

THESE DE DOCTORAT

Présentée le 6 décembre 2017 par

Daphne GUENOUN

*En vue de l'obtention du grade de docteur d'Aix-Marseille Université
Spécialité Sciences du Mouvement Humain (parcours biomécanique)*

ETUDE DU RACHIS ET DES VERTEBRES :

**OUTILS DIAGNOSTICS DE LA VERTEBRE OSTEOPOROTIQUE ;
PREVENTION ET TRAITEMENT DE LA FRACTURE A L'AIDE DE
NOUVEAUX BIOMATERIAUX**

Directeur de thèse : Professeur Patrick Chabrand

Co-directeur de thèse : Professeur Pierre Champsaur

JURY

Professeur Marc Braun, Faculté de Médecine de Nancy	Président
Professeur Jean-Luc Drape, Faculté de Médecine de Paris-Descartes	Rapporteur
Professeur Thierry Hoc, École centrale de Lyon	Rapporteur
Professeur Patrick Chabrand, Aix-Marseille Université	Examineur
Professeur Pierre Champsaur, Faculté de Médecine de Marseille	Examineur
Docteur Martine Pithioux, Aix-Marseille Université	Examineur

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé sous la direction des Professeurs Patrick Chabrand et Pierre Champsaur à l'École Doctorale des Sciences du Mouvement Humain, *Equipe GIBOC* au sein de l'UMR CNRS – AMU 7287. Ce mémoire est la concrétisation d'un projet pluridisciplinaire de recherche sur les altérations de la structure osseuse du rachis et sur la recherche de nouveaux biomatériaux pour le rachis. A ce titre je souhaite remercier :

Monsieur le Professeur **Patrick Chabrand**, mon directeur de thèse, pour la confiance qu'il m'a accordée. Ton expertise scientifique, ta disponibilité ont été indispensables à l'aboutissement de ce travail.

Monsieur le Professeur **Pierre Champsaur**, mon co-directeur de thèse, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Ton soutien sans faille, ton énergie et ta vision clinique ont été essentielles dans la réalisation de cette thèse.

Madame le Docteur **Martine Pithioux** pour me faire l'honneur de prendre part à mon jury. Ta rigueur scientifique, ta disponibilité et ton sérieux ont permis l'achèvement de ce travail.

Monsieur le Professeur **Marc Braun** pour me faire l'honneur de présider mon jury. Vos connaissances anatomiques, vos qualités pédagogiques et humaines sont un modèle pour nous.

Messieurs les Professeurs **Jean-Luc Drape** et **Thierry Hoc** pour avoir accepté de juger ce travail. Votre expertise en imagerie musculosquelettique et en biomécanique est unanimement respectée.

Monsieur le Professeur **Thomas Le Corroller** pour avoir participé à aux études de cette thèse et pour m'avoir soutenue et guidée tout au long de ces 4 années avec tes conseils avisés.

Madame le Professeur **Sandrine Guis** pour la confiance que tu m'as accordée lors du démarrage du travail sur l'IRM 7 Tesla.

Monsieur le Professeur **David Bendahan** pour avoir cru en ce travail. Tes qualités scientifiques et ton investissement ont permis l'aboutissement de ce travail.

Alexandre Fouré et **Jean-Christophe Souplet** pour leur rôle clef dans l'acquisition et le traitement des images.

Messieurs les Professeurs **Jean-Michel Bartoli** et **Guy Moulin**, du Pôle d'Imagerie de l'AP-HM pour leur soutien.

Monsieur le Doyen **Georges Leonetti** pour m'avoir permis de soutenir ma thèse à la faculté de médecine de Marseille,

Monsieur le Professeur **Reinoud Bootsma**, directeur de l'école doctorale des sciences du mouvement humain.

Madame le Professeur **Monique Bernard** et Monsieur le Professeur **Maxime Guye**, qui ont accepté la participation de leurs équipes de recherche à ce travail.

Monsieur le docteur **Jean-Pierre Mattei** pour sa participation à l'organisation du travail.

Madame le docteur **Vanessa Pauly** pour son aide précieuse dans l'élaboration et la présentation des résultats des différentes études. Ta bonne humeur et ta disponibilité ont grandement facilité la concrétisation de nos études.

Tous les médecins du service de radiologie de l'hôpital Sainte Marguerite, notamment le Docteur **Lorrena Thuillier** qui m'a toujours encouragée, les assistants **Marion, Céline, Benjamin, et Thomas** qui m'ont secondé dans le service.

Les manipulateurs radio qui m'ont aidé à passer toutes les pièces anatomiques au scanner.

Les secrétaires du service de radiologie **Brigitte, Nathalie, Nancy et Jennifer**, et du laboratoire d'anatomie, **Isabelle**, pour leur disponibilité et leur efficacité.

Les techniciens du laboratoire d'anatomie, **Joël Prospero, Jean-Jacques Can et Justine Tourpe** qui m'ont aidé à installer les sujets anatomiques pour les dissections.

A **Bertrand** mon mari et à **Alice et Arthur** mes enfants, les amours de ma vie, les moteurs de mon existence, je vous aime tant.

A **mes parents** et mon petit **frère** adorés.

A mes **grands-mères et mes beaux-parents** et à toute ma famille de France et de Hollande, qui rendent la vie plus riche et plus gaie.

A mes amis....

Résumé

La prévention de la fracture vertébrale ostéoporotique par son diagnostic précoce, et son traitement constituent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique chez les sujets âgés. L'ostéoporose est définie par une diminution de la masse osseuse et une altération de la structure osseuse. La mesure de la masse osseuse est actuellement réalisée en routine par l'ostéodensitométrie. En revanche, la structure osseuse vertébrale n'est pas évaluée : c'est pourquoi l'évaluation de l'architecture de l'os trabéculaire vertébral constitue un élément fondamental de recherche clinique. Si le diagnostic est essentiel pour prévenir et traiter les fractures, ces dernières restent fréquentes. La prise en charge des fractures vertébrales ostéoporotiques est le plus souvent médicale mais nécessite parfois une prise en charge interventionnelle par vertébroplastie. Cette technique a démontré son efficacité. Le ciment actuel utilisé pour la vertébroplastie est le polyméthylméthacrylate. Ce ciment est efficace pour stabiliser la vertèbre et diminuer la douleur mais il s'agit un ciment inerte qui présente une toxicité pour les tissus mous avoisinants en cas de fuite, notamment la moelle, et qui pourrait augmenter le risque de fracture des vertèbres adjacentes en raison de sa forte rigidité. De nouveaux ciments bio-intégrables du type ciments phosphocalciques supplémentés en bisphosphonates pourraient avoir leur place à l'avenir dans le traitement des vertèbres : ils seraient capables de s'incorporer à la matrice osseuse et de traiter l'ostéoporose localement.

Notre travail de thèse s'est inscrit dans un projet pluridisciplinaire de recherche premièrement sur les altérations de la structure de l'os trabéculaire vertébral, reposant sur une analyse en imagerie médicale et une étude biomécanique de cette région anatomique fondamentale, et deuxièmement sur le développement d'un nouveau ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates proposé par la société GRAFTYS.

Nos résultats principaux ont été :

- D'avoir montré sur vertèbres ex vivo, une corrélation des paramètres issus de l'analyse de texture microradiographique avec les mesures de densité minérale osseuse et les propriétés mécaniques de l'os trabéculaire
- D'avoir démontré que la combinaison des paramètres de texture de l'os trabéculaire des vertèbres et de la densitométrie améliore la prédiction du risque de fracture vertébrale
- D'avoir mis en évidence que la microarchitecture vertébrale des sujets anatomiques évaluée en IRM à très haut champ était significativement corrélée avec les paramètres biomécaniques et avec les mesures de densitométrie

- D'avoir observé que la combinaison de la densitométrie et des paramètres de microarchitecture trabéculaire osseuse mesurés en IRM à très haut champ apportait des informations supplémentaires sur le risque de fracture vertébrale
- D'avoir montré que le nouveau ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates n'augmentait pas ex vivo la résistance mécanique des vertèbres après cimentoplastie

L'ensemble de ces résultats pourra nous permettre :

- D'améliorer la prédiction du risque de fracture vertébrale ostéoporotique
- D'optimiser les nouveaux ciments biointégrables

Une confirmation par des études cliniques devra être apportée pour préciser la place de l'IRM 7 Tesla dans le diagnostic et le suivi sous traitement des patients ostéoporotiques.

Abstract

Prevention of the osteoporotic vertebral fracture by its early diagnosis, and its treatment represent a major public health issue in elderly persons. Osteoporosis is defined by a low bone mass associated with microarchitecture deterioration. Currently bone mass is assessed by dual X-Ray absorptiometry. In contrast, bone architecture is not evaluated, which explains why vertebral trabecular bone microarchitecture assessment is an important research topic. Although diagnosis of vertebral fracture is essential for their prevention and treatment, vertebral fractures remain frequent. The management of these fractures is usually conservative, but sometimes percutaneous treatment by vertebroplasty is necessary. Vertebroplasty is known to be a safe and effective treatment. Currently the cement used in vertebroplasty is the polymethylmetacrylate. This cement stabilizes the vertebral fracture and decreases the pain, but it is a biologically inert cement, and there is a toxicity for nearby soft tissues in case of leakage, in particular the spinal cord, and possibly a risk of fracture of the adjacent vertebrae. In the future, new biointegrable calcium phosphate cement supplemented in bisphosphonate could be used in the vertebrae treatment: it would incorporate in the bone trabeculae and treat osteoporosis locally.

Our work was based on a multidisciplinary project which aimed firstly at evaluating trabecular vertebral bone microarchitecture using medical imaging and biomechanical testing in this crucial anatomical region, secondly at developing new calcium phosphate cement supplemented in bisphosphonate proposed by GRAFTYS society.

Our main results showed:

- a significant correlation of radiographic texture analysis parameters in ex vivo vertebrae with densitometric measures and with trabecular bone mechanical properties
- an improvement of vertebral failure load prediction using a combination of radiographic texture analysis and bone mineral density
- a significant correlation of ex vivo vertebral microarchitecture parameters assessed in ultra-high field 7 Tesla magnetic resonance imaging with densitometric measures and with trabecular bone mechanical properties
- an increase of the information on the risk of vertebral fracture using a combination of microarchitecture parameters measured in ultra-high field 7 Tesla MRI and bone mineral density

- a lack of improvement of bone strength ex vivo after vertebroplasty with a calcium phosphate cement supplemented in bisphosphonate

These results may lead to:

- improve the fracture risk prediction in osteoporotic vertebra
- improve the new biointegrable cements

These data should now be confirmed by further clinical studies to clarify the place of the 7 Tesla MRI in the diagnosis and treatment follow-up of osteoporotic patients.

MOTS CLEFS

Vertèbre

Rachis

Fracture

Qualité osseuse

Ostéoporose

Anatomie

Imagerie

Biomécanique

Vertébroplastie

Ciment phosphocalcique

KEYWORDS

Vertebra

Spine

Fracture

Bone quality

Osteoporosis

Anatomy

Imaging

Biomechanics

Vertebroplasty

Phosphocalcic cement

SOMMAIRE

Introduction.....p 13

Chapitre 1. L'os vertébral.....p 15

1.1 Anatomie

- 1.1.1 Système squelettique
- 1.1.2 Le rachis ou colonne vertébrale
- 1.1.3 La vertèbre

1.2 Structure

- 1.2.1 Macroscopique
- 1.2.2 Microscopique

1.3 Comportement mécanique

- 1.3.1 Propriétés
- 1.3.2 Essais mécaniques
- 1.3.3 Modélisation par éléments finis

1.4 Altérations de la structure osseuse

- 1.4.1 Le remodelage osseux
- 1.4.2 Le vieillissement osseux
- 1.4.3 La maladie ostéoporotique

1.5 Caractérisation par l'imagerie médicale

- 1.5.1 Densitométrie osseuse
- 1.5.2 Microradiographie
- 1.5.3 Scanner
- 1.5.4 Microscanner
- 1.5.5 IRM

1.6 Traitement de la fracture vertébrale

- 1.6.1 La vertébroplastie
- 1.6.2 Les ciments injectables
- 1.6.3 Les bisphosphonates

1.7 Synthèse et objectifs de la thèse

Chapitre 2. Étude de la texture de l'os vertébral en microradiographie.....p 55

2.1 Introduction

2.2 Matériels et Méthodes

2.2.1 Les segments vertébraux

2.2.2 Les mesures de DMO

2.2.3 L'analyse de texture osseuse

2.2.4 Les essais mécaniques

2.2.5 L'analyse statistique

2.3 Résultats

2.4 Discussion

2.5 Synthèse

Chapitre 3. Étude de la microarchitecture de l'os vertébral en IRM 7 Tesla.....p 69

3.1 Introduction

3.2 Matériels et Méthodes

3.2.1 Les pièces vertébrales

3.2.2 L'IRM

3.2.3 Les mesures TDM

3.2.4 Les mesures DXA

3.2.5 Les tests mécaniques

3.2.6 L'analyse statistique

3.3 Résultats

3.3.1 Les indices de microarchitecture osseuse et les valeurs des tests mécaniques

3.3.2 Corrélation entre les indices de microarchitecture

3.3.3 Corrélation entre les indices de stress mécanique, DMO et microarchitecture

osseuse

3.4 Discussion

3.5 Synthèse : Comparaison de la BMA et de l'IRM 7 Tesla dans le diagnostic de l'ostéoporose

**Chapitre 4. Étude d'un ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates dans la
prévention des fractures vertébrales ostéoporotiques.....p 83**

4.1 Introduction

4.2 Matériel et méthodes

4.2.1 Les segments rachidiens

4.2.2 La tomodensitométrie (scanner)

4.2.3 L'ostéodensitométrie (DXA)

4.2.4 La vertébroplastie

4.2.5 Les tests mécaniques

4.3 Résultats

4.4 Discussion

4.5 Perspectives

4.5.1 Étude sur vertèbres sèches isolées

4.5.2 Étude sur vertèbres fraîches avec simulation des tissus mous

4.5.3 Injection du ciment dans les vertèbres des sujets anatomiques sous fluoroscopie
et tests mécaniques

Chapitre 5. Conclusions et perspectives.....p 96

Références bibliographiques.....p 98

Annexes.....p 107

Liste des abréviations

μSv : micro sievert

μCT: microscanner

3D : tridimensionnel

BMA: bone micro-architecture (microarchitecture osseuse)

BMP: bone morphogenic protein

BV/TV : Bone volume/ Total Volume (rapport du volume de l'os sur le volume total)

BVF: bone volume fraction, correspond au BV/TV (ci-dessus)

CMO : contenu minéral osseux

CPC: ciment phosphocalcique

CT: computed tomography (scanner)

CV: coefficient de variation

d: densité réelle

dapp : densité apparente

DMO : densité minérale osseuse

dr : densité relative

DXA : Dual X-Ray Absorptiometry ou absorptiométrie biphotonique

E : module d'Young

f : fraction de vide ou porosité

FCV : fracture compression vertébrale

FOV: field of view (champ de vision)

GPa : gigapascal

HU : unités Hounsfield

HR-MRI: High resolution MRI (IRM haute resolution)

IC : intervalle de confiance

ICC : coefficient de corrélation intraclasse

IGF: insulin-like growth factor

IRM : imagerie par résonance magnétique

MPa: mégapascal

N: Newton

PMMA : polyméthylméthacrylate

pQCT : peripheral quantitative computed tomography (scanner quantitatif périphérique)

PTH : parathormone ou hormone parathyroïdienne

QCT : quantitative computed tomography (scanner quantitatif)

r² : coefficient de détermination

RF : radiofréquence

ROI : région d'intérêt

SD : standard deviation (écart-type)

Se : sensibilité

Sp : spécificité

Tb.Sp : trabecular spacing (espacement entre les travées)

Tb.Th : trabecular thickness (épaisseur des travées)

TE : temps d'écho

TR : temps de répétition

UHF : Ultra High Field (très haut champ)

VP : vertébroplastie percutanée

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

ε : déformation

σ : contrainte

ω : énergie absorbée

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie du squelette d'apparition progressive et liée à l'âge, qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture, avec pour conséquences une fragilisation de l'os et un risque de fracture.

La fracture vertébrale est la fracture ostéoporotique la plus fréquente et constitue aujourd'hui un des enjeux majeurs de santé publique dans les pays développés. La fracture vertébrale est associée à une diminution de la qualité de vie et une augmentation de la morbidité [LIP05] : douleurs dorso-lombaires, diminution de la taille, déformation (cyphose, abdomen protubérant), capacité pulmonaire réduite, perte d'autonomie... Selon l'INSERM on dénombre entre 50 à 75 000 fractures vertébrales par an en France mais moins de 50 % des fractures vertébrales sont symptomatiques, expliquant l'incertitude importante de l'estimation.

La perte de masse osseuse mesurée en routine clinique par absorptiométrie biphotonique à rayons X est un des principaux facteurs de risque ostéoporotique [MAR96]. Néanmoins, la masse osseuse n'est pas le seul élément explicatif de la fragilité osseuse. En effet, la résistance osseuse dépend également de la distribution spatiale du tissu osseux, de sa microarchitecture corticale et trabéculaire, du degré de minéralisation, de la qualité du collagène, de la présence de microlésions et surtout du remodelage osseux [NIH01]. L'ostéoporose correspond à une accélération pathologique du remodelage osseux. Elle conduit à une perte excessive de la masse osseuse et de son architecture.

La définition actuelle de l'ostéoporose correspond à un état de résistance osseuse compromise prédisposant à un risque accru de fracture [NIH01]. D'après cette définition, la résistance osseuse est le reflet de la densité osseuse et de la « qualité » osseuse, qui intègre l'architecture, la minéralisation, le remodelage, et l'accumulation de microfractures [NIH01].

L'évaluation de l'architecture osseuse de la vertèbre est devenue un des enjeux majeurs de recherche visant à caractériser les altérations du tissu osseux liées au vieillissement et à améliorer la prédiction du risque fracturaire. Elle pourrait permettre de détecter l'ostéoporose précocement chez les patients ostéoporotiques qui présentent une ostéodensitométrie normale.

La vertébroplastie par voie percutanée, qui consiste en l'injection de ciment dans les vertèbres, est réalisée depuis une dizaine d'année pour traiter les fractures vertébrales par insuffisance osseuse douloureuses. Chez les patients qui présentent une fracture vertébrale ostéoporotique récente avec douleur persistante malgré un traitement médical bien conduit, la vertébroplastie est un traitement efficace et sûr. La diminution de la douleur est immédiate et durable et plus rapide qu'avec le traitement conservateur, avec un cout acceptable [PLO06]. Alors que la vertébroplastie au

polyméthylmétacrylate (PMMA) est efficace pour soulager la douleur lors des fractures vertébrales, il existe des inquiétudes à propos de ses potentiels effets adverses liés à l'utilisation de ciments acryliques. Ces inquiétudes incluent la possibilité d'une toxicité thermique sur les tissus avoisinants et une toxicité du monomère non réactif [BEL03]. Le risque de fracture adjacente liée à la haute solidité et la grande raideur du PMMA est également évoqué. Le développement de nouveaux ciments biocompatibles et résorbables pourrait permettre de remplacer le ciment PMMA utilisé actuellement.

Notre travail de thèse s'inscrit dans un projet pluridisciplinaire de recherche :

- sur les altérations de la structure osseuse des vertèbres, reposant sur une analyse en imagerie médicale et une étude biomécanique de cette région anatomique fondamentale.
- sur l'évaluation d'un nouveau ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates pour le traitement des fractures vertébrales par insuffisance osseuse à l'aide de tests biomécaniques.

Ce mémoire est découpé en quatre chapitres : le premier est introductif et sa conclusion présente dans le détail les objectifs de cette thèse.

CHAPITRE 1. L'OS VERTÉBRAL

1.1 Anatomie

1.1.1 Système squelettique

Le système squelettique correspond à l'ensemble des structures rigides du corps humain contribuant à son maintien. Il comprend une partie cartilagineuse et une partie osseuse.

Le tissu osseux est un tissu vivant dont le fonctionnement cellulaire dépend de facteurs chimiques (hormones, cytokines) et mécaniques (contraintes musculaires, pesanteur, chocs). Il participe à l'homéostasie globale de l'organisme et remplit plusieurs fonctions indispensables : la protection, le soutien, le mouvement, la formation des globules sanguins et le stockage des minéraux. En effet, les os constituent une structure rigide, qui sert de support à notre corps : ils protègent les organes mous et les muscles squelettiques, qui sont reliés au squelette par les tendons et agissent sur les os comme des leviers afin de déplacer le corps. D'autre part, le tissu osseux est un réservoir de minéraux : le calcium et le phosphore. Il contribue à l'homéostasie calcique, le calcium sanguin devant être étroitement régulé pour la transmission de l'influx nerveux, la contraction musculaire et la coagulation sanguine. Enfin, l'hématopoïèse, c'est à dire la formation des lignées sanguines (globules rouges, blancs, et plaquettes), a lieu dans la moelle osseuse chez l'adulte. Le système squelettique est formé du squelette axial sur lequel se fixe le squelette appendiculaire. Il compte 206 os constants (200 + 6 osselets de l'ouïe) (Fig.1). Le squelette axial comprend les os de la tête, la colonne vertébrale, et le squelette thoracique. Le squelette appendiculaire comporte les os des ceintures scapulaire et pelvienne, et le squelette de la partie libre des membres thoraciques et pelviens. Les os peuvent être répartis selon leur forme en os longs, pour lesquels la longueur est prédominante (ex : fémur), os courts présentant trois dimensions presque égales (ex : os du carpe), et os plats dont l'épaisseur est nettement inférieure aux autres dimensions (ex : os coxal). D'autres variétés sont également décrites comme les os irréguliers (ex : vertèbres), les os pneumatiques (ex : os maxillaire), ou les os papyracés (très minces). Les os présentent de manière générale des rapports proportionnels entre eux et à la taille du sujet. La morphologie externe des os se caractérise par une surface souvent irrégulière comportant des saillies osseuses articulaires (surface articulaire) ou non articulaires (insertion musculaire ou ligamentaire), des dépressions osseuses articulaires ou non articulaires, des foramens et des incisures livrant passage à des vaisseaux, des nerfs ou des viscères [KAM].

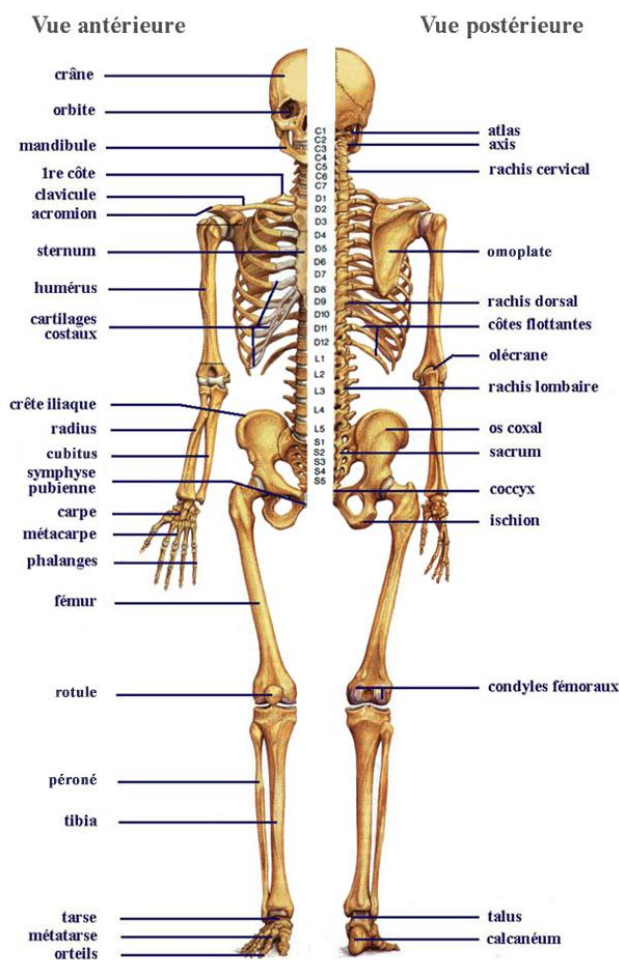


Figure 1 : le squelette entier en vue antérieure et postérieure selon Netter [NET04]

1.1.2 Le rachis ou colonne vertébrale

La colonne vertébrale est faite de la superposition de 7 vertèbres cervicales (nommées de C1 et C7), 12 vertèbres thoraciques (nommées Th1 à Th12), 5 vertèbres lombaires (L1 à L5) (colonne mobile) et du sacro-coccyx (5 pièces sacrées nommées de S1 à S5) (colonne fixe).

Dans un plan frontal, cette colonne est médiane et verticale. Dans un plan sagittal elle décrit successivement une lordose cervicale, une cyphose thoracique et une lordose lombaire (Fig.2). La colonne vertébrale constitue l'armature du tronc et protège le système nerveux radiculo-médullaire. Chaque vertèbre comprend 2 parties : un corps en avant, et un arc neural (pédicules vertébraux et lames vertébrales) en arrière. Les vertèbres se superposent par leurs corps par l'intermédiaire du disque intervertébral et par leurs processus articulaires (articulations zygapophysaires). Les différentes parties des vertèbres sont unies entre elles par des ligaments : longitudinal ventral et dorsal, jaunes, inter-transversaires et inter-épineux.

En position anatomique de référence, l'axe de gravité passe par C1, C6 et L3, ainsi que 3 cm en avant de la deuxième vertèbre sacrée (S2).

En position debout de repos, l'axe du corps est projeté plus en arrière, l'axe de gravité passe alors par Th9 et S3 [BAQ08].

La colonne doit résister à des forces de compression, de cisaillement, de tension, d'inclinaison et rotation. Pour résister à cela, elle possède une stabilité intrinsèque et extrinsèque : la stabilité intrinsèque disco-ligamentaire est responsable d'une tension permanente des ligaments, une pression permanente dans le disque. Par exemple si un sujet de 50 kg se penche en avant la pression sur le disque L4-L5 est de 16 kg/cm². En soulevant 10kg, elle est de 144kg/cm² soit 1000kg. Aucune structure ne peut résister à cela sauf s'il existe une stabilité extrinsèque. La stabilité extrinsèque est assurée par l'obliquité des corps vertébraux qui protège la partie antérieure, les muscles spinaux, et la rigidification des cavités par la contraction des muscles antéro-latéraux. Ces éléments permettent de diminuer de 30 à 50% les pressions sur les disques. Globalement debout la pression sur le disque est de 100% du poids ; assis : 130% ; assis penchée en avant : 150% ; couché : 50 à 70% ; debout penché en avant 200%.

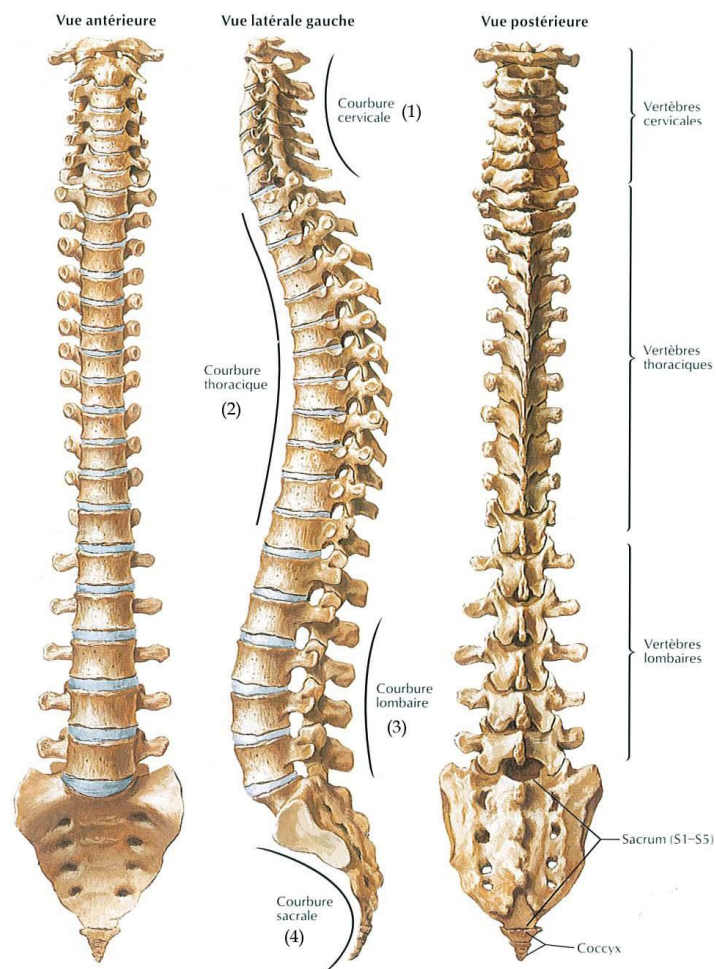


Figure 2 : Le rachis humain (d'après Netter, 2004 [NET04])

1.1.3 La vertèbre

Malgré quelques différences observables, les vertèbres thoraciques et lombaires sont semblables (Fig. 3). Nous décrivons la vertèbre type qu'est la vertèbre thoracique.

Chaque vertèbre comprend 2 parties (Fig.3) : un corps en avant (1), et un arc neural en arrière (2).

Le corps vertébral est un plateau d'os compact, dont le diamètre frontal est équivalent à son diamètre sagittal à l'étage thoracique (au niveau lombaire le diamètre frontal est supérieur au diamètre sagittal). Le volume des corps vertébraux augmente de haut en bas car les contraintes augmentent (Fig. 2).

Latéralement et en arrière, les corps vertébraux supportent 4 facettes costales encroûtées de cartilage qui s'articulent avec la tête des côtes (2 facettes supérieures et 2 facettes inférieures). L'arc neural se détache de la face postérieure du corps. Il délimite, avec le corps, le foramen (ou trou) vertébral, qui contient la moelle spinale entourée de ses méninges. L'arc neural comprend 2 parties (Fig.3) : les pédicules vertébraux (3), de chaque côté, et les lames vertébrales en arrière (4). Les 2 lames se réunissent pour former le processus épineux (7). Les processus épineux des vertèbres thoraciques, médian et postérieurs, très inclinés vers le bas, sont disposés les uns au-dessus des autres à la manière des « tuiles d'un toit ». Les 2 premiers processus épineux s'horizontalisent.

A la jonction du pédicule et de la lame, de chaque côté, se détachent les processus articulaires encroûtés de cartilage (Fig.3) : 2 supérieurs et 2 inférieurs (8-9 et 10-11). Les facettes cartilagineuses des processus articulaires supérieurs regardent en haut et en arrière. Les facettes cartilagineuses des processus articulaires inférieurs sont orientées en bas et en avant. Ainsi appliqués les uns sur les autres, la superposition de ces processus articulaires forme un massif vertical des articulaires.

Les processus transverses (5-6) naissent de l'arc neural juste en arrière des processus articulaires. Obliques en dehors et en arrière, les processus transverses des 10 premières vertèbres thoraciques présentent sur leur face latérale une facette costale d'articulation avec la tubérosité de la côte. La 11^{ème} vertèbre thoracique et la 12^{ème} vertèbre thoracique ne présentent pas de processus transverse mais un tubercule transversaire. La 11^{ème} et 12^{ème} côte n'ont donc pas de tubérosité costale.

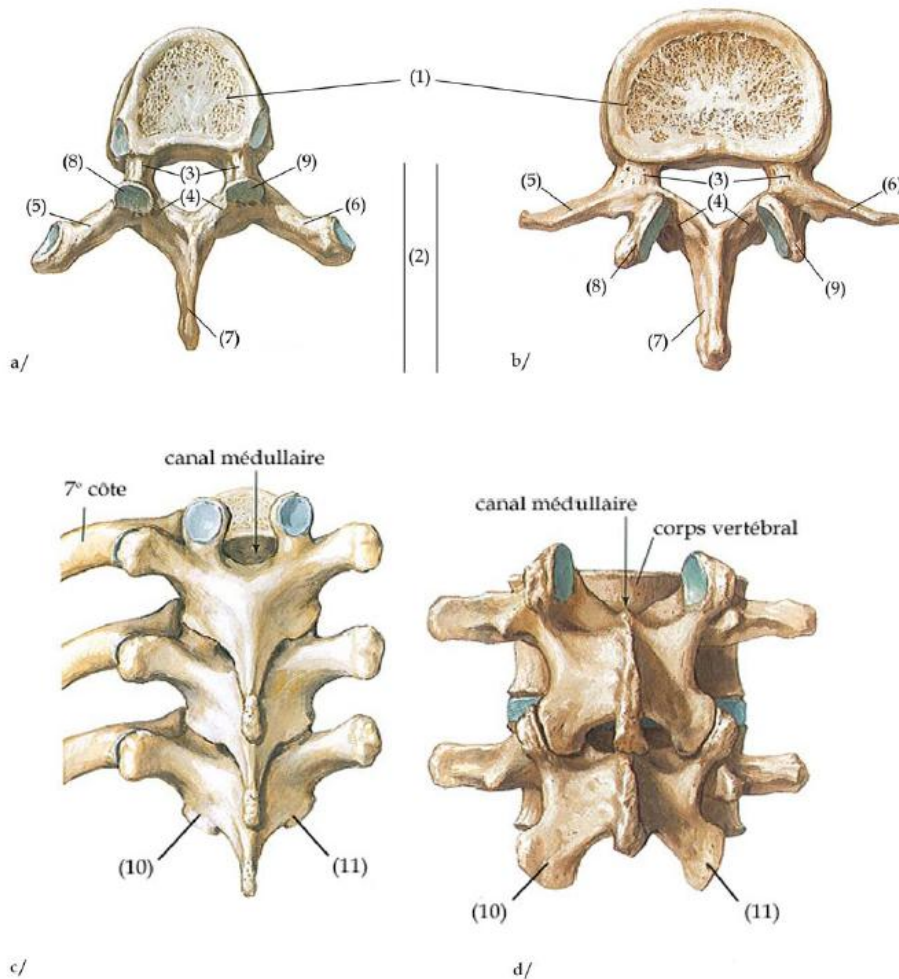


Figure 3 : Vertèbres thoraciques et lombaires (d'après Netter, 2004 [NETT04])

a/ Vertèbre thoracique en vue supérieure. b/ Vertèbre lombaire en vue supérieure.

c/ Vertèbres thoraciques Th7 à Th9 en vue postérieure. d/ Vertèbres lombaires L3 à L4 en vue postérieure.

1.2 Structure

1.2.1 Macroscopique

La structure de l'os comprend de la superficie à la profondeur : le périoste, l'os compact, et de l'os spongieux ou une cavité.

Le corps vertébral est constitué de deux tissus osseux : l'os cortical qui compose une coque rigide et l'os spongieux en partie centrale.

Le périoste est une membrane fibreuse conjonctivo-élastique présentant une couche externe fibreuse et une couche interne ostéogénique. De la couche interne partent des fibres perforantes ou

fibres de Sharpey qui traversent l'os compact. Le périoste ne recouvre pas les surfaces articulaires. Il permet l'insertion des muscles et tendons ; et il présente une riche vascularisation et innervation.

L'os compact, dur et dense, représente 80% de la masse osseuse totale. Il forme une enveloppe résistante composée par la juxtaposition d'ostéons cylindriques de 200 à 300 μm de diamètre. L'ostéon, ou système de Havers, est l'unité histophysiologique correspondant à un canalicule vasculaire, dit de Havers, de 50 μm de diamètre, et aux lamelles osseuses concentriques qui l'entourent [LEC12a]. Les canalicules des ostéons communiquent entre eux par des canaux perforants transversaux dits canaux de Volkmann. Les lamelles circonférentielles externes se placent à la périphérie de l'os. Les lamelles circonférentielles internes sont situées sous l'endoste du canal médullaire. Les lamelles interstitielles s'interposent entre les ostéons. Les ostéons, de structure cylindrique, sont reliés entre eux par des lamelles interstitielles formées par les restes d'ostéons antérieurs, l'ensemble donnant une structure compacte, hétérogène, et anisotrope.

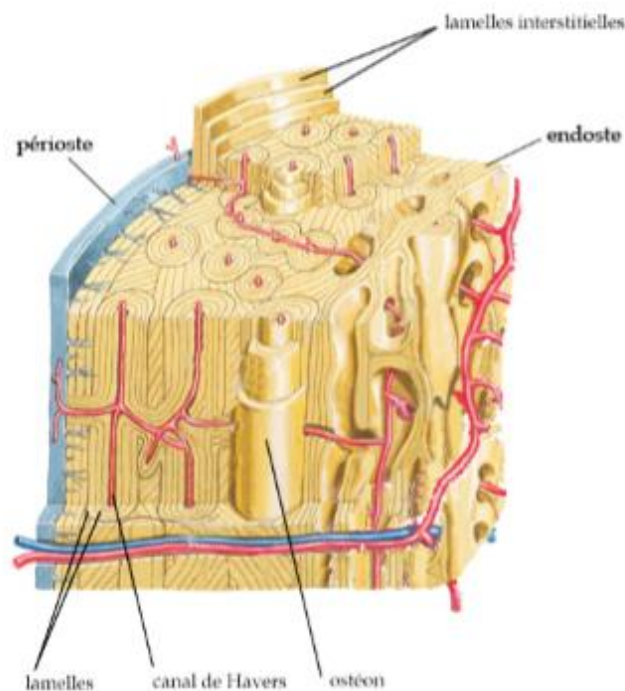


Figure 4 : Structure de l'os cortical d'après Cochard [COC02]

L'os spongieux, situé au niveau des régions épiphysaires des os longs, forme la couche intermédiaire des os plats et courts. L'os spongieux, de consistance friable, est constitué de trabécules osseuses épaisses de 0,1 à 0,5 mm, de directions variées délimitant de petites cavités et formant une structure alvéolaire. Les parois des alvéoles de l'os spongieux sont continues chez le sujet jeune, puis se dégradent avec l'âge, se perforant et se réduisant au stade ultime à une structure filaire. Les

trabécules (ou travées osseuses) forment un réseau connecté et sont disposées dans la même direction que les forces de pression et de traction exerçant des contraintes sur l'os (Fig.5).

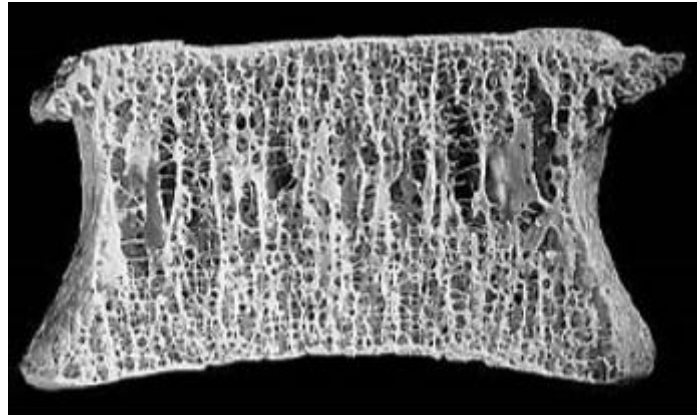


Figure 5 : Photographie d'une vertèbre lombaire de sujet jeune [MOS00]

L'organisation en trois dimensions de ces structures osseuses constitue l'architecture trabéculaire et a un rôle clef dans la résistance mécanique de l'os. L'os spongieux a un rôle d'amortisseur grâce à la moelle osseuse emprisonnée dans les alvéoles. Il est constitué d'unités structurales élémentaires formant des arches ou des plaques. Les trabécules osseuses sont résistantes aux contraintes de traction, de compression, de flexion et de cisaillement. Elles transmettent et amortissent les efforts. L'os trabéculaire est anisotrope. Sa réponse mécanique dépend de la direction d'application des efforts. La résistance à la pression est maximale suivant l'axe parallèle aux systèmes trabéculaires au niveau du col fémoral et suivant l'axe vertical des travées dans les vertèbres lombaires (Fig. 5). Si l'on observe le tissu osseux au niveau microstructural, on remarque que ce matériau composite associe une phase minérale constituée de cristaux de calcium (45% du poids osseux) et une phase organique constituée principalement des fibres de collagène (35% du poids osseux), le reste étant essentiellement constitué d'eau. Cette hétérogénéité lui confère des performances globales optimisées.

Les cavités osseuses limitées par l'endoste sont occupées par la moelle osseuse, ou peuvent être vides et remplies d'air (ex : sinus de la face). L'endoste est une couche conjonctive unicellulaire limitant la cavité médullaire. Cette membrane ostéogénique assure la croissance et la réparation de l'os.

La répartition des tissus osseux compact et trabéculaire varie dans le squelette. L'os trabéculaire est fortement présent dans le rachis avec plus de 66 % d'os trabéculaire dans les vertèbres lombaires et plus de 75% dans les vertèbres thoraciques. Le col du fémur, quant à lui, est constitué de 25 % d'os trabéculaire et de 75% d'os cortical. Enfin, à l'avant-bras, le radius est constitué de plus de 95% d'os

cortical. L'os trabéculaire, bien que moins abondant quantitativement, présente une plus grande surface que l'os compact et se renouvelle environ cinq fois plus rapidement que l'os cortical.

Les trabécules osseuses permettent une dispersion des contraintes vers les processus articulaires et les disques (Fig.6). La zone antérieure du corps vertébral est pauvre en trabécules verticales. La zone postérieure est renforcée par l'augmentation des trabécules verticales et l'entrecroisement de trabécules unissant les plateaux vertébraux et les processus articulaires. Cette répartition des trabécules explique que les corps vertébraux s'écrasent d'abord en avant (triangle de faiblesse antérieur) : c'est ce que l'on appelle la fracture-tassement cunéiforme ostéoporotique.

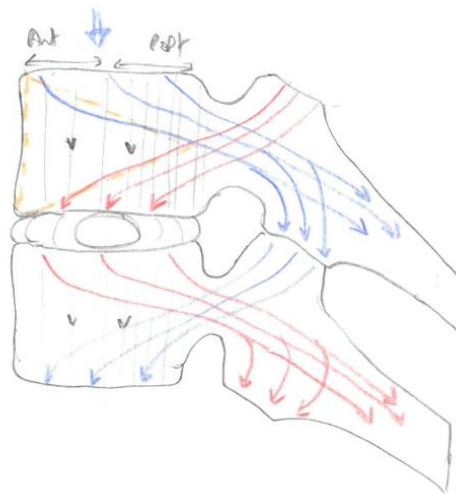


Figure 6 : répartition des forces appliquées sur les segments vertébraux lors de la station debout (flèches bleues et rouges)

1.2.2 Microscopique

Le tissu osseux est constitué d'une matrice extracellulaire présentant une partie organique, composée principalement de fibres de collagène de type I et d'autres protéines, et une partie minérale principalement composée d'hydroxyapatite. Dans la partie organique, on retrouve les trois principaux types de cellules osseuses avec différents rôles propres à chacune : les ostéoblastes, les ostéoclastes, les ostéocytes.

Les ostéoblastes sont des cellules jeunes, assurant la formation osseuse, de 20 à 30 μm de diamètre, d'origine mésenchymateuse, ne pouvant pas être divisées par mitose et sécrétant la matrice osseuse organique. Les ostéoblastes se présentent comme des cellules ayant un gros corps cellulaire à partir duquel partent de fins prolongements qui sont unis aux prolongements des cellules voisines par des jonctions communicantes (gap junctions). Ils sont disposés en rangées, à la surface du tissu ostéoïde qu'ils élaborent. Les ostéoblastes sont impliqués dans divers processus tels que l'élaboration de la

matrice osseuse non minéralisée, le métabolisme du phosphate, la régulation de la vitamine D, et aident à la minéralisation du tissu ostéoïde. Ils ont également un rôle primordial dans l'activation des ostéoclastes. Les ostéoblastes synthétisent également des hormones comme les prostaglandines, afin d'agir directement sur l'os. Ils produisent la phosphatase alcaline (une enzyme ayant un rôle dans la minéralisation osseuse) et de nombreuses protéines de la matrice (ostéopontine, ostéonectine, ostéocalcine).

Les ostéoclastes dérivent des mêmes cellules précurseurs que les monocytes et assurent la fonction de résorption osseuse. Ce sont des cellules multinucléées, formées par fusion, pouvant atteindre jusqu'à 100 μm , et comprenant de nombreuses vésicules et vacuoles cytoplasmiques. Les ostéoclastes se déposent à la surface de l'os et forment en quelques semaines une lacune dans l'os minéralisé, appelée la lacune de Howship. Au fur et à mesure que la matrice osseuse est synthétisée et minéralisée, certains ostéoblastes s'y retrouvent emprisonnés et deviennent des ostéocytes. Ces cellules ne se divisent plus, ont une forme allongée et/ou fusiforme dans les os longs et arrondie dans les os plats. Les ostéocytes se trouvent à l'intérieur de l'os, dans un système de cavités largement connectées (lacunes et canalicules). Les corps cellulaires se trouvent dans les lacunes, alors que leurs prolongements cytoplasmiques (dendrites) vers les cellules voisines sont dans les canalicules, lesquels traversent la matrice. On observe autour de chaque cellule et de ses prolongements une zone étroite qui ne contient que des fibrilles collagènes et du liquide interstitiel. Ce système de cavités garantit l'alimentation et la communication des ostéocytes. Leur durée de vie est estimée à une dizaine d'années et leur rôle principal est le maintien de la structure osseuse. Il a été montré que les ostéocytes étaient impliqués dans le processus de résorption lors de la mobilisation rapide en calcium. Ils sont capables de générer et d'enlever du minéral de leur environnement immédiat. Ils sont également impliqués dans la synthèse du collagène de type I déposé dans les parois de leurs logettes, prouvant ainsi leur rôle de soutien de la matrice osseuse. Les ostéocytes ont donc plusieurs fonctions primordiales : ils participent à la régulation de la formation et de la résorption osseuse, à l'induction de l'ostéoformation via les microcracks et l'apoptose des ostéocytes. Ils agissent comme des récepteurs mécanorécepteurs en répondant de façon adaptée en fonction des variations de pression, charge/décharge, et en régulant la réponse osseuse aux contraintes et charges mécaniques. Enfin, ils participent à l'homéostasie calcique.

Les cellules bordantes sont des pré-ostéoblastes « quiescents » progressivement aplatis, à noyau condensé, au cytoplasme pauvre. Elles forment une couche cellulaire le long des surfaces osseuses inactives. Ces cellules sont reliées entre elles et avec les ostéocytes par des jonctions communicantes (gap junctions), permettant la coordination des activités cellulaires entre la surface

de l'os et sa profondeur. Les cellules bordantes seraient une source de cellules ostéoblastiques de réserve.

La matrice collagène représente environ un tiers de la matrice osseuse et comprend des fibres de collagène, et diverses familles de protéines non collagéniques, qui sont toutes des substances organiques secrétées par les ostéoblastes. Ce sont ces substances, le collagène en particulier, qui déterminent la structure de l'os et lui confèrent sa flexibilité ainsi que sa très grande résistance à la pression, à la tension et à la torsion.

La molécule de collagène est une glycoprotéine fibreuse de poids moléculaire de 300 kDa, constituée de 3 chaînes polypeptidiques de type α 1 et 2 entrelacées pour former une triple hélice. Le collagène de type I est la protéine prédominante de la matrice osseuse et est synthétisée par l'ostéoblaste sous forme de pro-collagène. Dans l'os lamellaire mature, les fibres de collagène s'organisent de façon très ordonnée, selon une disposition alternée des lamelles concentriques successives, autour du canal de Havers.

Les protéines non collagéniques constituent environ 10 à 15% de la quantité totale de protéines osseuses. Ces protéines sont multifonctionnelles, et ont un rôle dans l'organisation de la matrice extracellulaire, dans la coordination de l'interaction entre les cellules et les minéraux de la matrice ou encore dans la régulation de la minéralisation.

Contrairement à d'autres tissus conjonctifs, la matrice du tissu osseux renferme une quantité importante de sels minéraux, et en particulier une forme cristallisée de phosphate de calcium $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, appelé hydroxyapatite de calcium. Les autres principaux composants sont les carbonates, le magnésium, l'acide phosphorique, et d'autres éléments seulement présents à l'état de traces et qui dépendent de facteurs environnementaux. La fonction principale de cette partie minérale est de renforcer le composant collagène, en donnant la résistance mécanique au tissu osseux ; de servir de réserve d'ions calcium (Ca^{2+}), phosphate (PO_4^{3-}) et magnésium (Mg^{2+}) et ainsi de participer au maintien de l'homéostasie minérale.

1.3 Comportement mécanique

1.3.1 Propriétés

Du fait de ses caractéristiques architecturales particulières, l'os trabéculaire appartient à la classe des matériaux cellulaires.

Les matériaux cellulaires sont des matériaux biphasés, composés d'une partie structurante solide (réseau interconnecté de poutres et/ou de plaques) à porosité variable et d'une partie fluide (liquide

ou gazeuse) comblant les cavités. Ces interstices décrivent un ensemble de cellules ouvertes et/ou fermées réparties de manière plus ou moins homogène dans un volume donné.

Les propriétés du matériau constitutif conduisent à différencier les matériaux cellulaires en quatre catégories :

- les matériaux cellulaires organiques vivants (bois ou os),
- les matériaux cellulaires organiques de synthèse (polyuréthane ou polystyrène),
- les matériaux cellulaires métalliques (mousses d'aluminium ou de nickel),
- les matériaux cellulaires céramiques.

La densité relative (d_r) constitue le paramètre le plus caractéristique de ce type de matériau. Elle correspond à la quantité de matériau dense présente dans le volume du matériau cellulaire, et s'exprime par le rapport de la densité du matériau cellulaire ou densité apparente (d_{app}) par celle du matériau dense ou densité réelle (d). La fraction de vide ou porosité (f) présente dans le matériau est directement corrélée à la densité relative.

$$d_r = d_{app}/d$$

$$\text{et } f = 1 - d_r$$

1.3.2 Essais mécaniques

Le comportement mécanique d'un matériau cellulaire peut être caractérisé à partir de la courbe contrainte/déformation obtenue lors d'essai de compression [HAL09].

Classiquement, les contraintes (σ) et déformations (ϵ) conventionnelles sont exprimées par les relations suivantes :

$$\sigma = F/S_0$$

$$\text{et } \epsilon = \Delta L/L_0$$

avec F l'effort de compression au temps courant (N), S_0 la section initiale de l'éprouvette (mm^2), ΔL la longueur d'écrasement au temps courant (mm) et L_0 la longueur de l'éprouvette avant déformation (mm).

Dans le cas spécifique des matériaux cellulaires, la section et la longueur caractéristique de la géométrie apparente de l'éprouvette, diffèrent de la section et de la longueur résistante du matériau. Le matériau cellulaire est constitué par un lacs de matières et de vides. Les auteurs

utilisent les contraintes (σ_{app}) et déformations (ϵ_{app}) pour caractériser le comportement mécanique de ce type de matériau.

$$\sigma_{app} = F/S_{app}$$

$$\text{et } \epsilon_{app} = \Delta L/L_{app}$$

avec F l'effort de compression (N), S_{app} la section apparente de l'éprouvette (mm^2)*, ΔL la longueur d'écrasement au temps courant (mm) et L_{app} la longueur apparente de l'éprouvette avant déformation (mm).

** L'éprouvette est modélisée comme une poutre. Les dimensions de l'éprouvette (section) utilisées dans le calcul sont les dimensions réelles mesurées pour chaque éprouvette.*

Ce comportement en compression se différencie en trois phases [GIB05] (Fig.7) :

- Une première phase de chargement élastique caractérisée par une déformation homogène de l'architecture couplée à des mécanismes de flexion des arêtes (flambement) et/ou étirement des parois dans le cas de cellules fermées. Le module de Young (E) ou plutôt le module apparent (E_{app}) du matériau cellulaire est déterminé par la relation suivante :

$$\sigma_{app} = E_{app} \cdot \epsilon_{app}$$

On détermine également la contrainte élastique ($\sigma_{max}(app)$) correspondant à la valeur maximale de contrainte avant la deuxième phase et la déformation associée ($\epsilon_{max}(app)$) du matériau cellulaire.

- Une deuxième phase caractérisée par un long plateau à contrainte quasi-constante. Elle correspond à l'effondrement des cellules. Ces mécanismes peuvent apparaître de manière homogène au sein du matériau cellulaire ou au contraire de manière très localisée avec l'initiation de zones d'endommagement. On caractérise également le niveau de contrainte moyen du long plateau ($\sigma_{moy}(app)$) et l'énergie absorbée (ω , aire sous la courbe).

- Une troisième phase caractérisée par une augmentation de la contrainte décrivant le « module de Young » du matériau constitutif. Cette phase dépend de la porosité du matériau. L'ensemble des arêtes et des parois des cellules est en contact ; les porosités sont toutes détruites, seul le matériau constitutif est sollicité. On caractérise pour cette phase, le module de densification (E_{dens}) et le niveau de déformation (ϵ_{dens}) atteint avant densification.

La densité de vide ou porosité conditionne fortement le comportement du matériau cellulaire. Ainsi une augmentation de la densité relative et donc une diminution des porosités se traduit mécaniquement par un accroissement du module apparent et du niveau de contrainte. Plus le

matériau est dense plus les porosités sont rapidement comblées, et plus la phase de densification intervient rapidement

Les propriétés intrinsèques des matériaux cellulaires (architecture et matériau constitutif) leurs permettent de dissiper, pour un niveau de contrainte équivalent, une quantité d'énergie nettement supérieure par rapport au matériau dense équivalent. Cette capacité d'absorption est directement contrôlée par le long plateau précédant la phase de déformation élastique. Les matériaux cellulaires sont dotés de propriétés mécaniques particulièrement intéressantes en compression. Au regard de leurs faibles densités, ils sont en effet capables d'absorber une quantité d'énergie importante lors d'un choc. L'os trabéculaire tend à présenter un comportement mécanique similaire à celui de ces matériaux.

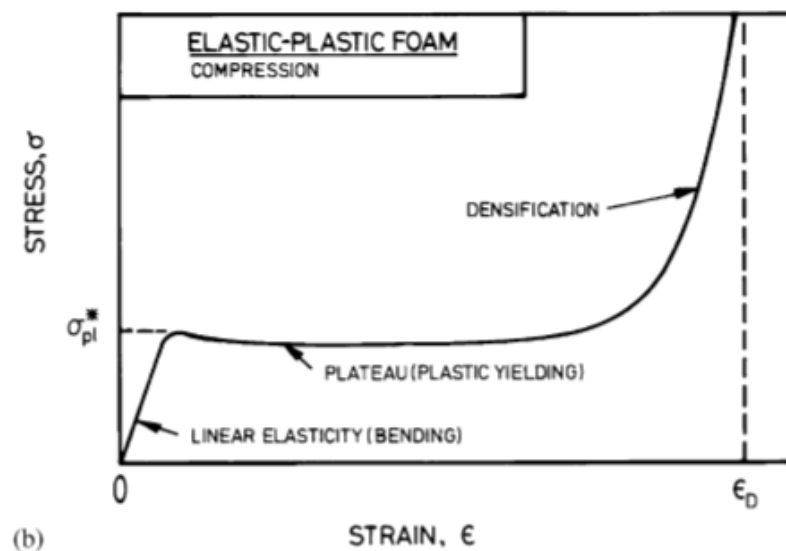


Figure 7 : courbe classique de compression d'un matériau cellulaire d'après Gibson et al. 2005 [GIB05]

L'expérimentation sur tissus biologiques in vitro nécessite de conserver des propriétés mécaniques tissulaires proches du comportement in vivo afin d'identifier une loi de comportement valide. La nécessité de réaliser les essais dans les meilleurs délais (peu de temps après décès) est donc évidente. Toutefois, pour des raisons éthiques et sanitaires, le recours à divers processus de conservation avant prélèvement des échantillons, ou avant sollicitation mécanique des échantillons, est fréquent.

Les méthodes de conservation peuvent avoir une influence sur les propriétés mécaniques des échantillons [SHA95 ; NAT04]. La conservation de l'os cortical dans une solution à 10% de formol n'entraîne pas de modification significative (supérieure à 5%) des propriétés élastiques du tissu [GOH89]. Toutefois, une diminution significative de l'énergie absorbée est décrite suite à ce mode de

conservation. Un accroissement de 20% de la dureté du tissu osseux à la suite de leur conservation dans du formol a également été décrit [WEA66]. Les alcools employés semblent donc avoir un effet déshydratant sur les tissus osseux, les rendant plus fragiles. Par ailleurs, plusieurs travaux ont étudié l'influence de la congélation sur les propriétés mécaniques des tissus osseux. La congélation apparaît comme un bon moyen de conservation à moyen terme. Ainsi différents auteurs n'ont pas constaté d'influence significative d'une congélation à -20°C sur des tissus osseux pendant moins de 100 jours. Sur une durée de conservation supérieure, des modifications plus significatives (augmentation du module de plus de 200%) sont constatées. Pour une température de congélation supérieure (de -70°C et -196°C), un accroissement de la rigidité des tissus (respectivement 25% et 68%) a été rapporté [PEL84].

La caractérisation mécanique de matériaux ou de structures peut être réalisée par des essais de compression, traction, flexion, torsion ou cisaillement plus ou moins facile à mettre en œuvre suivant le matériau étudié.

Dans le cas des matériaux cellulaires, les essais de compression sont facilement réalisables dans le domaine élastique du spécimen ou jusqu'à compaction. L'essai de compression destructif est mené jusqu'à l'obtention de la contrainte maximale (en moyenne jusqu'à 10% de déformation de l'échantillon). Ce type d'essai est réalisé sur une machine de traction/compression équipée d'une cellule d'effort. Les conditions de réalisation des essais mécaniques (vitesse, direction et intensité de l'effort,...) sont également importantes. Une température de 37°C est préconisée afin de représenter au mieux l'environnement physiologique. L'os spongieux, particulièrement viscoélastique, est plus sensible encore que l'os cortical à ce paramètre.

1.3.3 Modélisation par éléments-finis

Pour des raisons éthiques et de rareté des spécimens, les études de caractérisation expérimentale sur sujet anatomique ou à partir de prélèvements chirurgicaux sont généralement menées sur des cohortes limitées.

L'utilisation des méthodes numériques va permettre d'apporter des informations complémentaires aux méthodes expérimentales : c'est l'expérimentation numérique.

Le développement d'outils de calcul puissants a permis l'étude du comportement osseux par des méthodes numériques, et en particulier par la méthode des éléments-finis. Cette approche numérique permet de simuler le comportement de structures simples ou complexes. Pour cela, la structure étudiée est approximée par un ensemble d'éléments-finis inter-connectés. Le système

continu ainsi discrétisé permet d'approcher le comportement réel de la structure suite à une sollicitation mécanique, et d'estimer en chaque nœud du maillage des grandeurs mécaniques caractéristiques.

A partir d'une acquisition préliminaire de la géométrie obtenue le plus souvent par des techniques de segmentation ou de contourage des données issues de l'imagerie clinique. Ce procédé d'obtention des contours externes et internes de la structure osseuse conduit à sa reconstruction volumique. Pour la modélisation géométrique 3D d'une structure complexe telle que la vertèbre, deux méthodes principales, sont utilisées. La technique la plus directe, basée sur le volume formé par l'empilement de coupes tomodynamométriques, consiste à remplacer automatiquement un voxel (élément volumique élémentaire) ou un groupe de voxels de ce volume par un élément hexaédrique (brique) du maillage (nommé en conséquence « maillage VOXEL »). La génération de ce type de maillage est rapide et automatique, et aboutit à une densité de maillage constante dans toute la structure. L'autre méthode consiste à la réalisation d'un maillage par un logiciel dédié. La grande variabilité interindividuelle existante rend parfois délicate l'automatisation de cette méthode.

Par exemple Jensen et al. [JEN90] ont proposé un modèle pour l'os spongieux de vertèbres humaines basé sur une cellule élémentaire constituée d'épaisses colonnes et de plus fines barres horizontales (Fig.8) [Jen90]. Les dimensions caractéristiques de la cellule de base sont définies par le diamètre moyen des travées et l'espacement moyen intertravées, calculés par histomorphométrie sur les bases d'un modèle poutre (cas de l'os spongieux de vertèbres) [FOL02]. La structure réelle de l'os spongieux de vertèbres humaines n'est pas aussi régulière qu'un regroupement de cellules à barres perpendiculaires, ce qui conduit à des phénomènes de flexion associés aux phénomènes de flambage. Afin de rendre le modèle géométriquement moins régulier, les auteurs ont introduit un coefficient de désordre α compris entre 0 et 1, définissant un niveau de modulation des longueurs de barres sélectionnées aléatoirement. Par comparaison visuelle du modèle obtenu et du réseau trabéculaire réel, leurs auteurs ont convenu qu'une valeur du coefficient α autour de 0.6 permet de reproduire au mieux la réalité (Fig. 9)

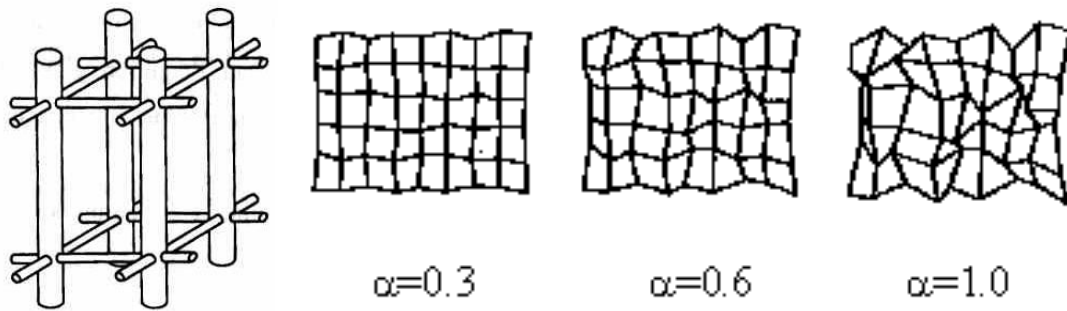


Figure 8 : Modèle de l'os spongieux de vertèbre humaine, par Jensen et al. [JEN90]

Le module élastique apparent de la structure en compression est calculé en 2D dans deux directions par éléments finis en considérant le module d'Young des travées égal à 11.4 GPa. Puis, compte tenu des valeurs élevées des modules élastiques apparents obtenus, le module d'Young de l'os trabéculaire est choisi à 3.8 GPa.

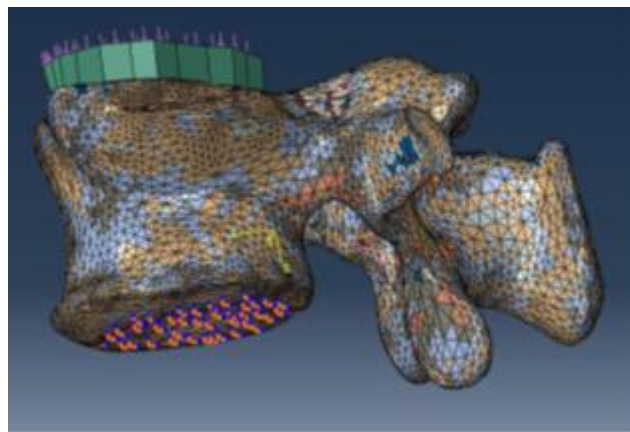


Figure 9 : modélisation en éléments finis d'une vertèbre humaine prélevée sur un sujet anatomique.

1.4 Altérations de la structure osseuse

1.4.1 Le remodelage osseux

De multiples études de caractérisation expérimentale et études cliniques ont montré que la résistance osseuse dépend non seulement de la masse et de la qualité du tissu osseux, mais également du remodelage osseux [MAS17].

La matrice osseuse est constamment renouvelée par l'intermédiaire du remodelage osseux. Celui-ci a lieu dans des unités de remodelage situées aussi bien dans l'os cortical que dans l'os trabéculaire. Chez l'adulte, chaque cycle de remodelage comprend une phase de résorption osseuse d'une durée d'une à deux semaines suivie d'une phase de formation osseuse d'une durée d'environ trois mois. Le

principal déterminant du rythme du renouvellement osseux est la fréquence d'activation des sites de remodelage, c'est-à-dire la fréquence de survenue de nouveaux cycles de remodelage. Elle est beaucoup plus importante dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical, du fait de la présence d'une importante surface de contact avec la moelle hématopoïétique.

En tant que structure adaptée, adaptable et optimisée, l'architecture osseuse est continuellement régénérée par apposition et résorption locale d'os. L'os compact et l'os spongieux sont composés d'unités morphologiques élémentaires visibles en lumière polarisée. Ces processus de formation et de résorption osseuse sont couplés et synchronisés par l'intermédiaire de groupes d'ostéoblastes et d'ostéoclastes couramment appelés unités de remodelage. Chez un sujet en bonne santé, l'ensemble des taux de résorption et de formation reste constant, permettant la conservation de la masse osseuse, mais le processus de remaniement n'est pas uniforme. Chaque année, un homme adulte renouvelle 25 % de son os trabéculaire et 4 % de son os cortical. Ce phénomène physiologique du remodelage osseux peut être schématisé de la façon suivante : les ostéoblastes apposent de l'os aux endroits réclamant plus de renfort, pendant que les ostéoclastes assurent la résorption là où l'os devient inutile dans ses fonctions mécaniques. La destruction ostéoclastique et la reconstruction ostéoblastique s'enchaînent dans le temps et l'espace à l'échelle microscopique.

Le remodelage osseux est soumis à deux boucles de régulation : · Un processus de régulation hormonale ayant pour but de maintenir la concentration de calcium dans le sang. Elle a pour fonction de choisir à quel moment, et, s'il est nécessaire de démarrer le remodelage. · Le second processus dépend des efforts mécaniques agissant sur le squelette. Il vise à préserver les propriétés mécaniques de l'os afin qu'il puisse remplir sa fonction de soutien des tissus mous, et pour cela, choisit l'endroit du remaniement.

Le remodelage osseux distingue quatre phases distinctes et successives dans le temps :

- la phase d'activation
- la phase de résorption
- la phase d'inversion
- la phase de formation.

Lors de la phase d'activation, les cellules bordantes qui recouvrent la surface de l'os délimitent l'accès des ostéoclastes à la matrice extra-cellulaire [BRE09]. Sous l'action de facteurs ostéorésorbants tels que la PTH ou la 1,25-déhydroxyvitamine D3, les cellules bordantes permettent

le passage des ostéoclastes, via l'ouverture des jonctions communicantes. Les ostéoblastes ont également un rôle favorisant la différenciation des pré-ostéoclastes et l'activité des ostéoclastes du fait du système RANK–RANKL (qui stimule la différenciation ostéoclastique) et OPG-RANK (qui inhibe la différenciation ostéoclastique) [KAT02].

Lors de la phase de résorption, les cellules ostéoclastiques différenciées et activées résorbent la matrice osseuse et forment une lacune [BRE09]. Cette résorption s'effectue en deux étapes : la première est la dissolution de la phase minérale par excrétion du proton H⁺ et par acidification du compartiment de résorption et la seconde consiste en la dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomiales et qui ont la particularité d'être activées par un pH acide.

Lors de la phase d'inversion, les ostéoclastes peuvent entrer en apoptose à la fin de leur action de résorption et sont alors éliminés par des cellules mononuclées de type macrophagique [BRE09].

Enfin, lors de la phase de formation du tissu osseux, les ostéoblastes vont jouer un rôle majeur via la production et la minéralisation de la matrice extracellulaire [BRE09]. La production de la matrice est liée à la prolifération et à l'activation des ostéoblastes qui sont recrutés au fond de la lacune. Ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle matrice organique pas encore minéralisée qui comble la lacune : c'est le tissu ostéoïde. Plusieurs hormones (estrogènes, androgènes...), la vitamine D et des facteurs de croissance (type BMP ou IGF) interviennent lors de cette phase. La minéralisation se fera dans un second temps, en deux étapes, à la jonction entre le tissu ostéoïde et le tissu minéralisé d'où va partir le front de minéralisation, sous influence de la phosphatase alcaline sécrétée par les ostéoblastes. La première étape appelée primaire est courte. La deuxième, est le processus de minéralisation secondaire et peut s'étendre sur une longue période.

1.4.2 Le vieillissement osseux

L'équilibre entre résorption et formation osseuses est régulé par les cellules osseuses, les hormones circulantes, les facteurs de croissance locaux, les molécules-supports de la matrice osseuse et les contraintes mécaniques [BRE09]. La résultante entre les quantités d'os formé et d'os résorbé constitue l'équilibre osseux. Toute perte osseuse est due à un déséquilibre osseux négatif. Une accélération du remodelage osseux augmente le nombre d'unités en phase de résorption et se traduit alors par une perte osseuse en l'absence de balance osseuse équilibrée, par exemple après la ménopause. Sous l'action d'agents freinant la fréquence d'activation du remodelage osseux (œstrogènes, bisphosphonates...), l'augmentation de la masse osseuse n'est que transitoire, aboutissant à un plateau en l'absence de modification de la balance osseuse. Une matrice osseuse

qui n'est pas suffisamment renouvelée peut avoir une mauvaise résistance biomécanique, par augmentation de la rigidité. A l'inverse, un remaniement osseux excessif peut être cause de fragilisation osseuse comme par exemple dans la maladie de Paget.

La perte osseuse liée au vieillissement est lente, régulière et linéaire chez l'homme (0,5% par an). Chez la femme elle s'accélère à la ménopause (3-5% par an pendant 2-3 ans puis 1-2% par an dans les 5 à 10 ans suivant la ménopause). La diminution de masse osseuse se stabilise ensuite autour de 0,5 à 1% par an. Si la perte osseuse demeure un processus normal du vieillissement, l'ostéoporose résulte quant à elle, d'un processus exagéré. Les mécanismes tissulaires de cette perte osseuse sont légèrement différents au niveau de chaque enveloppe osseuse. Ainsi, sur le versant externe de la corticale des os, l'apposition de périoste persiste au cours du vieillissement, contribuant à augmenter la taille extérieure des os aussi bien chez l'homme que chez la femme. L'épaisseur de la corticale ne se modifie pas significativement chez l'homme au cours du vieillissement, alors que chez la femme, elle diminue de façon très nette à partir de la ménopause et se poursuit tout au long du vieillissement. Cette perte d'épaisseur est due à une résorption osseuse exagérée sur la face endostéale de la corticale, débutant après la ménopause. La porosité corticale augmente de façon identique pour les deux sexes à partir de l'âge de 40 ans, mais ne contribue que modestement au développement de l'ostéoporose. L'accroissement de la porosité traduit l'existence d'un équilibre osseux négatif aussi bien dans l'os cortical que trabéculaire. Lors du vieillissement, la quantité d'os déposée lors de chaque cycle de remodelage diminue. En revanche, la profondeur des lacunes de résorption creusées par les ostéoclastes resterait identique. Pour chaque unité de remodelage, il existe une perte élémentaire.

Par ailleurs, il existe, au moment de la ménopause, une accélération de la fréquence d'activation du remodelage osseux entraînant une augmentation du nombre d'ostéoblastes le long des travées osseuses. Le temps durant lequel persiste l'activation des ostéoclastes reste mal précisé et varie sans doute d'une femme à l'autre.

1.4.3 La maladie ostéoporotique

L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique du fait de l'allongement de l'espérance de vie dans les pays occidentaux. L'ostéopénie est définie par une diminution modérée de la masse osseuse sans fracture. L'ostéoporose correspond quant à elle à une diminution importante de la masse osseuse et/ou à la survenue d'une fracture par insuffisance osseuse.

L'ostéoporose peut survenir chez des femmes ayant un pic de masse osseuse bas ou chez des femmes ayant après la ménopause une perte osseuse élevée. L'ostéoporose peut être également secondaire à un traitement au long cours par glucocorticoïdes. Le mécanisme physiopathologique de l'ostéoporose cortisonique s'explique par une action dépressive directe de l'activité des ostéoblastes. Ce traitement peut également entraîner une hyperparathyroïdie secondaire à la réduction de l'absorption intestinale du calcium, et donc associée à une augmentation de la résorption ostéoclastique. Les corticostéroïdes diminuent de plus la réabsorption tubulaire rénale du calcium et induisent ainsi une fuite calcique urinaire. D'autres facteurs de risque cliniques d'ostéoporose ont également été mis en évidence tels que l'alcoolisme, le tabagisme, des antécédents d'hyperthyroïdie ou la sédentarité...

Le pic de masse osseuse atteint à la fin de l'adolescence est un facteur prépondérant qui va conditionner la minéralisation du squelette et, par conséquent, le risque de fracture ostéoporotique. Ce sont les facteurs génétiques qui déterminent à 80% le pic de masse osseuse ; les 20% restant sont liés à des facteurs environnementaux (alimentation, exercice physique, climat hormonal) [LEC12a]. Un exercice physique régulier est favorable au remodelage osseux : la traction sur les tendons ainsi que l'augmentation de la masse musculaire induisent des modifications positives de l'activité osseuse. De même, la vitamine D joue un rôle essentiel dans l'absorption du calcium et le maintien de l'équilibre calcique. Mais c'est l'arrêt de la sécrétion oestrogénique qui est responsable de la plus grande partie de la perte osseuse subie par une femme au cours de sa vie. Le traitement hormonal substitutif est capable d'interrompre cette perte osseuse et, par conséquent, de diminuer le risque d'ostéoporose et l'incidence des fractures.

Le profil de la perte osseuse est très différent selon le sexe, la femme ayant, après 50 ans, une perte osseuse plus importante que celle de l'homme. L'accélération du remodelage osseux est fonction de la carence oestrogénique accélérant la raréfaction osseuse, en particulier au niveau de l'os spongieux dont nombre de travées diminue d'une manière irréversible. Le pic de masse osseuse est atteint entre 18 et 25 ans puis la perte osseuse est nulle ou minime jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la carence en estrogènes induit une augmentation de la fréquence d'activation de nouvelles unités multicellulaires de remodelage, avec une résorption plus élevée que ne l'est la formation. Le bilan est donc négatif. La perte osseuse est très importante dans les années qui suivent la ménopause puis elle se ralentit. Chez les personnes âgées de plus de 70 ans, la perte osseuse est aggravée par la carence en calcium et vitamine D. On estime que la femme perd 40% de

son capital osseux trabéculaire entre 20 et 80 ans alors que l'homme n'en perd que 27% selon une pente régulière (fig. 10).

Chez le sujet âgé, la perte de masse osseuse mesurée en routine clinique par absorptiométrie biphotonique à rayons X est un des principaux facteurs de risque de fractures ostéoporotiques [CON93]. Cependant, la densité minérale osseuse (DMO) n'est pas le seul facteur explicatif de la fragilité osseuse conduisant, pour un individu donné, à la survenue de fractures [KAN02] ; ainsi, il existe un chevauchement considérable en termes de DMO entre les patients avec et sans fracture [MAR96]. De nombreux autres facteurs peuvent intervenir dans la résistance osseuse : l'activité du remodelage osseux, la macroarchitecture des os, la distribution de la masse osseuse (sa répartition), l'accumulation de microlésions, la qualité du cristal, la qualité du collagène, le degré de minéralisation, la microarchitecture trabéculaire osseuse...

L'importance de la microarchitecture trabéculaire osseuse et de sa désorganisation étaient déjà évoquées dans la définition classique de l'ostéoporose adoptée en 1995 [CUM85]. La définition actuelle de l'ostéoporose fait état de résistance osseuse compromise prédisposant à un risque accru de fracture [SHU04]. D'après cette définition, la résistance osseuse est le reflet de la densité osseuse et de la qualité osseuse ; la qualité osseuse fait référence à l'architecture, la minéralisation, le remodelage, et l'accumulation de microlésions (microfractures) [SHU04]. L'ostéoporose serait donc mieux diagnostiquée si l'on pouvait *in vivo* mesurer la résistance osseuse. Cependant, il n'existe pas de procédure diagnostique validée non invasive de la résistance osseuse *in vivo*. L'évaluation du risque de fracture repose donc sur la mesure de marqueurs intermédiaires de ce risque au sein desquels la microarchitecture a une place privilégiée. Un des enjeux majeurs actuels concerne la possibilité de mieux définir le risque fracturaire à cinq ou dix ans chez un individu donné. Ce risque fracturaire absolu pourrait tenir compte de la DMO certes, mais aussi de facteurs de risque cliniques facilement accessibles comme l'âge, les antécédents personnels et familiaux de fracture [CUI17]. Parmi les déterminants de la résistance osseuse, le remodelage osseux et dans une perspective plus lointaine la microarchitecture osseuse sont sans doute les facteurs, habituellement peu pris en considération, qui pourraient dans l'avenir être intégrés au sein d'un index de facteurs de risque, où chaque facteur pourrait être pondéré en fonction de l'âge. Cette évaluation d'un risque absolu de fracture à court terme laisse espérer une prise en charge thérapeutique plus ciblée et donc plus efficace.

L'évaluation des effets des traitements sur la microarchitecture osseuse est également un enjeu important. Il apparaît de plus en plus, surtout en ce qui concerne les bisphosphonates et le raloxifène, que les variations densitométriques n'expliquent qu'imparfaitement l'efficacité anti-fracturaire. Les traitements antiostéoclastiques pourraient agir en plus de leur action

reminéralisante par des effets sur la microarchitecture osseuse trabéculaire, action qui n'est pas évaluée par l'ostéodensitométrie.

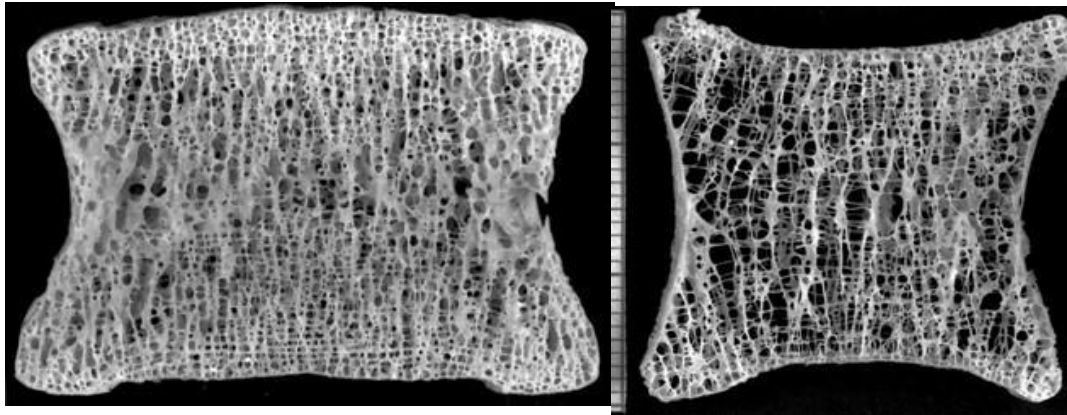


Figure 10 : Photographie d'une coupe de vertèbre sèche normale et ostéoporotique

1.4.3 La fracture vertébrale ostéoporotique

Diagnostic de la déformation vertébrale

Les fractures ostéoporotiques sont définies comme une diminution de la hauteur vertébrale visible sur radiographie. Deux types de fractures peuvent apparaître : un affaissement du centre du plateau supérieur de la vertèbre d'une part, et d'autre part une diminution de la hauteur antérieure. Genant et al. [GENA93] ont proposé une échelle semi-quantitative faisant apparaître 4 grades de fractures indépendants de sa localisation : grade 0 : diminution de la hauteur vertébrale inférieure à 20%, grade 1 : diminution de 20 à 25%, grade 2 : diminution de 26 à 40% et grade 3 : diminution supérieure à 40%.

Définition du risque de fracture

Le risque de fracture de la vertèbre (Fracture Risk Index (FRI) ou paramètre Φ) est défini mécaniquement par le ratio entre l'effort appliqué sur la vertèbre et sa résistance, c'est-à-dire l'effort maximum admissible par celle-ci [DUA01; DUA06].

$$\text{Risque de fracture} = \text{Effort appliqué} / \text{Résistance}$$

Cette définition met l'accent sur la nécessité de connaître la charge qui s'applique sur chacune des vertèbres pour le calcul du risque. Celle-ci dépend notamment de la posture du sujet, des courbures du rachis, de la hauteur et des propriétés mécaniques des disques intervertébraux, des actions musculaires exercées par les muscles du tronc. Schultz et al [SCH82] ont mis en place des modèles mathématiques afin de calculer l'effort global qui s'exerce sur les vertèbres thoraciques et

lombaires. Ainsi, la charge qui s'exerce sur la vertèbre L2 est estimée à 1,5 fois le poids du corps pour une flexion du tronc de 30°, à partir de la mesure *in vivo* de la pression discale et du niveau d'activité des muscles du tronc [SCH82]. Cette valeur peut suffire à provoquer la fracture de vertèbres ostéoporotiques, qui ont une résistance diminuée [SAP08]

1.5 Caractérisation de l'ostéoporose par l'imagerie médicale

1.5.1 Densitométrie osseuse

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (Dual X-Ray Absorptiometry, DXA) est considérée comme la méthode de référence pour évaluer la densité minérale osseuse (DMO) en g/cm². Elle permet en l'absence d'antécédent fracturaire chez un patient de diagnostiquer l'ostéoporose.

Le but de cet appareil est de mesurer la quantité de minéral osseux représenté par l'hydroxyapatite de calcium. Cette méthode repose sur l'atténuation d'un faisceau de photons par le matériau traversé, en l'occurrence l'organisme. L'atténuation dépend de l'énergie d'émission, de la nature et de l'épaisseur du milieu traversé.

La loi générale d'atténuation est :

$$I = I_0 e^{-\mu d}$$

où I est l'énergie résiduelle mesurée, I_0 l'énergie initiale émise, μ le coefficient d'atténuation linéaire et d l'épaisseur du tissu.

A l'origine de l'absorptiométrie, des rayonnements monophotoniques étaient utilisés. Cela supposait que les tissus mous entourant la pièce osseuse à mesurer avaient une épaisseur constante afin d'éliminer leur influence. Les applications se limitaient alors très souvent à des mesures au niveau de l'extrémité distale de l'avant-bras. De plus, les sources de radionucléides, qui donnent un rayonnement γ , ont longtemps été utilisées en absorptiométrie avant d'être remplacées progressivement par les sources X. Ces dernières donnent un flux de photons plus important et constant dans le temps, ce qui permet de diminuer le temps des examens [LEC12a].

Pour résoudre un modèle à deux composantes : l'os et les tissus mous, il faut utiliser deux énergies différentes I_0 et I_0' , d'où le principe de la DXA par absorptiométrie biphotonique, construisant ainsi

un système de deux équations à deux inconnues. Si le tissu traversé peut être assimilé à un milieu constitué de deux éléments, alors :

$$I = I_0 e^{-\mu_1 d_1 - \mu_2 d_2}$$

L'atténuation de la basse énergie par les tissus mous est plus élevée que celle de la haute énergie. Il en est de même pour l'os, pour lequel les coefficients d'atténuation sont plus élevés. Ainsi, en gardant cette simplification de deux types de tissus seulement et donc de deux absorptions différentes pour un rayonnement d'énergie donnée, il suffit de disposer de deux rayonnements distincts possédant deux niveaux d'énergie pour discriminer les tissus mous du tissu osseux.

Afin de distinguer spécifiquement les trois composantes que sont la masse maigre, la masse grasse et la masse osseuse, le même principe est appliqué, mais avec trois énergies, selon la formule d'atténuation suivante :

$$I = I_0 e^{-\mu_1 d_1 - \mu_2 d_2 - \mu_3 d_3}$$

C'est ainsi que l'on détermine la composition corporelle du sujet, c'est à dire la proportion de masse grasse, masse osseuse et masse maigre de l'organisme. Le principe physique de cette mesure est basé sur le fait que l'atténuation des rayons de hautes et de basses énergies dépend de la composition du solide qu'ils traversent.

A leur sortie de la source de rayons X, les photons sont collimatés en faisceau « pencil beam » pour faisceau en pinceau ou « fan beam » pour faisceau en éventail. Le couple source et détecteur est aligné et relié mécaniquement et bouge autour du corps du patient. S'il s'agit d'un « pencil beam », l'enregistrement se fait pixel par pixel. S'il s'agit d'un « fan beam », il se fait ligne par ligne.

L'atténuation du rayon dans l'air est négligeable par rapport à celle des tissus. Elle augmente graduellement avec l'épaisseur des tissus mous. Un système de calibration avec un fantôme interne d'hydroxyapatite permet de transformer le coefficient d'atténuation linéaire observé en Contenu Minéral Osseux (CMO, g). Le contour de l'os détecté, le CMO est normalisé par unité de surface pour devenir la Densité Minérale Osseuse (DMO, g/cm²).

Malgré les limites de cette méthode en deux dimensions, la DXA est très largement utilisée et considérée comme la méthode de référence quant au diagnostic de l'ostéoporose. En effet, cet outil est accessible, avec un coût raisonnable et présente un caractère peu irradiant. Au cours d'un examen par DXA, le rayonnement du patient est très faible, de l'ordre de l'irradiation naturelle quotidienne (5μSv).

Notons cependant que la masse grasse et/ou la variation de poids du patient a été décrit comme étant un artéfact aux mesures obtenues par DXA.

Les mesures déterminées par DXA sont la surface osseuse du site considéré (cm²), sa masse osseuse (g), et sa densité minérale osseuse (g/cm²) qui correspond au ratio entre surface/masse. Notons que la densité minérale osseuse déterminée par DXA est surfacique. De ce fait, elle dépend de l'épaisseur de l'os traversé, et donc de la taille des os. C'est en partie pour cette raison que les valeurs de DMO mesurées par DXA sont plus élevées chez les hommes par rapport aux femmes. La surface osseuse calculée par DXA sous-estimerait le volume osseux chez les personnes de grande taille et ainsi la DMO surfacique calculée surestimerait la DMO volumique vraie.

L'analyse et l'interprétation des résultats ont été standardisées :

- le Z-score est l'écart entre la valeur de DMO donnée pour le patient et la valeur moyenne des sujets normaux de même âge et de même sexe, rapporté à l'écart-type de la distribution de la population de référence, la distribution étant supposée gaussienne
- le T-score est l'écart entre la valeur de DMO donnée pour le patient et la valeur moyenne des jeunes adultes (20-30 ans) de même sexe, toujours ramené à l'écart type de la distribution de la population de référence.

Pour établir un risque de fracture lié à l'ostéoporose, deux seuils ont été proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé pour évaluer la perte osseuse : l'ostéopénie est ainsi définie pour un T-score compris entre -1 et -2,5 et l'ostéoporose pour un T-score inférieur à -2,5. L'irradiation induite par un examen DXA est de l'ordre du microsievert. Au niveau du fémur proximal, la DXA évalue la DMO avec une reproductibilité de l'ordre de 1 à 2% pour les mesures de l'extrémité supérieure du fémur et une précision légèrement supérieure à 10%, limitée vraisemblablement par les variations de graisse et de tissus mous.

Différents sites osseux peuvent être explorés :

- le corps entier : le scan est segmenté en différentes parties et pour chacune d'entre elles, on obtient les valeurs de surface, CMO et DMO. Notons que, comme le squelette du corps entier est composé de près de 80% d'os cortical, et comme le remodelage de ce type d'os est relativement lent, la mesure corps entier n'est pas recommandée pour le suivi de la densité osseuse sur le long terme. Les résultats de cet examen sont donnés selon différentes régions : membres supérieurs gauche et droit, tronc, membres inférieurs gauche et droite, tête et corps entier en termes de masse osseuse (g), masse grasse (g), masse musculaire (g), poids total (g) et pourcentage de masse grasse (%). Ces mesures sont d'une importance notable dans le suivi de sportif afin d'analyser la réponse de l'organisme à l'entraînement.

- le rachis lombaire : pour cette analyse, l'appareil donne les mesures de surface, CMO et DMO pour chacune des vertèbres, ainsi que la valeur totale de l'ensemble des vertèbres prises en considération. Notons que ces trois mesures augmentent de L1 à L4 : cette incrémentation dans les valeurs permet de détecter une anomalie locale potentielle comme un tassement vertébral ou de l'arthrose (Fig. 11).

- la hanche : les résultats de l'extrémité supérieure du fémur comprennent cinq sous régions spécifiques. La région du col fémoral est située à l'intérieur de la boîte rectangulaire, située au bord du grand trochanter. La région du triangle de Ward est la région ayant la plus faible valeur de densité à l'intérieur du col fémoral ; elle est représentée par une région carrée à l'intérieur de la boîte du col. La région du grand trochanter est, elle, délimitée par la boîte du col et la base du grand trochanter. La région intertrochantérique est délimitée par la boîte du col, la base du grand trochanter et la limite inférieure de la région d'analyse. Enfin, la région fémur total, regroupe les zones précédemment décrites.

- l'avant-bras : pour l'analyse de ce site osseux, trois régions spécifiques sont prises en considération : le radius, l'ulna et le radius + ulna. Des sous-régions d'analyse sont également pris en compte : la région ultra distale composée principalement d'os trabéculaire, la région 1/3 qui correspond à la jonction du 1/3 distal aux 2/3 proximaux de l'avant-bras et qui est essentiellement composé d'os cortical, et enfin la région totale.

Lors d'un examen densitométrique, il est classique d'effectuer les mesures au rachis lombaire ainsi qu'à la hanche, car ce sont deux sites osseux à risque de fracture ostéoporotique.

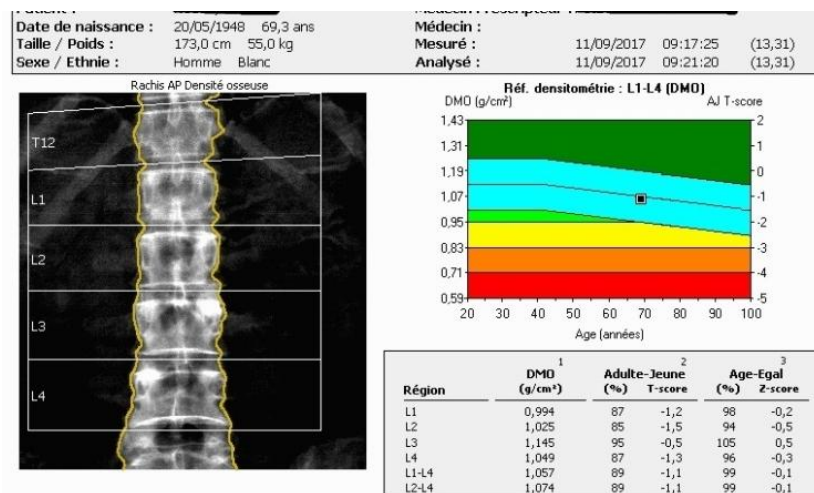


Figure 11 : ostéodensitométrie du rachis lombaire avec mesure de DMO

1.5.2 Microradiographie

La radiographie standard est fondamentale dans l'étude du tissu osseux et dans le diagnostic des fractures ostéoporotiques.

Les rayons X émis par un tube électronique impressionnent soit un film, soit un capteur numérique. Une radiographie rachidienne peut être réalisée en complément de la DXA afin de détecter des tassements vertébraux, de l'arthrose, des calcifications aortiques ou pancréatiques...

Les méthodes d'évaluation de la microarchitecture osseuse doivent être adaptées aux caractéristiques de la microstructure trabéculaire osseuse. L'épaisseur moyenne des travées est de 100 à 150 μm avec un espace inter-travée de 500 à 1000 μm .

L'analyse tridimensionnelle nécessite donc une résolution proche de la taille des travées, dans l'idéal isotrope (identique dans les trois directions de l'espace). Une fois ces conditions remplies, l'analyse morphologique et topologique est possible. Avec une résolution supérieure à la travée, l'accès direct au réseau trabéculaire est impossible ; dans ce cas, les paramètres obtenus sont dits apparents, et c'est la texture qui est analysée.

La projection radiographique de l'os trabéculaire donne une image texturée en niveaux de gris (Fig.12). En imagerie, la texture correspond à une zone d'image présentant un aspect homogène pour l'observateur et se distingue ainsi des contours qui caractérisent des transitions brusques. L'analyse de texture vise donc à caractériser les variations spatiales des niveaux de gris d'une image de projection du tissu osseux, l'effet de projection aboutissant à un recouvrement des travées osseuses. Il existe différentes techniques d'analyse de texture qui peuvent répondre à des méthodes statistiques, fractales, morphologiques ou d'anisotropie. Des analyses structurales et des analyses statistiques, fractales ou non, peuvent être appliquées. Les radiographies conventionnelles peuvent atteindre jusqu'à 40 μm de résolution sur des sites périphériques tels que le calcaneus et le radius à l'aide de capteurs ou de films à haute résolution [LES06]. Ces techniques nécessitent une standardisation des paramètres d'exposition, et le cas échéant de développement des films. L'analyse de texture radiographique est facilement utilisable pour de vastes populations. Elle est reproductible, corrélée aux propriétés biomécaniques et à certaines caractéristiques histologiques [LES06]. Cette analyse à l'échelle de groupes de patients a une bonne capacité discriminative entre témoins et patients ostéoporotiques avec fracture ; elle reflète bien les caractéristiques 3D de la structure osseuse et elle varie de façon indépendante et complémentaire de la DMO en termes de prédiction du risque fracturaire [BEN01].

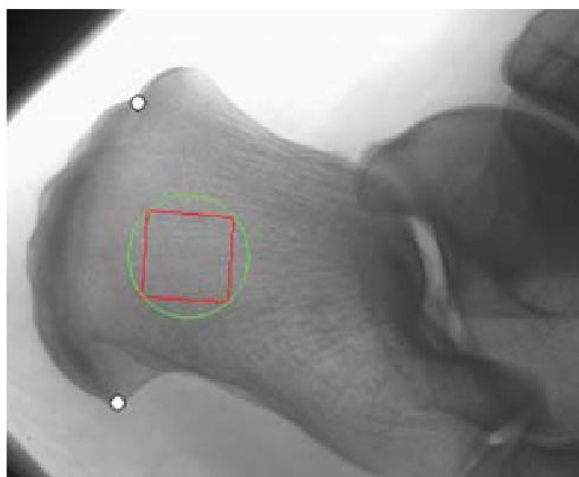


Figure 12 : Image microradiographique de profil du calcaneus avec ROI pour analyse de texture.

L'analyse fractale est une analyse statistique de texture que l'on différencie des autres analyses statistiques car elle ne repose pas sur des mathématiques euclidiennes. Cette analyse de texture mesure quantitativement la complexité et la rugosité de la texture. Le paramètre mesuré s'appelle la dimension fractale, plus la structure est rugueuse, plus ce paramètre est élevé. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour estimer la dimension fractale, la « signature fractale », la méthode de la variance selon Pentland, la méthode des boîtes, la méthode de Fourier, et le maximum de vraisemblance à partir du mouvement brownien fractionnaire.

L'analyse fractale permet une étude spécifique de la complexité et la rugosité de la structure osseuse. Un objet est dit fractal (du latin fractus, brisé, irrégulier) lorsqu'il possède la même structure quelle que soit l'échelle d'agrandissement utilisée pour l'examiner. C'est le cas par exemple d'un flocon de neige.

Le calcul de la dimension fractale (D) permet une caractérisation chiffrée de la complexité de la structure, et plus D est élevée plus la texture est rugueuse. D'après cette définition nous pouvons nous apercevoir que le tissu osseux n'est pas un objet fractal en tant que tel et de ce fait qu'il est nécessaire de se baser sur un modèle fractal.

Une technique d'analyse fractale de la microarchitecture osseuse a été développée sur radiographies du calcaneus [LES96]. Elle a permis de déterminer un indice de texture osseuse basée sur une estimation dérivée du mouvement brownien fractionnaire dite méthode de l'estimateur du maximum de vraisemblance. La détermination du paramètre H est réalisée sur une ligne, puis dans 100 à 200 lignes parallèles. Le résultat de cette analyse est exprimé sous la forme du paramètre H, directement relié à la dimension fractale : $H=2-D$. Le moyennage successif dans une direction, puis

dans 36 directions permet de rendre un résultat unique pour une seule image : on parle de la valeur de H_{mean} (Fig.13).

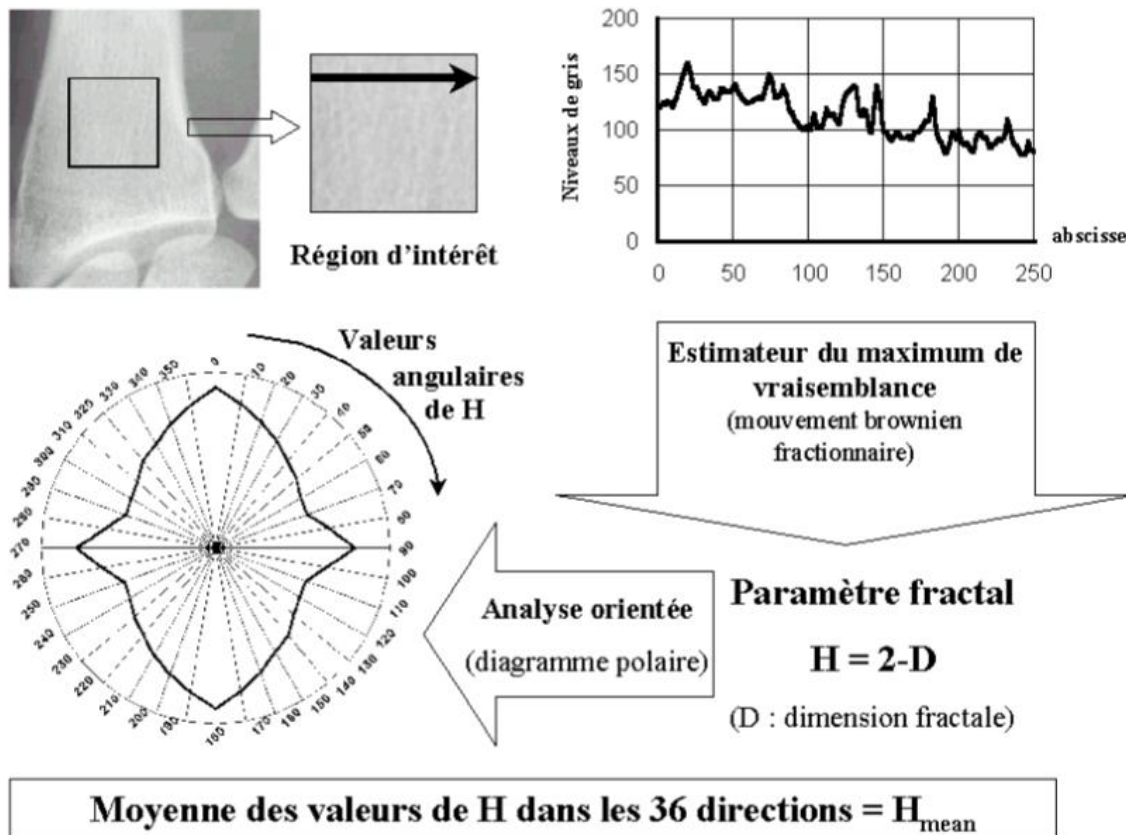


Figure 13 : Procédure d'obtention du H_{mean} [BEN94]

D'autres paramètres de texture ont également été utilisés dans la caractérisation de la microarchitecture osseuse comme les matrices de co-occurrence ou de longueurs de plages (Fig.14). Les longueurs de plages correspondent au nombre de pixels appartenant à la plage de niveau de gris qui elle-même représente l'ensemble des pixels adjacents d'une image ayant la même valeur de niveau de gris.

La co-occurrence peut être résumée comme une matrice dont chaque terme est une probabilité conjointe d'un couple de niveau de gris séparé par une relation spatiale. La matrice de co-occurrence est un tableau C en 2D, où $C_t(i,j)$ indique combien de fois la valeur i coexiste avec la valeur j dans une direction spécifique définie par le vecteur $t = (d,q)$, où j représente un niveau de gris, d est la distance entre 2 pixels et q la direction. Cette matrice est moyennée dans les quatre directions de la ROI ($0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$ et 135°). Une matrice de longueur de plage (LP) est un tableau en 2D où les lignes représentent les niveaux de gris de la plage, les colonnes la longueur de la plage et $LP_q(i,j)$ indique le niveau de gris i pour une plage de longueur j dans la direction q . Cette matrice peut également être

moyennée dans les quatre directions de la ROI (0°,45°, 90° et 135°). Ainsi, une texture fine possèdera peu de pixels dans une plage.

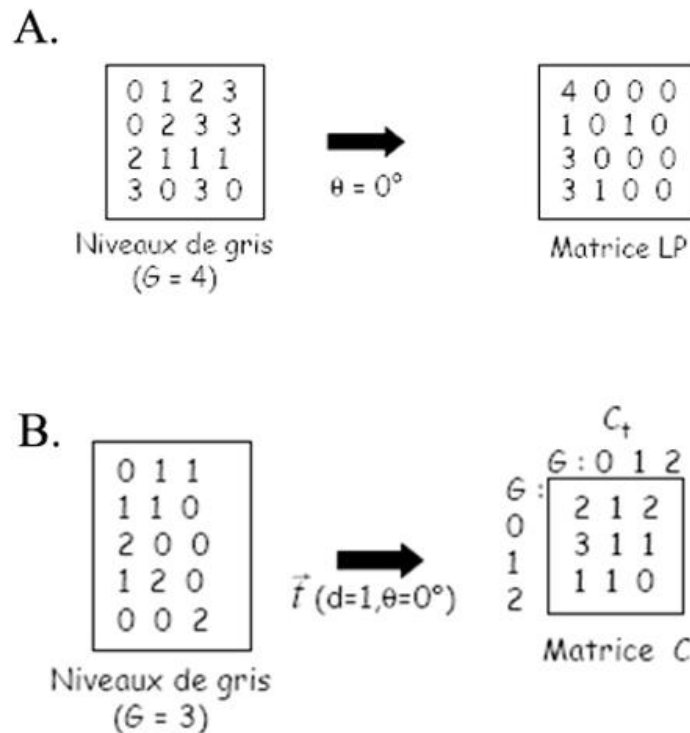


Figure 14 : Matrice de longueur de plage (A) et matrice de co-occurrence (B) selon Zhuang et Haralick (1986) [ZHU86]

Cette méthode non invasive et peu irradiante est applicable à de larges populations et apparaît comme étant un bon indicateur de la microarchitecture osseuse. Ainsi, à l'échelle d'une population, la dimension fractale est significativement plus élevée dans un groupe de femmes n'ayant jamais bénéficié d'une hormonothérapie substitutive comparativement aux femmes sous traitement, alors que la DMO bien que plus basse dans le groupe non traité ne différencie statistiquement pas le groupe traité du groupe non traité [LES08].

1.5.3 Scanner

La tomodynamétrie est apparue à la fin des années 1960 et est plus connue sous le nom de « scanner ». Le principe de la tomographie est de faire tourner autour du sujet, sur 180°, le couple émetteur-récepteur, afin d'obtenir des projections radiographiques. A partir de ces projections, il est possible d'obtenir des coupes par reconstruction transversale à l'axe des projections. Pour l'image obtenue, le niveau de gris de chaque pixel correspond au coefficient d'atténuation et à la quantité de matériau ayant absorbé ce rayonnement.

Les coefficients d'atténuation des rayons X obtenus sur un scanner sont exprimés en unités Hounsfield (HU), à partir de la valeur pour l'eau (0 HU) et pour l'air (1000 HU). Tous les tissus sont ainsi caractérisés par des plages de valeurs : la graisse correspond à des valeurs de -80 à -120 HU, l'os cortical de 1000 à 3000 HU. La densité osseuse peut alors être évaluée, en ajoutant un objet d'étalonnage, ou fantôme de calibration. Les valeurs sont ainsi comparées à celles de ce standard de référence, le plus souvent solide, constitué de compartiments de phosphate disodique (K_2HPO_4) ou d'hydroxyapatite (HA) de densités différentes. Les mesures s'effectuent préférentiellement au niveau des vertèbres ou de l'extrémité supérieure du fémur, et les résultats sont interprétés en termes de Z-score et T-score comme pour l'absorptiométrie.

Plus l'atténuation sera élevée, plus l'os est dense dans le voxel sera importante, ce qui permet d'obtenir une valeur de DMO volumétrique (contrairement à la DXA qui nous délivre la DMO surfacique) en comparant les valeurs d'atténuation de l'échantillon avec celles d'un fantôme d'hydroxyapatite de densité connue. La tomодensitométrie présente un intérêt majeur : la distinction de l'os cortical et de l'os trabéculaire, permettant d'obtenir la DMO volumique corticale et la DMO volumique trabéculaire d'un site osseux donné. La distinction entre les deux tissus est obtenue par seuillage. L'os cortical a été identifié avec une DMO volumique supérieure à 0.7 g/cm^3 . Les surfaces corticales et trabéculaires sont mesurées sur chaque coupe grâce à des algorithmes de détection de contours.

Pour l'étude spécifique du tissu osseux, il existe deux modalités dont l'utilisation dépend du site osseux analysé. Pour un site axial et profond comme la colonne vertébrale lombaire ou le fémur, on utilise le Quantitative Computerized Tomodensimetry (QCT) (Fig. 15). Pour un site périphérique tel que le tibia, le radius ou le calcaneus on utilise le peripheral quantitative computerized tomodensimetry (pQCT) [BOU05].

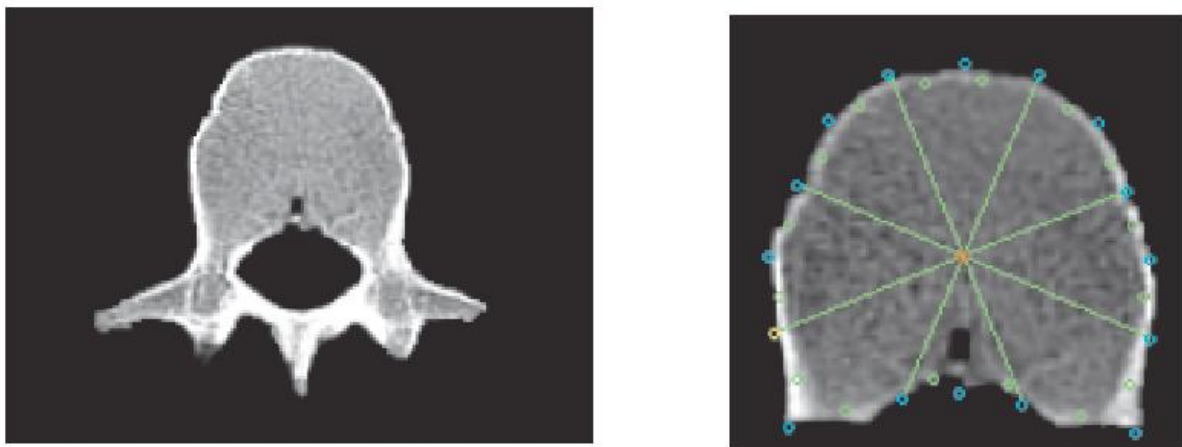


Figure 15 : Quantitative Computerized Tomodensimetry (QCT) au niveau lombaire [LEC12a].

La résolution spatiale des scanners QCT utilisés en routine clinique peut atteindre 300 à 500 μm , pour des coupes de 1 mm environ. Avec un pQCT, les résolutions que l'on peut obtenir sont de 80 μm car il est possible d'augmenter l'irradiation sur des sites périphériques tels que le radius, le tibia et le calcanéus. La dose d'irradiation moyenne est de l'ordre du μSv , contre environ 100 μSv pour le QCT.

1.5.4 Microscanner

Le microscanner est une méthode d'imagerie permettant la quantification de l'os trabéculaire en 3D [LES06] (Fig.16). Des reconstructions multiplanaires et volumiques sont possibles à partir de coupes sériées jointives. La résolution optimale varie de 7 à 20 μm selon les appareils. Des éprouvettes d'un diamètre de quelques millimètres à 80 mm peuvent être analysées.

Les tomographes utilisés ont un rayonnement polychromatique ; la source est divergente en éventail ou conique ce qui est susceptible d'engendrer des distorsions géométriques. L'os trabéculaire fournissant un fort contraste, un seuil unique sur toute l'image peut être utilisé. Avec une résolution de 14 μm , le pourcentage d'écart entre l'histomorphométrie et le microscanner diffère selon les paramètres de 2,5 % pour le Bone volume/ Total Volume (BV/TV) à 6,1 % pour l'espacement entre les travées (Tb.Sp). Cette méthode précise est restreinte à l'analyse d'échantillons osseux de petite taille même si de nouveaux appareils se développent pour les explorations in vivo chez le petit animal.

L'évaluation de la microarchitecture trabéculaire osseuse par microscanner à rayonnement synchrotron est à l'heure actuelle la référence absolue de l'imagerie 3D pour l'évaluation des paramètres morphologiques. Le rayonnement synchrotron permet en effet d'obtenir des résolutions de l'ordre du micron. En l'absence de durcissement du faisceau, la collimation naturelle, le rayonnement monochromatique permettent l'absence de distorsion géométrique et une résolution optimale avec le meilleur rapport signal sur bruit. Cependant, il n'existe que deux appareils en France, nécessitant une infrastructure lourde, une mémoire informatique considérable (liée à la très haute résolution des images). Cette technique n'est donc qu'exceptionnellement utilisable pour des applications osseuses.

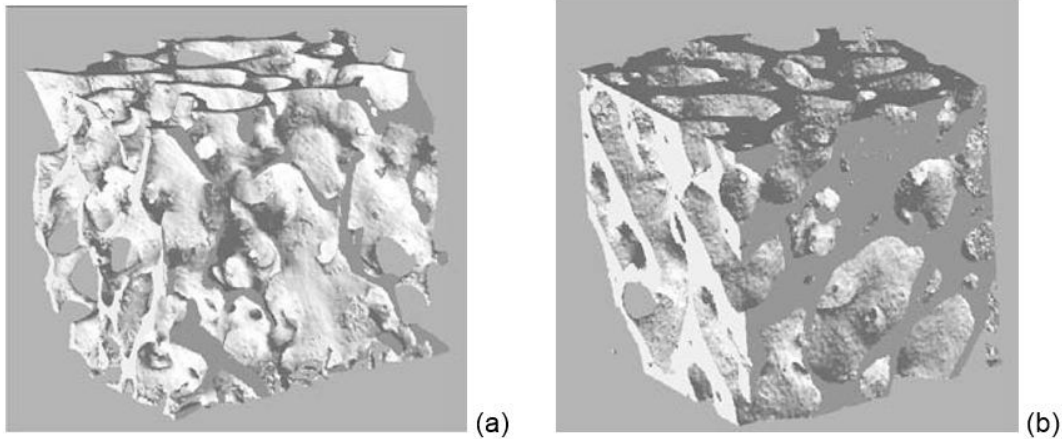


Figure 16 : Reconstructions microscanner volumiques d'un échantillon osseux trabéculaire porotique (a) et sain (b).

1.5.5 IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée depuis quelques années dans l'exploration des propriétés structurales du tissu osseux. Cette technique a connu d'importants développements in vivo du fait de son caractère non irradiant et de son pouvoir à distinguer le tissu osseux minéralisé de la moelle osseuse. En effet, le premier est très pauvre en protons alors que la seconde en contient beaucoup. Les protons possèdent un moment magnétique. Lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique à l'intérieur du tunnel de l'IRM, ils s'orientent tous selon la direction du champ. Ils sont animés d'un mouvement d'oscillation, appelée précession, dont la fréquence est proportionnelle au champ magnétique. Il apparaît indispensable de connaître cette fréquence afin de créer le phénomène de résonance magnétique. Pour un champ de 1,5 Tesla, couramment utilisé en routine clinique, cette fréquence vaut 63,8 MHz. Le moment magnétique global, proportionnel au nombre de protons, est si faible par rapport au champ magnétique de l'appareil qu'il va devoir être dévié de la direction du champ principal. On utilise pour ce faire une onde de radiofréquence (RF) qui est un champ magnétique dont la fréquence correspond précisément à la fréquence de précession des protons : c'est ce que l'on appelle la condition de résonance. Dès que l'onde RF cesse, le moment magnétique revient à l'équilibre : c'est le phénomène de relaxation. Ce retour à l'équilibre va être plus ou moins rapide selon les tissus. C'est ce signal variable en fonction des tissus qui va être mesuré pendant cette phase de relaxation grâce à une antenne réceptrice. L'amplitude des signaux est représentée en niveau de gris. Enfin, le codage spatial de la zone analysée est lui aussi assuré par une variation locale du champ magnétique.

Dans le cadre de l'étude de l'appareil locomoteur, l'IRM offre la possibilité d'étudier l'interaction entre le tissu osseux et le tissu musculaire. Cette opportunité est particulièrement intéressante dans la mesure où l'os et le muscle sont liés d'un point de vue fonctionnel. En effet, une grande partie des contraintes qui s'exercent sur les pièces osseuses proviennent des muscles. L'autre avantage réside bien entendu dans l'aspect non irradiant de cette technique. Les inconvénients de la technique sont le coût, le manque d'accessibilité et la durée d'examen, qui limitent l'application de cet outil à de larges populations. De plus, cet appareil est extrêmement sensible aux mouvements ce qui accentue la difficulté de son utilisation.

La micro-imagerie par résonance magnétique a été développée pour évaluer la microarchitecture osseuse [LES06]. Des résolutions isotropes en dessous de 100 μm ont été atteintes. Le développement des machines de micro-IRM s'appuie sur de hauts champs magnétiques, bien supérieurs à ceux utilisés en routine clinique. Néanmoins, du fait des volumes osseux analysables proches du cm^3 , la micro-IRM apparaît elle aussi pour le moment limitée à l'évaluation d'éprouvettes osseuses in vitro. Du fait de son caractère non irradiant et non invasif, la micro-IRM pourrait connaître un large développement dans le cadre d'applications in vivo ; là où les effets ionisants pourraient limiter l'usage des technologies à rayons X.

L'IRM à haut champ magnétique 7 Tesla (Fig.17) : L'augmentation du champ magnétique à 7 T permet d'obtenir des images de haute qualité avec un rapport signal sur bruit plus élevé, qu'avec les systèmes couramment utilisés dans le milieu hospitalier et opérant à 1,5 T ou 3 T. Il est ainsi possible de descendre la résolution spatiale vers 400 microns, contre seulement 1 millimètre pour un champ de 3 T, et donc de voir plus de détails.

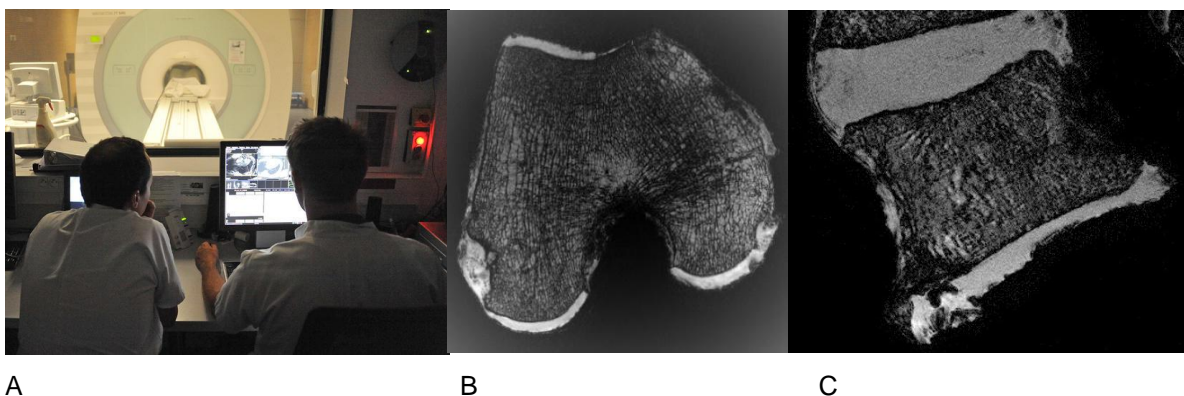


Figure 17 : IRM 7 Tesla à l'hôpital de la Timone à Marseille (A). Exemple d'images natives obtenues sur le condyle fémoral en coupe axiale (B) et sur les vertèbres ex-vivo en coupe sagittales (C)

1.6. Traitement de la fracture vertébrale

1.6.1 La vertébroplastie

La vertébroplastie percutanée (VP) est une technique qui consiste à injecter un ciment dans un corps vertébral pathologique. Son but est double : consolidation d'une vertèbre fragilisée et traitement de la douleur d'origine osseuse. Dès 1987, Galibert et Deramond [GAL87] ont proposé l'injection de ciment acrylique par voie percutanée dans un angiome vertébral agressif. Depuis, l'intérêt pour cette technique n'a cessé de croître et les indications se sont élargies.

La procédure est réalisée avec stricte asepsie, sous anesthésie locale, parfois associée à une sédation légère. Un trocart de vertébroplastie de 10 à 15 Gauge est introduit dans le tiers antérieur du corps vertébral, sur la ligne médiane en utilisant une voie trans-pédiculaire oblique pour les niveaux lombaires, une voie inter-costo-transversaire pour les niveaux thoraciques. Puis un ciment acrylique (PMMA) est injecté dans le corps vertébral sous guidage radioscopique. L'amélioration de la douleur et la consolidation osseuse apparaissent dans les heures qui suivent l'intervention, et le patient peut se lever 2 à 12h (selon des équipes) après le geste. Cependant, des études cliniques suggèrent que les patients qui bénéficient de vertébroplasties ont un risque de fracture-compression vertébrale (FCV) augmenté sur les vertèbres adjacentes ou non-adjacentes comparativement aux patients avec FCV qui n'ont pas bénéficié de ces procédures [MUD09].

1.6.2 Les ciments injectables

a) Le PMMA : Les ciments osseux en PMMA sont composés par le mélange d'une poudre et d'un liquide. La poudre est composée de billes de polymère de Polyméthylmétacrylate (PMMA) ou de copolymères de Méthylmétacrylate (MMA). La poudre contient également un initiateur nécessaire pour débiter la phase de polymérisation : le di-benzoyle peroxyde (BPO), un radio-opacifiant permettant de visualiser le ciment sur les radiographies. L'ingrédient principal du liquide est le monomère (MMA). Le monomère est nécessaire à la phase de polymérisation. Un activateur nécessaire à la polymérisation, le di-méthyl-para-toluidine (DmpT), est ajouté au liquide. Le liquide est stabilisé par une petite quantité d'hydroquinone dans le but de garantir un produit stable tout au long de sa période de stockage.

Température de Polymérisation

La polymérisation du MMA est une réaction exothermique. Ce qui signifie qu'il se dégage une chaleur équivalente à 57 kJ par mole de MMA (une mole de MMA correspondant à approximativement 100 g) et qu'il en résulte un accroissement de température dans le ciment

pendant sa phase de durcissement. Cette exothermie varie en fonction de la composition chimique du ciment, du ratio poudre/liquide, et du ratio opacifiant. La température maximum in vitro, selon la norme ISO 5833 dont dépendent les ciments osseux acryliques, oscille entre 60 et 80°C. Ce pic maximum, bien que de courte durée, a longtemps été considéré comme la cause principale de descellements d'implants en causant une nécrose osseuse. Mais la température réelle in vivo est très inférieure à ces valeurs. Des évaluations cliniques ont permis de mesurer des températures maximums comprises entre 40 et 46°C à l'interface ciment-os [REC77]. Les températures supérieures ne sont mesurables que quand l'épaisseur du manteau de ciment excède 3mm. Les mesures in vivo restent inférieures en raison des épaisseurs réduites du ciment, de la vascularisation périphérique, et des échanges thermiques avec l'implant et les tissus vitaux. Afin que la température de réaction exothermique ne dépasse la température de coagulation protéinique, il est conseillé de mettre en application une technique chirurgicale adéquate, et notamment en préservant de l'os spongieux, permettant ainsi l'échange thermique avec les fluides circulatoires.

Propriétés Mécaniques

Seules quelques méthodes d'évaluation ont été déterminées dans la norme ISO 5833 afin de tester la résistance mécanique des ciments osseux : résistance en compression, résistance élastique, et module d'élasticité. Dans la norme ISO 5833 les valeurs limites sur ces critères sont les suivantes :

- > 70 MPa pour la résistance en compression
- > 50 MPa pour la résistance élastique
- > 1800 MPa pour le module d'élasticité

Le ciment utilisé dans notre étude est l'OSTEOPAL de chez Heraeus.

b) Le ciment phospho-calcique (CPC) :

Il s'agit d'un ciment biocompatible et résorbable qui consiste également en un mélange d'une poudre et d'un liquide. GRAFTYS® HBS est un ciment phosphocalcique macroporeux injectable durcissant et résorbable breveté. Sa structure physico-chimique en fait un matériau ostéoconducteur de qualité adaptée à la chirurgie de reconstruction.

La haute fluidité du GRAFTYS® HBS lui confère une excellente injectabilité et donc la possibilité d'atteindre des cavités de petites tailles, d'accès difficile, profondes, y compris lorsque le matériel prothétique est déjà en place (ex : utilisation des trous de vis sur un plateau tibial) tout en assurant une parfaite interface os/matériau et implant/matériau. La large plage d'utilisation (15 min) permet d'effectuer des procédures multi-injections avec la même préparation. Enfin, GRAFTYS® HBS permet des injections intra osseuses à travers la structure trabéculaire de l'os sans dommage pour celle-ci.

Composition

La phase poudre est un mélange dosé et calibré de phosphates de calcium intégrant une phase organique (HPMC - rhéo-fluidifiant) permettant l'optimisation de la rhéologie injectabilité et conférant au matériau la mouillabilité et la porosité adéquate. La phase liquide (solution de phosphate de sodium) participe à l'homogénéisation du mélange et au contrôle la vitesse de prise (cristallisation) du ciment. Après cristallisation complète le produit final se présente sous la forme de cristaux d'apatite similaires aux cristaux d'os natifs.

Préparation

GRAFTYS® HBS se présente sous la forme d'un système clos permettant la préparation et l'injection du matériau

- Temps de mélange (température ambiante) : 2 min
- Temps d'injection (température ambiante) : 15 min
- Peu sensible aux variations de température d'un bloc opératoire fonctionnel
- Diamètre de canules possible : ≤ 14 Ga
- Temps de prise initial (37°C conditions biologiques) : 15 min
- Durcissement complet (37°C conditions biologiques) : 72 heures

Mécanisme d'action

La phase minérale de ce ciment phosphocalcique permet la formation de ponts sérés avec l'os natif et sa structure lui permet d'être progressivement résorbée par les cellules participant au cycle de remodelage osseux naturel. La conduction et la formation d'os sain minéralisé sont ainsi assurées au fur et à mesure de la résorption du matériau sans création de vides (dissolution rapide = fibrose). La phase organique lui confère ses propriétés de mouillabilité et participe à la formation de la porosité pour permettre la pénétration des fluides biologiques au cœur de l'implant. Ce polysaccharide favorise la cohésion du ciment dans sa phase injectable et lui donne son élasticité et ces propriétés d'injectabilité.

Le ciment utilisé dans notre étude est ce même ciment GRAFTYS® HBS qui est supplémenté en bisphosphonates.

1.6.3 Les bisphosphonates :

Les bisphosphonates sont des dérivés de synthèse de type P-C-P (liaison phosphore carbone-phosphore) non présents naturellement dans l'organisme ; ce sont des analogues du pyrophosphate, acide pyrophosphorique où l'oxygène est remplacé par un carbone. Ils inhibent l'activité des ostéoclastes.

In vitro, les bisphosphonates s'absorbent sur les cristaux de phosphate de calcium et inhibent leur dissolution.

In vivo, ils inhibent la résorption osseuse spontanée ou induite par la parathormone ou d'autres peptides d'origine tumorale. L'inhibition de la résorption osseuse tend à diminuer la calcémie et la calciurie. Cet effet est particulièrement net en cas d'hypercalcémie.

1.7 Synthèse et objectifs de la thèse

L'ostéoporose est une des pathologies les plus fréquentes de l'appareil locomoteur du sujet âgé, présentant un tropisme pour le rachis, si bien que la fracture ostéoporotique des vertèbres constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique.

L'ostéoporose est une affection caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de la structure de l'os. Elle entraîne une fragilisation osseuse et un risque de fracture. La fracture vertébrale est une des conséquences de cette maladie. On dénombre chaque année entre 50 000 et 75000 nouveaux cas de fracture ostéoporotique vertébrale mais moins de 50% des fractures vertébrales sont symptomatiques expliquant que le nombre de ces fractures est sous-estimé. Les fractures vertébrales augmentent la morbidité et diminuent la qualité de vie des patients et conduisent à une perte d'autonomie chez le sujet âgé.

La perte de masse osseuse mesurée en routine clinique par absorptiométrie biphotonique à rayons X est un des principaux facteurs de risque de l'ostéoporose. Cependant, il a été démontré ces dernières années que la fragilité osseuse était liée non seulement à la masse du tissu osseux mais aussi à sa distribution spatiale, sa microarchitecture corticale et trabéculaire, au remodelage osseux, au degré de minéralisation, à la qualité du collagène et à la présence de microlésions.

La définition actuelle de l'ostéoporose correspond à un état de résistance osseuse compromise prédisposant à un risque accru de fracture [NIH01].

L'imagerie par la microradiographie, la microtomodensitométrie, le pQCT et l'IRM haute résolution in vivo sont des techniques prometteuses d'évaluation de la structure osseuse et de la microarchitecture tridimensionnelle du tissu osseux. Les données microstructurales fournies par ces techniques d'imagerie modernes pourraient permettre de prédire le comportement et les propriétés biomécaniques de la structure osseuse. L'évaluation fine de la microarchitecture trabéculaire osseuse permettrait en particulier l'étude du vieillissement osseux et l'évaluation de la réponse aux traitements. Néanmoins, le caractère peu accessible des IRM comme pour le moment celui des appareils de pQCT est un facteur limitant de leur application à des vastes populations pour prédire la fragilité osseuse. Les techniques d'évaluation indirecte de la microarchitecture par analyse de

texture de l'os trabéculaire sur radiographies rendent compte imparfaitement de la microarchitecture mais sont plus simples, moins coûteuses et plus facilement applicables. L'évaluation par l'imagerie médicale de l'architecture osseuse pourrait permettre dans les années à venir une amélioration de la prédiction du risque fracturaire et de proposer un meilleur suivi des patients sous traitement anti-ostéoporotique.

La vertébroplastie par voie percutanée est le traitement de choix pour traiter les fractures vertébrales par insuffisance osseuse douloureuses. Chez les patients qui présentent une fracture vertébrale ostéoporotique récente avec douleur persistante, la vertébroplastie est un traitement efficace et sûr. La diminution de la douleur est immédiate et durable et plus rapide qu'avec le traitement conservateur, avec un cout acceptable. Alors que la vertébroplastie au polyméthylmétacrylate (PMMA) est efficace pour soulager la douleur lors des fractures vertébrales, il existe des inquiétudes à propos de ses potentiels effets adverses liés à l'utilisation de ciments acryliques. Ces inquiétudes incluent la possibilité d'une toxicité thermique sur les tissus avoisinants et une toxicité du monomère non réactif. Le risque de fracture adjacente liée à la haute solidité et la grande raideur du PMMA est également évoqué. Le développement de nouveaux ciments biocompatibles et résorbables pourrait permettre de remplacer le ciment PMMA utilisé actuellement.

L'utilisation d'un ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates pourrait donc permettre de consolider la vertèbre dans 48h après son injection puis à plus long terme de traiter l'ostéoporose localement grâce à l'absorption du ciment dans les travées osseuses et à l'action des bisphosphonates.

Notre travail de thèse s'inscrit dans un projet pluridisciplinaire de recherche sur deux thèmes qui sont étroitement liés: premièrement sur les altérations de la structure osseuse des vertèbres, reposant sur une analyse en imagerie médicale et une étude biomécanique de cette région anatomique, et deuxièmement sur l'amélioration des solutions thérapeutiques avec le développement de nouveaux ciments phosphocalciques supplémentés en bisphosphonates pour les vertébroplasties, reposant sur une étude biomécanique.

Nos objectifs principaux étaient :

- 1) De montrer l'intérêt de la combinaison de la densitométrie et de l'analyse de texture microradiographique dans la prédiction du risque fracturaire au niveau vertébral
- 2) De montrer l'intérêt de la combinaison de la densitométrie et des paramètres de microarchitecture osseuse mesurés en IRM 7 tesla dans la prédiction du risque fracturaire au niveau vertébral

- 3) De montrer que l'injection d'un ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates permet d'éviter les ruptures des vertèbres adjacentes aux vertèbres déjà traitées par vertébroplastie avec ciment PMMA.

CHAPITRE 2. ÉTUDE DE LA TEXTURE DE L'OS VERTÉBRAL EN MICRORADIOGRAPHIE

Ce chapitre correspond à la traduction de l'article publié dans la revue « Spine » en 2013 (cf. annexe)

2.1 Introduction

L'ostéoporose est une maladie du squelette d'apparition progressive et liée à l'âge, qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture, avec pour conséquences une fragilisation de l'os et un risque de fracture.

La fracture ostéoporotique la plus fréquente est la fracture avec tassement de la vertèbre qui diminue la qualité de vie des patients [LIP05].

La résistance osseuse est évaluée en pratique courante par la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par absorptiométrie biphotonique (DXA). La définition actuelle de l'ostéoporose est un T-score de la DMO inférieur à -2.5 déviation standard (DS) par rapport au pic de masse osseuse [MAR96]. Chaque diminution d'un point de DS de la DMO est associée avec une augmentation par un facteur 1.5 à 3 du risque de fracture ostéoporotique [MAR96]. De façon similaire, l'ostéopénie est définie par un T-score entre -1.0 et -2.5, alors qu'un T-score au-dessus de -1 est considéré comme normal [KAN94]. Cependant, de nombreux individus sans ostéoporose selon les critères densitométriques présentent un risque élevé de fracture, et un pourcentage significatif de fractures ostéoporotiques survient chez des femmes avec une DMO supérieure à 2,5 DS [SCH04]. Cette valeur seuil a été initialement destinée à l'évaluation de la prévalence de l'ostéoporose, et non pas, comme c'est la pratique commune de nos jours, à l'utilisation comme un seuil de traitement. Il y a un débat en cours des forces et des limites de densitométrie osseuse dans la pratique clinique. Pour évaluer précisément le risque de fracture, il est important de prendre en compte d'autres facteurs, tels que les facteurs de risque cliniques ainsi que la macro - et la microarchitecture de l'os.

En effet, d'autres facteurs de risque fracturaire jouent un rôle de façon indépendante du chiffre de DMO. La résistance osseuse dépend non seulement de la quantité et de la composition du tissu osseux, mais également de sa distribution dans l'espace correspondant aux notions de paramètres géométriques et d'architecture trabéculaire. La détérioration de la microarchitecture osseuse a été incluse dans la définition de l'ostéoporose [CON93]. Différentes techniques permettent d'évaluer l'épaisseur des travées, l'espace entre les travées, et le volume de l'os divisé par le volume des travées (BV/TV).

Les altérations micro-architecturales peuvent être recherchées par scanner quantitatif (QCT) haute résolution à travers les paramètres micro-architecturaux [SOR07 ; BAU09]. En particulier, chez les

femmes ménopausées, les fractures ostéoporotiques sont associées avec des altérations architecturales concernant à la fois l'os cortical et trabéculaire mesurées par QCT haute résolution indépendantes de la DMO [SOR07]. Néanmoins cette technique d'imagerie ne peut pas être utilisée en routine pour l'étude de populations importantes en raison de son coût et de son accessibilité [LES06]. Il y a un intérêt croissant pour l'utilisation de techniques avec une large disponibilité, comme des dispositifs radiographiques ou la densitométrie osseuse [POT08 ; WIN10]. Cependant ces méthodes transforment une structure en 3 dimensions (3D) en des images en 2 dimensions (2D), et doivent être validées pour l'analyse de la résistance osseuse.

La radiographie digitale est une méthode d'imagerie largement disponible qui, avec une résolution spatiale descendant jusqu'à 40 μm , a la capacité de refléter la microarchitecture osseuse [BAU09]. Comme l'os cortical et l'os trabéculaire sont superposés, une « texture osseuse », et non une architecture 3D, est obtenue [KAZ06].

Malgré cette limite technique, l'analyse de texture radiographique a la capacité de caractériser la micro-architecture trabéculaire osseuse sur la base d'une projection plane (projection en niveaux de gris) et du calcul du paramètre fractal *Hmean*. Des études antérieures ont suggéré que l'analyse fractale de texture osseuse est corrélée avec les paramètres micro-architecturaux et est indépendante de la DMO pour la détermination du risque fracturaire [BEN01 ; LIN97 ; LES98a ; POT00; POT98].

Récemment, un nouvel appareil de microradiographie appelé *BMA* a été développé pour permettre une meilleure précision de mesure des paramètres de texture par rapport aux équipements antérieurs [LES07 ; LES08]. De plus il a été montré que la combinaison de la DMO et de l'analyse de texture osseuse sur le calcaneus améliorerait l'évaluation du risque fracturaire en apportant des informations relatives à la microarchitecture [LES08 ; LEC12b]. Cependant, le calcaneus n'est pas un os à risque de fracture ostéoporotique, une évaluation réalisée directement sur le rachis nous semble être cliniquement plus pertinent. La BMA n'ayant jamais été appliquée aux vertèbres, nous avons décidé de réaliser une étude préliminaire sur des sujets anatomiques.

Dans cette étude nous avons travaillé sur des segments vertébraux thoraco-lombaires de cadavres en utilisant cette technique de microradiographie qu'est la BMA afin d'obtenir 3 paramètres de texture : la paramètre fractal *Hmean*, la matrice de co-occurrence et la matrice de longueur de plage. Notre objectif principal était de corréliser les caractéristiques de texture osseuse des vertèbres à la résistance osseuse et de déterminer si la combinaison des paramètres de texture et de la DMO permettait d'améliorer la prédiction du risque de fracture par rapport à la DMO seule.

2.2 Matériels et méthode

2.2.1 Les segments vertébraux

27 segments frais de 3 vertèbres thoraco-lombaires (T11, T12, L1 = 14 ; et L2, L3, L4 =13) issus de 15 rachis humains ont été prélevés au laboratoire d'anatomie dans les 10 jours suivant le décès, en accord avec les règles sanitaires et éthiques de notre Institution. Le consentement des donateurs avait été obtenu avant leur décès pour l'utilisation de leur corps à des fins de recherche. Les parties molles tels que les muscles et la graisse de chaque spécimen ont été excisées. Les disques intervertébraux et les ligaments ont été conservés intacts. Les vertèbres ont été nommées V1, V2, V3 de haut en bas. Les pièces osseuses ont été conservées à -20°C. Chaque spécimen a été décongelé à température ambiante 24 heures avant les tests. Un seul cycle de congélation/décongélation a été nécessaire.

Après décongélation, tous les segments rachidiens ont d'abord été scannés (GE Light Speed VCT 64 (FOV petit, épaisseur 0.625 x 0.625 mm, mA 365, kV 120)) et interprétés par un radiologue spécialisé en imagerie musculo-squelettique afin d'éliminer une pathologie rachidienne telles que les fractures vertébrales et les tumeurs (fig. 18). La hauteur des vertèbres a été mesurée numériquement avec une précision de 0.1mm. L'âge moyen de notre population de 15 donateurs (7 femmes et 8 hommes) était de 48 à 97 ans (moyenne= 81.6 ; DS= 12.9). Aucune information sur la cause du décès ou les antécédents médicaux n'était disponible.

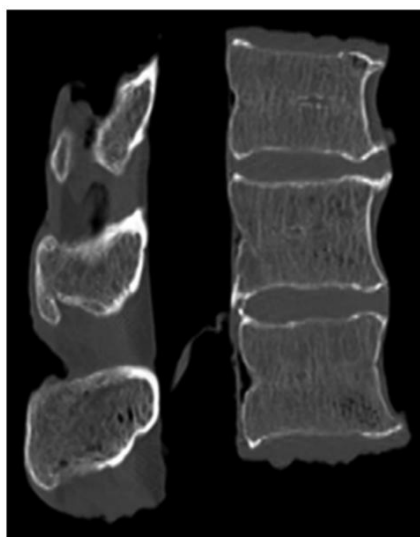


Figure 18 : scanner initial d'un segment vertébral : reconstruction sagittale.

2.2.2 Les mesures de DMO

Les segments vertébraux ont été positionnés de manière identique aux mesures faites in vivo, de face, avec simulation des parties molles par un récipient fourni par le constructeur contenant 15 cm d'eau. Les mesures densitométriques ont été réalisées sur un ostéodensitomètre Prodigy (GE Lunar, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). La DMO a été mesurée sur chaque pièce osseuse dans les 3 vertèbres V1, V2, V3 (fig. 19). Les mesures ont été analysées par le logiciel Lunar Prodigy Advance (GE Medical Systems). La DMO de V2 a été enregistrée comme référence.

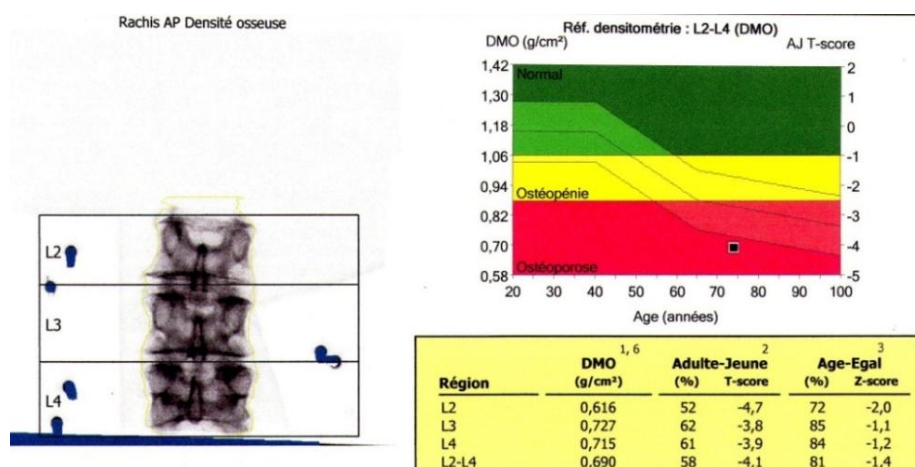


Figure 19 : ostéodensitométrie avec mesure de la DMO sur les segments vertébraux

2.2.3 L'analyse de texture osseuse

Un appareil de radiographie haute résolution (BMA™, D3A Medical Systems, Orléans, France) avec un nouveau détecteur 15x23cm et une résolution spatiale de 50µm a été utilisé pour obtenir la radiographie de profil des segments vertébraux. Les paramètres suivants ont été utilisés : 50kV, 8mA, distance focale=0,8m. Pendant l'étude, un test de calibration a été mené de façon quotidienne avec un fantôme externe afin de détecter toute dérive potentielle [LES06]. Les pièces osseuses ont été positionnées comme lors d'examens pratiqués in vivo, verticalement, posés sur une chaise. Une ROI de 150x150 pixels a été sélectionnée au centre au centre de la vertèbre V2 sur une vue latérale, de manière standardisée (fig. 20). Les paramètres de texture obtenus pour chaque ROI ont été le paramètre fractal Hmean, la matrice de co-occurrence et la matrice de longueur de plage. L'analyse de texture a fait appel au modèle fractal. Les formes fractales ont été décrites par un paramètre unique, H (Hurst exponent), lié à la dimension fractale D, par la relation $H=2-D$. Pour l'analyse de longueur de plage des niveaux de gris, des plages de pixels adjacents (n, n+1) ont été définies dans

une direction donnée et les paramètres ont été calculés sur la base de l'histogramme de distribution des longueurs de plage. Les matrices de co-occurrence ont caractérisé la probabilité jointe d'avoir une paire de niveaux de gris séparés par une distance donnée dans une direction donnée [LES06].

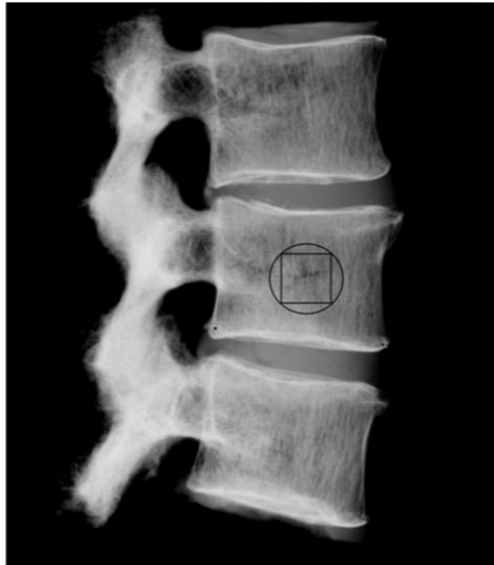


Figure 20 : Cliché de BMA montrant la position de la ROI utilisée pour les mesures de texture osseuse.

2.2.4 Les essais mécaniques

Une empreinte du plateau supérieur et inférieur de chaque segment a été réalisée à l'aide d'une résine époxy [BEL01]. Ces fixations permettent d'assurer une orientation parallèle des surfaces aux extrémités ainsi qu'une orientation perpendiculaire des segments rachidiens par rapport à la charge axiale. Les segments thoraco-lombaire ont ensuite été placés entre les plateaux d'une machine de test universel (Instron 5566, Instron, Canton, MA, USA) (fig. 21). Les spécimens ont été compressés avec une vitesse de charge de 15mm/min jusqu'à l'obtention d'un pic de fracture [LIM02]. La compression a été appliquée sur le plateau supérieur, dans l'axe central des corps vertébraux jusqu'à ce que la fracture survienne. La fracture a été définie par une diminution brutale de la charge lors d'une augmentation de la compression des vertèbres. Les courbes de charge/déplacement ont été enregistrées pour chaque segment [TOH99] (fig. 22).

Toutes les pièces ont ensuite été examinées au scanner et la hauteur des corps vertébraux a été mesurée à nouveau après compression et comparée avec les résultats du scanner initial.

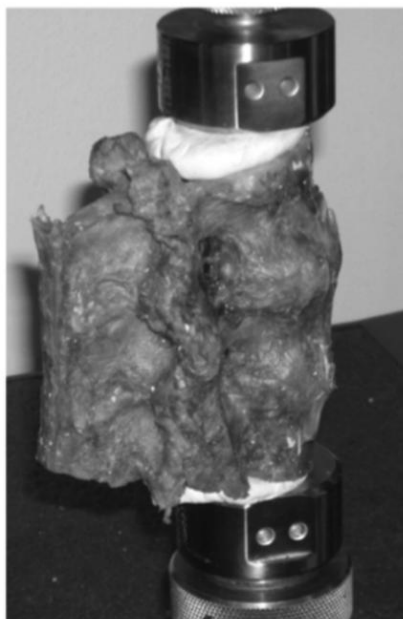


Figure 21 : test mécanique reproduisant la fracture-tassement vertébral

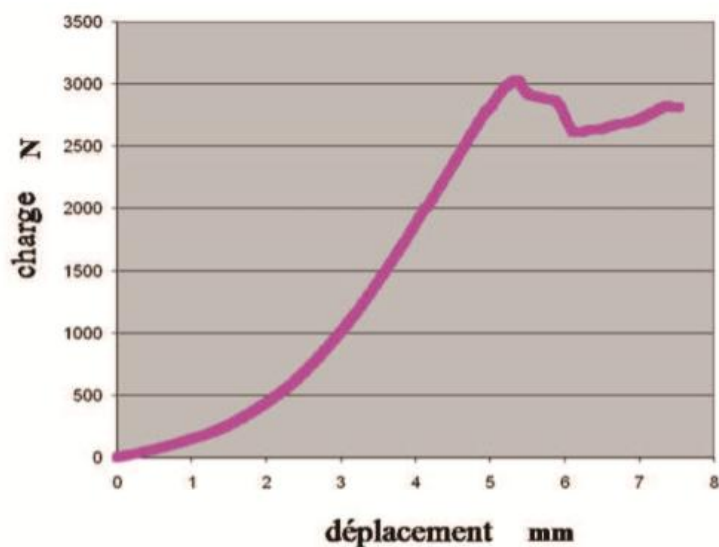


Figure 22 : courbe contrainte-déformation enregistrée lors de la compression d'un segment vertébral

2.2.5 L'analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec SPSS version 17 (SPSS, Chicago, IL, USA) et supervisées par un statisticien. Les statistiques descriptives (moyenne et écart-type) ont été calculées pour les paramètres quantitatifs de l'étude.

Pour l'analyse univariée, nous avons utilisé le coefficient de Spearman pour apprécier la corrélation entre respectivement les variables mesurées et le chargement à rupture, les paramètres de texture et la DMO, et entre le paramètre fractal Hmean et les matrices de co-occurrence et de longueur de plage.

Pour l'identification des meilleurs éléments prédictifs du chargement à rupture, nous avons calculé plusieurs modèles de régression multiple à partir de la gamme des variables indépendantes qui étaient corrélées significativement avec l'effort à rupture lors de l'analyse univariée. Comme notre objectif était de comparer deux méthodes comportant un nombre différent de variables, nous avons calculé pour chaque modèle un coefficient r^2 ajusté (adj r^2) en plus du coefficient r^2 dans la mesure où adj r^2 n'est pas sujet au biais induit par l'ajout de variables additionnelles. Les variables qui sont entrées dans le modèle sont celles dont le P était inférieur à 0.20 dans le modèle univarié et qui sont restées avec un P inférieur à 0.05 dans le modèle final.

2.3 Résultats

Nous avons fracturé 27 segments vertébraux. 3 spécimens ont été exclus lors des tests mécaniques pour des raisons techniques.

La charge à rupture moyenne était de 2636.3 N (DS = 996).

La DMO moyenne dans notre cohorte était de 0.88 g/cm² (DS = 0.23).

La DMO était corrélée avec toutes les valeurs de la BMA (tableau 1)

TABLE 1. Correlation Coefficients Between BMD and Textural Parameters	
	BMD
Hmean	0.737*
Co-occurrence	0.492*
Run-length	0.539*
* $P < 0.01$.	
<i>BMD indicates bone mineral density.</i>	

Tableau 1 : coefficient de corrélation entre la densité minérale osseuse (BMD) et les paramètres de texture osseuse (Hmean, Co-occurrence et Run-length)

La force à rupture était corrélée de façon significative à la DMO ($P < 0.01$) et à H-mean ($P < 0.01$), à la matrice de co-occurrence ($P < 0.01$) et la matrice de longueur de plage ($P < 0.01$) (tableau 2 ; fig. 23 et 24)

TABLE 2. Correlation Coefficients Between Load to Failure, BMD, and Textural Parameters	
	Load
BMD	0.844*
Hmean	0.606*
Co-occurrence	0.725*
Run-length	0.727*
*P < 0.01.	
BMD indicates bone mineral density.	

Tableau 2 : coefficients de corrélations entre la force à rupture et la DMO (BMD), entre la force à rupture et les paramètres de texture osseuse (Hmean, Co-occurrence et run-length matrice)

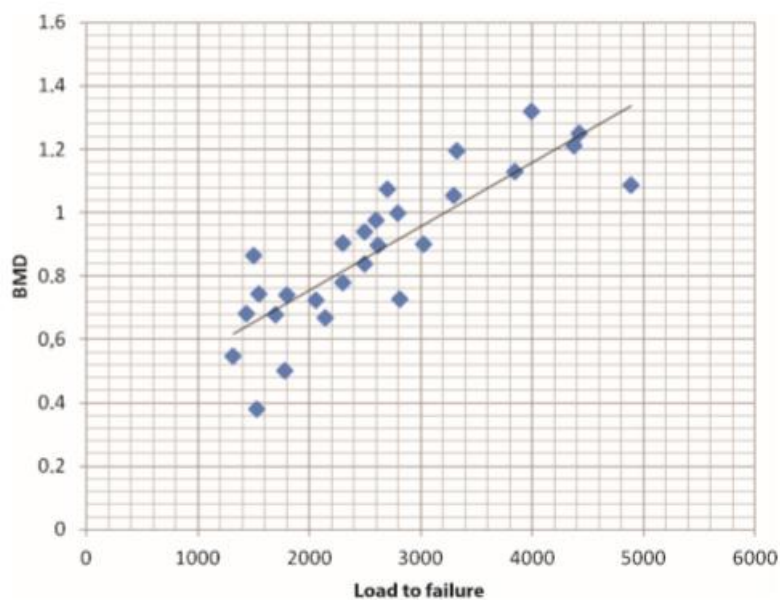


Figure 23 : Graphique illustrant la relation entre la densité minérale osseuse (BMD en g/cm²) et le chargement à rupture (failure load, en Newton (N)).

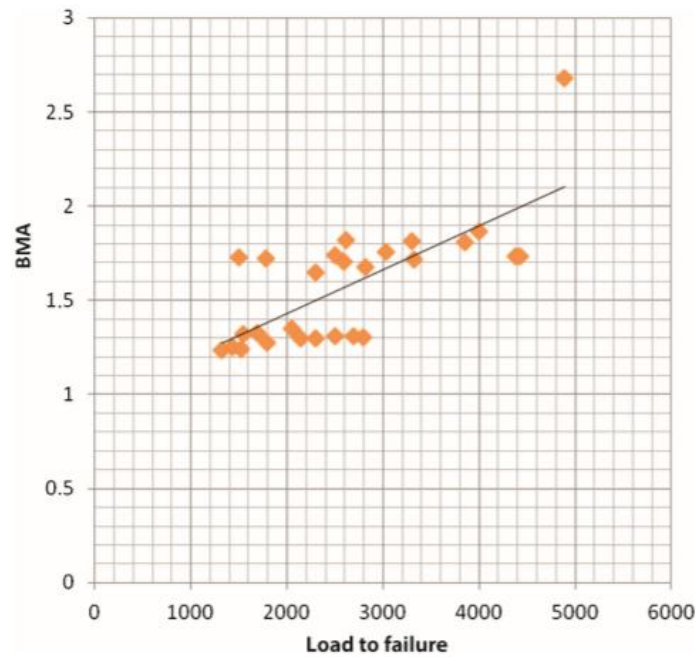


Figure 24 : graphique illustrant la relation entre la charge à rupture des vertèbres en N et les paramètres de texture. BMA signifie microarchitecture osseuse (ici il s'agit d'H-mean).

Les résultats de l'analyse de régression linéaire sont présentés dans le Tableau. Cette analyse a montré que la combinaison des paramètres de texture osseuse et de la DMO augmentait de façon significative les informations sur le risque de fracture avec un r^2 ajusté = 0.70 pour la DMO seule et un r^2 ajusté = 0.81 pour la BMA + DMO ($P < 0.01$)

TABLE 3. Multiple Regression Analysis of Combinations of BMD and Textural Variables (TP: Hmean; Co-occurrence; Run-Length) Used to Explain the Vertebral Failure Load		
	r^2	Adjusted r^2
BMD	0.71	0.70
BMD and TP	0.82	0.80

*The significant level required to enter the equation is $P < 0.05$.
BMD indicates bone mineral density; TP, textural parameters.*

Tableau 3 : analyse de régressions multiples de la combinaison de la densité minérale osseuse (BMD) et des paramètres de texture osseuse (TP) pour expliquer la charge à rupture vertébrale.

2.4 Discussion

La fracture vertébrale ostéoporotique est responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité [FRE05]. La technique d'imagerie utilisée en routine pour le diagnostic et le suivi sous traitement de l'ostéoporose est la DXA avec la mesure de DMO. Pourtant *Jager et al* [JAG11] ont montré que la prévalence de la fracture vertébrale était de 14% chez les patients qui avaient une DMO normale sur un échantillon de 2500 patients consécutifs ayant bénéficié d'une ostéodensitométrie. Bien que la DMO puisse prédire la résistance osseuse au niveau du rachis thoraco-lombaire jusqu'à un certain point, d'autres déterminants de la « qualité osseuse » contribuent à la résistance osseuse, comme la macroarchitecture, la microarchitecture, la minéralisation, la taille et qualité des cristaux, la distribution et qualité des fibres collagéniques, et le remodelage osseux [SEE06]. La microarchitecture est en particulier un des facteurs majeurs contribuant à la résistance osseuse et a été logiquement intégrée à la définition moderne de l'ostéoporose. Comme la maladie ostéoporotique entraîne une diminution de l'épaisseur et du nombre des travées et augmente la séparation trabéculaire, elle modifie l'absorption des rayons X par le tissu osseux et en conséquence change la densité et la texture de l'image. La question du potentiel de l'analyse de texture osseuse à évaluer certains aspects de la qualité osseuse est devenue un sujet de recherche crucial.

Des études ont déjà démontré que la combinaison de la DMO et des paramètres de texture osseuse améliore la prédiction du risque fracturaire de l'extrémité proximale du fémur par rapport à la densitométrie seule [LEC11 ; KOL12] mais aucune étude n'a montré ce résultat sur les vertèbres.

Une étude a utilisé les éléments finis sur des vertèbres ex vivo pour montrer que les variations de microarchitecture ont un effet sur les propriétés mécaniques et les contraintes des tissus des vertèbres humaines ostéoporotiques. Prendre en compte la variabilité microarchitecturale pourrait améliorer notre compréhension de la fragilité osseuse et l'évaluation du risque de fracture vertébrale [YEN11].

Une autre étude biomécanique ex vivo a étudié des vertèbres lombaires qui ont bénéficiés d'une analyse de la DMO par ostéodensitométrie, de la microarchitecture par QCT et par des biopsies virtuelles. Ces vertèbres ont ensuite été comprimées dans un plan axial : cette étude indique que la prise en compte de la variation régionale de la microarchitecture qui s'exprime par des paramètres hétérogènes pourrait augmenter notre prédiction du risque de fracture.

Par conséquent, savoir si l'analyse de la texture osseuse permet de d'évaluer la qualité de certains os, de façon complémentaire et indépendante de la mesure de DMO, est devenu un sujet de recherche crucial.

Le score osseux trabéculaire (trabecular bone score ou TBS) est une méthode de mesure de la texture osseuse par analyse des niveaux de gris, qui utilise un variogramme expérimental d'une image en 2 dimensions. Le TBS n'est pas une estimation de la dimension fractale. Une étude rétrospective récente a montré que même si la microarchitecture pourrait influencer le TBS, on n'a pas à ce jour de preuves suffisantes pour prouver que le TBS apporte des informations fiables sur la l'architecture minérale de l'os (BMA) pour un patient donné [BOU12].

La texture d'images radiographiques planes reflète la microarchitecture osseuse trabéculaire et présente les propriétés des fractales [POT00]. Les altérations de l'os trabéculaire entraînent une augmentation de la dimension fractale, ce qui signifie une diminution du paramètre Hmean [BEN01]. De façon générale, cette diminution du paramètre fractal Hmean est considérée comme un index de plus grande irrégularité ou complexité de l'image. Donc, moins la texture osseuse est isotropique, moins les propriétés mécaniques sont bonnes.

Dans les vertèbres, les paramètres de texture osseuse sont hautement corrélés avec la résistance osseuse. En particulier, le paramètre fractal H-mean démontre des corrélations significatives avec la charge à rupture (en Newton) [LES98a]. L'intérêt potentiel de l'analyse de texture a été mis en évidence dans des études cliniques, suggérant que la DXA et BMA évaluent des paramètres osseux différents [LES08 ; VOK10].

De plus, la comparaison aux mesures histomorphométriques réalisées sur des biopsies calcanéennes a montré que le paramètre Hmean est corrélé à la séparation trabéculaire et reflète davantage la microarchitecture que la masse osseuse [LES98b]. Tous ces éléments suggèrent que l'information de texture contenue dans la structure de l'os trabéculaire pourrait déterminer la qualité osseuse locale de manière indépendante de la DMO [BEN01]. Dans le but d'améliorer la prédiction du risque fracturaire, nous avons étudié des segments de rachis ex vivo pour comparer les paramètres de texture osseuse avec les mesures de DMO et les propriétés mécaniques de l'os trabéculaire. Nous avons utilisé un appareil de radiographie digitale haute résolution afin d'obtenir une meilleure précision des paramètres de texture qu'avec des images secondairement digitalisées [LES07 ; LEC10].

Un des challenges principaux dans l'analyse de texture osseuse est le choix de ROIs appropriées et reproductibles. Dans notre étude, la ROI a été positionnée de manière standardisée au centre du corps vertébral, hors de la corticale, dans la même zone que la mesure de DMO. Pour expliquer la corrélation entre les paramètres de texture et la DMO observée dans notre cohorte, nous assumons le fait que quelques altérations de la microarchitecture évoluent dans le même sens que la DMO ont pu être capturées par les mesures de densité [LES08].

De plus, comme les paramètres de texture osseuse reflètent les propriétés mécaniques, le paramètre fractal H-mean, la matrice de co-occurrence et la matrice de longueur de plage ont été chacun corrélés de manière significative avec la résistance osseuse dans notre étude ($p < 0.01$).

Finalement, dans notre cohorte, l'analyse de régression multiple démontre que l'addition des paramètres de texture de l'os trabéculaire des vertèbres aux valeurs de DMO mène vers une meilleure performance de la prédiction de la charge à rupture par rapport à la DMO seule, ce qui est concordant avec les résultats des précédentes études réalisées sur les calcanés et le col fémoral [LEC10].

Bien que l'analyse de texture osseuse ne soit pas une technique étudiant directement l'architecture 3D, cet outil de caractérisation de la microarchitecture osseuse pourrait être appliqué en clinique aux radiographies afin de détecter les altérations osseuses liées à l'âge et à l'ostéoporose conduisant à une fragilité osseuse. De plus, les patients qui présentent un risque élevé de fracture vertébrale avec une DMO normale pourraient être identifiés avec la BMA et bénéficier d'un traitement préventif.

Le détecteur de rayon x digital permet de réaliser des examens avec des doses très basses (i.e. dose effective $< 2\mu\text{SV}$ pour un examen du calcaneus). Dans notre étude, la dose moyenne de la BMA était de 0.320 mGy. La dose d'irradiation délivrée par la BMA est donc très basse en comparaison avec un examen radiographique standard du rachis.

Certaines limites liées aux matériels et méthodes de cette étude doivent être discutées.

L'utilisation de sujets anatomiques congelés nous a permis de d'obtenir des conclusions à propos de la résistance osseuse réelle de ces pièces osseuses, mais nous reconnaissons que l'utilisation même de ce type de spécimens limite l'application de nos résultats in vivo.

Premièrement, notre groupe de pièces osseuses était relativement petit, avec aucune information disponible sur la cause du décès ou les antécédents médicaux, et ne peut donc pas être considéré comme une population normale sur le plan de la qualité osseuse. Néanmoins, les valeurs de DMO et de charge à rupture dans notre cohorte étaient similaires à ceux précédemment publiés dans les études réalisées ex vivo [LIM02].

Deuxièmement, les petites bulles de gaz contenues dans les pièces anatomiques, liées à la dégradation des tissus, ont pu altérer les mesures de DMO et de texture osseuse. La résection des tissus mous a également pu modifier l'association de la charge à rupture avec les données densitométriques et texturales.

Troisièmement, chaque spécimen a été scanné une seule fois pour les mesures de BMA mais on sait qu'il y a une bonne reproductibilité des paramètres de texture [LEC10].

Enfin, comme nous nous sommes limités à l'évaluation de l'effort à rupture dans un schéma compression axiale avec une vitesse de déplacement constante, nos résultats ne prennent pas en compte de nombreux facteurs additionnels rencontrés in vivo, comme les parties molles péri-trochantériennes, l'action des muscles, ou le type exact de chute.

En conclusion, nous avons démontré que l'analyse de texture osseuse réalisée sur des radiographies de segments rachidiens cadavériques est corrélée avec la résistance mécanique des spécimens, et offre une évaluation de la qualité osseuse complémentaire aux données ostéodensitométriques.

A notre connaissance, cette étude est la première à montrer que la combinaison de la DMO et des paramètres de texture osseuse améliore significativement la prédiction du risque de fracture vertébrale par rapport à l'ostéodensitométrie seule. Ces résultats obtenus ex vivo nécessitent maintenant une confirmation par des études cliniques afin de permettre un meilleur dépistage des patients à risque fracturaire élevé, surtout ceux qui n'ont pas été détectés par l'ostéodensitométrie seule. Ces patients pourraient par conséquent bénéficier d'un traitement anti-ostéoporotique adapté.

2.5 Synthèse

Points clefs

- ***Cette étude montre que les paramètres fractaux Hmean, matrice de co-occurrence et matrice de longueur de plage sont significativement corrélés avec la DMO et la résistance osseuse***
- ***Cette étude montre que la combinaison des paramètres de texture de l'os trabéculaire des vertèbres à la DMO augmente la prédiction du risque de fracture vertébrale par rapport à la DMO seule***
- ***Les données obtenues ex-vivo doivent être confirmées in-vivo***

L'outil diagnostique testé semblait très prometteur ex vivo mais nous avons rencontré des difficultés in-vivo liées aux tissus mous qui entourent le rachis. De plus la société D3A Medical Systems a arrêté la production de ses appareils et nous n'avons pas pu continuer nos recherches sur la BMA. L'outil de BMA n'aurait pas pu être utilisé en pratique courante tel qu'il nous a été fourni : les tissus mous péri-rachidiens faussaient les mesures de BMA. Il y avait des améliorations importantes à mettre en œuvre pour s'affranchir de ce problème d'épaisseur des tissus mous.

L'installation d'une IRM 7 Tesla à l'hôpital de la Timone à Marseille a ouvert de nouvelles perspectives dans la recherche d'un outil diagnostique performant pour diagnostiquer l'ostéoporose et nous avons donc décidé de travailler sur la microarchitecture vertébrale en IRM à très haut champ magnétique.

CHAPITRE 3. ÉTUDE DE LA MICROARCHITECTURE DE L'OS VERTÉBRAL EN IRM 7 TESLA

Ce chapitre correspond à la traduction en français de l'article publié dans la revue « Spine » en 2017 (cf.annexe).

3.1 Introduction

L'ostéoporose est une maladie du squelette d'apparition progressive et liée à l'âge, qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture, avec pour conséquences une fragilisation de l'os et un risque de fracture.

La fracture ostéoporotique la plus fréquente est la fracture vertébrale qui diminue la qualité de vie [LIP05] et augmente la morbidité [KEN16].

Il a été démontré que la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par ostéodensitométrie (DXA) et le risque de fracture sont hautement corrélés, la DXA est ainsi devenu le test diagnostique de référence pour l'ostéoporose [KAN02 ; MAR96]. L'ostéoporose est donc définie par un T-Score de DMO inférieur à 2.5 déviations standard (SDs) sous le pic de masse osseuse [MAR96]. Cependant, il a été montré que les fractures vertébrales peuvent survenir chez des femmes avec des valeurs de DMO supérieures à -2.5 SD [SCH04], et les limites de la DXA pour l'évaluation de la fragilité osseuse dans l'ostéoporose ont été reconnues. C'est pourquoi le critère de l'altération de la microarchitecture osseuse a été inclut dans la définition de l'ostéoporose [CON93].

La microarchitecture osseuse peut être évaluée en 3 dimensions in vitro en utilisant le microscanner (μ CT) [FEL89 ; HUL07], ou in vivo en utilisant le scanner quantitatif haute résolution (HR-QCT). L'utilisation du HR-QCT a permis de trouver que chez les femmes ménopausées, les fractures vertébrales et non vertébrales étaient en partie associées à des altérations de l'architecture de l'os trabéculaire du radius distal et du tibia [SOR07]. Cependant, le HR-QCT ne peut pas être utilisé en routine clinique en raison du brouillage des images et de l'exposition importante aux rayons X [LES06]. Dans ce contexte, les techniques avec une large validité tels que la radiographie ou l'ostéodensitométrie, sont devenus attractifs [HAR15 ; ERI89 ; GUE13]. De plus le HR-QCT transforme une image 3D en une image 2D et reste une méthode indirecte. A l'inverse, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie non irradiante qui peut être utilisée pour évaluer la structure trabéculaire de l'os. L'IRM a déjà été utilisée dans ce but in vivo sur des sites périphériques tels que le radius [MAJ99], le calcaneus [LIN98], le tibia distal [WEH02 ; CHA15] et le col fémoral [GOM05]. Sur la base de mesures de l'architecture de l'os trabéculaire, ces études ont rapporté des altérations de la microarchitecture de l'os chez les patients qui avaient des

antécédents de fracture par insuffisance osseuse. L'IRM de l'os trabéculaire pourrait représenter une technique puissante pour augmenter nos connaissances sur l'altération de la microarchitecture de l'os trabéculaire dans l'ostéoporose. De plus l'IRM à très haute champ magnétique (UHF-MRI) pourrait avoir un intérêt supplémentaire grâce à un meilleur ratio signal sur bruit et une meilleure résolution spatiale des images par rapport à l'IRM conventionnelle qui utilise des champs de 1.5 à 3 Tesla [CHA11]. Dans les études précédentes, le risque de fracture vertébrale a été évalué sur la base de mesures de la microarchitecture utilisant l'IRM du poignet [GRE13] ou du fémur distal [CHA15]. En outre, la quantification de la graisse contenue dans la moelle osseuse a été évaluée de manière indirecte afin de déterminer des altérations de l'os spongieux en utilisant la spectroscopie en IRM 3 Tesla [LI11].

A notre connaissance, aucune étude n'a jamais comparé l'étude la microarchitecture de l'os trabéculaire du corps vertébral en IRM avec des paramètres biomécaniques. De plus, aucune étude n'a jamais évalué directement la microarchitecture de l'os vertébral alors que la fracture vertébrale est la fracture ostéoporotique la plus fréquente.

Le but de cette étude était d'examiner directement la microarchitecture osseuse des vertèbres de cadavres en utilisant une IRM à très haute champ (7 tesla), et de déterminer sa corrélation avec la charge à rupture et la contrainte à rupture mesurées au cours de tests mécaniques en compression, et la DMO mesurée par ostéodensitométrie.

3.2 Matériels et Méthodes

3.2.1 Les pièces vertébrales

Vingt-quatre vertèbres lombaires (L2, L3, L4) provenant de huit donneurs humains, six femmes et deux hommes (âge : 82 [9] ans) ont été prélevées au laboratoire d'Anatomie dans les dix jours suivant le décès, en accord avec le comité d'éthique et de sécurité de notre établissement. Les donneurs ont signé un consentement de don du corps à la science avant leur décès. Aucune information sur la cause de la mort ou les antécédents médicaux n'était disponible. Tous les spécimens ont été soigneusement nettoyés de leurs tissus musculaires, des disques intervertébraux et des ligaments. Ils ont ensuite été conservés à -20°C. Tous les spécimens ont été dégelés à température ambiante 6 heures avant les tests. Deux cycles de congélation/décongélation ont été nécessaires. Après décongélation, toutes les vertèbres ont été d'abord étudiées en UHF-MRI puis scannées par tomodensitométrie (TDM), par DXA pour mesurer la DMO et comprimés pour déterminer la charge et contrainte à rupture.

3.2.2 L'IRM

Chaque spécimen a été placé dans une boîte en plastique rectangulaire (Huenersdorff GmbH, Ludwigsburg, Germany ; longueur : 200mm, largeur : 100mm, hauteur : 94mm) remplie avec 1 Litre de solution salée (i.e., chlorure de sodium, 9g/L).

Les vertèbres ont été analysées avec une IRM corps entier à ultra haut champ (MAGNETOM 7T, Siemens Medical System, Erlangen, Germany). Une antenne genou 28 canaux a été utilisée pour l'imagerie des travées osseuses. Après l'acquisition du scout dans les 3 plans orthogonaux, un réglage localisé interactif du B0 a été réalisé en utilisant la procédure de réglage de second ordre fournie par le fabricant. Des images haute résolution en « gradient recalled-echo» (GRE) ont été acquises pour chaque vertèbre dans le plan axial et sagittal avec les paramètres suivants : champ de vue (FOV)= 140x140 mm² ; matrice= 832x832 ; temps de répétition = 20 ms ; temps d'écho = 6 ms ; angle de bascule = 15° ; nombre de répétition = 3 ; pas d'espace entre les coupes. Une épaisseur de coupe de 0.4 mm et 0.5 mm a été utilisée pour les acquisitions dans le plan axial et sagittal respectivement. Le temps d'acquisition correspondant était de 34 minutes 11 secondes et 51 minutes 16 secondes pour les explorations axiales et sagittales respectivement.

En utilisant un logiciel de mesure « open-source » (ImageJ, NIH, Bethesda, MD), les images DICOM ont d'abord été rognées pour garder les régions d'intérêt. Ensuite les images ont été seuillées afin d'obtenir un ensemble d'images binaires. Le seuil était déterminé manuellement en utilisant la même procédure pour tous les ensembles d'images. Un premier ensemble d'images a été sauvegardé puis un second ensemble d'image a été à nouveau rogné pour obtenir un volume d'intérêt de 15x15x15 mm³ au centre du corps vertébral, il s'agit du volume "croppé"(fig. 25)

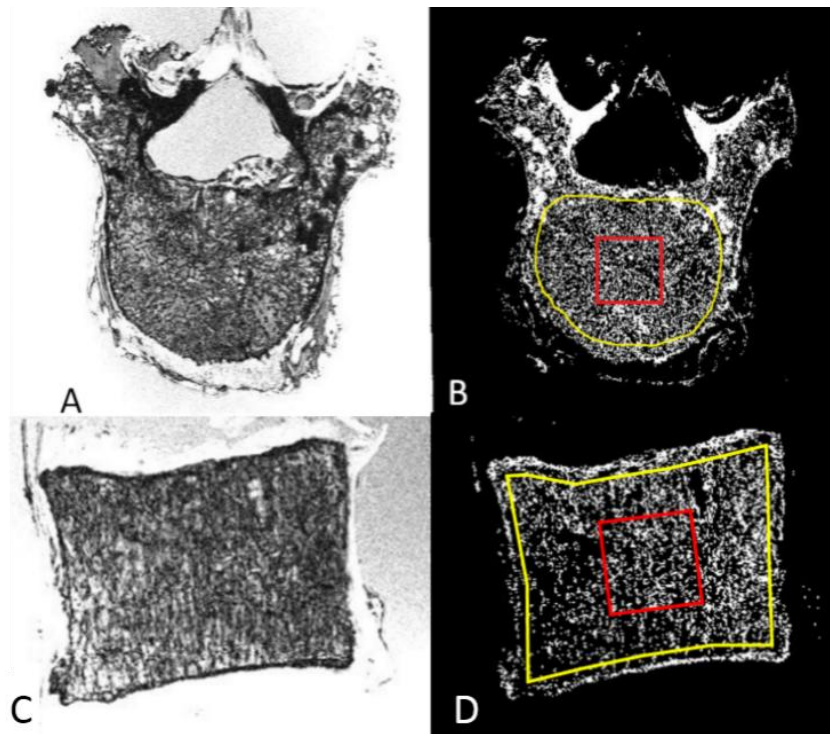


Figure 25 : Image d'une vertèbre en IRM haute résolution 7 Tesla dans le plan axial. B : image seuillée de la vertèbre dans le plan axial. C : image d'une vertèbre en IRM haute résolution 7 Tesla dans le plan sagittal. D : image seuillée de la vertèbre dans le plan sagittal. Dans les images B et D la zone jaune représente les mesures réalisées dans tout le volume du corps vertébral et la zone rouge les mesures réalisées au centre de la vertèbre (volume croppé).

Grace à BoneJ [DOU10], un plugin de ImageJ, dédié à l'évaluation de la microarchitecture osseuse, nous avons mesuré le *bone volume fraction* (BVF) qui correspond au ratio du volume de l'os sur le volume total (*bone volume/total volume* : BV/TV), l'épaisseur des travées (*trabecular thickness* : Tb.Th), et l'espace entre les travées (*trabecular spacing* : Tb.Sp). Les analyses ont été réalisées sur les deux ensembles d'images par deux opérateurs indépendants : un radiologue spécialisé en imagerie ostéo-articulaire de 6 ans d'expérience et un docteur en physique spécialisé en IRM. La fiabilité inter-observateur pour la caractérisation de la microarchitecture a été évaluée avec un coefficient de corrélation intraclass (ICC) pour chaque variable de microarchitecture [SCH79]. Le coefficient de variation moyen entre les observateurs était présenté par l'abréviation CV.

3.2.3 Les mesures TDM

Chaque vertèbre a été scannée en utilisant GE Light Speed VCT 64 (Petit FOV, épaisseur 0.625x0.625 mm, mA 365, kV 120) pour vérifier la présence de tissu fibreux ou de lésion vertébrale. Des

reconstructions 3D ont été réalisées pour mesurer la surface du plateau supérieur des corps vertébraux. Cette mesure a été utilisée pour calculer la contrainte à rupture.

3.2.4 Les mesures en DXA

Les pièces vertébrales ont été positionnées de manière identique aux mesures faites in vivo, de face, avec simulation des parties molles par un récipient fourni par le constructeur contenant 15 cm de hauteur d'eau. Les mesures densitométriques ont été réalisées avec un ostéodensitomètre Lunar iDXA (GE Lunar, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). La DMO a été mesurée sur chaque pièce osseuse.

3.2.5 Les tests mécaniques

Une empreinte du plateau supérieur et inférieur de chaque vertèbre a été réalisée à l'aide d'une résine époxy [BEL01]. Ces fixations permettent d'assurer une orientation parallèle des surfaces aux extrémités ainsi qu'une orientation perpendiculaire des segments rachidiens par rapport à la charge axiale. Les vertèbres ont ensuite été placées entre les plateaux d'une machine de test universel (Instron 5566, Instron, Canton, MA, USA) [GUE13] puis ont été compressés avec une vitesse de charge de 5mm/min jusqu'à l'obtention d'un pic de fracture. La compression a été appliquée sur le plateau supérieur, dans l'axe central des corps vertébraux jusqu'à ce que la fracture survienne. La fracture a été définie par une diminution brutale de la charge lors d'une augmentation de la compression des vertèbres. Les courbes de charge/déplacement ont été enregistrées pour chaque segment [TOH99]. La charge en rupture en Newton (N) et la contrainte à rupture en Megapascal (MPa) ont été enregistrées.

3.2.6 Analyse statistique

Pour évaluer la corrélation entre les paramètres, le coefficient de corrélation rho de Spearman (ρ) a été calculé. Le niveau de significativité était $P < 0.05$. Les résultats étaient rapportés avec la moyenne et les déviations standards (SD).

Ensuite une analyse de régression multiple a été réalisée et le coefficient de détermination R^2 ajusté a été noté. L'analyse statistique a été faite avec SPSS V20 (SPSS Inc, Chicago, IL).

3.3 Résultats

Les valeurs moyennes de DMO étaient de 0.86 (0.2) g/cm². Durant les tests mécaniques, la charge à rupture était de 2823 (1203) N. La contrainte à rupture était de 2.54 (1.22) MPa.

Le corps vertébral en totalité, le BVF moyen dans le plan axial et sagittal était de 0.55 (0.12) et 0.52 (0.12) respectivement. La moyenne des valeurs de Tb.Th étaient 0.49 (0.08) mm en axial et 0.49 (0.14) mm en sagittal. La moyenne de Tb.Sp était de 0.44 (0.08) mm en axial et 0.46 (0.09) mm en sagittal.

Les mesures enregistrées dans le corps vertébral en total et le volume « croppé » étaient significativement corrélées ($P < 001$) (Fig. 26). Suite à ce constat, seules les mesures réalisées sur la vertèbre totale ont été reportées.

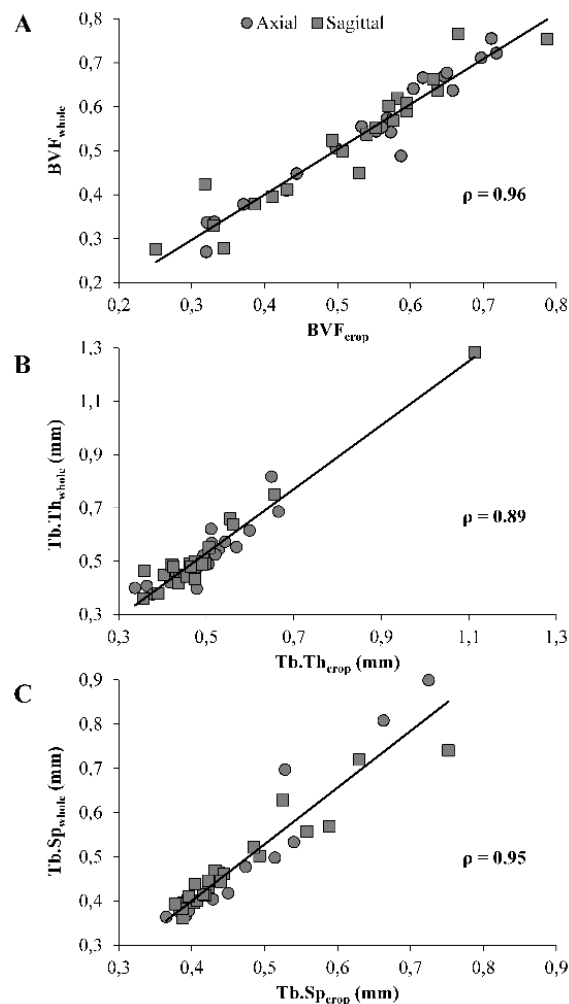


Figure 26 : corrélation des paramètres de microarchitecture osseuse mesurés dans la vertèbre totale et le volume « croppé » A : fraction du volume osseux (BVF). B : épaisseur des travées (Tb.Th). C : espace entre les travées (Tb.Sp).

Les ICCs pour les mesures de microarchitecture réalisées dans le plan axial étaient de 0.92 (CV = 7%) pour le BVF, 0.87 (CV = 6.6%) pour le Tb.Th, et 0.82 (CV = 5.2%) pour le Tb.Sp. Dans le plan sagittal, les ICCs correspondants étaient de 0.82 (CV = 10.7%) pour BVF, 0.88 (CV = 10.1%) pour Tb.Th, et 0.94 (CV = 4.3%) pour Tb.Sp.

Les mesures faites dans le plan axial et sagittal étaient significativement corrélées ($P < 0.01$) (Tableau 4).

TABLE 1. Correlation Between Vertebral Microarchitecture Parameters and Bone Mineral Density						
	BVF Ax	Tb.Th Ax	TbSp Ax	BVF Sag	Tb.Th Sag	Tb.Sp Sag
BVF Ax						
Tb.Th Ax	0.887					
	0.0001					
TbSp Ax	-0.571	-0.306				
	0.007	0.177				
BVF Sag	0.797	0.648	-0.515			
	0.0001	0.001	0.017			
Tb.Th Sag	0.657	0.607	-0.367	0.877		
	0.001	0.004	0.010	0.0001		
Tb.Sp Sag	-0.768	-0.489	0.665	-0.837	-0.592	
	0.0001	0.024	0.001	0.0001	0.005	
BMD	0.596	0.474	-0.361	0.461	0.372	-0.511
	0.004	0.030	0.108	0.036	0.097	0.018

Correlation coefficients (Spearman test, P value) between BVF and other microarchitecture parameters (Tb.Th and Tb.Sp) measured in the axial and sagittal plane and obtained at UHF-MRI, and bone mineral density (BMD) measured by DXA. BMD indicates bone mineral density; BVF Ax, bone volume fraction measured in the axial plane; BVF Sag, bone volume fraction measured in the sagittal plane; Tb.Sp Ax, trabecular spacing measured in the axial plane; Tb.Sp Sag, measured in the sagittal plane; Tb.Th Ax, trabecular thickness measured in the axial plane; Tb.Th Sag, trabecular thickness measured in the sagittal plane.

Tableau 4 : corrélation entre les paramètres de microarchitecture et la densité minérale osseuse (BMD)

3.3.1 Les indices de microarchitecture osseuse et les valeurs des tests mécaniques

La valeur moyenne de DMO était de 0.86 (0.2) g/cm². Durant les tests mécaniques, la charge à rupture moyenne était de 2823 (1203) N. La contrainte à rupture moyenne était de 2.54 (1.22) MPa. Dans la vertèbre totale, le BVF moyen était respectivement de 0.55 (0.12) et 0.52 (0.12) dans le plan axial et sagittal. La moyenne du Tb.Th était de 0.49 (0.08) mm en axial et 0.49 (0.14) mm en sagittal. La moyenne du Tb.Sp était de 0.44 (0.08) mm en axial et 0.46 (0.09) en sagittal.

3.3.2 Corrélation entre les indices de microarchitecture

Le BVF était fortement corrélé avec le Tb.Th ($\rho = 0.89$ dans le plan axial et $\rho = 0.88$ dans le plan sagittal) et le Tb.Sp ($\rho = 0.57$ dans le plan axial et $\rho = -0.84$ dans le plan sagittal) ($P < 0.01$) (Fig. 27). Tb.Th et Tb.Sp étaient corrélés dans le plan sagittal ($P < 0.05$), mais pas dans le plan axial (tableau 4).

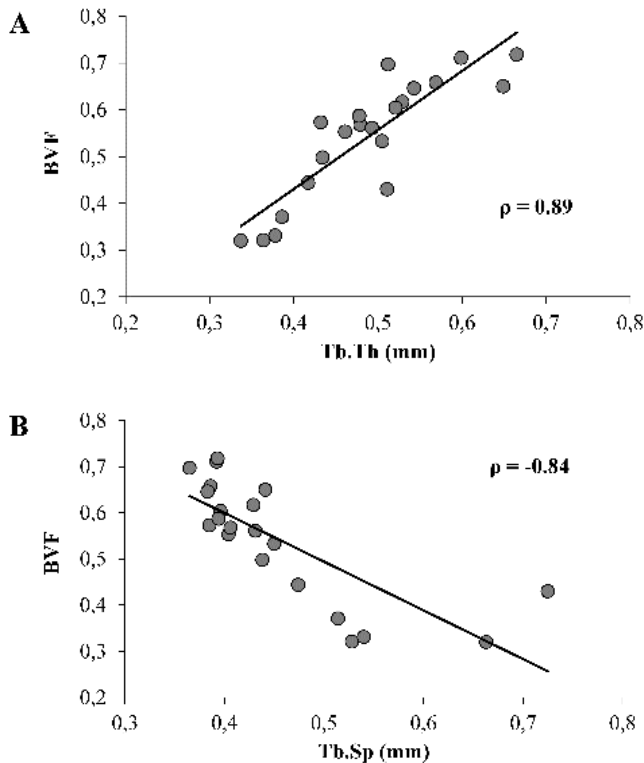


Figure 27 : A : corrélation entre la fraction de volume osseux (BVF) et l'épaisseur des travées (Tb.Th) dans le plan axial. B : corrélation entre BVF et l'espace entre les travées (Tb.Sp) dans le plan axial.

3.3.3 Corrélation entre les indices de stress mécanique, DMO et microarchitecture osseuse

La DMO était corrélée avec la charge à rupture ($\rho = 0.63$; $P = 0.003$) et la contrainte à rupture ($\rho = 0.66$; $P = 0.002$) (fig. 28 A). Le BVF était également corrélé avec la charge à rupture ($\rho = 0.52$; $P = 0.02$) et la contrainte à rupture ($\rho = 0.63$; $P = 0.003$) (fig. 28 B). Dans le plan sagittal Tb.Th était corrélé avec la contrainte à rupture ($\rho = 0.50$; $P = 0.02$). Tb.Sp était significativement corrélé avec la charge à rupture ($P < 0.05$) et contrainte à rupture ($P < 0.01$) dans les deux plans axial et sagittal (tableau 5).

Par conséquent, la DMO était liée de façon linéaire au BVF, à la fois dans le plan axial ($\rho = 0.60$; $P = 0.004$) et dans le plan sagittal ($\rho = 0.46$; $P = 0.03$) (fig. 28 C). La DMO était également corrélée significativement avec le Tb.Th dans le plan axial ($\rho = 0.47$; $P = 0.03$) et le Tb.Sp dans le plan sagittal ($\rho = 0.51$; $P = 0.01$).

Les analyse de régression multiple ont démontré que la combinaison du BVF et de la DMO améliorait de 7.8% la prédiction de la contrainte à rupture avec un R^2 ajusté = 0.384 pour la DMO seule contre un R^2 ajusté = 0.414 pour la combinaison DMO et BVF.

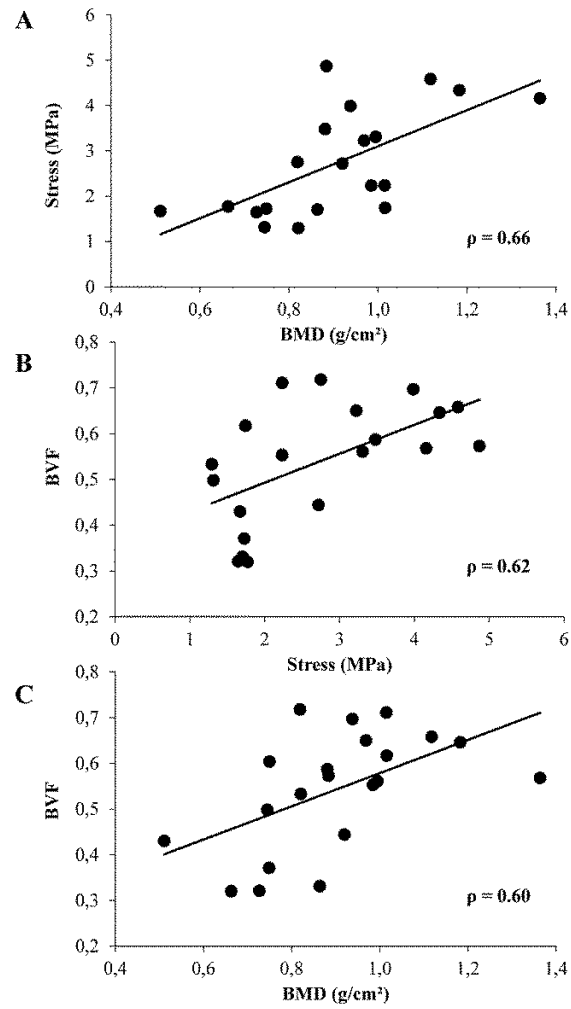


Figure 28 : A : corrélation entre la densité minérale osseuse (BMD) et la fraction du volume osseux (BVF) dans le plan axial. B : corrélation entre BVF dans le plan axial et la contrainte à rupture. C : corrélation entre BVF dans le plan axial et la BMD.

TABLE 2. Correlation Between Biomechanical Compression Test and Vertebral Microarchitecture Parameters		
	Load (N)	Stress (Mpa)
BVF Ax ρ	0.516	0.626
	0.020	0.003
BVF Sag ρ	0.326	0.501
	0.160	0.024
Tb.Th Ax ρ	0.355	0.359
	0.125	0.120
Tb.Th Sag ρ	0.370	0.496
	0.108	0.026
Tb.Sp Ax ρ	-0.538	-0.671
	0.014	0.001
Tb.Sp Sag ρ	-0.460	-0.620
	0.041	0.004
<i>Correlation Spearman ρ coefficients between failure load and stress, and vertebral BVF, Tb.Th, and Tb.Sp measured in axial and sagittal plane with P values in italic. BVF Ax, bone volume fraction measured in the axial plane; BVF Sag, bone volume fraction measured in the sagittal plane; Tb.Sp Ax, trabecular spacing measured in the axial plane; Tb.Sp Sag, measured in the sagittal plane; Tb.Th Ax, trabecular thickness measured in the axial plane; Tb.Th Sag, trabecular thickness measured in the sagittal plane.</i>		

Tableau 5 : corrélation entre les tests de compression biomécanique et les paramètres de microarchitecture vertébrale

3.4 Discussion

Dans notre étude nous avons essayé d'évaluer la microarchitecture de l'os en utilisant l'UHF-MRI, et de caractériser une potentielle relation d'une part avec la DMO, l'index diagnostic de l'ostéoporose le plus utilisé, et d'autre part avec les indices quantitatifs des tests mécaniques.

Tel que décrit dans les études précédentes [GUE13 ; SEO14], nous avons retrouvé une forte corrélation entre la DMO et les variables mécaniques quantitatives telles que la charge et la contrainte à rupture. Un autre point intéressant, le BVF et Tb.Sp étaient également corrélés aux variables mécaniques alors que le Tb.Th était significativement corrélé à la contrainte à rupture seulement. La combinaison de la DMO et du BVF a montré une amélioration de la puissance statistique de la corrélation avec les variables mécaniques, suggérant ainsi que cette combinaison de la DMO et des paramètres de microarchitecture pourrait avoir un intérêt pour notre compréhension de la qualité osseuse et le diagnostic précoce de l'ostéoporose qui entraîne les fractures vertébrales. Alors que la DMO est largement considérée comme la mesure diagnostique standard de l'ostéoporose [MAR96], la sensibilité limitée de la DMO dans le diagnostic de l'ostéoporose a été

démontrée [FER05 ; JAG11]. Jager et al. ont rapporté une prévalence de 14% de fractures vertébrales dans une large cohorte de patients qui présentaient une DMO normale. La DMO peut prédire le risque de fracture dans une certaine mesure, cependant il a été suggéré que d'autres facteurs de qualité osseuse tels que la macroarchitecture, la microarchitecture, la minéralisation, la taille et qualité des cristaux, ainsi que le taux de renouvellement de l'os, peuvent être considérés comme des importants contributeurs [SEE06]. Parmi ces variables, la microarchitecture a été reconnue comme le contributeur le plus révélateur et a été intégrée dans la définition de l'ostéoporose [BRI07 ; YEN11].

Une étude conduite *ex vivo* sur des vertèbres lombaires a évalué la microarchitecture vertébrale avec le *high-resolution peripheral quantitative computed tomography* (HR-pQCT) et des compressions mécaniques. Ils ont montré que la DMO expliquait à elle seule plus de 44% de la variabilité dans le comportement mécanique des vertèbres, plus de 53% dans le BVF, et plus de 66% dans l'architecture trabéculaire [WEG10].

De manière générale, savoir si la microarchitecture de l'os a le potentiel de représenter la qualité osseuse, de façon complémentaire et indépendante des mesures de DMO, est devenu un sujet de recherche crucial.

Peu de publications ont décrit d'IRM à très haut champ de l'os trabéculaire [CHA11 ; KRU07 ; MAG10] et toutes ces études ont suggérés un fort potentiel de l'UHF pour améliorer l'imagerie de l'os trabéculaire *via* une augmentation de la résolution spatiale et une diminution du temps d'acquisition.

La microarchitecture de l'os vertébral n'ayant jamais été étudiée en UHF-MRI, nous avons voulu évaluer la faisabilité de ce mode d'imagerie sur des vertèbres *ex vivo*.

Le volume d'intérêt était le corps vertébral total excluant la corticale et l'arc postérieur, et un volume « croppé » au centre de la vertèbre (15x15x15 mm³). La méthodologie était en accord avec celle rapportée par Hulme et al. [HUL07] qui ont utilisés le μ CT et qui ont conclu que la résistance à la fracture vertébrale ne pouvait pas être expliquée à travers l'analyse d'une région spécifique. Dans notre étude, nous avons trouvé une concordance parfaite entre les mesures réalisées sur la vertèbre totale et le volume « croppé ».

En accord avec les études précédentes, nous avons rapporté une forte corrélation entre la DMO et les paramètres biomécaniques [GUE13]. La DMO était également très corrélée au BVF, comme dans l'étude de Field *et al* [FIE09] qui a étudié la microarchitecture de l'os trabéculaire des vertèbres thoraciques humaines en μ CT et avec un modèle des éléments finis. Ils ont trouvé une bonne corrélation entre le contenu minéral osseux (CMO) mesuré par DXA et le BV/TV (= BVF) ($r = 0.58$; $P < 0.01$). Toutefois, contrairement aux résultats de notre étude, aucune corrélation n'a été établie

entre le CMO et Tb.Th ou Tb.Sp. Cette différence peut être expliquée par le choix de la vertèbre thoracique Th9 qui est plus petite que les vertèbres lombaires que nous avons utilisées pour notre étude. De plus, seul le centre des vertèbres avec une région d'intérêt de 15x15x10 mm a été analysé, alors que nous avons étudié l'ensemble du corps vertébral. Enfin, cette divergence peut aussi être inhérente à la technique d'imagerie de l'os.

Dans notre étude, le BVF nous est apparu comme de meilleur paramètre de microarchitecture osseuse car il présentait des corrélations significatives avec la charge à rupture et la contrainte à rupture. Le BVF est lié à la porosité peut être considéré comme un substitut de densité osseuse volumétrique plutôt qu'une mesure de microarchitecture osseuse au sens strict du terme [FIE09]. Ces résultats sont supportés par les études précédentes sur la microarchitecture osseuse en IRM qui ont été menées sur le radius distal, la cheville, le fémur distal, et le poignet [MAJ99 ; LIN98 ; CHAN15]. En IRM 1.5T, Majumdar *et al* ont rapporté un BVF au niveau du radius distal plus bas chez les patients qui présentait des fractures par fragilité osseuse (moyenne du BVF = 0.23) par rapport au groupe contrôle (moyenne du BVF = 0.29), et Link *et al* ont montré des résultats similaires sur le calcaneus.

En IRM 7T, Chang *et al* ont trouvé que le BVF du fémur distal pouvait aider à détecter les femmes qui présentent des fractures par insuffisance osseuse alors qu'elles ont une DMO identique [CHAN15]. Ils ont montré que le BVF mesuré dans la métaphyse du fémur distal était de 0.31 dans le groupe contrôle alors qu'il était de 0.03 dans les cas présentant des fractures. Il n'y avait pas de différence dans l'épaisseur des travées entre les deux groupes. Enfin, en IRM 1.5T, Greenspan *et al* ont trouvé que le BVF mesuré au poignet était plus bas chez les hommes qui avaient une fracture vertébrale par rapport au groupe contrôle de sujets sains.

Dans notre étude, Tb.Sp était corrélé aux tests biomécaniques. Link *et al* ont aussi observé que le Tb.Sp mesuré sur les calcaneus à 1.5T permettait de discriminer les sujets ostéoporotiques sans fracture de hanche ostéoporotique, avec une moyenne du Tb.Sp de 1.38 mm, des sujets ostéoporotiques avec une fracture de hanche ostéoporotique, avec une moyenne du Tb.Sp de 1.85 mm.

Dans l'étude actuelle, de fortes corrélations entre le BVF et les autres variables de microarchitecture ont été retrouvées (tableau 4 ; figure 27), suggérant un chevauchement potentiel entre ces variables dans l'évaluation de la qualité osseuse.

Alors que les corrélations étaient meilleures pour les mesures faites dans le plan axial par rapport à celles faites dans le plan sagittal, nous ne pouvons pas fournir une explication très claire de ce résultat. Néanmoins, ce résultat nous incite à conseiller l'utilisation du plan axial pour l'évaluation de la microarchitecture de l'os vertébral en UHF-MRI. Les études IRM antérieures réalisées sur le fémur

distal [CHA11], le calcaneus et le radius distal [MAJ99] ont également pratiqué leurs mesures dans le plan axial.

Quelques points pourraient être soulevés quant à la méthodologie de notre travail. Nos résultats ont été obtenus sur un petit nombre de spécimens, bien que ce nombre soit similaire à ceux qui ont été retrouvés dans la littérature [GUE13 ; FIE09]. Les pièces ont été congelées avant les mesures, les tissus mous ont été enlevés, et les échantillons se sont potentiellement dégradés. Malgré ces biais potentiels, les valeurs de DMO et de charge à rupture que nous avons rapportées étaient similaires à celles retrouvées dans les études *ex vivo* [LIM02].

Nous reconnaissons que l'UHF MRI n'est pas très répandue en routine clinique et que la résolution obtenue reste inférieure à ce que nous pouvons obtenir avec le HR-QCT. Cependant, le HR-QCT ne peut pas être utilisé en routine clinique en raison d'un problème de brouillage d'image et une exposition trop importante aux rayons X.

Nous avons sélectionné les paramètres de microarchitecture osseuse les plus couramment utilisés tels que le BVF, Tb.Sp, Tb.Th, mais d'autres paramètres pourraient avoir un intérêt.

En conclusion, nous avons démontré dans cette étude que l'UHF MRI 7T peut être considérée comme une technique prometteuse pour des analyses futures de la microarchitecture osseuse *in vivo*. Les paramètres de microarchitectures issus de l'IRM étaient corrélés avec les mesures de DMO d'une part et la résistance osseuse d'autre part. Cette étude est, à notre connaissance, la première à avoir analysé les paramètres de microarchitecture de l'os vertébral en IRM à ultra haut champ 7 Tesla. Ces résultats obtenus *ex vivo* doivent maintenant être appliqués à un contexte clinique avec évaluation d'une sélection de patients qui présentent des niveaux de risque fracturaire différents et qui n'ont pas été détectés par la DXA.

3.5 Synthèse :

Points clefs

- ***Utilisation de l'IRM 7T très haute résolution***
- ***La microarchitecture vertébrale évaluée en IRM très haute résolution est significativement corrélée avec les paramètres biomécaniques***
- ***Les paramètres de microarchitecture issus de l'IRM sont corrélés avec les mesures de DMO***
- ***La combinaison de la DMO et des paramètres de microarchitecture trabéculaire osseuse mesurés en IRM très haute résolution apporte des informations supplémentaires sur le risque de fracture vertébrale.***

Comparaison de la BMA et de l'IRM 7 Tesla dans le diagnostic de l'ostéoporose

- La BMA est une technique de microradiographie en 2D avec une résolution de 50 μm qui permet de déterminer un indice de texture osseuse alors que la HR-IRM permet d'obtenir des images en 3D avec une résolution spatiale de 400 μm et de mesurer les paramètres de microarchitecture osseuse directement. Les résultats de nos études retrouvent une augmentation des informations sur le risque de fracture vertébrale avec les 2 méthodes d'imagerie. Cependant la technique de BMA chez les patients in vivo a rencontré des difficultés lors des mesures en raison de l'interposition des tissus mous. Ce problème de distraction des rayons X n'a pas été résolu et la BMA n'a pas été commercialisée à ce jour. L'HR-IRM semble être une technique très prometteuse sur les vertèbres ex-vivo mais reste pour l'instant peu répandue et essentiellement destinée à la recherche. Elle pourrait se développer pour le diagnostic clinique sur le rachis in-vivo dans un avenir proche ce qui explique que nos études à venir seront essentiellement centrées sur cette technique. Notre travail a permis de réaliser un travail précurseur sur le rachis ex-vivo qui va se poursuivre avec une étude clinique in-vivo, le dossier ayant été déposé pour accord du comité d'éthique.

Lors des deux chapitres précédents nous avons travaillé sur l'amélioration du diagnostic de l'ostéoporose. L'objectif est de diagnostiquer le plus tôt possible l'ostéoporose pour la traiter (et éventuellement évaluer l'efficacité du traitement) pour prévenir les fractures et en particulier vertébrales. Lorsque ces fractures surviennent, elles sont traitées médicalement la plupart du temps mais certaines fractures particulièrement douloureuses bénéficieront d'un traitement par vertébroplastie.

Dans l'étude suivante nous avons essayé de montrer l'efficacité d'un nouveau ciment biointégrable proposé par la société GRAFTYS pour améliorer nos techniques de vertébroplastie.

CHAPITRE 4. ETUDE D'UN CIMENT PHOSPHOCALCIQUE SUPPLÉMENTÉ EN BISPHTHONATES DANS LA PRÉVENTION DES FRACTURES VERTÉBRALES OSTÉOPOROTIQUES

4.1 Introduction

La fracture-compression vertébrale (FCV) est la fracture par fragilité osseuse la plus fréquente ; elle est le marqueur de l'ostéoporose. La FCV est associée à une diminution de la qualité de vie et augmente la mortalité chez les personnes âgées [LIP05].

La vertébroplastie par voie percutanée (VTP) est réalisée depuis une dizaine d'année pour traiter les FCV douloureuses. Chez les patients qui présentent une FCV ostéoporotique récente avec douleur persistante, la VTP est efficace et sûre. La diminution de la douleur est immédiate et durable et plus rapide qu'avec le traitement conservateur, avec un cout acceptable [PLO06]. Cependant, des études cliniques suggèrent que les patients qui bénéficient de vertébroplasties ont un risque de fracture-compression augmenté sur les vertèbres adjacentes ou non-adjacentes comparativement aux patients avec FCV qui ne bénéficient pas de ces procédures [MUD09].

Alors que la vertébroplastie au polyméthylmétacrylate (PMMA) est efficace pour soulager la douleur lors des FCV, il existe des inquiétudes à propos de ses potentiels effets adverses liés à l'utilisation de ciments acryliques. Ces inquiétudes incluent la possibilité d'une toxicité thermique sur les tissus avoisinants et une toxicité du monomère non réactif [BEL03]. Le risque de fracture adjacente liée à la haute solidité et la grande raideur du PMMA est également évoqué.

Des études biomécaniques se sont focalisées sur le rôle des fractures des plateaux vertébraux dans le risque ultérieur de fracture adjacente : la concentration des charges sur la portion antérieure de la vertèbre adjacente peut contribuer à augmenter le risque de fracture ultérieure après une fracture ostéoporotique [ZHA05 ; AQU11]. D'autres études biomécaniques suggèrent que la vertébroplastie réduit la concentration du stress dans l'annulus et l'arche neurale et donc permettrait une meilleure distribution des charges sur le disque intervertébral et sur le corps vertébral adjacent [BAR03 ; FAR05 ; LUO09].

Si de grandes quantités de ciment sont nécessaires pour restaurer la raideur de la vertèbre [BEL01], seulement de petites quantités de ciment (3.5cm³) sont nécessaires pour normaliser la distribution du stress entre la vertèbre fracturée et la vertèbre adjacente.

Pour Luo et al. [LUO09] au moins 7cm³ sont requis pour restaurer la raideur et la répartition des charges entre le corps vertébral et l'arche neurale. La répartition du ciment dans la vertèbre aurait aussi un rôle important : la diffusion du PMMA d'un plateau vertébral à un autre restaurerait les

propriétés biomécaniques des vertèbres présentant une fracture cunéiforme [STE07]. Le placement symétrique du matériel de remplissage osseux est recommandé [LIE01].

Quelques études montrent que les patients qui ont bénéficié d'une vertébroplastie ont un risque augmenté de nouvelle fracture vertébrale, spécialement dans les 3 mois qui suivent la procédure, par rapport aux patients présentant une fracture vertébrale non traités par vertébroplastie [MUD09 ; BER02]. Si la vertèbre est ostéoporotique et que la vertébroplastie au PMMA est localisée à la charnière dorso-lombaire ou au niveau lombaire, une vertébroplastie prophylactique permettrait de prévenir la fracture de la vertèbre adjacente [CHI09 ; FUR07]. Mais il serait préférable que l'injection d'un ciment utilisé en préventif soit réalisée avec un ciment biodégradable, non toxique, avec une température de consolidation basse et un profil biomécanique proche de celui de l'os humain.

Selon une étude réalisée sur des animaux, il n'existe pas de différence biomécanique en compression entre une vertèbre cimentée avec un ciment phosphocalcique et une vertèbre cimentée avec du ciment PMMA à 1 mois et 6 mois ; l'analyse histologique montre une résorption de la majorité du ciment avec un remplacement par de l'os lamellaire [TUR08].

Une autre étude réalisée sur des vertèbres isolées de sujets anatomiques, avec injection de ciment PMMA ou PCa, ne retrouvait pas de différence significative de la charge à rupture dans les 2 groupes [LIM02].

L'utilisation d'un ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates pourrait donc permettre de consolider la vertèbre dans les 24 à 48h après son injection puis de traiter l'ostéoporose localement grâce à l'absorption du ciment dans les travées osseuses et à l'action des bisphosphonates. D'après les tests du laboratoire GRAFTYS, le manque de résistance aux forces de cisaillement du ciment GRAFTYS® HBS en fait un ciment proposé plutôt en prévention des fractures osseuses.

Le but de ce travail était de montrer que l'injection d'un ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates permet d'éviter les ruptures des vertèbres adjacentes aux vertèbres déjà traitées par vertébroplastie avec ciment PMMA.

4.2 Matériel et Méthode

4.2.1 Les segments rachidiens

Les segments rachidiens T11-T12-L1 et L2-L3-L4 de 15 cadavres humains congelés ont été obtenus au laboratoire d'anatomie, dans les 10 jours suivant le décès. Le consentement des donneurs a été

obtenu avant le décès. Les tissus mous et les muscles ont été retirés. Seuls les disques intervertébraux et les ligaments intervertébraux ont été conservés. Les spécimens sont conservés à -20° et décongelés à température ambiante avant la réalisation de l'ensemble des manipulations. Il n'y a donc qu'un seul cycle de congélation/décongélation pour chaque segment. Les informations sur la cause de la mort et ou les antécédents médicaux ne sont pas disponibles.

4.2.2 Tomodensitométrie (scanner)

Une acquisition tomodensitométrique hélicoïdale avec reconstructions dans les 3 plans de l'espace est réalisée sur chaque segment rachidien (Fig. 29). Les paramètres d'acquisition sont : acquisition hélicoïdale, épaisseur de 0.625 mm ; intervalle 0.625; FOV: 25 cm; Matrice 512; Kv 120; mA 220.

Cette acquisition permet d'éliminer les pièces présentant des lésions sous-jacentes comme des métastases, antécédent de vertébroplastie ou de chirurgie du rachis, passées inaperçu lors de la dissection. Elle permet d'analyser de faire un bilan de la trame osseuse, de la qualité des disques intervertébraux et des remaniements arthrosiques.

Des mesures de la hauteur des vertèbres de chaque segment vertébral ont été réalisées sur les reconstructions sagittales. Elles servent de référence avant les tests de compression.

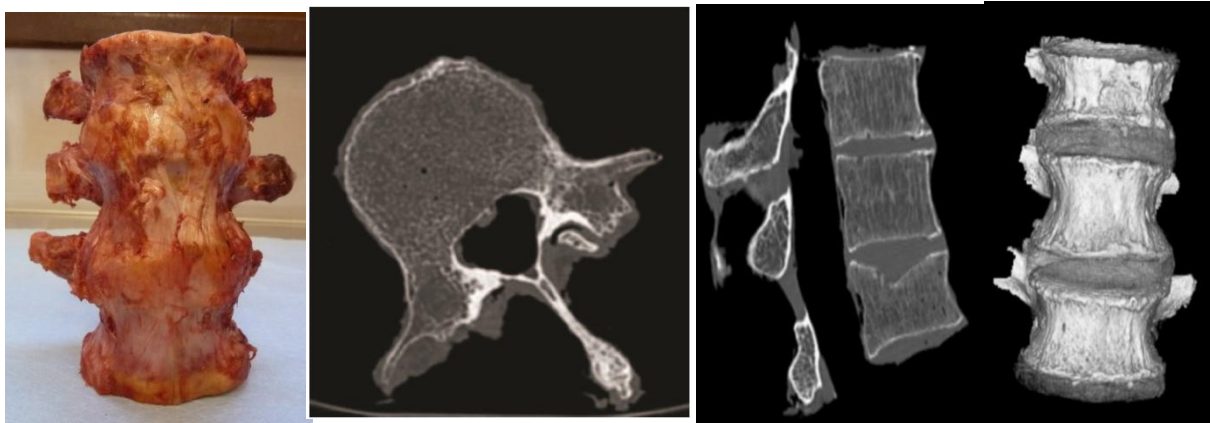


Figure 29 A : segment vertébral B: scanner plan axial C: scanner plan sagittal D: reconstruction 3D

4.2.3 L'ostéodensitométrie (dual-energy X-ray absorptiometry : DXA)

Les rachis sont positionnés de profil [BER02]. Les mesures de DMO ont été réalisées par un Scanner Prodigy (GE/Lunar; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). Chaque spécimen a été scanné 2 fois avec reposition pour évaluer la reproductibilité. La DMO est mesurée au milieu du corps vertébral

dans l'os spongieux. Les mesures ont été évaluées en utilisant le logiciel "Lunar Prodigy Advance" (GE Medical Systems).

4.2.4 Les vertébroplasties

Le PMMA est conservé au réfrigérateur à 4°.

Les vertèbres aux extrémités de chaque segment bénéficient d'une vertébroplastie avec du PMMA en suivant le protocole (Fig. 30) :

- sous repérage radioscopique
 - mise en place d'une aiguille 13 Gauges à travers un pédicule jusqu'au tiers antérieur du corps vertébral, à sa partie médiane.
 - à température ambiante (20°) mélange du ciment et remplissage d'une seringue de 10cc.
 - attente de 2 min pour obtenir une viscosité du ciment satisfaisante
 - injection de 4 à 6 ml de ciment dans la vertèbre
 - arrêt de l'injection en cas de fuites non maîtrisables
- La procédure est superposable à celle réalisée in vivo

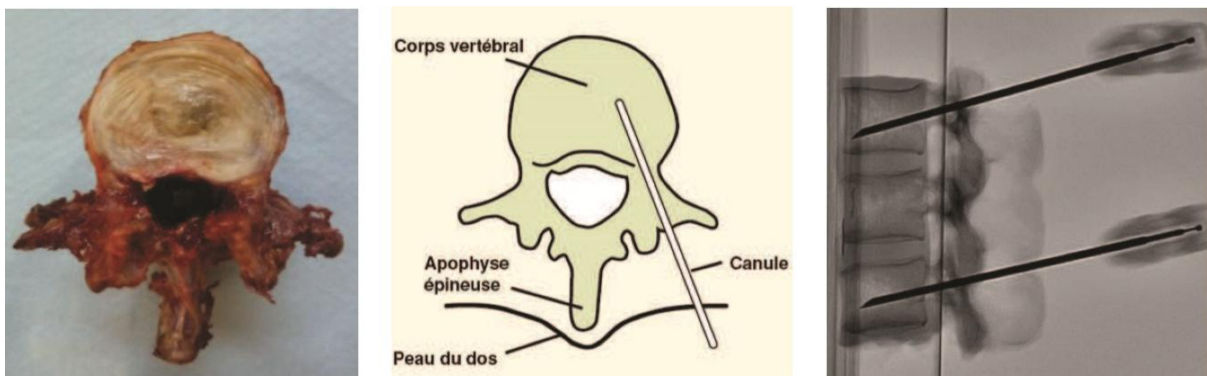


Figure 30 : A : vertèbre vue supérieure ; B : abord unipédiculaire ; C : contrôle radiographique

Puis les sujets anatomiques sont répartis en 2 groupes de façon randomisée :

- Groupe 1 : la vertèbre du milieu est laissée telle quelle
- Groupe 2 : la vertèbre du milieu bénéficie d'une vertébroplastie avec du ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates (ciment Graftys) selon les mêmes modalités techniques que les vertèbres précédentes (Fig. 31).

Les pièces sont laissées dans une pièce chauffée à 30° pendant 24h.

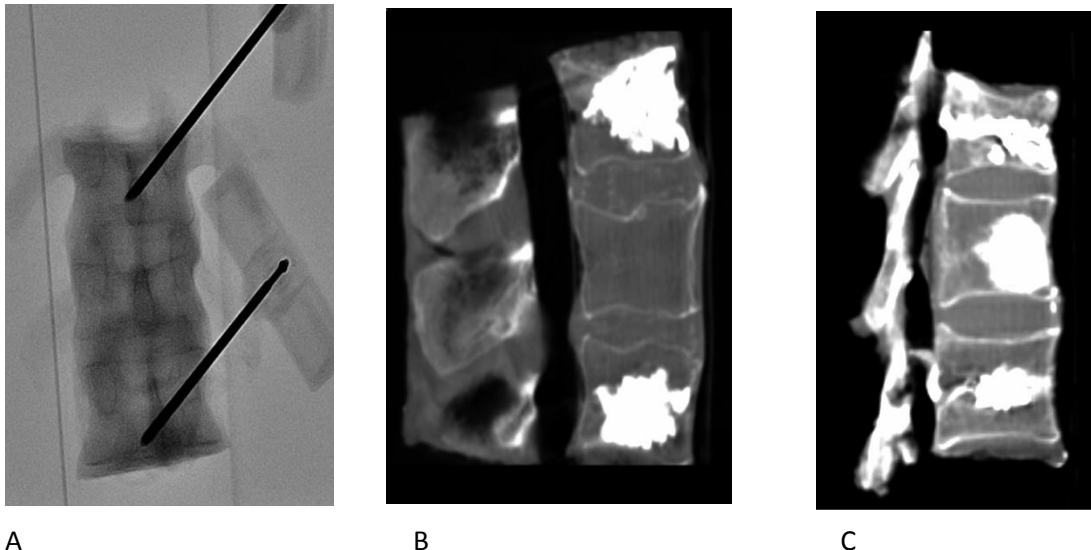


Figure 31 : A : position des trocars de vertébroplastie sous scopie ; B : groupe 1, ciment PMMA dans les vertèbres supérieure et inférieure du segment rachidien, la vertèbre du milieu n'est pas cimentée ; C : groupe 2, ciment PMMA dans les vertèbres supérieure et inférieure du segment rachidien, la vertèbre du milieu est cimentée avec du ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates.

4.2.5 Les tests mécaniques

Une empreinte du plateau inférieur de chaque segment est réalisée à l'aide d'une résine [FAR05 ; BER02]. Ces fixations permettent d'assurer une orientation parallèle des surfaces aux extrémités ainsi qu'une orientation perpendiculaire des segments rachidiens par rapport à la charge axiale. Chaque segment rachidien est chargé jusqu'à la fracture d'une des vertèbres dans une machine de test universel (Instron 5566, Instron, Canton, MA, USA).

Les spécimens sont compressés avec une vitesse de charge de 15mm/min jusqu'à l'obtention d'un pic de fracture [TUR08 ; LIM02]. Les courbes de charge/déplacement sont enregistrées pour chaque segment.

4.3 Résultats

Nous avons prélevé les vertèbres de 15 sujets anatomiques, 8 femmes et 7 hommes, âgés de 55 à 94 ans (moyenne de 81,6 ans).

Les 2 segments rachidiens T11-T12-L1 et L2-L3-L4 de chaque sujet ont pu être séparés.

L'ensemble des examens d'imagerie prévus pour chaque segment ont été réalisés.

Aucun des segments n'a été exclu de l'étude sur les données de l'imagerie.

Lors des tests mécaniques en compression 3 segments rachidiens (2 thoraciques et 1 lombaire) ont été exclu car ils ont glissé lors de l'essai par manque d'adhérence avec la résine, les segments n'étant pas suffisamment rectilignes.

Après randomisation, 7 sujets ont bénéficié d'une cimentoplastie avec le ciment GRAFTYS® HBS sur la vertèbre du milieu et 8 sujets n'ont pas eu de cimentoplastie de la vertèbre du milieu. Nous avons donc obtenu 14 segments avec ciment PCa et 16 segments sans ciment PCa. Parmi les segments exclus des tests biomécaniques nous avons 2 segments thoraciques avec PCa et un segment lombaire sans PCa.

Nomenclature :

- Sans ciment PCa 0 : groupe de patient n'ayant pas bénéficié d'une cimentoplastie pour la vertèbre du milieu
- Ciment PCa 1 : groupe de patient ayant bénéficié d'une cimentoplastie avec du ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates pour la vertèbre du milieu
- Numpat : numéro du patient
- Charge N : charge appliquée lors de test biomécaniques en Newton
- Dép : déplacement mesuré avant rupture

Répartition du sexe dans les deux groupes

Dans le groupe « ciment PCa 1 » il y a 4 femmes et 3 hommes.

Dans le groupe « sans ciment PCa 0 » il y a 4 femmes et 4 hommes.

Il y a plus d'hommes dans le groupe Cimenté, mais la différence n'est pas significative : $p=0.99$ (test exact de Fisher).

Description de l'âge dans les deux groupes

La moyenne de l'âge est de 88,43 ans dans le groupe « ciment PCa 1 » et de 75,75 ans dans le groupe « ciment PCa 0 »

Même si le groupe « ciment PCa 1 » semble être plus âgé, la différence n'est pas significative (test de Mann-Whitney, $p=0.08$), mais il est possible que l'on manque de puissance pour pouvoir rendre cette différence significative.

Description de la charge dans les deux groupes (tableau 6)

Nous avons fait une ANOVA pour déterminer si cette différence de charge entre les groupes était significative tout en prenant en compte le facteur numéro du patient (numpat), c'est à dire le fait que l'on ait 2 blocs de vertèbres par patient. Nous avons retrouvé une différence significative entre les 2 groupes ($p=0.003$) : le groupe avec ciment phosphocalcique « ciment PCa 1 » se fracturait avec

une force à rupture plus basse (Charge= 2180.83 N) que le groupe sans ciment phosphocalcique « ciment Pca 0 » (Charge = 3000.67 N).

Descriptives			
ciment Pca			Statistique
charge en Newton	0	Moyenne	3000,67
		Médiane	2800,00
		Ecart-type	1005,843
	1	Moyenne	2180,83
		Médiane	2040,00
		Ecart-type	807,234

Tableau 6 : charge à rupture des segments vertébraux en Newton dans les deux groupes

Description du déplacement entre les deux groupes

Le déplacement est de 6,080 mm en moyenne dans le groupe « ciment PCa 0 » et de 6,233 mm en moyenne dans le groupe « ciment PCa 1 » (Fig. 32).

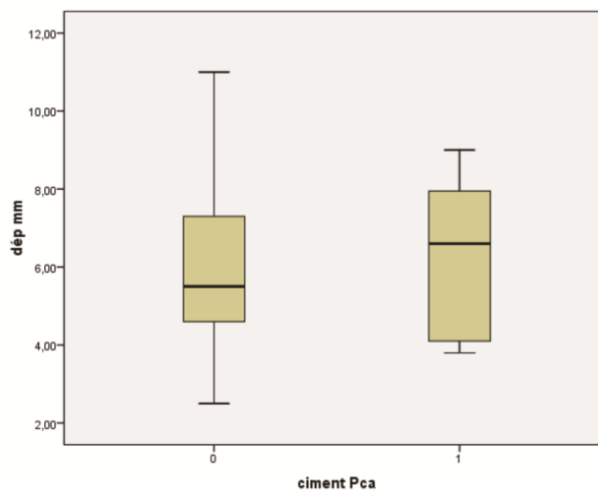


Figure 32 : boîte à moustaches du déplacement dans les 2 groupes

L'ANOVA de comparaison du déplacement entre les deux groupes ne montrait pas de différence significative ($p=0.962$).

Valeur de la DMO dans les 2 groupes

On ne retrouve pas de différence significative entre les groupes « ciment PCa 1 » et « ciment PCa 0 » pour la DMO ($p=0,14$) (Fig. 33).

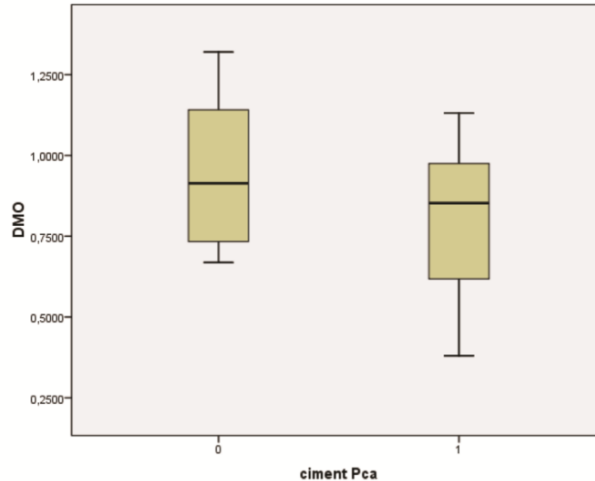


Figure 33 : boîte à moustaches décrivant la DMO dans les 2 groupes

Effet du ciment PCA ajusté sur la DMO

Une fois ajusté sur la DMO, le ciment PCA n'a plus d'effet significatif sur la charge ($p=0.169$).

De plus, si l'on scinde chaque groupe en « thoracique » et « lombaire », le ciment PCA ajusté sur la DMO n'a pas d'effet significatif sur la charge que ce soit en thoracique ou en lombaire.

4.3 Discussion

La vertébroplastie par injection de ciment PMMA est une technique validée dans le traitement des fractures-tassements vertébraux ostéoporotiques. Alors que le PMMA a une haute résistance mécanique, il permet une guérison rapide mais ne permet qu'un traitement à court terme. Un autre problème du PMMA est lié aux dommages des tissus mous avoisinant en raison de sa haute température de polymérisation ou par la nature toxique du monomère, et le manque de biocompatibilité à long terme. Les ciments phosphocalciques ont un temps d'action plus long et un effet thermique plus faibles. Ils sont aussi biodégradables tout en ayant une bonne résistance mécanique. Cependant leur résistance aux forces de cisaillement étant plus faible que le PMMA, le propos n'est pas de substituer le PMMA par du ciment PCa mais d'utiliser ce ciment PCa supplémenté en bisphosphonates en prévention d'une éventuelle fracture vertébrale dans les situations à risque, notamment lorsque la vertèbre est prise en tenaille entre 2 vertèbres fracturées et cimentées avec du PMMA.

Dans notre étude, le groupe « ciment PCa 1 » présente une rupture pour une charge plus basse que dans le groupe « ciment PCa 0 » ($p<0,05$). Si l'on s'en tient à ce résultat, le ciment Graftys PCa supplémenté en bisphosphonates n'a pas d'effet préventif dans les premières 24h sur le risque de fracture tassement vertébral chez un patient ayant bénéficié d'une vertébroplastie au PMMA sur les

étages sus et sous-jacents. Cependant ce résultat présente certaines limites liées au matériel et méthode :

- Il se peut que notre étude manque de puissance avec 30 segments comprimés dont 3 exclus. Mais ce nombre de segment reste élevé par rapport aux difficultés techniques rencontrées pour obtenir ces segments (disponibilité des sujets anatomiques et difficultés de prélèvement), et par rapport aux données de la littérature [STE07]. En effet nous avons obtenu 90 corps vertébraux, chez 15 sujets anatomiques différents, sélectionnés en fonction des données de la réalité, c'est-à-dire seulement les corps vertébraux qui se fracturent le plus fréquemment (charnière thoraco-lombaire), alors que dans la plupart des études les vertèbres sont isolées les unes des autres et sont prélevées chez 2 à 6 sujets anatomiques [LUO09 ; CHI09 ; TOH99].

Concernant le ciment PCa supplémenté en bisphosphonates, il s'agit d'un ciment dont l'effet doit être bénéfique à long terme puisqu'il doit d'abord s'intégrer à l'os puis le renforcer, ce qui peut nécessiter plusieurs mois. L'amélioration des propriétés mécaniques de ce ciment à court terme doit être discutée avec le laboratoire fournisseur du ciment (Graftys). Une étude *in vivo* sur l'animal analysant le ciment à court et à long terme pourrait être intéressante.

Au niveau des tests biomécaniques eux-mêmes il existe également des limites : les segments vertébraux ne sont pas tout à fait dans l'axe de compression lors des manipulations et par conséquent il se pourrait que lorsque la vertèbre est plus solide en raison de l'injection de ciment elle ait moins la possibilité de se déformer et elle casse avant. Ces types structures ne permettent pas la détermination des coefficients d'élasticité du matériau.

Bien que l'utilisation de spécimens anatomiques congelés nous ait permis de caractériser directement la résistance osseuse, nous reconnaissons que la nature même des pièces osseuses restreint l'application *in vivo* de nos résultats. Cependant la plupart des études biomécaniques sur le rachis sont réalisées *ex vivo* et nous retrouvons le même ordre de valeur de la force à rupture [AQU11 ; BEL01].

La qualité des disques intervertébraux qui jouent le rôle d'amortisseur et de stabilisateur du rachis a également son importance [ZHA05]. Nous n'avons pas intégré les données sur la qualité des disques dans notre étude mais les données sont disponibles grâce aux données de l'imagerie initiale, notamment du scanner, et pourront faire l'objet d'une analyse ultérieure.

Il n'existe pas de différence significative de la DMO dans les 2 groupes ($p > 0,05$). Cependant la charge à rupture est très liée à la DMO. Si on prend en compte la DMO, et que l'on veut expliquer la charge en fonction de la DMO, le ciment PCa GRAFTYS n'a plus d'effet sur la charge ($p > 0,05$). Il se peut que ce résultat soit également lié à un manque de puissance.

Notre étude ne permet donc pas de mettre en évidence l'effet préventif du ciment PCa supplémenté en bisphosphonates sur les vertèbres prises en tenaille entre 2 vertèbres cimentées au PMMA.

Suite à ce travail nous avons travaillé avec le laboratoire Graftys sur les Progrès à apporter sur le ciment phosphocalcique existant :

- Moduler la déformabilité (élasticité et plasticité) du ciment phosphocalcique
- Améliorer la résistance à la compression
- Augmenter la radio-opacité
- Obtenir une viscosité et injectabilité adaptées

4.5 Perspectives

4.5.1 Étude sur vertèbres sèches isolées

En vue d'améliorer les ciments phosphocalciques supplémentés en bisphosphonates, nous avons réalisé à l'hôpital Sainte Marguerite, sous fluoroscopie, des injections du ciment phosphocalcique associé avec 3 concentrations différentes du produit de contraste, dans des vertèbres humaines sèches (Fig. 34).

Miadros+Telebrix 70mgI/mL

Miadros+Telebrix 56mgI/mL

Miadros+Lipiodol 104mgI/mL

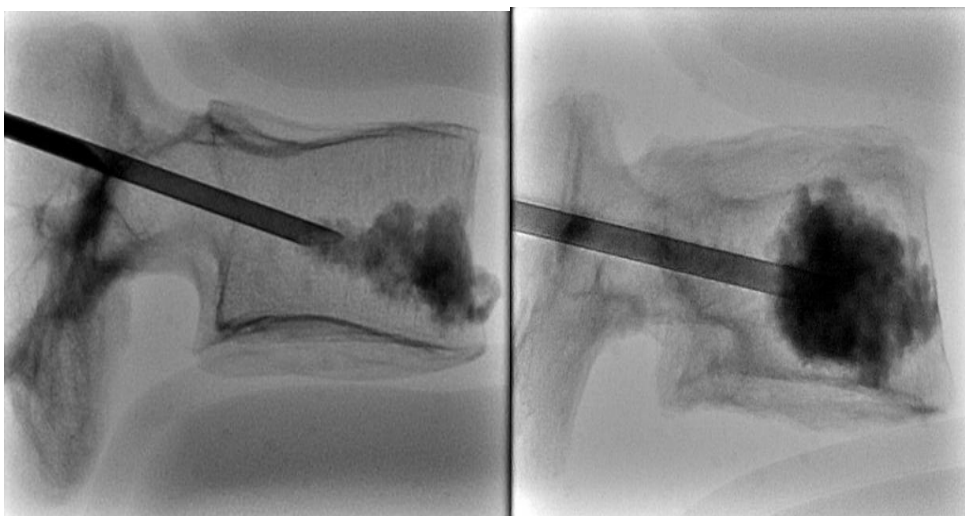


Figure 34 : injection de ciment PCa dans des vertèbres sèches avec des concentration de produit de contraste différentes sous scopie.

Nous avons pu définir une concentration optimale du produit de contraste nécessaire pour la bonne visualisation de l'injection et pour avoir une injectabilité satisfaisante.

Nous avons pu préciser des détails techniques : l'injecteur était agréable et aisé à utiliser mais le connecteur n'était pas satisfaisant.

Nous avons :

- Vérifié si la présence de formol favorise le délitement observé de nos formulations de ciment. Pour cela, nous observerons leur comportement lors de l'injection dans des vertèbres de cadavre fraîches.
- Réalisé un test randomisé en aveugle avec deux radiologues sur des vertèbres sèches avec un mannequin (simulation des parties molles) afin de déterminer précisément la quantité de radio-opacifiant nécessaire.
- Réalisé un test randomisé en aveugle avec trois radiologues sur des sujets anatomiques avec essais mécaniques.

4.5.2 Étude sur vertèbres fraîches avec simulation des tissus mous

Nous avons ensuite travaillé sur des Injection sous fluoroscopie des formulations différentes du ciment PCa dans des vertèbres fraîches avec simulation des tissus mou par un mannequin.

Un test randomisé en aveugle avec deux radiologues sur des vertèbres fraîches (humides) de sujet anatomique a été réalisé en simulant les parties molles afin de déterminer précisément la quantité de radio-opacifiant nécessaire.

- Les vertèbres ont été introduites dans un mannequin mousse recouvert de polyuréthane
 - Les injections ont été menées par deux opérateurs
 - Chaque opérateur a testé 4 formulations sur 4 vertèbres différentes soit 8 vertèbres en tout
 - Chaque opérateur devait attribuer une note de 1 à 4 pour la texture du ciment et une note pour son opacité 1 à 4 (4 étant la meilleure évaluation)
-
- Les résultats ont montré qu'une concentration en radio-opacifiant de **56mgI/mL** était nécessaire et suffisante pour avoir un bon contrôle de l'injection de ciment dans la vertèbre sous scopie. De plus l'injectabilité à cette concentration restait optimale.

Cette formulation du ciment phosphocalcique a donc été retenue pour la dernière étape de notre travail sur ce ciment.

4.4.3 Injection du ciment dans les vertèbres des sujets anatomiques sous fluoroscopie et tests mécaniques

Elle a eu pour but de confirmer la dose de radio-opacifiant à utiliser dans les ciments GRAFTYS par injections sous fluoroscopie dans des vertèbres de cadavres humains.

Les tests de caractérisation effectués au laboratoire et les précédentes séries d'injection sous fluoroscopie dans des vertèbres humaines sèches et humides effectués par 2 radiologues interventionnels expérimentés, nous ont amenés à choisir une dose de 56 mgI/mL. Ce ciment a en effet une texture épaisse limitant le risque de fuite hors des vertèbres, tout en restant injectable manuellement, la force nécessaire pour son injection étant plus faible que le standard PMMA habituellement utilisé en vertébroplastie. De même, il semble présenter une radio-opacité (RO) suffisante pour un suivi d'injection sûr et confortable pour l'opérateur.

Toutefois, la suffisance de la radio-opacité est à confirmer. En effet, d'une part, le fluoroscope utilisé lors de la précédente étude présentait une meilleure résolution que la plupart des appareils habituellement utilisés au bloc, la radio-opacité nécessaire pourrait donc avoir été sous-évaluée. D'autre part, bien que les vertèbres humides étaient insérées dans un mannequin pour simuler les tissus mous, ce modèle ne permet pas une simulation parfaite de tous les cas rencontrables au bloc lors d'une cimentoplastie, notamment suivant la corpulence des patients et la présence de fluides biologiques. Des tests sur cadavres humains sont donc pertinents pour tenter de confirmer la dose X mgI/mL.

Les tests sont effectués par 3 radiologues interventionnels expérimentés de l'équipe du Pr Champsaur au service d'anatomie de l'hôpital de la Timone à Marseille.

La réponse du ciment à 56mgI/mL a été d'abord vérifiée par injection dans la vertèbre L5 du patient sous fluoroscopie.

Le ciment à XmgI/mL a ensuite été injecté dans une vertèbre sur deux (vertèbres T9 à T12 et L1 à L4) dans 3 corps humains, soit 12 vertèbres injectées et 12 vertèbres non injectées pour comparaison ultérieure de leurs résistances mécaniques à t donné (72 à 96h après cimentoplastie).

Après chaque injection, l'opérateur donnait son ressenti sur les ciments injectés en terme de texture (fluidité), radio-opacité (suffisante ou non) et injectabilité (degré de difficulté à l'injection) par rapport au PMMA pour comparaison avec les études précédentes.

Une fois l'imagerie effectuée, les corps vertébraux ont été prélevés, les vertèbres ont été séparées, puis immergées en solution saline (NaCl 0,9%) à 37°C pour laisser le ciment prendre durant 72 à 96h . Elles sont ensuite été incluses en résine, puis compressées dans une seule direction de l'espace

(axe vertical) à la vitesse de 5mm/s jusqu'à rupture totale. Ces tests biomécaniques sont été effectués à l'ISM (Institut des Sciences du Mouvement, UMR 7287) au laboratoire d'Anatomie par l'équipe du Pr Chabrand. La force à rupture et la contrainte à rupture ont été notées pour chaque vertèbre.

3 vertèbres (une T12, une L1 et une L2) ont été exclues car elle ont glissé lors des tests de compression.

La force à rupture était en moyenne de 2475.45 N dans le groupe non injecté et de 2178.83 N dans le groupe injecté.

Nous n'avons donc pas pu montrer une augmentation de la résistance mécanique des vertèbres après injection de ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates dans les vertèbres de cadavre, dans les 3 jours suivant l'injection.

Points Clefs:

Sur segments vertébraux ex vivo, le ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonate Graftys n'a pas montré d'efficacité dans la prévention de la fracture vertébrale :

- ***de la vertèbre prise en tenaille entre 2 vertèbres cimentées par PMMA, dans les 72 premières heures***
- ***de la vertèbre isolée traitée par ce ciment par rapport à une vertèbre non traitée***

Nous avons permis d'améliorer:

- ***la radio-opacité du ciment Graftys pour une utilisation sur le rachis***
- ***son injectabilité pour éviter les fuites péri-rachidiennes***

CHAPITRE 5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La prévention de la fracture vertébrale ostéoporotique par son diagnostic précoce, et son traitement constituent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique chez les sujets âgés. L'ostéoporose est définie par une diminution de la masse osseuse et une altération de la structure osseuse. La mesure de la masse osseuse est actuellement réalisée en routine par l'ostéodensitométrie. En revanche, la structure osseuse vertébrale n'est pas évaluée : c'est pourquoi l'évaluation de l'architecture de l'os trabéculaire vertébral constitue un élément fondamental de recherche clinique. En effet une partie de la population ostéoporotique n'est pas détectée par l'ostéodensitométrie et l'étude de la microarchitecture osseuse pourrait permettre le diagnostic d'ostéoporose chez ces patients et donc de leur proposer un traitement médical précoce avant la survenue de fractures.

Si le diagnostic est essentiel pour prévenir et traiter les fractures, ces dernières restent fréquentes. La prise en charge des fractures vertébrales ostéoporotiques est le plus souvent médicale mais nécessite parfois une prise en charge interventionnelle par vertébroplastie. Cette technique est efficace et sûre. Le ciment actuel utilisé pour la vertébroplastie est le polyméthylméthacrylate. Ce ciment est connu pour stabiliser la vertèbre et diminuer la douleur mais il s'agit un ciment inerte qui présente une toxicité pour les tissus mous avoisinant en cas de fuite, notamment la moelle, et pourrait augmenter le risque de fracture des vertèbres adjacentes en raison de sa forte solidité. De nouveaux ciments biointégrables du type ciments phosphocalciques supplémentés en bisphosphonates pourraient avoir leur place à l'avenir dans le traitement des vertèbres : ils pourraient s'incorporer à la matrice osseuse et traiter l'ostéoporose localement.

Le premier objectif de notre travail de thèse était de trouver un outil diagnostique qui permettrait d'augmenter notre performance dans le diagnostic de l'ostéoporose par rapport à l'utilisation seule de la DXA qui est insuffisante pour cibler parfaitement la population à risque de fracture. Les deux études que nous avons menées sur cet objectif ont abouti aux résultats suivants :

- Concernant la microradiographie BMA : nous avons montré que les paramètres fractaux mesurés sur les vertèbres de sujets anatomiques étaient significativement corrélés avec la DMO et la résistance osseuse et que la combinaison des paramètres de texture de l'os trabéculaire des vertèbres à la DMO augmente la prédiction du risque de fracture vertébrale par rapport à la DMO seule
- Concernant l'IRM 7 Tesla : nous avons mis en évidence que la microarchitecture vertébrale évaluée en IRM très haute résolution était significativement corrélée avec les paramètres biomécaniques et avec les mesures de DMO et que la combinaison de la DMO et des

paramètres de microarchitecture trabéculaire osseuse mesurés en IRM très haute résolution apportait des informations supplémentaires sur le risque de fracture vertébrale.

Les résultats acquis lors de ce travail de thèse suggèrent que l'analyse texture microradiographique améliore la prédiction du risque de fracture vertébrale lorsqu'on la combine avec la DMO sur des échantillons ex-vivo.

De même l'étude de la microarchitecture vertébrale en IRM 7 Tesla améliore la prédiction du risque de fracture vertébrale lorsqu'on la combine avec la DMO. Ces données expérimentales nécessitent une confirmation par de plus amples études cliniques pour valider la place des mesures de microarchitecture vertébrale en IRM 7T dans la stratégie diagnostique de l'ostéoporose et dans le suivi des patients sous traitement anti-ostéoporotique. Un projet d'étude clinique est en cours de rédaction afin d'obtenir l'accord du comité d'éthique.

Si l'on essaie de comparer les deux méthodes, on remarque que la BMA est une technique de microradiographie en 2D avec une résolution de 50 μm qui va permettre de déterminer un indice de texture osseuse alors que la HR-IRM permet d'obtenir des images en 3D avec une résolution spatiale de 400 μm et de mesurer les paramètres de microarchitecture osseuse directement. Les résultats de nos études retrouvent une augmentation des informations sur le risque de fracture vertébrale avec les 2 méthodes d'imagerie. La BMA a été abandonnée par notre équipe dans l'étude du rachis car les mesures in vivo ne sont pas fiables en raison de l'interposition des tissus mous. L'IRM 7 Tesla reste pour l'instant un mode d'imagerie peu répandu et essentiellement destiné à la recherche mais pourrait se développer rapidement et être utilisé pour le diagnostic clinique dans un avenir proche. Ceci explique que nos études à venir s'intéresseront essentiellement à cette technique.

En effet parallèlement à ce travail centré uniquement sur les vertèbres, nous avons également voulu étudier la microarchitecture des fémurs en espérant retrouver des corrélations avec les résultats des vertèbres. Chez les 8 sujets anatomiques étudiés dans le chapitre 3 nous avons prélevé des 16 fémurs correspondants. 2 études sont actuellement en cours :

- 1) Évaluation de la microarchitecture osseuse trabéculaire de l'extrémité proximale du fémur en IRM 7 Tesla ex vivo avec confrontation biomécanique.

L'objectif de cette étude est de déterminer une corrélation entre les paramètres de la microarchitecture osseuse mesurés au niveau du col fémoral et du grand trochanter et la fracture fémorale réalisée par des tests de compression biomécaniques sur fémur ex-vivo.

2) Évaluation de la microarchitecture osseuse trabéculaire des condyles fémoraux ex vivo : étude en IRM 7 Tesla, microscanner et tests biomécaniques.

L'objectif principal de cette étude est de montrer que les mesures de microarchitecture osseuse trabéculaire réalisées au niveau des condyles fémoraux permettent de prédire le risque de fracture du fémur.

L'objectif secondaire est de montrer que les mesures de microarchitecture osseuse trabéculaire réalisées au niveau des condyles fémoraux permettent de prédire le risque de fracture vertébrale.

Pour ce faire nous avons voulu valider la technique de mesure en IRM 7 Tesla en montrant que les mesures de microarchitecture réalisées sur les condyles en IRM 7 tesla étaient corrélées à celles du microscanner ainsi qu'aux tests de compression biomécaniques.

Le deuxième objectif de notre thèse était d'évaluer un nouveau ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates pour le traitement des fractures vertébrales par insuffisance osseuse à l'aide de tests biomécaniques.

Les ciments actuels PMMA permettent une consolidation instantanée des fractures et une diminution rapide de la douleur mais constituent un corps étranger inerte pouvant déstabiliser la biomécanique du rachis et favoriser des fractures adjacentes.

Le ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates que nous souhaitons mettre au point conjointement avec la société Graftys permettra d'assurer ce premier rôle de stabilisation mais s'intégrera dans le temps à la matrice osseuse de la vertèbre fracturée. Nous avons également envisagé l'intérêt de l'injection de CPC supplémenté en bisphosphonates de façon préventive dans les vertèbres adjacentes à la fracture.

Dans l'étude que nous avons menée sur le CPC supplémenté en bisphosphonates, nous n'avons à ce jour, pas pu montrer un bénéfice dans la prévention de la fracture vertébrale dans les premières 72 heures après l'injection. Cependant les multiples études réalisées en collaboration avec la société Graftys qui en ont découlées, nous ont permis d'améliorer la qualité du ciment (radio-opacité, injectabilité). Le laboratoire Graftys et notre équipe de radiologie ont soumis un article détaillant les multiples étapes nécessaires au choix de la concentration optimale en produit de contraste présente dans le ciment, qui permet à la fois une bonne visualisation du ciment lors de l'injection et une fluidité du ciment acceptable en termes d'injectabilité et de risque de fuite.

Le ciment est toujours en phase pré-clinique et nécessite encore quelques améliorations : l'utilisation de ce ciment dans les vertébroplasties implique qu'il durcisse plus rapidement afin de consolider la

vertèbre dans les premières 72h. Lorsque ce résultat sera obtenu, nous avons prévu de démarrer une étude in vivo, chez l'animal (moutons ostéoporotiques), afin de déterminer son intégration aux travées vertébrales et son efficacité sur l'ostéoporose vertébrale à plus long terme.

Pour finir, nous insistons sur le fait que l'ostéoporose est un véritable enjeu de santé publique de par son impact sur la qualité de vie des patients et de par son coût pour la santé.

Le meilleur diagnostic des patients à risque réel et fort de fracture par le développement de nouveaux outils diagnostics capables d'étudier la microarchitecture est fondamental.

La meilleure prise en charge des fractures vertébrales des patients par l'utilisation d'un ciment s'intégrant à leur matrice osseuse et se résorbant est une évolution indispensable.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

[AQU11] Aquarius R, Homminga J, Verdonschot N, Tanck E. The fracture risk of adjacent vertebrae is increased by the changed loading direction after a wedge fracture. *Spine*. 2011 Mar 15; 36(6) : E408-412.

B

[BAQ08] Baque P, Manuel pratique d'anatomie, éd ellipse 2008 p50

[BAR03] Baroud G, Nemes J, Heini P, Steffen T. Load shift of the intervertebral disc after a vertebroplasty: a finite-element study. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2003 Aug;12(4):421–6.

[BAU09] Bauer JS, Link TM. Advances in osteoporosis imaging. *Eur J Radiol*. 2009 Sep; 71(3):440–9.

[BEL01] Belkoff SM, Mathis JM, Jasper LE, Deramond H. The biomechanics of vertebroplasty. The effect of cement volume on mechanical behavior. *Spine*. 2001 Jul 15; 26(14):1537–41.

[BEL03] Belkoff SM, Molloy S. Temperature measurement during polymerization of polymethylmethacrylate cement used for vertebroplasty. *Spine*. 2003 Jul 15;28(14):1555–9.

[BEN01] Benhamou CL, Poupon S, Lespessailles E, Loiseau S, Jennane R, Siroux V, et al. Fractal analysis of radiographic trabecular bone texture and bone mineral density: two complementary parameters related to osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2001 Apr; 16(4):697–704.

[BEN94] Benhamou CL, Lespessailles E, Jacquet G, Harba R, Jennane R, Loussot T, et al. Fractal organization of trabecular bone images on calcaneus radiographs. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1994 Dec; 9(12):1909–18.

[BER02] Berlemann U, Ferguson SJ, Nolte LP, Heini PF. Adjacent vertebral failure after vertebroplasty. A biomechanical investigation. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 Jul ;84(5) :748–52.

[BOU05] 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 Dec;90(12):6508–15.

[BOU12] Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B, Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 May; 23(5):1489–501.

[BRE09] Bréban S. Effets de l'activité physique de haut niveau sur la masse, l'architecture et le métabolisme osseux chez de jeunes adultes des deux sexes (16-30 ans). Etude longitudinale de 2 ans. Thèse de Doctorat, soutenue le 22 septembre 2009 à l'Université d'Orléans

[BRI07] Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007 May; 18(5):575–84.

C

[CHA11] Chang G, Wang L, Liang G, Babb JS, Saha PK, Regatte RR. Reproducibility of subregional trabecular bone micro-architectural measures derived from 7-Tesla magnetic resonance images. *Magma N Y N*. 2011 Jun; 24(3):121–5.

[CHA15] Chang G, Honig S, Liu Y, Chen C, Chu KK, Rajapakse CS, et al. 7 Tesla MRI of bone microarchitecture discriminates between women without and with fragility fractures who do not differ by bone mineral density. *J Bone Miner Metab*. 2015 May; 33(3):285–93.

[CHI09] Chiang C-K, Wang Y-H, Yang C-Y, Yang B-D, Wang J-L. Prophylactic vertebroplasty may reduce the risk of adjacent intact vertebra from fatigue injury: an ex vivo biomechanical study. *Spine*. 2009 Feb 15; 34(4) :356–64.

[COC02] L.R. Cochard, Atlas d'embryologie humaine de Netter. 2002 : Masson.

[CON93] Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993 Jun ;94(6) :646–50.

[CUI17] Cui L, Chen L, Xia W, Jiang Y, Cui L, Huang W, et al. Vertebral fracture in postmenopausal Chinese women: a population-based study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2017 May 30.

[CUM85] Cummings SR. Are patients with hip fractures more osteoporotic? Review of the evidence. *Am J Med*. 1985 Mar; 78(3):487–94.

D

[DOU10] Doube M, Kłosowski MM, Arganda-Carreras I, Cordelières FP, Dougherty RP, Jackson JS, et al. BoneJ: free and extensible bone image analysis in ImageJ. *Bone*. 2010 Dec; 47(6):1076–9.

[DUA01] Duan Y, Seeman E, Turner CH. The biomechanical basis of vertebral body fragility in men and women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2001 Dec; 16(12):2276–83.

[DUA06] Duan Y, Duboeuf F, Munoz F, Delmas PD, Seeman E. The fracture risk index and bone mineral density as predictors of vertebral structural failure. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006 Jan; 17(1):54–60.

E

[ERI98] Eriksson SA, Isberg BO, Lindgren JU. Prediction of vertebral strength by dual photon absorptiometry and quantitative computed tomography. *Calcif Tissue Int*. 1989 Apr ;44(4):243–50.

[FAR05] Farooq N, Park JC, Pollintine P, Annesley-Williams DJ, Dolan P. Can vertebroplasty restore normal load-bearing to fractured vertebrae? *Spine*. 2005 Aug 1; 30(15):1723–30.

F

[FEL898] Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1989 Feb; 4(1):3–11.

[FER05] Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R. Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Jul; 16(7):717–28.

[FIE09] Fields AJ, Eswaran SK, Jekir MG, Keaveny TM. Role of Trabecular Microarchitecture in Whole-Vertebral Body Biomechanical Behavior. *J Bone Miner Res*. 2009 Sep; 24(9):1523–30.

[FOL02] Hélène Follet Caractérisation Biomécanique et Modélisation 3D par Imagerie X et IRM haute résolution de l'os spongieux humain :  valuation du risque fracturaire, Thèse de doctorat soutenue le 18 décembre 2002 à Lyon.

G

[GAL87] Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. [Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty]. *Neurochirurgie*. 1987; 33(2):166–8.

[GIB05] Gibson LJ. Biomechanics of cellular solids. *J Biomech*. 2005 Mar; 38(3):377–99.

[GOH89] Goh JC, Ang EJ, Bose K. Effect of preservation medium on the mechanical properties of cat bones. *Acta Orthop Scand*. 1989 Aug; 60(4):465–7.

[GOM05] Gomberg BR, Saha PK, Wehrli FW. Method for cortical bone structural analysis from magnetic resonance images. *Acad Radiol*. 2005 Oct; 12(10):1320–32.

[GRE13] Greenspan SL, Wagner J, Nelson JB, Perera S, Britton C, Resnick NM. Vertebral Fractures and Trabecular Microstructure in Men with Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2013 Feb; 28(2):325–32.

[GUE13] Guenoun D, Le Corroller T, Acid S, Pithioux M, Pauly V, Arieu-Bonnet D, et al. Radiographical texture analysis improves the prediction of vertebral fracture: an ex vivo biomechanical study. *Spine*. 2013 Oct 1 ; 38(21):E1320-1326.

H

[HAL09] Halgrin J. Influence des paramètres architecturaux sur le comportement mécanique de l'os trabéculaire. Thèse de Doctorat, soutenue le 30 novembre 2009 à l'Université de Valenciennes et du Hainaut Cambrésis

[HAR15] Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015 Sep; 78:216–24.

[HUM07] Hulme PA, Boyd SK, Ferguson SJ. Regional variation in vertebral bone morphology and its contribution to vertebral fracture strength. *Bone*. 2007 Dec ;41(6):946–57.

J

[JAG11] Jager PL, Jonkman S, Koolhaas W, Stiekema A, Wolffenbuttel BHR, Slart RHJA. Combined vertebral fracture assessment and bone mineral density measurement: a new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011 Apr; 22(4):1059–68.

[JEN90] Jensen KS, Mosekilde L, Mosekilde L. A model of vertebral trabecular bone architecture and its mechanical properties. *Bone*. 1990 ; 11(6):417–23.

K

[KAM09] Kamina P, Anatomie clinique. Tome 1 : Anatomie générale, membres, 4e éd. Maloine 2009.

[KAN02] Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jun 1;359(9321):1929–36.

[KAN94] Kanis JA, Adami S. Bone loss in the elderly. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1994;4 Suppl 1:59–65.

[KAT02] Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis*. 2002 May;8(3):147–59.

[KAZ06] Kazakia GJ, Majumdar S. New imaging technologies in the diagnosis of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006 Jun;7(1–2):67–74.

[KEN16] Kendler DL, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Vertebral Fractures: Clinical Importance and Management. *Am J Med*. 2016 Feb;129(2): 221.e1-10.

[KOL12] Kolta S, Paratte S, Amphoux T, Persohn S, Campana S, Skalli W, et al. Bone texture analysis of human femurs using a new device (BMA™) improves failure load prediction. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 Apr;23(4):1311–6.

[KRU07] Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, Stahl R, Carvajal L, Xu D, et al. In vivo bone and cartilage MRI using fully-balanced steady-state free-precession at 7 tesla. *Magn Reson Med*. 2007 Dec;58(6):1294–8.

L

[LEC11] Le Corroller T, Halgrin J, Pithioux M, Guenoun D, Chabrand P, Champsaur P. Combination of texture analysis and bone mineral density improves the prediction of fracture load in human femurs. *Osteoporos Int*. 2011 Jul 8.

[LEC12a] Le Corroller T, Altérations de la structure osseuse de l'extrémité proximale du fémur analyse en imagerie médicale, étude biomécanique, et application à la prédiction du risque fracturaire. Thèse de doctorat, soutenue le 1^{er} février 2012 à Aix-Marseille Université

[LEC12b] Le Corroller T, Halgrin J, Pithioux M, Guenoun D, Chabrand P, Champsaur P. Combination of texture analysis and bone mineral density improves the prediction of fracture load in human femurs. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 Jan; 23(1):163–9.

[LES06] Lespessailles E, Chappard C, Bonnet N, Benhamou CL. Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2006 May ; 73(3):254–61.

[LES07] Lespessailles E, Gadois C, Lemineur G, Do-Huu JP, Benhamou L. Bone texture analysis on direct digital radiographic images: precision study and relationship with bone mineral density at the os calcis. *Calcif Tissue Int*. 2007 Feb;80(2):97–102.

[LES08] Lespessailles E, Gadois C, Kousignian I, Neveu JP, Fardellone P, Kolta S, et al. Clinical interest of bone texture analysis in osteoporosis: a case control multicenter study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008 Jul; 19(7):1019–28.

[LES96] Lespessailles E, Jacquet G, Harba R, Jennane R, Loussot T, Viala JF, et al. Anisotropy measurements obtained by fractal analysis of trabecular bone at the calcaneus and radius. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996 May;63(5):337–43.

[LES98a] Lespessailles E, Jullien A, Eynard E, Harba R, Jacquet G, Ildelfonse JP, et al. Biomechanical properties of human os calcanei: relationships with bone density and fractal evaluation of bone microarchitecture. *J Biomech*. 1998 Sep; 31(9):817–24.

[LES98b] Lespessailles E, Roux JP, Benhamou CL, Arlot ME, Eynard E, Harba R, et al. Fractal analysis of bone texture on os calcis radiographs compared with trabecular microarchitecture analyzed by histomorphometry. *Calcif Tissue Int*. 1998 Aug; 63(2):121–5.

[LIE01] Liebschner MA, Rosenberg WS, Keaveny TM. Effects of bone cement volume and distribution on vertebral stiffness after vertebroplasty. *Spine*. 2001 Jul 15 ; 26(14) :1547–54.

[LIM02] Lim T-H, Brebach GT, Renner SM, Kim W-J, Kim JG, Lee RE, et al. Biomechanical evaluation of an injectable calcium phosphate cement for vertebroplasty. *Spine*. 2002 Jun 15; 27(12):1297–302.

[LIN97] Link TM, Majumdar S, Konermann W, Meier N, Lin JC, Newitt D, et al. Texture analysis of direct magnification radiographs of vertebral specimens: correlation with bone mineral density and biomechanical properties. *Acad Radiol*. 1997 Mar; 4(3):167–76.

[LIN98] Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lu Y, et al. In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1998 Jul; 13(7):1175–82.

[LIP05] Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2005 May; 16(5):447–55.

[LUO09] Luo J, Daines L, Charalambous A, Adams MA, Annesley-Williams DJ, Dolan P. Vertebroplasty: only small cement volumes are required to normalize stress distributions on the vertebral bodies. *Spine.* 2009 Dec 15; 34(26):2865–73.

M

[MAG10] Magland JF, Rajapakse CS, Wright AC, Acciavatti R, Wehrli FW. 3D fast spin echo with out-of-slab cancellation: a technique for high-resolution structural imaging of trabecular bone at 7 Tesla. *Magn Reson Med.* 2010 Mar; 63(3):719–27.

[MAJ99] Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, et al. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1999; 10(3):231–9.

[MAR96] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996 May 18; 312(7041):1254–9.

[MAS17] Mashiba T, Saito M, Yamagami Y, Tanaka M, Iwata K, Yamamoto T. Effects of suppressed bone remodeling by minodronic acid and alendronate on bone mass, microdamage accumulation, collagen crosslinks and bone mechanical properties in the lumbar vertebra of ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone.* 2017 Apr; 97 :184–91.

[MOS00] L. Mosekilde, Age-related changes in bone mass, structure, and strength - effects of loading. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2000. 59(Suppl 1): p. I1-I9.

[MUD09] Mudano AS, Bian J, Cope JU, Curtis JR, Gross TP, Allison JJ, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty are associated with an increased risk of secondary vertebral compression fractures: a population-based cohort study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2009 May; 20(5):819–26.

N

[NAT04] Nather A, Thambyah A, Goh JCH. Biomechanical strength of deep-frozen versus lyophilized large cortical allografts. *Clin Biomech Bristol Avon.* 2004 Jun ;19(5):526–33.

[NET04] Netter F, *Atlas d'anatomie humaine*, éd. Elsevier Masson 2004

[NIH01] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001 Feb 14; 285(6):785–95.

P

[PEL84] Pelker RR, Friedlaender GE, Markham TC, Panjabi MM, Moen CJ. Effects of freezing and freeze-drying on the biomechanical properties of rat bone. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 1984; 1(4):405–11.

[PLO06] Ploeg WT, Veldhuizen AG, The B, Sietsma MS. Percutaneous vertebroplasty as a treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 2006 Dec;15(12):1749–58.

[POT00] Pothuaud L, Benhamou CL, Porion P, Lespessailles E, Harba R, Levitz P. Fractal dimension of trabecular bone projection texture is related to three-dimensional microarchitecture. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr; 15(4):691–9.

[POT08] Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone.* 2008 Apr; 42(4):775–87.

[POT98] Pothuaud L, Lespessailles E, Harba R, Jennane R, Royant V, Eynard E, et al. Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1998; 8(6):618–25.

R

[REC77] Reckling FW, Dillon WL. The bone-cement interface temperature during total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1977 Jan ; 59(1) :80–2.

S

[SAP08] Sapin E, personnalisation des propriétés mécaniques de l'os vertébral à l'aide d'imagerie a basse dose d'irradiation : prédiction du risque de fracture. Thèse de doctorat soutenue le 26 novembre 2008 à Paris.

[SCH04] Schuit SCE, van der Klift M, Weel AE a. M, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004 Jan; 34(1):195–202.

[SCH82] Schultz A, Andersson G, Ortengren R, Haderspeck K, Nachemson A. Loads on the lumbar spine. Validation of a biomechanical analysis by measurements of intradiscal pressures and myoelectric signals. *J Bone Joint Surg Am.* 1982 Jun; 64(5):713–20.

[SEE06] Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006 May 25;354(21):2250–61.

[SEO14] Seo SH, Lee J, Park IH. Efficacy of Dual Energy X-ray Absorptiometry for Evaluation of Biomechanical Properties: Bone Mineral Density and Actual Bone Strength. *J Bone Metab*. 2014 Aug; 21(3):205–12.

[SHA95] Shah KM, Goh JC, Karunanithy R, Low SL, Das De S, Bose K. Effect of decalcification on bone mineral content and bending strength of feline femur. *Calcif Tissue Int*. 1995 Jan;56(1):78–82.

[SHR86] Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979 Mar; 86(2):420–8.

[SOR07] 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 Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2007 Mar; 22(3):425–33.

[STE07] Steens J, Verdonshot N, Aalsma AMM, Hosman AJF. The influence of endplate-to-endplate cement augmentation on vertebral strength and stiffness in vertebroplasty. *Spine*. 2007 Jul 1; 32(15): E419-422.

T

[TOH99] Tohmeh AG, Mathis JM, Fenton DC, Levine AM, Belkoff SM. Biomechanical efficacy of unipedicular versus bipedicular vertebroplasty for the management of osteoporotic compression fractures. *Spine*. 1999 Sep; 24(17):1772–6.

[TUR08] Turner TM, Urban RM, Singh K, Hall DJ, Renner SM, Lim T-H, et al. Vertebroplasty comparing injectable calcium phosphate cement compared with polymethylmethacrylate in a unique canine vertebral body large defect model. *Spine J Off J North Am Spine Soc*. 2008 Jun; 8(3):482–7.

V

[VOK10] Vokes T, Lauderdale D, Ma S-L, Chinander M, Childs K, Giger M. Radiographic texture analysis of densitometric calcaneal images: relationship to clinical characteristics and to bone fragility. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010 Jan; 25(1):56–63.

W

[WEA66] Weaver JK. The microscopic hardness of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1966 Mar; 48(2):273–88.

[WEG10] Wegrzyn J, Roux J-P, Arlot ME, Boutroy S, Vilayphiou N, Guyen O, et al. Role of trabecular microarchitecture and its heterogeneity parameters in the mechanical behavior of ex vivo human L3 vertebrae. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010 Nov; 25(11):2324–31.

[WEH02] Wehrli FW, Saha PK, Gomberg BR, Song HK, Snyder PJ, Benito M, et al. Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Top Magn Reson Imaging TMRI*. 2002 Oct; 13(5):335–55.

[WIN10] Winzenrieth R, Dufour R, Pothuaud L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int*. 2010 Feb; 86(2):104–9.

Y

[YEN11] Yeni YN, Zinno MJ, Yerramshetty JS, Zael R, Fyhrie DP. Variability of trabecular microstructure is age-, gender-, race- and anatomic site-dependent and affects stiffness and stress distribution properties of human vertebral cancellous bone. *Bone*. 2011 Oct ; 49(4):886–94.

Z

[ZHA05] Zhao F, Pollintine P, Hole BD, Dolan P, Adams MA. Discogenic origins of spinal instability. *Spine*. 2005 Dec 1; 30(23):2621–30.

[ZHU86] Zhuang XH, Huang TS, Haralick RM. Two-view motion analysis: a unified algorithm. *J Opt Soc Am A*. 1986 Sep; 3(9):1492–500.
63.

ANNEXES

- 1- **Guenoun D**, Le Corroller T, Acid S, Pithioux M, Pauly V, Arieu-Bonnet D, et al. Radiographical texture analysis improves the prediction of vertebral fracture: an ex vivo biomechanical study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38:E1320-6. doi:10.1097/BRS.0b013e3182a28fa9

- 2- **Guenoun D**, Fouré A, Pithioux M, Guis S, Le Corroller T, Mattei JP, Pauly V, Guye M, Bernard M, Chabrand P, Champsaur P, Bendahan D. Correlative Analysis Of Vertebral Trabecular Bone Microarchitecture and Mechanical Properties: A Combined Ultra-High Field (7 Tesla) MRI and Biomechanical Investigation. *Spine* 2017. doi: 10.1097/BRS.0000000000002163

- 3- Le Ferrec M, Mellier C, Boukhechba F, Le Corroller T, **Guenoun D**, Fayon F, Montouillout V, Despas C, Walcarius A, Massiot D, Lefèvre FX, Robic C, Scimeca JC, Bouler JM, Bujoli B. Design and properties of a novel radiopaque injectable apatitic calcium phosphate cement, suitable for image-guided implantation. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*. 2017. doi: 10.1002/jbm.b.34059

Résumé

La prévention de la fracture vertébrale ostéoporotique par son diagnostic précoce, et son traitement constituent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique chez les sujets âgés. L'ostéoporose est définie par une diminution de la masse osseuse et une altération de la structure osseuse. La mesure de la masse osseuse est actuellement réalisée en routine par l'ostéodensitométrie. En revanche, la structure osseuse vertébrale n'est pas évaluée : c'est pourquoi l'évaluation de l'architecture de l'os trabéculaire vertébral constitue un élément fondamental de recherche clinique. Si le diagnostic est essentiel pour prévenir et traiter les fractures, ces dernières restent fréquentes. La prise en charge des fractures vertébrales ostéoporotiques est le plus souvent médicale mais nécessite parfois une prise en charge interventionnelle par vertébroplastie. Cette technique a démontré son efficacité. Le ciment actuel utilisé pour la vertébroplastie est le polyméthylméthacrylate. Ce ciment est efficace pour stabiliser la vertèbre et diminuer la douleur mais il s'agit d'un ciment inerte qui présente une toxicité pour les tissus mous avoisinants en cas de fuite, notamment la moelle, et qui pourrait augmenter le risque de fracture des vertèbres adjacentes en raison de sa forte rigidité. De nouveaux ciments bio-intégrables du type ciments phosphocalciques supplémentés en bisphosphonates pourraient avoir leur place à l'avenir dans le traitement des vertèbres : ils seraient capables de s'incorporer à la matrice osseuse et de traiter l'ostéoporose localement.

Notre travail de thèse s'est inscrit dans un projet pluridisciplinaire de recherche premièrement sur les altérations de la structure de l'os trabéculaire vertébral, reposant sur une analyse en imagerie médicale et une étude biomécanique de cette région anatomique fondamentale, et deuxièmement sur le développement d'un nouveau ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates proposé par la société GRAFTYS.

Nos résultats principaux ont été :

- D'avoir montré sur vertèbres ex vivo, une corrélation des paramètres issus de l'analyse de texture microradiographique avec les mesures de densité minérale osseuse et les propriétés mécaniques de l'os trabéculaire
- D'avoir démontré que la combinaison des paramètres de texture de l'os trabéculaire des vertèbres et de la densitométrie améliore la prédiction du risque de fracture vertébrale
- D'avoir mis en évidence que la microarchitecture vertébrale des sujets anatomiques évaluée en IRM à très haut champ était significativement corrélée avec les paramètres biomécaniques et avec les mesures de densitométrie
- D'avoir observé que la combinaison de la densitométrie et des paramètres de microarchitecture trabéculaire osseuse mesurés en IRM à très haut champ apportait des informations supplémentaires sur le risque de fracture vertébrale
- D'avoir montré que le nouveau ciment phosphocalcique supplémenté en bisphosphonates n'augmentait pas ex vivo la résistance mécanique des vertèbres après cimentoplastie

L'ensemble de ces résultats pourra nous permettre :

- D'améliorer la prédiction du risque de fracture vertébrale ostéoporotique
- D'optimiser les nouveaux ciments biointégrables

Une confirmation par des études cliniques devra être apportée pour préciser la place de l'IRM 7 Tesla dans le diagnostic et le suivi sous traitement des patients ostéoporotiques.

Abstract

Prevention of the osteoporotic vertebral fracture by its early diagnosis, and its treatment represent a major public health issue in elderly persons. Osteoporosis is defined by a low bone mass associated with microarchitecture deterioration. Currently bone mass is assessed by dual X-Ray absorptiometry. In contrast, bone architecture is not evaluated, which explains why vertebral trabecular bone microarchitecture assessment is an important research topic. Although diagnosis of vertebral fracture is essential for their prevention and treatment, vertebral fractures remain frequent. The management of these fractures is usually conservative, but sometimes percutaneous treatment by vertebroplasty is necessary. Vertebroplasty is known to be a safe and effective treatment. Currently the cement used in vertebroplasty is the polymethylmetacrylate. This cement stabilizes the vertebral fracture and decreases the pain, but it is a biologically inert cement, and there is a toxicity for nearby soft tissues in case of leakage, in particular the spinal cord, and possibly a risk of fracture of the adjacent vertebrae. In the future, new biointegrable calcium phosphate cement supplemented in bisphosphonate could be used in the vertebrae treatment: it would incorporate in the bone trabeculae and treat osteoporosis locally.

Our work was based on a multidisciplinary project which aimed firstly at evaluating trabecular vertebral bone microarchitecture using medical imaging and biomechanical testing in this crucial anatomical region, secondly at developing new calcium phosphate cement supplemented in bisphosphonate proposed by GRAFTYS society.

Our main results showed:

- a significant correlation of radiographic texture analysis parameters in ex vivo vertebrae with densitometric measures and with trabecular bone mechanical properties
- an improvement of vertebral failure load prediction using a combination of radiographic texture analysis and bone mineral density
- a significant correlation of ex vivo vertebral microarchitecture parameters assessed in ultra-high field 7 Tesla magnetic resonance imaging with densitometric measures and with trabecular bone mechanical properties
- an increase of the information on the risk of vertebral fracture using a combination of microarchitecture parameters measured in ultra-high field 7 Tesla MRI and bone mineral density
- a lack of improvement of bone strength ex vivo after vertebroplasty with a calcium phosphate cement supplemented in bisphosphonate

These results may lead to:

- improve the fracture risk prediction in osteoporotic vertebra
- improve the new biointegrable cements

These data should now be confirmed by further clinical studies to clarify the place of the 7 Tesla MRI in the diagnosis and treatment follow-up of osteoporotic patients.

