binomiales (TE = 104 μ s).

La Figure 50 montre le spectre d'un échantillon d'os bovin. Une seule raie centrée autour de zéro est observée, elle correspond à l'eau. De plus, aucun battement du signal n'est observé autour de 1,4 ms (ce qui correspond au décalage chimique eau-graisse de 3,5 ppm à 200 Mhz). Pour cette raison, la contribution des lipides n'est pas prise en compte dans l'analyse des données.

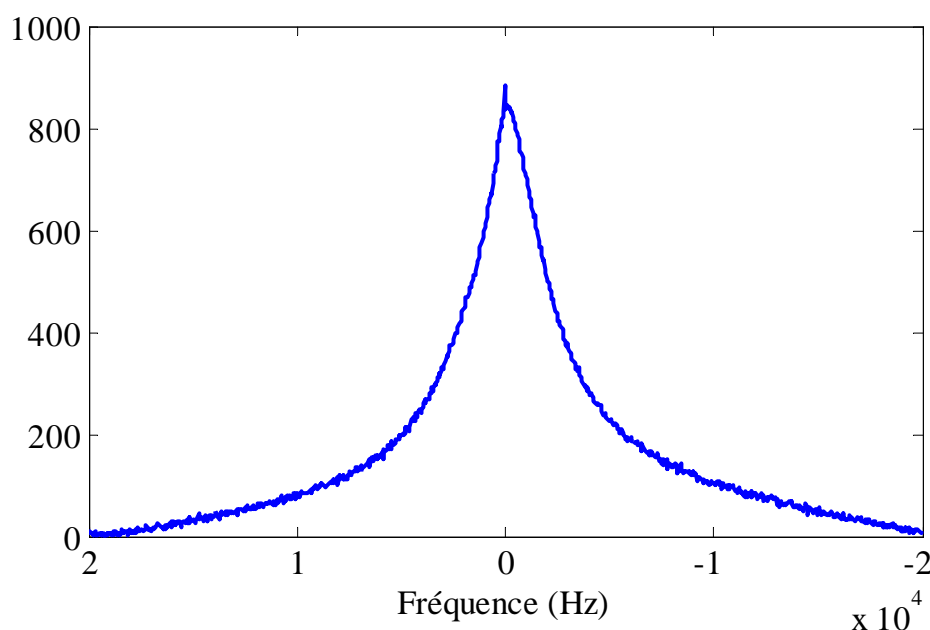


Figure 50 : Spectre d'un échantillon d'os cortical bovin avec une seule raie centrée autour de zéro.

La largeur de raie observée (3,3 kHz) correspond à une durée de vie T_2^* de 96 μ s. l'atténuation de signal entre les deux mesures d'intensité (réalisées respectivement à TE = 55 μ s et 104 μ s) est donc de

$\exp\left(-\frac{(104-55)}{96}\right) = 0,60$, valeur équivalente au rapport observé entre les deux pentes de proportionnalité au poids des échantillons (Fig. 48 : $0,598 = \frac{382,86}{640,54}$). Par extrapolation à TE = 0, l'intensité de signal récupéré correspond donc à une concentration en protons de 47,8 Mol/L, ou à une porosité de 42,5%.

Les valeurs habituellement retenues pour la répartition volumique entre eau, matrice organique et minéral pour l'os cortical sont 25%, 32% et 43%. L'excès de porosité (42,5 – 25 = 17,5%) ainsi obtenu est en relative bonne adéquation avec une proportion massique d'eau liée dans la matrice de 1,58 g d'eau par g de collagène sec, ce qui équivaut pour la fraction volumique (32%) de la matrice à 19,6% d'eau liée.

La proportion massique (1,58 g/g) retenue est la limite supérieure du régime eau liée à la matrice de collagène mise en évidence par les mesures de relaxation RMN sur des échantillons de collagène (77).

IV.3.2. Mesures de relaxation (sans imagerie)

IV.3.2.1. Mesures de relaxation longitudinale

La Figure 51 montre la courbe de relaxation longitudinale de la solution de 0,2 mMol MnCl₂. Comme on s'y attend pour un système avec une seule population, il n'y a aucune différence visible entre les mesures de T₁ effectuées avec pw = 10 et 100 μs. T₁ de cette solution est égal à 558 ± 8 ms.

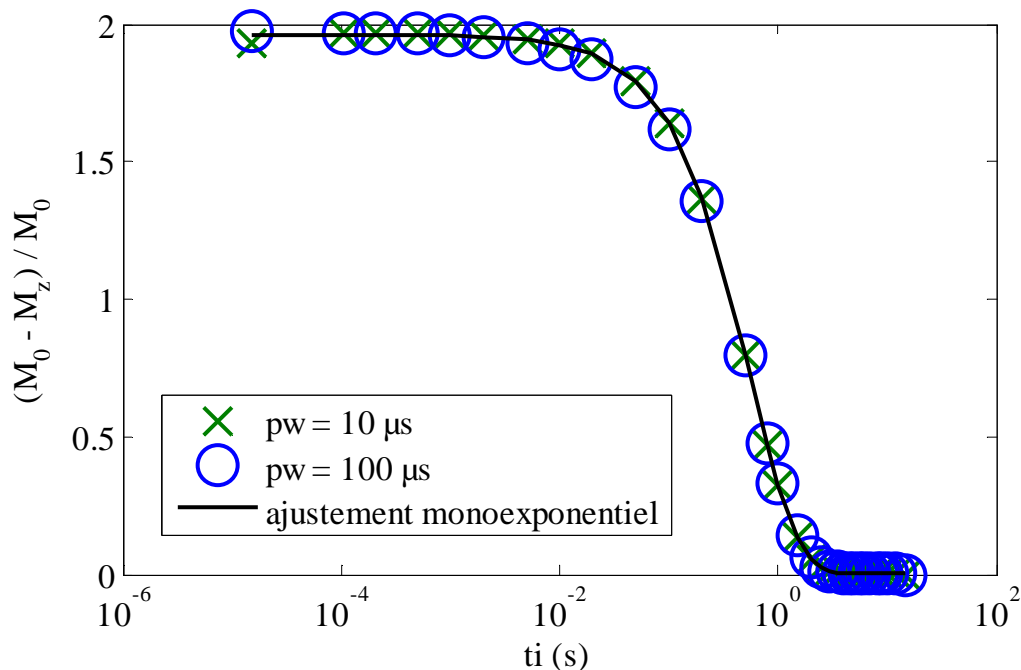


Figure 51 : Relaxation longitudinale normalisée en fonction du temps d'inversion dans une solution de 0,2 mMol MnCl₂ à pw = 10 μs (croix) et 100 μs (cercles) et ajustement des données (ligne continue) avec une loi monoexponentielle décroissante pour pw = 10 μs et biexponentielle pour pw = 100 μs.

La Figure 52 montre l'aimantation longitudinale dans un échantillon de gel d'agar 2% pour $p_w = 10 \mu s$ et $100 \mu s$. La différence entre les deux mesures de T_1 effectuées respectivement avec $p_w = 10 \mu s$ et $100 \mu s$ n'est pas facile à mettre en évidence, elle semble comparable ou inférieure à l'incertitude de reproductibilité. L'amplitude du signal collecté avec $p_w = 10 \mu s$ est supérieure de 5% à celle obtenue avec $p_w = 100 \mu s$. L'ajustement par une loi monoexponentielle décroissante aboutit à un temps $T_1 = 2,17 s$ à $p_w = 10 \mu s$. Les erreurs quadratiques moyennes calculées entre les données expérimentales à $p_w = 100 \mu s$ et un ajustement monoexponentiel ou biexponentiel des données ne sont pas différentes. Nous avons donc opté pour un ajustement monoexponentiel des données et le temps T_1 déduit est égal à $2,39 s$.

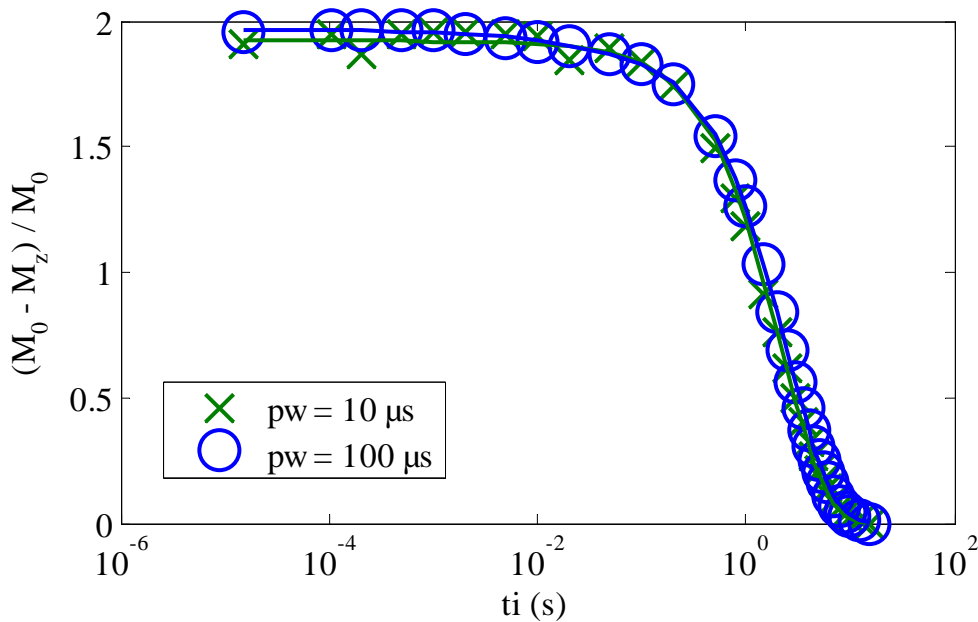


Figure 52 : Mesure de la relaxation longitudinale par inversion récupération dans gel d'agar 2% pour deux durées p_w de l'impulsion RF (symboles) et l'ajustement par une loi exponentielle des données (lignes continues).

Dans les échantillons d'os cortical, la courbe de relaxation longitudinale apparaît d'allure monoexponentielle à $p_w = 10 \mu s$ et biexponentielle à $p_w = 100 \mu s$ (Fig. 53). Ce comportement est similaire pour tous les échantillons examinés.

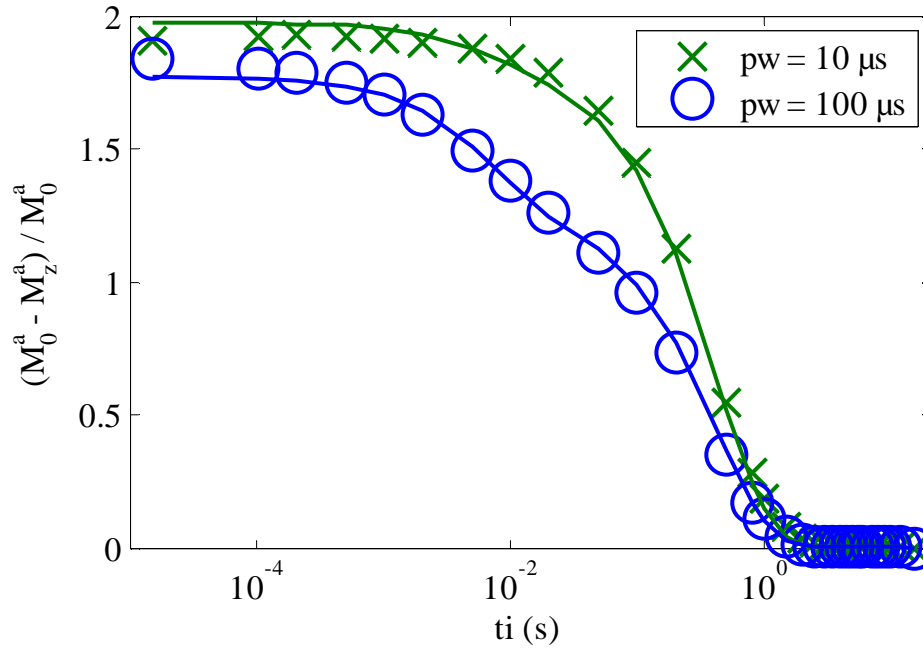


Figure 53 : Courbes de relaxation longitudinale normalisées dans un échantillon d'os cortical bovin (symboles) et simulation du modèle à deux populations (lignes) en fonction du temps d'inversion pour deux durées (pw) de l'impulsion RF (10 et 100 μ s). La simulation reproduit les résultats expérimentaux.

L'ajustement des données par une loi monoexponentielle (pw = 10 μ s) et nettement biexponentielle (pw = 100 μ s) de tous les échantillons de diaphyses bovines a été effectué et les résultats sont dans le Tableau 3. L'incertitude de l'ajustement est supérieure à l'écart-type entre les 11 échantillons.

Tableau 3 : Valeurs moyennes (\pm écart-type) des temps de relaxation longitudinale des échantillons de diaphyses bovines déduits d'un ajustement sur les données expérimentales et sur le modèle à deux populations. L'incertitude relative sur les paramètres est indiquée en rouge.

		pw = 10 μs	pw = 100 μs	
		T₁ (s)	T₁⁻ (s)	T₁⁺ (ms)
Expériences	Moy.±écart-type	0,40±0,01	0,38±0,02	5,8±0,90
	Moy.fraction±écart-type	-	(28%)	(76%)
	Moy.fraction±écart-type	-	(11%)	(26%)
Simulations	Moy.±écart-type	0,36±0,01	0,40±0,01	5,8±0,76
	Moy.fraction±écart-type	-	0,75±0,02	0,25±0,02

Le retour à l'équilibre de l'aimantation M_z^a est gouverné par deux temps caractéristiques T_1^+ et T_1^- (voir chapitre II, section II.6.3). Avec des impulsions RF courtes (pw = 10 μ s), l'inversion de populations est effective pour les protons de $T_2 > pw$, alors qu'avec pw = 100 μ s, l'inversion n'est effective que pour la population de T_2 long. La population de T_2 court est partiellement inversée. L'écart à l'équilibre des

deux aimantations n'est pas le même, ce qui génère un transfert d'aimantation entre les deux populations (T_2 court et T_2 long).

La simulation prédit le même comportement monoexponentiel à $p_w = 10 \mu\text{s}$ et biexponentiel à $p_w = 100 \mu\text{s}$ (Fig. 52). Le modèle à deux populations prend en considération la contribution de M_x^b et M_y^b (matrice 7×7). Le temps T_1 déduit des expériences à $p_w = 10 \mu\text{s}$ (0,4 s) est supérieur à celui déduit de l'ajustement monoexponentiel (0,36 s). Ce comportement peut être expliqué par un retour à l'équilibre gouverné par une loi probablement biexponentielle. Un ajustement des données à $p_w = 10 \mu\text{s}$ par une loi biexponentielle a nettement amélioré l'erreur quadratique moyenne par rapport à celle calculée pour une loi monoexponentielle (facteur 10000), les fractions des deux temps caractéristiques sont de 90% et 10%.

Les paramètres du modèle ont été initialisés comme suit : T_1^a a été fixé comme le temps déduit de l'ajustement monoexponentiel des données de l'IR à $p_w = 10 \mu\text{s}$, T_1^b a été fixé à T_1^a , $T_2^a = T_2^*$, T_2^b , R et M_0^b ont été optimisés afin de minimiser EQM entre la simulation et les données expérimentales comme défini dans le chapitre III (section III.5.4). T_1^a est en accord avec la littérature au même champ B_0 (26). Le Tableau 7 (page 99) montre les valeurs moyennes des paramètres de relaxation croisée (\pm écart-type) optimisés pour chaque échantillon afin de décrire les données expérimentales IR des 11 échantillons d'os cortical bovin.

IV.3.2.2. Mesures de relaxation transversale

La relaxation transversale dans la solution de référence 0,2 mMol de MnCl_2 est bien décrite par une loi monoexponentielle (Fig. 54), le niveau continu à partir de $TE = 300 \text{ ms}$ correspond au niveau du bruit. T_2 est égal à 36 ms (incertitude relative = 0,1%).

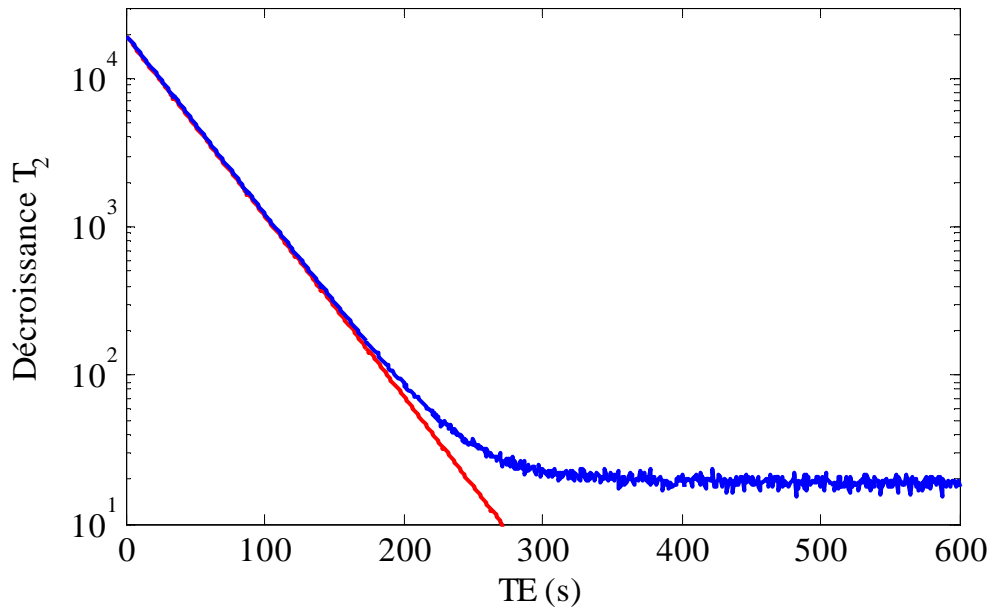


Figure 54 : Courbes de relaxation transversale (courbe bleue) et de l'ajustement par une loi monoexponentielle (courbe rouge) en fonction de TE dans la solution de référence de 0,2 mMol MnCl_2 . $t_{cp} = 0,75$ ms, nombre d'échos = 800.

La Figure 55 montre les courbes de relaxation transversale dans un échantillon de gel d'agar 2% déduites à partir des expériences CPMG ainsi que l'ajustement des données par une loi monoexponentielle et biexponentielle. L'allure de la relaxation transversale semble plutôt biexponentielle, avec $T_{2\text{court}} = 70$ ms (poids 94%) et $T_{2\text{long}} = 500$ ms (poids 6%). Une loi avec plus de composantes exponentielles donnerait vraisemblablement un aussi bon ajustement.

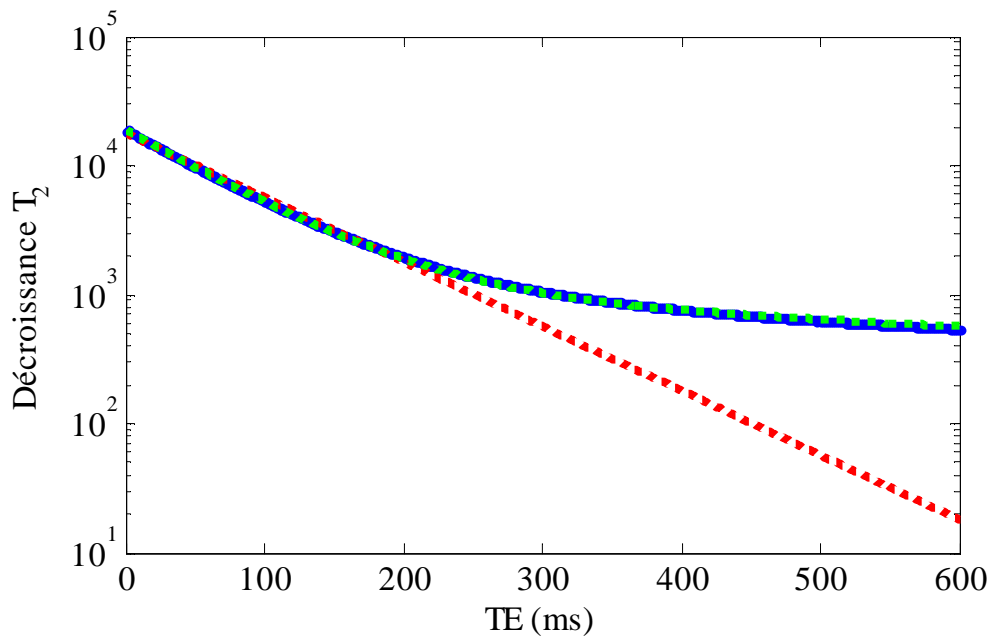


Figure 55 : Courbe de relaxation transversale (bleue) et ajustement par une loi monoexponentielle (rouge) et biexponentielle (verte) dans un échantillon de gel d'agar 2%. $t_{cp} = 0,75$ ms, nombre d'échos = 800.

Les courbes de décroissance de la relaxation transversale dans les échantillons d'os cortical sont superposées pour $t_{cp} = 0,5$ ms, $t_{cp} = 0,3$ ms et $t_{cp} = 0,146$ ms, seules les courbes acquises pour t_{cp} le plus court ($t_{cp} = 0,076$ ms) montrent une décroissance moins rapide (Fig. 56).

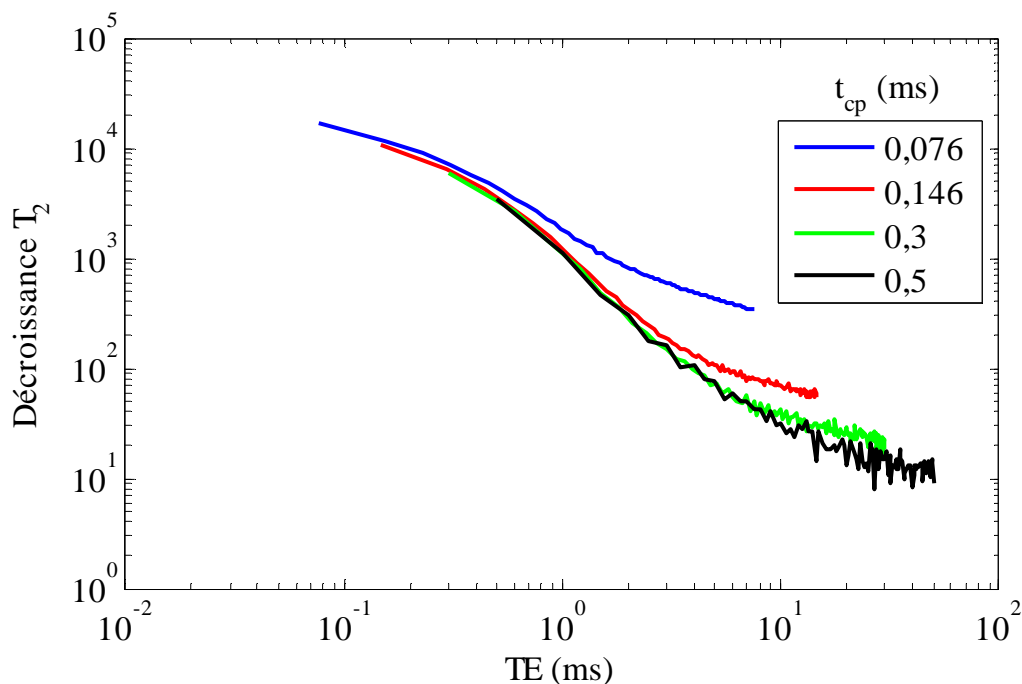


Figure 56 : Décroissance du signal dans un échantillon d'os cortical en fonction de TE pour différents t_{cp} . Les courbes sont toutes superposées à part celle à $t_{cp} = 0,076$ ms.

Or on attendrait avec TE de plus en plus court une compensation des effets d'atténuation du signal par diffusion dans les inhomogénéités de champ magnétique statique, pour les protons appartenant à l'eau libre. Les échelles de temps accessibles pour l'acquisition CPMG ($t_{cp} > 76 \mu s$) sont donc trop longues pour que la compensation des effets de susceptibilité soit observable. L'échelle de longueur correspondante, pour de l'eau libre avec un coefficient de diffusion de $2 \times 10^{-9} m^2/s$, est de l'ordre de $0,5 \mu m$:

$$l = \sqrt{2 \times D \times TE}$$

Si le signal récupéré provient de l'eau libre, celle-ci serait répartie dans des pores de dimension inférieure à $0,5 \mu m$. L'allure des courbes (Fig. 55) indique donc soit que le signal provenant de l'eau libre est confiné dans des pores de taille $< 0,5 \mu m$, soit que le signal proton provient d'eau liée au collagène. Il est peu probable qu'il provienne des terminaisons méthylène parce que T_2 pour ces protons rend ce signal inobservable.

Le Tableau 4 montre les temps T_2' et T_2'' ainsi que leurs fractions respectives déduits de l'ajustement biexponentiel des données CPMG. Pour $t_{cp} > 76 \mu s$, la fraction de T_2 court représente approximativement 90% du signal. Les valeurs de T_2 dépendent du t_{cp} choisi pour implémenter la séquence. A t_{cp} court ($76 \mu s$), le signal des composantes de T_2 court (si elles existent) est mieux exploré. A $TE = 0,5 ms$, on ne voit pas le signal des composantes de T_2 long et T_2' est de l'ordre de $0,4 ms$.

Tableau 4 : Valeurs moyennes (\pm écart-type) de T_2' et T_2'' avec leurs fractions respectives sur 11 échantillons de fémurs bovins déduites de l'expérience CPMG.

	T_2' (ms)	T_2'' (ms)
$t_{cp} = 0,076 ms$	$0,23 \pm 0,002$	$2,53 \pm 0,04$
	$89\% \pm 4\%$	$11\% \pm 4\%$
$t_{cp} = 0,146 ms$	$0,3 \pm 0,02$	$4,78 \pm 3,02$
	$96\% \pm 2,4\%$	$4\% \pm 2,4\%$
$t_{cp} = 0,3 ms$	$0,34 \pm 0,03$	$9,09 \pm 7,46$
	$97\% \pm 2,3\%$	$3\% \pm 2,3\%$
$t_{cp} = 0,5 ms$	$0,4 \pm 0,05$	17 ± 20
	$97,4\% \pm 2,5\%$	$2,6\% \pm 2,5\%$

L'incertitude de l'ajustement biexponentiel des données CPMG sur les fractions rapide et lente est du même ordre de grandeur que l'écart-type entre les 11 échantillons examinés.

IV.3.3. Saturation de l'aimantation longitudinale

IV.3.3.1. Saturation par impulsion hors-résonance

La Figure 57 montre la saturation de l'aimantation longitudinale par une impulsion hors-résonance en fonction de df pour différentes valeurs de B_1 dans la solution référence de $MnCl_2$ ainsi que la modélisation analytique pour le cas d'un modèle à une population en prenant pour T_1 et T_2 les valeurs trouvées par ajustement monoexponentiel des données IR et CPMG. Le modèle est en accord avec les résultats expérimentaux. Cependant, un écart à la théorie apparaît pour les valeurs de B_1 et df les plus faibles. Il est attribué aux inhomogénéités de B_0 . Pour cette expérience, nous avons disposé le porte-échantillon dans un tube rempli de fluorinert pour réduire les inhomogénéités du champ dues aux différences de susceptibilité magnétique. Sans fluorinert, l'écart au modèle était encore plus prononcé.

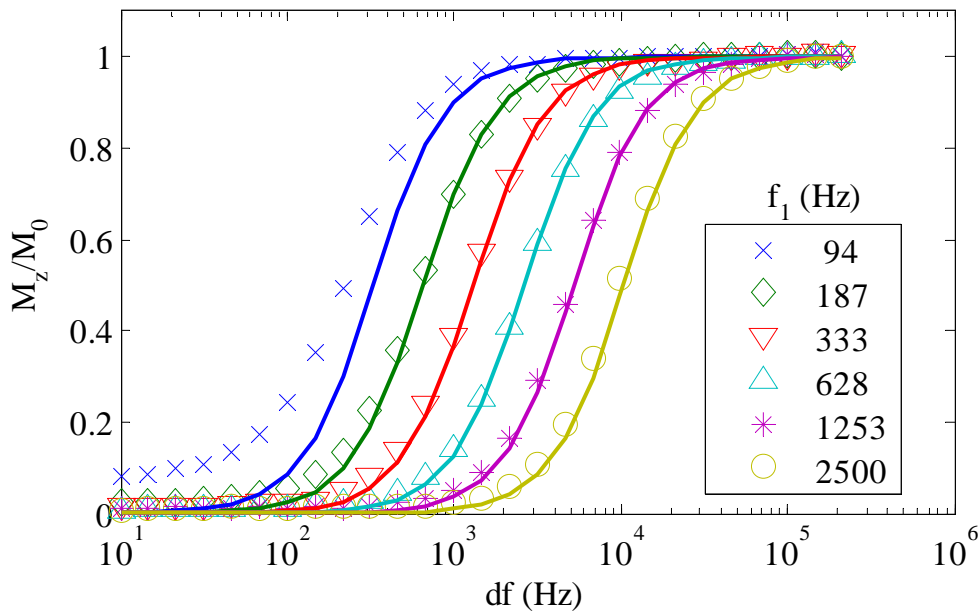


Figure 57 : Mesure expérimentale (symboles) de saturation par longue impulsion RF dans une solution 0,2 mMol $MnCl_2$ et modèle analytique (lignes continues) pour différentes valeurs de B_1 (différentes couleurs).

La Figure 58 compare les mesures expérimentales de M_z^a/M_0^a dans un gel d'agar 2% à la valeur de ce rapport calculée par le modèle analytique de Henkelman *et al.* (Chapitre II, section II.6.4). On a utilisé pour T_1^a et T_2^a les valeurs déterminées dans les mesures préliminaires de T_1 et T_2 . Pour les autres paramètres, on a pris les valeurs indiquées par Henkelman *et al.* (75) pour le même système, soit $T_1^b = 1$ s, $T_2^b = 12,8$ μ s, $M_0^b = 0,5\%$, $R = 198$ s^{-1} . On a utilisé la forme Gaussienne pour la largeur spectrale des protons de T_2 court. La simulation reproduit les résultats expérimentaux.

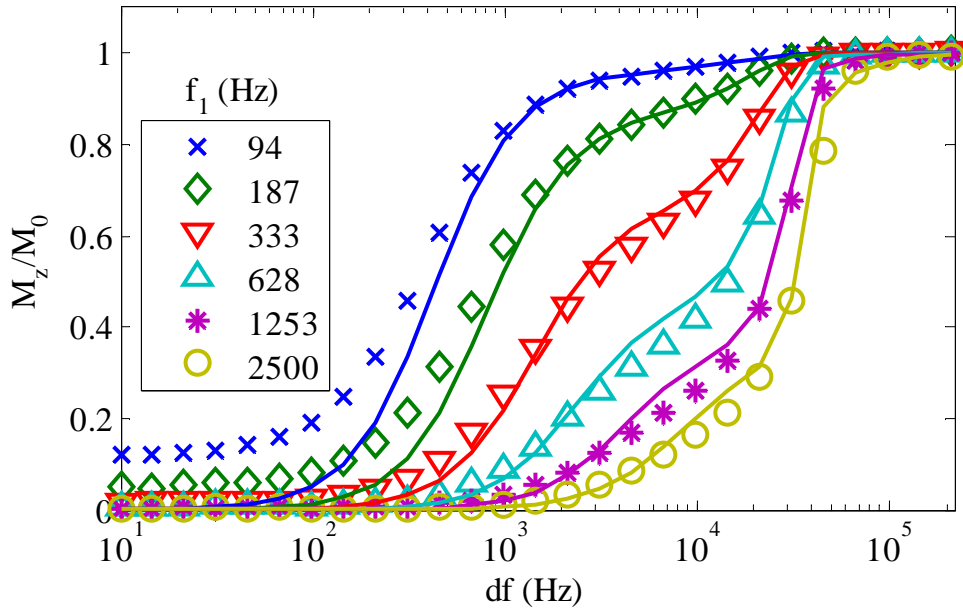
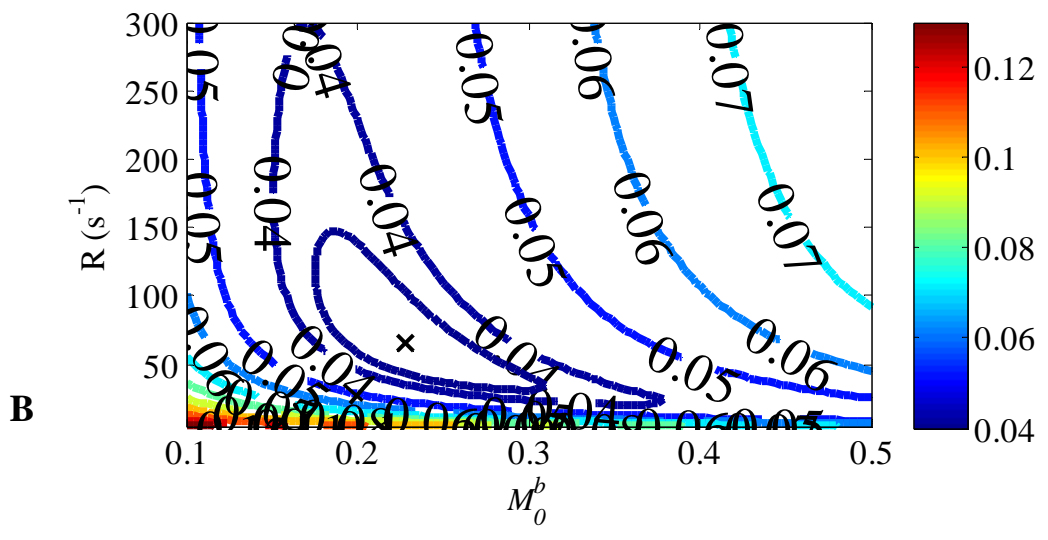
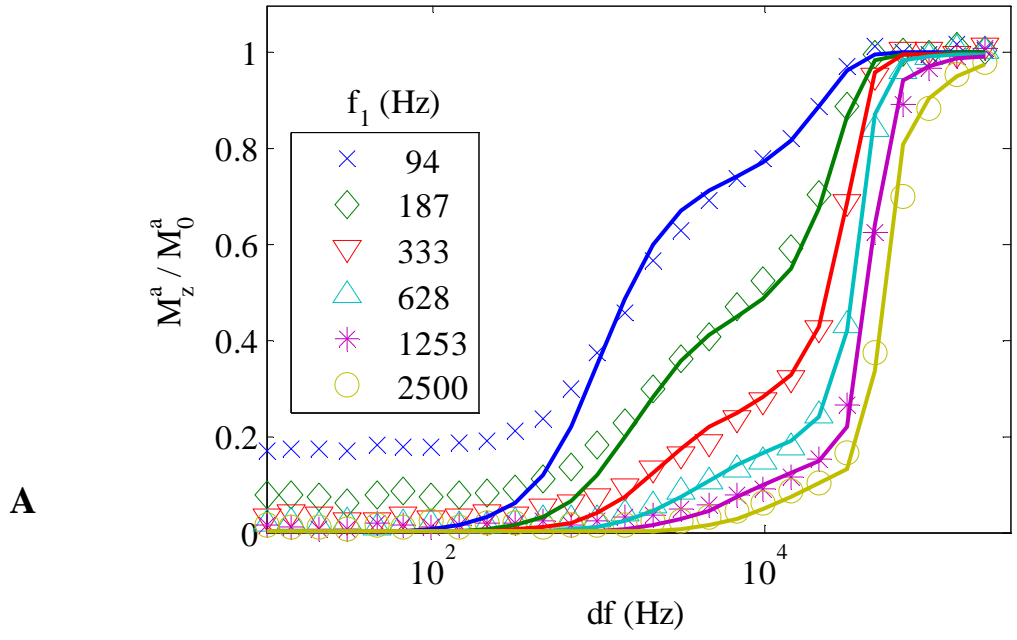


Figure 58 : Mesure de saturation par impulsion hors résonance dans du gel d'agar 2% (symboles) et modélisation analytique (lignes continues) avec $T_1^a = 2,17$ s, $T_1^b = 1$ s, $T_2^a = 70$ ms, $T_2^b = 12,8$ μ s, $M_0^b = 0,5\%$, $R = 198s^{-1}$.

La Figure 59A montre les données de saturation dans un échantillon d'os cortical bovin. Aux plus petites valeurs de df , l'aimantation des protons de l'eau liée au collagène est saturée. Quand df augmente, la saturation des protons du collagène dans les terminaisons méthylène induit une saturation partielle de l'aimantation des protons de l'eau liée au collagène. Aux plus petites valeurs de df et au f_1 le plus petit (94 Hz), la saturation des protons de l'eau liée au collagène reste partielle à cause des inhomogénéités de B_0 . La courbe a une forme complexe compatible avec un système à deux populations en échange pour les valeurs de df comprises entre 1 kHz et 50 kHz. La mesure de référence est reproductible à 2% près.

Dans ces expériences, TE est égal à 101 μ s. Les signaux observables proviennent donc des protons de l'eau libre dans les pores et de l'eau liée au collagène. Pour les protons du collagène dans les terminaisons méthylène, T_2 est trop court pour que leur signal soit mesurable directement.



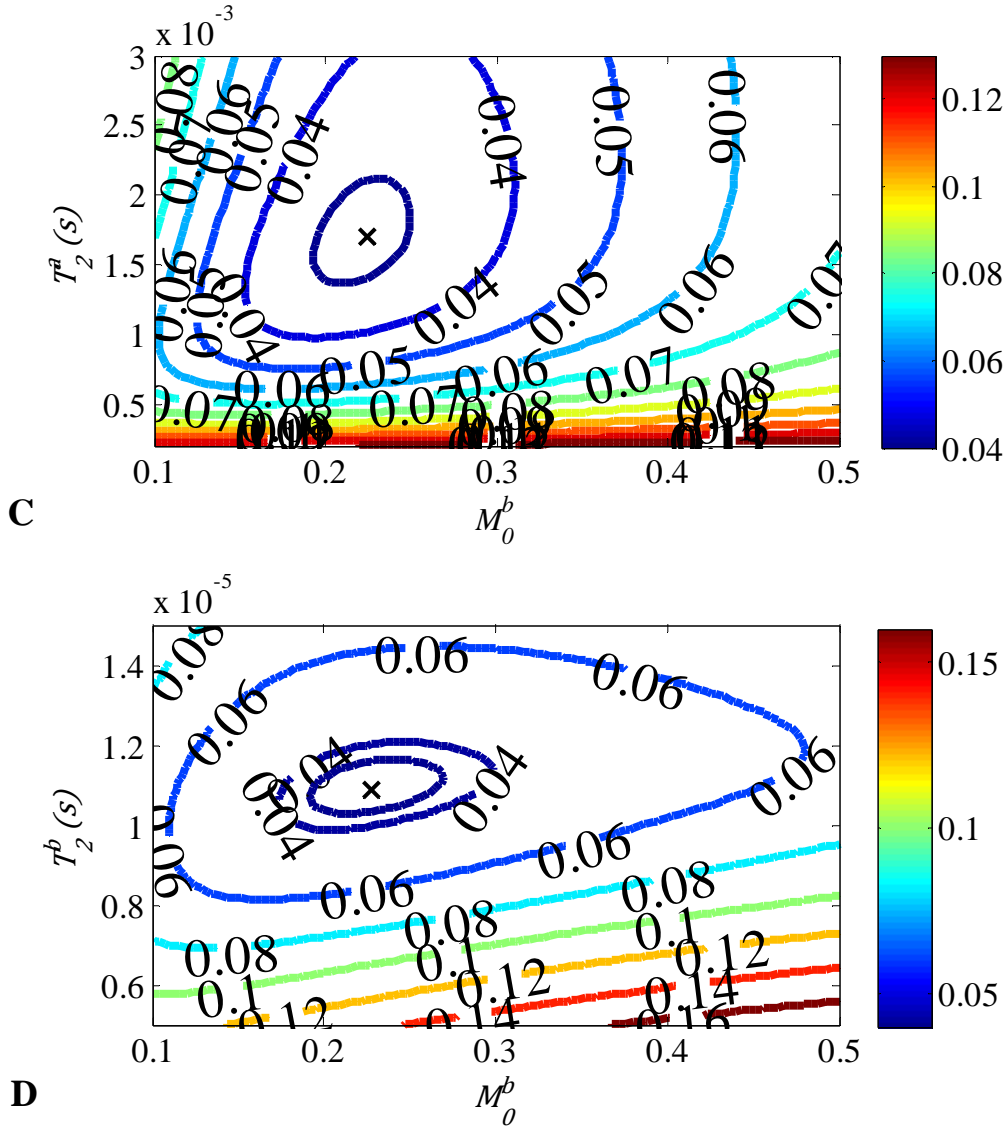


Figure 59 : A : Résultats expérimentaux (symboles) et ajustement par le modèle analytique (lignes) de la saturation par impulsion hors-résonance dans un échantillon d'os cortical bovin. EQM en lignes iso-contours calculée entre les résultats expérimentaux et le modèle analytique pour différentes valeurs de M_0^b et R (B), M_0^b et T_2^a (C) et M_0^b et T_2^b (D).

Les paramètres de relaxation croisée ont été déduits à partir d'une loi analytique (voir chapitre II, section II.6.4) qui modélise un environnement à deux populations (75). T_1^a a été fixé comme le temps déduit de l'ajustement monoexponentiel des données IR à $pw = 10 \mu s$. Sachant que la précision sur T_1^b semblait faible, nous avons fixé $T_1^b = T_1^a$. Les quatre autres paramètres du modèle ont été déduits en minimisant EQM entre la loi analytique et les données expérimentales (voir chapitre III, section III.5.4).

La Figure 59 montre en lignes iso-contours EQM calculée entre les données expérimentales et la loi analytique pour une gamme de valeurs de M_0^b et R (Fig. 59B), M_0^b et T_2^a (Fig. 59C) et M_0^b et T_2^b (Fig. 59D). Une large gamme de valeurs de M_0^b et R donne la même EQM. Le plus petit EQM trouvé pour cet échantillon (0,028) est obtenu pour des valeurs de T_2^a comprises entre 1,4 ms et 2,15 ms, M_0^b

comprises entre 0,176 et 0,308 et R comprises entre 50 s^{-1} et 120 s^{-1} . L'incertitude relative sur R est très élevée (120%) contrairement à celle de M_0^b , T_2^a et T_2^b qui est, respectivement de 27%, 21% et 10% environ (Fig. 59C,D).

La valeur moyenne de ces paramètres de relaxation croisée sur les 11 échantillons de diaphyses bovines examinées déduite de l'expérience de saturation par impulsion hors-résonance est reportée dans le Tableau 7 (page 99).

IV.3.3.2. Saturation par une binomiale

La Figure 60 montre la partie réelle du signal après une excitation binomiale ($T_{2\text{sel}} = 9 \mu\text{s}$) récupéré à différents temps t_{LM} dans la solution 0,2 mMol MnCl_2 . On remarque une forme irrégulière et instable pour les délais les plus courts ($t_{\text{LM}} < 5 \text{ ms}$) que nous attribuons aux courants de Foucault suivant l'impulsion de spoil.

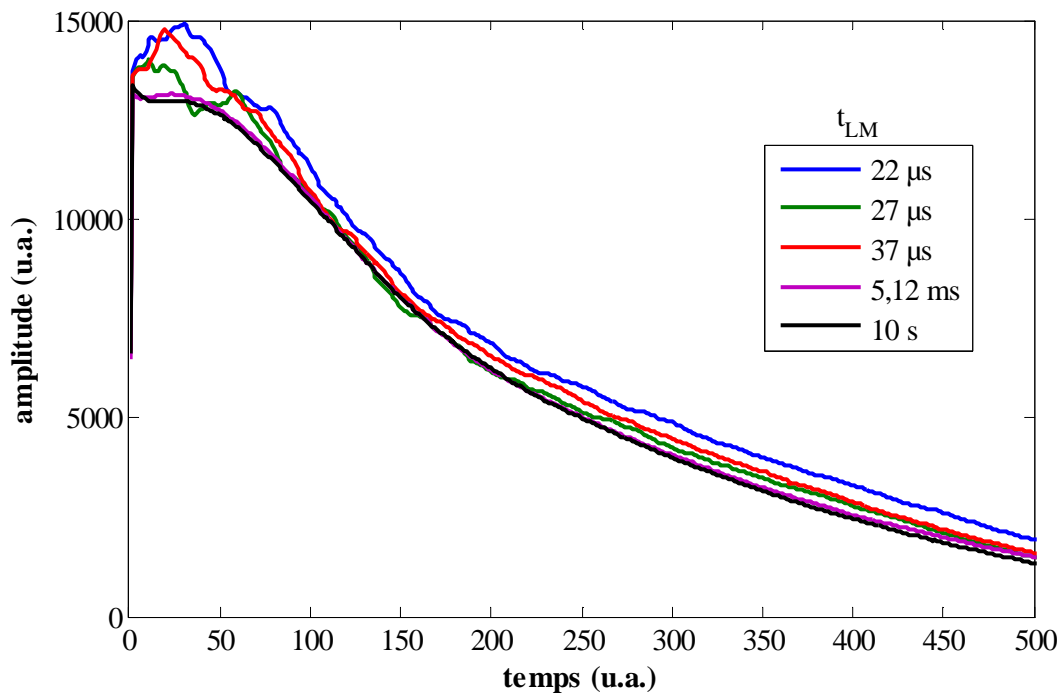


Figure 60 : Partie réelle du signal dans la solution 0,2 mMol MnCl_2 en fonction du temps (25 μs par point) pour plusieurs délais t_{LM} après une excitation binomiale et un gradient de spoil.

La solution de MnCl_2 contient une seule population de protons donc on s'attend à ne pas observer d'effet d'échange. Cette expérience montre une variation faible du signal inférieure à 3% et un effet de transfert inférieur à 5% (Fig. 61). La simulation d'un modèle à une population ($T_1 = 558 \text{ ms}$, $T_2 = 36 \text{ ms}$) ne reproduit pas les résultats expérimentaux. Pour $t_{\text{LM}} < 5 \text{ ms}$, il est probable que les déformations observées proviennent des déphasages induits par les courants de Foucault. Il est peu délicat

d'interpréter les données pour $t_{LM} < 5$ ms, car la reproductibilité des mesures ($< 0,1\%$) est meilleure que la déviation observée par rapport à la simulation qui reste faible (de l'ordre de 2%).

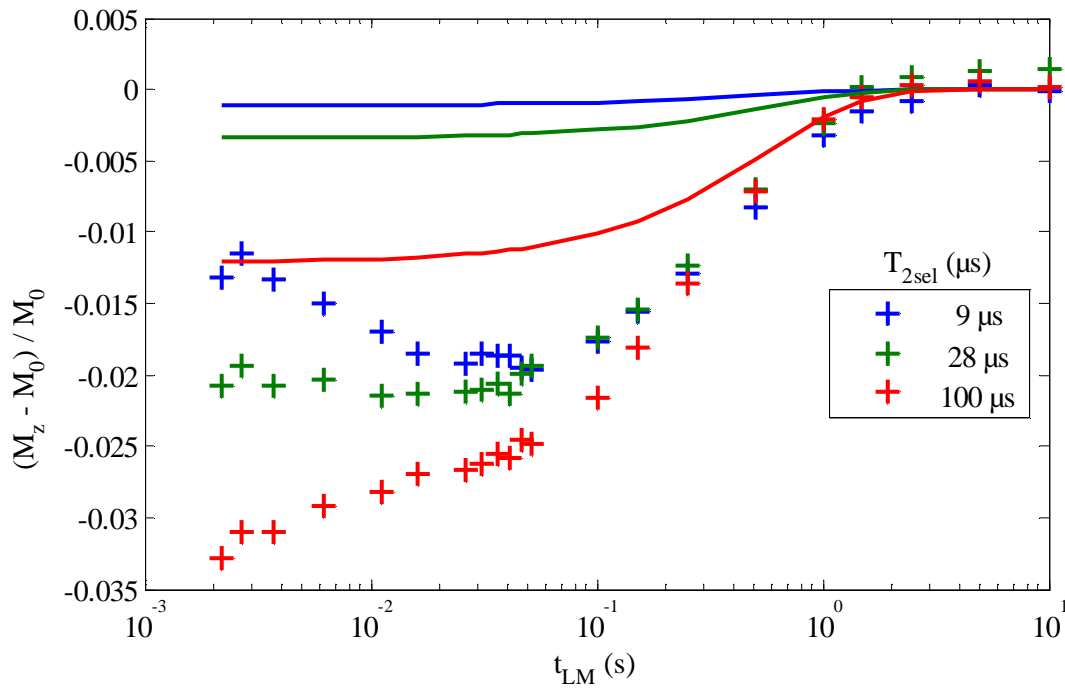


Figure 61 : MT dans une solution de 0,2 mMol $MnCl_2$ par une seule excitation binomiale avec différents T_{2sel} et différents délais t_{LM} (symboles) et simulation d'un modèle à une population avec $T_1 = 558$ ms et $T_2 = 36$ ms (lignes continues).

La Figure 62 montre la cinétique de retour de M_z^a vers sa valeur d'équilibre M_0^a pour différentes valeurs de t_{LM} et différentes valeurs de T_{2sel} dans un échantillon d'os cortical bovin. L'effet de transfert est d'une ampleur beaucoup plus élevée que dans la solution 0,2 mMol $MnCl_2$ puisqu'il atteint 40%. Il n'y a pas de différences entre les courbes aux différents T_{2sel} quand t_{LM} est supérieur à 10 ms. On en conclut que le temps nécessaire pour l'échange entre les aimantations longitudinales est inférieur à 10 ms. De plus, la variation du signal entre les différents T_{2sel} est faible.

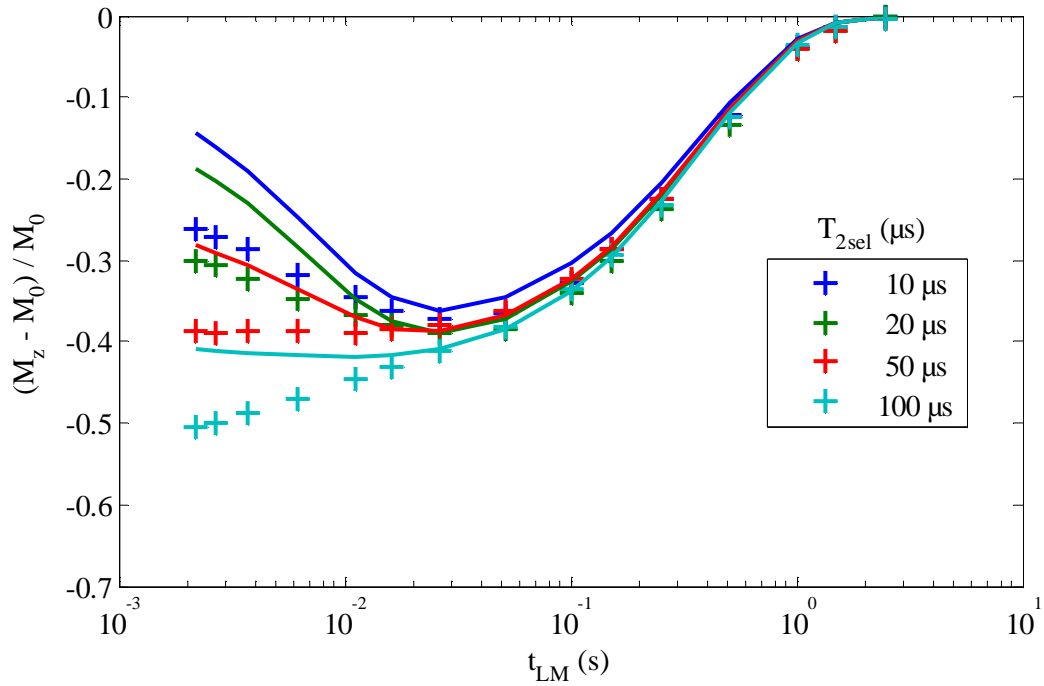


Figure 62 : Effet de saturation de l'aimantation longitudinale dans un échantillon d'os cortical pour différents délais t_{LM} et T_{2sel} (symboles). La simulation (lignes continues) avec $T_1^a = T_1^b = 0,38$ s, $T_2^a = 0,85$ ms, $T_2^b = 15$ μ s, $M_0^b = 0,39$ et $R = 140$ s $^{-1}$ ne reproduit pas les résultats expérimentaux (lignes continues).

De même que dans la solution 0,2 mMol $MnCl_2$, on observe des instabilités de forme similaires pour les FIDs mesurées dans l'os cortical après une seule excitation binomiale ($T_{2sel} = 9$ μ s) et les impulsions de spoil, pour les délais t_{LM} les plus court ($t_{LM} < 5$ ms) (Fig. 63).

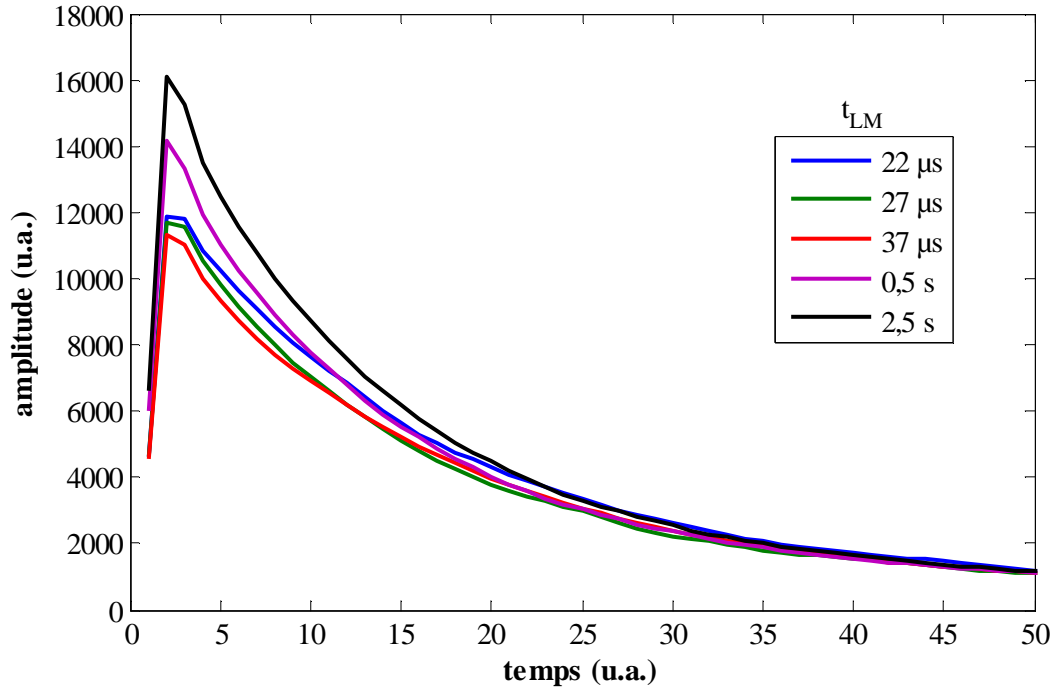


Figure 63 : Partie imaginaire du signal en fonction du temps (25 μ s par point) d'un échantillon d'os cortical bovin récupéré présente des fluctuations dues aux courants de Foucault surtout aux plus petites valeurs de t_{LM} .

Cette expérience a été simulée numériquement avec un modèle à deux populations en prenant en compte l'échange pendant T_{int} , les impulsions RF et t_{LM} . Les paramètres d'échange sont les suivants : $T_1^a = T_1^b = 0,38$ s, $T_2^a = 0,85$ ms, $T_2^b = 13$ μ s, $M_0^b = 0,39$ et $R = 140$ s⁻¹. De même que dans la solution 0,2 mMol MnCl₂, la cinétique observée aux t_{LM} les plus courts n'a pas pu être reproduite par la simulation, ce qui est probablement dû aux courants de Foucault et à un couplage entre ces effets et l'excitation RF. Par contre, pour $t_{LM} > 20$ ms, il y a un accord raisonnable entre la simulation et les mesures (Fig. 62).

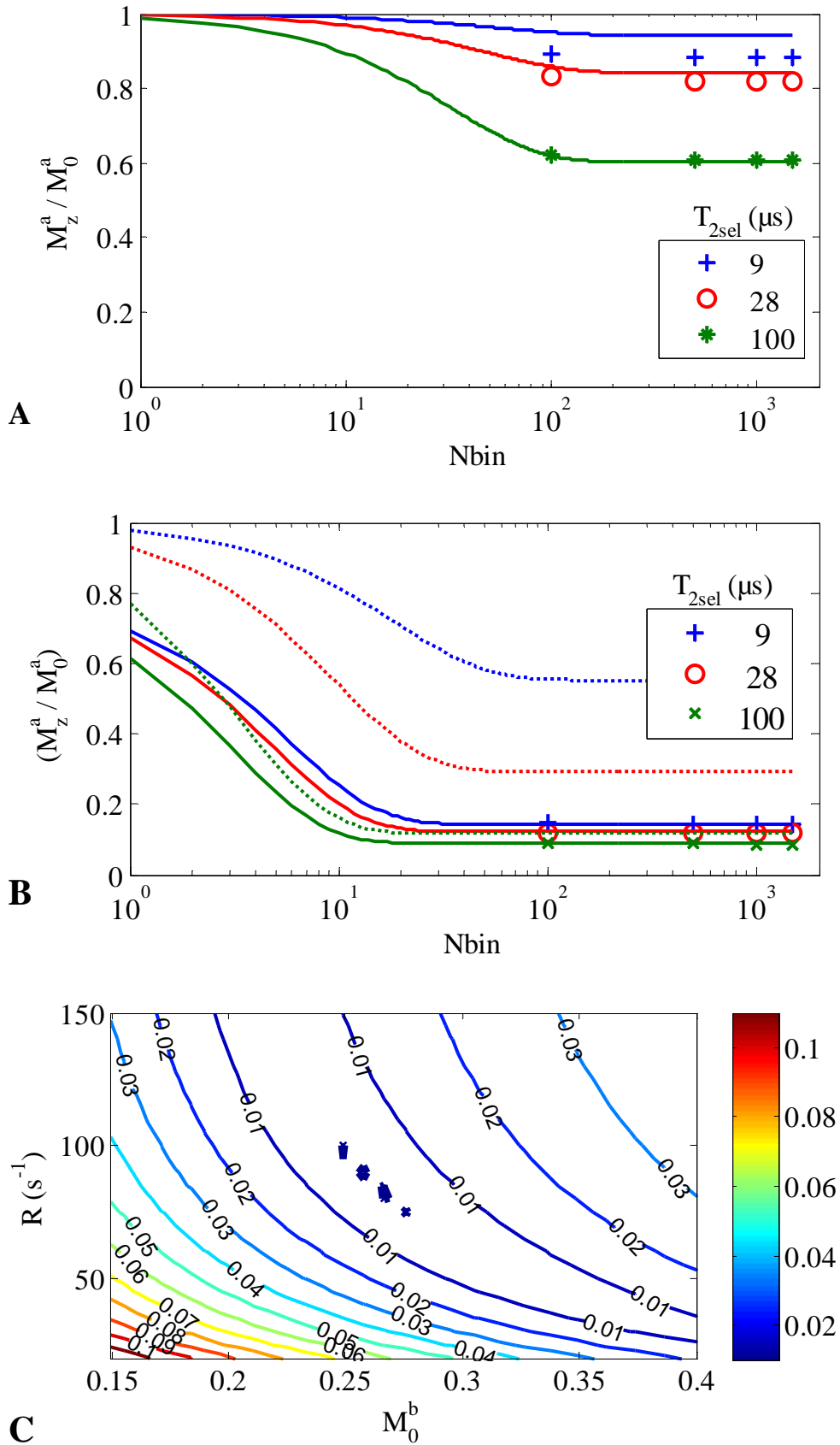
La saturation de M_Z^a est donc bien visible après une seule excitation binomiale, mais il est difficile d'avoir une bonne discrimination sur les paramètres. De plus, il est probable qu'une répétition de cette excitation permette d'atteindre un état stationnaire plus facilement modélisable et avec un niveau de saturation plus notable.

IV.3.3.3. Saturation par répétition de binomiales

La saturation $\frac{M_Z^a}{M_0^a}$ après une série d'excitations binomiales (comme défini dans chapitre II, section II.6.5) a été mesurée dans une solution d'eau dopée à 0,2 mMol/L de MnCl₂ (Fig. 64A) et dans les 11 échantillons d'os cortical bovin (la Figure 64B montre la saturation dans un échantillon d'os cortical).

Un état stationnaire a été atteint après $N_{bin} = 100$. Le modèle à une population est en accord avec les données expérimentales de l'échantillon référence (eau dopée). Cependant, le modèle à une population

ne reproduit pas les résultats expérimentaux de l'échantillon d'os cortical. Le modèle à deux populations prédit la saturation stationnaire atteinte dans l'échantillon d'os (Fig. 64B).



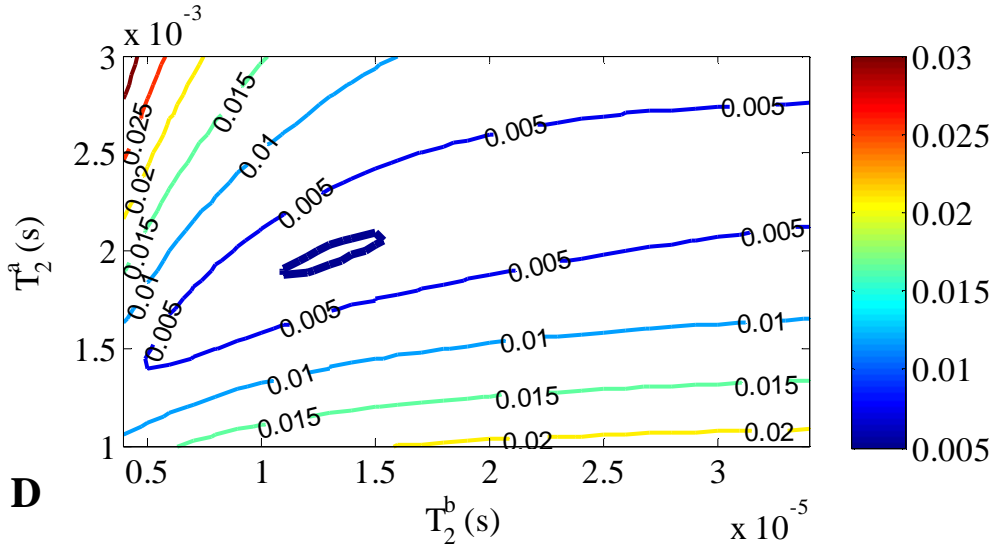


Figure 64 : Saturation par répétition de binomiales : A) résultat dans une solution de MnCl_2 (symboles) et simulation d'un modèle à une population (lignes), $T_1 = 556$ ms, $T_2 = 36$ ms. B) saturation dans un échantillon d'os cortical (symboles) et simulation d'un modèle à une population (lignes pointillées) et d'un modèle à deux populations (lignes) avec $T_1^a = T_1^b = 0,376$ s, $T_2^a = 1,85$ ms, $T_2^b = 12$ μs , $M_0^b = 0,28$, $R = 80$ s^{-1} . EQM en lignes iso-contours pour une gamme de valeurs de R et M_0^b (C) et T_2^a et T_2^b (D). La croix (x) correspond à $\text{EQM}_{\min} = 0,002$.

La simulation du modèle à une population a été réalisée avec les mêmes paramètres que ceux utilisés pour le modèle à deux populations à l'exception de $M_0^b = 0$. En augmentant $T_{2\text{sel}}$, le rapport $\frac{M_2^a}{M_0^a}$ diminue ce qui correspond à un effet de saturation directe.

Un modèle à deux populations (matrice 7×7) a été utilisé pour simuler les données expérimentales. Les paramètres du modèle ont été initialisés ainsi : T_1^a a été fixé comme le temps obtenu à partir d'un ajustement monoexponentiel des données de l'IR à $\text{pw} = 10$ μs , $T_1^b = T_1^a$, et les quatre autres paramètres ont été déterminés en minimisant EQM entre les données expérimentales et la simulation.

La Figure 64C montre EQM en lignes iso-contours pour différentes valeurs de M_0^b et R . EQM_{\min} (0,002) a été obtenu pour des valeurs de M_0^b entre 0,249 et 0,275, R entre 75 s^{-1} et 100 s^{-1} , T_2^a entre 1,9 ms et 2,1 ms et T_2^b entre 11 μs et 15 μs . L'incertitude relative sur T_2^a était égale à 10%, sur M_0^b 10%, T_2^b était égale à 30% et sur R 28% (Fig. 64C,D).

La valeur moyenne des paramètres de relaxation croisée sur 11 échantillons d'os cortical bovin qui minimise EQM est résumée dans le Tableau 7 (page 99).

IV.3.4. Relaxation longitudinale avec imagerie (UTE-VFA)

La Figure 65 (a-f) montre des images UTE-VFA acquises à $\text{TE/TR} = 51$ $\mu\text{s}/58$ ms et à différents angles de bascule (10° - 60°).

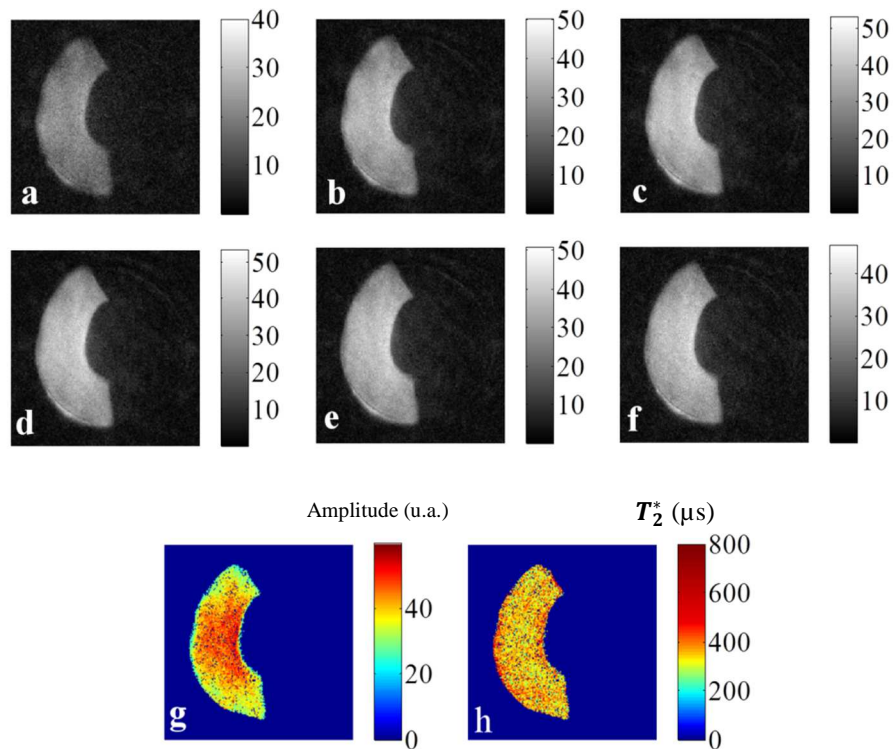


Figure 65 : Images UTE-VFA acquises à différents angles de bascule 10° (a), 20° (b), 30° (c), 40° (d), 50° (e), 60° (f) à TE = 51 μs et TR = 58 ms. Cartes d'amplitude (g) du même échantillon et de T_2^* (h).

Le signal maximal dans un échantillon d'os cortical à TR = 58 ms est obtenu avec un angle de bascule = 40°. Les cartes d'amplitude (Fig. 65g) et de T_2^* (Fig. 65h) déduites à partir des images acquises à TR = 58 ms, avec un angle de bascule = 40° et à différents TE sont relativement homogènes (Annexe 5) indépendamment de la carte de sensibilité de l'antenne (Fig. 66).

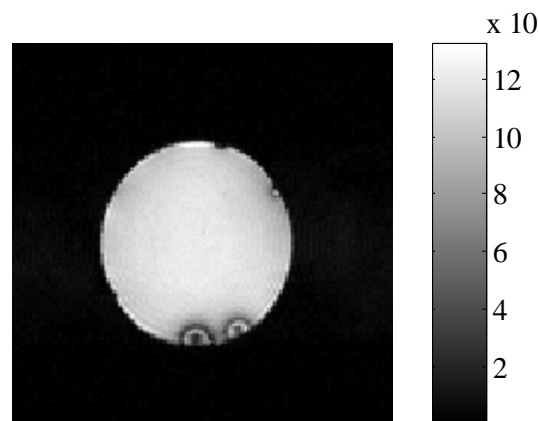


Figure 66 : Coupe axiale en GE d'un tube rempli d'eau qui montre l'homogénéité de l'antenne. FOV = 72 mm, épaisseur de coupe = 3 mm, BW = 100 kHz, pw = 1 ms, $t_{\text{éch}}$ = 10 μs . Les artéfacts en bas de l'image correspondent à des bulles d'air.

L'écart-type de la carte T_2^* est comparable à l'incertitude absolue de l'ajustement sur un pixel.

En augmentant TR, le signal maximal dans l'os cortical est obtenu avec des angles de bascule plus grands, ce qui est en accord avec l'équation de Ernst. Cependant, quand on ajuste les données à l'équation de Ernst, T_{1app} augmente avec TR (Fig. 67, Tableau 5). L'hypothèse que les effets de MT sont à l'origine de cette variation semble raisonnable. En effet, pour TR de plus en plus long, on devrait s'approcher d'une valeur de T_1 sans influence des effets de transfert. Le comportement observé a été reproduit par simulation du modèle à deux populations en utilisant l'approche matricielle 5x5. Une seule condition a été prise en considération pour initialiser la simulation du modèle à deux populations : $T_1^a = T_1^b$.

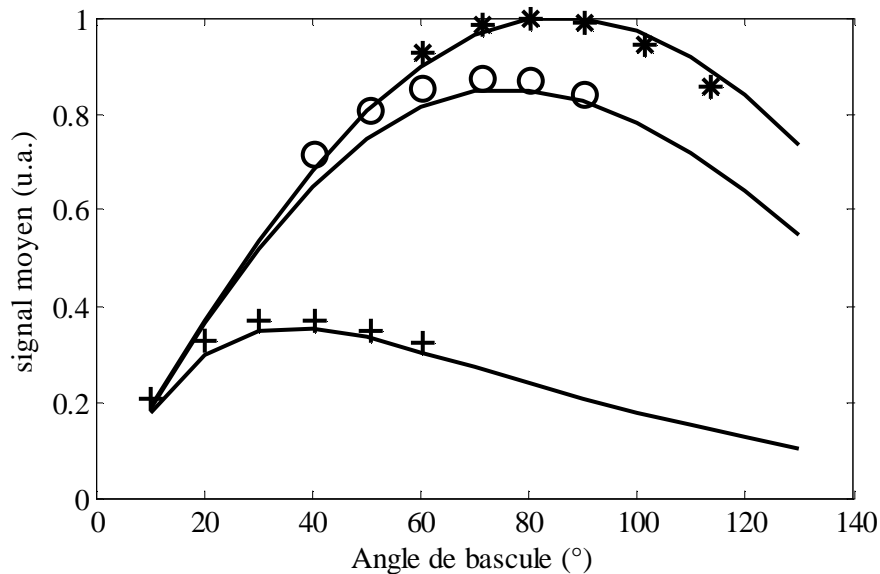


Figure 67 : Signal moyen normalisé d'un échantillon d'os cortical en fonction de différents angles de bascule à TE = 51 μ s et à différents TR : 58 ms (croix), 500 ms (cercles) et 1 s (étoiles). La simulation d'un modèle à deux populations (lignes) reproduit les résultats expérimentaux.

Tableau 5 : T_{1app} moyen (\pm écart-type) sur cinq échantillons d'os cortical bovin déduit à partir de VFA et de la simulation du modèle à deux populations pour différentes valeurs de TR.

	T_{1app} (s) à TR = 58 ms	T_{1app} (s) à TR = 500 ms	T_{1app} (s) à TR = 1 s
Expériences	0,295 (\pm 0,010)	0,414 (\pm 0,034)	0,518 (\pm 0,102)
Simulation	0,295 (\pm 0,034)	0,377 (\pm 0,036)	0,423 (\pm 0,043)

T_2^* moyen (\pm écart-type) a été calculé à partir des cartes de T_2^* de chaque diaphyse aux différents TRs. Les valeurs de T_2^* semblent stables entre les différents TR utilisés (Tableau 6).

Tableau 6 : T_2^* moyen (\pm écart-type) déduit à partir des cartes de T_2^* des cinq diaphyses bovines examinées et RSB des images aux différents TRs.

N°		T_2^* (μ s)		
		TR 58 ms	TR 500 ms	TR 1 s
1	moy \pm std	387 \pm 73	379 \pm 44	398 \pm 48
	RSB	13	22	23
2	moy \pm std	369 \pm 67	378 \pm 44	381 \pm 42
	RSB	14	22	23
3	moy \pm std	370 \pm 66	379 \pm 41	372 \pm 48
	RSB	14	27	29
4	moy \pm std	383 \pm 80	395 \pm 57	396 \pm 53
	RSB	12	19	20
5	moy	360 \pm 66	363 \pm 96	385 \pm 39
	RSB	13	26	30

Les paramètres de relaxation croisée tirés des expériences UTE-VFA sont reportés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Paramètres de relaxation croisée déduits des différentes expériences (moyenne \pm écart-type).

	# échantillons	Matrice	T_1^a (s)	T_2^a (ms)	T_2^b (μ s)	M_0^b	R (s ⁻¹)
IR	11	7x7	0,40 \pm 0,01	0,20 \pm 0,02	11 \pm 0,4	0,50 \pm 0,04	159 \pm 21
Saturation hors-résonance	11	5x5	0,40 \pm 0,01	1,75 \pm 0,33	11 \pm 0,2	0,24 \pm 0,04	124 \pm 52
Répétition de binomiales	11	7x7	0,40 \pm 0,01	1,96 \pm 0,37	11 \pm 0,2	0,33 \pm 0,04	45 \pm 8
VFA	5	5x5	0,62 \pm 0,04	0,13 \pm 0,02	9 \pm 1	0,56 \pm 0,07	76 \pm 23

IV.3.5. Mesure de la DMO

La Figure 68 montre l'intensité du signal des ROI_{L1}, ROI_{L3} et de la ROI de la corticale dans les images .tif. A partir de ces intensités et en connaissant par avance la DMO de la ROI_{L1}, la DMO de la corticale est déduite. Pour calculer la DMO de l'os cortical, la DMO de la ROI_{L1} est prise comme référence car c'est la ROI la plus grande et la plus dense.

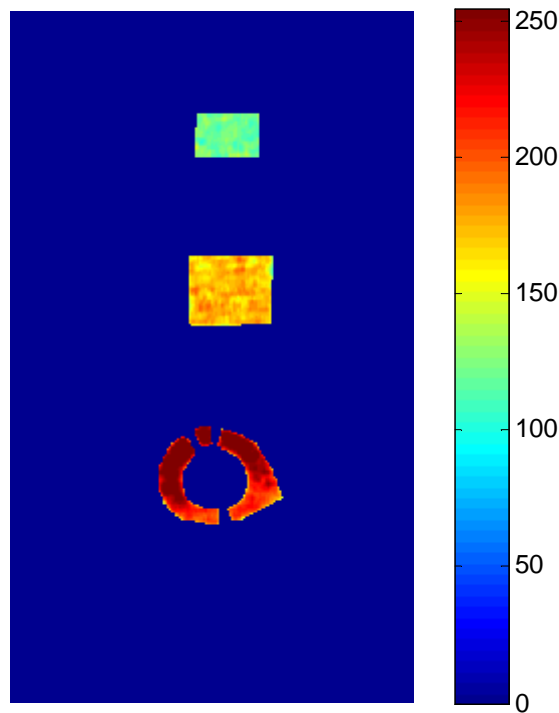


Figure 68 : Intensité du signal des ROI_L₁, ROI_L₃ et ROI_cortic mesurée à partir du fichier .tif.

Le Tableau 8 résume les valeurs de DMO moyennes (\pm écart-type) des cinq sections ainsi que l'écart relatif des mesures. L'écart-type est calculé à partir des mesures réalisées deux fois le jour même sur les mêmes sections et sur deux mesures réalisées à quelques semaines d'intervalle.

L'écart relatif de toutes les mesures est inférieur à 5%.

Tableau 8 : Valeur moyenne de DMO (\pm écart-type) et écart relatif (%) des cinq sections d'os cortical bovin examinées.

N°	DMO (g/cm ²)	Ecart relatif
2	2,12 \pm 0,05	2,53%
3	1,81 \pm 0,05	3,07%
4	2,21 \pm 0,02	1,01%
5	2,08 \pm 0,11	5,20%
6	2,00 \pm 0,09	4,47%
Moy. \pm std	2,04\pm0,06	3,22%

La valeur de DMO a été évaluée sur des ROIs correspondant à 10 plus petits morceaux découpés dans les sections analysées par spectroscopie RMN. Nous avons alors cherché à évaluer la corrélation entre les paramètres RMN et les valeurs de DMO. Dans un premier temps, on peut chercher une corrélation entre la DMO et l'intensité du signal RMN, deux grandeurs extensives. La Figure 69 montre une certaine

tendance à un signal RMN plus élevé pour une DMO plus faible, mais la corrélation reste faible ($R^2 = 0,21$).

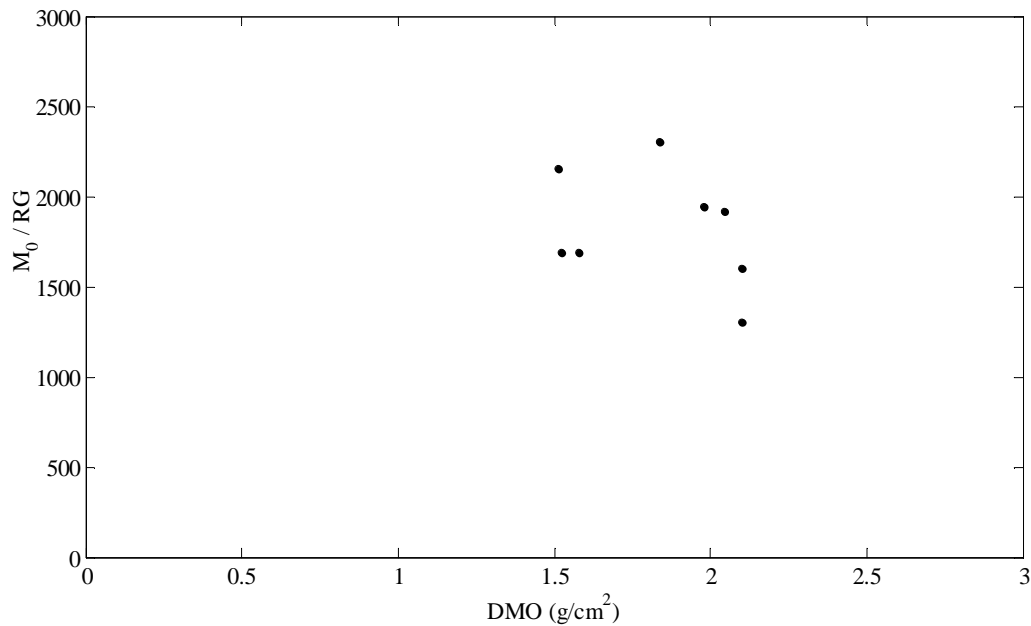


Figure 69 : Aucune corrélation n'est observée entre la DMO et M_0/RG des échantillons d'os bovin.

Dans un deuxième temps, il est intéressant d'examiner si DMO/épaisseur est corrélée à M_0^b déduit des mesures de saturation par répétition de binomiales. La Figure 70 montre une corrélation encourageante avec la fraction de protons des terminaisons méthylène croissante avec DMO/épaisseur. Il faut toutefois noter que la gamme de variation de ces paramètres n'est pas extrême (échantillons homogènes). Ces premières observations devraient être confinées par une étude sur un plus grand nombre d'échantillons avec une gamme de variation de la composition osseuse plus importante.

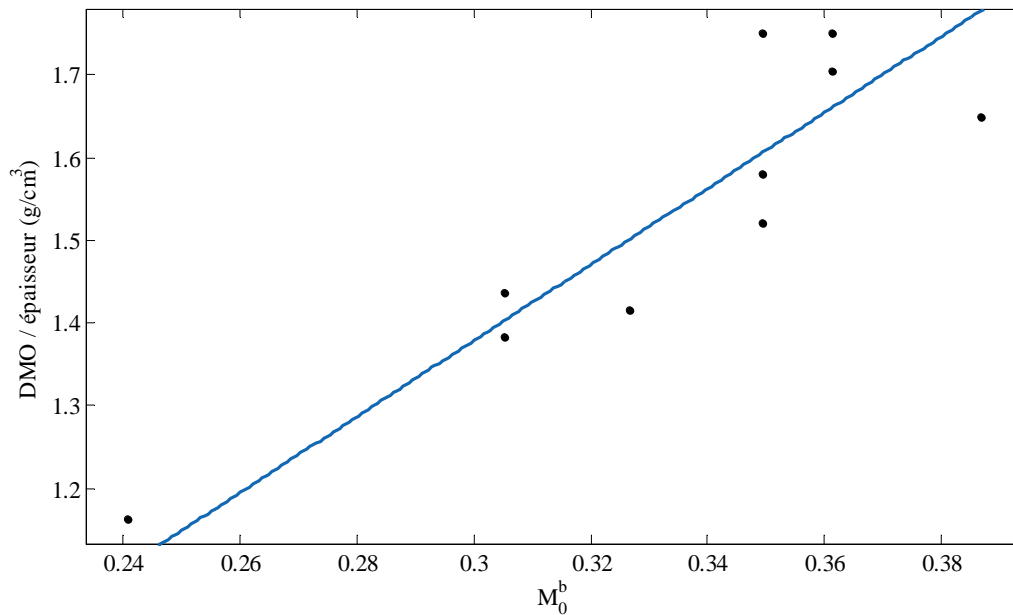


Figure 70 : Corrélation entre M_0^b et DMO divisée par l'épaisseur. L'équation linéaire (ligne bleue) qui décrit les résultats expérimentaux (points) est : $y = 4,6 x$, $R^2 = 0,79$.

IV.4. Discussion

Le MT entre les protons de l'eau liée au collagène et les protons du collagène dans les terminaisons méthylène a été mis en évidence dans l'os cortical par Horch *et al.* (26). Du fait de l'échange entre les aimantations des deux populations de protons, ce phénomène a une influence sur l'évaluation de la relaxation longitudinale dans l'os cortical et sur l'intensité de signal proton récupéré. Dans ce chapitre, nous avons examiné des échantillons de diaphyses bovines (extraites au niveau du fémur) et proposé plusieurs méthodologies pour quantifier l'échange entre les deux populations de protons. Des échantillons de bœuf ont été choisis puisque la composition de l'os cortical bovin est similaire à celle de l'os cortical humain. Toutes les expériences ont été simulées avec l'approche matricielle proposée par Müller *et al.* (72) à l'exception de l'expérience de saturation par impulsion hors-résonance qui a été décrite par la loi analytique proposée par Henkelman *et al.* (75), en supposant que seules deux populations de protons sont à prendre en compte (protons de l'eau liée au collagène et protons des terminaisons méthylène).

L'implémentation de l'approche matricielle est rapide et simple ce qui permet de gagner en temps de calcul. Pour les expériences avec pw long (saturation hors-résonance ou VFA), l'utilisation d'une matrice 5x5 ou 7x7 aboutit aux mêmes résultats. Cependant, dans le cas où une impulsion RF de courte durée est utilisée (saturation par répétition de binomiale ou IR), il faut prendre en considération l'aimantation transversale de la population à T_2 court (les protons du collagène dans les terminaisons méthylène dans le cas de l'os cortical) et donc utiliser une matrice 7x7.

Le signal des composantes de T_2 long (> 1 ms) et qu'on pourrait attribuer à une troisième population dans l'os cortical (l'eau libre dans les pores) est détecté par CPMG avec une fraction faible dans les échantillons bovins de notre étude (Tableau 3). Ainsi, pour simuler le MT dans l'os cortical, nous n'avons pas inclus la population de l'eau libre dans les pores et nous nous sommes focalisés sur le signal détecté ayant la fraction la plus importante, ce qui serait donc celle de l'eau liée au collagène.

Plusieurs TEs ont été utilisés pour évaluer la relaxation transversale dans l'os cortical (Fig. 71). Le temps d'écho le plus court utilisé pour les expériences UTE de projection est de $51 \mu\text{s}$ avec une résolution spatiale de $200 \mu\text{m}$. Dans les expériences CPMG, TE le plus court est de $76 \mu\text{s}$. La séquence CPMG a donc permis d'explorer des composantes avec T_2 plus court, ce qui explique le fait que T_2 déduit des expériences UTE soit plus long que celui déduit des expériences CPMG.

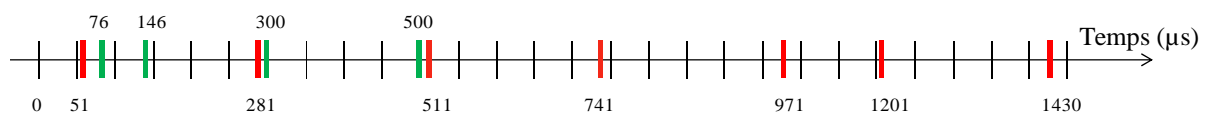


Figure 71 : Gamme de temps explorée pour les expériences UTE (rouge) et CPMG (vert).

La séquence d'inversion-récupération est la première évidence de MT dans l'os cortical. A $p_w = 100 \mu\text{s}$, la courbe de l'aimantation longitudinale a une forme biexponentielle. En effet, après l'impulsion RF de 180° , l'aimantation des protons de l'eau liée au collagène est inversée et celle des protons du collagène dans les terminaisons méthylène n'est que partiellement inversée. L'écart à l'équilibre des deux aimantations n'est pas le même, ce qui modifie la cinétique de retour à l'équilibre des protons de l'eau liée au collagène (Chapitre II, section II.6.3). La séquence d'inversion-récupération avec p_w variable est donc pertinente pour mettre en évidence la présence d'effets de MT. Par contre, les paramètres quantitatifs tirés de cette expérience sont peu fiables. D'une part, la proportion de signal C+ (Chapitre II, section II.6.3) et surtout le temps caractéristique T_1^+ ne sont pas déterminés avec une bonne fiabilité (Tableau 3). D'autre part, on n'applique qu'une seule impulsion RF 180° pour saturer les protons méthylène du collagène et la modification du signal des protons de l'eau liée au collagène reste relativement faible, de l'ordre de 20%.

Les paramètres T_1^a et T_2^b déduits des différentes expériences sont en accord avec ceux rapportés par Horch *et al.* (26). Le choix du paramètre T_1^b influence largement EQM (expérience de saturation par une impulsion hors-résonance). Dans le cas où ce paramètre est pris très court ($\approx 0,1$ s), EQM_{\min} n'est obtenu que si M_0^b est très grand ($\approx 70\%$) ce qui n'est pas en accord avec la concentration de proton du collagène dans les terminaisons méthylène attendue (16 Mol/L). Pour cette raison, T_1^b est toujours pris égal à T_1^a .

Les valeurs de M_0^b déduites de la saturation par excitation hors résonance et par répétition de binomiales sont en bon accord avec la littérature (26). Cependant, la saturation par excitation hors résonance ne peut pas être réalisée *in vivo* pour des problèmes de SAR et de durée d'acquisition très longue. La

répétition de binomiales semble donc la méthode la plus fiable pour quantifier les paramètres d'échange *in vivo*.

La simulation prédit qualitativement le comportement des expériences VFA. Les valeurs de T_{1app} déduits des expériences VFA sont plus dispersées que celles dérivées à partir de la simulation du modèle à deux populations. Une explication pourrait être la distribution hétérogène du collagène dans les échantillons d'os cortical comme rapporté par Springer *et al.* (103). Pour conserver une durée d'acquisition raisonnable, on cherche habituellement à réduire TR, mais les effets de MT raccourcissent alors T_{1app} , ce qui rend problématique l'évaluation de T_1 dans l'os cortical.

Une divergence entre les paramètres de relaxation croisée apparaît pour le paramètre T_2^a . Deux explications sont possibles, premièrement la présence de plusieurs composantes avec différents temps T_2 . Deuxièmement, l'effet de saturation de l'aimantation longitudinale n'est pas toujours le même selon la séquence choisie. Pour les séquences IR et VFA, les défauts d'inhomogénéités du champ B_0 influent fortement sur le signal récupéré et le temps qui intervient est $T_2^a \approx T_2^*$. De plus, TR est long pour ces séquences, ce qui confirme que le temps T_2^a obtenu correspond au temps T_2^* de la FID. Cependant, pour les séquences de saturation par impulsion hors-résonance et par répétition de binomiales où les défauts de champ B_0 sont minimales à cause de l'intensité importante de B_1 , T_2^a est le vrai T_2 auquel on s'attendrait.

Le paramètre R n'est pas déterminé avec précision d'où la divergence observée entre les différentes expériences.

La DMO moyenne des échantillons est égale à 2,04 g/cm² ce qui correspond à un os assez dense. Probablement, l'os que nous avons examiné est jeune. La corrélation entre la fraction des protons dans les terminaisons méthylène du collagène et la DMO normalisée par l'épaisseur des échantillons semble cohérente avec le fait qu'une matrice plus dense en minéraux conserverait une matrice organique dense, et serait donc moins poreuse. Mais le nombre d'échantillons examinés reste limité, ainsi que la gamme de variation de composition sur ces échantillons d'os bovin récupéré sur un animal jeune. Cette limitation peut aussi expliquer que les autres corrélations explorées soient faibles ou peu significatives.

Conclusion et perspectives

La mesure de porosité dans l'os cortical pourrait apporter des informations complémentaires à celles apportées par la technique d'absorptiométrie biphotonique à rayons X sur la qualité osseuse. La séquence UTE permet de récupérer le signal de l'os cortical en offrant ainsi la possibilité de le quantifier afin d'améliorer le diagnostic des maladies ostéoarticulaires. Le phénomène de transfert d'aimantation dans l'os cortical a été récemment observé entre les protons du méthylène et les protons de l'eau liée à la triple hélice de collagène. Il est nécessaire de quantifier ce comportement d'échange entre les deux populations sachant que la fraction des protons du méthylène est corrélée aux propriétés mécaniques de l'os cortical. Disposer d'une information quantitative sur ce paramètre aurait un avantage en clinique puisque l'IRM est une méthode d'imagerie non invasive et non irradiante.

Dans ce travail de thèse, le but premier était de proposer une mesure de porosité dans 38 échantillons d'os cortical humain à 4,7 T. Cette mesure serait la première étape avant d'implémenter la séquence UTE *in vivo* pour l'utiliser en routine clinique. Le signal de l'os cortical apparaît visible sur les images UTE obtenues à $TE = 51 \mu s$. Des mesures de relaxation longitudinale et transversale ont permis d'évaluer les temps de relaxation correspondants. La porosité de la face antérieure des diaphyses fémorales est inférieure à celle de la face postérieure confirmant ainsi des études antérieures. Les valeurs de porosité des diaphyses sont entre 18 et 43% avec une moyenne de 30%. En parallèle des acquisitions UTE, des acquisitions par microtomographie synchrotron ont été réalisées avec une résolution spatiale de $6,5 \mu m$. La confrontation des deux mesures n'est pas concluante du fait qu'aucune corrélation n'a pu être établie. De plus, les mesures de relaxation longitudinale réalisées au niveau de trois diaphyses sont dispersées contrairement à nos attentes.

Avant de démarrer une étude clinique, il semble donc primordial de mieux éclaircir les comportements observés pour le signal UTE de l'os cortical, d'où provient-il et quel est son comportement de relaxation. Nous avons donc démarré une deuxième étude sur des échantillons d'os cortical bovin puisqu'il a des propriétés similaires à l'os cortical humain. Cette étude a pour objectif de comprendre l'origine du signal UTE obtenu, proposer un protocole de mesure de relaxation longitudinale qui soit plus solide et justifié que celui utilisé pour les échantillons d'os cortical humain et enfin quantifier les paramètres de transfert d'aimantation, phénomène qui pourrait influencer les résultats obtenus dans l'étude initiale.

Nous avons examiné 11 échantillons d'os cortical bovin à 4,7 T afin de déduire les temps de relaxation longitudinale et transversale. Des séquences de saturation de l'aimantation longitudinale par impulsion hors-résonance et par répétition de binomiales ont été implémentées. A partir de ces expériences, les

paramètres de relaxation croisée ont été déduits en optimisant l'erreur quadratique moyenne entre les résultats expérimentaux et une simulation d'un modèle avec deux populations.

Des mesures par absorptiométrie biphotonique à rayons X ont été réalisées sur quatre des échantillons d'os cortical bovin afin d'évaluer la densité minérale osseuse et de la confronter à la fraction de protons de méthylène ou à l'intensité du signal proton. Malheureusement, aucune corrélation n'a pu être observée entre la DMO et l'intensité du signal. Cependant, une forte corrélation a été observée entre la DMO divisée par l'épaisseur de la diaphyse et M_0^b déduit de la saturation par répétition de binomiales. Cette observation est motivante pour examiner un plus grand nombre d'échantillons pour valider cette observation.

Cette étude a permis de comparer plusieurs séquences dans le but de quantifier les paramètres d'échange et proposer celle qui donnerait les paramètres robustes en vue d'applications en clinique. L'utilisation de la séquence de saturation par répétition de binomiales semble justifiée afin de quantifier les paramètres d'échange *in vivo* en intégrant un motif de saturation binomiale dans une séquence d'imagerie type UTE. Cette expérience ferait partie donc d'un protocole clinique *in vivo*. De plus, examiner les échantillons d'os cortical bovin par microtomographie et par immersion dans du deutérium et confronter les résultats à nos ceux obtenus par RMN pourrait apporter de nouvelles informations sur le comportement de relaxation dans l'os cortical.

Liste des acronymes

B2OA : Bioingénierie et Bioimagerie Ostéo-Articulaire
CT : Computed Tomography
CW : Continuous Wave
DMO : Densité Minérale Osseuse
DXA : Dual-energy X-ray Absorptiometry
ESRF : European Synchrotron Radiation Facility
FFT : Fast Fourier Transform
FOV : Field of View
GE : Gradient Echo
HRpQCT : High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography
IP-DQF : In-Phase Double-Quantum-Filter
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MT : Magnetization Transfer
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
ROI : Region of Interest
SAR : Specific Absorption Rate
SPI : Single-Point Imaging
STD : Standard Deviation
SWIFT : Sweep-imaging with Fourier Transformation
TE : Temps d'Echo
TR : Temps de Répétition
UTE : Ultrashort TE
VERSE : Variable Rate Selective Excitation
VFA : Variable Flip Angle
ZTE : Zero TE

Bibliographie

1. http://www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble_1011/seigneurin_daniel/seigneurin_daniel_p04/index.htm. consulté le 20/02/2015.
2. Reichert IL, Michael B, Gatehouse PD, Chappell KE, Holmes J, He T, Bydder GM. Magnetic Resonance Imaging of Periosteum with Ultrashort TE Pulse Sequences. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:99–107.
3. Http://images.slideplayer.fr/4/1583025/slides/slide_21.jpg. consulté le 04/08/2015.
4. Cowin S. Bone Mechanics Handbook. In: Cowin S, editor. 2nd ed. CRC Press; 2001. Pp. 1–3.
5. Cowin S. Bone Mechanics Handbook. In: Cowin S, editor. 2nd ed. CRC Press; 2001. Pp. 10–4.
6. <Http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/3/11/805>. consulté le 06/08/2015.
7. Granke M, Does MD, Nyman JS. The Role of Water Compartments in the Material Properties of Cortical Bone. *Calcif Tissue Int* 2015;292–307. doi:10.1007/s00223-015-9977-5
8. Elliott S, Robinson R. The water content of bone. I. The mass of water, inorganic crystals, organic matrix, and “CO₂ space” components in a unit volume of dog bone. *J Bone Jt Surg Am* 1957;39:167–188.
9. Toroian D, Joo EL, Price PA. The size exclusion characteristics of type I collagen: Implications for the role of noncollagenous bone constituents in mineralization. *J Biol Chem* 2007;282:22437–22447.
10. Bella J, Brodsky B, Berman HM. Hydration structure of a collagen peptide. *Structure* 1995;3:893–906.
11. Kramer RZ, Bella J, Brodsky B, Berman HM. The crystal and molecular structure of a collagen-like peptide with a biologically relevant sequence. *J Mol Biol* 2001;311:131–147.
12. Toppets V, Pastoret V, De Behr V, Antoine N, Dessy C, Gabriel A. Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux. *Ann Med Vet* 2004;148:1–13.
13. Wagner HD, Weiner S. On the relationship between the microstructure of bone and its mechanical stiffness. *J Biomech* 1992;25:1311–1320.
14. Ascenzi A, Bonucci E. The compressive properties of single osteons. *Anat Rec* 1968;161:377–391.
15. Takeuchi Y, Suzawa M, Kikuchi T, Nishida E, Fujita T, Matsumoto T. Differentiation and transforming growth factor-beta receptor down-regulation by collagen-alpha 2beta 1 integrin interaction is mediated by focal adhesion kinase and its downstream signals in murine osteoblastic cells. *J Biol Chem* 1997;272:29309–29316.
16. Cowin S. Bone Mechanics Handbook. In: 2nd ed. CRC Press; 2001. Pp. 5–13.

17. Su X, Sun K, Cui FZ, Landis WJ. Organization of apatite crystals in human woven bone. *Bone* 2003;32:150–162.
18. Cowin S. *Bone Mechanics Handbook*. In: 2nd ed. CRC Press; 2001. Pp. 13–6.
19. Cowin S. *Bone Mechanics Handbook*. In: 2nd ed. CRC Press; 2001. Pp. 5–2.
20. Bahrololoom ME, Javidi M, Javadpour S, Ma J. Characterisation of natural hydroxyapatite extracted from bovine cortical bone ash. *J Ceram Process Res* 2009;10:129–138.
21. Gong JK, Arnold JS, Cohn SH. Composition of Trabecular and Cortical Bone. *Anat Rec* 1964;149:325–331.
22. Lees S, Heeley JD, Cleary PF. A Study of Some Properties of a Sample of Bovine Cortical Bone Using Ultrasound. *Bone* 1979;117:107–117.
23. Fernández-Seara M a, Wehrli SL, Takahashi M, Wehrli FW. Water content measured by proton-deuteron exchange NMR predicts bone mineral density and mechanical properties. *J bone Miner Res* 2004;19:289–296.
24. Wehrli F, Song H, Saha P, Wright A. Quantitative MRI for the assessment of bone structure and function. *NMR Biomed* 2006;19:731–764.
25. Yeni Y, Brown C, Norman T. Influence of Bone Composition and Apparent Density on Fracture Toughness of the Human Femur and Tibia. *Bone* 1998;22:79–84.
26. Horch RA, Nyman JS, Gochberg DF, Dortch RD, Does MD. Characterization of ¹H NMR signal in human cortical bone for magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2010;64:680–687.
27. Nomura S, Hiltner A, Lando JB, Baer E. Interaction of water with native collagen. *Biopolymers* 1977;16:231–246.
28. Ni Q, Nyman JS, Wang X, Santos ADL, Nicolella DP. Assessment of water distribution changes in human cortical bone by nuclear magnetic resonance. *Meas Sci Technol* 2007;18:715–723.
29. Nyman JS, Ni Q, Nicolella DP, Wang X. Measurements of mobile and bound water by nuclear magnetic resonance correlate with mechanical properties of bone. *Bone* 2008;42:193–199.
30. Wang X, Ni Q. Determination of cortical bone porosity and pore size distribution using a low field pulsed NMR approach. *J Orthop Res* 2003;21:312–319.
31. Lees RL, Sabharwal VK, Heersche JNM. Resorptive state and cell size influence intracellular pH regulation in rabbit osteoclasts cultured on collagen-hydroxyapatite films. *Bone* 2001;28:187–194.
32. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.2.html#ID-114>. consulté le 17/09/2015.
33. http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0A-dossier-osteoporose/A1_ciffres.asp. consulté le 26/04/2015.
34. Rajapakse C, Bashoor-Zadeh M, Li C, Sun W, Wright A, Wehrli F. A Clinically Feasible Method to Assess Cortical Bone Porosity using Ultrashort Echo-Time MRI. In: *Orthopaedic Research Society*. ; 2014. Pp. 0058.

35. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/OsteogeneseImparfait-FRfrPub654v02.pdf>. consulté le 27/04/2015.
36. Langton C, Palmer S, Porter R. The Measurement of Broadband Ultrasonic Attenuation in Cancellous Bone. *Engl Med* 1984;13:89–91.
37. Schneider J, Bernard S, Minonzio J-G, Varga P, Wendlandt R, Grimal Q, Laugier P, Raum K. Multiscale assessment of cortical bone properties with quantitative ultrasound. *J Acoust Soc Am* 2015;137:2286–2287. doi:10.1121/1.4920345
38. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6508–6515.
39. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2007;22:425–433.
40. Krug R, Burghardt A. High-resolution Imaging Techniques for the Assessment of Osteoporosis. *Radiol Clin North Am* 2010;48:601–621.
41. Last D. Caractérisation de l'architecture tridimensionnelle du tissu trabéculaire in vitro et in vivo par IRM. 2003.
42. Baim S, Wilson C, Lewiecki E, Luckey M, Downs R, Lentle B. Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2005;8:371–378.
43. Briney W. Is measurement of bone density useful? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:95–106.
44. Yeni Y, Brown C, Wang Z, Norman T. The influence of bone morphology on fracture toughness of the human femur and tibia. *Bone* 1997;21:453–459.
45. Currey J, Brear K, Zioupos P. The effects of ageing and changes in mineral content in degrading the toughness of human femora. *J Biomech* 1996;29:257–260.
46. Nyman J, Roy A, Shen X, Acuna R, Tyler J, Wang X. The influence of water removal on the strength and toughness of cortical bone. *J Biomech* 2006;39:931–938.
47. Miller P, McClung M. Prediction of fracture risk: I. Bone density. *Am J Med Sci* 1996;312:257–259.
48. Bloch F. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946;70:460–474.
49. De Rochefort L. Encoding with Radiofrequency Spoiling, Equilibrium States and Inverse Problem for Parametric Mapping. In: *ISMRM*. Vol. 23. ; 2015. Pp. 0445.
50. Darrasse L, Ginefri JC. Perspectives with cryogenic RF probes in biomedical MRI. *Biochimie* 2003;85:915–937.
51. Andersen A. On the Rician distribution of noisy MRI data. *Magn Reson Med* 1995;34:910–914.
52. Gudbjartsson H, Patz S. The Rician Distribution of Noisy MRI Data. *MRM* 1995;34:910–914.

53. Emid S, Creyghton JHN. High resolution NMR imaging in solids. *Phys B+C* 1985;128:81–83.
54. Balcom B, Macgregor R, Beyea S, Green D, Armstrong R, Bremner T. Single-Point Ramped Imaging with T1 Enhancement (SPRITE). *J Magn Reson A* 1996;123:131–134.
55. Gruwel MLH, Latta P, Tanasiewicz M, Volotovskyy V, Šramek M, Tomanek B. MR imaging of teeth using a silent single point imaging technique. *Appl Phys A Mater Sci Process* 2007;88:763–767.
56. Ramos-Cabrer P, Van Duynhoven JPM, Van Der Toorn A, Nicolay K. MRI of hip prostheses using single-point methods: In vitro studies towards the artifact-free imaging of individuals with metal implants. *Magn Reson Imaging* 2004;22:1097–1103.
57. Mastikhin I, Balcom B. Centric SPRITE MRI of biomaterials with short T2*s. In: Bydder G, Fullerton G, Young I, editors. *MRI of tissues with short T2s or T2*s*. Wiley; 2012. Pp. 63.
58. Idiyatullin D, Corum C, Park J, Garwood M. Sweep Imaging with Fourier Transform (SWIFT). *Proc 14th Sci Meet Int Soc Magn Reson Med* 2006;14:2433.
59. Sukenari T, Horii M, Ikoma K, Kido M, Hayashi S, Hara Y, Yamasaki T, Matsuda K, Kawata M, Kubo T. Cortical bone water changes in ovariectomized rats during the early postoperative period: Objective evaluation using sweep imaging with Fourier transform. *J Magn Reson Imaging* 2014;42:128–135.
60. Kendi A, Khariwala S, Zhang J, Idiyatullin S, Corum C, Michaeli S, Pambuccian S, Garwood M, Yueh B. Transformation in mandibular imaging with sweep imaging with fourier transform magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:916–919.
61. Weiger M, Stampanoni M, Pruessmann K. Direct Depiction of Bone Microstructure Using ZTE Imaging. *Bone* 2013;54:44–47.
62. Weiger M, Pruessmann KP, Bracher AK, Köhler S, Lehmann V, Wolfram U, Hennel F, Rasche V. High-resolution ZTE imaging of human teeth. *NMR Biomed* 2012;25:1144–1151.
63. Weiger M, Wu M, Wurnig MC, Kenkel D, Jungraithmayr W, Boss A, Pruessmann KP. Robust 3D MRI of the Mouse Lung Using ZTE Imaging with Background Correction. In: *ISMRM*. ; 2015.
64. Weiger M, Pruessmann K. MRI with Zero Echo Time. In: Bydder G, Fullerton G, Young I, editors. *MRI of tissues with short T2s or T2*s*. Wiley; 2012. Pp. 98.
65. Conolly S, Nishimura D, Macovski A, Glover G. Variable-rate selective excitation. *J Magn Reson* 1988;78:440–458.
66. Techawiboonwong A, Song H, Wehrli F. In vivo MRI of submillisecond T2 species with two-dimensional and three-dimensional radial sequences and applications to the measurement of cortical bone water. *NMR Biomed* 2008;21:59–70.
67. Bernstein M, King K, Zhou X. Gridding reconstruction. In: Bernstein M, King K, Zhou X, editors. *Handbook of MRI pulse sequences*. Elsevier Academic Press; 2004. Pp. 506–521.
68. Springer F, Steidle G, Martirosian P, Claussen CD, Schick F. Effects of in-pulse transverse relaxation in 3D ultrashort echo time sequences: analytical derivation, comparison to numerical simulation and experimental application at 3T. *J Magn Reson* 2010;206:88–96.

69. Carl M, Chiang JTA, Du J. Maximizing MR signal for 2D UTE slice selection in the presence of rapid transverse relaxation. *Magn Reson Imaging* 2014;32:1006–1011.
70. Balaban R, Ceckler T. Magnetization transfer contrast in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1992;8:116–137.
71. McConnell HM. Reaction Rates by Nuclear Magnetic Resonance. *J Chem Phys* 1958;28:430–1.
72. Müller DK, Pampel A, Möller HE. Matrix-algebra-based calculations of the time evolution of the binary spin-bath model for magnetization transfer. *J Magn Reson* 2013;230:88–97.
73. Gochberg DF, Ding Z. The Approach to Steady State Using Homogeneous and Cartesian Coordinates. 2013;2013:0–5.
74. Edzes HT, Samulski ET. The measurement of cross-relaxation effects in the proton NMR spin-lattice relaxation of water in biological systems: Hydrated collagen and muscle. *J Magn Reson* 1978;31:207–229.
75. Henkelman RM, Huang X, Xiang QS, Stanisz GJ, Swanson SD, Bronskill MJ. Quantitative interpretation of magnetization transfer. *Magn Reson Med* 1993;29:759–66.
76. Pachot-Clouard M, Darrasse L. Optimization of T2-selective Binomial Pulses for Magnetization Transfer. *Magn Reson Med* 1995:462–469.
77. Fullerton GD, Nes E, Amurao M, Rahal A, Krasnosselskaia L, Cameron I. An NMR method to characterize multiple water compartments on mammalian collagen. *Cell Biol Int* 2006;30:66–73.
78. Techawiboonwong A, Leonard MB, Wehrli FW. Cortical Bone Water : In Vivo quantification with ultrashort Echo-Time MR imaging. *Radiology* 2008;248:824–833.
79. Fernández-Seara M, Wehrli S, Wehrli F. Diffusion of exchangeable water in cortical bone studied by nuclear magnetic resonance. *Biophys J* 2002;82:522–529.
80. Ong HH, Wright AC, Wehrli FW. Deuterium nuclear magnetic resonance unambiguously quantifies pore and collagen-bound water in cortical bone. *J Bone Miner Res* 2012;27:2573–2581.
81. Gatehouse PD, Bydder GM. Magnetic resonance imaging of short T2 components in tissue. *Clin Radiol* 2003;58:1–19.
82. Du J, Carl M, Bydder M, Takahashi A, Chung CB, Bydder GM. Qualitative and quantitative ultrashort echo time (UTE) imaging of cortical bone. *J Magn Reson* 2010;207:304–311.
83. Du J, Takahashi AM, Bae WC, Chung CB, Bydder GM. Dual inversion recovery, ultrashort echo time (DIR UTE) imaging: Creating high contrast for short-T2 species. *Magn Reson Med* 2010;63:447–455.
84. Larson PEZ, Gurney PT, Nayak K, Gold GE, Pauly JM, Nishimura DG. Designing Long-T2 Suppression Pulses for Ultrashort Echo Time Imaging. *Magn Reson Med* 2010;56:94–103.
85. Du J, Takahashi AM, Bydder M, Chung CB, Bydder GM. Ultrashort TE imaging with off-resonance saturation contrast (UTE-OSC). *Magn Reson Med* 2009;62:527–531.

86. Du J, Bydder G. Qualitative and quantitative ultrashort-TE MRI of cortical bone. *NMR Biomed* 2013;26:489–506.
87. Carl M, Chiang J-T. Investigations of the origin of phase differences seen with ultrashort TE imaging of short T2 meniscal tissue. *Magn Reson Med* 2012;67:991–1003.
88. Reichert I, Robson M, Gatehouse P, He T, Chappell K, Holmes J, Girgis S, Bydder G. Magnetic resonance imaging of cortical bone with ultrashort TE pulse sequences. *Magn Reson Imaging* 2005;23:611–618.
89. Springer F, Steidle G, Martirosian P, Syha R, Claussen C, Schick F. Rapid assessment of longitudinal relaxation time in materials and tissues with extremely fast signal decay using UTE sequences and the variable flip angle method. *Invest Radiol* 2011;46:610–617.
90. Du J, Diaz E, Carl M, Bae W, Chung C, Bydder G. Ultrashort echo time imaging with bicomponent analysis. *Magn Reson Med* 2012;67:645–649.
91. McCalden R, Mgeough A, Barker B, Court-Brown C. Age-Related Changes in the Tensile Properties of Cortical bone. *J Bone Jt Surg Am* 1993;75:1193–1205.
92. https://fr.wikipedia.org/wiki/Ost%C3%A9odystrophie_r%C3%A9nale. consulté le 01/10/2015.
93. Bae WC, Chen PC, Chung CB, Masuda K, D’Lima DD, Du J. Quantitative ultrashort echo time (UTE) MRI of human cortical bone: Correlation with porosity and biomechanical properties. *J Bone Miner Res* 2012;27:848–857.
94. Seifert AC, Li C, Wehrli SL, Wehrli FW. A Surrogate Measure of Cortical Bone Matrix Density by Long T2 -Suppressed MRI. *J Bone Miner Res* 2015.
95. Faulkner K. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? *J Bone Min Res* 2000;15:183–187.
96. McCreadie B, Goldstein S. Biomechanics of fracture: is bone mineral density sufficient to assess risk? *J Bone Min Res* 2000;15:2305–2308.
97. Horch RA, Gochberg DF, Nyman JS, Does MD. Non-invasive predictors of human cortical bone mechanical properties: T(2)-discriminated H NMR compared with high resolution X-ray. *PLoS One* 2011;6:e16359.
98. Diab T, Vashishth D. Effects of damage morphology on cortical bone fragility. *Bone* 2005;37:96–102.
99. Lu A, Daniel BL, Pauly JM, Pauly KB. Improved slice selection for R2* mapping during cryoablation with eddy current compensation. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:190–198.
100. Bousson V, Peyrin F, Bergot C, Hausard M, Sautet A, Laredo J-D. Cortical bone in the human femoral neck: three-dimensional appearance and porosity using synchrotron radiation. *J Bone Miner Res* 2004;19:794–801.
101. Thomas CDL, Feik SA, Clement JG. Regional variation of intracortical porosity in the midshaft of the human femur : age and sex differences. *J Anat* 2005:115–125.

102. Bensamoun S, Ba MH, Luu S, Gherbezza J. Spatial distribution of acoustic and elastic properties of human femoral cortical bone. 2004;37:503–510.

103. Springer F, Martirosian P, Machann J, Schwenzer NF, Claussen CD, Schick F. Magnetization transfer contrast imaging in bovine and human cortical bone applying an ultrashort echo time sequence at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 2009;61:1040–1048.

Table des Figures

Figure 1 : Classification des os selon la forme.....	8
Figure 2 : Microscopie électronique à balayage d'un os trabéculaire.	8
Figure 3 : Structure de l'os cortical	9
Figure 4 : Structure d'une molécule de collagène de type I	10
Figure 5 : Différentes orientations des fibres de collagène	10
Figure 6 : Les cellules du tissu osseux.	13
Figure 7 : Courbe représentant la contrainte en fonction de la déformation de l'os	14
Figure 8 : Microtomographie d'un échantillon d'os cortical.....	15
Figure 9 : Représentation simplifiée du synchrotron.....	18
Figure 10 : Alignement des spins par rapport à l'axe B_0	22
Figure 11 : Chronogramme de la séquence en écho de gradient.....	25
Figure 12 : Gradient de sélection appliqué en même temps que l'impulsion RF sinc.	26
Figure 13 : Plan de Fourier cartésien de la séquence écho de gradient.	27
Figure 14 : Séquence multi-échos de spin (CPMG).....	29
Figure 15 : Diagramme de la séquence SPRITE.....	30
Figure 16 : Diagramme de la séquence SWIFT	31
Figure 17 : Diagramme de la séquence ZTE.....	32
Figure 18 : Profils de coupe (demi-sincs).....	33
Figure 19 : Gradient de sélection et demi-impulsions RF.....	34
Figure 20 : Variation de k_r en fonction du temps.....	35
Figure 21 : Acquisition radiale du plan de Fourier.....	35
Figure 22 : Trajectoire spirale extérieure	37
Figure 23 : Décroissance du signal des protons de T_2 long (lente) et des protons de T_2 court (rapide) 38	38
Figure 24 : Modèle de transfert d'aimantation à deux populations de protons	41
Figure 25 : Impulsion binomiale de 3 ^{ème} ordre.....	42
Figure 26 : Spectres des protons de l'eau, de la graisse et des composantes de T_2 court.....	45
Figure 27 : Aimant 4,7 T assemblé dans notre laboratoire.....	50
Figure 28 : Photo de l'antenne « birdcage ».....	51
Figure 29 : Diagramme de la séquence UTE 2D.....	52
Figure 30 : Variation du signal dans un tube contenant 25% de H_2O et du $MnCl_2$	54
Figure 31 : Processus de traitement des images pour obtenir la région corticale de la diaphyse.....	56
Figure 32 : Spectre d'un échantillon d'os cortical humain à différents TE.....	58

Figure 33 : Images IRM d'un échantillon d'os cortical acquises à différents TE	59
Figure 34 : Images de phase d'un échantillon d'os cortical humain	60
Figure 35 : Courbe de décroissance du signal en fonction de TE.	61
Figure 36 : Carte T_2^* d'une diaphyse fémorale	61
Figure 37 : Courbes de variation du signal moyen dans la ROI corticale	63
Figure 38 : ROIs dessinées au niveau de la face antérieure, postérieure et de la graisse dans un échantillon d'os cortical humain.	64
Figure 39 : Carte T_1 d'une diaphyse	65
Figure 40 : Corrélacion entre les valeurs de T_1 et T_2^* de trois diaphyses.	65
Figure 41 : Carte de porosité d'une diaphyse fémorale par UTE.....	66
Figure 42 : Corrélacion observée entre la porosité des échantillons (%) et le temps $T_{2\text{moyen}}$ (μs) de la région corticale.....	67
Figure 43 : Images de diaphyses fémorales acquises par microtomographie synchrotron.....	67
Figure 44 : Confrontation des mesures de porosité par UTE et par synchrotron.	68
Figure 45 : Fémur bovin récupéré chez un boucher.	72
Figure 46 : Antenne RF « Loop gap resonator » de diamètre 16 mm.	73
Figure 47 : Diagramme de la séquence de saturation par répétition de binomiales de troisième ordre. 75	
Figure 48 : Vue du densitomètre, du fantôme de calibration et de l'échantillon d'os cortical.....	77
Figure 49 : Intensité du signal RMN proton après une impulsion RF de 90°	79
Figure 50 : Spectre d'un échantillon d'os cortical bovin.....	79
Figure 51 : Relaxation longitudinale en fonction du temps d'inversion dans une solution de MnCl_2 ..	80
Figure 52 : Mesure de la relaxation longitudinale par inversion récupération dans gel d'agar 2%	81
Figure 53 : Courbes de relaxation longitudinale dans un échantillon d'os cortical bovin (symboles)..	82
Figure 54 : Courbes de relaxation transversale dans la solution de référence de MnCl_2	84
Figure 55 : Courbe de relaxation transversale dans un échantillon de gel d'agar 2%.....	85
Figure 56 : Décroissance du signal dans un échantillon d'os cortical.....	85
Figure 57 : Mesure expérimentale de saturation par impulsion RF dans une solution MnCl_2	87
Figure 58 : Mesure de saturation par impulsion hors résonance dans du gel d'agar 2%.	88
Figure 59 : A : Résultats expérimentaux et ajustement par le modèle analytique de la saturation par impulsion hors-résonance dans un échantillon d'os cortical bovin. EQM en lignes iso-contours	90
Figure 60 : Partie réelle du signal dans la solution MnCl_2 en fonction du temps.....	91
Figure 61 : MT dans une solution de MnCl_2 par une seule excitation binomiale.....	92
Figure 62 : Effet de saturation de l'aimantation longitudinale dans un échantillon d'os cortical	93
Figure 63 : Partie imaginaire du signal d'un échantillon d'os cortical bovin.....	94
Figure 64 : Saturation par répétition de binomiales	96
Figure 65 : Images UTE-VFA acquises à différents angles de bascule	97
Figure 66 : Coupe axiale en GE d'un tube rempli d'eau.....	97

Figure 67 : Signal moyen d'un échantillon d'os cortical en fonction de différents angles de bascule..	98
Figure 68 : Intensité du signal des ROI_L1, ROI_L3 et ROI_cortic mesurée à partir du fichier .tif. ..	100
Figure 69 : Aucune corrélation n'est observée entre la DMO et M_0/RG des échantillons d'os bovin.	101
Figure 70 : Corrélation entre $M0b$ et DMO divisée par l'épaisseur.....	102
Figure 71 : Gamme de temps explorée pour les expériences UTE et CPMG	103

Table des Tableaux

Tableau 1 : Paramètres d'une excitation binomiale d'ordre 3 optimisés pour saturer les protons de temps de relaxation transversale T_{2sel} , d'après Pachot-Clouard <i>et al.</i> (76).	42
Tableau 2 : M_0 et T_1 de la région corticale déduits de l'expérience de VFA dans trois échantillons de diaphyse pour $TE = 51 \mu s$ et $TR = 58 ms$	63
Tableau 3 : Valeurs moyennes (\pm écart-type) des temps de relaxation longitudinale des échantillons de diaphyses bovines déduits d'un ajustement sur les données expérimentales et sur le modèle à deux populations. L'incertitude relative sur les paramètres est indiquée en rouge.	82
Tableau 4 : Valeurs moyennes (\pm écart-type) de $T2'$ et $T2''$ avec leurs fractions respectives sur 11 échantillons de fémurs bovins déduites de l'expérience CPMG.	86
Tableau 5 : T_{1app} moyen (\pm écart-type) sur cinq échantillons d'os cortical bovin déduit à partir de VFA et de la simulation du modèle à deux populations pour différentes valeurs de TR.	98
Tableau 6 : $T2 *$ moyen (\pm écart-type) déduit à partir des cartes de $T2 *$ des cinq diaphyses bovines examinées et RSB des images aux différents TRs.	99
Tableau 7 : Paramètres de relaxation croisée déduits des différentes expériences (moyenne \pm écart-type).	99
Tableau 8 : Valeur moyenne de DMO (\pm écart-type) et écart relatif (%) des cinq sections d'os cortical bovin examinées.	100

Annexes

Annexe 1 : Paramètres quantitatifs des diaphyses fémorales humaines (âge, sexe, épaisseur, $T_{1\text{moyen}}$, $T_{2\text{moyen}} \pm \text{écart-type}$, signal moyen).

Annexe 2 : Porosité des échantillons examinés par microtomographie et par UTE (au niveau de la diaphyse totale et de la ROI_Syn).

Annexe 3 : Cartes de porosité de trois échantillons de diaphyses fémorales humaines.

Annexe 4 : Mesures de porosité dans des ROIs rectangulaires au niveau de la face antérieure et postérieure des diaphyses humaines.

Annexe 5 : Cartes d'amplitude et de T_2^* des échantillons de quelques diaphyses fémorales bovines

Annexe 1 :

Paramètres quantitatifs des diaphyses fémorales humaines (âge, sexe, épaisseur, $T_{1\text{moyen}}$, $T_{2\text{moyen}} \pm \text{écart-type}$, signal moyen).

n°	Age	Sexe	T ₁ (ms)	T ₂ (µs)	std T ₂ (µs)	Hauteur (mm)	S_diaphyse
0 4268	99	F	-	519,79	148,00	14,53	99,91
0 4270	85	H	-	394,82	66,29	11,45	67,79
0 4272	87	F	-	505,93	117,33	11,62	75,91
0 4274	88	H	-	499,16	106,78	11,89	84,38
0 4282	95	F	-	427,29	73,20	11,99	72,10
0 4286	78	F	-	503,61	103,84	12,50	81,28
0 4294	83	H	-	433,19	112,14	13,99	70,23
0 4300	83	H	256	410,15	90,94	12,06	90,44
0 4302	77	F	-	372,06	134,11	11,99	70,30
0 4304	81	F	-	443,29	92,91	12,06	80,77
0 4306	89	F	-	504,28	129,76	12,60	32,51
0 4310	80	H	311	455,59	134,23	11,49	81,62
0 4312	97	F	-	403,03	84,47	12,67	71,04
0 4314	80	H	-	428,08	82,42	12,70	83,94
0 4316	96	F	-	477,82	113,56	12,13	95,42
0 4318	64	H	-	578,03	109,74	11,93	79,70
0 4320	69	H	-	389,16	75,24	12,33	75,26
0 4324	71	F	-	460,85	90,12	12,40	79,69
0 4330	96	F	-	412,06	92,36	11,96	70,64
0 4332	74	H	-	400,98	74,24	11,89	71,53
0 5001	79	F	-	445,25	80,25	12,23	82,40
0 5003	79	F	-	437,19	107,35	14,19	81,00
0 5005	93	F	-	483,73	93,89	11,96	85,86
0 5007	47	H	-	507,23	108,28	12,03	29,90
0 5009	70	H	-	378,29	70,87	11,96	71,85
0 5011	70	H	-	451,56	92,45	12,36	76,02
0 5013	96	F	151	401,98	64,94	15,10	74,72
0 5015	96	F	-	421,56	87,50	11,42	69,93
0 5017	86	H	-	417,05	66,45	12,03	75,93
0 5019	81	H	-	406,40	75,78	12,80	69,74
0 5021	80	H	-	471,79	105,49	11,76	76,42
0 5023	82	F	-	407,50	89,63	11,96	75,06
0 5025	60	F	-	421,39	65,69	12,30	71,33
0 5027	84	H	-	340,25	71,87	11,49	78,29
0 5029	68	F	-	500,19	135,45	11,89	86,26
0 5031	91	F	-	426,76	86,49	12,40	75,72

n°	Age	Sexe	T₁ (ms)	T₂ (µs)	std T₂ (µs)	Hauteur (mm)	S_diaphyse
0 5033	58	F	-	383,77	78,72	12,50	77,11
0 5035	92	F	-	351,57	59,83	12,23	75,23
min	47		151,00	340,25	59,83	11,42	29,90
max	99		311,00	578,03	148,00	15,10	99,91
moyenne	81,16		239,33	438,75	94,02	12,34	75,45
écart-type	12,08		81,29	51,64	22,71	0,82	12,76

Annexe 2 :

Porosité des échantillons examinés par microtomographie et par UTE (au niveau de la diaphyse totale et de la ROI_Syn).

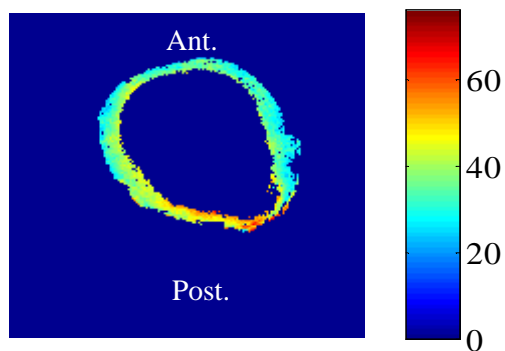
n°	Porosité microtomographie (%)	Porosité ROI_Syn UTE (%)	Porosité totale UTE (%)
0 4268	22,21	29,74	36,31
0 4270	5,75	19,63	21,89
0 4272	20,42	31,85	34,48
0 4274	25,78	31,36	37,46
0 4282	8,79	18,55	28,46
0 4286	17,10	29,96	34,33
0 4294	8,09	23,58	23,77
0 4300	25,17	33,09	33,64
0 4302	16,61	19,37	21,67
0 4304	8,43	29,06	35,35
0 4306	13,69	37,21	43,07
0 4310	10,14	29,87	39,59
0 4312	15,12	19,47	26,55
0 4314	8,72	24,76	31,28
0 4316	11,83	29,42	41,53
0 4318	10,94	31,74	35,28
0 4320	10,00	20,60	28,89
0 4324	6,51	27,20	33,93
0 4330	13,68	25,35	31,18
0 4332	12,57	20,76	28,48
0 5001	23,40	23,80	35,57
0 5003	20,47	16,20	30,14
0 5005	NA	32,73	37,90
0 5007	7,60	32,50	41,50
0 5009	11,87	21,53	22,21
0 5011	13,66	27,29	32,46
0 5013	22,84	19,97	18,30
0 5015	NA	20,53	32,33
0 5017	17,36	21,93	29,89
0 5019	8,81	21,90	20,14
0 5021	3,06	27,13	34,32
0 5023	27,86	24,37	23,21
0 5025	6,09	19,05	27,46
0 5027	17,47	28,16	25,20
0 5029	19,29	37,12	38,30

n°	Porosité microtomographie (%)	Porosité ROI_Syn UTE (%)	Porosité totale UTE (%)
0 5031	5,63	20,74	32,24
0 5033	7,73	18,53	22,81
0 5035	16,75	20,67	22,75
min	3,06	16,20	18,30
max	27,86	37,21	43,07
moyenne	13,93	25,44	30,89
écart-type	6,56	5,64	6,54

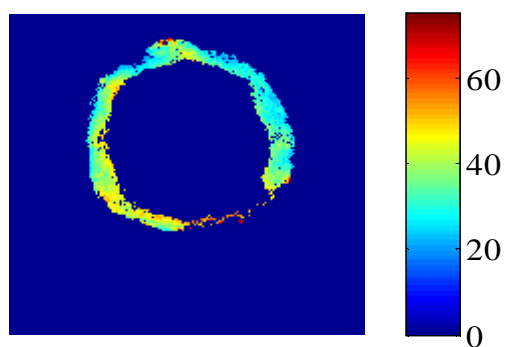
Annexe 3 :

Cartes de porosité de trois échantillons de diaphyses fémorales humaines

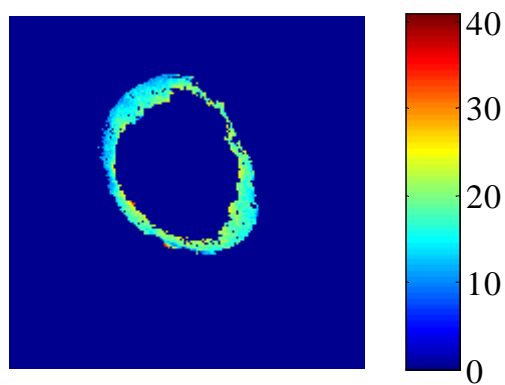
Carte de porosité d'un homme de 83 ans.



Carte de porosité d'un homme de 80 ans.



Carte de porosité d'une femme de 96 ans.



Annexe 4 :

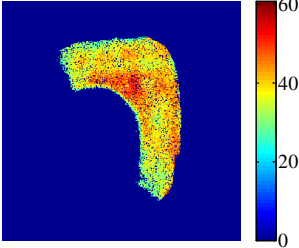
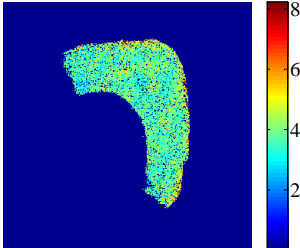
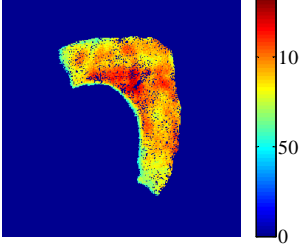
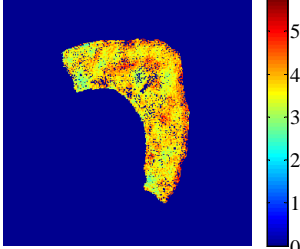
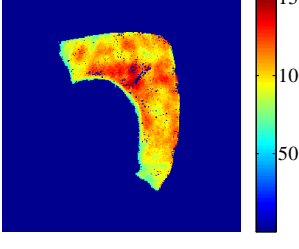
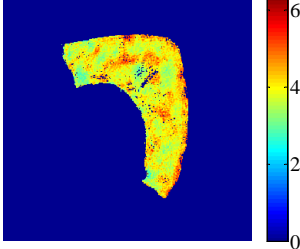
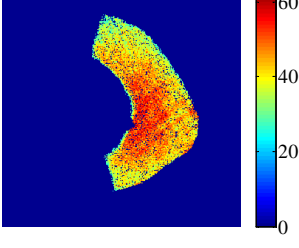
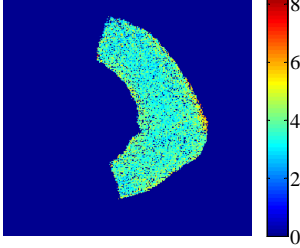
Mesures de porosité dans des ROIs rectangulaires au niveau de la face antérieure et postérieure des diaphyses humaines

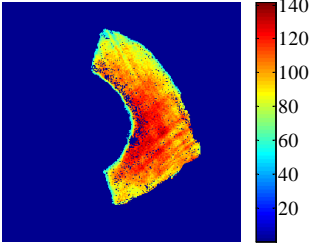
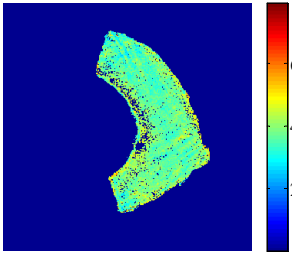
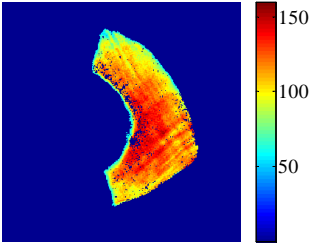
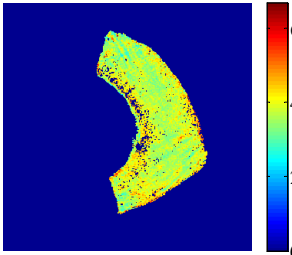
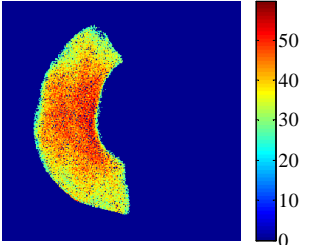
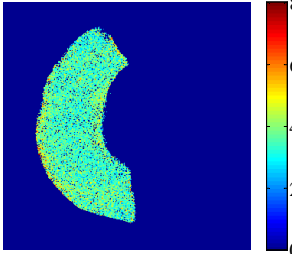
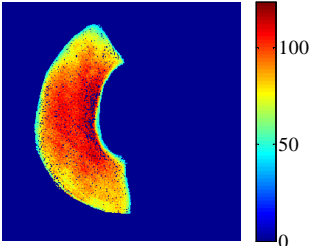
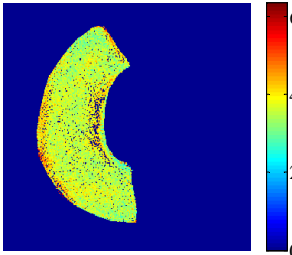
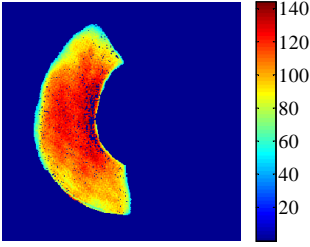
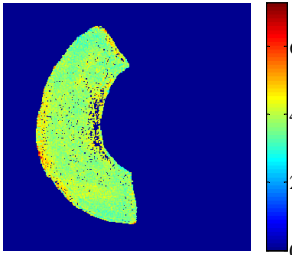
n°	porosité rectangle postérieur	porosité rectangle antérieur
0 4268	40,39	29,74
0 4270	35,99	19,63
0 4272	39,98	31,85
0 4274	54,94	31,36
0 4282	40,70	18,55
0 4286	34,14	29,96
0 4294	22,01	23,58
0 4300	35,32	33,09
0 4302	23,54	19,37
0 4304	51,35	29,06
0 4306	47,65	37,21
0 4310	58,09	29,87
0 4312	28,44	19,47
0 4314	27,90	24,76
0 4316	33,41	29,42
0 4318	35,61	31,74
0 4320	31,26	20,60
0 4324	43,46	27,20
0 4330	29,51	25,35
0 4332	30,06	20,76
0 5001	45,18	23,80
0 5003	35,82	16,20
0 5005	49,39	32,73
0 5007	47,54	32,50
0 5009	29,27	21,53
0 5011	43,72	27,29
0 5013	21,45	19,97
0 5015	44,41	20,53
0 5017	36,20	21,93
0 5019	25,61	21,90
0 5021	24,68	27,13
0 5023	35,41	24,37
0 5025	37,03	19,05
0 5027	26,12	28,16
0 5029	43,12	37,12
0 5031	24,94	20,74

n°	porosité rectangle postérieur	porosité rectangle antérieur
0 5033	52,77	18,53
0 5035	27,17	20,67
min	21,45	16,20
max	58,09	37,21
moyenne	36,67	25,44
écart-type	9,79	5,64

Annexe 5 :

Cartes d'amplitude et de T_2^* des échantillons de quelques diaphyses fémorales bovines

(# échantillon) TR	Amplitude (u.a.)	T_2^* (μ s)
(1) TR 58 ms	 <p>Amplitude map showing intensity distribution of the bone sample. The color scale ranges from 0 (blue) to 60 (red).</p>	 <p>T_2^* map showing relaxation time distribution. The color scale ranges from 0 (blue) to 800 (red).</p>
(1) TR 500 ms	 <p>Amplitude map showing intensity distribution. The color scale ranges from 0 (blue) to 100 (red).</p>	 <p>T_2^* map showing relaxation time distribution. The color scale ranges from 0 (blue) to 500 (red).</p>
(1) TR 1 s	 <p>Amplitude map showing intensity distribution. The color scale ranges from 0 (blue) to 150 (red).</p>	 <p>T_2^* map showing relaxation time distribution. The color scale ranges from 0 (blue) to 600 (red).</p>
(2) TR 58 ms	 <p>Amplitude map showing intensity distribution. The color scale ranges from 0 (blue) to 60 (red).</p>	 <p>T_2^* map showing relaxation time distribution. The color scale ranges from 0 (blue) to 800 (red).</p>

(2) TR 500 ms		
(2) TR 1 s		
(3) TR 58 ms		
(3) TR 500 ms		
(3) TR 1 s		

Publications relatives à ce travail

Communications avec actes

K. Bouazizi-Verdier, G. Guillot

“Cross-relaxation parameter quantification in cortical bone from repeated binomial excitations.” (poster) International Society for Magnetic Resonance in Medicine 23rd Scientific Meeting (Toronto, Canada) Proceedings ISSN 1545-4436 ISMRM 30 mai - 5 juin 2015.

K. Bouazizi-Verdier, G. Guillot

“Cross-relaxation parameters in cortical bone from combined VFA-UTE and off-resonance saturation.” (e-poster) Joint Annual Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine-European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (Milan, Italie), 10 - 16 mai 2014.

K. Bouazizi-Verdier, Y. Wu, V. Bousson, G. Guillot

“Cortical bone porosity: spatial variability from UTE-MRI.” (présentation orale) 30th Annual Scientific Meeting of the European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology (Toulouse, France) Proceedings Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, ISSN: 0968-5243 (Print) 1352-8661 (Online) Vol 26, Supplement 1, 3 - 5 octobre 2013.

Communications sans actes

K. Bouazizi-Verdier, G. Guillot

“Quantification des Paramètres de Relaxation Croisée dans l’Os Cortical.” (poster) 2^{ème} congrès de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, Grenoble 18 - 20 mars 2015.

K. Bouazizi-Verdier, G. Guillot

“Cross-relaxation parameter quantification in cortical bone from repeated binomial excitations.” (présentation orale) Colloque biennal « Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS) » Dourdan, 25 - 27 mars 2015.

Titre : Caractérisation de l'os cortical par IRM-UTE

Mots clés : IRM, UTE, os cortical, porosité, MT.

Résumé : On utilise en IRM clinique T_2 , T_1 et la densité de protons comme biomarqueurs de diagnostic et de suivi. Cependant, seuls les tissus à T_2 long sont visibles par IRM classique. La séquence UTE (Ultra-short TE) a été récemment développée pour des études quantitatives de l'os cortical.

Nous avons dans une première étape confronté des mesures de porosité de l'os cortical par IRM-UTE et par microtomographie par rayonnement synchrotron, car la porosité est un paramètre déterminant de la qualité osseuse. L'étude a été menée sur 38 échantillons de diaphyses fémorales humaines en collaboration avec une équipe du B2OA (UMR7052). La porosité par IRM-UTE à 4.7 T (TE = 51 μ s) est entre 18 et 43% (moyenne 30%). La porosité par microtomographie (résolution spatiale : 6.5 μ m) est entre 3 et 27% (moyenne 14%). Aucune corrélation n'a pu être observée entre

les deux mesures. Une importante dispersion a été observée sur les valeurs de T_1 entre les échantillons, que nous proposons d'attribuer à des effets de transfert d'aimantation (MT) entre les protons de l'eau liée au collagène et les protons des terminaisons méthylène du collagène.

Pour confirmer cette interprétation, nous avons dans une seconde étape confronté plusieurs méthodes d'évaluation de la relaxation longitudinale dans des échantillons d'os bovin. Les mesures réalisées par différentes séquences (inversion-récupération, saturation hors-résonance, saturation par répétition de binomiales et angle de bascule variable) confirment des effets de MT importants. Les méthodes les plus robustes pour évaluer les paramètres sont la saturation hors-résonance et par répétition de binomiales, ce qui suggère leur utilisation pour de futures applications *in vivo*.

Title: Cortical bone characterization using UTE-MRI

Keywords: MRI, UTE, cortical bone, porosity, MT.

Abstract: Longitudinal and transverse relaxations are quantitative tools used in MRI for diagnosis and follow up. However only tissues with long T_2 can be detected with MRI. Quantitative evaluation of cortical bone porosity is now feasible with UTE.

In this work, porosity measurements from UTE in human cortical bone samples were compared with those from micro-computed tomography (μ CT). 38 human cortical bone samples (upper diaphysis) were examined in collaboration with a team from B2OA (UMR7052). Porosity from UTE (TE = 51 μ s) was between 18% and 43% (mean 30%) and from μ CT (spatial resolution = 6.5 μ m) between 3% and 27% (mean 14%). No correlation could be established between the two measurements.

T_1 values from few samples were dispersed; a possible explanation could be the magnetization transfer (MT) between collagen-bound water protons and collagen methylene protons.

For a quantitative interpretation of this phenomenon, 11 bovine cortical bone samples were examined. Several sequences (inversion-recovery, off-resonance saturation, repeated binomial excitations, variable flip angle) were implemented at 4.7 T to assess MT parameters. The aim was to compare which method may provide accurate parameter estimation. Off-resonance saturation and repeated binomial excitation seem to be more suitable for *in vivo* MT quantification.