



HAL
open science

Évaluation non invasive de l'altération biomécanique de l'annulus fibrosus lombaire dans la scoliose idiopathique de l'adolescent

Raphaël Pietton

► **To cite this version:**

Raphaël Pietton. Évaluation non invasive de l'altération biomécanique de l'annulus fibrosus lombaire dans la scoliose idiopathique de l'adolescent. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01893358

HAL Id: dumas-01893358

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01893358v1>

Submitted on 11 Oct 2018

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 23

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation non invasive de l'altération biomécanique
de l'annulus fibrosus lombaire dans la scoliose
idiopathique de l'adolescent

Présentée et soutenue publiquement
le 9 mars 2018

Par

Raphaël PIETTON

Né le 27 octobre 1986 à Ris-Orangis (91)

Dirigée par M. Le Professeur Raphaël Vialle, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Hugues Pascal-Moussellard, PU-PH Président

M. Le Professeur Christian Garreau de Loubresse, PU-PH

M. Le Docteur Raphaël Bonacorsi, PH

M. Le Docteur Sébastien Moreau, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Je voudrais remercier le Professeur Vialle qui a dirigé cette thèse. J'ai pu découvrir à vos côtés un environnement humain et professionnel très riche. Vos idées, votre esprit d'innovation et votre expérience chirurgicale me permettent chaque jour de mesurer la chance que j'ai d'avoir pu intégrer votre équipe.

Je tiens à également à remercier chaleureusement le professeur Pascal-moussellard qui m'a fait l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Vous m'avez permis de découvrir un des grands services de chirurgie rachidienne et de traumatologie.

J'adresse également tous mes remerciements à tous les membres du Jury, pour m'avoir fait l'honneur d'avoir évalué cette thèse.

Au Professeur Garreau de Loubresse que j'ai eu la chance de côtoyer à l'hôpital Raymond Poincaré et Georges Pompidou. J'espère avoir appris un peu de votre rigueur scientifique et chirurgicale.

Au Dr Raphael Bonaccorsi, que j'ai eu la chance de côtoyer à la Pitié et qui m'a fait l'amitié de relire cette thèse.

Je souhaite adresser tous mes remerciements à tous les chefs cliniques qui m'ont appris au quotidien durant mon internat et plus particulièrement les docteurs Guillaume Lonjon, Sébastien Moreau et Benoit Combourieu. Les moments passés ensemble à Garches et à Pompidou resteront pour moi des moments très forts de mon internat au-delà de l'apprentissage de la chirurgie.

Je tiens à remercier particulièrement Tristan Langlais, que j'ai eu la chance de rencontrer pendant notre master de Biomécanique à l'ENSAM, pour l'aide précieuse qu'il m'a apporté dans la réalisation de ce travail.

Je souhaite également remercier tous les amis de la fac de Médecine et plus particulièrement Guillaume, Alexandre, Marine, Axelle et Mathias pour ces innombrables moments passés ensemble.

Je remercie Antoine Morvan qui a été d'abord une rencontre de mon internat puis est devenu un de mes plus proches amis.

Je remercie Vincent et Charles, les copains du lycée, amis indéfectibles !

Mes pensées à mon Père qui restera malgré tout toujours là.

Enfin je tiens à témoigner ici de tout mon amour à mes proches :

Ma mère qui m'a tant donné et pour qui j'éprouve tant de tendresse et de respect.

A mon frère jumeau, Romain et ma petite sœur Marine qui seront toujours là !

Je sais que nous formons un noyau dur que rien ne pourra briser !

A Jean-Paul, merci de ta générosité !

Enfin, à Ségolène, la femme de ma vie, je sais la chance que j'ai eu de te rencontrer. Notre bonheur d'être ensemble grandit chaque jour. Notre amour nous permet de tout affronter !

Introduction générale	4
I-Rappels anatomiques et définitions.....	6
1-1 Disque intervertébral	6
1-2 Scoliose idiopathique.....	8
Diagnostic clinique et radiologique d'une scoliose idiopathique.....	8
Stratégie thérapeutique dans la scoliose idiopathique de l'adolescent	10
1-3 Elastographie	11
Principes scientifiques.....	11
Applications cliniques.....	14
1-4 Imagerie par le système EOS	15
Principes scientifiques.....	15
Méthodes de reconstructions	16
II-Revue de la littérature	18
2-1 Méthodes d'analyse du disque intervertébral.....	18
2-2 Disque intervertébral et scoliose idiopathique de l'Adolescent.....	20
2-3 Analyse du disque intervertébral par élastographie	22
2-4 Disque intervertébral et chirurgie	24
2-5 Synthèse	26
III-Objectifs et questions scientifiques	27
IV-Analyse élastographique du disque intervertébral lombaire chez l'enfant et l'adolescent.....	28
4-1 Matériels et méthodes	28
Patients.....	28
Intervention chirurgicale	31
Méthodes d'acquisition et paramètres mesurés	31
Analyse statistique	35
4-2 Résultats	36
Analyse quantitative de la vitesse de cisaillement de l'annulus fibrosus	36
Analyse par groupe	38
Rigidité du disque intervertébral et paramètres anatomiques rachidiens	39
4-3 Discussion	41
Intérêt de l'élastographie échoguidée du disque intervertébral en pratique clinique	41
Disque intervertébral et scoliose	41
Elastographie de l'annulus fibrosus et paramètres rachidiens	42
Elastographie de l'annulus fibrosus et évolutivité de la scoliose	43
Disque intervertébral et arthrodèse	45
Limites de l'étude	46
V-Conclusion générale	48
Bibliographie	49
Annexes.....	52
Index des tableaux et figures.....	52
Lettre à destination des patients inclus	53
Formulaire de consentement	54

Introduction générale

La scoliose idiopathique est une déformation rachidienne tridimensionnelle, d'étiologie inconnue, définie dans le plan coronal par un angle de Cobb d'au moins 10° et par une rotation axiale [1]. Son étiopathogénie et son potentiel évolutif sont multifactoriels [2] [3]. Sa prévalence varie de 1 à 3 % [4] et sa prise en charge représente un coût de santé publique important. L'enjeu économique et sociétal est de mieux connaître l'évolutivité de cette pathologie afin de proposer des traitements adaptés.

Dans les dix dernières années, le développement du système EOS™ [5] a permis l'analyse de la déformation du rachis dans les 3 plans et plus précisément dans le plan axial [6]. Ces nouvelles modalités d'analyse tri-dimensionnelle de la déformation rachidienne ont permis de mieux comprendre certains facteurs en cause dans l'évolutivité d'une scoliose [7] et récemment de quantifier par un indice de sévérité (S-index) le caractère évolutif ou non d'une scoliose idiopathique.

Cependant, la plupart des travaux de recherche se sont concentrés sur les structures osseuses. Or les dernières études ont montré que la déformation notamment dans le plan axial (torsion) était plus importante dans le disque intervertébral (D.I.V) [8] que dans les corps vertébraux eux-mêmes.

Des études réalisées par le biais de simulations numériques ont permis de mettre en évidence une corrélation entre une scoliose évolutive et une modification de la rigidité du disque intervertébral [9]. Il devient donc nécessaire de pouvoir caractériser in-vivo les caractéristiques biomécaniques du disque intervertébral chez les patients scoliotiques.

Notre travail a porté sur la caractérisation du disque par élastographie Shearwave™. C'est une technique d'imagerie non invasive, ultrasonore et bidimensionnelle permettant une analyse quantitative (cartographie du module de Young) en temps réel du D.I.V par l'étude des vitesses de propagation des ondes de cisaillement [10].

Cette technique a été décrite pour la première fois en 1991 [11] afin d'étudier les propriétés élastiques des tissus biologiques. Depuis quelques années, l'élastographie

est utilisée en pratique clinique pour évaluer les lésions sénologiques [12] , hépatiques [13] , prostatiques [14] et musculaires [15].

Un tel moyen non invasif et accessible d'évaluation du disque intervertébral pourrait permettre de mieux comprendre l'origine et le potentiel évolutif d'une déformation scoliothique ainsi que de définir les stratégies thérapeutiques qui en découlent (traitement orthopédique par corset ou traitement chirurgical). Lors de la réalisation d'un planning chirurgical, l'accès à certaines caractéristiques biomécaniques du D.I.V pourraient également permettre de mieux définir les niveaux d'instrumentation.

L'objectif principal de notre travail est de caractériser une éventuelle modification des caractéristiques biomécaniques du D.I.V par analyse élastographique chez des patients scoliothiques avant et après une chirurgie de correction rachidienne et de comparer nos résultats à une cohorte d'enfants asymptomatiques.

I-Rappels anatomiques et définitions

1-1 Disque intervertébral

L'articulation entre deux corps vertébraux adjacents est une amphiarthrose. Elle est constituée par les deux plateaux de vertèbres adjacents réunis entre eux par le disque intervertébral. Celui-ci est formé de deux parties distinctes, une partie centrale, le nucleus pulposus et une partie périphérique, l'annulus fibrosus (figure 1).

Le nucleus supporte 75 % de la charge et l'annulus 25%. Cependant le nucleus pulposus agit comme répartiteur de pressions dans le sens horizontal sur l'annulus fibrosus.

Le nucleus pulposus est une substance gélatineuse contenant 88 % d'eau et chimiquement formée d'une substance fondamentale à base de mucopolysaccharides. Il n'existe ni vaisseaux ni nerfs à l'intérieur du nucleus pulposus. L'absence de vaisseaux exclut toute possibilité de cicatrisation spontanée.

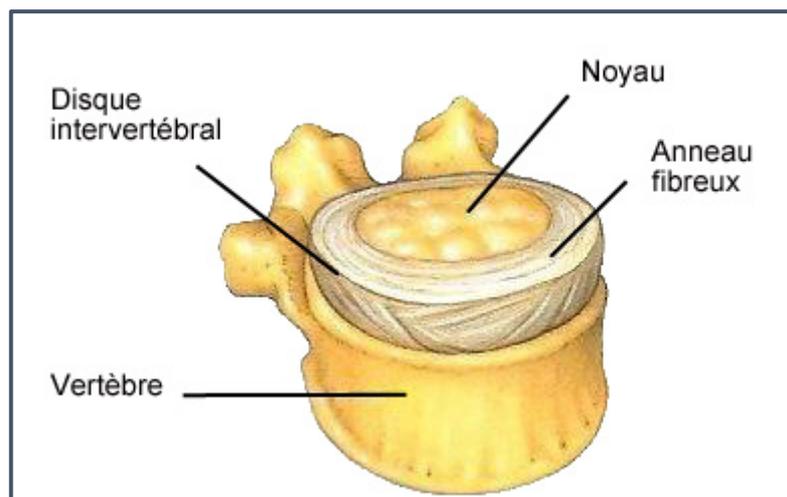


Figure 1 : Disque intervertébral lombaire

L'annulus fibrosus est constituée d'une succession de couches fibreuses concentriques, dont l'obliquité est croisée lorsqu'on passe d'une couche à la suivante. Il est constitué de 7 à 15 lamelles intriquées dont la disposition rappelle la constitution des écailles d'un bulbe d'oignon. Chaque lamelle est formée de faisceaux de fibres parallèles de collagène de type I tendues obliquement entre deux corps vertébraux. L'épaisseur du disque n'est pas là même à tous les étages rachidiens. C'est au niveau du rachis lombaire que le disque est plus épais puisqu'il mesure 9 mm de hauteur. La

notion de proportion du disque par rapport à la hauteur du corps vertébral est primordiale puisqu'elle rend compte de la mobilité du secteur rachidien. Ainsi le rachis cervical, segment le plus mobile, possède un indice disco-corporéal de $2/5$ tandis que celui du rachis lombaire, moins mobile, n'est que $1/3$.

Sur des coupes sagittales des différents segments du rachis ; il apparaît que le nucleus pulposus n'est pas situé exactement au centre du disque. Pour le rachis lombaire, le nucleus pulposus est situé plus près du bord postérieur ($2/10^{\text{ième}}$) que du bord antérieur ($4/10^{\text{ième}}$) mais il occupe à lui seul $4/10^{\text{ième}}$ c'est-à-dire une surface plus grande qui correspond à des efforts axiaux plus importants. Comme au rachis cervical, sa situation correspond à celle de l'axe de la mobilité.

Le disque intervertébral permet à la fois de résister à la pesanteur et à des contraintes mécaniques externes complexes mais également d'assurer une mobilité multidirectionnelle à la colonne lombaire. Ce fibrocartilage à la forme d'une lentille biconvexe.

Enfin l'annulus a une origine embryologique mésodermique tandis que le nucleus pulposus provient de la notochorde. Toutefois, il n'y a pas de limite nette entre nucleus et annulus.

1-2 Scoliose idiopathique

Diagnostic clinique et radiologique d'une scoliose idiopathique

La scoliose structurale se définit comme une déformation tridimensionnelle du rachis à la fois frontale, sagittale et axiale. Cela comprend donc, outre la déviation dans le plan frontal, une rotation vertébrale ainsi qu'une modification des courbures sagittales. Cette déformation intervient sur un secteur plus ou moins étendu de la colonne vertébrale. Les étiologies sont multiples, neurologiques, malformatives, congénitales ou idiopathiques. Le diagnostic de scoliose idiopathique est posé lorsqu'aucune cause secondaire n'a pu être établie. Sa prévalence est de 1 à 3 % dans la population générale et représente 85% de l'ensemble des scoliose.

Le diagnostic radiologique et le suivi des scoliose se fait de manière classique par la mesure de l'angle de Cobb [16] sur une radiographie de face . Celui-ci est défini comme l'angle formé par l'intersection entre la droite tangentielle au plateau supérieur de la vertèbre limite supérieure et la droite tangentielle au plateau inférieur de la vertèbre limite inférieure. Les vertèbres limites sont définies comme les vertèbres à l'angulation frontale la plus marquée aux deux extrémités de la courbure.

La classification des scoliose fait appel aujourd'hui à la classification de Lenke [17]. Celle-ci classe les scoliose en fonction de l'apex de la courbure (thoracique, thoracolombaire, lombaire, double, ...) et en prend en compte également la déviation dans le plan frontal et sagittal.

Enfin on distingue les scoliose à début infantiles (avant quatre ans) ou juvéniles (entre quatre et dix ans) des scoliose idiopathiques de l'adolescent évolutives au moment de la puberté [18].

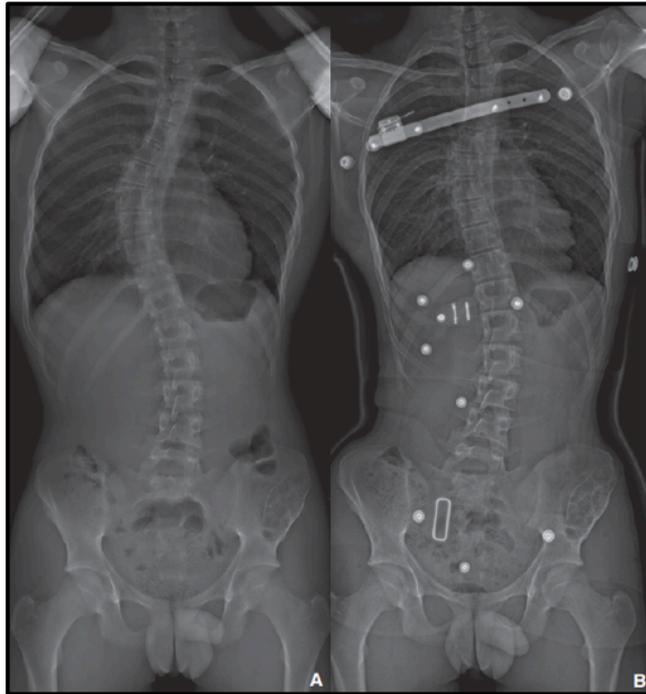


Figure 2: Exemple de correction obtenue après mise en place d'un corset d'hypercorrection nocturne type CAEN pour une scoliose combinée à prédominance thoracique droite

Stratégie thérapeutique dans la scoliose idiopathique de l'adolescent

Le traitement d'une scoliose idiopathique repose avant tout sur la prescription d'un traitement orthopédique par corset, l'arthrodèse restant réservé aux échecs du traitement orthopédique ou aux scolioses diagnostiquées tardivement et déjà évoluées [19].

La décision de débiter un traitement orthopédique repose sur la mise en évidence de l'évolutivité de la scoliose. Celle-ci est défini classiquement par une majoration de l'angle de Cobb de plus de 5° entre deux contrôles successifs. Cependant l'instauration du traitement ne doit pas reposer sur la seule mesure de l'angle de Cobb mais doit prendre en compte le stade de maturation osseuse et certains facteurs de mauvais pronostiques (déséquilibre frontal, hypocyphose thoracique, rotation vertébrale importante...). Il n'existe pas de consensus clair sur les indications des différents corsets. Cependant de plus en plus d'équipes abandonnent le port de plâtre et s'orientent vers le port d'un corset orthopédique à temps complet ou à temps partiel (figure 2).

Malgré un traitement orthopédique bien conduit ou en cas de difficultés d'observance, certaines scolioses évolutives continuent de s'aggraver. Un traitement chirurgical est alors proposé au-delà d'un seuil angulaire pondéré par d'autres éléments comme l'équilibre sagittal du patient mais également le préjudice cosmétique. La plupart des équipes propose alors une correction et fusion vertébrale (arthrodèse) instrumentée par voie postérieure au moyen de vis pédiculaires et de crochets.

1-3 Elastographie

Principes scientifiques

L'échographie-Doppler constitue aujourd'hui une méthode d'imagerie médicale très largement utilisée, avec de nombreuses applications cliniques reconnues. Utilisée en pratique courante depuis plus de quarante ans, elle est très prisée pour sa facilité d'utilisation, sa réalisation en temps réel, la richesse des informations fournies, sa portabilité et son faible coût. Basée sur la physique des ondes mécaniques et plus particulièrement des ondes de compression, elle permet d'obtenir une image de type morphologique des organes mais n'apporte malheureusement pas d'informations quantitatives sur les propriétés mécaniques des tissus, le contraste de module de compression étant faible entre les différents tissus biologiques [20].

L'élastographie, développée depuis une vingtaine d'années dans les laboratoires de recherche, permet de donner accès à l'information de dureté, contraste bien plus intéressant cliniquement, soit par l'étude de la déformation du tissu soumis à une contrainte, soit par la mesure des ondes de cisaillement, sensibles à la dureté.

D'un point de vue physique, l'élastographie vise à imager quantitativement le module de Young E , paramètre physique de la dureté. Cela comporte deux avantages importants : le module de Young a une dynamique importante entre les différents tissus biologiques, ce qui le rend idéal pour la caractérisation des différents tissus ; le module de Young correspond à la mesure quantitative du geste clinique de palpation du médecin. Cette correspondance simple et intuitive de ce paramètre permet d'envisager de nombreuses applications basées sur la corrélation entre l'imagerie et la palpation clinique.

Déduire des informations sur l'élasticité d'un tissu après l'application d'une contrainte fait appel à la loi de Hooke.

$$\sigma = E \varepsilon$$

σ est la contrainte ; E le module de Young et ε la déformation.

Cependant, le geste clinique de palpation nécessite un contact physique direct et il ne peut donc concerner que les organes superficiels. En revanche, les techniques d'élastographie permettent également cette mesure pour des organes profonds.

Le concept de l'élastographie repose toujours sur la même base : accéder au module de Young E. Pour se faire, il faut observer les mouvements des tissus étudiés suite à l'application d'une force extérieure qui va le perturber.

Les techniques d'élastographie se sont progressivement perfectionnées. La première méthode mise au point est l'élastographie en régime quasi-statique [11]. Cette technique reposant sur le principe de l'étude des déformations d'un milieu après application d'une contrainte en compression. Les limites principales de cette technique reposent sur le contrôle de la contrainte appliquée sur le tissu étudié qui demeure opérateur-dépendante, ainsi que l'absence de quantification précise. De plus, l'utilisation d'une contrainte appliquée par l'opérateur limite la technique aux organes superficiels, principalement le sein [21] [22] ou la thyroïde.

L'élastographie impulsionnelle [23] constitue l'évolution de cette technique et repose sur l'implantation d'un palpeur acoustique. Elle consiste à donner une impulsion sur le milieu et à enregistrer l'onde de cisaillement qui se propage dans le milieu sous l'effet du choc à l'aide d'un transducteur ultrasonore [24]. La technique de Supersonic Shear Imaging est l'aboutissement de ces recherches en élastographie impulsionnelle. En 2004, deux idées fondamentales sont développées pour surmonter les limites de la technique d'élastographie impulsionnelle 2D : ce sont la pression de radiation ultrasonore et l'imagerie ultrarapide ultrasonore [25]. Ces deux concepts décrits ci-dessous sont au cœur de la technique du Supersonic Shear Imaging :

- Un cône de Mach : illumination d'une large partie du milieu en une seule fois. Les ultrasons sont focalisés successivement à différentes profondeurs. Les différentes ondes sphériques générées par chaque focalisation interfèrent alors à la façon d'un cône de Mach] dans lequel la source se propage plus vite que l'onde de cisaillement générée et crée un front d'onde plan dans le plan d'imagerie (cylindrique en trois dimensions). L'utilisation des interférences constructives permet d'augmenter l'amplitude de l'onde et ainsi le signal sur bruit du champ de déplacement. L'onde plane dans le plan d'imagerie permet aussi de simplifier les hypothèses de propagation, ce qui est intéressant pour le problème inverse. Finalement, un seul cône de mach permet d'illuminer avec une onde plane de cisaillement presque tout le milieu.

- L'imagerie ultrarapide : acquisition complète en une seule fois. L'imagerie ultrarapide permet de sonder tout le plan d'imagerie avec une très bonne résolution temporelle en une seule acquisition typiquement à 5000 images par seconde, voire à 30 000 images par seconde dans le cas d'organes tels que les artères périphériques ou l'œil. Il n'y a donc pas besoin de répéter l'acquisition plusieurs fois par stroboscopie pour acquérir l'ensemble du champ de vitesse. Cela permet non seulement de faire des images en temps réel, ce qui facilite l'examen mais également de moyennner les images très rapidement acquises pour en augmenter la qualité.

Ainsi, la technique Supersonic Shear Imaging reprend l'élastographie impulsionnelle 2D mais substitue la pression de radiation au vibreur. L'ensemble excitation-imagerie est alors intégré dans un seul composant : la barrette échographique. Amplifié par le cône de Mach, l'onde de cisaillement générée possède une amplitude d'une dizaine de microns. Celle-ci est détectable avec un bon signal sur bruit par corrélations axiales et imagerie ultrarapide. Grâce à cette dernière, l'acquisition du champ de cisaillement peut être réalisée en une seule fois en moins de 30 ms. La technique est donc très peu sensible aux mouvements du patient et peut être affichée en temps réel, comme pour l'image échographique conventionnelle. Les cartes de module de Young sont ensuite reconstruites par calcul du temps de vol de l'onde de cisaillement entre deux points de l'image.

Applications cliniques

Les applications phares où la palpation et l'analyse clinique de la rigidité du tissu revêtent un intérêt particulier sont par exemple le diagnostic du cancer du sein [22] ou l'évaluation de la fibrose hépatique [26].

L'élastographie impulsionnelle, méthode non invasive, est devenue une technique de référence dans l'évaluation des hépatopathies chroniques et permet dans plus de 50% des cas de ne plus réaliser de biopsies à visée diagnostique.

Cette technique a été implémentée sur une plateforme d'imagerie échographique, l'AixPlover (Supersonic Imagine, Aix en Provence, France) et son intérêt clinique ainsi que sa reproductibilité et sa répétabilité ont été démontrés sur plusieurs organes du corps, en particulier le sein (Figure3). En particulier une étude internationale sur 939 patientes atteintes d'un cancer du sein a montré l'augmentation importante de la spécificité du diagnostic BIRADS (+17,4%) par l'ajout de la mesure d'élasticité [27].



Figure 3: Appareil Elastographie échoguidée AixPlover (Supersonic Imagine)

1-4 Imagerie par le système EOS

Principes scientifiques

La nécessité d'un suivi radiologique prolongé pendant la durée de la croissance et la répétition d'examens d'imagerie ont rapidement posés le problème de l'exposition aux radiations chez les enfants et adolescents porteurs de scoliose idiopathiques. En effet Il a été démontré qu'une exposition répétée et prolongée aux rayonnements ionisants pouvait être responsable d'une augmentation significative de cancer du sein et d'autres pathologies radio-induites dans cette population [28].

La mise au point d'une imagerie peu irradiante et permettant une vision tridimensionnelle de la déformation était donc un défi. Celui-ci a été relevé avec la mise au point de la stéréoradiographie basée sur la détection gazeuse de photons X [29].

Cette technique est basée sur la réalisation de deux clichés 2D numériques de bonne qualité, sans déformation et 8 à 10 fois moins irradiant que des radiographies standards et jusqu'à 800 fois moins irradiant que l'imagerie tridimensionnelle traditionnelle [5]. Ils permettent d'obtenir une image tridimensionnelle de la colonne vertébrale en position de fonction (position debout) ce qui n'est pas le cas du scanner (position couchée) [30].

EOS® est un système d'imagerie stéréoradiographique biplanaire, c'est à dire qu'il permet l'acquisition simultanée de radiographies dans le plan frontal et sagittal par l'utilisation de 2 tubes à rayon X couplés à 2 capteurs plans se déplaçant dans 2 plans orthogonaux. La technologie utilisée dans la conception des capteurs plans est basée sur les travaux de Georges Charpak [29] qui a obtenu pour cela le prix Nobel de physique en 1992. Georges Charpak a décrit les principes d'un détecteur (chambre à fils) permettant d'augmenter considérablement la détection des photons X en associant des propriétés physiques du capteur lui-même et un traitement informatique spécifique du signal.

Ce détecteur se présente sous la forme d'une chambre remplie d'un gaz rare ; l'argon et parcourue de plusieurs grilles composées d'un grand nombre de fils disposés parallèlement. Lorsqu'une particule chargée pénètre dans la chambre, elle ionise le gaz, séparant les atomes en électrons. La présence de la particule est ensuite détectée sous forme d'une pulsation électrique sur les fils de l'anode.

Cette technologie appliquée au domaine de l'imagerie médicale ont permis d'améliorer la qualité de l'image tout en diminuant de façon très importante la quantité de rayonnement X nécessaire.

Aujourd'hui, la reconstruction 3D du rachis à partir d'images biplanaires est un processus simple et rapide grâce à l'utilisation de modèles paramétriques [31]. Elle permet, en plus des paramètres 2D classiques (angle de Cobb, cyphose et lordose, paramètres pelviens), de fournir des informations sur la déformation dans le plan horizontal (rotation de la vertèbre apicale, rotation axiale intervertébrale) [6].

Méthodes de reconstructions

Les reconstructions tridimensionnelles du rachis sont réalisées à partir de radiographies biplanaires en utilisant des modèles paramétriques déjà validés [32]. Après identification des têtes fémorales et du plateau sacré, l'identification de la ligne moyenne du rachis comprend l'identification du plateau vertébral supérieur de T1 ainsi que du plateau inférieur de L5, à la fois sur la face et le profil.

Ces repères anatomiques sont utilisés pour générer un modèle hautement détaillé projeté sur les 2 radiographies. Par la suite l'opérateur vérifie, et si nécessaire ajuste le modèle en le déformant plus finement vertèbre par vertèbre de T1 à L5.

Ce processus est accéléré par l'utilisation de modèles paramétriques basés sur les inférences transversales et longitudinales.



Figure 4: Cabine EOS permettant la réalisation de radiographies biplanaires et une vue tridimensionnelle du rachis en position de fonction

II-Revue de la littérature

2-1 Méthodes d'analyse du disque intervertébral

Les études [33], in vitro, sur bovins et humains se sont penchées sur la composition et l'organisation de l'Annulus fibrosus [34], [35]. Cette structure en réseau de fibres élastiques procure au Disque intervertébral des propriétés biomécaniques et se densifie avec le temps. De plus, une étude biomécanique a montré qu'un Disque soumis à un gradient de stress extérieur se détériore et plus précisément au niveau de l'Annulus par une délaméllisation [36].

En ce qui concerne les analyses in vivo, le Scanner à rayons X (CT- scan, micro CT et reconstruction 3D) a permis de montrer que la configuration géométrique du disque changeait lorsqu'un stress extérieur (compression, angulation, réduction de la mobilité) était appliqué et que sa déformation 3-D était plus importante que la déformation des corps vertébraux chez les patients scoliotiques [37]. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permet d'éviter les rayonnements ionisants et d'étudier in vivo les disques avec précision et une bonne fiabilité. L'étude du temps de relaxation de T1 a montré qu'il y avait une différence d'hydratation des disques lombaires en fonction de leur niveau [38]. Chez les patients scoliotiques, il y a une dégénérescence discale plus importante au niveau de la courbure scoliotique que dans la zone saine. En revanche, le degré de dégénérescence ne serait pas lié à la sévérité de la scoliose [39].

Récemment, afin d'avoir une quantification précise de la rigidité du disque intervertébral, la technique d'IRM élastographie (MRE) a vu le jour. Elle est basée sur l'étude de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement. Les analyses ont été réalisées in vitro et portent sur des études de faisabilité comme un biomarqueur potentiel de la dégénérescence discale [40], [41].

Dans l'ensemble, les travaux publiés portent donc essentiellement sur des analyses in vitro ou utilisant des méthodes invasives (radiations ionisantes) ou des outils techniquement exigeants (MRE). Un outil cliniquement pertinent doit être simple, rapide, non invasif et accessible au clinicien.

Auteurs	Type d'étude		Population			Méthodes d'investigation					Résultats
	In vitro	In vivo	In vitro	Sains	Scoliose	CT-3D	mCT	MRE	IRM	Histo	
Yu, 2002	X		Bovins	10						X	Organisation structurale de l'annulus, modification avec l'âge
Yu, 2005	X		Humains	2	3					X	Perte de l'intégrité des lamelles de l'annulus lors d'une contrainte
Stefanakis, 2014	X		Humains	42			X				Délamination lors d'exposition à un gradient de contrainte
Kobierlarz, 2016	X		Humains		11					X	Diminution de l'élastine et du collagène en cas de scoliose
Stokes, 2008	X		Rats	5		X	X				Réduction de mobilité du disque lors de la mise sous contrainte
Galley, 2016		X	Humains	50					X		Différence en T1 (temps de relaxation) entre niveaux. L5-S1 le plus hydraté.
Huber, 2016		X	Humains	3	12				X		Étude de reproductibilité. Hydratation disque scoliose < disques sains. ≠ sévérité.
Cortes, 2014	X		Humains	16				X			Étude de faisabilité. MR élastographie marqueur de l'hydratation
Ben-Abraham, 2015	X		Babouins	2				X			Étude de faisabilité. Différenciation annulus/nucleus.

Tableau 1: Méthodes d'analyse du disque intervertébral

2-2 Disque intervertébral et scoliose idiopathique de l'Adolescent

Le disque intervertébral participe activement à la genèse d'une scoliose idiopathique de l'adolescent mais également à son caractère progressif [42].

Au vu de notre revue de littérature, nous avons pu recenser des études in vitro histochimique s'attachant à décrire les modifications de l'organisation structurale du disque soit des travaux in vivo évaluant la participation discale dans la déformation scoliotique.

Ainsi Yu et Al [34] ont mené une étude histochimique dont l'objectif était d'étudier l'architecture lamellaire de l'annulus fibrosus chez un groupe de patients opérés d'une correction-fusion pour scoliose idiopathique de l'adolescent et en la comparant à des disques intervertébraux sains. Ils ont pu mettre en évidence la désorganisation de l'annulus dans cette pathologie. Ces données sont confirmées dans le travail de Kobierlarz et Al qui ont pu montrer une perte d'intégrité du réseau lamellaire de l'annulus chez des patients scoliotiques avec une diminution du nombre de fibres de collagènes et d'élastine dont l'organisation et le maillage en l'ultrastructure sont interrompues avec un aspect clairsemé [43].

En dehors des études in vitro, l'essentiel des études se sont intéressées à caractériser le rôle du disque intervertébral à l'aide d'examen d'imagerie.

Ainsi plusieurs auteurs ont mis en évidence la modification de signal T2 du disque intervertébral en fonction de la sévérité de l'angle de Cobb que ce soit en secteur thoracique ou lombaire [39].

D'autres équipes se sont intéressés à la contribution relative du disque par rapport à la vertèbre dans le calcul de l'angle de Cobb. Will [37] souligne le rôle prépondérant du disque dans la progressivité de la déformation au moment du pic pubertaire. Ce rôle s'inversant au profit de la déformation osseuse vertébrale une fois le pic pubertaire passé.

Enfin Schlösser [8] met en évidence une torsion et une asymétrie angulaire trois fois plus importante au sein du disque intervertébral qu'au niveau vertébral. la torsion discale étant plus importante au niveau des vertèbres transitionnelles tandis que l'asymétrie angulaire coronale et antéropostérieure est supérieure à l'apex de la courbure.

Aucune de ces équipes ne s'intéresse à étudier le disque intervertébral en position de fonction et de manière tridimensionnelle à l'aide de radiographies biplanaires.

Évaluation non invasive de l'altération biomécanique de l'annulus fibrosus lombaire dans 20 la scoliose idiopathique de l'adolescent

Auteurs	Population		Méthodes d'investigation					Paramètres radiologiques					Résultats
	Sains	AIS	Histochimie	IRM	TDM	Rx	EOS	ADF	ADAP	Torsion	RVA	Cobb	
Will, Spine 2009	0	18				X		X				X	Part discal/vertèbre plus importante au pic pubertaire rapport inversé après le pic pubertaire.
Grivas, Stud Health Tech, 2006	0	92				X		X			X	X	Angle discal à l'apex corrélé à progressivité.
Gervais, BMC Musculoskeletal disorders, 2012	0	79		X								X	Changement de signal T2 en fonction de la sévérité et de la scoliose
Huber, JMRI, 2016	0	13		X		X						X	Changement de signal T2 en fonction de la sévérité et de la scoliose
Yu, Spine, 2005	2	3	X										Désorganisation de l'architecture lamellaire de l'annulus.
Schlösser, Spine, 2014	0	77			X			X	X	X		X	Déformation disque > vertèbre. Corrélation à l'angle de Cobb.

Tableau 2: Disque intervertébral et scoliose idiopathique de l'adolescent

Légende : ADF : asymétrie discale frontale
ADAP : asymétrie discale antéropostérieure
RVA : rotation de la vertèbre apicale

2-3 Analyse du disque intervertébral par élastographie

Peu d'études sont consacrées à l'étude du disque intervertébral par élastographie.

En 2014, des travaux préliminaires ont été réalisés in vitro montrant la faisabilité de la détermination de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement : le « Shear Wave Speed » (S.W.S) du Disque intervertébral [44], [45]. Les résultats ont montré une bonne corrélation entre le S.W.S et la rigidité du Disque intervertébral.

Après une étude de faisabilité sur les Disque cervicaux in vivo [46] des travaux ont été publiés sur la réalisation et la faisabilité d'analyse du Disque intervertébral lombaire chez des enfants asymptomatiques. Un protocole standardisé, reproductible d'acquisition et de traitement des images a pu être mis en place [47].

Au total, les travaux de recherche ont porté sur l'analyse des D.I.V in vitro et in vivo des sujets asymptomatiques.

D'autres études ont analysé in vitro le degré de dégénération discale par élastographie couplé à l'IRM. Ils ont pu observer un changement de signal T2 à l'IRM associée à une dégénération du nucleus pulposus par élastographie [40], [41].

Une étude in vivo a montré une relation entre la classification de Pfirrmann et la dégénération discale élastographiques [48].

Une dernière étude in vivo réalisé sur des rachis lombaires porcins a pu mettre en évidence la désorganisation de l'annulus fibrosus et en particulier de la matrice interlamellaire lors de la mise sous contrainte. Cette étude associait des techniques élastographiques ainsi qu'une analyse microstructurale à l'aide d'un scanner [49].

Auteurs	Type		Population		Méthodes d'investigation				Rachis		Résultats
	In vitro	In vivo	Sains	AIS	IRM	TDM	Rx	EOS	Lombaire	Cervical	
Cortes, MRI, 2014	X		30		X						Mesure elastographique du nucleus pulposus. Correlation au degre de dégenération IRM.
Ben-Abraham, MRI, 2015	X				X				X		Rachis lombaire de babouins. Étude de faisabilité de calcul de module de Young et de visualisation du disque à l'aide de IRM couplé à Elastographie.
Vergari, Proc Inst Mech Eng. H, 2014	X								X		11 queue de bœuf. Étude préliminaire de faisabilité. Calcul de SWS et Module de Young au repos et après application d'une contrainte de 400 N.
Streitberger, Magn Reson Med, 2015		X	16		X				X		Module de Young et angle de phase corrélé au stade de Pfirmann.
Vergari, Eur Radiol, 2015		X	31						X		Étude de reproductibilité (ICC >0,9), pas de corrélation à âge, sexe ou BMI.
Vergari, Eur Radiol, 2014		X	47							X	Faisabilité et reproductibilité de l'élastographie du DIV cervical. Corrélation à l'âge et au BMI.
Han, Spine, 2016	X					X			X		Rachis lombaires porcins. Étude de la réaction à la mise sous contrainte de la matrice inter lamellaire et des lamelles de l'annulus fibrosus. L'ITL paraît moins résistante à la mise sous contrainte que les lamelles.

Tableau 3: Analyse du disque intervertébral par Elastographie

2-4 Disque intervertébral et chirurgie

Plusieurs études se sont intéressées aux modifications des propriétés du disque intervertébral secondaires à une intervention chirurgicale. L'hypothèse principale étant que les contraintes imposées par l'arthrodèse en secteur thoracique le plus souvent étaient à l'origine d'une dégradation à long terme des propriétés des disques lombaires.

Ainsi des études avec des effectifs et un recul important ont cherché à montrer une diminution des scores cliniques ou l'apparition de signes de dégénérescence discale comme un pincement ou un rétrolisthésis.

Akasawa [50] a mis en évidence des scores cliniques qui restent bons à plus de 30 ans de recul comparé à des groupes contrôle avec néanmoins un score fonctionnel abaissé. Sur ces études se posent le problème de la faible réponse du fait du recul important. Ainsi Akasawa n'a pu inclure que 25 % de l'effectif initial.

Lerner et Al [51] ont mis en évidence l'apparition de rétrolisthésis au niveau lombaire à 9 ans d'une arthrodèse par voie postérieure avec cependant une fonction et une hauteur discale préservées.

Des études plus récentes ont étudié les modifications discales immédiates engendrées par la correction d'une scoliose idiopathique. Le but de celles-ci n'était pas de démontrer une éventuelle dégénérescence à long terme mais d'évaluer les conséquences à court terme de la correction de la déformation sur les disques sous-jacents.

Ainsi Violas et Abelin-genevois [52] montrent, grâce à une analyse par IRM, un ratio nucleus pulposus rapporté au volume discal global augmenté après chirurgie. Cela montre indirectement une meilleure hydratation des disques lombaires. Le signal en séquence T2 étant d'ailleurs augmenté chez ces mêmes patients.

Enfin Bernstein [53] insiste sur l'importance d'une bonne correction sur la préservation discale à moyen et long terme. En effet une hypocyphose (thoracic flat back) ou un déséquilibre frontal ou sagittal persistants après le traitement chirurgical sont des facteurs pronostiques péjoratifs de dégénérescence discale.

Auteurs	Nombre	Recul (an)	Chirurgie	Imagerie				Paramètres étudiés							Résultats
				IRM	TDM	Rx	EOS	Pfirmann	Height	Mobilité	Listhésis	Hydratation	Volume	Srs-22	
Violas, Spine, 2007	28	1	Postérieure	X								X	X		Étude prospective. Volume discal et Proportion nucleus/volume augmenté
Abelin-Genevois, Eur Spine J, 2015	45	2	Postérieure	X		X						X	X		Amélioration du signal T2. Ratio nucleus/volume augmenté
Bernstein, Spine J, 2014	33	7,5	18 antérieure, 15 combinée			X	X							X	Hypocyphose et déséquilibre sagittal et frontal sont des facteurs pronostiques péjoratifs
Lerner, Clinical Spine surgery, 2007	40	9,2	Postérieure			X			X	X	X				Hauteur discale préservée pendant la durée du suivi. Apparition de rétrolisthésis.
Green, Spine, 2011	20	11,8	Postérieure	X		X	X					X		X	Résultat fonctionnel maintenus dans le temps.
Akazawa, Spine, 2012	66	31,5	Postérieure											X	Comparaison par rapport à un groupe de même âge et sexe. Pas de différence sur la douleur et la santé mentale. Diminution de la fonction et de l'image de soi par rapport au groupe contrôle

Tableau 4: Disque intervertébral et chirurgie dans la scoliose idiopathique de l'adolescent

2-5 Synthèse

A l'issue de cette revue de littérature, nous pouvons conclure que des modifications anatomiques et biomécaniques du disque intervertébral sont intimement liées au processus pathologique de la scoliose. Le disque semble sensible à l'augmentation des contraintes engendrées par la déformation, expliquant la désorganisation de l'annulus fibrosus observée dans les études histochimiques.

La correction chirurgicale, en permettant un retour à une position de fonctionnement proche de la normale, pourrait diminuer les contraintes appliquées sur le disque et permettre une amélioration du devenir anatomique et biomécanique de la structure du disque intervertébral.

III-Objectifs et questions scientifiques

L'objectif principal de ce travail était d'étudier les propriétés élastographiques de l'annulus fibrosus dans une population de patient suivis pour une scoliose idiopathique de l'adolescent à différents degrés de sévérité ou de leur parcours thérapeutique et à comparer ces résultats à un groupe contrôle d'individus indemnes de toute déformation vertébrale.

A l'issue de notre revue de la littérature, nous avons pu formuler les questions suivantes :

Quelles sont les modifications de rigidité de l'annulus fibrosus lombaire au cours des différents stades de l'évolution d'une scoliose idiopathique ?

Quelle peuvent être les conséquences d'un traitement par corset sur la rigidité discale ?

Des paramètres rachidiens, anatomiques, peuvent-ils intrinsèquement définir un certain niveau de rigidité discale ?

Quels sont les conséquences du traitement chirurgical sur la rigidité du disque intervertébral lombaire ?

IV-Analyse élastographique du disque intervertébral lombaire chez l'enfant et l'adolescent

4-1 Matériels et méthodes

Patients

Le recueil des données a été effectué de manière prospective dans un centre spécialisé dans la prise en charge des pathologies rachidiennes pédiatriques.

Entre Novembre 2016 et Décembre 2017, 100 patients, représentant 300 disques intervertébraux ont été inclus et divisés en quatre groupes. 34 patients ont été inclus dans le groupe asymptomatique car indemnes de toute déformation rachidienne. Un examen clinique était pratiqué pour exclure le diagnostic de scoliose chez ces patients.

25 patients, en cours de suivi pour une scoliose modérée, traitée ou non par corset étaient inclus dans un second groupe « scoliose modérée ».

Parmi ces patients, 15 étaient considérés comme ayant une scoliose évolutive. Une scoliose évolutive était définie comme une scoliose ayant progressé de plus de 6° entre le premier et le dernier contrôle et avec un angle de Cobb entre 25 et 40°. Ces patients étaient soit traités par un corset soit en attente d'un traitement. Le traitement par corset impliquait le port d'un corset d'hypercorrection nocturne type Corset à Appui Électif Nocturne (C.A.E.N) pendant une durée supérieure à 3 mois.

Dans ce groupe de scoliose modérée, 10 patients étaient considérés comme ayant une scoliose stable non traitée par corset. La stabilité d'une scoliose se définissait comme une déformation dont la progression était inférieure à 6° entre le premier et le dernier contrôle, faisant moins de 25° d'angle de Cobb et ayant au dernier recul un stade de Risser ≥ 3 .

Un troisième groupe était constitué de 19 scolioses sévères pour lesquelles une indication opératoire avait été posée. Celui-ci contenait 19 patients avec des scolioses ayant un angle de Cobb de plus de 42°.

Enfin 22 patients ayant un recul de plus de 3 mois après le traitement chirurgical formaient le groupe postopératoire.

Tous les patients avaient bénéficié de radiographies biplanaires EOS au cours du suivi. Les patients ayant une anomalie transitionnelle ou un antécédent de pathologie du tissu de soutien étaient exclus.

Les dépositaires de l'autorité parentale signaient un consentement écrit, approuvé par un comité d'éthique (CPP Ile de France IV 14409) et recevaient, outre une information orale, un document d'information écrit (Annexe).

Les caractéristiques des différents groupes sont synthétisées dans le tableau 5.

	Sujets sains	Sujets scoliotiques					
		Préopératoire					Post-opératoire
		Tous	Modérée			Sévère	
Tous	Tous		Stable	Évolutive			
Nombre	34	44	25	10	15	19	22
Âge							
Rang	10-16	10-18	10-18	13-18	10-16	12-17	14-18
Moyenne ± ET	13±1,9	13,6±1,8	13,2±2,4	14,3±1,5	12,4±2,6	14,8±1,5	16±1,2
Sexe							
Filles	19	30	17	7	10	13	15
Garçons	11	14	8	5	3	6	7
Poids							
Rang	35 - 73	21-78	21-65	45-65	21-55	41-78	44-67
Moyenne ± ET	48±12	51±8	45±9	51±5	41±9	52±10	53±7
Taille							
Rang	1,3-1,8	1,2-1,9	1,2-1,8	1,6-1,8	1,2-1,8	1,5-1,9	1,5-1,8
Moyenne ± ET	1,6±0,1	1,57±0,2	1,58±0,12	1,65±0,1	1,53±0,1	1,62±9,9	1,65±9,3
BMI							
Rang	48-12	13-25	13-23	16-23	13-22	16-25	16-23
Moyenne ± ET	19±3	16±2	18±3	19±2	17±3	19±3	19±2
Risser							
≤ 2		15	10	0	10	5	0
≥ 3		19	15	10	5	14	22
Angle Cobb							
Rang		12,7-97	12,7-41	12,7-25	25-41	45,1-96,5	3-45
Moyenne ± ET		39±8	25±7	19±4,4	29,3±5,4	61,5±13	17,8±14

Tableau 5: Caractéristiques des sujets inclus

Intervention chirurgicale

Tous les patients du groupe postopératoire ont été opérés par le même opérateur expérimenté. La technique utilisée consistait en une correction-fusion par voie postérieure à l'aide de vis pédiculaires. La translation postérolatérale constituait la technique de correction principale.

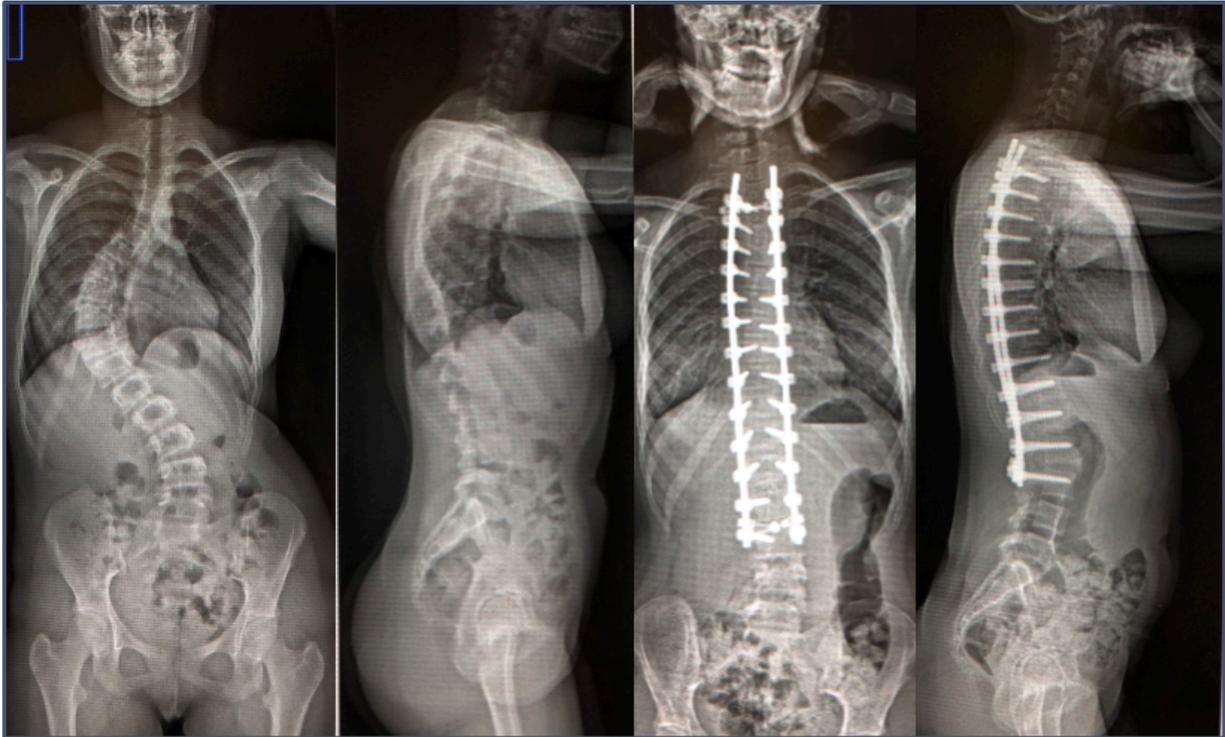


Figure 5 : Exemple de correction chirurgicale obtenue par montage segmentaire par vis pédiculaire et translation postérolatérale pour une scoliose idiopathique de l'adolescent thoracique droite.

Méthodes d'acquisition et paramètres mesurés

Radiographies biplanaires

Les clichés stéréoradiographiques étaient réalisés en position debout, mains sur les clavicules pour éviter toute superposition avec le rachis. Les paramètres d'exposition étaient de 83 kV et de 200 mA pour le cliché antéropostérieur, et de 102 kV et 200 mA pour le cliché de face. Toutes les images comprenaient au minimum le rachis cervical inférieur et le pelvis. Les doses reçues étaient en moyenne de 411 mGy.cm² pour la radiographie de profil et de 656 mGy.cm² pour la radiographie de face. Les

reconstructions tridimensionnelles étaient ensuite réalisées par un opérateur entraîné (Raphael Pietton) en suivant la méthode décrite précédemment.

Les paramètres suivants étaient retenus pour notre étude :

-paramètres pelviens : incidence pelvienne (IP), pente sacrée (PS), Version pelvienne (VP).

-paramètres rachidiens : cyphose Thoracique T4-T12 (CT), Lordose Lombaire L1-S1 (LL), rotation axiale intervertébrale (RIVA) L3-L4 et L4-L5.

-paramètre scoliotique : angle de Cobb

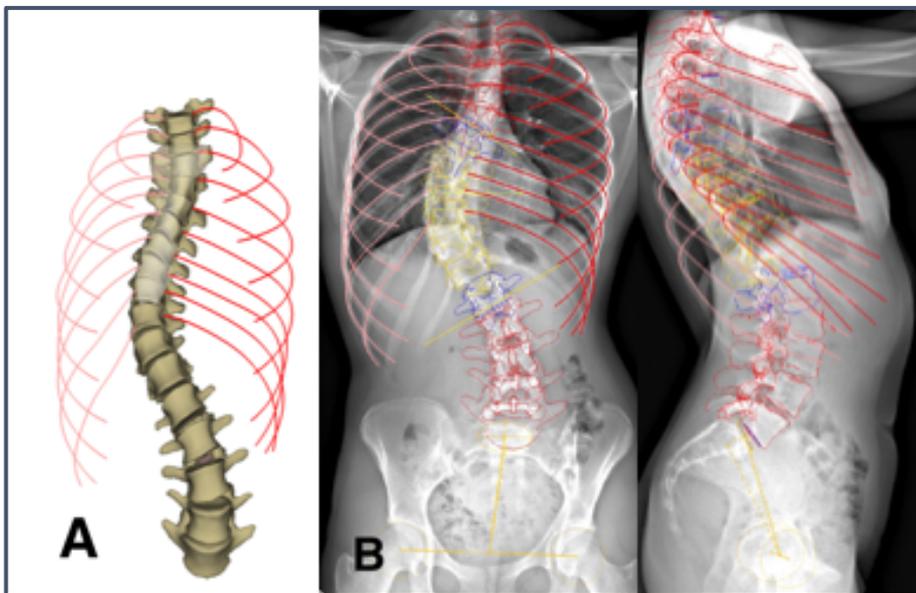


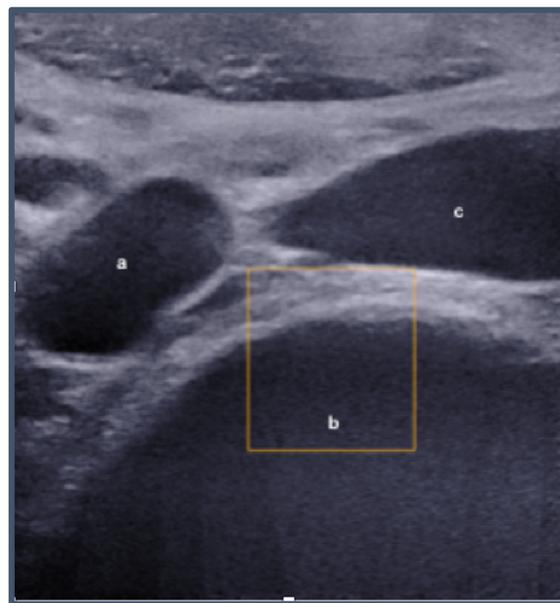
Figure 6 : Reconstruction tridimensionnelle du rachis et la cage thoracique. A : Image finale.
B : Superposition de reconstruction et des clichés EOS de face et de profil

Protocole de Mesure elastographique du disque lombaire

La vitesse de cisaillement (SWS) était mesurée chez tous les patients inclus suivant un protocole de mesure du disque intervertébral lombaire chez l'adolescent décrit dans une précédente étude [47].

Les mesures étaient réalisées sur un appareil d'échographie couplé à un système élastographique (AixPlorer, Supersonic Imagine, France) et à l'aide d'une sonde supralinéaire SI 10-2.

Les patients étaient en position couchée, bras le long du corps et les mesures étaient prises au niveau L3-L4, L4-L5 et L5-S1. Le niveau était déterminé en se repérant à la bifurcation iliaque (Figure 7) ce qui dans de nombreux cas correspond à la vertèbre L4. L'aorte et les vaisseaux iliaques étaient suivis de haut en bas pour repérer les disques intervertébraux. Celui-ci était clairement identifiable par les lamelles de l'annulus fibrosus (Figure 8).



*a : bifurcation
iliaque*

b : vertèbre L4

c : veine cave

Figure 7: Repérage de la bifurcation iliaque

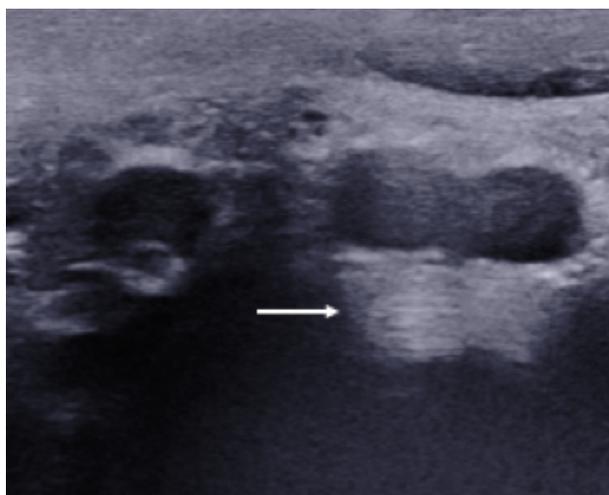


Figure 8: Échographie de l'annulus fibrosus L4-L5. La flèche montre bien les lamelles confirmant la bonne position de la sonde par rapport à l'axe du disque

Trois clips de dix secondes étaient enregistrés pour chaque disque lorsque le signal paraissait stable et équilibré. Les données étaient ensuite extraites puis traitées sous Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Une région d'intérêt (ROI) était définie au niveau de l'annulus fibrosus (figure 9) la vitesse de cisaillement moyenne était calculée dans la région d'intérêt pour chaque image du clip, nous obtenions donc une moyenne par clip. La moyenne des trois clips étant retenue comme étant la vitesse de cisaillement attribuée au niveau concerné. La durée moyenne d'acquisition était de 15 minutes pour l'ensemble des trois disques pour un opérateur entraîné.

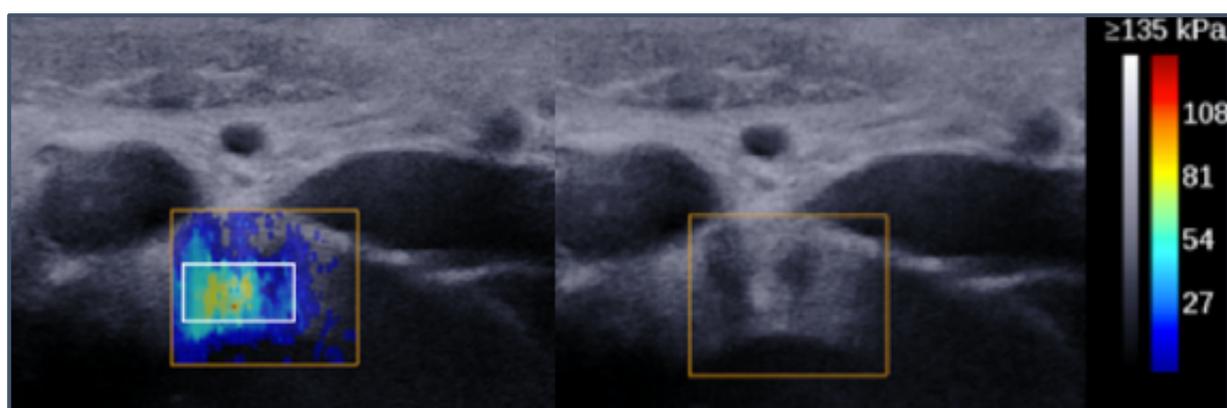


Figure 9: Échographie et élastographie de l'annulus fibrosus L3-L4

Analyse statistique

Les différences entre les différents groupes étaient analysées par un test de Mann-Whitney tandis que les différences entre les niveaux par un test de Kruskal-wallis. Les corrélations étaient étudiées par un test de corrélation des rangs de Spearman. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

Le test de Wald était utilisé pour tester la validité des risques relatifs.

4-2 Résultats

Analyse quantitative de la vitesse de cisaillement de l'annulus fibrosus

Groupe Asymptomatique :

La vitesse de cisaillement (SWS) moyenne pour le groupe asymptomatique était de 3,1 m/s \pm 0,37 (2,2-3,8 m/s). Il n'y avait pas de différence significative entre les niveaux L3-L4 (3.0 \pm 0.3 m/s, 2.3-3.8 m/s), L4-L5 (3.1 \pm 0.48 m/s, 2.0-4.0 m/s) et L5-S1 (3.0 \pm 0.6 m/s, 2.2- 4.4 m/s), (Kruskal-wallis test, p= 0,554).

95 % des sujets avaient une SWS comprise entre 2,3 et 3,8 m/s ce que l'on peut définir comme le corridor de normalité. Il n'y avait pas de différence significative entre la vitesse de cisaillement moyenne entre filles (3.1 \pm 0.4 m/s) et garçons (2.9 \pm 0.2 m/s). Aucune corrélation n'était retrouvée en termes d'âge, de poids, de taille ou de BMI (Spearman, p> 0,05).

Groupe des Scolioses Modérées :

La valeur moyenne de SWS dans le groupe des scolioses modérées était de 3,5 m/s \pm 0,525 (2,71-4,4) tandis qu'elle était de 3,627 m/s \pm 0,538 (2,83-4,4) dans le sous-groupe scoliose évolutive et de 3,311 \pm 0,469 (2,71-4,32) dans le sous-groupe scoliose stable. Les valeurs moyennes mesurées pour les niveaux L3-L4, L4-L5 et L5-S1 étaient de 3,5 m/s \pm 0,7, 3,44 m/s \pm 0,72 et de 3,5 m/s \pm 0,68, respectivement, sans différence significative (Kruskal-wallis, p>0,05). Aucune différence significative en termes d'âge, de sexe ou de BMI n'était constatée (Spearman test, p>0,05).

L'angle de Cobb moyen était de 25° \pm 7,068° (12,7-41) alors qu'il était de 29° \pm 5° (25-41) dans le sous-groupe de scoliose évolutive et de 19° \pm 4° (12,7-25) dans le sous-groupe scoliose stable.

Si l'on recherche les valeurs de vitesse de cisaillement qui dépassent la limite supérieure du corridor de normalité défini dans le groupe asymptomatique, on peut noter que 4 patients possèdent des vitesses élevées à tous leurs niveaux. Tous ces patients avaient des scolioses évolutives non traitées par corset. L'angle de Cobb moyen pour ces quatre patients étaient de 28°, ce qui n'est pas différent de l'angle moyen pour ce groupe. Cela donne un risque relatif d'avoir une scoliose évolutive

lorsque les trois disques intervertébraux présentent des valeurs anormalement élevées de 1,9 (1,3-2,8).

14 patients présentaient des valeurs anormalement élevées sur au moins l'un des trois disques lombaires. Sur ces 14 patients, 10 étaient suivis pour une scoliose évolutive et 4 pour une scoliose stable. Cela représente un risque relatif d'avoir une scoliose évolutive lorsqu'au moins une des valeurs de SWS est anormalement élevée de 1,6 (0,8-3,2). Dans le sous-groupe scoliose évolutive, 88 % des patients ne portant pas de corset avaient au moins un de leurs disques étudiés présentant une vitesse de cisaillement anormalement élevées contre 42% chez ceux portant un corset dans la même population.

Groupe Préopératoire :

La valeur moyenne de SWS dans le groupe préopératoire était de $3,618 \text{ m/s} \pm 0,56$ (2,57-4,8)

L'angle de Cobb moyen était de $58^\circ \pm 15^\circ$ (40-93°). On ne retrouvait pas de différence significative entre les différents niveaux ($p = 0,48$, Kruskal-wallis).

Groupe postopératoire :

La valeur moyenne de la vitesse de cisaillement dans le groupe postopératoire était de $3,102 \text{ m/s} \pm 0,47$ (2,2-4,1). L'angle de Cobb moyen passait de 61° en préopératoire à 18° en postopératoire ($p < 0,001$). La Cyphose thoracique était également améliorée par le traitement chirurgical passant de 17° en préopératoire à 23° en postopératoire.

Les différences entre les niveaux étudiés n'étaient pas significatives ($p > 0,05$, Kruskal-wallis)

Aucune corrélation significative n'était retrouvée entre nombre de niveaux restant libre sous l'arthrodèse et valeurs des vitesses de cisaillement ($p = 0,55$, Spearman).

Analyse par groupe

Les valeurs élastographiques chez les patients ayant une scoliose modérée ou sévère étaient significativement plus élevées que chez les patients asymptomatiques ($p < 0,0001$; Mann-Whitney).

Les valeurs entre scolioses modérées et sévères n'étaient pas statistiquement différentes ($p = 0,205$; Mann-Whitney). Au contraire nous observons des valeurs significativement plus élevées dans le groupe des scolioses sévères par rapport au scoliose stable ($p = 0,032$) mais identiques à celles des scolioses évolutives ($p = 0,824$) Nous n'avons pas retrouvé de différence significative des valeurs élastographiques entre scolioses stables et évolutives dans le groupe des scolioses modérées ($p = 0,129$).

Enfin les valeurs du groupe postopératoire n'étaient pas significativement différentes du groupe asymptomatique ($p = 1$) ou du sous-groupe « scoliose stable » ($p = 0,139$) alors qu'une différence était observée entre ce même groupe et les groupes Scoliose modérée et sévère

Ces différents résultats sont synthétisés dans le Tableau 6.

	Sc Modérée	Sc évolutive	Sc stable	Sc préop	Asympto	Postop
Sc Modérée				0,205	< 0,0001	0,002
Sc évolutive			0,129	0,824	< 0,0001	0,001
Sc stable		0,129		0,032	0,071	0,139
Sc préop	0,205	0,824	0,032		< 0,0001	< 0,0001
Asympto	< 0,0001	< 0,0001	0,071	< 0,0001		0,856
Postop	0,002	0,001	0,139	< 0,0001	0,856	

Tableau 6: Différence de vitesse de cisaillement entre les différents groupes.

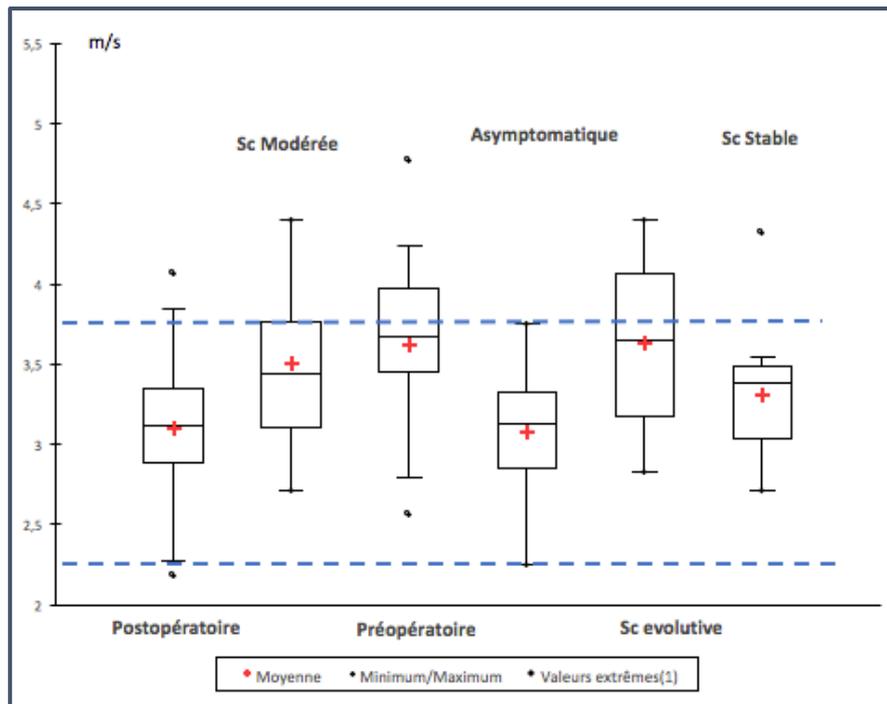


Figure 10: Box-plots montrant les différences entre les groupes ainsi que les limites du corridor de normalité

Rigidité du disque intervertébral et paramètres anatomiques rachidiens

Après étude des liens possibles entre SWS et paramètres rachidiens que ce soit les paramètres sagittaux (cyphose T4-T12, lordose L1-S1), pelvi-rachidiens (IP, VP et PS) ou les rotations intervertébrales, nous n'avons pas mis en évidence de corrélations significatives (Spearman test, $p > 0,05$) pour les patients scoliotiques tous stades confondus.

Néanmoins dans le groupe de scoliose sévères nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre l'angle de Cobb et SWS (Spearman test, $p = 0,002$, $r = -0,40$) lorsque que tous les niveaux étaient rassemblés (trois valeurs élastographiques par valeur d'angle de Cobb). Cependant nous ne retrouvons pas de relation significative avec la SWS moyenne de chaque individu et l'angle de Cobb.

Aucune corrélation n'était observée entre les paramètres rachidiens et SWS en postopératoire ($p > 0,05$).

SWS et niveaux de courbure

Aucun lien significatif entre la vertèbre limite inférieure de la courbure principale et les valeurs SWS (Spearman, $p=0,062$) n'a pu être démontré. A fortiori, nous n'avons pas non plus retrouvé de relation entre la topographie de la scoliose selon la classification de Lenke et les valeurs de vitesse de cisaillement.

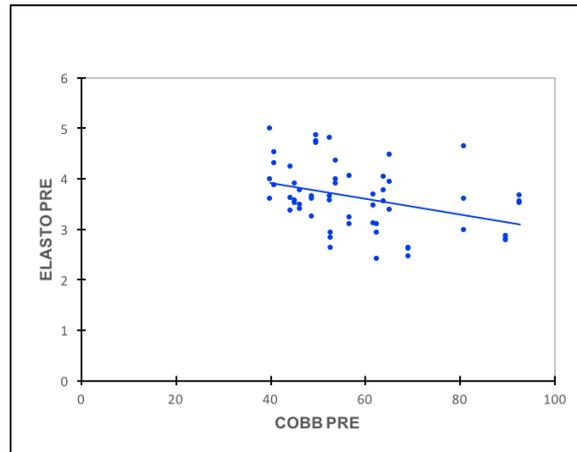


Figure 11: Correlation entre vitesse de cisaillement et angle de Cobb pour les scolioses sévères

4-3 Discussion

Intérêt de l'élastographie échoguidée du disque intervertébral en pratique clinique

Notre travail est la première application de l'élastographie type Shear wave pour caractériser les propriétés mécaniques du disque lombaire chez des patients scoliotiques.

Nous avons posé comme hypothèse à ce travail, à l'issue de notre revue de littérature que le disque intervertébral des patients scoliotiques aurait des caractéristiques de rigidité modifiées par rapport aux patients asymptomatiques. Bien que l'IRM-élastographie permette la quantification des propriétés mécaniques du disque intervertébral in vitro et in vivo, l'élastographie couplée à l'échographie pourrait être un outil utile et fiable pour une évaluation clinique en routine. En effet la mesure de la vitesse de cisaillement par cette technique non-invasive est simple, rapide et reproductible. Les mesures répétées (30 mesures par disque dans cette étude) étaient nécessaires pour garantir une bonne reproductibilité dans le cadre de notre protocole de recherche mais l'acquisition de données en consultation ne nécessite a priori qu'une dizaine de minutes.

Disque intervertébral et scoliose

Le disque intervertébral est composé de trois régions : l'annulus fibrosus, la zone de transition et le nucleus pulposus. L'annulus fibrosus est organisé en zones concentriques de lamelles parallèles devenant plus dense avec l'âge. Yu et Al ont rapporté chez les patients scoliotique une modification de l'organisation structurale du disque avec des fibres de collagène qui deviennent éparées et un réseau de fibres de collagène et de fibres élastiques désorganisé avec une perte de la structure lamellaire. Kobielarz et al confirment cette altération et ajoutent que le nombre de fibres élastique et de collagène de type I sont réduits dans l'annulus fibrosus. In vivo, Huber et al ont montré avec l'IRM que la dégénérescence du disque intervertébral était plus avancée chez des individus scoliotiques que dans le disque d'individus sains. De plus Schlösser et al ont montré par une analyse scanner que la déformation tridimensionnelle était plus importante dans le disque intervertébral que dans les corps vertébraux.

Les résultats de ce travail montrent une vitesse de cisaillement plus élevée du disque lombaire chez le patient atteint de scoliose que chez les individus sains entre les niveaux L3-L4 et L5-S1. Ces résultats confirment les modifications biomécaniques de l'annulus fibrosus chez les patients scoliotiques. La vitesse de cisaillement augmentant avec le module d'élasticité du tissu, cela suggère que le disque scoliotique est plus rigide que le disque sain, comme nous pouvions le penser.

L'épaississement lamellaire pourrait être une des pistes pour expliquer l'augmentation de rigidité observée dans la scoliose idiopathique. Une étude de faisabilité [54] a montré récemment que l'échographie du disque permettait de mesurer l'épaisseur des lamelles. Une étude ultérieure évaluant l'épaisseur des lamelles et leur orientation par échographie chez des patients scoliotiques comparés à des individus exempts de pathologie rachidienne serait donc à présent nécessaire pour valider cette hypothèse.

Elastographie de l'annulus fibrosus et paramètres rachidiens

Nous avons également formulé comme hypothèse que cette rigidité augmentait avec la sévérité de la scoliose. Nous avons pu mettre en évidence une plus grande rigidité du disque intervertébral dans les scolioses sévères que dans les scolioses modérées sans pour autant montrer une relation directe évidente avec l'angle de Cobb. Néanmoins nous avons pu observer une relation faible mais significative entre SWS et angle de Cobb pour les scolioses sévères lorsque les valeurs élastographiques de chaque niveau étaient étudiées ensemble. De premier abord, nous pourrions être surpris d'observer une corrélation négative entre angle de Cobb et vitesse de cisaillement pour les déformations sévères. Une des hypothèses que nous pourrions formuler est que la rigidité de l'annulus augmente principalement au cours de l'aggravation de la courbure au moment du pic pubertaire. Dans le groupe de scoliose sévères, il s'agit donc de courbures constituées dont le pic d'évolutivité est dépassé.

Huber et al [39] ont rapporté une dégénérescence plus importante au niveau de l'apex de la courbure que dans les zones « saines », cela pourrait expliquer le manque de corrélation observé dans notre travail. Aucune différence n'était observée entre scoliose thoracique et lombaire cependant les groupes étaient probablement trop restreints pour affiner plus avant notre analyse.

Enfin ce travail ne permet pas de savoir si certains paramètres pelvirachidiens pourraient définir à eux seuls une certaine rigidité du disque intervertébral en dehors de toute pathologie rachidienne. Il a démontré que la population générale n'était pas uniforme et qu'il existait plusieurs formes de rachis équilibré [55]. Certaines conformations sont plus à mêmes de développer certaines pathologies. Une lordose importante et une incidence pelvienne élevée sont notamment associées à une plus forte incidence de spondylolisthésis dégénératif [56].

Une piste de recherche supplémentaire serait donc d'étudier chez des individus exempts de pathologies rachidiennes la rigidité discale en fonction des paramètres pelvirachidiens et du type d'équilibre sagittal.

Elastographie de l'annulus fibrosus et évolutivité de la scoliose

L'élastographie du disque pourrait être une aide au dépistage des scolioses évolutives. En effet la vitesse de cisaillement était plus faible dans le cas de scolioses stables que dans les scolioses évolutives. Des vitesses de cisaillement anormalement élevées sur les trois disques étudiés étaient associées à un risque relatif de 1,9 d'avoir une scoliose évolutive. Le fait d'observer une valeur anormalement élevée sur au moins un disque était associé à un risque relatif de 1,6 (0,8-3,1) d'évolutivité de la scoliose. L'intervalle de confiance comprenant 1, il ne peut pas être retenu. Toutefois, la borne supérieure élevée (3,1) suggère un effet important du dépassement du corridor de normalité. Une étude ultérieure avec plus de puissance devrait confirmer ces résultats.

Il a été démontré dans ce travail que la rigidité discale était associée à la progression de la déformation. Néanmoins nous ne pouvons pas aujourd'hui savoir si l'augmentation de la rigidité discale constatée lors de scolioses évolutives constitue le facteur « causal » permettant d'expliquer l'aggravation de la déformation ou si elle en est la conséquence. Comme nous l'avons exposé l'épaississement lamellaire pourrait être une des pistes pour expliquer l'altération biomécanique de l'annulus. Cet épaississement est-elle due à des modifications dans l'organisation des fibres de collagène ou à des phénomènes inflammatoires ? La part inflammatoire dans l'étiopathogénie de la scoliose idiopathique de l'adolescent paraît peu probable devant l'absence de douleurs ou de raideurs dans cette pathologie qui peut être observé dans

d'autres pathologies comme dans les discopathies inflammatoires.

Bien que ces résultats doivent être confirmée par une plus large cohorte avec des mesures consécutives chez les mêmes patients, ces premiers résultats sont prometteurs pour apporter de nouveaux biomarqueurs utiles au suivi des scolioses. Récemment un index de sévérité a été développé pour mieux estimer le risque de progression de la déformation [7]. Celui-ci fait appel à une combinaison de paramètres tridimensionnels dont notamment l'index de torsion et la rotation axiale intervertébral ce qui souligne l'importance de la participation du disque dans l'aggravation d'une scoliose.

L'élastographie pourrait aussi être une aide pour la planification chirurgicale. En préopératoire, les radiographies en inclinaison latérale (bending) sont régulièrement utilisées pour classer les courbures en accord avec la topographie et leur flexibilité et aider au choix du niveau d'instrumentation. Dans le cas d'une courbure lombaire structuralisée, le choix de la vertèbre d'arrêt reste controversé. En effet ce choix n'est pas consensuel, certains considérant le caractère neutre de la vertèbre tandis que d'autres attachent plus d'importance à la mobilité du disque en inclinaison dans le plan frontal sur les clichés en Bending. La mesure de la vitesse de cisaillement pourrait apporter une information supplémentaire en aidant à distinguer le premier disque sain du dernier disque pathologique.

Nous ne pouvons pas aujourd'hui émettre de conduites à tenir sur le choix de la vertèbre d'arrêt en fonction de la valeur du module d'Élasticité. Une plus large étude avec un recul important en préopératoire et postopératoire apporterait des réponses notamment sur la capacité de réduction spontanée des contre-courbures et de rééquilibration du patient en fonction de ses paramètres discaux en préopératoire et postopératoire immédiat ainsi que sur le risque intrinsèque de dégénérescence des disques laissés libres sous l'arthrodèse en fonction de la rigidité préopératoire et postopératoire des disques.

Dans notre cas, la vitesse de cisaillement semble moins élevée après mise en place d'un corset dans les cas de scolioses évolutives. Le traitement par corset pourrait donc induire des changements structuraux du disque conduisant à une amélioration de ses performances biomécaniques. A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée aux changements biomécaniques du disque intervertébral lors d'un traitement par corset. Ces nouvelles données pourraient constituer une piste de recherche supplémentaire.

Disque intervertébral et arthrodèse

Dans ce travail, nous avons pu constater des valeurs de vitesse de cisaillement postopératoire similaires à celles du groupe scoliose stable ou asymptomatique. Ce résultat abonde dans le sens des études ayant analysées les modifications discales par résonance magnétique. En effet, Violas [52] ainsi que Abelin-genevois [57] ont montré une amélioration de l'hydratation du disque lombaire après chirurgie. La levée de certaines des contraintes générées par la scoliose sus-jacente permettrait donc une normalisation de la rigidité de l'annulus fibrosus. Comme le montre Bernstein [53], une mauvaise restauration de l'équilibre sagittal serait à l'origine d'une dégénérescence discale accrue. Une étude comparative sur le même groupe de patients avant et après chirurgie saurait nécessaire pour mieux appréhender l'impact de la correction des paramètres rachidiens sur l'évolution discale. Il serait également intéressant d'évaluer la rigidité des disques situées en dessous d'une arthrodèse en cas de déséquilibre frontal ou sagittal persistant. Afin d'apprécier l'équilibre global d'un sujet, la barycentremétrie [58] a été mis au point depuis quelques années. Il s'agit d'une reconstruction de l'enveloppe corporelle à partir de radiographies biplanaires corps entier en position debout associant également la ligne de gravité à partir d'une plateforme de force [59]. Des études récentes utilisant ce type d'investigation ont permis d'introduire de nouveaux paramètres de l'équilibre sagittal [60], [61].

Des travaux ultérieurs pourraient associer l'étude du disque intervertébral par élastographie Shear wave ainsi que l'appréciation de l'équilibre global du patient par barycentremétrie au cours de l'évolution de la scoliose idiopathique et de son parcours de soin.

Limites de l'étude

Notre travail comporte plusieurs limites :

Premièrement une plus large cohorte est nécessaire afin d'évaluer les effets du corset sur le disque intervertébral et pour mieux caractériser les changements biomécaniques de celui-ci en fonction du type de courbure.

Deuxièmement, nous avons eu accès uniquement aux trois derniers disques mobiles et la partie antérieure de l'annulus fibrosus. La vitesse de cisaillement ne peut en effet pas être mesurée pour l'instant au niveau thoracique. Les parties latérales de l'annulus ainsi que le nucléus pulposus n'ont pas été étudiés dans ce travail. Au vu de notre revue de littérature, le nucleus apparaît principalement comme un répartisseur de pressions. Le ratio annulus/Nucleus est un reflet de l'hydratation du disque pour certains auteurs [52], [57]. Néanmoins La plupart des travaux s'étant intéressés aux conséquences de la scoliose ou à l'effet de son traitement chirurgical sur le disque intervertébral se sont essentiellement portés sur l'annulus fibrosus [50], [51], [53], [62]. Le nucleus pulposus, élément clé de la répartition des forces au sein du D.I.V nous semble encore insuffisamment évalué dans le champ des possibles de la recherche autour de la scoliose idiopathique. Les travaux barycentrométriques récents (mettre les références) qui redonnent aux contraintes gravitaires métamériques leur juste place dans l'analyse du déséquilibre postural du patient scoliotique vont certainement nous pousser à analyser plus finement les désordres au niveau de la répartition des contraintes discales. L'évolution de la technologie SWE pourra dans un avenir proche nous en dire plus sur les propriétés biomécaniques intrinsèques du disque sain et pathologique grâce à une meilleure pénétration des ultrasons et à une meilleure analyse du signal élastographique au sein du disque lui-même.

Enfin le repère anatomique pour déterminer le niveau vertébral est la bifurcation iliaque qui se situe au niveau de la vertèbre L4 que dans 64% des cas. Une erreur de niveau est donc toujours possible lors de l'acquisition des données. Toutefois, dans notre étude nous avons porté une grande attention à l'analyse de la radiographie du patient de face et de profil ce qui aide à la détermination du niveau pendant l'échographie. Les crêtes iliaques étaient utilisées comme repère radiologique et

anatomique pour déterminer la hauteur d'un niveau vertébral, le plus souvent L4-L5. Le niveau L5-S1 pouvait être localisé également en le considérant comme étant le premier espace discal au-dessus du plateau sacré, l'examen de la radiographie permettant également d'exclure toute anomalie transitionnelle.

Les limites de l'élastographie partagent celles de l'échographie c'est-à-dire un examen largement opérateur-dépendant, nécessitant donc une courbe d'apprentissage. Cela était pondéré par un protocole de mesures stricte impliquant la réalisation d'une séquence d'acquisition de dix mesures, répétée trois fois par niveau étudiée. La moyenne des mesures était retenue comme la valeur attribuée à chaque niveau.

V-Conclusion générale

Dans notre travail, nous avons pu montrer une augmentation de la rigidité de l'annulus fibrosus lombaire, matérialisée par une augmentation de la vitesse de cisaillement, au cours de la scoliose idiopathique de l'adolescent et ceux d'autant plus que la courbure était évolutive.

Le traitement par corset semble minorer cette rigidité de l'annulus fibrosus. Les valeurs élastographiques étant moins élevées chez des patients en cours de traitement par corset que chez les patients porteurs d'une scoliose évolutive.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien fort entre les différents paramètres anatomiques et posturaux pelvi-rachidiens et la rigidité discale. Néanmoins l'angle de Cobb pourrait être corrélé aux valeurs de rigidité de l'annulus discal pour les scolioses sévères.

L'étude chez les patients ayant bénéficiés d'un traitement chirurgical montre le caractère réversible de la rigidité de l'annulus discal des disques laissés libres sous la zone d'arthrodèse. En effet les valeurs de rigidité discale chez ces patients ne sont pas différentes à celles retrouvées chez les patients indemnes de pathologies rachidiennes.

Enfin L'élastographie Shearwave pourrait être un moyen non invasif participant au choix du niveau d'instrumentation lors du planning chirurgical.

Malgré certaines limites, l'élastographie est un moyen fiable, rapide et reproductible pour quantifier les propriétés biomécaniques de la partie antérieure du disque intervertébral. Nos résultats mettent en évidence une altération biomécanique de l'annulus fibrosus chez les patients scoliotiques. Ces résultats préliminaires sont prometteurs et confirment que l'élastographie écho-guidée est un outil simple qui permet d'obtenir un biomarqueur supplémentaire qui permet de mieux caractériser la scoliose et son évolutivité. Ce travail précurseur ouvre la voie à de nombreuses études futures pour enrichir nos connaissances sur les déformations de la colonne vertébrale.

Bibliographie

- [1] R. W. Coonrad, G. A. Murrell, G. Motley, E. Lytle, and L. A. Hey, 'A logical coronal pattern classification of 2,000 consecutive idiopathic scoliosis cases based on the scoliosis research society-defined apical vertebra', *Spine*, vol. 23, no. 12, pp. 1380–1391, Jun. 1998.
- [2] J.-W. M. Kouwenhoven and R. M. Castelein, 'The pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: review of the literature', *Spine*, vol. 33, no. 26, pp. 2898–2908, Dec. 2008.
- [3] F. Altaf, A. Gibson, Z. Dannawi, and H. Noordeen, 'Adolescent idiopathic scoliosis', *BMJ*, vol. 346, p. f2508, Apr. 2013.
- [4] J. E. Lonstein, 'Adolescent idiopathic scoliosis', *Lancet Lond. Engl.*, vol. 344, no. 8934, pp. 1407–1412, Nov. 1994.
- [5] J. Dubousset *et al.*, '[A new 2D and 3D imaging approach to musculoskeletal physiology and pathology with low-dose radiation and the standing position: the EOS system]', *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 189, no. 2, pp. 287-297; discussion 297-300, Feb. 2005.
- [6] A. Courvoisier, X. Drevelle, J. Dubousset, and W. Skalli, 'Transverse plane 3D analysis of mild scoliosis', *Eur. Spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc.*, vol. 22, no. 11, pp. 2427–2432, Nov. 2013.
- [7] W. Skalli *et al.*, 'Early Detection of Progressive Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Severity Index', *Spine*, vol. 42, no. 11, pp. 823–830, Jun. 2017.
- [8] T. P. C. Schlösser *et al.*, 'Three-dimensional characterization of torsion and asymmetry of the intervertebral discs versus vertebral bodies in adolescent idiopathic scoliosis', *Spine*, vol. 39, no. 19, pp. E1159-1166, Sep. 2014.
- [9] X. Drevelle, Y. Lafon, E. Ebermeyer, I. Courtois, J. Dubousset, and W. Skalli, 'Analysis of idiopathic scoliosis progression by using numerical simulation', *Spine*, vol. 35, no. 10, pp. E407-412, May 2010.
- [10] J.-L. Gennisson, T. Deffieux, M. Fink, and M. Tanter, 'Ultrasound elastography: principles and techniques', *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 94, no. 5, pp. 487–495, May 2013.
- [11] J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, and X. Li, 'Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues', *Ultrason. Imaging*, vol. 13, no. 2, pp. 111–134, Apr. 1991.
- [12] R. Cong, J. Li, and S. Guo, 'A new qualitative pattern classification of shear wave elastography for solid breast mass evaluation', *Eur. J. Radiol.*, vol. 87, pp. 111–119, Feb. 2017.
- [13] H. M. Yoon *et al.*, 'Liver Stiffness Measured by Shear-wave Elastography for Evaluating Intrahepatic Portal Hypertension in Children', *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 64, no. 6, pp. 892–897, Jun. 2017.
- [14] O. Rouvière *et al.*, 'Stiffness of benign and malignant prostate tissue measured by shear-wave elastography: a preliminary study', *Eur. Radiol.*, vol. 27, no. 5, pp. 1858–1866, May 2017.
- [15] B. Moreau, C. Vergari, H. Gad, B. Sandoz, W. Skalli, and S. Laporte, 'Non-invasive assessment of human multifidus muscle stiffness using ultrasound shear wave elastography: A feasibility study', *Proc. Inst. Mech. Eng. [H]*, vol. 230, no. 8, pp. 809–814, Aug. 2016.
- [16] J. R. Cobb, 'The problem of the primary curve', *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 42–A, pp. 1413–1425, Dec. 1960.
- [17] L. G. Lenke *et al.*, 'Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis', *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 83–A, no. 8, pp. 1169–1181, Aug. 2001.
- [18] M. Cyr *et al.*, 'Classification of Early Onset Scoliosis has Excellent Interobserver and Intraobserver Reliability', *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 37, no. 1, pp. e1–e3, Jan. 2017.
- [19] A. Jada *et al.*, 'Evaluation and management of adolescent idiopathic scoliosis: a review', *Neurosurg. Focus*, vol. 43, no. 4, p. E2, Oct. 2017.
- [20] A. P. Sarvazyan, O. V. Rudenko, S. D. Swanson, J. B. Fowlkes, and S. Y. Emelianov, 'Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics', *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 24, no. 9, pp. 1419–1435, Nov. 1998.
- [21] B. S. Garra *et al.*, 'Elastography of breast lesions: initial clinical results', *Radiology*, vol. 202, no. 1, pp. 79–86, Jan. 1997.
- [22] A. Itoh *et al.*, 'Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis',

Radiology, vol. 239, no. 2, pp. 341–350, May 2006.

[23] M. Fatemi and J. F. Greenleaf, ‘Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography’, *Science*, vol. 280, no. 5360, pp. 82–85, Apr. 1998.

[24] S. Catheline *et al.*, ‘Measuring of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography: an inverse problem approach’, *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 116, no. 6, pp. 3734–3741, Dec. 2004.

[25] J. Bercoff, M. Tanter, and M. Fink, ‘Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping’, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 51, no. 4, pp. 396–409, Apr. 2004.

[26] L. Sandrin *et al.*, ‘Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis’, *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 29, no. 12, pp. 1705–1713, Dec. 2003.

[27] W. A. Berg *et al.*, ‘Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses’, *Radiology*, vol. 262, no. 2, pp. 435–449, Feb. 2012.

[28] D. A. Hoffman, J. E. Lonstein, M. M. Morin, W. Visscher, B. S. Harris, and J. D. Boice, ‘Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic x rays’, *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 81, no. 17, pp. 1307–1312, Sep. 1989.

[29] G. Charpak, ‘[Prospects for the use in medicine of new detectors of ionizing radiation]’, *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 180, no. 1, pp. 161-168; discussion 168-169, Jan. 1996.

[30] H. Labelle, C.-E. Aubin, R. Jackson, L. Lenke, P. Newton, and S. Parent, ‘Seeing the spine in 3D: how will it change what we do?’, *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 31, no. 1 Suppl, pp. S37-45, Feb. 2011.

[31] M. Sabourin, E. Jolivet, L. Miladi, P. Wicart, V. Rampal, and W. Skalli, ‘Three-dimensional stereoradiographic modeling of rib cage before and after spinal growing rod procedures in early-onset scoliosis’, *Clin. Biomech. Bristol Avon*, vol. 25, no. 4, pp. 284–291, May 2010.

[32] S. Grenier, S. Parent, and F. Chérier, ‘Personalized 3D reconstruction of the rib cage for clinical assessment of trunk deformities’, *Med. Eng. Phys.*, vol. 35, no. 11, pp. 1651–1658, Nov. 2013.

[33] J. Yu, P. C. Winlove, S. Roberts, and J. P. G. Urban, ‘Elastic fibre organization in the intervertebral discs of the bovine tail’, *J. Anat.*, vol. 201, no. 6, pp. 465–475, Dec. 2002.

[34] J. Yu, J. C. T. Fairbank, S. Roberts, and J. P. G. Urban, ‘The elastic fiber network of the annulus fibrosus of the normal and scoliotic human intervertebral disc’, *Spine*, vol. 30, no. 16, pp. 1815–1820, Aug. 2005.

[35] J. Yu, P. C. Winlove, S. Roberts, and J. P. G. Urban, ‘Elastic fibre organization in the intervertebral discs of the bovine tail’, *J. Anat.*, vol. 201, no. 6, pp. 465–475, Dec. 2002.

[36] S. M. al et, ‘ISSLS Prize winner: Mechanical influences in progressive intervertebral disc degeneration. - PubMed - NCBI’. [Online]. Available:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=stefanakis+2014+disc>. [Accessed: 26-Jan-2018].

[37] R. E. Will, I. A. Stokes, X. Qiu, M. R. Walker, and J. O. Sanders, ‘Cobb angle progression in adolescent scoliosis begins at the intervertebral disc’, *Spine*, vol. 34, no. 25, pp. 2782–2786, Dec. 2009.

[38] J. Galley, G. Maestretti, G. Koch, and H.-M. Hoogewoud, ‘Real T1 relaxation time measurement and diurnal variation analysis of intervertebral discs in a healthy population of 50 volunteers’, *Eur. J. Radiol.*, vol. 87, pp. 13–19, Feb. 2017.

[39] M. Huber, G. Gilbert, J. Roy, S. Parent, H. Labelle, and D. Périé, ‘Sensitivity of MRI parameters within intervertebral discs to the severity of adolescent idiopathic scoliosis’, *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*, vol. 44, no. 5, pp. 1123–1131, Nov. 2016.

[40] E. I. Ben-Abraham *et al.*, ‘Feasibility of MR elastography of the intervertebral disc’, *Magn. Reson. Imaging*, Dec. 2015.

[41] D. H. Cortes, J. F. Magland, A. C. Wright, and D. M. Elliott, ‘The shear modulus of the nucleus pulposus measured using magnetic resonance elastography: a potential biomarker for intervertebral disc degeneration’, *Magn. Reson. Med.*, vol. 72, no. 1, pp. 211–219, Jul. 2014.

[42] T. B. Grivas, E. Vasiliadis, M. Malakasis, V. Mouzakis, and D. Segos, ‘Intervertebral disc biomechanics in the pathogenesis of idiopathic scoliosis’, *Stud. Health Technol. Inform.*, vol. 123, pp. 80–83, 2006.

[43] M. Kobielarz, S. Szotek, M. Głowacki, J. Dawidowicz, and C. Pezowicz, ‘Qualitative and quantitative assessment of collagen and elastin in annulus fibrosus of the physiologic and scoliotic

- intervertebral discs', *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 62, pp. 45–56, Sep. 2016.
- [44] C. Vergari *et al.*, 'Intervertebral disc characterization by shear wave elastography: An in vitro preliminary study', *Proc. Inst. Mech. Eng. [H]*, vol. 228, no. 6, pp. 607–615, Jun. 2014.
- [45] C. Vergari *et al.*, 'Non-invasive biomechanical characterization of intervertebral discs by shear wave ultrasound elastography: a feasibility study', *Eur. Radiol.*, vol. 24, no. 12, pp. 3210–3216, Dec. 2014.
- [46] C. Vergari *et al.*, 'In vivo cervical intervertebral disc characterisation by elastography', *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, vol. 17 Suppl 1, pp. 120–121, 2014.
- [47] C. Vergari *et al.*, 'Lumbar annulus fibrosus biomechanical characterization in healthy children by ultrasound shear wave elastography', *Eur. Radiol.*, vol. 26, no. 4, pp. 1213–1217, Apr. 2016.
- [48] K.-J. Streitberger *et al.*, 'In vivo multifrequency magnetic resonance elastography of the human intervertebral disk', *Magn. Reson. Med.*, vol. 74, no. 5, pp. 1380–1387, Nov. 2015.
- [49] S. K. Han, C.-W. Chen, K. M. Labus, C. M. Puttlitz, Y. Chen, and A. H. Hsieh, 'Optical Coherence Tomographic Elastography Reveals Mesoscale Shear Strain Inhomogeneities in the Annulus Fibrosus', *Spine*, vol. 41, no. 13, pp. E770-777, Jul. 2016.
- [50] T. Akazawa, S. Minami, T. Kotani, T. Nemoto, T. Koshi, and K. Takahashi, 'Long-term clinical outcomes of surgery for adolescent idiopathic scoliosis 21 to 41 years later', *Spine*, vol. 37, no. 5, pp. 402–405, Mar. 2012.
- [51] T. Lerner, W. Frobin, V. Bullmann, T. Schulte, P. Brinckmann, and U. Liljenqvist, 'Changes in disc height and posteroanterior displacement after fusion in patients with idiopathic scoliosis: a 9-year follow-up study', *Clin. Spine Surg.*, vol. 20, no. 3, pp. 195–202, 2007.
- [52] P. Violas, E. Estivalezes, J. Briot, J. Sales de Gauzy, and P. Swider, 'Quantification of intervertebral disc volume properties below spine fusion, using magnetic resonance imaging, in adolescent idiopathic scoliosis surgery', *Spine*, vol. 32, no. 15, pp. E405-412, Jul. 2007.
- [53] P. Bernstein *et al.*, 'Thoracal flat back is a risk factor for lumbar disc degeneration after scoliosis surgery', *Spine J. Off. J. North Am. Spine Soc.*, vol. 14, no. 6, pp. 925–932, Jun. 2014.
- [54] Langlais T, 'caractérisation microstructurelle de l'annulus fibrosus en échographie : étude de faisabilité chez l'adolescent'. en cours de soumission, OTSR, 2018.
- [55] F. Laouissat, A. Sebaaly, M. Gehrchen, and P. Roussouly, 'Classification of normal sagittal spine alignment: refounding the Roussouly classification', *Eur. Spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc.*, Apr. 2017.
- [56] H. Labelle *et al.*, 'Spondylolisthesis, pelvic incidence, and spinopelvic balance: a correlation study', *Spine*, vol. 29, no. 18, pp. 2049–2054, Sep. 2004.
- [57] K. Abelin-Genevois, E. Estivalezes, J. Briot, A. Sévely, J. Sales de Gauzy, and P. Swider, 'Spino-pelvic alignment influences disc hydration properties after AIS surgery: a prospective MRI-based study', *Eur. Spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc.*, vol. 24, no. 6, pp. 1183–1190, Jun. 2015.
- [58] G. Duval-Beaupère, C. Schmidt, and P. Cosson, 'A Barycentremetric study of the sagittal shape of spine and pelvis: the conditions required for an economic standing position', *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 20, no. 4, pp. 451–462, 1992.
- [59] A. Nérot *et al.*, 'A 3D reconstruction method of the body envelope from biplanar X-rays: Evaluation of its accuracy and reliability', *J. Biomech.*, vol. 48, no. 16, pp. 4322–4326, Dec. 2015.
- [60] C. Amabile, H. Pillet, V. Lafage, C. Barrey, J.-M. Vital, and W. Skalli, 'A new quasi-invariant parameter characterizing the postural alignment of young asymptomatic adults', *Eur. Spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc.*, vol. 25, no. 11, pp. 3666–3674, Nov. 2016.
- [61] C. Amabile, J.-C. Le Huec, and W. Skalli, 'Invariance of head-pelvis alignment and compensatory mechanisms for asymptomatic adults older than 49 years', *Eur. Spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc.*, Nov. 2016.
- [62] D. W. Green *et al.*, 'Long-term magnetic resonance imaging follow-up demonstrates minimal transitional level lumbar disc degeneration after posterior spine fusion for adolescent idiopathic scoliosis', *Spine*, vol. 36, no. 23, pp. 1948–1954, Nov. 2011.

Annexes

Index des tableaux et figures

Figures

Figure 1 : Disque intervertébral lombaire.....	6
Figure 2: Exemple de correction obtenue après mise en place d'un corset d'hypercorrection nocturne type CAEN pour une scoliose combinée à prédominance thoracique droite	9
Figure 3: Appareil Elastographie échoguidée AixPlover (Supersonic Imagine)	14
Figure 4: Cabine EOS permettant la réalisation de radiographies biplanaires et une vue tridimensionnelle du rachis en position de fonction.....	17
Figure 5 : Exemple de correction chirurgicale obtenue par montage segmentaire par vis pédiculaire et translation postérolatérale pour une scoliose idiopathique de l'adolescent thoracique droite.	31
Figure 6 : Reconstruction tridimensionnelle du rachis et la cage thoracique. A : Image finale. B : Superposition de reconstruction et des clichés EOS de face et de profil	32
Figure 7: Repérage de la bifurcation iliaque	33
Figure 8: Échographie de l'annulus fibrosus L4-L5. La flèche montre bien les lamelles confirmant la bonne position de la sonde par rapport à l'axe du disque.....	34
Figure 9: Échographie et élastographie de l'annulus fibrosus L3-L4.....	34
Figure 10: Box-plots montrant les différences entre les groupes ainsi que les limites du corridor de normalité	39
Figure 11: Corrélation entre vitesse de cisaillement et angle de Cobb pour les scolioses sévères	40

Tableaux

Tableau 1: Méthodes d'analyse du disque intervertébral.....	19
Tableau 2: Disque intervertébral et scoliose idiopathique de l'adolescent	21
Tableau 3: Analyse du disque intervertébral par Elastographie	23
Tableau 4: Disque intervertébral et chirurgie dans la scoliose idiopathique de l'adolescent..	25
Tableau 5: Caractéristiques des sujets inclus.....	30
Tableau 6: Différence de vitesse de cisaillement entre les différents groupes.	38

Lettre à destination des patients inclus



LETTRE D'INFORMATION

Paris, le 02/03/2015,

Madame, Monsieur,

L'objectif de cet examen est de faire bénéficier votre enfant d'une nouvelle méthode d'imagerie permettant d'obtenir des données sur les caractéristiques de ses muscles, disques intervertébraux, tendons ou d'autres structures osseuses ou articulaires.

L'échographie ultrasonore permet à partir des images d'échographie (faites à l'aide d'ultrasons totalement inoffensifs) d'obtenir des données sur les caractéristiques mécaniques (l'élasticité) des tissus visualisés.

Ces examens sont totalement inoffensifs et indolores. Ils n'utilisent aucun rayonnement ionisant (rayons X). Ils sont donc totalement non-invasifs.

Ces données seront utilisées pour aider le clinicien dans son diagnostic et faciliter la décision thérapeutique.

Chaque patient devra se déplacer jusqu'au lieu prévu pour la série d'acquisition décrite dans le protocole. Celui-ci devra se présenter à la date et à l'heure indiquée par le clinicien.

L'étude sera enregistrée à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Dans ce cadre, toutes les données concernant votre enfant seront anonymisées, resteront confidentielles et ne pourront être consultées que dans le cadre de cette recherche par le promoteur ou ses représentants, et éventuellement par les autorités sanitaires ou des partenaires de recherche nationales ou internationales.

Ces données seront informatisées, et, conformément à la loi Informatique et liberté, la personne « pourra à tous moments exercer ses droits d'accès de rectification et d'opposition, soit directement pour les données non médicales, soit par l'intermédiaire du médecin de son choix pour les données médicales ».

La participation de votre enfant à cet examen ne peut être que volontaire.

Il est nécessaire que vous ayez compris ce qui vous a été exposé dans cette notice d'information. Si vous le désirez, vous pouvez poser toutes questions complémentaires que vous souhaitez à votre médecin, avant de faire effectuer cet examen à votre enfant.

Vous êtes entièrement libre d'accepter ou de refuser cet examen. Votre refus éventuel n'aura pas de conséquence sur vos relations avec les médecins participant à cette étude et sur la qualité des soins qui vous seront donnés.

Si vous décidez de participer, il vous est demandé de signer le formulaire de consentement dont vous devez conserver un exemplaire avec cette note d'information.

Professeur Vialle

Formulaire de consentement



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre de l'essai : Etude de l'Appareil Musculo-squelettique par Elastographie Ultrasonore

Le docteur Raphaël Vialle, nous a proposé de faire participer notre enfant à la recherche intitulée : « Etude de l'Appareil Musculo-squelettique par Elastographie Ultrasonore ».

Le DHU MAMUTH, promoteur de cette étude a contracté une assurance conformément à la loi (Gerling, N°01012103-14007).

Notre interlocuteur nous a précisé que nous étions libres de refuser la participation de notre enfant à cette recherche sans avoir à nous justifier. Afin d'éclairer notre décision, nous avons reçu et pris connaissance des informations mentionnées dans la Lettre d'information ci-jointe.

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes participant à une Recherche Biomédicale-CPPRB de la Pitié-Salpêtrière, a prononcé un avis favorable quant à la mise en œuvre de cette étude.

Nous acceptons que les données anonymisées concernant notre enfant et recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et libertés » du 6 Janvier 1978 modifiée, s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives et les partenaires de la recherche. Nous pouvons à tout moment demander une information complémentaire au :

Professeur Vialle (Hôpital Trousseau-Paris-Tel 01 44 73 61 25)

Après en avoir discuté et obtenu réponse à toutes nos questions , nous acceptons librement et volontairement que notre enfant participe à la recherche décrite ci-dessus. Nous sommes parfaitement conscients que nous pouvons retirer à tout moment notre consentement à la participation de notre enfant à cette recherche et cela quelles que soient nos raisons et sans supporter aucune conséquence. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à nos relations avec le médecin investigateur.

Notre consentement ne décharge pas l'investigateur et le promoteur dans l'ensemble de leurs responsabilités. Nous conservons tous nos droits garantis par la loi.

Fait à....., le

<p><u>L'investigateur :</u> Nom : Visa :</p>
--

<p><u>Personne donnant le consentement</u> Nom du père : Nom de la mère : Visa : Numéro du sujet :</p>
--

RÉSUMÉ

Des analyses *in vitro* ont rapporté une perte de l'intégrité de l'annulus fibrosus dans la Scoliose idiopathique. L'élastographie Shear wave pourrait être un moyen non invasif d'accéder à la vitesse de cisaillement *in vivo* de l'annulus fibrosus, un paramètre relié aux paramètres biomécaniques du disque intervertébral. L'objectif principal était d'évaluer la vitesse de cisaillement de l'annulus fibrosus lombaire dans la scoliose idiopathique et de la comparer à des individus sains.

Méthode

300 disques lombaires ont été évalués chez 100 individus. 34 patients indemnes de toute déformation rachidienne, 25 patients porteurs de scolioses modérées, 19 porteurs de scolioses sévères et 22 patients ayant été opérés. Les trois derniers niveaux mobiles étaient étudiés chez chaque patient.

Résultats

Dans le groupe de patients sans déformation, la vitesse de cisaillement était de $3,1 \text{ m/s} \pm 0,37$ (2,2-3,8 m/s). Tandis qu'elle était de $3,627 \text{ m/s} \pm 0,538$ (2,83-4,4) dans le groupe scoliose ($p < 0.005$). La vitesse de cisaillement en postopératoire (3,102 m/s) n'était pas significativement différente que chez l'individu sain. Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les différents niveaux.

Conclusion

L'élastographie Shear wave constitue un moyen non invasif d'évaluer l'annulus fibrosus lombaire comme un biomarqueur de la scoliose. Il pourrait s'agir d'une méthode innovante pour évaluer le potentiel évolutif et les conséquences d'une déformation scoliotique.

MOTS-CLES

Scoliose Idiopathique, Rachis, Module d'Élasticité, Elastographie, Annulus fibrosus.

ABSTRACT

In vitro analysis reported that annulus fibrosus lose its integrity in idiopathic scoliosis. Shear wave ultrasound elastography can be used for noninvasive measurement of shear wave speed *in vivo* in the annulus fibrosus, a parameter related to intervertebral disc (IVD) mechanical properties. The main aim was to assess shear wave speed in lumbar annulus fibrosus of scoliotic adolescents and compare it to asymptomatic patients.

Methods

300 lumbar IVDs in one hundred patients were measured: 34 patients without spinal pathologies and 44 adolescent idiopathic scoliosis (25 patients in a mild stage, 19 severe) and 22 in postoperative. We studied the three last mobile levels in every patient.

Results

In patients without spinal pathologies, average shear wave speed was $3,1 \text{ m/s} \pm 0,37$ (2,2-3,8 m/s) whereas, in scoliosis group, mean value was significantly higher at $3,627 \text{ m/s} \pm 0,538$ (2,83-4,4) ($p < 0.05$). Differences were significant at all levels. No difference was observed between postoperative patients and asymptomatic ones

Conclusion

Non-invasive shear wave ultrasound is a novel method of assessment to quantitative alteration of annulus fibrosus. These preliminary results are promising to consider shear wave elastography as a biomechanical marker for assessment of idiopathic scoliotic patients and, potentially, bring an additional light in early detection of progressive scoliosis.

KEYWORDS

Idiopathic Scoliosis ; Spine ; Elasticity Imaging Techniques ; Annulus Fibrosus.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06