



**HAL**  
open science

## Imagerie d'avenir de l'ostéoporose : revue de la littérature et un exemple d'application

Lucas Escoffier

► **To cite this version:**

Lucas Escoffier. Imagerie d'avenir de l'ostéoporose : revue de la littérature et un exemple d'application. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02971231

**HAL Id: dumas-02971231**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02971231v1>**

Submitted on 19 Oct 2020

**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.

**Imagerie d'avenir de l'ostéoporose :**  
**revue de la littérature et un exemple d'application.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 30 Septembre 2020**

**Par Monsieur Lucas ESCOFFIER**

**Né le 14 mai 1993 à Marseille 08eme (13)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RHUMATOLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur GUIIS Sandrine**

**Président**

**Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur CHAMPSAUR Pierre**

**Assesseur**

**Madame le Docteur TRIJAU Sophie**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BENDAHAN David**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Assesseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge  
ALDIGHIERI René  
ALESSANDRINI Pierre  
ALLIEZ Bernard  
AQUARON Robert  
ARGEME Maxime  
ASSADOURIAN Robert  
AUFFRAY Jean-Pierre  
AUTILLO-TOUATI Amapola  
AZORIN Jean-Michel  
BAILLE Yves  
BARDOT Jacques  
BARDOT André  
BERARD Pierre  
BERGOIN Maurice  
BERLAND Yvon  
BERNARD Dominique  
BERNARD Jean-Louis  
BERNARD Pierre-Marie  
BERTRAND Edmond  
BISSET Jean-Pierre  
BLANC Bernard  
BLANC Jean-Louis  
BOLLINI Gérard  
BONGRAND Pierre  
BONNEAU Henri  
BONNOIT Jean  
BORY Michel  
BOTTA Alain  
BOURGEADE Augustin  
BOUVENOT Gilles  
BOUYALA Jean-Marie  
BREMONT Georges  
BRICOT René  
BRUNET Christian  
BUREAU Henri  
CAMBOULIVES Jean  
CANNONI Maurice  
CARTOUZOU Guy  
CAU Pierre  
CHABOT Jean-Michel  
CHAMLIAN Albert  
CHARPIN Denis  
CHARREL Michel  
CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert  
DEVRED Philippe  
DJIANE Pierre  
DONNET Vincent  
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel  
DUMON Henri  
ENJALBERT Alain  
FAVRE Roger  
FIECHI Marius  
FARNARIER Georges  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCES Yves  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
GALLAIS Hervé  
GAMERRE Marc  
GARCIN Michel  
GARNIER Jean-Marc  
GAUTHIER André  
GERARD Raymond  
GEROLAMI-SANTANDREA André  
GIUDICELLI Roger  
GIUDICELLI Sébastien  
GOUDARD Alain  
GOUIN François  
GRILLO Jean-Marie  
GRISOLI François  
GROULIER Pierre  
HADIDA/SAYAG Jacqueline  
HASSOUN Jacques  
HEIM Marc  
HOUEL Jean  
HUGUET Jean-François  
JAQUET Philippe  
JAMMES Yves  
JOUVE Paulette  
JUHAN Claude  
JUN Pierre  
KAPHAN Gérard  
KASBARIAN Michel  
KLEISBAUER Jean-Pierre  
LACHARD Jean  
LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

---

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

### PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

---

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
EVANS-VIALLAT Catherine  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
REVIS Joana  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)  
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
 ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### IMMUNOLOGIE 4703

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

#### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019



GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

#### NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

#### OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

#### NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

#### PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

#### PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

## PHYSIOLOGIE 4402

## PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

## PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

## PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

## PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

## RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

## RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

## THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

## REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

## UROLOGIE 5204

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

## Remerciements

A ma présidente de jury et directrice de thèse Madame la professeure Sandrine Guis.  
Merci de l'honneur que vous me faites en présidant ce jury et pour la confiance que vous m'avez accordé. Merci pour votre suivi et votre encadrement qui m'ont été très précieux lors de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Pierre Lafforgue.

Merci pour votre présence au sein de ce jury, pour votre accompagnement, et la confiance que vous m'avez accordé en tant qu'interne.

A Monsieur le Professeur Pierre Champsaur.

Merci pour votre présence au sein de mon jury, votre soutien et votre disponibilité.

A Monsieur le Docteur David Bendahan.

Merci pour votre présence dans ce jury, votre aide à la fois dans les relectures multiples de ma revue de la littérature, et pour les précieux conseils donnés pour notre publication.

A Madame La Docteure Sophie Trijau.

Merci pour votre présence dans ce jury, et tout comme pour Monsieur Lafforgue merci pour votre accompagnement, cette confiance et disponibilité que vous m'avez accordé au cours de mon internat, notamment dans ma formation à l'échographie.

A tous les professeurs et médecins qui ont participé à ma formation. Merci notamment tous les assistants qui m'ont accompagné dans mon parcours, pour la confiance et le temps qu'ils m'ont accordé.

A Enrico, qui m'a grandement aidé dans notre travail sur l'IRM UHC, une très belle rencontre que cette thèse m'a offerte.

A mes parents, qui par leur leur amour, leur gentillesse et tous leurs efforts petits et grands, m'ont toujours soutenu dans les choix et les épreuves des études de médecine et le reste de ma vie. A mon père qui malheureusement ne peut pas venir ce jour de soutenance et à qui je dois beaucoup. Merci pour tout !

A Mathilde qui me supporte depuis déjà 4 ans, pour tous ces moments d'amour et de tendresse, ton rire, ta bonne humeur, merci pour tout ce que tu es et pour tout ce que tu m'apportes. Et n'oublions pas Pooki, notre corgi hypothétique, pour tous ces moments (hypothétiques aussi) qu'il aurait à partager avec nous, et à une réalité peut être proche ?

Aux amis, la famille que l'on choisit.

A Cessou, alias l'optimiste, qui on le sait tous a en réalité un cœur tendre, toutes ces sessions sportives (parfois un peu trop) qui nous amènent dans les sommets des calanques.

A Marion, alias la victime mais nous ne reviendrons pas sur cette sombre histoire, ces petits repas faits maison à base de curry et d'escargots, précisons : pas dans la même assiette. Ne t'inquiète pas, je ne déménage pas très loin, on pourra toujours se gaver la panse régulièrement.

A Florian, la drama queen de la bande, merci pour tous ces décibels et ces GROS que tu donnes sans compter, et surtout pour toutes ces grosses marrades, à base de hendek, de René Malville, et bien d'autres.

A Jeremy, notre marseillais préféré, roi de la plancha, notre monsieur je sais tout dont la connaissance va du fonctionnement des tracteurs à vendange à la cage de faraday, en passant par

l'électrocution des vaches en temps d'orage. Un gros merci pour sa maman Cathy qui nous a supporté pendant de longues semaines de préparation aux ECN.

A bien sûr tout le reste de ce groupe qui m'est très cher : Charly, Julie, Axel, Laurent, Adrien et Tatiana. A toutes ces années partagées au cours de ces soirées et voyages, et toutes celles à venir.

A notre groupe de zik, qui n'a toujours pas de nom d'ailleurs il faut y remédier. A Matthieu qui m'accompagne depuis 7 ans (et oui on vieillit ! et on perd nos cheveux ...) en tapant du tambour un peu trop fort, à Sophiane ce virtuose à l'humour parfois incompris, à Livia notre jeune chanteuse à la douce voix (parfois), et bien sûr à Damien, le grand Dung, cet homme aux qualités multiples, tellement fort qu'il figure 2 fois dans ces remerciements.

A tous les copains de la rhumatologie, tous ces moments chers à base de galettes et de fi\*\*es ! A Guillaume Larid, ce génie au costard qui a grandement participé à mon choix pour la rhumatologie. A Damien, taulier du service, le grand Damiano Rocho comme certains l'appellent ! A Douggy, cet homme à la descendance multiple, dont les conseils ont toujours été très précieux et les blagues très vaseuses. A Juliette notre miss écolo, à Léa la sans c\*\*\*\*te, à Noémie (ou Léna ?? je ne sais plus) toujours sur la route du fun, à Charlène la nouvelle mariée. Et bien sûr tous les autres, Emilie, Caroline, Nicolas, Manu, Hélène, Benoit, Justin, Dorothée, Lisa, Angélique, Théo, Lisa (encore !), Amir et Clara.

A mes copains rééducateurs. A Bastien, dont les multiples stages partagés avec lui commencent à ressembler à une comédie musicale (NOOOOOON !!). A Mathilde dont les oreilles saignent à cause de la comédie musicale sus citée. A Léna, la négociatrice, la rhetorikonologue. A Raphael, ce prescripteur masqué répondant au nom de « le batman ». A Vincent qui neutralise au loxapac les amputés armés de couteaux de chasse. A Justine avec qui je partage cette fantastique passion pour les canidés (je veux encore d'autres photos !).

A tous les co internes que je n'ai pas cité précédemment et que j'ai la chance d'avoir rencontré au cours de mon parcours, Victor, Fabrice, Pauline, Mari Lilka, Charly, Lucas, Jessica et Joseph.

## Table des matières

Introduction :.....	4
Revue de la littérature des imageries d'avenir de l'ostéoporose .....	5
Ostéodensitométrie osseuse et ostéoporose .....	5
1. La densitométrie osseuse d'aujourd'hui :.....	5
2. Etats des lieux des technologies plus récentes .....	8
3. Conclusion .....	14
Scanner et ostéoporose .....	15
1. Principes généraux .....	15
2. Etat de la littérature par région anatomique .....	17
3. Conclusion .....	23
Imagerie par résonance magnétique et ostéoporose.....	24
1. Analyse indirecte de la qualité osseuse .....	24
2. Étude directe du tissu osseux par résonance magnétique .....	28
3. Conclusion .....	31
Echographie et ostéoporose .....	32
1. Echographie Quantitative Ultrasensible (QUS) .....	32
2. L'échographie par technologie REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) .	37
3. Conclusion .....	41
Imageries de fusion .....	42
1. Fusion Intertechnique .....	42
2. Fusion de séquences .....	44
3. Conclusion .....	45
Conclusion .....	46
Micro-architecture osseuse explorée in vivo par IRM UHC chez un patient atteint de rhumatisme psoriasique : suivi avant et après un an de traitement par antiTNF .....	47
Conclusion .....	59
Bibliographie.....	60

## Table des Figures

Figure 1 Exemple de résultat de densitométrie osseuse chez un sujet sain.....	6
Figure 2 Indication thérapeutique dans l'ostéoporose post ménopausique selon recommandation de la SFR de 2018 .....	8
Figure 3 Illustration par l'ISCD (international Society for Clinical Densitometry) des principales études prospectives sur le RR de fracture lors d'un TBS altéré avec entre parenthèses les valeurs ajustées. (12) .....	9
Figure 4 DMO 3D de l'extrémité supérieure du fémur avec mesure des ASC voxel par voxel pour la distinction du groupe fracturaire et contrôle (16).....	11
Figure 5 Maillage pour analyse en éléments finis d'un modèle 3D de tête fémorale obtenue via une densitométrie osseuse par ABP. ....	12
Figure 6 Analyse en éléments finis d'une tête fémorale en DMO 3D, avec répartition locorégionale des contraintes mécaniques secondaire à une chute simulée .....	12
Figure 7 Analyse voxel par voxel des ASC dans la distinction des patients fracturaires des contrôles.....	14
Figure 8 Exemple de fantôme, visible à droite sous la table d'examen du patient lors d'une acquisition synchrone.....	15
Figure 9 Coupe vertébrale transversale sur QCT sans fantôme.....	16
Figure 10 Coupe axiale vertébrale de scanner permettant de définir la zone d'intérêt isolant l'os trabéculaire (cercle rouge) .....	17
Figure 11 Courbes ROC pour la prédiction de fractures vertébrales par densitométrie par QCT et T score par ABP (noté DXA). ....	18
Figure 12 Image de vertèbre T9 par scanner (47) .....	20
Figure 13 Analyse texture osseuse en utilisant ici une technique par paterne binaire .....	20
Figure 14 Visualisation d'une analyse en élément finis d'une vertèbre, application d'une force compressive, et répartition des forces mécaniques au sein de la vertèbre (50) .....	21
Figure 15 Image d'extrémité supérieure de fémur obtenue par QCT.....	22
Figure 16 Corrélation entre proportion de graisse (Fat Fraction), mesurée en spectroscopie par résonance magnétique, avec T score. $r=-0,639$ .....	25
Figure 17 Exemple de spectres obtenus en rachis lombaire(65) .....	25
Figure 18 Extrémité proximale du fémur chez patient sain à gauche, ostéopénique au milieu et ostéoporotique à droite selon densitométrie.....	26
Figure 19 Corrélation entre coefficient de diffusion apparent (ADC) et T score $r=0,835$ .....	27
Figure 20 Courbe ROC concernant le diagnostic d'ostéoporose densitométrique par ADC avec AUC=0,912 .....	27
Figure 21 Image de trabéculatation osseuse d'épiphyse distale fémorale par IRM 7 teslas (58).....	29
Figure 22 Image de vertèbre par IRM 7 teslas. ....	30
Figure 23 Image d'extrémité proximale du fémur en coronale via IRM 7 teslas .....	31
Figure 24 Echographie ultrasensible du calcaneum ACHILLES EXP11, GE Healthcare. ....	32
Figure 25. Méta analyse d'études mesurant la vitesse du son SOS, le taux d'atténuation en fonction de la fréquence BUA, en fonction du type de fracture. ....	34
Figure 26. Méta analyse d'études mesurant les critères composites Indice de rigidité IS et Index quantitatif d'ultrason QUI et leur RR associé à tout type de fracture .....	35
Figure 27 Gradient de risque des différentes caractéristiques mesurée par échographie quantitative ultrasensible concernant le risque de fracture ostéoporotique à gauche et le risque de fracture du col à droite. ....	36
Figure 28 Variabilité des T score en fonction de l'âge selon la technologie étudiée. ....	37
Figure 29 Acquisition d'une densitométrie de l'extrémité supérieure du fémur. ....	38
Figure 30 Les différentes radiofréquences RF de la zone d'intérêt sont acquises par tranches successive (image à gauche), pour former un spectre représentant l'ensemble des RF de la région analysée (image à droite). ....	38
Figure 31. Le spectre de radiofréquences de la région d'intérêt est par la suite comparé à des modèles de spectres ostéoporotiques et sains du même site, de patient du même âge, sexe et IMC .....	39
Figure 32 Nuage de point concernant la corrélation des T scores de densitométrie par absorption bi photonique (en abscisse) et par REMS (en ordonnée) : .....	40

Figure 33 Image de hanche gauche via TEP FNA fusionnée avec scanner .....	43
Figure 34 Image d'un genou d'un patient avec rhumatisme psoriasique en poussée par technique de fusion d'une IRM à haut champs magnétique avec un TEP FNA .....	44
Figure 35 Fusion de séquences d'images IRM d'un méningiome .....	45
Figure 36 Image de chondrosarcome via fusion de séquences d'écho de gradient et ADC avec une IRM 7 teslas .....	45
Figure 37 Sagittal, coronal and axial plane of merged PET-UHF MRI of the knee articulation of the patient before A) and after B) treatment by TNF-antibodies. ....	52
Figure 38 Analysis of trabeculation parameters of region of interest .....	53
Figure 39 Box plot for each extrapolated feature for the control reference (Healthy), patient before (P_before) and after (P_after) one year of TNF treatment in the trabecular region where the quadriceps tendon attaches the patella (ROI1a) .....	57

## Table des tableaux

Tableau 1 Indication de Densitométrie osseuse selon HAS 2011 .....	7
Tableau 2 Comparaisons FRAX avec ou sans TBS selon étude de McCloskey et al (14). ....	10
Table 3 Standardized uptake value (SUV) of PET-FNa in ROI before and after a year of anti-TNF $\alpha$ .....	54
Table 4 Trabecular parameters in each ROI, in control subject, and in a patient with PA before et after a year of anti-TNF $\alpha$ .....	56

## Liste des abréviations

ABP : Absorption biphotonique  
 ADC : Apparent Diffusion Coefficient  
 ASC : Aire Sous la Courbe  
 BUA : Broadband Ultrasonic Attenuation  
 CM : Charge Mécanique  
 DMO : Densité Minérale Osseuse  
 FF : Fat Fraction  
 HR : Hazard Ratio  
 QCT : Quantitative Computed Tomography  
 QUI : Quantitative Ultrasound Index  
 REMS : Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry  
 RF : Radiofréquence  
 RR : Risque Relatif  
 SI : Stiffness Index  
 SM : Stress Mécanique  
 SOS : Speed Of Sound  
 SRM : Spectroscopie par Résonance Magnétique  
 TBS : Trabecular Bone Score  
 VFO : Volume Fraction Osseuse

## Introduction :

L'ostéoporose est définie selon l'OMS 2001 par « une anomalie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux, qui prédispose une personne à un risque accru de fracture ». Ces fractures surviennent de manière spontanée ou dans le cadre d'un traumatisme de faible cinétique.

C'est une pathologie répandue. Selon l'INSERM (Hôpital saint Antoine), en 2016, cette pathologie touchait préférentiellement la femme post ménopausique. Elle se retrouve chez 39% des femmes de 65 ans, à 80 ans elle monte à 70%. Chaque année, l'ostéoporose est responsable en France chaque année d'environ 70 000 fractures vertébrales, 60 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur, et 35 000 du poignet (1). Ces fractures peuvent avoir des conséquences graves. En effet, on observe une mortalité de 23,5% chez les patients de plus de 55 ans dans l'année qui suit une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Par ailleurs, le coût de l'ensemble des fractures ostéoporotiques est évalué à 1 milliard d'euros par an en France, et 37 milliards en Europe (2). Malgré sa gravité et son coût, on estime que seulement 20% des patients ostéoporotiques sont actuellement traités en France, alors que des traitements efficaces et bien tolérés existent.

La densitométrie osseuse par Absorption biphotonique (ABP) est le gold standard dans le diagnostic de l'ostéoporose, cependant elle présente de nombreux inconvénients, dépendantes de son fonctionnement même, et de son accès dans certaines régions du monde.

De nouvelles techniques apparaissent en vue de la suppléer, ou de la rendre plus efficace par un usage complémentaire. Elles découlent de technologies déjà existantes, tel que le scanner, l'IRM ou l'échographie. Ces nouvelles techniques pourraient d'une part permettre un meilleur dépistage de l'ostéoporose, mais aussi de mieux la comprendre.

Dans une première partie, nous passerons en revue les différentes imageries disponibles et les nouvelles techniques qui en découlent. Nous évoquerons d'abord la densitométrie, puis le scanner, l'IRM, l'échographie, pour finir sur les imageries de fusion.

La première partie de cette thèse est une revue narrative de la littérature, l'ensemble des données ont été recueillies via pubmed.

Dans une deuxième partie, nous mettrons en application une de ces technologies, l'IRM à haut champ magnétique, dans l'exploration du tissu osseux in vivo d'un patient avec rhumatisme psoriasique, avant puis après un traitement par anti TNF $\alpha$ .



# Revue de la littérature des imageries d'avenir de l'ostéoporose

## Ostéodensitométrie osseuse et ostéoporose

L'absorptiométrie biphotonique (ABP) à rayons X est la technique de référence dans le diagnostic de l'ostéoporose. Elle est le fruit d'un développement technologique de plusieurs dizaines d'années. En 1963, fut d'abord mis au point l'absorptiométrie monophotonique (single photon absorbtometry) utilisant une source à rayons gamma (3). Par la suite, fut mis au point l'absorptiométrie monophotonique à rayons X, l'absorptiométrie biphotonique, puis l'absorptiométrie biphotonique à rayons X. Le premier appareil de cette dernière technologie fut commercialisé en 1987 par *Hologic*(4). Par la suite d'autres constructeurs se sont approprié cette technologie, les deux principaux sont *Hologic* et *Lunar*.

### 1. La densitométrie osseuse d'aujourd'hui :

#### A. Fonctionnement et régions explorées

Le but de la densitométrie osseuse est de mesurer la quantité minérale osseuse. Cette densité minérale osseuse (DMO) est calculée en grammes par centimètre carré. Le calcul se base sur l'atténuation des rayons X en fonction du tissu traversé. Elle est donc différente si elle traverse un tissu mou ou minéralisé (donc calcifié). Ainsi la différence d'atténuation entre la zone contenant la région osseuse d'intérêt et celle des tissus mous adjacents (ligne de base) permet le calcul de la densité minérale osseuse de la région mesurée.

Les sites classiquement mesurés sont l'extrémité supérieure du fémur (gauche par convention), les quatre premières vertèbres lombaires, et l'extrémité distale du radius. Une densitométrie du corps entier peut aussi être pratiquée, elle est utilisée principalement pour l'évaluation des masses maigres, notamment en cas de sarcopénie.

Concernant le rachis lombaire, sa mesure est primordiale car c'est dans cette zone que la perte minérale est la plus importante en post ménopause. Cette région est le reflet de l'os trabéculaire. L'examen se pratique par incidence antéropostérieure, en atténuant la lordose par surélévation des jambes. Sa mesure peut être artefactée par la présence d'une scoliose lombaire, de fractures vertébrales, de ciment, ou d'arthrose articulaire postérieure. Ces éléments peuvent surestimer les mesures densitométriques du rachis et les rendre ininterprétables. D'autres situations extra rachidiennes peuvent fausser les mesures, comme la présence de calcifications dans les parties molles (lithiases par exemple), de matériel chirurgical, ou de produits de contraste si un scanner ou un lavement baryté ont précédemment été pratiqués. Dans ces cas, la mesure de l'extrémité supérieure du fémur prend toute son importance, car ne présente pas d'artefacts notamment liés à l'âge. Cette région est le reflet de l'os cortical. Les régions d'intérêt mesurées sont le col et sa région dans son ensemble (dite totale).

Concernant l'extrémité distale du radius, sa principale indication se situe dans le cadre d'hyperparathyroïdie qui affecte surtout l'os cortical. Le tiers distal est la zone la plus importante car composée à 75% d'os cortical. L'utilisation de cette région dans le cadre de la quantification d'une ostéoporose reste discutée car elle ne semble pas être prédictive du risque fracturaire.

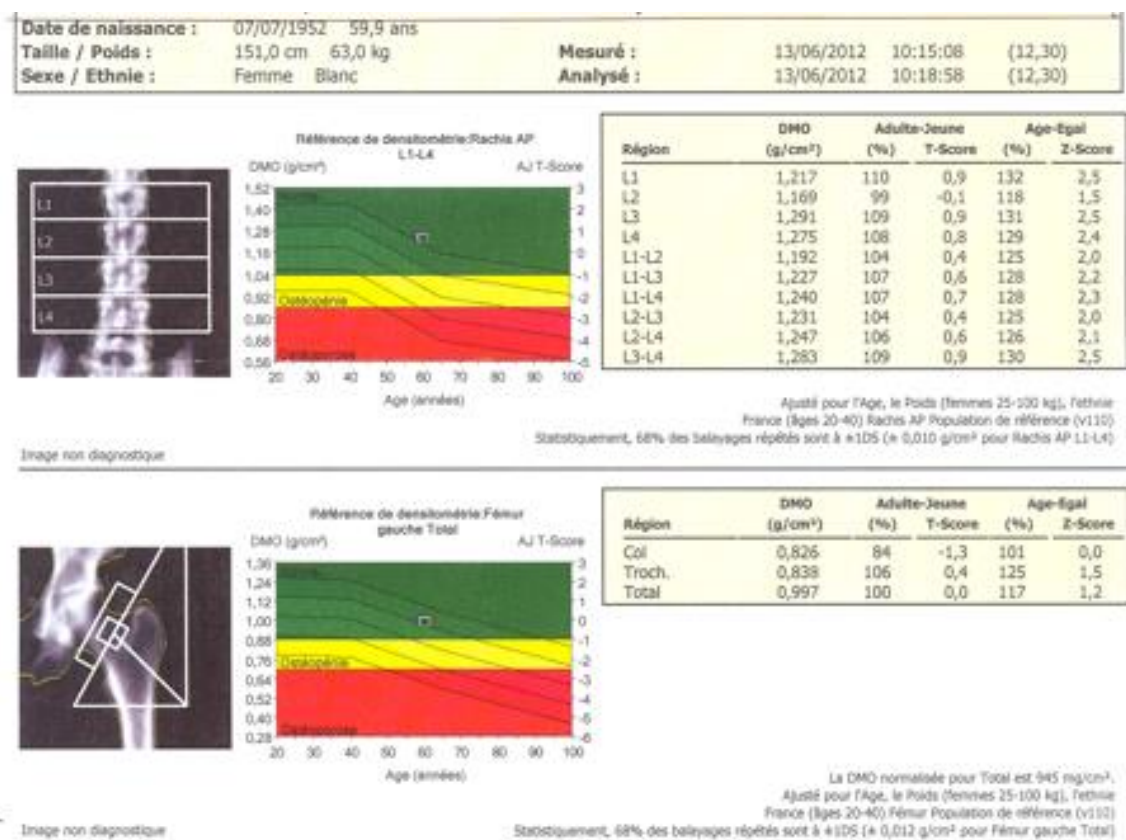
Pour le suivi de cette densité calcique, il est important de maintenir une bonne reproductibilité, pour cela il est nécessaire de pratiquer un suivi sur un seul type de machine.

## B. Résultats obtenus et interprétation thérapeutique

Les résultats sont donnés sous la forme de trois caractéristiques :

- La DMO en gramme par centimètre carré.
- Le T score, qui est la variation de la DMO par rapport à une personne jeune du même sexe et de la même ethnie, exprimée en déviation standard.
- Le Z score qui est la variation de la DMO par rapport à une personne du même âge, sexe et ethnie, exprimée comme le T score en déviation standard.

Figure 1 Exemple de résultat de densitométrie osseuse chez un sujet sain



En haut mesure du rachis, en bas mesure de l'extrémité supérieure du fémur. De gauche à droite, l'identification des zones d'intérêt et des lignes de base, les graphiques de référence avec la localisation des données du patient, puis les tableaux exprimant DMO, T score et Z score de chaque zone d'intérêt. Ici le T score fémoral est de 0 en total et -1,3 en col, en rachis il est de 0,7 en L1-4.  
Source : cngof.fr.

Les indications de densitométrie sont précisées par les recommandations HAS de 2011(5). Elles peuvent être résumées par le tableau 1.

Tableau 1 Indication de Densitométrie osseuse selon HAS 2011

Dans la population générale (Quels que soient l'âge et le sexe)	En cas de signes d'ostéoporose	<p><b>Découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale</b> sans contexte traumatique ni tumoral évident</p> <p><b>Antécédent personnel de fracture périphérique</b> survenue sans traumatisme majeur, sauf : crâne, orteils, doigts, rachis cervical</p>
	En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose	<p><b>Corticothérapie systémique prolongée en cours</b></p> <p>Antécédent documenté de :</p> <p><b>Hyperparathyroïdie primitive</b>  <b>Hypogonadisme</b> prolongé  <b>Hyperthyroïdie</b> évolutive non traitée  <b>Hypercorticisme</b>  <b>Ostéogenèse</b> imparfaite</p>
Indications supplémentaires pour la femme ménopausée	<p><b>Antécédent familial</b> au 1er degré de fracture sans traumatisme majeur du col du fémur</p> <p><b>Insuffisance de masse corporelle</b></p> <p><b>Ménopause précoce</b></p> <p><b>Antécédent de corticothérapie systémique prolongée</b></p>	

Concernant la décision thérapeutique, chez l'homme de plus de 60 ans et la femme ménopausée, la principale donnée utilisée est le T score. Si celui-ci se situe entre -1 et -2,5, le patient est dit ostéopénique, en deçà de -2,5 il est ostéoporotique. Ce seuil est arbitraire et a été choisi afin que la prévalence d'ostéoporose au col du fémur des femmes de plus de 50 ans soit semblable au risque de fracture du col dans cette même population (risque évalué à 15%)(6). L'indication à traiter varie en fonction du statut fracturaire et de ce T score il peut être résumé selon la figure 2, tirée des dernières recommandation de 2018 (7).

Figure 2 Indication thérapeutique dans l'ostéoporose post ménopausique selon recommandation de la SFR de 2018

En fonction de la diminution du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres humérus, bassin, tibia proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou de chutes multiples)
T > -1	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
T ≤ -1 et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
T ≤ -2 et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
T ≤ -3	Traitement	Traitement	Traitement

### C. Limites :

Contrairement à ce que peut laisser penser la large démocratisation de ces appareils, cette technologie présente encore quelques limites. Comme précédemment évoqué, les résultats peuvent être faussés par des artéfacts intra, peri osseux et dans les parties molles. Les résultats peuvent être aussi biaisés par un mauvais positionnement du patient, que ce soit au niveau du rachis ou de l'extrémité supérieure du fémur. La délimitation des zones d'intérêt doit être précise et nécessite une formation adaptée. Une autre limite est l'irradiation inhérente à l'acte. Bien que modérée (3 à 10  $\mu$ S en dose efficace)(8), elle implique une contre-indication chez la femme enceinte, un risque cumulé pour le praticien, une pondération de la répétition des actes dans le suivi, et des contraintes réglementaires propres aux imageries irradiantes.

Une dernière limite, et non des moindres, repose sur la définition même de l'ostéoporose. En effet la densitométrie ne mesure que la masse osseuse, or comme vu précédemment, l'ostéoporose est aussi secondaire à une altération de la microarchitecture osseuse. Ainsi à densité osseuse égale, il a été démontré que lors d'un antécédent de fracture vertébrale, le risque de récurrence fracturaire était majoré d'un facteur 5(9). Dans le même raisonnement, il semblerait que à densitométrie égale, les patient sous corticothérapie avaient un risque accru de fracture(10).

## 2. Etats des lieux des technologies plus récentes

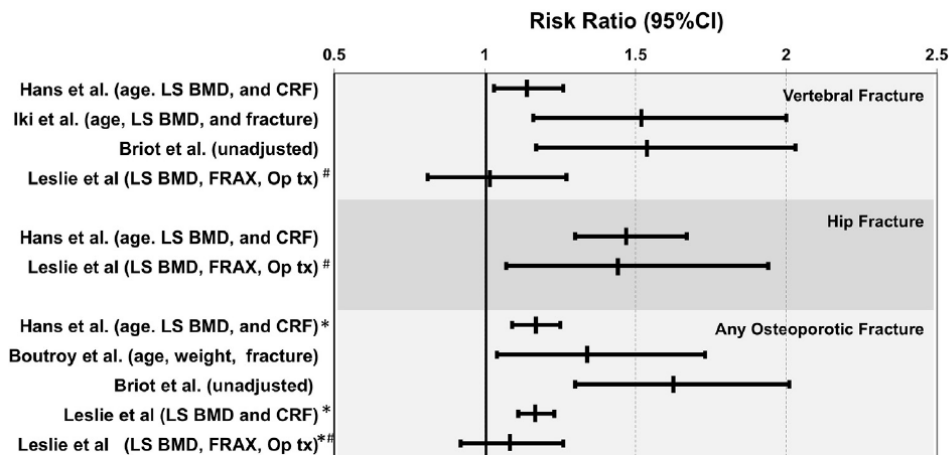
### A. Paramètres non pris en compte dans la densitométrie osseuse classique

Ainsi l'ABP permet l'évaluation de la masse calcique, mais pas la micro architecture. Cette dernière peut être évaluée par la variation des niveaux de gris comme dans le Trabecular Bone Score, disponible sur les machines les plus récentes, mais aussi par analyse directe de la trabéculatation osseuse. Les technologies les plus avancées permettent maintenant d'évaluer la morphologie des trabéculatations, tel que leur volume, leur épaisseur, leur nombre, leurs connections ou leurs espacements.

## B. Trabecular Bone Score :

Comme vu précédemment, la définition de l'ostéoporose prend aussi en compte l'altération de la micro architecture osseuse. Un des critères connus pour évaluer les travées osseuses est le « trabecular bone score » (TBS). Le logiciel exploite les variations de gris du cliché densitométrique lombaire pour donner une nouvelle image appelée trabéculographie, et un score (TBS). Un résultat élevé révélerait une bonne microarchitecture et inversement une valeur faible montrerait un tissu osseux dégradé. Ce paramètre n'est pas affecté par l'arthrose ou la présence de fractures vertébrales. Son association avec un risque majoré de fracture fait l'objet de nombreuses études. Une des études les plus importantes a été faite par Hans et al en 2011(11), elle comprenait 29 407 patientes canadiennes de plus de cinquante ans. Ajusté à l'âge, la densité osseuse et certains facteurs de risque, le Hazard Ratio (HR) d'un TBS dégradé avec une fracture sévère ostéoporotique était de 1,17 (IC 1,09-1,25) et pour une fracture vertébrale de 1,14 (IC 1,03-1,26). L'altération du TBS était particulièrement importante concernant le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur avec un HR à 1,47 (1,30-1,67).

Figure 3 Illustration par l'ISCD (international Society for Clinical Densitometry) des principales études prospectives sur le RR de fracture lors d'un TBS altéré avec entre parenthèses les valeurs ajustées. (12)



\* Major osteoporotic fracture: hip, forearm, spine and shoulder

# Studied population: men > 50 years

Une méta analyse de 2016 montrait des résultats similaires(13). Elle comportait un total de 17 809 patients, hommes et femmes. Le gradient de risque (GR) pour l'association d'une fracture ostéoporotique majeure et le TBS, ajusté sur l'âge et le FRAX, était de 1,32 (IC 1,24- 1,41), ce résultat était similaire chez les hommes et les femmes. Le GR entre fracture de l'extrémité supérieure du fémur et TBS, avec le même ajustement, était de 1,28 (IC 1,13-1,45). On observe ainsi que le TBS permet de distinguer les populations à risque de fracture indépendamment de la DMO et du FRAX. Une manière de l'inclure dans l'usage courant serait d'inclure le TBS dans le FRAX afin d'optimiser ce dernier. C'est ce qu'a fait McCloskey *et al* en 2015 sur une cohorte rétrospective de 33 352 canadiennes(14). Ainsi on observe des différences significatives si le TBS est au-delà du 90<sup>e</sup> percentile ou sous le 10<sup>e</sup> percentile. Pour exemple, une femme de 50 ans avec un FRAX indiquant un risque de fracture ostéoporotique majeure à 8,4% sans TBS ; si ce dernier est sous le 10<sup>e</sup> percentile, le risque se majore à 10,7%, et s'il

est au-dessus du 90<sup>e</sup> percentile, le FRAX diminue à 6,1%. Le même phénomène est observé concernant le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

Tableau 2 Comparaisons FRAX avec ou sans TBS selon étude de McCloskey et al (14).

Caractéristiques		Probabilité fracture majeure ostéoporotique à 10 ans		
Age	T score col fémur	Sans TBS	TBS 10 <sup>e</sup> percentile	TBS 90 <sup>e</sup> percentile
50	-2	8,4	10,7	6,1
50	+1	3,2	4,7	2,7
80	-2	16,5	17,6	12,9
80	+1	6,4	7,8	5,5

Le TBS peut donc avoir un intérêt lors des situations nécessitant le FRAX. D'ailleurs, lorsque le calcul du FRAX est réalisé sur le site agréé par l'OMS, l'option « ajuster avec TBS » apparaît.

Ainsi la TBS paraît être une technologie récente, complémentaire à la mesure de la DMO, permettant d'évaluer un risque de fracture qui lui est indépendant. La densitométrie osseuse étant le gold standard dans les décisions thérapeutiques, le TBS ne peut la substituer. Mais sa place existe lors de cas nécessitant un FRAX, pour optimiser celui-ci.

### C. La densitométrie osseuse 3D, vers une analyse plus fine du tissu osseux.

Une voie d'avenir récente de la densitométrie est sa projection 3D, permettant une meilleure étude de la distribution de la masse calcique au sein des tissus osseux, le tout avec une irradiation moindre qu'une tomодensitométrie quantitative (Quantitative Computed Tomography QCT). Cette répartition de la masse calcique entre tissus trabéculaire et cortical au sein d'une même région semble déterminante dans le risque fracturaire, et n'est pas prise en compte par le T score (15). Concernant l'extrémité supérieure du fémur, un modèle récent prometteur est proposé par Humbert et al (15). Il se base sur un algorithme complexe, qui construit une image statistique en 3D de la tête fémorale à partir d'un cliché de densitométrie par ABP. Cette reconstitution est construite à partir d'images de QCT d'une base de données. Tout comme la technologie QCT, elle permettrait une analyse de la densité osseuse dans un volume ( $g/cm^3$ ), mais aussi une interprétation séparée de la densité osseuse trabéculaire et corticale d'une même région. Concernant ces données, les coefficients de corrélation entre densitométrie 3D et QCT sont respectivement de 0,86, 0,93 et 0,91 (15).

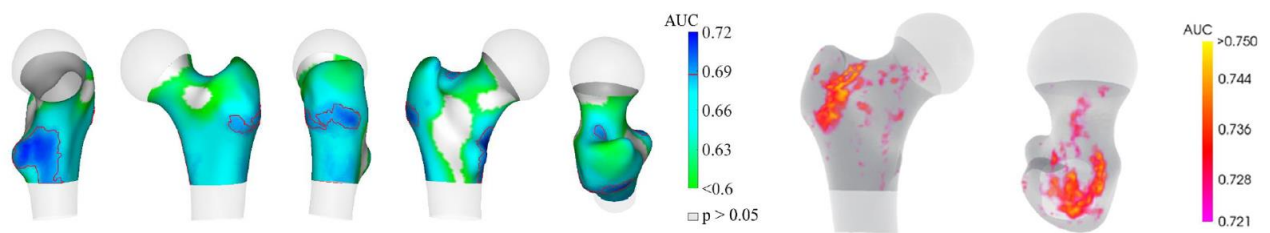
#### a. Densitométrie 3D de l'extrémité supérieure du fémur

Une étude cas témoins de Humbert et al(16) a montré les variations de DMO au sein des différents tissus osseux de l'extrémité supérieure du fémur. Elle regroupe 128 patients, séparés en deux groupes de 64 patients, dont un groupe avec antécédent de fracture du fémur dans les six dernières années. Sans surprise, une différence significative entre les deux groupes existe au niveau des DMO globale, trabéculaire et corticale. On note cependant une diminution plus importante de celle-ci au niveau de l'os trabéculaire : -23% pour ce dernier, -8,2% pour le cortical, et -15,8% pour la DMO globale. La puissance diagnostique de ces caractères a été étudiée par élaboration de courbes ROC et calcul des aires sous la courbe (ASC). La DMO trabéculaire avait l'ASC la plus importante (0,742). Cependant les

autres valeurs plus faibles ne montraient pas de différence significative avec la première (0,732 pour le globale et 0,706 pour le cortical).

Concernant la distribution anatomique de la DMO, l'os cortical du grand trochanter, le versant médial de la diaphyse et la zone supéro-latérale du col montraient les plus hautes ASC (au-delà du 90<sup>e</sup> percentile 0,687-0,725). Ces zones sont cerclées en rouge sur la figure 4. Le même procédé a été pratiqué en prenant en compte la DMO voxel par voxel, les localisations avec la plus grande ASC se trouvaient au niveau du trochanter (jusqu'à 0,771), celles-ci étaient plus importantes que l'ASC de la DMO globale.

*Figure 4 DMO 3D de l'extrémité supérieure du fémur avec mesure des ASC voxel par voxel pour la distinction du groupe fracturaire et contrôle (16)*

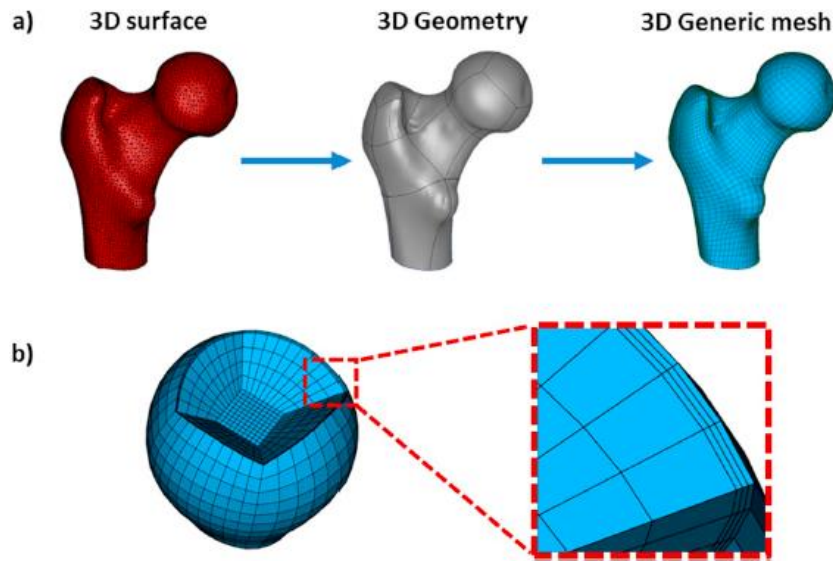


*A gauche ASC des DMO du tissu cortical, les valeurs au-dessus du 90e percentile sont entourées en rouge. A droite ASC des DMO par analyse voxel par voxel.*

Cette publication en cas témoins montre ainsi que la densitométrie 3D permet la mesure densitométrique fine de différentes régions de l'extrémité supérieure du fémur. Certaines d'entre elles pourraient déterminer, avec plus de précision que l'ABP avec ses critères actuels, les patients à risque de fracture.

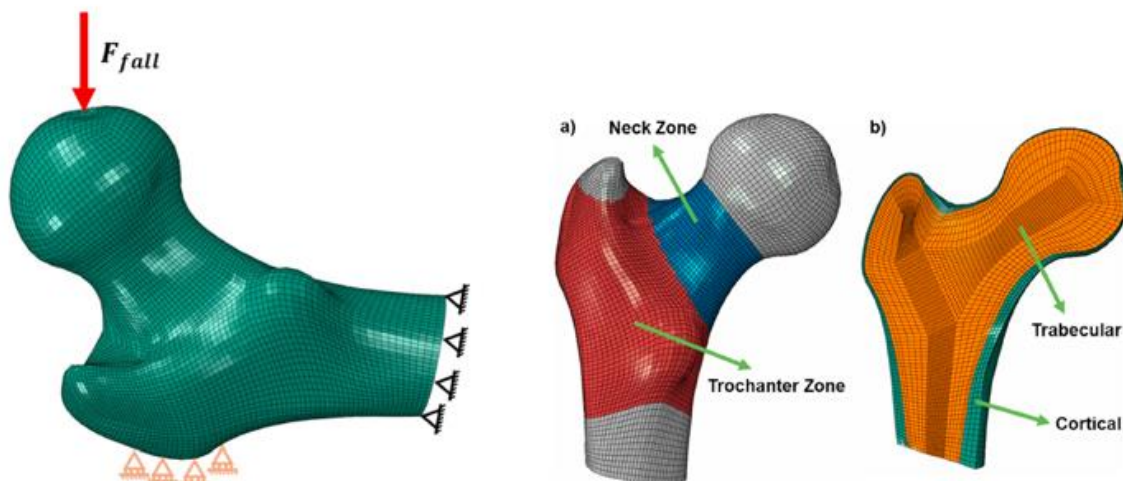
Une autre approche a été envisagée dans une étude cas témoins de Ruiz Wills et al(17). Les images 3D ont été obtenues selon le même protocole, puis analysées par un modèle d'éléments finis. Les données ont été utilisées pour distinguer les patients avec antécédent fracturaire de hanche ou non. Les analyses en éléments finis permettent d'étudier une caractéristique d'un volume complexe en le scindant par un maillage en plusieurs morceaux appelés éléments finis. L'étude de chaque élément permet ainsi d'analyser la caractéristique sur l'ensemble du volume complexe.

Figure 5 Maillage pour analyse en éléments finis d'un modèle 3D de tête fémorale obtenue via une densitométrie osseuse par ABP.

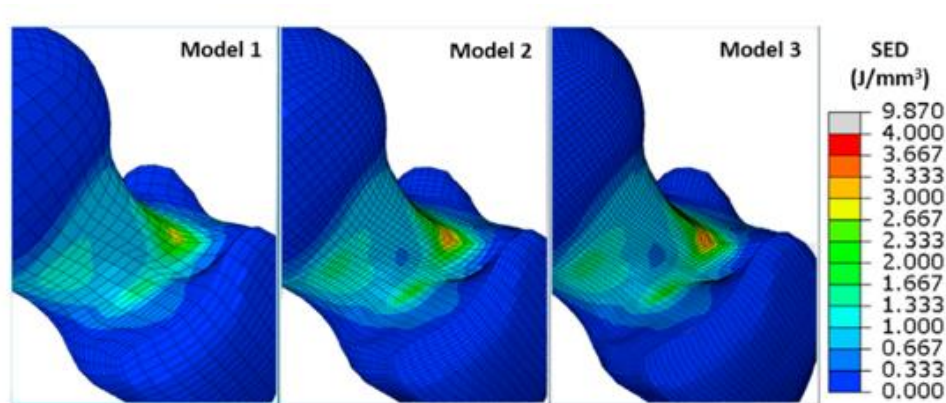


L'étude de Ruiz Wills et al (17) a analysé les contraintes biomécaniques de l'extrémité du fémur lors de la simulation d'une chute latérale. La valeur de ces critères dépend de la forme du fémur, de l'épaisseur corticale, de la distribution de la DMO dans les tissus trabéculaires et corticaux, ainsi que de la taille et du poids du patient. 111 patients étaient inclus, dont 62 fracturaires (36 cols et 26 trochanters) et 49 non fracturaires. L'analyse en éléments finis a permis de définir ces contraintes mécaniques en calculant leurs moyennes ainsi que leurs valeurs maximales en fonction des régions. Le but de cette étude est de définir parmi ces valeurs calculées quelle est celle qui permet de mieux distinguer le groupe fracturaire du groupe sain, et plus spécifiquement les fractures du col et per trochantériennes. Leurs courbes ROC avec leurs ASC ont été calculée. De manière complémentaire, les densités osseuses ont aussi été mesurées et leurs ASC calculées.

Figure 6 Analyse en éléments finis d'une tête fémorale en DMO 3D, avec répartition locorégionale des contraintes mécaniques secondaire à une chute simulée







*En haut à gauche : Simulation d'une chute latérale. En haut à droite : sectorisation anatomique de la tête fémorale. En bas répartition des contraintes mécaniques sur le col du fémur selon différents modèles de maillage. SED : Strain Energy Density.*

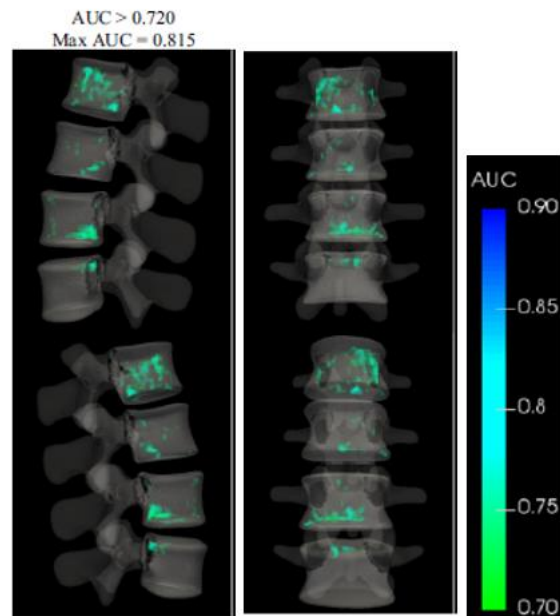
Parmi l'ensemble des critères étudiés, l'ASC la plus performante concernait la contrainte maximale en os trabéculaire, avec une valeur de 0,91 pour les fractures trochantériennes, et à 0,81 pour les fractures du col. Il est intéressant de voir que les ASC des densités osseuses étaient bien inférieures : la plus haute pour les fractures trochantériennes concernait l'os cortical avec une ASC à 0,64, et pour les fractures du col, l'os trabéculaire avec une ASC à 0,70. Ainsi, cette analyse cas témoins montre que les propriétés biomécaniques mesurées à l'aide d'une analyse en éléments finis semblent plus efficaces que la densité osseuse pour distinguer les patients fracturaires des contrôles.

#### **b. Densitométrie 3D du rachis lombaire**

Concernant le rachis lombaire, le même procédé est utilisé pour obtenir des images 3D de DMO. Une étude cas témoin de López Picazo et al (18) avait pour but d'analyser les densités osseuses des vertèbres lombaires, et d'évaluer leur puissance diagnostique pour reconnaître les patients à risque de fracture. Cette étude était composée de 74 patientes, avec 37 patientes avec antécédent de fracture vertébrale et un groupe contrôle du même effectif. Comme dans les publications précédentes, la puissance diagnostique a été évaluée par calcul d'ASC.

Concernant la densitométrie osseuse 2D du rachis, le groupe fracturaire avait une densité osseuse lombaire 9,3% moins importante que le groupe contrôle (0,936 gcm<sup>2</sup> contre 0,849 g/cm<sup>2</sup>), son ASC pour distinguer les patients fracturaires des contrôles est de 0,682. Concernant la densitométrie 3D, la densité minérale globale vertébrale était de 10,2% moindre que les contrôles (255,7 mg/cm<sup>3</sup> contre 229,7 mg/cm<sup>3</sup>). Cette différence était plus prononcée dans l'os trabéculaire du corps vertébral (-16%, 132,7 mg/cm<sup>3</sup> contre 111,2 mg/cm<sup>3</sup>) et il n'y avait pas de différence significative pour l'os cortical. Pour le calcul des puissances diagnostiques, c'est la densité trabéculaire qui présente le meilleur résultat avec une ASC à 0,733. L'ASC de la densité globale du corps vertébral est tout juste inférieure à la précédente (0,711). Une analyse plus fine des ASC voxel par voxel a été faite afin de déterminer les régions d'intérêt les plus pertinentes. On retrouve les meilleurs ASC au niveau de l'os trabéculaire à proximité des plateaux (figure 7), avec une valeur maximale de 0,815.

Figure 7 Analyse voxel par voxel des ASC dans la distinction des patients fracturaires des contrôles.



Ainsi la densitométrie osseuse 3D présente des résultats encourageants, avec une mesure plus fine des densités calciques, mais aussi l'exploitation de données biomécaniques par analyse en éléments finis. Nombreux de ces nouveaux paramètres semblent plus performants que la densité osseuse actuellement calculée dans les recommandations officielles. Cependant les effectifs des études sont encore trop peu importants pour extrapoler. Le rajout de ces analyses en systématique nécessite encore des publications de plus gros effectifs.

### **3. Conclusion**

Pour conclure sur la densitométrie par ABP dans l'ostéoporose, elle tient une place importante dans le diagnostic et le suivi thérapeutique de cette pathologie. Le TBS permet une analyse de la micro architecture osseuse, et permet de distinguer avec plus de précision les patients à risque de fracture. Son usage serait principalement complémentaire à la mesure de la masse calcique. Ce critère serait alors à utiliser au sein du FRAX. La principale voie d'avenir actuellement est la densitométrie 3D, elle permet une analyse plus fine de la répartition de la masse calcique au sein des différents tissus osseux, et l'exploitation de critères biomécaniques par analyse en éléments finis.

Ces nouvelles données offrent des outils innovants pour une meilleure prédiction des populations à risque. Cependant l'ensemble des études est encore de trop faible effectif. Des publications supplémentaires sont nécessaires pour envisager une extrapolation dans les pratiques quotidiennes.

## Scanner et ostéoporose

Le scanner (computer tomography CT) fait partie des imageries les plus prescrites dans le monde médical. Il associe, comme la radiographie standard, un tube à rayon X à un détecteur. Ce couple tube-détecteur tourne autour du patient de manière à multiplier les projections et reconstruire des coupes. La superposition des coupes obtenues permet l'acquisition d'images tridimensionnelles. Le contraste des images obtenues est exprimé en unité Hounsfield (19). Dans le cadre de la rhumatologie il est indiqué dans le domaine inflammatoire, mécanique, et oncologique mais il demeure peu utilisé dans le cadre du diagnostic d'ostéoporose. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre dédié, le gold standard dans le diagnostic de cette pathologie est la densitométrie par ABP(7), le scanner étant plus irradiant.

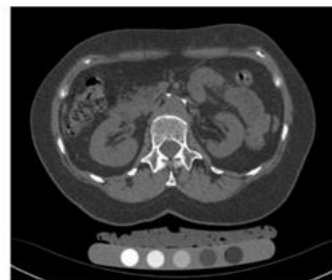
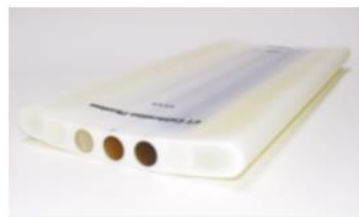
Cependant, il est techniquement possible d'évaluer la densitométrie osseuse avec un examen scanographique, on parle alors de tomographie quantitative (en anglais Quantitative computer tomography QCT). La première publication concernant l'utilisation de cette technique date de 1977(20), depuis les publications n'ont cessé d'augmenter au fil des années. Sur l'année 2019, sur Pubmed, on en recense 1489, contre 418 articles en 2000.

### 1. Principes généraux

#### A. Fonctionnement

Cette technique permet de convertir en densité osseuse les unités Hounsfield obtenues avec un scanner. La conversion se fait via un « fantôme », un objet de référence, contenant une quantité bien définie d'un matériau dont on connaît l'équivalence en densité osseuse. Ce matériau est la plupart du temps du phosphate de potassium ou de l'hydroxyapatite. Il se présente sous la forme de disques ou de cylindres, placés à proximité de la table d'examen. (21)

*Figure 8 Exemple de fantôme, visible à droite sous la table d'examen du patient lors d'une acquisition synchrone.*



Ce fantôme est ainsi une référence permettant de convertir dans des zones d'intérêt, notamment la hanche ou les vertèbres, les unités Hounsfield en densité osseuse.

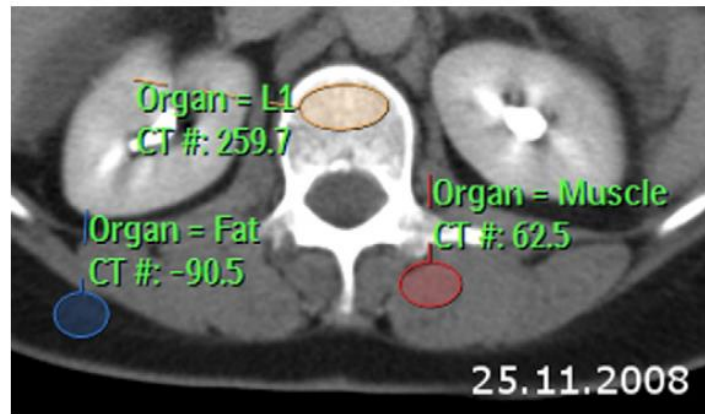
Si ce fantôme est présent pendant l'examen, on parle alors d'acquisition synchrone (figure 8).

Ce référentiel peut aussi être pris en compte à distance de l'examen, on parle d'acquisition asynchrone. Cette dernière technique est particulièrement utile lors de calculs des densités osseuses de manière

fortuite(21–24). Il dispose d'une corrélation satisfaisante avec l'acquisition synchrone ( $R^2 = 0,96-0,99$ ) (25).

Il est aussi possible de mesurer la densité osseuse sans fantôme, en calibrant l'image selon la densité graisseuse et musculaire du patient (26–29) (figure 9). Pour celle-ci, selon Mueller et al (26), on observe une bonne corrélation avec la synchronisation synchrone ( $R^2=0,95$ ) avec un biais moyen de  $0,9 \text{ mg/cm}^3$ .

Figure 9 Coupe vertébrale transversale sur QCT sans fantôme



Région d'intérêt pour mesure densitométrique en jaune. Calibration interne par la graisse en bleu, et les muscles para spinaux en rouge.

Du fait de l'acquisition volumique des images, la DMO n'est plus exprimée en  $\text{mg/cm}^2$ , comme dans la densitométrie osseuse classique, mais en  $\text{mg/cm}^3$ .

Quant à l'irradiation, pour QCT à haute définition, elle s'évalue entre 1 et  $1,6 \text{ mSv}$  pour le rachis et  $1,8$  à  $2 \text{ mSv}$  pour le fémur(30). Celle-ci est donc bien supérieure à l'irradiation d'une densitométrie par ABP ( $3$  à  $10 \mu\text{sv}$ )(8). Elle est comparable à celle d'une radiographie du rachis lombaire (entre  $0,7$  et  $2 \text{ mSv}$ ) qui est souvent utilisée dans le bilan initial d'ostéoporose à la recherche de fractures vertébrales occultes. Il existe cependant des protocoles de QCT ultra low dose, ceux-ci permettent toujours de différencier les patients les patients ostéoporotiques des patients sains, mais observe néanmoins une majoration du bruits anatomique et d'une altération significative des valeurs des DMO (31).

Le collège américain de radiologie a émis en 2018 des interprétation aux valeurs mesurées, quel que soit la modalité d'acquisition (fantôme ou non)(32). Concernant l'os trabéculaire, donc vertébral, le T score n'est pas applicable, des valeurs sont dites « approximativement équivalentes » peuvent être utilisées :

- Ostéoporose :  $\text{DMO} < 80 \text{ mg/cm}^3$
- Ostéopénie :  $80-120 \text{ mg/cm}^3$
- Densité osseuse non pathologique :  $>120 \text{ mg/cm}^3$

Concernant l'os cortical, donc l'extrémité proximale du fémur, le T score serait comparable aux mêmes valeurs que celles de l'ABP. La DMO mesurée peut être utilisée pour le calcul du FRAX.

## B. Recommandations actuelles :

Il n'existe pas de recommandation mondiale ou européenne concernant l'utilisation de cette technique, la définition densitométrique de l'ostéoporose repose sur la densitométrie par ABP.

### 2. Etat de la littérature par région anatomique

#### A. Rachis

L'avantage du scanner dans ce contexte est l'analyse de zones d'intérêt précises. Cette zone d'intérêt se situera ainsi au centre du corps vertébral afin de considérer essentiellement l'os trabéculaire (figure 10).

*Figure 10 Coupe axiale vertébrale de scanner permettant de définir la zone d'intérêt isolant l'os trabéculaire (cercle rouge)*



Cette technique possède de ce fait une meilleure sensibilité que l'ABP quant à la perte osseuse trabéculaire. L'absence de prise en compte de l'arthrose articulaire postérieure, des troubles statiques, des calcifications aortiques ou autres phénomènes condensant explique aussi en partie cette meilleure sensibilité(33,34). Ces disparités entre QCT et ABP dans la mesure de la densité osseuse vertébrale rendent leurs valeurs non comparables. C'est la raison pour laquelle le collège américain de radiologie préconise de ne pas prendre en compte le T score dans cette région, son calcul se basant sur des données de la DMO. Cette technique dispose par ailleurs d'une très bonne reproductibilité (35).

#### a. **Le QCT vertébral dans le dépistage des populations à risque**

Du fait d'une irradiation plus importante que l'ABP, le principal usage de cette technique reposerait sur des diagnostics opportunistes, c'est-à-dire pratiqué lorsqu'un scanner est réalisé pour une autre indication.

De nombreuses études ont étudié cette possibilité (23,28,29,36–38). On peut citer celle de Pickhardt et al (28), qui évaluait la densité osseuse lombaire de patients bénéficiant d'un scanner pour exploration digestive. L'effectif comprenait 252 patients qui avaient eu une DMO par ABP et un QCT dans un intervalle de maximum deux mois. L'acquisition se faisait sans fantôme. Le diagnostic d'ostéoporose se basait sur le T score obtenue par ABP, 29 étaient dans cette situation (11,5%). Si nous nous plaçons dans une optique de dépistage, et donc de sensibilité maximale, le seuil densitométrique de QCT pour obtenir une sensibilité de 100% était de 90mg/cm, avec cependant une spécificité de 46,4%. L'ASC pour la prédiction de l'ostéoporose était de 0,888 (IC 95% :780–0.946).

Une autre publication de Therkildsen et al (23) a eu pour but de pratiquer des mesures de DMO par QCT chez patients pratiquant un coroscaner. L'acquisition était asynchrone. L'effectif était important avec 1487 patients. Cette étude a permis de montrer que 11% de cette population avait une DMO très

basse (<80mg/cm), soit 179 patients, et 87% d'entre eux n'était pas ostéoporotiques connus. A noter que les patients de cette étude n'ont pas bénéficié de DMO par ABP.

Ces publications et les autres évoquées précédemment font de cette imagerie un examen de dépistage qui pourrait être efficace.

## b. Le QCT vertébral dans le diagnostic d'ostéoporose

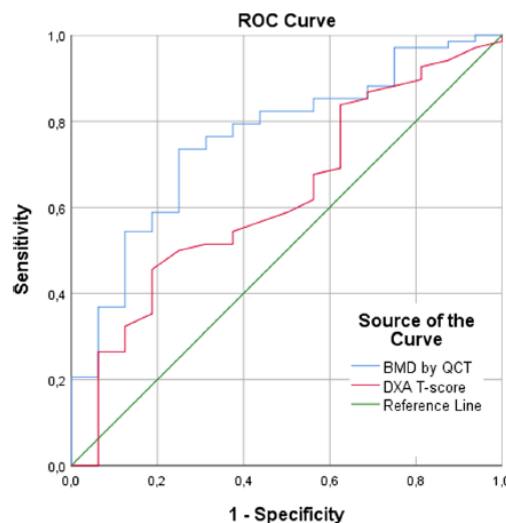
### Comparaison des DMO obtenues par QCT et par ABP

Les études citées précédemment ne remettaient pas en cause la DMO par ABP dans le diagnostic d'ostéoporose. Cependant la question peut se poser, car cette technique permet de s'affranchir au niveau vertébral de nombreux artefacts calcifiés qui sont problématiques dans l'examen gold standard.

Une étude de 2019 par T. Löffler (36) a étudié cette problématique. Le but de cette étude était de comparer la DMO par ABP et le QCT dans la prédiction de fractures incidentes. Elle concernait une population de 84 patients dont le recueil des données a été fait de manière rétrospective. Chacun a passé un scanner pour diverses indications (lombalgie aiguë ou chronique, douleur abdominale, suivi oncologique ou évaluation post neurochirurgie), et une DMO par ABP dans un intervalle d'un an. La survenue de fractures vertébrales incidentes a été recueillie. L'acquisition densitométrique par QCT était asynchrone. Dans un intervalle de suivi moyen de 2,6 ans, 19% (16) des patients ont eu une fracture vertébrale. La DMO par QCT était significativement différente entre les patients fracturaires et les patients sains (56.7 mg/cm<sup>3</sup> et 93.3 ± 41.7 mg/cm<sup>3</sup>), alors qu'il n'y avait pas de différence significative de T score par ABP entre ces deux groupes (p=0,179). Parmi les patients fracturaires, 44% avaient été diagnostiqués ostéoporotiques par ABP tandis que ce résultat montait à 81% pour le QCT. Le Hazard Ratio pour le risque de fracture vertébrale a été évalué, ajusté sur l'âge, le sexe et les fractures vertébrales prévalentes, il était de 2,54 pour le QCT et 1,55 pour l'ABP.

Les puissances prédictives des 2 mesures ont été calculées par courbes ROC avec leurs ASC. L'ASC de la densité mesurée par QCT était significativement efficace pour la prédiction des fractures avec une valeur 0.76 (IC95% 0.64–0.89). Celle du t score de l'ABP n'était pas significativement efficace (0.63 (IC 95% 0.48–0.78)).

Figure 11 Courbes ROC pour la prédiction de fractures vertébrales par densitométrie par QCT et T score par ABP (noté DXA).



Seul l'ASC du QCT est significatif : 0,76 (IC95% 0,64-0,89)

Si on utilise un seuil proche de celui retenu par l'ACR pour le seuil ostéoporotique (79.6 mg/cm<sup>3</sup>), on obtient pour le QCT une sensibilité de 59% pour une spécificité de 81%.

D'autres études plus anciennes, dont les effectifs étaient moindres ou la méthodologie moins complète, laissent déjà sous-entendre le QCT posséderait une meilleure prédictibilité des fractures vertébrale que ABP(39–44).

### **Evaluation du risque fracturaire par des techniques innovantes**

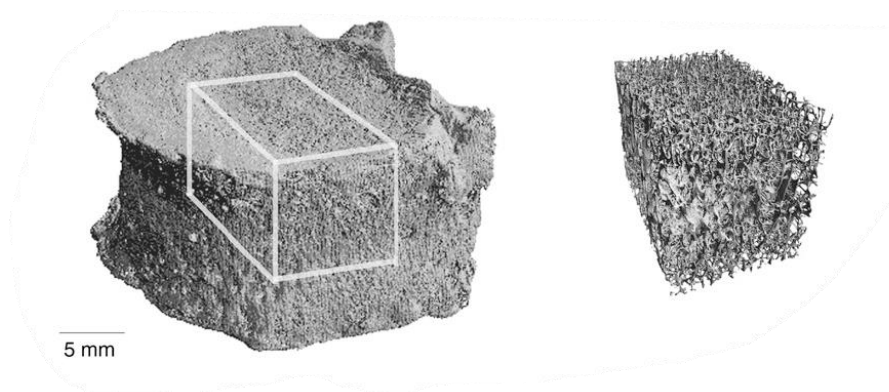
L'analyse fine de la trabéculatation osseuse est aussi une piste pour une meilleure évaluation de la fragilité osseuse. Divers critères peuvent être mesurés, qui pour la plupart sont issus d'études anatomopathologiques.

Ils peuvent consister en des mesures métriques : l'épaisseur trabéculaire, l'espace inter-trabéculaire, la fraction d'os spongieux dans un volume, ou le nombre de trabéculations dans un volume. Il existe aussi des mesures évaluant la complexité du réseau trabéculaire comme la caractéristique Euler correspondant au nombre de connexion inter trabéculaire dans un volume donné, et l'anisotropie correspondant au degré d'orientation parallèle des trabécules (45). La forme des trabécules peut être évaluée par l'indice de modèle structurel (structural model index). Cette caractéristique évalue la proportion de trabécules en forme de plaque (saines) et en forme de tige (ostéoporotiques). Nous reverrons d'ailleurs ces critères dans le chapitre portant sur l'IRM.

Dès 2005, Ito et al(46) a montré que l'analyse de la microarchitecture osseuse pouvait différencier avec plus d'efficacité que l'ABP des patientes fracturées des patientes non fracturaires. L'analyse a porté sur des vertèbres lombaires cadavériques de 82 femmes ménopausées, dont 39 avaient eu une fracture vertébrale dans les 6 mois. Une densitométrie par ABP a été réalisée. L'analyse par scanner a relevé la densitométrie des vertèbres et l'ensemble des caractéristiques trabéculaires évoquées précédemment. Les ASC de ces valeurs dans la distinction des patients fracturaires des non fracturaires ont été calculées. La caractéristique la plus performante est l'indice de modèle structurel (ASC=0,928). A noter que la densitométrie par QCT donne de meilleurs résultats que celle obtenue par ABP (ASC<sub>QCT</sub>=0,870, ASC<sub>ABP</sub>=0,647).

L'association microarchitecture vertébrale avec critères biomécaniques a été étudiée par Fields et al (47). Cette publication porte sur 22 vertèbres T9 de cadavres. Les critères micro architecturaux ont été relevés, ainsi que la densitométrie osseuse par QCT. 16 de ces vertèbres ont subi une contrainte biomécanique de compression, définissant leur résistance mécanique. Les valeurs qui avaient la meilleure association avec cette résistance étaient la densité osseuse par QCT et l'indice de modèle structurel (R<sup>2</sup>=0,57). L'association densité osseuse avec anisotropie et fraction osseuse, permettait la meilleure corrélation (R<sup>2</sup>=0,85).

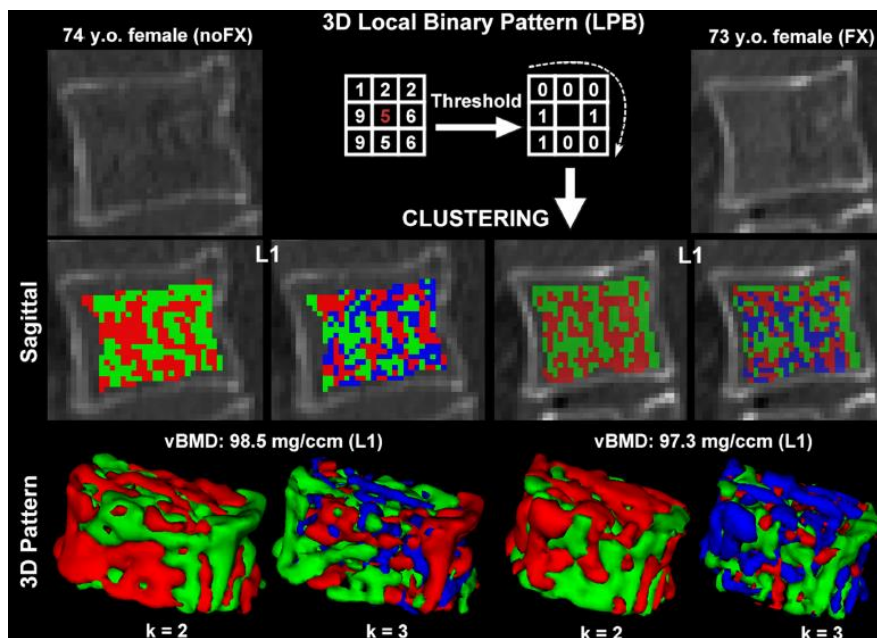
Figure 12 Image de vertèbre T9 par scanner (47)



À gauche corps vertébral, à droite trabéculatation de la zone d'intérêt pour analyse de la microarchitecture.

Une autre méthode permet l'exploration de la trabéculatation osseuse par l'analyse des variations de niveau de gris. Cette méthode est comparable à celle du TBS dans la densitométrie. Valentisish a utilisé ce procédé sur des scanners opportunistes (48). Cette étude rétrospective comporte 154 patients, dont 54 avec au moins une fracture prévalente. Ces patients ont subi un scanner dans le cadre de suivis oncologiques. La densité osseuse a été recueillie via acquisition synchrone. L'analyse de la trabéculatation osseuse a été faite par des plusieurs méthodes algorithmiques complexes (dont l'analyse par paterne binaire en figure 13). Cette méthode a permis une meilleure discrimination entre les deux groupes (ASC = 0,88) que le la densité osseuse par QCT (ASC=0,64).

Figure 13 Analyse texture osseuse en utilisant ici une technique par paterne binaire



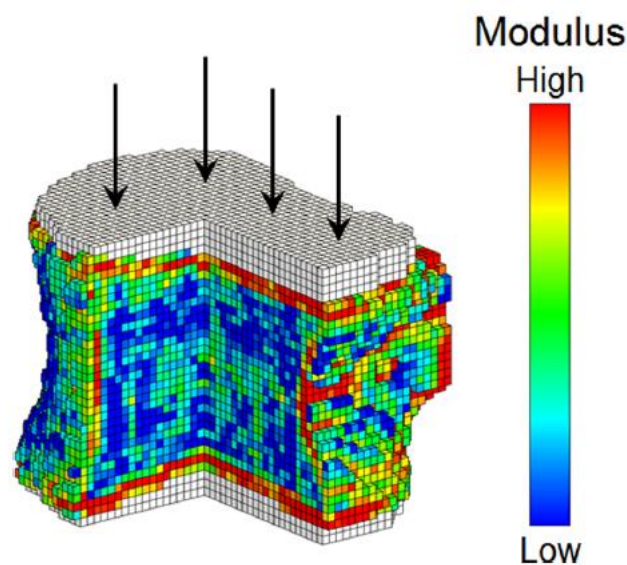
A gauche vertèbre L1 d'une femme non fracturée, à droite la même vertèbre d'une femme fracturée. La variation de texture osseuse est évaluée de manière binaire autour d'un voxel d'intérêt. Cette technique est utilisée sur l'ensemble des voxels de la vertèbres. L'ensemble des voxels sont finalement séparés en 2 (k=2) ou 3 groupes (k=3) selon leur texture.



Une dernière technique étudiée est l'analyse en éléments finis. Cette technique a été évoquée dans le chapitre sur la densitométrie osseuse. Elle permet de simuler le comportement d'un volume dans sa globalité en le scindant en multiples parties appelées éléments finis. L'analyse de chacun de ces éléments permet de comprendre le comportement global du volume. Dans le cadre de l'ostéoporose, elle permet de visualiser la résistance mécanique d'un os après acquisition par imagerie, par simulation d'une charge mécanique.

Une étude de Wang et al (49) a comparé de manière rétrospective, les données biomécaniques d'analyse en éléments finis, la densitométrie par QCT et celle obtenue par ABP. Cette étude cas témoin se basait sur une cohorte américaine (Osteoporotic Fracture in Men MrOS), permettant un effectif de 243 patients non fracturaires et 63 patients fracturaires. Chacun a bénéficié d'un QCT, permettant la mesure densitométrique volumique vertébrale et l'analyse en éléments finis, et une DMO par ABP. L'analyse en élément fini portait sur L1, et une force de compression était simulée. La résistance mécanique simulée de la vertèbre a été relevée pour chaque patient. La puissance diagnostique par calcul d'aire sous la courbe montrait une meilleure performance de la résistance mécanique simulée et de la densité osseuse par QCT (ASC=0,83 pour les deux caractéristiques) en comparaison à celle de la densité par ABP (ASC=0,76). A un taux de spécificité élevé (95%), la résistance mécanique montrait une meilleure sensibilité que la densitométrie par ABP (37% contre 30%). Dans cette même situation, la densitométrie volumique montrait aussi de meilleures performances que l'ABP (38% contre 30%). Cette étude montre ainsi des performances intéressantes de l'analyse en élément fini dans le dépistage des sujets à risque de fracture, mais semble cependant aussi performante qu'une densitométrie volumique par QCT. D'autres études à l'effectif plus réduit ou à la méthodologie moins complète (absence de comparaison avec ABP) vont dans ce sens (44,50).

*Figure 14 Visualisation d'une analyse en élément fini d'une vertèbre, application d'une force compressive, et répartition des forces mécaniques au sein de la vertèbre (50)*



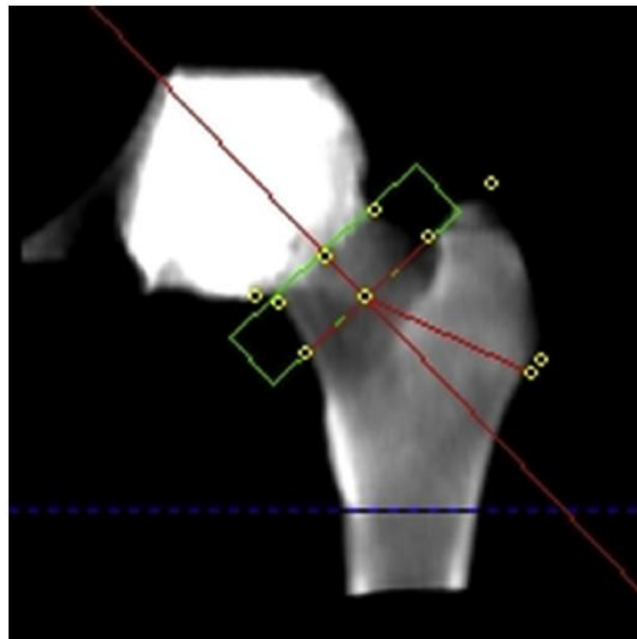
Toutes ces méthodes semblent ainsi prometteuses. La mesure densité osseuse trabéculaire est la plus basique, elle montre à elle seule de meilleures performances que l'ABP. D'autres méthodes plus novatrices, comme l'analyse des niveaux de gris ou des trabéculations osseuses montre d'encore meilleures performances. Cependant, même devant ce qu'il semble être un meilleur outil diagnostic, il faudra garder en tête que cette technique implique une irradiation plus importante. A ce titre il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfice risque au niveau global nécessite d'être évaluée.

## B. Hanche

Tout comme dans l'ABP, une densitométrie de l'extrémité du col du fémur peut être mesurée via QCT.

Lors de la réalisation de cet examen, une reconstitution antéropostérieure du fémur est pratiquée. Sur cette nouvelle image est pratiquée la conversion des unité Hounsfield en DMO selon les régions d'intérêt identique à celle de l'ABP. Ainsi, contrairement au QCT vertébral, la mesure se fera en  $g/cm^2$ , et non en  $g/cm^3$ , et un T score pourra découler de cette mesure (22). Ces valeurs sont comparables à celles obtenues par ABP, et peuvent être interprétées de la même façon selon la Société Internationale de Densitométrie Clinique (ISCD)(51).

Figure 15 Image d'extrémité supérieure de fémur obtenue par QCT



*Une reconstitution 3D est pratiquée, puis une coupe identique à celle de l'ABP est réalisée, permettant une mesure densitométrique dans les mêmes régions d'intérêt.*

On peut citer une étude de Ziemelewiez et al (24) comprenant 355 adultes, qui ont eu un scanner abdomino-pelvien et une densitométrie par ABP dans un délai de cent jours. La densitométrie au col du fémur a été mesurée selon ces deux techniques. On dénombrait dans le groupe ostéoporotique 35 patients (9,9%) dans le groupe ABP, et 48 patients (13,5%) dans le groupe QCT. L'analyse en régression linéaire montrait une bonne corrélation entre ces 2 examens ( $R^2=0,825$ ). Pour distinguer les patients ostéoporotiques des non ostéoporotiques selon ABP, le QCT avec une sensibilité de 88,6% et une

spécificité de 95%. Cette étude avec d'autres (22,52,53) laisse entendre que le QCT serait une équivalence acceptable à la DMO dans le diagnostic de l'ostéoporose.

Contrairement au rachis, la mesure densitométrique par QCT au fémur ne présente pas beaucoup d'avantages par rapport à l'ABP. Comme cela a déjà été souligné, la DMO obtenue par QCT peut être considérée comme équivalente à celle obtenue par ABP, les régions mesurées étaient identiques.

La plupart des études en éléments finis ne montre pas de meilleure efficacité que la DMO par QCT dans la distinction des patients à risque (50,54–56). Tout comme le QCT vertébral, l'enjeu principal de cette imagerie réside ainsi dans son usage de manière opportuniste. L'ISCD confirme cet usage dans ses recommandations de 2019, en considérant que la densitométrie en fémur total via QCT peut être utilisée pour diagnostic d'ostéoporose (57). Comme précédemment, la DMO obtenue par QCT peut être utilisée comme celle de l'ABP dans le calcul du FRAX.

### **3. Conclusion**

Ainsi, le scanner pourrait être un examen de dépistage idéal lors d'un usage opportuniste, que ce soit au niveau vertébral ou fémoral. Ce contexte opportuniste paraît inévitable dans un contexte d'irradiation plus importante que la densitométrie par ABP. Son utilisation au niveau vertébral présente de nombreux avantages, et laisse penser qu'elle est supérieure à l'ABP.

## Imagerie par résonance magnétique et ostéoporose

L'IRM est un examen non irradiant dont les principes de fonctionnement reposent sur le mouvement (Spin) des noyaux atomiques. Les plus fréquemment étudiés sont l'hydrogène ( $H^1$ ), le phosphore ( $P^{31}$ ) et le sodium ( $Na^{23}$ ). Placés dans un champ magnétique et après avoir appliqué une impulsion radiofréquence spécifique du noyau, il est possible d'identifier voire de quantifier ces noyaux.

D'une façon générale, l'IRM cible le noyau d'hydrogène et plus spécifiquement l'eau et la graisse. Le sujet est positionné à l'intérieur d'un aimant supraconducteur et des antennes radio-fréquence sont positionnées en regard de la zone à explorer. Ces antennes assurent la transmission transitoire d'impulsions radiofréquence perpendiculairement au champ magnétique principal. A l'arrêt de ces impulsions, le retour à l'équilibre peut être mesuré par l'antenne (le plus souvent la même antenne donne l'impulsion et récupère le signal). Plusieurs séquences d'impulsion peuvent être utilisées en fonction du mode de relaxation recherché. Les plus connues sont celles privilégiant la pondération T1 ou T2. Le contraste sur l'image sera alors fonction des temps de relaxation des tissus explorés. Pour exemple, au niveau musculaire, le T2 de la graisse est supérieure au T2 de l'eau tissulaire. Sur une image pondérée T2, la graisse apparaîtra en hypersignal.

Cette technique d'imagerie est largement utilisée dans toutes les spécialités médicales. Concernant l'appareil locomoteur, elle dispose de multiples indications, que ce soit dans le domaine inflammatoire, mécanique ou osseux. Dans le cadre du diagnostic de l'ostéoporose, c'est une technique peu utilisée car le gold standard est la densitométrie osseuse par ABP. L'os est un constituant faiblement riche en eau et présente des temps de relaxation très brefs. De ce fait, dans des conditions standards, (1,5 et à 3 teslas), il n'est pas détectable en IRM, le signal correspondant est noir. Seules des séquences permettant d'accommoder des temps d'écho très courts, sont susceptibles de permettre la visualisation de l'os et éventuellement des travées osseuses. L'IRM ultra haut-champ (7 teslas), d'apparition récente, a donné des résultats prometteurs (58–60). Très peu d'appareils de ce type sont disponibles à ce jour (environ 80 dans le monde).

### 1. Analyse indirecte de la qualité osseuse

La moelle osseuse est le premier site d'hématopoïèse dans le corps humain. Celle-ci se compose d'une moelle rouge constituée de cellules hématopoïétiques et d'une moelle jaune composée essentiellement d'adipocytes. Les ostéoblastes et adipocytes proviennent des mêmes cellules mésenchymateuses. Lors de la ménopause, la diminution des œstrogènes orienterait la différenciation de ces cellules mésenchymateuses vers les adipocytes au détriment des ostéoblastes. De plus, par un effet paracrine, la sécrétion d'adipokine inhiberait la maturation des pré ostéoblastes en ostéoblastes (61,62). Ainsi la moëlle jaune et sa prolifération aurait un lien indirect avec la qualité osseuse dans le cadre de l'ostéoporose.

Plusieurs méthodes ont été développées pour explorer la moelle jaune par SRM et IRM.

#### A. Spectroscopie par résonance magnétique (SRM)

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) peut être considérée comme une IRM sans localisation du signal. Sur la base d'un spectre  $H^1$  d'un tissu, elle permet de détecter les signaux de l'eau et de la graisse et ainsi d'évaluer la proportion grasseuse (Fat Fraction FF) dans la moelle (63). Les premiers résultats SRM ont été rapportés par Tang *et al* (64) chez 78 patients (29 ostéoporotiques, 25 ostéopéniques et 24 avec une densitométrie normale). Ces résultats montrent une différence

significative de FF vertébral entre patients ostéoporotiques ( $59,9\% \pm 5,7$ ), ostéopénique ( $53\% \pm 7,6$ ) et normaux ( $48\% \pm 7,1$ ). Une corrélation négative été observée entre FF et T score ( $r = -0,639$ ) (figure 16).

Figure 16 Corrélation entre proportion de graisse (Fat Fraction), mesurée en spectroscopie par résonance magnétique, avec T score.  $r = -0,639$

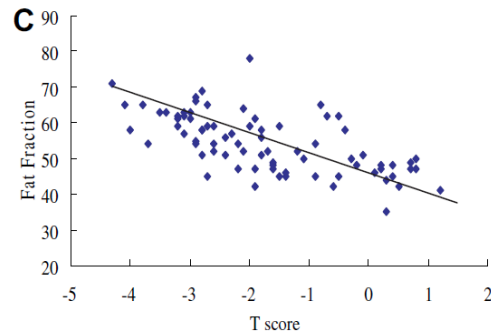
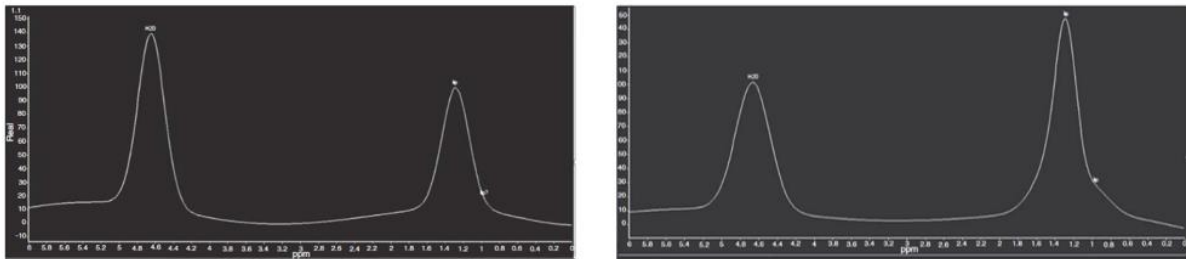


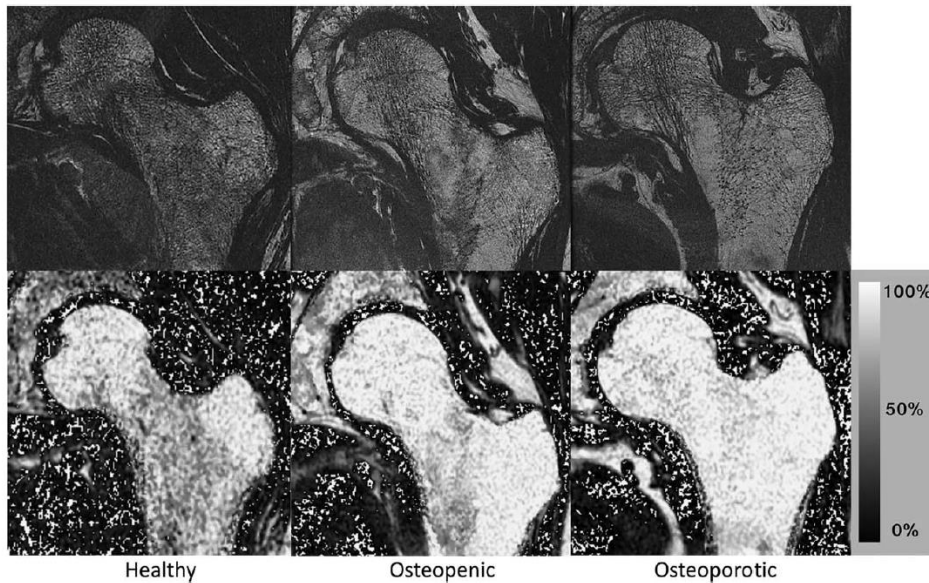
Figure 17 Exemple de spectres obtenus en rachis lombaire(65)



A gauche sujet sain, à droite sujet ostéoporotique. Sur chaque spectre le pic de gauche représente la proportion d'eau (notée H<sub>2</sub>O) et le pic de droite la proportion graisseuse (notée lp). Chez le sujet ostéoporotique le pic aqueux est moindre et le pic graisseux est majoré.

Cette association a été confirmée dans d'autres publications (65–70) et validée pour l'extrémité du col du fémur (71).

Figure 18 Extrémité proximale du fémur chez patient sain à gauche, ostéopénique au milieu et ostéoporotique à droite selon densitométrie.



En haut image en haute résolution de la trabéculatation osseuse, en bas estimation de la quantité graisseuse médullaire (Fat fraction). On remarque une diminution de la trabéculatation osseuse chez le sujet ostéoporotique, ainsi qu'une majoration de la quantité de graisse médullaire (72)

La SRM permet également d'étudier la composition en acide gras de la moelle jaune. Yeung *et al* (73) a comparé le taux d'acide gras insaturé dans la moelle jaune vertébrale dans un groupe composé de 65 femmes (ostéoporotiques et témoins). Une différence significative du taux d'acides gras insaturés a été retrouvé entre le groupe ostéoporotique ( $0,091 \pm 0,013$ ) et le groupe normal ( $0,114 \pm 0,016$ ). Ce taux d'acide gras insaturé montre une corrélation positive modérée avec la densité osseuse ( $r=0,48$ ).

Par extension, l'association entre fracture et graisse médullaire a été étudiée par Swartz *et al* (69) sur une cohorte islandaise de 250 patients (32 femmes et 118 hommes). Cette étude a montré une différence significative de graisse médullaire entre les patients fracturaires et les témoins. Cette différence s'élevait à -4,1 % chez les hommes ( $p = 0,03$ ) et -3,5% chez les femmes ( $p = 0,04$ ). Cette différence était aussi présente après ajustement par la densité osseuse vertébrale. Ce dernier résultat n'était cependant significatif que chez les hommes (-4,0%,  $p=0,03$ ). Concernant la composition de cette graisse médullaire, une association a été mise en évidence entre acides gras insaturés et risque fracturaire dans une étude de Patsch *et al* (74) conduite sur 69 patientes (36 fracturaires et 33 non fracturaires). Après un ajustement par l'âge, le sexe, l'ethnie et la DMO, le taux d'acides gras insaturés médullaires était significativement moindre dans le groupe fracturaire (-1,7%). On remarquait aussi dans le groupe fracturaire un taux significativement plus élevé d'acide gras saturé médullaire (+3,3%). Cette publication entre la composition de la graisse médullaire et la survenue de fracture et ce indépendamment de la densitométrie osseuse.

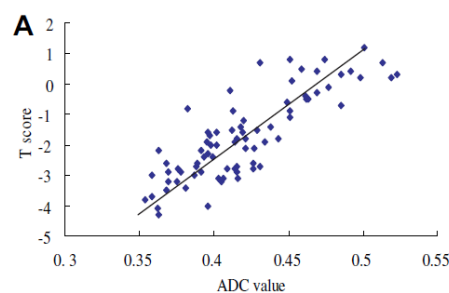
## B. Imagerie de Diffusion

L'imagerie de diffusion est une technique reposant sur la mesure des mouvements des molécules d'eau. Ces mouvements dépendent de l'environnement dans lequel ces molécules se trouvent. Le caractère anisotrope de ces mouvements s'exprime sous la forme d'un coefficient de diffusion apparent (ADC) exprimé en  $\text{mm}^2/\text{s}$  (75). Cette technique permet ainsi d'identifier l'anisotropie des

mouvements de l'eau au sein des tissus sur la base des valeurs d'ADC. Des études de la moelle jaune dans l'os trabéculaire via la diffusion ont été pratiquées afin de rechercher une association avec la densité osseuse.

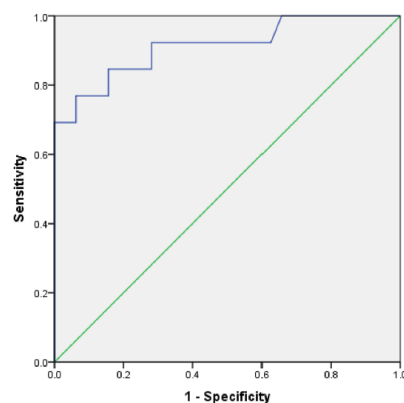
Deux études sont à retenir. La première par Tang et al précédemment évoquée dans le chapitre spectroscopie (64) a étudié aussi l'association entre densitométrie osseuse et ADC. Tout comme la valeur de FF de la SRM, les groupes ostéoporotiques, ostéopéniques et non pathologiques avaient une ADC significativement différente (respectivement  $0,39\pm 0,02$ ,  $0,41\pm 0,02$ ,  $0,47\pm 0,03$ ). Une corrélation positive et significative a été rapportée entre ADC et T score ( $r=0,835$ ). D'autres études ont confirmé cette corrélation (76)(77)(78).

Figure 19 Corrélation entre coefficient de diffusion apparent (ADC) et T score  $r=0,835$



L'étude de Momeni *et al* (79) conduite sur 60 patientes ménopausées montre aussi des résultats similaires. L'analyse a été faite pour chaque vertèbre et non pour chaque patiente. La corrélation entre ADC et T score est également significative ( $r=0,748$ ). La puissance diagnostique de cette méthode a été évaluée par courbe ROC en prenant comme gold standard la DMO. L'aire sous la courbe était satisfaisante avec une valeur de 0,912. Si on choisit comme seuil diagnostique d'ADC un taux à 400 mm/s, on obtient une sensibilité de 90,90%, et une spécificité de 83,34%.

Figure 20 Courbe ROC concernant le diagnostic d'ostéoporose densitométrique par ADC avec  $AUC=0,912$



### C. Imagerie de perfusion

L'imagerie de perfusion permet d'évaluer la vascularisation d'un tissu par injection d'un produit de contraste. Le produit de contraste utilisé en IRM est le gadolinium. Ce produit de contraste est utilisé avec des séquences T1 car il raccourcit le temps de relaxation des tissus captés pendant cette séquence (80). Une publication de Griffith *et al* (70) sur 82 patients de sexe masculin (17 ostéoporotiques, 23 ostéopéniques et 42 sains) a montré que la prise de contraste au niveau vertébral était significativement plus lente chez les ostéoporotiques (0,78%/seconde) que chez les patients ostéopéniques (1,15%/seconde) et les témoins (1,48%/seconde). Une corrélation significative a été retrouvée entre T score et temps moyen de prise, mais le coefficient était faible ( $r=0,419$ ). Des résultats similaires ont été retrouvés dans la population féminine (81,82).

Une publication de Wang *et al* (83) a étudié la perfusion de l'extrémité supérieure du fémur chez 242 patients dont 41 ostéoporotiques. Les prises de contraste maximale et moyenne au sein de la tête fémorale, du col et de la diaphyse ont été évaluées. Une différence significative de prise de contraste moyenne et maximale dans l'ensemble des régions a été observée. La différence la plus marquée concernait le col du fémur, avec une prise de contraste maximale de 13,3% chez l'ostéoporotique et 7,5% chez le témoin. Concernant la prise de contraste moyenne, le col montrait aussi la différence la plus significative avec une valeur de 0,53%/s chez l'ostéoporotique et 0,24% chez le témoin.

Cette technique montre ainsi des résultats significatifs pour distinguer les patients ostéoporotiques des témoins. Cependant, devant la nécessité de l'utilisation d'un produit de contraste, elle paraît peu envisageable dans les pratiques courantes.

L'évaluation de la moelle osseuse par IRM paraît être un examen fiable pour le dépistage de l'ostéoporose lors d'une utilisation opportuniste. Pour ce qui est du diagnostic d'ostéoporose, les indices de corrélation des différentes mesures sont encore trop peu satisfaisants pour espérer détrôner la densitométrie osseuse par ABP. Son évaluation par perfusion paraît peu pratique du fait de la nécessité d'un produit de contraste.

#### 2. Étude directe du tissu osseux par résonance magnétique

Une autre approche est de mesurer directement la qualité de la microstructure osseuse. Cette approche est fortement dépendante de la qualité des images (rapport signal/bruit et de la résolution).

L'étude de Kijowski *et al* (84) a évalué la trabéculatation osseuse du poignet par IRM 1,5 T (résolution  $137 \times 137 \times 400 \mu\text{m}$ ) chez 36 femmes ménopausées non ostéoporotiques (statut défini par DMO), dont 18 fracturaires. Deux critères étaient évalués pour la qualité de l'os trabéculaire. Le premier était le rapport plaque/tige, du fait de la forme des trabéculations saines (plaque) et ostéoporotiques (tige). Le deuxième était le degré de connexion des trabéculations. On retrouvait une différence significative de ces deux critères entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la DMO, l'âge, la taille ou le poids.

Link *et al* (85) ont fait de même avec la trabéculatation osseuse calcanéenne chez 50 femmes dont 23 ostéoporotiques fracturaires. L'appareil utilisé était une IRM 1,5T (résolution  $195 \times 195 \times 500 \mu\text{m}$ ). Les paramètres mesurés étaient le volume de fraction osseuse VFO (rapport quantité de tissus osseux sur volume total), l'espace inter trabéculaire, l'épaisseur et le nombre de trabéculations, ainsi que la dimension fractale. Cette dernière correspond à la rugosité des trabéculations. Tous les paramètres sauf l'épaisseur trabéculaire montraient une différence significative entre les deux groupes.

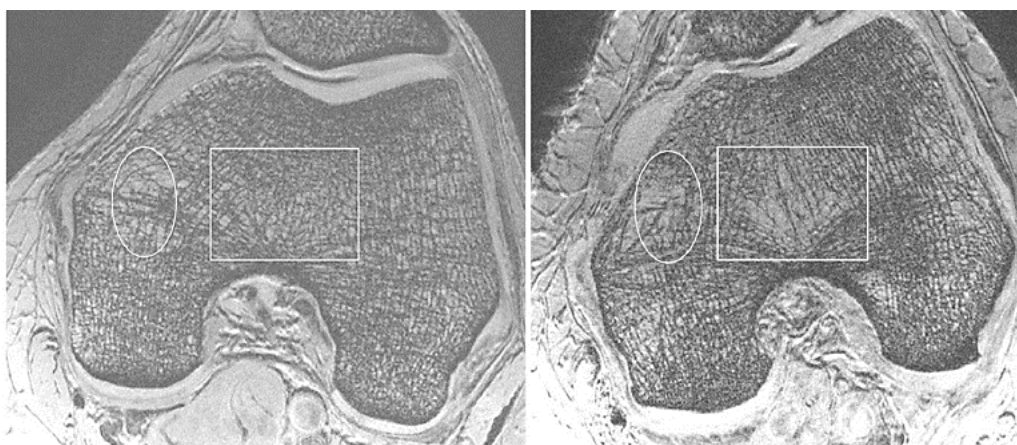


Chang *et al* (86) ont également évalué la trabéculatation osseuse de l'extrémité supérieure du fémur par IRM 3 T (résolution 234 $\mu$ m $\times$ 234 $\mu$ m $\times$ 1,5mm) chez 30 patientes ménopausées avec antécédent fracturaire et 30 patientes non fracturaires. La micro architecture osseuse était analysée selon plusieurs critères tel que le VFO, le ratio plaque/tige, l'épaisseur, le nombre, les connections, les perturbations et les séparations trabéculaires. Ces valeurs ont été mesurées au niveau du col et au trochanter fémoral. Les puissances de ces critères pour distinguer un patient fracturaire d'un patient sain ont été analysées par calcul de courbes ROC et d'aires sous la courbe (ASC). Les ASC des DMO fémorales ont aussi été évaluées (0,490 au col et 0,537 au total fémur). La totalité des critères mesurés avaient des ASC supérieures aux DMO fémorales, la valeur maximale en col était de 0,683 avec le rapport plaque/tige, et en trochanter de 0,694 avec les perturbations trabéculaires. Certaines de ces caractéristiques ont été combinées avec le FRAX. La combinaison la plus performante concernant le FRAX sans DMO avec l'épaisseur trabéculaire au col avec une ASC à 0,806. La dernière partie de l'étude consistait à chercher une corrélation entre la DMO et l'ensemble de ces critères. Aucune corrélation n'a été retrouvée.

Avec l'arrivée de l'IRM à ultra-haut champ magnétique (7 teslas), l'exploration de la structure osseuse a été possible sur des images à plus haute résolution (150  $\mu$ m environ). La taille d'une travée osseuse étant de 170-150 microns environ, une telle résolution est mieux adaptée pour la mesure de paramètres de micro architectures osseux évoqués précédemment comme le VFO, l'espace inter trabéculaire, l'épaisseur, le nombre et les connections trabéculaires.

Cette imagerie a été utilisée *in vivo* par Chang *et al*(58) qui ont analysé la trabéculatation osseuse du fémur distal par IRM 7 teslas (résolution 0,234  $\mu$ m  $\times$  0,234  $\mu$ m $\times$  1mm). L'étude comprenait 56 femmes dont 31 fracturaires. Les caractéristiques étudiées étaient le VFO, l'épaisseur, le nombre, la résorption et les connections trabéculaires, ainsi que la proportion de trabéculations en plaque et en tige. Une DMO a aussi été pratiquée pour chaque patiente. Les meilleurs résultats se localisaient en épiphyse fémorale, on y remarque des différences significatives des tous les paramètres, hors épaisseur trabéculaire, entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative à la DMO. Cette étude montre ainsi l'intérêt de l'IRM 7 teslas dans le dépistage de sujets à risque de fracture, et notamment dans les cas où la DMO n'y parvient pas.

*Figure 21 Image de trabéculatation osseuse d'épiphyse distale fémorale par IRM 7 teslas (58)*

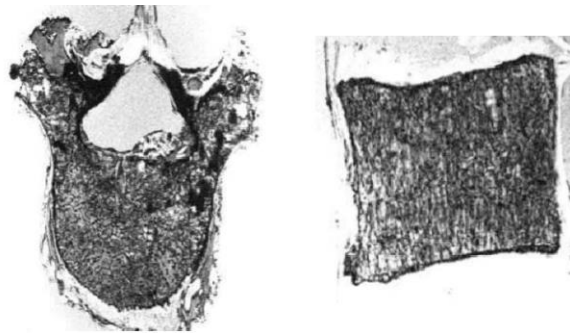


*A gauche patiente saine, à droite fracturaire. Les rectangles délimitent une zone de détérioration trabéculaire chez la patiente ostéoporotique, et la même localisation chez la patiente saine. Les ovales délimitent une zone de détérioration trabéculaire présente chez les deux patientes.*

Cette imagerie a aussi été utilisée dans deux études de Guenoun *et al* (59,60) sur des prélèvements cadavériques.

La première concerne le rachis lombaire (résolution 400x400x500 $\mu$ m)(59). L'étude portait sur vingt-quatre vertèbres lombaires issues de huit corps donnés à la science. Les caractéristiques mesurées étaient le VFO, l'épaisseur et la séparation trabéculaire. La DMO était évaluée par densitométrie par ABP. L'originalité de cette étude réside dans la réalisation de mesures biomécaniques. Les vertèbres ont subi des contraintes mécaniques de compression, qui ont permis de relever la charge mécanique maximale CM (en Newton) et stress mécanique maximal SM (en MégaPascal) de chaque vertèbre. De manière attendue, il existait une association significative entre DMO et critères biomécaniques. Ces critères biomécaniques étaient aussi associés significativement avec le VFO et la séparation trabéculaire. L'épaisseur trabéculaire était associée seulement au SM. Une analyse par régression multiple a été faite afin d'évaluer la corrélation de combinaisons de mesures avec le SM. DMO/VFO était la meilleure association, elle permettait une corrélation avec le SM de  $R^2= 0,414$  (DMO seule  $R^2=0,384$ ). L'association DMO avec épaisseur ou séparation trabéculaire n'a pas permis l'amélioration de ce critère.

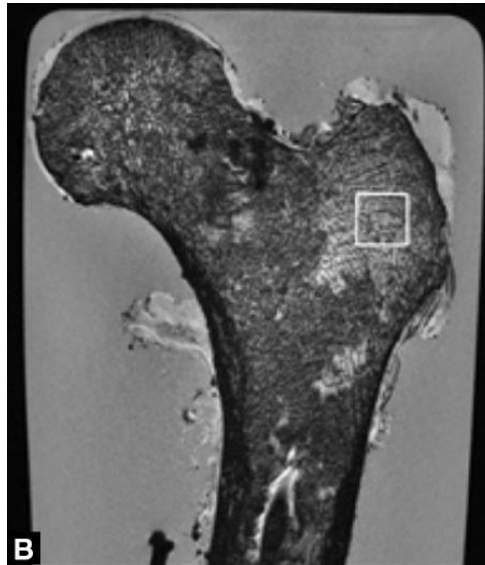
*Figure 22 Image de vertèbre par IRM 7 teslas.*



*Axiale à gauche et sagittale à droite*

La deuxième étude (60) reprend ce procédé, mais avec dix extrémités proximales de fémur de cinq cadavres (résolution 170x170x500  $\mu$ m). Les critères recueillis en IRM comprennent ceux de l'étude précédente, ainsi que d'autres supplémentaires. Ces critères supplémentaires étaient la dimension fractale, la caractéristique Euler, correspondant au nombre de connexion trabéculaire dans un volume donné, et l'anisotropie correspondant au degré d'orientation parallèle des trabécules. La DMO a été évaluée par ABP. Les caractéristiques biomécaniques consistaient en une force croissante sur le grand trochanter jusqu'à une charge mécanique maximale CM (en Newton). La totalité des données recueillies à l'IRM montrait une corrélation avec la CM. Le VFO montrait la meilleure corrélation ( $R=0,736$ ). La DMO montrait une corrélation moindre ( $R=0,695$ ). Tout comme l'étude précédente, une analyse en régression multiple a été pratiquée afin d'évaluer la corrélation de combinaison de facteurs avec la CM. La meilleure corrélation était celle de la DMO avec la caractéristique Euler ( $R^2= 0,69$ , DMO seule  $R^2=0,418$ ). La dimension fractale n'améliorait pas significativement la corrélation de la DMO.

Figure 23 Image d'extrémité proximale du fémur en coronale via IRM 7 teslas



Encadré en blanc la région d'intérêt où sont pratiquées l'ensemble des mesures

Ces publications montrent ainsi que l'analyse de la microarchitecture osseuse peut avoir un rôle dans la prédiction du risque fracturaire, notamment lorsqu'elle est utilisée de manière complémentaire avec la DMO.

### **3. Conclusion**

Nous avons ainsi vu plusieurs procédés permettant d'évaluer la qualité osseuse et le risque fracturaire via IRM. Deux usages pourraient en découler.

Le premier est un dépistage d'un risque fracturaire au cours d'une IRM opportuniste. Celle-ci permettrait une orientation secondaire vers une densitométrie osseuse par ABP pour discuter d'un traitement ou directement de la discussion d'un traitement anti ostéoporotique. Cet usage concerne essentiellement l'analyse de la moelle osseuse par SRM ou diffusion. Le deuxième est une optimisation des données obtenues par ABP. L'IRM pourrait apporter des mesures complémentaires, notamment de micro architecture osseuse, indépendantes de la densitométrie osseuse, afin de mieux évaluer le risque fracturaire et poser de manière plus certaine une indication thérapeutique dans des cas complexes notamment ceux d'anomalies directement visualisables des travées osseuses. L'analyse de la microarchitecture osseuse paraît adaptée pour cet usage.

L'utilisation courante de ces procédés sont en développement rapide, notamment pour ceux visant à voir morphologiquement puis analyser les travées osseuses.

## Echographie et ostéoporose

L'échographie est une technique d'imagerie se basant sur la diffusion d'ultrasons. Initialement utilisée sous la forme de sonars pour détecter les objets sous-marins, il est rapidement utilisé dès les années 50 à des fins médicales notamment dans le domaine gynécologique et cardiologique (87).

Dans le domaine rhumatologique, elle s'applique essentiellement dans le cadre des pathologies articulaires et musculo tendineuses. Il existe par ailleurs des applications dans le cadre de diagnostic de fracture des os longs (88) (89), et de plus en plus de publications discutent de nouvelles technologies permettant de segmenter spécifiquement le tissu osseux pour mieux l'analyser, notamment via le deep learning des réseaux neuronaux convolutionnels (90).

Comme évoqué précédemment, un des inconvénients majeurs de la densitométrie par ABP concerne le niveau d'irradiation (3 à 10  $\mu$ S en dose efficace)(8). Cet effet ionisant peut entraîner des contraintes réglementaires, de plus son coût (environ 50 000 euros) peut limiter l'accessibilité dans certains pays. En effet en 2011, environ la moitié des pays de l'union européenne n'avait pas la quantité nécessaire de densitométrie par ABP pour un dépistage efficace de l'ostéoporose(2) . La problématique est identique dans les pays asiatiques.

Dès la fin des années 80, l'échographie a été envisagée comme une solution alternative(91).

Deux types d'échographie ont attiré notre attention : l'échographie quantitative Ultrasensible et l'échographie par technologie Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry.

### 1. Echographie Quantitative Ultrasensible (QUS)

L'échographie ultrasensible est une technologie se basant sur la propagation des ultrasons dans le tissu osseux. Les données recueillies sont ainsi le reflet du tissu osseux étudié, cortical (phalanges, radius, tibia) ou trabéculaire (calcaneum). Les informations recueillies ne sont pas des images comme dans l'échographie conventionnelle, mais des caractéristiques chiffrées de propagation de ces ondes. L'intérêt de cette technique réside dans l'absence d'irradiation, la portabilité des appareils et leurs faibles prix.

Figure 24 Echographie ultrasensible du calcaneum ACHILLES EXP11, GE Healthcare.



Source : [Medicalexpo.fr](http://Medicalexpo.fr)

## **A. Les caractéristiques mesurées**

Cette voie d'exploration va permettre d'analyser plusieurs caractéristiques de la structure osseuse.

Les deux principales données recueillies sont :

-la vitesse de propagation : Speed of Sound (SOS) en mètre par seconde.

-la variation de l'intensité en fonction de la fréquence : Broadband Ultrasonic Attenuation BUA en Décibel par mégahertz.

Des critères composites de ces deux dernières mesures peuvent être calculés avec certains appareils (GE-Lunar Achilles+, Hologic Sahara) : l'indice de rigidité (Stiffness Index SI), et l'indice d'ultrason quantitatif (quantitative ultrasound index QUI).

La mesure de ces critères s'applique à différents tissus osseux, et selon différentes modalités :

-L'échographie trabéculaire transverse (figure 24) : Les ultrasons se propagent de manière perpendiculaire à l'os considéré comme trabéculaire. La région anatomique la plus explorée est le calcanéum. La surface de contact pouvant être de l'eau ou du gel. C'est la technologie la plus utilisée, et la majorité des études se concentre sur cette technique.

-L'échographie corticale transverse : Les ultrasons se propagent de manière perpendiculaire à l'os cortical. Les régions principalement explorées sont les phalanges.

-L'échographie corticale axiale : Les ultrasons se propagent le long des travées corticales. Les régions intéressées sont les phalanges, le radius et le tibia.

L'ensemble des mesures peuvent être converties en T score. Comme la densitométrie par ABP, il correspond à la différence en déviation standards de la caractéristique mesurée par rapport à une population jeune de même sexe.

Pendant aucune recommandation n'a été clairement énoncée quant à l'interprétation de ces chiffres, et notamment leur mise en parallèle avec ceux obtenus en densitométrie osseuse par ABP.

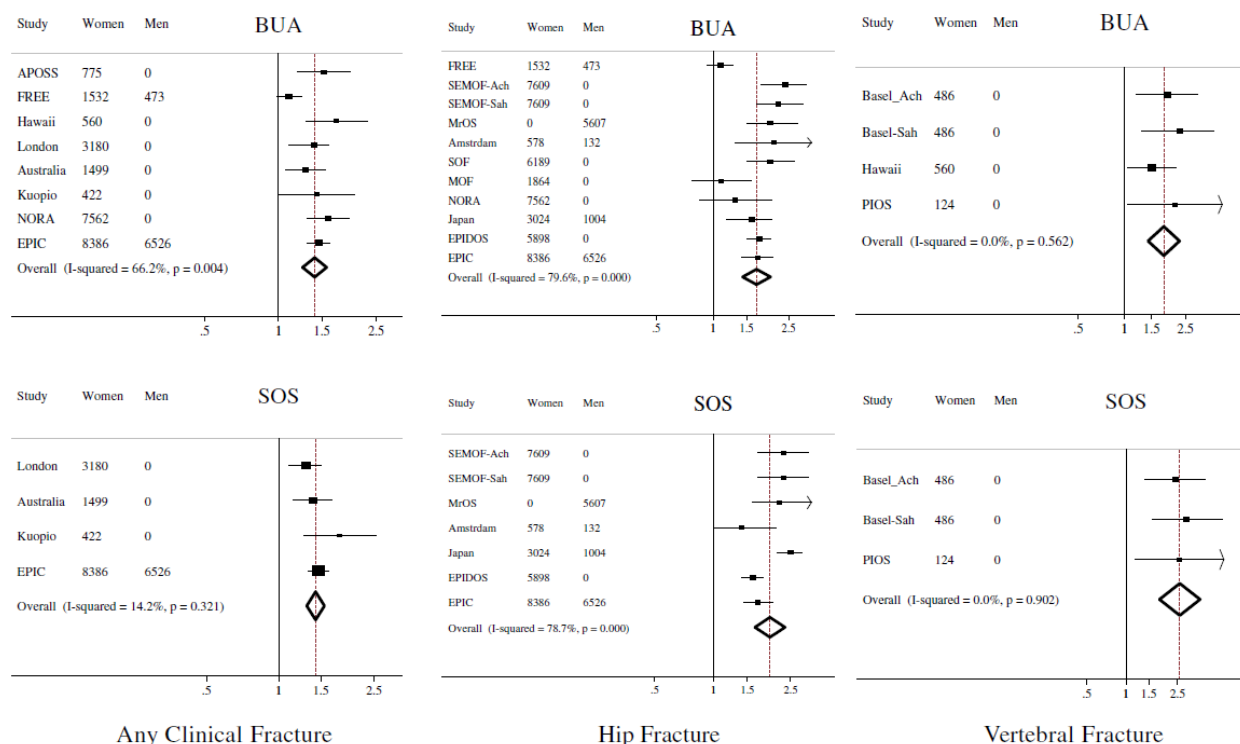
## **B. Identification des populations à risque de fracture : Atouts et limites au travers de deux métaanalyses**

Un des objectifs de cette technologie est de distinguer les populations à risque de fracture, afin de s'inscrire des politiques de santé publique de dépistage. Deux méta-analyses récentes avaient pour but de mesurer le risque fracturaire prédit par ce procédé.

La première a été publiée par de Moayyeri et al (92) en 2012. Elle analysait 21 études prospectives pour un total de 279,124 patients années. Elle évaluait la survenue de fracture selon une mesure basale échographique. Ont ainsi été analysés les paramètres évoqués précédemment (SOS, BUA, SI, QUI), et le risque relatif de fracture lors de leur décroissance d'une déviation standard. Les types de fractures étudiées sont les fractures de vertèbres, de hanche, ou pour certaines études quel que soit le type de fracture.

Les populations étudiées sont les femmes ménopausées et âgées de plus de 45 ans, ainsi que les hommes âgés de plus de 65 ans. Pour ce qui est de l'ethnie, la majorité de la population étudiée est caucasienne.

Figure 25. Meta analyse d'études mesurant la vitesse du son SOS, le taux d'atténuation en fonction de la fréquence BUA, en fonction du type de fracture.



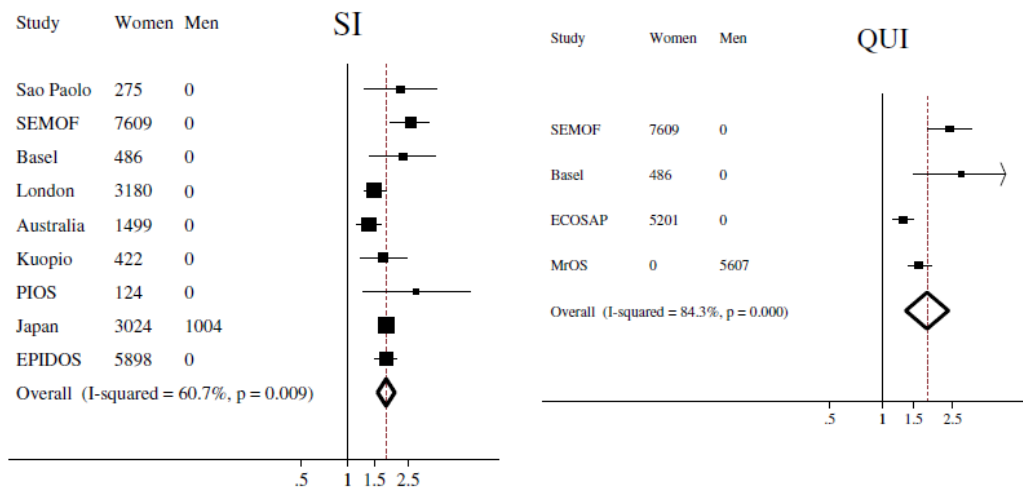
SOS speed of sound, BUA Broadband Ultrasound Attenuation.

Concernant le paramètre SOS, il semble corrélé significativement au risque fracturaire. Pour les fractures du fémur, il est à 1,96 ( IC 95% 1,64-2,34), pour les fractures vertébrales à 2,60 (IC 95% 1,81-3,73), et pour le groupe tout type de fracture, le RR est de 1,46 (IC 95% 1,33-1,60).

Pour ce qui est du paramètre BUA, le constat est le même, le RR pour les fractures du fémur est de 1,69 (IC 95% 1,43-2,00), les fracture vertébrales 1,80 (IC 95% 1,42-2,28) et pour n'importe quelle fracture est de 1,40 (IC 95% 1,25-1,57).

Pour les appareils permettant de mesurer les critères composites (SI pour *GE-Lunar Achille +* et QUI pour *Hologic Sahar*), une méta analyse de 9 études étudiait le SI pour un total de 23 221 patients, et 4 étudiait le QUI avec 18 903 patients.

Figure 26. Méta analyse d'études mesurant les critères composites Indice de rigidité IS et Index quantitatif d'ultrason QUI et leur RR associé à tout type de fracture



SI : Stiffness Index. QUI : Quantitative Ultrasound Index.

Concernant le paramètre SI, le RR concernant n'importe quel type de fracture était de 1,79 (IC 95% 1,58-2,04), pour ce qui est du QUI, le RR est de 1,79 (IC 95% 1, 1,35-2,36).

Un des sujets à discussion de cette technique est la grande variété des appareils utilisés. Cette même méta analyse a montré par méta régression, l'absence de différence significative de RR pour l'ensemble des appareils utilisés.

Ainsi selon cette publication, l'ensemble des critères mesurés permet de distinguer une population à risque de fracture, et cela avec une grande variété d'appareils.

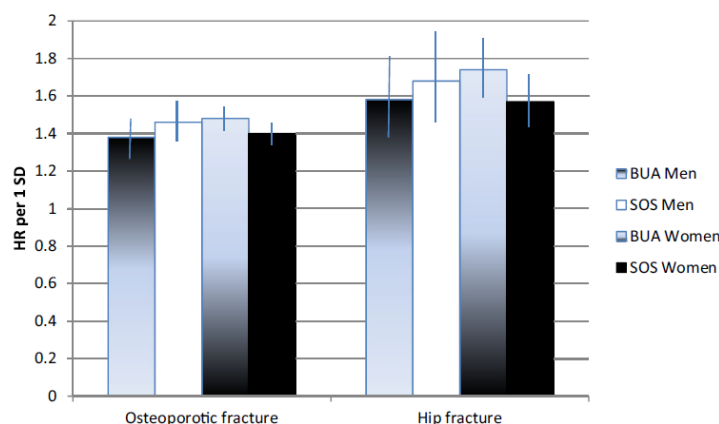
Cependant la population étudiée se portant essentiellement sur les femmes ménopausées, hommes de plus de 65 ans, dans l'ethnie caucasienne, nous ne pouvons appliquer ces conclusions que dans ces populations.

La deuxième métaanalyse étudiée oriente vers les mêmes atouts. Elle a été publiée par McClowskey et al en 2015(93). Elle est réalisée par donnée individuelle et inclue 9 études prospectives, pour un total de 46 124 hommes et femmes, l'incidence fracturaire est de 3018 fractures. Les populations étudiées provenaient d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord.

Les critères BUA et SOS ont été évalués en début d'étude, puis leur association avec la survenue de fracture a été analysée.

Cette association était mesurée selon un gradient de risque (GR), correspondant au Hazard Ratio par décroissance d'une dérivée standard. Comme dans la méta analyse précédente, les valeurs mesurées sont liées au risque de fracture. Le GR pour toute fracture ostéoporotique était quasi identique pour BUA et SOS, respectivement 1,45 (IC95% 1,40-1,51) et 1,42 (IC95% 1,36-1,47). Pour ce qui est de la fracture du col, leurs GR étaient respectivement de 1,69 (IC95% 1,56-1,82) et 1,60 (IC95% 1,48-1,72). Ces valeurs ne sont pas significativement différentes entre hommes et femmes. Il semble cependant que cette association a tendance à diminuer avec l'âge.

Figure 27 Gradient de risque des différentes caractéristiques mesurée par échographie quantitative ultrasensible concernant le risque de fracture ostéoporotique à gauche et le risque de fracture du col à droite.



Ainsi selon ces 2 méta analyses, l'échographie ultra-sensible nous permet d'identifier les populations à risque de fracture via la mesure de différentes caractéristiques de propagation des ultrasons, tel que leur vitesse ou leur atténuation en fonction de leur fréquence. Ces dernières valeurs ou les scores composites qui en découlent (SI et QUI) sont tous à même de distinguer les patients à risque de fracture. A noter cependant que le calcanéum n'est pas un site de fracture ostéoporotique.

### C. L'apport des facteurs de risques d'ostéoporose dans le dépistage des sujets à risque par échographie ultrasensible

Une approche complémentaire a été envisagée pour optimiser le dépistage des populations à risque par cette technique.

Il s'agit de combiner le résultat de l'échographie ultrasensible aux facteurs de risque d'ostéoporose. Durosier et al en 2008(94) a établi un score de probabilité de fracture du col du fémur à 10 ans. Ce score comprend le paramètre SI et six facteurs de risque d'ostéoporose tel que le tabac, l'antécédent de fracture dans les 12 mois ou chute récente. Ce score a été calculé à partir de la cohorte EPISEM, composée de 12,958 femmes.

Ont été définis des seuils pour distinguer une population à haut risque, une population à risque intermédiaire et une population à bas risque. Ainsi on retrouvait dans la population à haut risque presque 80% de fractures du col (78,1%), chiffre assez proche de la proportion d'ostéoporotique dans la cohorte (83,8%, différence non significative). Cependant parmi les ostéoporotiques, seulement 64,4% faisaient partie du groupe à haut risque, le coefficient Kappa est relativement bas ( $k=0,16$ ).

Ainsi ce procédé permet de distinguer les groupes à risque, mais pas au même niveau de concordance que la densitométrie. Cela peut être expliqué l'absence de facteur de risque chez certains ostéoporotiques, c'est le cas chez 86% des patient ostéoporotiques qui sont dans le groupe faible risque. Une autre discordance concernait les patients à DMO normale mais à haut risque. 94% des patients de cette population comportaient au moins un facteur de risque. Ainsi cette méthode paraît efficace pour dépister les sujets à risque ayant des facteurs de risque, mais la présence de ceux-ci chez des patients non ostéoporotiques, et inversement, la rend peu comparable avec la densitométrie. De plus amples études sont encore nécessaires pour étudier cette piste.



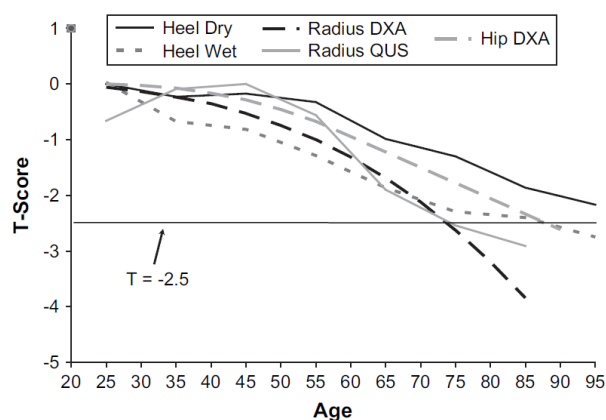
## D. Echographie ultrasensible et diagnostic ostéoporose

Selon l'OMS, le diagnostic d'ostéoporose se fait par densitométrie par ABP. Lorsque le T score est inférieur à -2,5. Ce taux correspond à approximativement à 30% des femmes ménopausées, ce dernier chiffre étant le risque approximatif de fracture ostéoporotique au cours d'une vie. Qu'en est-il de l'échographie ultrasensible ?

Une revue de la littérature de 2018 tente de répondre à cette question (95). Celle-ci rapporte les sensibilités et spécificités de l'échographie ultrasensible corticale transverse versus l'ABP pour le diagnostic d'ostéoporose dans quinze études. La sensibilité variait selon les études de 22 à 100% (moyenne 72,5%) et la spécificité de 36,5% à 94% (moyenne 65%). Parmi les quinze études, huit d'entre elle ont recherché un T score optimal échographique pour le diagnostic d'ostéoporose, ceux-ci variaient de -1 à -3,65 (moyenne -2,2). Ainsi l'ensemble de ces études montraient une grande hétérogénéité de résultat. La principale cause étant la variété des appareils, cinq appareils différents ont été utilisés dans cette revue.

Cette problématique a été déjà évoquée dans la publication de 2007 de la société internationale de densitométrie clinique (ISCD)(96). Ont été évoqués la variété des résultats des différents paramètres mesurés. Ainsi à 60 ans, la prévalence de femme avec un T score inférieur à -2,5 est pour l'ABP 12% pour le rachis, 14% pour le col du fémur. Pour ce qui est de l'échographie ultrasensible, la prévalence de femme avec T score inférieur à -2,5 varie selon l'appareil et la région et le paramètre étudié, allant de 4% pour la mesure du QUI sur l'appareil *Sahara* à 24% pour le paramètre SOS sur l'appareil *Omnisense*.

Figure 28 Variabilité des T score en fonction de l'âge selon la technologie étudiée.



Dual Energy X-Ray absorptiometry DXA. Quantitative Ultra Sound QUS.

Ainsi même si l'échographie ultrasensible nous permet de distinguer les populations à risque de fracture, le diagnostic d'ostéoporose paraît pour le moment difficile du fait de la grande variété d'appareils et de paramètres mesurés.

## 2. L'échographie par technologie REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry)

### A. Fonctionnement et caractéristiques mesurées

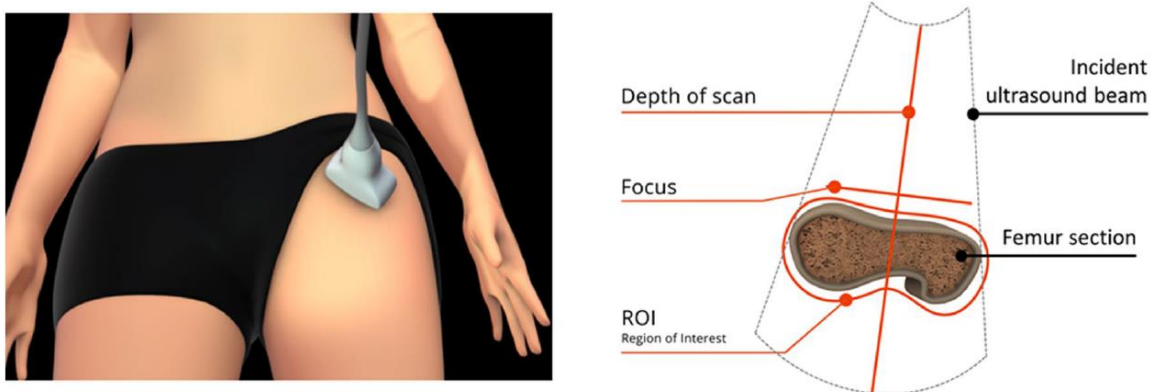
La technologie REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) est récente, elle se base, comme la première technique évoquée, sur la technique de l'échographie. Cependant elle se

rapproche de l'ABP sur un point : les zones d'intérêt ici sont les vertèbres lombaires (L1 à L4) et le col du fémur.

Le signal exploité n'est pas une image en mode B comme sur une échographie courante, mais le signal brut de l'ultrason recueilli, appelé Radiofréquence (RF). Ce signal est ensuite comparé à une base de données de RF de référence. Le signal du patient, potentiellement pathologique, est confronté à des RF de patients sains et ostéoporotiques. Cette comparaison via algorithme permet ainsi d'évaluer un score ostéoporotique. Ce score est par la suite converti en densité osseuse ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), celle-ci ayant pour but d'obtenir un T score comme pour une densitométrie classique (97).

En pratique, après avoir renseigné l'âge, le sexe et l'IMC du patient, la sonde est placée sur l'abdomen ou sur l'extrémité supérieure du fémur. L'image en mode B apparaît, permettant de placer la région d'intérêt sous la ligne de focus. Le praticien valide son image, l'analyse des RF de la région d'intérêt s'effectue. L'analyse du fémur s'effectue en quarante secondes, et vingt secondes pour chaque vertèbre lombaire (L1 à L4)(98), pour un total d'environ deux minutes. Dans chaque région d'intérêt, plusieurs RF vont être acquises, pour former un spectre représentant la structure osseuse du patient. Celle-ci sera par la suite analysée comme décrit précédemment selon des références dans la base de données correspondant à l'âge, le sexe et l'IMC du patient.

Figure 29 Acquisition d'une densitométrie de l'extrémité supérieure du fémur.



Le praticien place sa sonde d'échographie en regard de la région d'intérêt. Il positionne cette dernière sous la ligne de focus sur son image mode B, puis lance l'analyse de ses radiofréquences.

Figure 30 Les différentes radiofréquences RF de la zone d'intérêt sont acquises par tranches successive (image à gauche), pour former un spectre représentant l'ensemble des RF de la région analysée (image à droite).

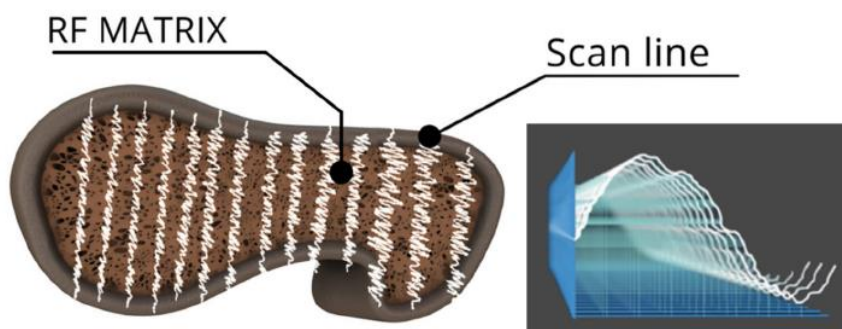
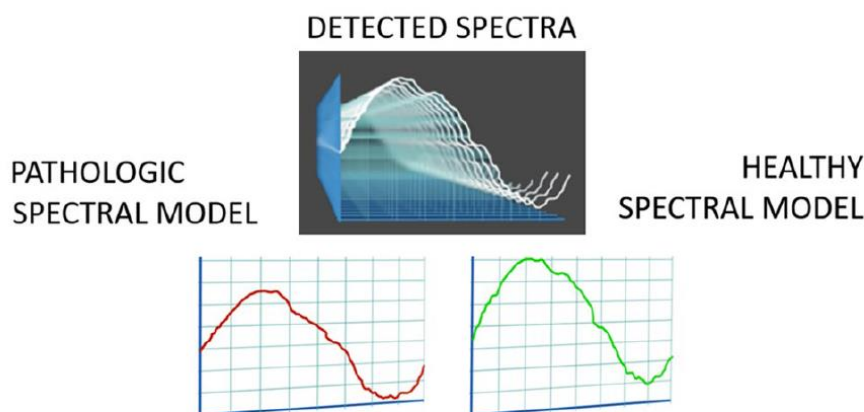


Figure 31. Le spectre de radiofréquences de la région d'intérêt est par la suite comparé à des modèles de spectres ostéoporotiques et sains du même site, de patient du même âge, sexe et IMC.



Un des avantages majeurs de cette technologie est la possibilité d'exclure les RF correspondant à des artefacts, tels que des calcifications ou des ostéophytes (97). Ces dernières représentent des contraintes récurrentes lors des densitométries vertébrales.

Cette technologie permet aussi de calculer un score de fragilité. Il évalue le risque de fracture de manière indépendante de la densitométrie. Le spectre de RF du patient est comparé à des spectres de référence de patients fracturaires ou non. Pour rappel, la mesure densitométrique précédemment évoquée se basait quant à elle sur la comparaison dans la base de données avec des patients en fonction de leur statut ostéoporotique.

Ce score présente une bonne corrélation avec le FRAX mesuré densitométrie fémorale ( $r=-0,72$ )(99).

L'échographie par REMS paraît être ainsi être une imagerie prometteuse, analysant les mêmes zones d'intérêt que la densitométrie par ABP, mais de manière non ionisante, avec la possibilité d'exclure les artefacts.

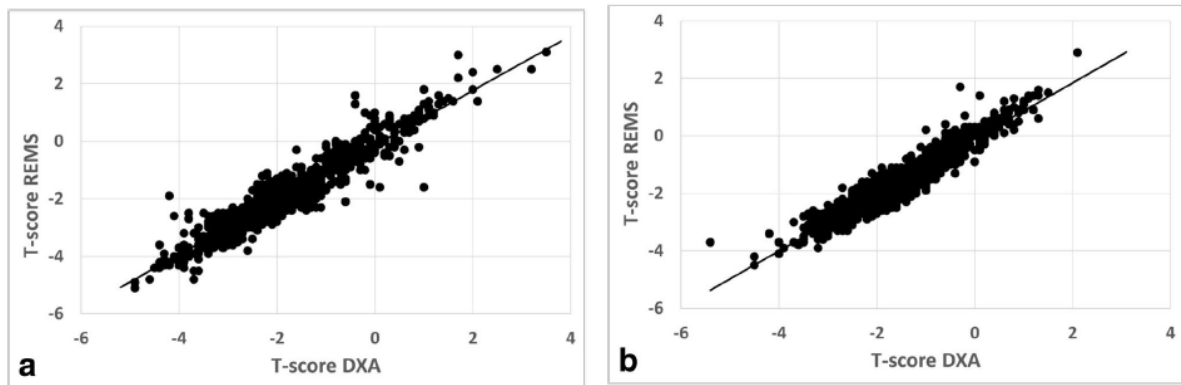
### B. Comparaison avec densitométrie

Di Paola et al en 2018 a mené une étude diagnostique multicentrique afin d'évaluer la corrélation entre les 2 techniques (100).

La densitométrie par ABP y est considérée comme gold standard pour ce qui est de distinguer les patients ostéoporotiques ou non ostéoporotiques. Concernant le rachis lombaire, la technologie REMS dispose d'une sensibilité de 91,7% et spécificité de 92,0%. Concernant le fémur, elles sont respectivement de 91,5% et 91,8%.

Pour ce qui est du degré de corrélation des T scores mesurés, ceux-ci sont satisfaisants, avec un coefficient  $r$  de 0,94 ( $r^2=0,89$ ) pour le rachis lombaire, et 0,93 ( $r^2=0,87$ ) pour le fémur.

Figure 32 Nuage de point concernant la corrélation des T scores de densitométrie par absorption bi photonique (en abscisse) et par REMS (en ordonnée) :



En **a.** analyse de la corrélation en rachis lombaire  $r=0,94$  et en **b.** au niveau du fémur  $r=0,93$ .

La différence moyenne calculée par méthode de Bland Altman était de  $0.004 \pm 0.088 \text{ g/cm}^2$  pour le rachis et  $0.006 \pm 0.076 \text{ g/cm}^2$  pour le fémur.

Concernant la précision intra opérateur, calculée sous la forme de racine carré du coefficient de variation, elle était de 0,38% pour le rachis et 0,32% pour le fémur. La variation inter opérateur, elle était, selon la même méthode de calcul, de 0,54% pour le rachis et 0,48% pour le fémur.

Ainsi selon cette première étude, la technologie par REMS apparaît être d'une bonne comparabilité à la densitométrie par ABP. De plus, elle dispose d'une variabilité inter et intra opérateur satisfaisante (meilleurs que celle de l'ABP).

Concernant la validité de ce T score pour le risque fracturaire, une étude longitudinale est apparue en 2019 par Adami et al (101). Celle-ci consistait en un suivi de 5 ans de patients ayant eu une densitométrie par ABP et par REMS. Était recueilli le statut fracturaire, puis ont été analysées les T score par ABP et REMS de chacun. Les groupes fracturaires et non fracturaires étaient composés respectivement de 180 et 360 patients. Comme attendu, une différence significative a été observée dans les T score pour chaque technologie. Concernant la technologie REMS, les T score chez les fracturaires étaient en moyenne de -2,68, et -2,03 pour les non fracturaires. Pour la densitométrie par ABP, elles étaient en moyenne respectivement pour les groupes fracturaires ou non de -2,52 et -2,08. Les sensibilités et spécificités pour identifier le groupe fracturaire étaient de 65% et 58% pour la REMS, 57% et 57% pour l'ABP.

Ainsi selon cette étude, cette nouvelle technologie identifierait avec autant de succès que l'ABP les populations à risque de fracture, avec une sensibilité qui lui serait supérieure. Cependant d'autres études sont nécessaires pour valider cette hypothèse.

L'échographie par REMS apparaît comme une nouvelle voie de diagnostic et de suivi de l'ostéoporose. Les quelques données que nous avons actuellement laissent apparaître comme une alternative à la densitométrie par ABP, en se délestant de ses inconvénients tels que l'irradiation et des réglementations multiples qui en découlent. Cette technologie a aussi pour avantage de ne pas prendre en compte les ostéophytes et autres artefacts rendant l'interprétation des densitométries par ABP complexes. D'autres études sont encore nécessaires pour confirmer ces espérances.

### **3. Conclusion**

Pour conclure sur l'échographie dans l'ostéoporose, deux technologies se démarquent, chacune avec une voie d'application différente.

La première est l'échographie ultrasensible. Celle-ci montre un intérêt dans le dépistage des populations à risque de fracture, mais la grande hétérogénéité des appareils et de leurs mesures ne permet pas de suppléer la densitométrie par ABP. Une des voies d'avenir de cette technologie paraît se baser plutôt sur le dépistage des populations à risque, orientant ces dernières vers la densitométrie classique pour décision thérapeutique.

La deuxième technologie est l'échographie par REMS, nouveau procédé qui semble prometteur car étroitement corrélé à la densitométrie par ABP, voir même plus performante par sa sensibilité supérieure et sa capacité à supprimer les artefacts densitométriques. Cette technologie est encore cependant très jeune et nécessite une littérature plus riche pour confirmer ses qualités et ses défauts. Il est à noter que malgré sa toute nouveauté, son usage est déjà répandu dans certains services de radiologie.

## Imageries de fusion

Une dernière approche à évoquer est la fusion d'imageries, inter ou intra technique, permettant de pallier les faiblesses et combiner les forces de chacune.

### 1. Fusion Intertechnique

#### A. Fusion TEP Scanner

La fusion d'images de Tomographie par Emission de Positron (TEP) et de scanner permet de combiner les forces de ces deux imageries. Elle permet à la fois de visualiser l'activité métabolique d'un tissu, et de localiser ce phénomène précisément dans l'anatomie du patient.

La TEP la plus utilisée dans le monde médical est le TEP FDG, son traceur est le [<sup>18</sup>F]fluorodéoxyglucose (FDG), analogue du glucose. Le FDG est absorbé par la cellule via les transporteurs du glucose, pour être ensuite phosphorylé par les mêmes mécanismes que le glucose. Ses propriétés chimiques vont empêcher son catabolisme et ainsi le marqueur sera piégé dans la cellule. Ce marqueur marque donc les tissus hypermétaboliques consommateurs de glucose comme les cellules cancéreuses.

La fusion TEP FDG et scanner est très largement utilisée dans le domaine oncologique, notamment dans la recherche de lésions secondaires. Dans le domaine de l'ostéoporose cependant la littérature est très pauvre à ce sujet.

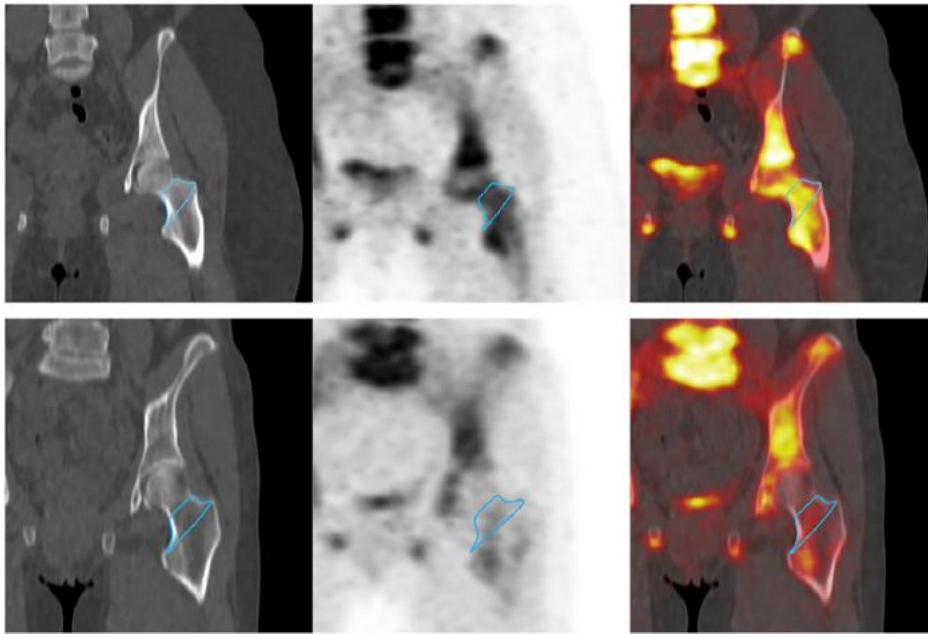
Dans le cadre du métabolisme osseux, le TEP FNA se distingue par son radiotracer le [<sup>18</sup>F]Fluorure de sodium (FNa) qui présente un haut tropisme osseux. Un échange à la surface osseuse est fait entre l'ion <sup>18</sup>F et un ion hydroxyl (-OH). L'incorporation de cet ion dépend du remodelage osseux.

Ce TEP FNA peut évaluer les métabolismes osseux de deux manières. Il peut montrer le remodelage osseux via visualisation anatomique de la fixation du FNa (102). Il peut aussi quantifier le remodelage osseux par mesure de la clairance du FNa. Ainsi une augmentation de cette dernière reflèterait une augmentation du remodelage osseux (103,104).

Ainsi pour la première méthode, Uchida et al (102) ont observé une diminution de la fixation osseuse de FNa après un an de traitement par alendronate, montrant ainsi la diminution du remodelage osseux secondaire aux bisphosphonates. Pour ce qui est de la deuxième méthode, Blake et al (103) ont montré une diminution de la clairance de FNa chez des patientes ménopausées avec traitements hormonaux substitutifs en comparaison à un groupe non traité (61.8 contre 67.2 mL/min, p= 0.045). De même, Frost et al (104) ont montré une diminution de la clairance de FNa de 18% chez des femme ménopausées après un traitement par risédronate. Ce type de TEP montre ainsi un intérêt dans l'évaluation du remodelage osseux.

La fusion TEP FNa et scanner est encore peu utilisée dans le domaine de l'ostéoporose. On peut citer une étude de Raynor et al (105) comprenant 10 patientes saines de 21 à 30 ans et 11 patientes de 60 à 66 ans. Une imagerie de fusion TEP FNa et scanner a été utilisée pour séparer la tête fémorale en une région médiale et une région latérale. La fixation osseuse en fémur total était inversement proportionnelle à l'âge ( $R^2=0,65$ ). En fémur latéral, cette corrélation était plus importante ( $R^2=0,70$ ). Cette étude préliminaire montre ainsi les modifications métaboliques osseuses relatives à l'âge visibles au TEP FNa/CT.

Figure 33 Image de hanche gauche via TEP FNA fusionnée avec scanner



La ligne de haut représente une femme de 25 ans, et la ligne du bas une femme de 65 ans. A gauche image de scanner, au milieu de TEP FNA et à droite la fusion des 2 premières images. Le col du fémur est limité par une zone bleue.

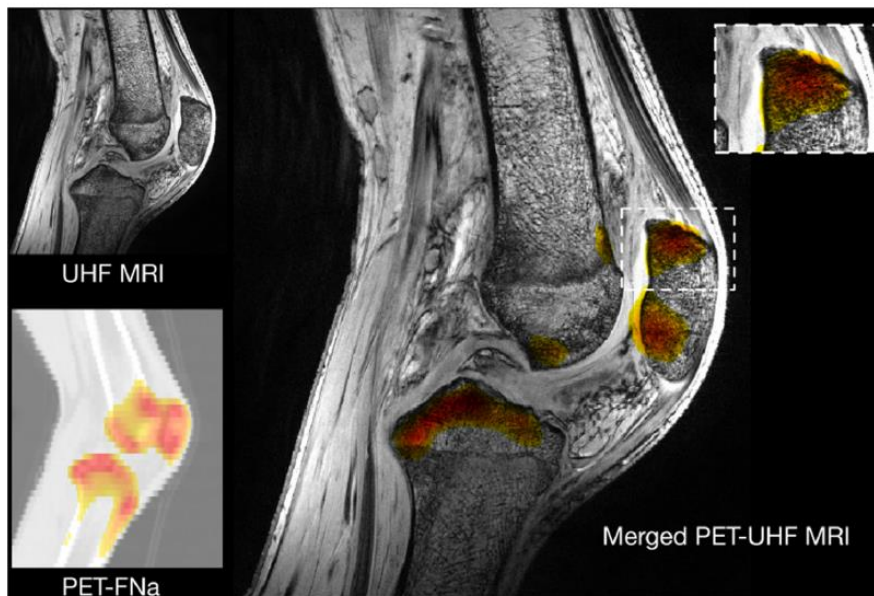
## B. Fusion TEP IRM

L'émergence des imageries de fusion combinant Tomographie par Emission de Positron (TEP) et IRM permet une nouvelle exploration du tissu ostéoarticulaire. En effet, l'IRM permet une imagerie anatomique non ionisante du tissu osseux et cartilagineux, tandis que le TEP permet de visualiser l'activité métabolique de ces tissus.

Il n'existe pas de publication combinant TEP FDG et IRM dans le domaine de l'ostéoporose, mais ce procédé est utilisé dans des publications portant sur la polyarthrite rhumatoïde(106) ou l'arthrose (107). Il est à noter cependant que les fractures traumatiques ou ostéoporotiques n'induisent pas de fixation du FDG, contrairement aux fractures de cause maligne (108,109). Une fusion TEP et IRM pourrait permettre de diagnostiquer les fractures puis de caractériser une cause maligne ou non.

Il existe peu d'articles combinant TEP FNA et IRM. La première acquisition figure dans une publication de Cammileri et al (110), combinant IRM à haut champ magnétique et TEP FNA sur le genou d'un patient avec un rhumatisme psoriasique en poussée. Cette étude laisse supposer un remodelage osseux global du genou dans un contexte inflammatoire.

Figure 34 Image d'un genou d'un patient avec rhumatisme psoriasique en poussée par technique de fusion d'une IRM à haut champs magnétique avec un TEP FNa



En bas à gauche image du genou en TEP FNa, en haut à gauche en IRM à haut champs magnétique, et à droite la fusion des 2 premières images.

### C. Fusion échographie et IRM

La fusion échographie et IRM est une imagerie de fusion récente permettant de pratiquer une échographie dont l'image se calquera sur celle d'une IRM préalablement réalisée (111). Un générateur de champs magnétique est relié à l'appareil d'échographie, et un récepteur est positionné sur la sonde d'échographie, permettant un premier calibrage sur l'image d'IRM. Puis l'échographiste place son image selon plusieurs points anatomiques préalablement définis sur l'IRM, finalisant ainsi le calibrage.

Son usage permet la pratique de gestes plus précis, notamment dans les infiltrations sacro iliaques (112), et dans le domaine oncologique dans le cadres des biopsies de prostate(113,114), du cancer du sein (115) et du col de l'utérus (116).

Cependant dans le domaine de l'ostéoporose, son usage ne fait pas l'objet de publication.

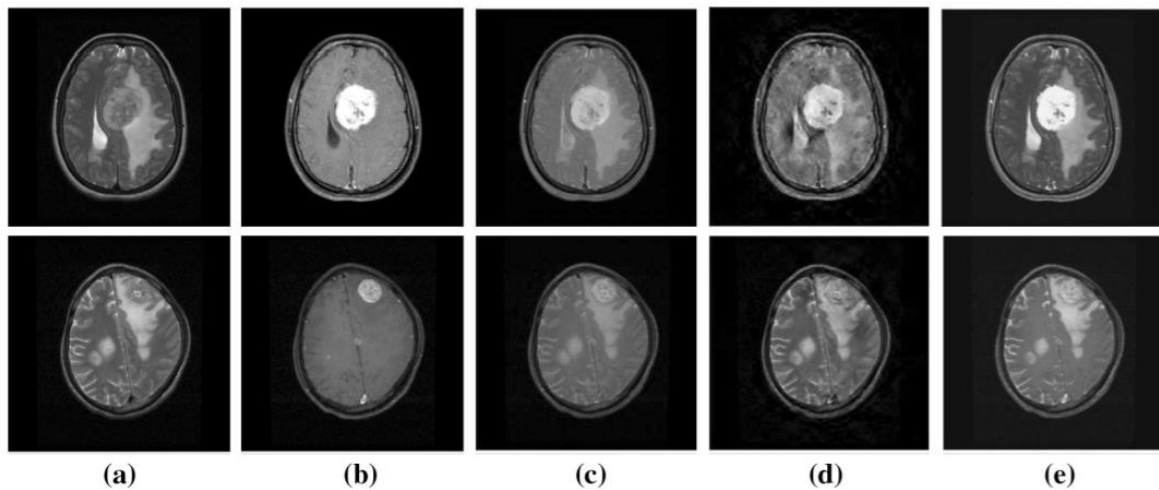
### 2. Fusion de séquences

Une dernière technologie de fusion d'imagerie est la fusion de séquences. Cette technologie permet, via un seul appareil, de fusionner plusieurs séquences produites, et ainsi en additionner les avantages notamment de séquences anatomiques et de séquences métaboliques.

La principale technologie concernée est l'IRM du fait de sa variété de séquences. Dans une publication de Koley et al (117), la meilleure combinaison de séquence est recherchée pour caractériser au mieux les méningiomes.



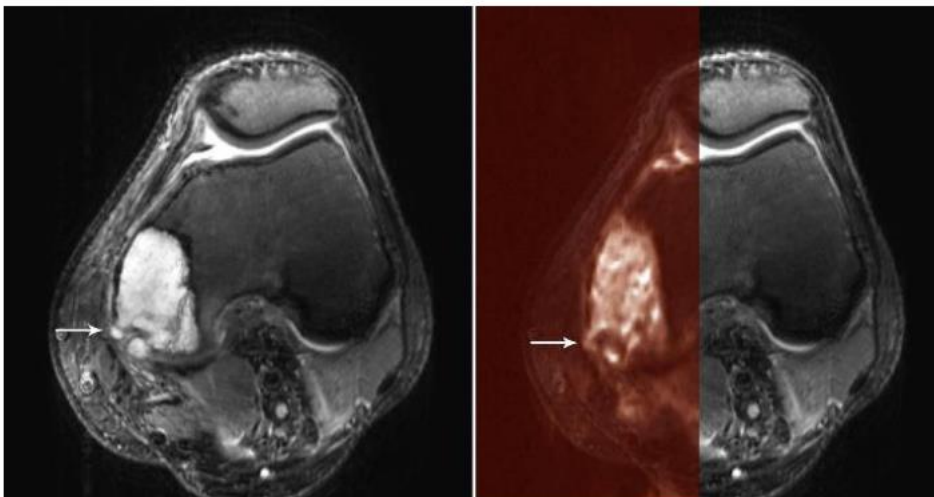
Figure 35 Fusion de séquences d'images IRM d'un méningiome



Les deux lignes représentent deux coupes anatomiques différentes. En (a) séquence T2, (b) T1 avec produit de contraste, puis (c), (d) et (e) la fusion de ces deux séquences selon différents algorithmes.

Il existe de nombreuses autres applications de ces méthodes de fusion, que ce soit dans le domaine oncologique, ou dans le domaine de l'imagerie cérébrale (118,119). Il existe cependant encore peu de publication dans le domaine ostéoarticulaire. Dans ce dernier domaine, on peut noter un étude de Mattei et al (120), dans laquelle les performance de l'IRM 7 tesla ont été comparées à celles d'une IRM de 1,5 teslas pour la caractérisation de sarcomes. Cette étude montre de meilleure performance de l'IRM 7 teslas, notamment par l'utilisation de fusions de séquences écho de gradient et ADC.

Figure 36 Image de chondrosarcome via fusion de séquences d'écho de gradient et ADC avec une IRM 7 teslas



A gauche : vue axiale du fémur distal par séquence écho de gradient. A droite : Fusion de l'image de gauche avec séquence ADC. Les coefficients de diffusions était identique en zone tumorale et en zone d'hypersignal sur echo de gradient, suggérant une extension tumorale. Ce résultat a été confirmé par anatomopathologie.

### 3. Conclusion

L'imagerie de fusion est une imagerie innovante mais avec encore peu d'applications dans le domaine ostéoarticulaire. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour trouver son apport dans le domaine de l'ostéoporose.

## Conclusion

Cette revue de la littérature nous a ouvert une vision d'ensemble des différentes imageries dans le dépistage et le diagnostic de l'ostéoporose. La plupart d'entre elles nécessitent des publications supplémentaires, mais le développement de ces technologies dans leur qualité et leur variété peut nous rendre optimistes sur l'avenir du dépistage et du diagnostic de l'ostéoporose. Chacune de ces techniques présente ses avantages et ses inconvénients, que ce soit dans les performances, la complexité d'exécution, le prix, ou l'irradiation. La technique semblant être la plus aboutie est l'échographie REMS, facile d'usage, performante, non irradiante, et d'usage standardisé, elle paraît être une véritable alternative non irradiante à la densitométrie osseuse par ABP.

# Micro-architecture osseuse explorée in vivo par IRM UHC chez un patient atteint de rhumatisme psoriasique : suivi avant et après un an de traitement par antiTNF

E. Soldati (1) ; L. Escoffier (2) ; A. Ogier (1) ; S. Gabriel (3) ; JP. Mattei (4) ; S. Cammilleri (3) ; D. Bendahan (1) ; S. Guis (4)

(1) Centre de résonance magnétique biologique et médicale, Aix-Marseille Université, CRMBM CEMEREM, UMR C NRS 7339, Marseille;

(2) Service de rhumatologie, AP-HM, Aix Marseille Université, Marseille;

(3) Service central de biophysique et médecine nucléaire, AP-HM, CNRS UMR 7249, Institut Fresnel, Aix-Marseille Université, Marseille;

(4) Service de rhumatologie, APHM, CRMBM-CEMEREM, UMR CNRS 7339, Aix Marseille Université, Marseille

**Introduction** Il existe dans le rhumatisme psoriasique (RP) un phénomène inflammatoire systémique principalement médié par le TNF $\alpha$  induisant notamment une perte osseuse par stimulation ostéoclastique. Les traitements anti-TNF $\alpha$  devraient inhiber cette voie et donc avoir une action sur la perte osseuse systémique. L'IRM ultra haut-champ (IRM UHC) offre la possibilité d'explorer la micro-architecture osseuse in vivo. Le but de notre étude était d'analyser sur le plan quantitatif la microarchitecture osseuse du genou par IRM UHC chez un patient atteint de RP et de suivre l'évolution avant et après un an de traitement par anti TNF $\alpha$ .

**Patients et méthodes** Un patient de 18 ans et 7 hommes volontaires sains [21,6 ans  $\pm$  0.8] ont été inclus. Le patient, naïf de tout traitement, présentait une arthrite des genoux. Une IRM UHC du genou a été réalisée pour tous les sujets et une seconde exploration a été faite chez le patient traité par Adalimumab après 1 an. La séquence d'acquisition était une séquence écho de gradient à temps d'écho court (4.36 ms). L'analyse osseuse était faite sur coupes sagittales des zones d'intérêt : proximales et distales patellaires, postérieure tibiale, zones d'insertion d'enthèses. Une imagerie par TEP-FNa était également réalisée avant et après traitement. Les paramètres osseux mesurés étaient la fraction volumique osseuse (FVO), l'épaisseur trabéculaire (EpTb), l'espace inter trabéculaire (EsTb) et le nombre de travées osseuses (NTb). L'analyse statistique était réalisée par test t de student avec un seuil de significativité de  $p < 0.01$ .

**Résultats** Avant traitement, l'imagerie par TEP-FNa mettait en évidence des zones enthésitiques hypermétaboliques. Après un an de traitement, le patient était en rémission de son RP et le TEP-FNa ne montrait plus de zones hypermétaboliques au niveau du genou exploré. Les paramètres de microstructure osseuse (MO) avant traitement étaient très différents de ceux du groupe témoin. La FVO était significativement inférieure pour les régions d'intérêt (-33 $\pm$ 23% vs témoins). L'EsTb et le NTb étaient significativement inférieurs, (-27 $\pm$ 3% et -27 $\pm$ 9%) sauf pour l'extrémité supérieure de la rotule, pour l'EpTb (-2 $\pm$ 2% non significative). Ces anomalies étaient indépendantes des zones spécifiquement hypermétaboliques en PET-FNa. Après traitement, tous les paramètres de MO présentaient une amélioration significative avec normalisation par rapport aux témoins. La FVO montrait une différence moyenne non significative avec les témoins de 8 $\pm$ 6%, l'EsTb et le NTb n'étaient pas significativement différents des témoins (13 $\pm$ 12% et 15 $\pm$ 10% respectivement) sauf en région postérieure tibiale. L'EpTb (-5 $\pm$ 3%) est devenue significativement différente dans la région distale de la rotule.

**Discussion** Nos résultats ont mis en évidence des altérations de la MO du genou chez un patient RP et une normalisation après une année de traitement. Les anomalies initialement constatées n'étaient pas uniquement localisées au niveau des régions hypermétaboliques identifiées par TEP-FNa suggérant que la perte osseuse est globale et non dépendante des sites inflammatoires.

**Conclusion** Nous avons pu mettre en évidence et quantifier par IRM UHC in vivo des anomalies de la MO chez un patient atteint de rhumatisme inflammatoire vs témoins ainsi que leur réversibilité après un an de traitement.

# Assessment of in vivo bone microarchitecture changes in a psoriatic arthritic patient resulting from an anti-TNF $\alpha$ treatment

E. Soldati (1) ; L. Escoffier (2) ; A. Ogier (1) ; S. Gabriel (3) ; JP. Mattei (4) ; S. Cammilleri (3) ; D. Bendahan (1) ; S. Guis (4)

(1) Centre de résonance magnétique biologique et médicale, Aix-Marseille Université, CRMBM CEMEREM, UMR CNRS 7339, Marseille;

(2) Service de rhumatologie, AP-HM, Aix Marseille Université, Marseille;

(3) Service central de biophysique et médecine nucléaire, AP-HM, CNRS UMR 7249, Institut Fresnel, Aix-Marseille Université, Marseille;

(4) Service de rhumatologie, APHM, CRMBM-C EMEREM, UMR C NRS 7339, Aix Marseille Université, Marseille

**Introduction:** In psoriatic arthritis (PA), a systemic inflammatory phenomenon, mainly mediated by TNF $\alpha$ , is characterized by a bone loss due to osteoclastic stimulation. Anti-TNF $\alpha$  treatment should inhibit this phenomenon having a role on systemic bone loss. Ultra-high field MRI (UHF MRI) may be a tool of choice for the quantification of bone microarchitecture (BM) *in vivo*. The purpose of the present study was to quantify BM using UHF MRI in a PA patient and to follow up changes related to anti-TNF $\alpha$  treatment.

**Patients and methods:** An 18 years-old untreated PA patient with knee arthritis and 7 gender-matched healthy controls [21.6 $\pm$ 0.8 years] were scanned using a gradient echo sequence at UHF MRI (TR/TE = 15/4.36ms). After a year of Adalimumab treatment, the patient underwent a second UHF MRI. BM analysis was performed on sagittal planes in regions corresponding to tendon insertion : proximal and distal patellar, and posterior tibial. A PET-FNa imaging was also performed before and after treatment. BM was characterized using the bone volume fraction (BVF), the trabecular thickness (TbTh) and the spacing (TbSp) and number of trabeculae (TbN). Student T-test was used for the statistical analysis and a p-value < 0.01 was considered as significative.

**Results:** PET-FNa recorded before the treatment illustrated hypermetabolic areas which resumed after the treatment while the patient was in remission. The BM parameters quantified before the treatment were very different as compared to controls. BVF was significantly lower (-33 $\pm$ 23%), TbSp and TbN were significantly distinct (-27 $\pm$ 3% and +27 $\pm$ 9%) for all ROIs but proximal patellar, while TbTh was in the normal range (-2 $\pm$ 2%). After 1 year of treatment, BM parameters were significantly improved. BVF was no longer different than controls (-8 $\pm$ 6%). Similarly, TbSp and TbN were in the normal range (+13 $\pm$ 12% and -15 $\pm$ 10%) for all ROIs but posterior tibial. TbTh (-5 $\pm$ 3%) was only significantly decreased for the distal patella.

**Discussion:** Our results illustrated knee microstructure alterations in a PA patient and a normalization after a year of treatment. The abnormalities initially observed were not only localized in the hypermetabolic regions identified by PET-FNa, suggesting that the bone loss was global and not related to inflammatory sites.

**Conclusion:** Using UHF MRI, we highlighted and quantified *in vivo* BM anomalies in a patient with an inflammatory rheumatism together with the reversibility after one year of treatment.

## Introduction

Psoriatic arthritis (PA) is a peculiar form of psoriasis in which axial and peripheral joints display an elevated inflammatory status (121). Initially described by Moll and Wright as a seronegative inflammatory arthritis that occurs in the presence of psoriasis (122), the main symptoms are asymmetrical oligo-arthritis, poly-arthritis, distal interphalangeal joint inflammation, dactylitis, low back pain and enthesitis (121,123). PA was initially thought to be rare but recent studies indicated that it might occur in up to 30% of patients with psoriasis (124,125). Psoriasis and psoriatic arthritis are characterized by tissue infiltration by activated T cells thereby resulting in an increased TNF $\alpha$ , IL 17 and IL 23 production (123,126–128). Synovial tissue and entheses are more particularly affected (129). This pro inflammatory status can be an effective trigger of osteoclasts differentiation and activation through the expression of the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL)(130). As a result, bone loss which can be illustrated by local bone erosions similar to what has been observed in rheumatoid arthritis can be observed (131). New bone formation leading to the typical duality “erosion-bone formation” of psoriatic arthritis has also been reported (123).

The systemic bone loss resulting in a reduced bone mineral density (BMD) is a matter of debate in psoriatic arthritis (132–135). The role of TNF $\alpha$  antibodies in the progression of this bone loss is also a matter of discussion (136–138). So far, these changes have been assessed using dual energy X ray absorptiometry (DXA), which is the gold standard for the diagnosis of osteoporosis (7). In that respect, BMD values have been reported but bone micro architecture has never been documented as part of this bone alteration process. Interestingly, magnetic resonance imaging (MRI) and more particularly ultra-high field MRI (UHF MRI) has been reported as a promising tool for the assessment of bone microarchitecture given the high resolution of the corresponding images (139). Over the last few years, this non-radiating imaging technique has shown promising results regarding the spine and femur trabeculation in osteoporosis (58–60). So far, the corresponding changes in psoriatic arthritis has never been assessed.

The purpose of the present study was to investigate bone trabeculation in a patient with psoriatic arthritis using UHF MRI and to assess changes related to a TNF $\alpha$  antibodies therapeutic strategy.

## Material and Methods

### Subject Recruitment

This study had institutional review board approval and written informed consent was obtained from all the recruited subjects. One PA patient PA (male, 18 years old, body mass index (BMI) = 14.53 kg/m<sup>2</sup>) from the rheumatology department of the Assistance Publique Hopital de Marseille (AP-HM), naïve of any conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (Cs DMARD) or biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (b DMARD) was assessed before and after a one-year Adalimumab treatment. Seven healthy volunteers with no sign of trabecular bone diseases or osteopenia (all males, mean age = 21.6 years [interquartile range (IQR) = 1 year], mean BMI = 21.32 kg/m<sup>2</sup> [IQR = 1.29 kg/m<sup>2</sup>]) were included in the control group.

### MRI scanning

The patient and the volunteers underwent 7T MRI (MAGNETOM, Siemens Healthineers, Germany) of the knee articulation (distal femur, proximal tibia and patella). All subjects were scanned using a 28-

channel knee coil and a 3D gradient recalled echo sequence (3D GRE, TR/TE = 15/4.36 ms, flip angle = 12°, bandwidth = 326 Hz/pixel, field of view = 180\*180 mm, matrix = 768 x 768, in-plane voxel dimension 0.234 x 0.234 mm, slice thickness = 1.5 mm, 64 sagittal planes, acquisition time = 5 minutes 56 seconds). The PA patient was scanned once before treatment and once after one year of treatment. During MRI scanning, the patients' knee was immobilized by sandbags and secured by Velcro straps to avoid patient involuntary movements.

### **PET-FNa scanning**

The PA patient was also scanned twice (before and after the treatment) using sodium fluoride ( $^{18}\text{FNa}$ ) PET. The  $^{18}\text{FNa}$  radiotracer (Cisnaf©) can be exchanged at the bone tissue against an hydroxyl group on the surface of hydroxyapatite to form fluorapatite which can be incorporated in the bone.  $^{18}\text{FNa}$  PET intends to quantify bone turnover and more particularly osteoclastic and osteoblastic activity as well as bone blood flow. The tracer (3 mBq/kg) was injected intravenously an hour before the acquisition. The patient was asked to drink water in order to promote washout of tracer that was not collected by bones, decrease the radiation dose and improve image quality. Image acquisition was then performed using a whole-body PET acquisition (2 min/step) using a Siemens Biograph 16, coupled to a low-dose CT scanner, with iterative reconstruction, with and without attenuation correction in the trans-axial, coronal and sagittal planes.

### **PET-MRI image fusion**

MRI images and CT/PET images were acquired on two different scanners. As the anatomical information provided by CT and MR images were too dissimilar, one cannot expect a direct realignment. As bones were clearly visible in both CT and MR images, the four bones (femur, tibia, fibula and patella) were used as landmarks. More specifically they were delineated semi-automatically in each stack of images and linear affine registrations were computed independently between each bone using FSL-FLIRT (140). Each local affine transformation was then merged into a global 3D deformation field through the implementation described in (141) of the log-euclidean poly-affine framework proposed by Arsigny *et al.* (142). The resulting deformation field was used to overlay the PET maps on the highly resolved and contrasted 7T MR anatomical images as previously reported (110) (Figure 37).

### **MR Image Analysis**

#### ROIs selection

Bone volume fraction maps representing the relative volume of bone within each voxel were generated from the GRE images. The initial images were linearly scaled in order to cover the range from 0 (pure bone) to 255 (pure marrow) (143,144). This approach allowed the visualization of partial volume effects and the differences in MR image signal-to-noise ratio (SNR) between subjects. On each image, distal femur, proximal tibia and patella were delineated using the Chan-Vese algorithm (145). The corresponding filled contours were used as masks on which a 10-pixels closing process was applied (2.34 mm) in all directions in order to eliminate the cortical bone (figure 38).

The first set of ROIs (ROI1, ROI1a, ROI1b and ROI1c) was located in the patella region and referred respectively to the trabecular space of the whole patella, the upper and lower third of the trabecular region where the quadriceps and patellar tendons are respectively attached and the central third of

the patella (figure 38). Two additional ROIs were identified i.e. the distal femur epiphysis (ROI2) and the proximal tibia (ROI3). In order to separate these two ending bone regions from their corresponding bone, we identified the lowest pixel belonging to ROI2 and the highest pixel belonging to ROI3 in the y-axis of the sagittal MR images and we defined a maximum ROI height in the y-axis of 150 pixels (35.1 mm) for ROI2, and of 100 pixels (24.1 mm) for ROI3. Finally, two additional sub-regions in the proximal tibial region were selected: ROI3a, which represents the trabecular part of the tibia where the medial collateral ligand is attached and ROI3b, which represents the trabecular part of the tibia.

ROI3a was identified using a 45° cut starting from 35 pixels (8.2 mm) before the most external pixel belonging to ROI3 in the x-axis; ROI3b, which represents the trabecular part of the tibia with, according to the PET after treatment images, no inflammatory response, was individuated as a square of 50 pixels (11.7 mm) of side length starting from 25 pixels (5.8 mm) inside the location of the most external pixels belonging to ROI3 in both x- and y-axis opposite to ROI3a (fig 38).

### Bone microstructure evaluation

To reduce the computational costs from the 3D ROIs, three 2D centrally located planes were selected for each subject i.e. the image with the highest ROI surface together with the  $N_{+1}$  and  $N_{-1}$  images.

The ROIs were then binarized using an automatic local thresholding as previously described (146) and three independent metrics were computed. The bone volume fraction (BVF) which refers to the ratio between bone and the total volume, the trabecular thickness (Tb.Th) and spacing (Tb.Sp). Tb.Th and Tb.Sp were extrapolated using iMorph (147) which can generate an aperture map (AM) derived from a distance transformation map. The AM was retrieved from the maximal balls number enclosed in the bone (Tb.Th) and in the marrow (Tb.Sp) phases (figure 2). Finally the trabecular number (Tb.N) was computed as the ratio between the BVF and the Tb.Th.

Student's T-tests were used in order to assess the morphological parameters differences between the control group and the PA patient before and after the TNF treatment. For each subject, three measurements were obtained for each metric and each ROI. A p-value lower than 0.01 was considered as significant.

### **PET Image Analysis**

PET images were visually evaluated by an expert (SG) with the aim of identifying and localizing the hypermetabolic regions before and after the treatment. In addition, a semi quantitative analysis at time  $t$  post injection was performed. The standardized uptake value (SUV) was computed as the ratio between the radioactivity concentration ( $c_{img}$ ) within the image and the whole-body concentration of the injected radioactivity ( $c_{inj}$ ) and so for each ROI.

$$SUV(t) = \frac{c_{img}(t)}{c_{inj}}$$

In particular  $c_{img}(t)$  refer to the pixel intensities in the calibrated PET image corrected by the radioactivity decay from the injection time ( $t = 0$ ).  $c_{inj}$  is the ratio between the injected radioactivity (injected dose,  $ID$ ) at  $t = 0$  and the body weight ( $BW$ ) of the subject. SUV is presented as unitless

since  $c_{img}$  (mBq/mL) is divided by 1 g/mL representing the approximation of the soft tissue mass density and  $c_{inj}$  is mBq/g, hence yielding  $c_{img}$  in the same unit as  $c_{inj}$ .

Figure 37 Sagittal, coronal and axial plane of merged PET-UHF MRI of the knee articulation of the patient before A) and after B) treatment by TNF-antibodies.

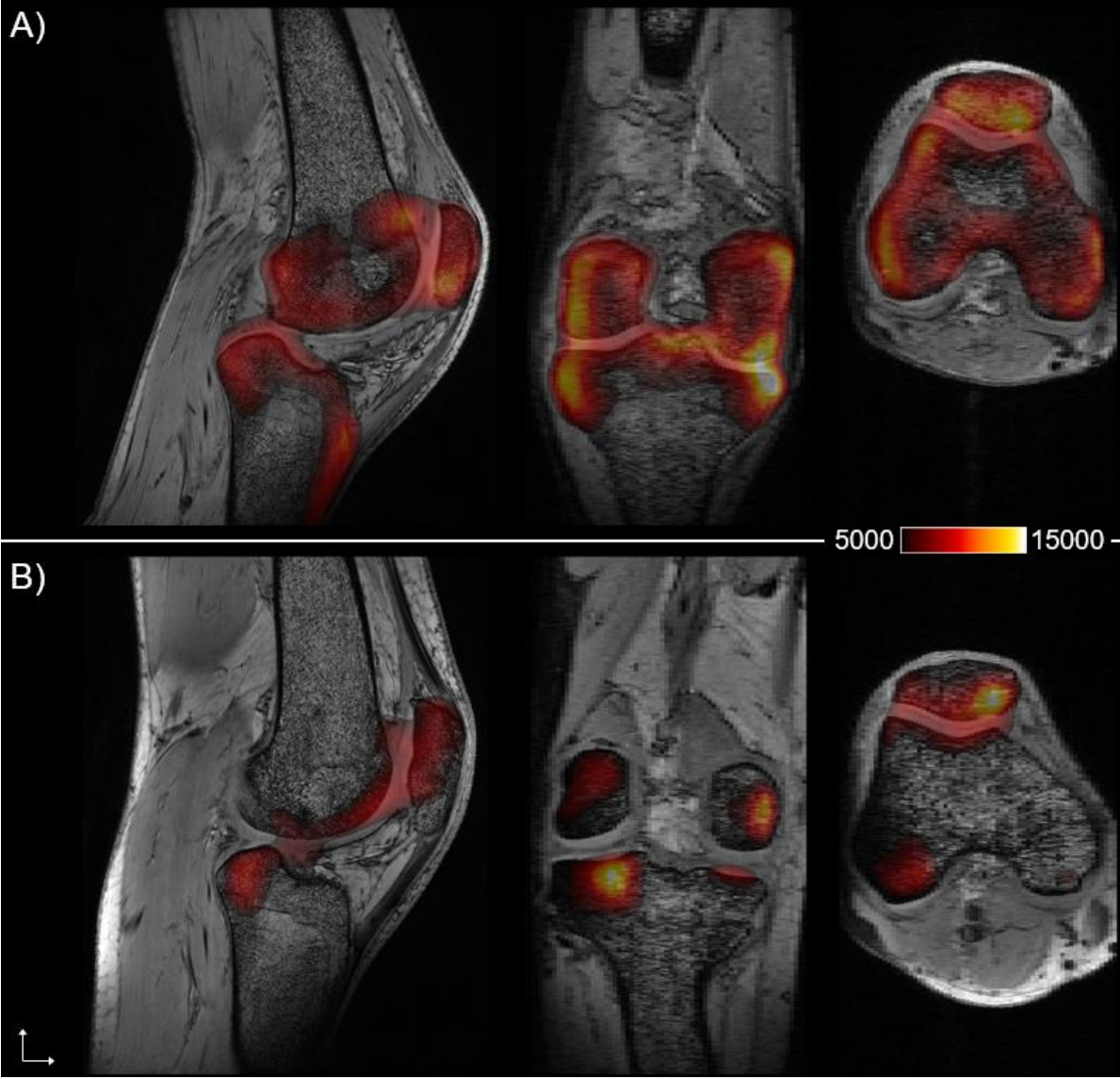
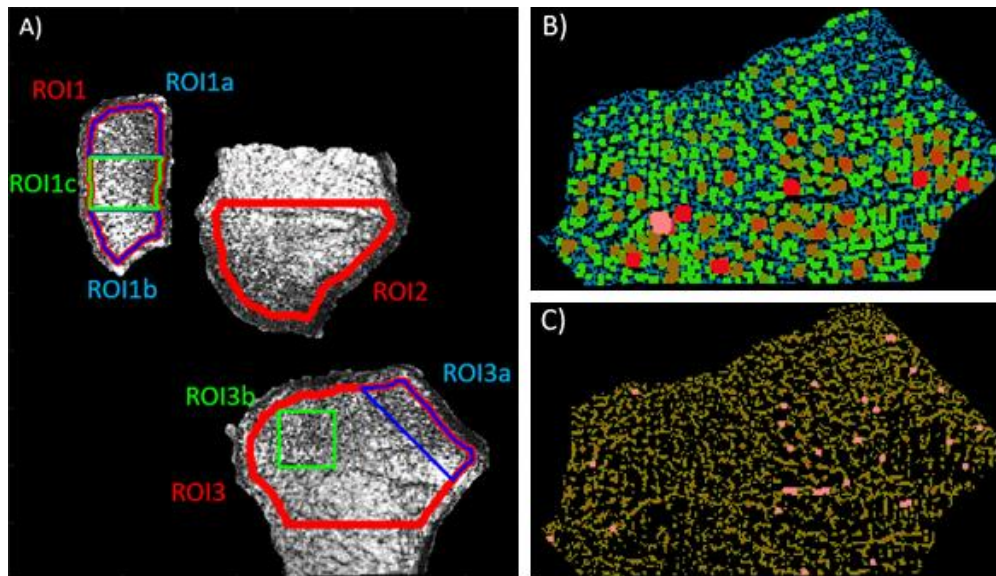




Figure 38 Analysis of trabeculation parameters of region of interest



A) BVF maps showing the multiple ROIs. B) and C) aperture map of the tibial trabecular spacing and thickness network respectively

## Results

### PET-FNa

The visual inspection of the initial PET image showed intense polyarticular hypermetabolism preferentially involving the knees, the left hip, the right ankle, the elbows, and more moderately the spine, the feet and the hands. As illustrated in figure 37, large hyperintensities were observed in the knee. The second PET image recorded after one year of treatment, showed an unequivocal reduction in most of the hypermetabolic regions affecting the joints of the axial and appendicular skeleton and more particularly the knee. As shown in table 37, SUV were quantified in all the knees ROIs and more particularly those with PET hyperintensities i.e. ROI1a, ROI1b, ROI2 and ROI3a. In these regions, SUV was  $2.6 \pm 0.4$ ,  $2.9 \pm 0.5$ ,  $1.9 \pm 0.5$  and  $2.8 \pm 0.4$  respectively. The maximal values i.e. 4.1 and 3.8 were quantified in ROI3a and ROI1b respectively. After one year of treatment, the clinical status of the patient illustrated a remission while the PET-FNa hypermetabolic regions were drastically reduced in the whole articulation. A few hypermetabolic areas were still present in the internal tibial plateau (ROI3a), the external femoral condyle (ROI1a) and the patellar-femoral joint (ROI1b). The corresponding SUV values were  $2.4 \pm 0.4$ ,  $1.6 \pm 0.5$  and  $1.3 \pm 0.4$  in ROI1a, ROI1b and ROI3a respectively. On the contrary, the SUV values in ROI2 ( $1.2 \pm 0.6$ ) and ROI3b ( $0.7 \pm 0.1$ ) were significantly reduced illustrating the disappearance of the hypermetabolic signs. The SUV maximal values were also reduced in the whole set of ROIs and more particularly in ROI1b (3.0) and ROI3a (2.4) (Table 3).

Table 3 Standardized uptake value (SUV) of PET-FNa in ROI before and after a year of anti-TNF $\alpha$

	before treatment		after treatment	
	SUV $_{mean}$	SUV $_{max}$	SUV $_{mean}$	SUV $_{max}$
<b>ROI1</b>	2.7 $\pm$ 0.5	3.8	2.1 $\pm$ 0.6	3.7
<b>ROI1a</b>	2.6 $\pm$ 0.4	3.7	2.4 $\pm$ 0.4	3.1
<b>ROI1b</b>	2.9 $\pm$ 0.5	3.8	1.6 $\pm$ 0.5	3.0
<b>ROI1c</b>	2.7 $\pm$ 0.4	3.7	2.3 $\pm$ 0.6	3.8
<b>ROI2</b>	1.9 $\pm$ 0.5	3.3	1.2 $\pm$ 0.6	3.3
<b>ROI3</b>	1.9 $\pm$ 0.5	4.1	1.0 $\pm$ 0.3	2.4
<b>ROI3a</b>	2.8 $\pm$ 0.4	4.1	1.3 $\pm$ 0.4	2.4
<b>ROI3b</b>	2.0 $\pm$ 0.2	2.8	0.7 $\pm$ 0.1	1.1

SUV mean (SUV $_{mean}$ ) values are presented as mean $\pm$ SD and SUV maximum (SUV $_{max}$ ) values of the investigated ROIs before and after one year of treatment.

### MRI microarchitecture

Regarding the MRI-based micro-architecture measurements performed before the treatment, the patient was outside the control range for multiple metrics and multiple localizations (24 out of 32 measurements were statistically different from the controls). However, after one year of treatment the microarchitectural parameters differences between the PA patient and the healthy references were reduced and the parameters were approaching or entering inside the control range (only 9 out of 32 measurements were found statistically different from controls) (table 4).

### Patella

Taking into consideration the four ROIs investigated in the patella, the BVF of the patient (0.289 $\pm$ 0.030) was always significantly lower as compared to controls (0.376 $\pm$ 0.019). The Tb.Th difference was always below 5% ( $p > 0.01$  for all the four ROIs), with a general mean of 0.245 $\pm$ 0.010 mm for the controls and 0.244 $\pm$ 0.012 mm for the patient. The Tb.Sp difference was significant for ROI1, ROI1b and ROI1c (the general mean was 0.408 $\pm$ 0.065 mm for the controls and 0.601 $\pm$ 0.063 mm for the patient) with the patient having larger trabecular spaces as compared to controls for the whole set of ROIs but ROI1a. Similar results were found for Tb.N and a significant difference was found for ROI1, ROI1b and ROI1c but not for ROI1a. The general mean was 1.530 $\pm$ 0.130 mm $^{-1}$  in controls and 1.210 $\pm$ 0.104 mm $^{-1}$  in the patient. Following the 12-month TNF treatment, most of the micro-architecture metrics but Tb.Th reversed to normal values. BVF increased in the four patella's ROIs thereby reducing the differences with controls to values below 8% with a new general BVF mean of 0.370 $\pm$ 0.018. Similar results were quantified for Tb.Sp and Tb.N with a non-significant difference with controls for any of the patella's ROIs and a new general patient mean of 0.448 $\pm$ 0.023 mm for Tb.Sp and 1.405 $\pm$ 0.048 mm $^{-1}$  for Tb.N. On the contrary, after the treatment, Tb.Th became

significantly larger with a significant difference (up to 8%) with controls and so for ROI1, ROI1b and ROI1c with the general mean increasing to  $0.263 \pm 0.006$  mm (figure 39 and table 4).

### Distal Femur

In the distal femur (ROI2) the difference between the healthy reference and the patient before the treatment was more than 30% for BVF ( $0.354 \pm 0.043$  for the controls and  $0.257 \pm 0.015$  for the patient), Tb.Sp ( $0.517 \pm 0.140$  mm for controls and  $0.769 \pm 0.025$  for the PA patient) and Tb.N ( $1.342 \pm 0.187$  mm<sup>-1</sup> and  $1.016 \pm 0.020$  mm<sup>-1</sup> respectively for controls and patient). On the contrary, the difference for Tb.Th was less than 1% ( $0.261 \pm 0.005$  mm in controls and  $0.260 \pm 0.006$  mm in the patient). The image analysis after the treatment showed increased values for BVF ( $0.312 \pm 0.007$ ), and reduced values for Tb.Sp ( $0.656 \pm 0.009$ ), Tb.N ( $1.173 \pm 0.054$  mm<sup>-1</sup>). Similar to the results found in the patella, the Tb.Th increased to  $0.269 \pm 0.006$  mm. In the distal femur the difference between the healthy reference and the patient after the was statistically significant ( $p > 0.01$ ) for none of the micro-architectural parameters evaluated (table 4).

### Proximal Tibia

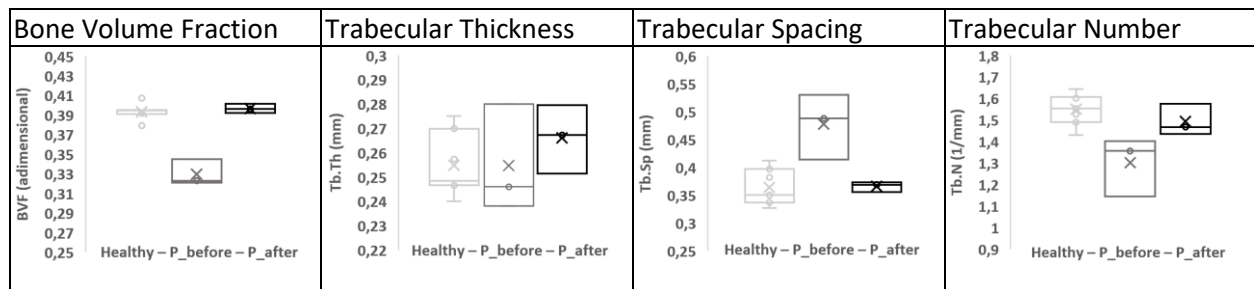
The three ROIs (ROI3, ROI3a and ROI3b) of the proximal tibia showed the same effect of the ROIs previously reported. The difference between the healthy volunteers and the PA patient before the application of the treatment was considerable and statistically significant ( $p < 0.01$ ) for all characteristics (the general means were, respectively for controls and the PA patient,  $0.365 \pm 0.016$  and  $0.257 \pm 0.019$  for BVF,  $0.470 \pm 0.070$  mm and  $0.718 \pm 0.032$  mm for Tb.Sp, and  $1.473 \pm 0.110$  mm<sup>-1</sup> and  $1.107 \pm 0.094$  mm<sup>-1</sup> for Tb.N) but trabecular thickness (with a general mean for  $0.249 \pm 0.012$  mm for controls and  $0.233 \pm 0.006$  mm for the PA patient) which was statistically significant for ROI3 and ROI3b but not for ROI3a. After 12 months of TNF treatment the bone microstructure differences were reduced, although remaining statistically significant in most cases. The BVF increased with a general mean of  $0.292 \pm 0.015$  remaining statistically significant for ROI3 and ROI3b. The Tb.Th increased with a general mean of  $0.292 \pm 0.015$  mm, becoming not statistically different for any of the three tibial ROIs. The Tb.Sp slightly decreased with a general mean of  $0.659 \pm 0.034$  mm, remaining statistically different ( $p < 0.01$ ) from the healthy reference for ROI3 and ROI3a but not for ROI3b. Finally, Tb.N increased, with a general mean of  $1.220 \pm 0.060$  mm<sup>-1</sup> remaining statistically different for ROI3 and ROI3a but not for ROI3b (table 4).

Table 4 Trabecular parameters in each ROI, in control subject, and in a patient with PA before et after a year of anti-TNF $\alpha$

			Controls	P. before treatment	P. after treatment
Patella	ROI_1	BVF	0.375±0.015	0.297±0.011 *	0.373±0.016
		Tb.Th	0.257±0.004	0.257±0.004	0.276±0.003 *
		Tb.Sp	0.429±0.065	0.643±0.036 *	0.470±0.013
		Tb.N	1.455±0.076	1.132±0.068 *	1.347±0.008
	ROI_1a	BVF	0.393±0.008	0.339±0.018 *	0.401±0.010
		Tb.Th	0.254±0.013	0.254±0.022	0.266±0.014
		Tb.Sp	0.364±0.032	0.477±0.058	0.365±0.008
		Tb.N	1.550±0.074	1.301±0.136	1.493±0.073
	ROI_1b	BVF	0.355±0.035	0.222±0.064 *	0.328±0.027
		Tb.Th	0.261±0.010	0.250±0.015	0.285±0.004 *
		Tb.Sp	0.469±0.117	0.651±0.057 *	0.532±0.064
		Tb.N	1.366±0.114	0.994±0.090 *	1.116±0.083
	ROI_1c	BVF	0.377±0.015	0.295±0.026 *	0.375±0.016
		Tb.Th	0.289±0.216	0.213±0.005	0.225±0.003 *
		Tb.Sp	0.366±0.042	0.632±0.096 *	0.424±0.005
		Tb.N	1.746±0.250	1.409±0.119 *	1.661±0.024
Distal Femur	ROI_2	BVF	0.354±0.048	0.257±0.015 *	0.312±0.007
		Tb.Th	0.261±0.005	0.260±0.006	0.269±0.006
		Tb.Sp	0.516±0.140	0.769±0.025 *	0.656±0.009
		Tb.N	1.342±0.187	1.016±0.020 *	1.173±0.054
Proximal Tibia	ROI_3	BVF	0.337±0.019	0.219±0.015 *	0.256±0.012 *
		Tb.Th	0.266±0.011	0.245±0.004 *	0.257±0.008
		Tb.Sp	0.562±0.087	0.924±0.029 *	0.866±0.053 *
		Tb.N	1.261±0.109	0.879±0.051 *	0.985±0.043 *
	ROI_3a	BVF	0.381±0.009	0.307±0.016 *	0.335±0.018
		Tb.Th	0.258±0.008	0.260±0.009	0.267±0.012
		Tb.Sp	0.426±0.060	0.594±0.012 *	0.570±0.016 *
		Tb.N	1.468±0.073	1.185±0.047 *	1.241±0.029 *
	ROI_3b	BVF	0.376±0.018	0.242±0.024 *	0.285±0.013 *
		Tb.Th	0.220±0.015	0.192±0.005 *	0.202±0.011
		Tb.Sp	0.418±0.061	0.636±0.054 *	0.539±0.033
		Tb.N	1.689±0.148	1.255±0.183 *	1.432±0.094

Data are presented as mean  $\pm$  SD. "P." refers as patient. BVF: Bone volume fraction, Tb.Th: Trabecular Thickness, Tb.Sp: Trabecular Space, Tb.N: Trabecular number. \* indicates a statistically significant difference ( $p < 0.01$ ) with the Healthy reference values

Figure 39 Box plot for each extrapolated feature for the control reference (Healthy), patient before (P\_before) and after (P\_after) one year of TNF treatment in the trabecular region where the quadriceps tendon attaches the patella (ROI1a)



## Discussion

In the present study, we assessed bone microarchitecture in a PA patient in order to document the potential bone quality changes associated with this inflammatory disorder. We also assessed the microarchitecture modification resulting from a one-year anti-TNF treatment. We mainly found that PET-FNa showed an inflamed knee articulation with some specific hypermetabolic regions in proximity to ligand and tendons in the patella, the distal femur, and the proximal tibia. In addition, microarchitectural changes, due to PA, were affecting the whole bone segments also showing a remarkable difference with the control group. Finally, we showed that after one year of TNF treatment the combined PET-UHF MRI approach showed a complete remission of the disease showing highly reduced hypermetabolic regions and most of the microarchitectural parameters in the same range of the control group.

Hence to this aim, we acquired the knee of a PA patient without any Cs DMARD or b DMARD treatment and of a recruited group of 7 healthy controls using a multimodal approach. We quantified the trabecular parameters deficiency in the PA patient, and we followed its improvements during one year of anti-TNF treatment by comparing trabecular features between the two groups.

Before the treatment, all the microarchitecture metrics were significantly different with respect to the control values and so in at least one ROI. Using HR-pQCT of the distal radius, Kocijan *et al.* reported similar abnormalities with significantly reduced BVF and Tb.N in a group of PA patients (128). Although previous DXA measurements have been controversial regarding BMD changes in PA patients (132–135), our results further support those obtained using a radiating imaging technique and confirm abnormalities of trabecular bone in PA patients so that osteoporotic changes might be expected in PA.

In the field of rheumatologic inflammatory disorders, our study is the first to address the bone microarchitecture issue using UHF MRI, although previous studies involving the use of UHF MRI have reported promising results in osteoporosis (58–60). As an example, Chang *et al.* (58) found abnormal trabecular characteristics including BVF in the distal femur of subjects with fragility fractures whereas the DXA T-score was normal. Of interest, BVF, Tb.Sp and Tb.N were here found abnormal in the majority (7/8) of ROIs whereas Tb.Th was abnormal in a limited number (2/8) of ROIs. These results further support those reported previously by Kocijan *et al.* (128) and Chang *et al.* (58) regarding the larger sensitivity of BVF, Tb.Sp and Tb.N to bone micro-architecture alterations as compared to Tb.Th. In fact, Kocijan *et al.* (128) reported no difference in Tb.Th between PA patients and healthy controls on distal radii and Chang *et al.* (58) found normal distal femur Tb.Th in patients with fragility fracture.

Trabecular abnormalities detected using UHF MRI were found to be in all the hypermetabolic regions detected using PET-FNa, showing that microarchitecture deterioration was affecting the whole bone segments. The PET analysis has been shown to reflect bone remodelling and has been used in several studies on osteoporosis (102–105). Here, PET FNa for the first time was used on a patient affected by PA and to the best of our knowledge is the first study showing the hypermetabolic reversibility in a rheumatic disease. In our case, PET-FNa succeed in individuating the bone regions with higher inflammatory response due to the combination of elevated stresses, due to their anatomical position, and reduced trabecular phase, due to osteoclastic action mediated by the PA disease, and therefore with higher remodeling activity. Hence, the combination of PET-FNa and UHF MRI microarchitectural analysis may provide a more complete picture of the health state of the bone, and in particular of the knee articulation.

After a year of anti-TNF treatment, the trabecular parameters clearly illustrated a good remission while the patient almost completely recovered from his PA status. The trabecular parameters reversal might result from the decreased inflammatory status leading to a reduced osteoclastic bone resorption activity. In PA, Hoff *et al.* (137) have showed that 24 weeks of Infliximab treatment can stop the bone loss. In multiple studies conducted in rheumatoid arthritis (RA) patients, the TNF blocking strategy has been associated with an increase of biologicals markers indicating bone formation and a decrease of those illustrating bone resorption (148–150). In both RA and Ankylosing spondylitis (AS), the efficiency of anti-TNF agents on bone loss has also been confirmed through BMD measurements using DXA (39–41, 42,43). The PET-FNa measurements also supported the efficiency of the anti-TNF strategy. In fact, the corresponding images showed a highly reduced hypermetabolic surfaces, where the most hypermetabolic region (ROI3a) still had both Tb.Sp and Tb.N outside the control range. These results are also in agreement with those previously reported as a result of bisphosphonates treatment in osteoporotic patients (102,104).

The investigation of bone microarchitecture in patients affected by PA is of interest for a reliable assessment of bone quality, illness risk stratification and for following the effectiveness of the delivered therapy. Up to now, PA patients have been mainly treated using CsDMARD, bDMARD and tsDMARD (156) and the improvements of bone microarchitecture have never been assessed. However, the administration of anti-TNF may inhibit the osteoclastic action of bone resorption triggered by the inflammatory response. Moreover, the application of UHF MRI may provide a resolution comparable with X-ray techniques with the advantage of being completely radiation free. Therefore, a comparative analysis of a PA patient trabecular microarchitecture before and after one year of treatment by anti-TNF with healthy controls using UHF MRI could be of interest for the quantification of the therapy delivery.

A few limitations have to be acknowledged in the present study which was conducted in a single PA patient. One can question the assessment of knee as it is not a major place of fracture. However, the psoriatic arthritis affected both the knee and wrist.

Overall, our study showed that the combination of PET-FNa and UHF MRI can quantify hypermetabolic regions with elevated remodeling activity and alterations in the bone trabecular network in a PA patient and the corresponding reversal after one year of treatment by TNF blocking agent. Such a non-invasive imaging approach might be used in other disorders in which bone microarchitecture parameters and remodeling activity is expected to be modified.

## **Conclusion**

Ce travail de thèse ouvre une vision d'ensemble sur les nouvelles imageries de l'ostéoporose, chacune avec ses forces et ses faiblesses. Cependant la plupart d'entre elles nécessite encore des publications complémentaires pour espérer un usage dans nos pratiques courantes. Le développement de ces nouvelles technologies permet l'exploration d'autres pathologies, comme le rhumatisme psoriasique. Dans notre étude, L'IRM à ultra haut champs permet une meilleure compréhension du tissu osseux dans cette pathologie, ainsi que son évolution après un an de traitement par anti TNF $\alpha$ .

## Bibliographie

1. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, Fardellone P. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. *Osteoporos Int.* déc 2005;16(12):1475-80.
2. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136.
3. Cameron JR, Sorenson J. MEASUREMENT OF BONE MINERAL IN VIVO: AN IMPROVED METHOD. *Science.* 11 oct 1963;142(3589):230-2.
4. Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C. Densitométrie osseuse: Par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA). Flammarion médecine-sciences; 2005. 307 p.
5. Prise en charge de l'ostéoporose et indications de l'ostéodensitométrie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2975117/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2975117/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie)
6. Roux C, Briot K. Current role for bone absorptiometry. *Joint Bone Spine.* 1 janv 2017;84(1):35-7.
7. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 1 oct 2018;85(5):519-30.
8. Lewis MK, Blake GM, Fogelman I. Patient dose in dual x-ray absorptiometry. *Osteoporos Int.* janv 1994;4(1):11-5.
9. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 17 janv 2001;285(3):320-3.
10. Baltzan MA, Suissa S, Bauer DC, Cummings SR. Hip fractures attributable to corticosteroid use. *The Lancet.* 17 avr 1999;353(9161):1327.
11. Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The manitoba study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011;26(11):2762-9.
12. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom.* sept 2015;18(3):309-30.
13. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-8.
14. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int.* juin 2015;96(6):500-9.



15. Humbert L, Martelli Y, Fonolla R, Steghofer M, Di Gregorio S, Malouf J, et al. 3D-DXA: Assessing the Femoral Shape, the Trabecular Macrostructure and the Cortex in 3D from DXA images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017;36(1):27-39.
16. Humbert L, Bagué A, Di Gregorio S, Winzenrieth R, Sevillano X, González Ballester MÁ, et al. DXA-Based 3D Analysis of the Cortical and Trabecular Bone of Hip Fracture Postmenopausal Women: A Case-Control Study. *J Clin Densitom*. 13 nov 2018;
17. Ruiz Wills C, Olivares AL, Tassani S, Ceresa M, Zimmer V, González Ballester MA, et al. 3D patient-specific finite element models of the proximal femur based on DXA towards the classification of fracture and non-fracture cases. *Bone*. 2019;121:89-99.
18. López Picazo M, Humbert L, Di Gregorio S, González Ballester MA, Del Río Barquero LM. Discrimination of osteoporosis-related vertebral fractures by DXA-derived 3D measurements: a retrospective case-control study. *Osteoporos Int*. mai 2019;30(5):1099-110.
19. Référentiel DFGSM (édition 2017) | CERF - Collège des Enseignants en Radiologie de France [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://cerf.radiologie.fr/enseignement/etudiants-medecine-preparation-ecni/dfgsm>
20. Genant HK, Boyd D. Quantitative Bone Mineral Analysis Using Dual Energy Computed Tomography: Investigative Radiology. nov 1977;12(6):545-51.
21. Brett AD, Brown JK. Quantitative computed tomography and opportunistic bone density screening by dual use of computed tomography scans. *J Orthop Translat*. oct 2015;3(4):178-84.
22. Pickhardt PJ, Bodeen G, Brett A, Brown JK, Binkley N. Comparison of femoral neck BMD evaluation obtained using Lunar DXA and QCT with asynchronous calibration from CT colonography. *J Clin Densitom*. mars 2015;18(1):5-12.
23. Therkildsen J, Winther S, Nissen L, Jørgensen HS, Thygesen J, Ivarsen P, et al. Feasibility of Opportunistic Screening for Low Thoracic Bone Mineral Density in Patients Referred for Routine Cardiac CT. *J Clin Densitom*. mars 2020;23(1):117-27.
24. Ziembiewicz TJ, Maciejewski A, Binkley N, Brett AD, Brown JK, Pickhardt PJ. Opportunistic Quantitative CT Bone Mineral Density Measurement at the Proximal Femur Using Routine Contrast-Enhanced Scans: Direct Comparison With DXA in 355 Adults. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016;31(10):1835-40.
25. Wang L, Su Y, Wang Q, Duanmu Y, Yang M, Yi C, et al. Validation of asynchronous quantitative bone densitometry of the spine: Accuracy, short-term reproducibility, and a comparison with conventional quantitative computed tomography. *Sci Rep*. 24 2017;7(1):6284.
26. Mueller DK, Kutscherenko A, Bartel H, Vlassenbroek A, Ourednicek P, Erckenbrecht J. Phantom-less QCT BMD system as screening tool for osteoporosis without additional radiation. *European Journal of Radiology*. 1 sept 2011;79(3):375-81.
27. Gudmundsdottir H, Jonsdottir B, Kristinsson S, Johannesson A, Goodenough D, Sigurdsson G. Vertebral bone density in Icelandic women using quantitative computed tomography without an external reference phantom. *Osteoporos Int*. mars 1993;3(2):84-9.
28. Pickhardt PJ, Lee LJ, del Rio AM, Lauder T, Bruce RJ, Summers RM, et al. Simultaneous screening for osteoporosis at CT colonography: bone mineral density assessment using MDCT attenuation

- techniques compared with the DXA reference standard. *J Bone Miner Res.* sept 2011;26(9):2194-203.
29. Weaver AA, Beavers KM, Hightower RC, Lynch SK, Miller AN, Stitzel JD. Lumbar Bone Mineral Density Phantomless Computed Tomography Measurements and Correlation with Age and Fracture Incidence. *Traffic Inj Prev.* 2015;16 Suppl 2:S153-160.
  30. Engelke K. Quantitative Computed Tomography-Current Status and New Developments. *J Clin Densitom.* sept 2017;20(3):309-21.
  31. Mei K, Kopp FK, Bippus R, Köhler T, Schwaiger BJ, Gersing AS, et al. Is multidetector CT-based bone mineral density and quantitative bone microstructure assessment at the spine still feasible using ultra-low tube current and sparse sampling? *Eur Radiol.* déc 2017;27(12):5261-71.
  32. American College of Radiology (2018) ACR–SPR–SSR practice parameter for the performance of musculoskeletal quantitative computed tomography (QCT). Available : <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/QCT.pdf>.
  33. Adams JE. Quantitative computed tomography. *European Journal of Radiology.* 1 sept 2009;71(3):415-24.
  34. Braillon P. Masse osseuse, densité minérale osseuse et composition corporelle. *Techniques de mesure. EMC - Radiologie et imagerie médicale - Musculosquelettique - Neurologique - Maxillofaciale.* juin 2012;7(2):1-18.
  35. Braillon PM. Quantitative Computed Tomography Precision and Accuracy for Long-Term Follow-up of Bone Mineral Density Measurements. *Journal of Clinical Densitometry.* sept 2002;5(3):259-66.
  36. Löffler MT, Jacob A, Valentinič A, Rienmüller A, Zimmer C, Ryang Y-M, et al. Improved prediction of incident vertebral fractures using opportunistic QCT compared to DXA. *Eur Radiol.* sept 2019;29(9):4980-9.
  37. Marinova M, Edon B, Wolter K, Katsimbari B, Schild HH, Strunk HM. Use of routine thoracic and abdominal computed tomography scans for assessing bone mineral density and detecting osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(10):1871-81.
  38. Alacreu E, Moratal D, Arana E. Opportunistic screening for osteoporosis by routine CT in Southern Europe. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):983-90.
  39. Guglielmi G, Grimston SK, Fischer KC, Pacifici R. Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual x-ray absorptiometry compared with quantitative CT. *Radiology.* 1 sept 1994;192(3):845-50.
  40. Lafferty FW, Rowland DY. Correlations of dual-energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography, and single photon absorptiometry with spinal and non-spinal fractures. *Osteoporos Int.* 1996;6(5):407-15.
  41. Rehman Q, Lang T, Modin G, Lane NE. Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual x-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. *Arthritis & Rheumatism.* 2002;46(5):1292-7.

42. Yu W, Glüer C, Grampp S, Jergas M, Fuerst T, Wu CY, et al. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: A comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporosis Int.* 1 nov 1995;5(6):433-9.
43. Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, et al. Comparisons of Noninvasive Bone Mineral Measurements in Assessing Age-Related Loss, Fracture Discrimination, and Diagnostic Classification. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1997;12(5):697-711.
44. Chalhoub D, Orwoll ES, Cawthon PM, Ensrud KE, Boudreau R, Greenspan S, et al. Areal and volumetric bone mineral density and risk of multiple types of fracture in older men. *Bone.* 1 nov 2016;92:100-6.
45. Löffler MT, Sollmann N, Mei K, Valentinitzsch A, Noël PB, Kirschke JS, et al. X-ray-based quantitative osteoporosis imaging at the spine. *Osteoporos Int* [Internet]. 14 nov 2019 [cité 27 nov 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-019-05212-2>
46. Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, et al. Multi-Detector Row CT Imaging of Vertebral Microstructure for Evaluation of Fracture Risk. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2005;20(10):1828-36.
47. Fields AJ, Eswaran SK, Jekir MG, Keaveny TM. Role of trabecular microarchitecture in whole-vertebral body biomechanical behavior. *J Bone Miner Res.* sept 2009;24(9):1523-30.
48. Valentinitzsch A, Trebeschi S, Kaesmacher J, Lorenz C, Löffler MT, Zimmer C, et al. Opportunistic osteoporosis screening in multi-detector CT images via local classification of textures. *Osteoporos Int.* 1 juin 2019;30(6):1275-85.
49. Wang X, Sanyal A, Cawthon PM, Palermo L, Jekir M, Christensen J, et al. Prediction of new clinical vertebral fractures in elderly men using finite element analysis of CT scans. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012;27(4):808-16.
50. Kopperdahl DL, Aspelund T, Hoffmann PF, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, Harris TB, et al. Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014;29(3):570-80.
51. Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part I. *J Clin Densitom.* sept 2015;18(3):338-58.
52. Yang L, Burton AC, Bradburn M, Nielson CM, Orwoll ES, Eastell R. Distribution of bone density in the proximal femur and its association with hip fracture risk in older men: The osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012;27(11):2314-24.
53. Cheng X, Li J, Lu Y, Keyak J, Lang T. Proximal femoral density and geometry measurements by quantitative computed tomography: Association with hip fracture. *Bone.* 1 janv 2007;40(1):169-74.
54. Keyak JH, Sigurdsson S, Karlsdottir GS, Oskarsdottir D, Sigmarsdottir A, Kornak J, et al. Effect of finite element model loading condition on fracture risk assessment in men and women: The AGES-Reykjavik study. *Bone.* 1 nov 2013;57(1):18-29.

55. Nishiyama KK, Ito M, Harada A, Boyd SK. Classification of women with and without hip fracture based on quantitative computed tomography and finite element analysis. *Osteoporos Int.* 1 févr 2014;25(2):619-26.
56. Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, Cummings SR, Lapidus J, Cauley JA, et al. Finite Element Analysis of the Proximal Femur and Hip Fracture Risk in Older Men. *J Bone Miner Res.* mars 2009;24(3):475-83.
57. 2019 ISCD Official Positions - Adult - International Society for Clinical Densitometry (ISCD) [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/>
58. Chang G, Honig S, Liu Y, Chen C, Chu KK, Rajapakse CS, et al. 7 Tesla MRI of bone microarchitecture discriminates between women without and with fragility fractures who do not differ by bone mineral density. *J Bone Miner Metab.* mai 2015;33(3):285-93.
59. Guenoun D, Fouré A, Pithioux M, Guis S, Le Corroller T, Mattei J-P, et al. Correlative Analysis of Vertebral Trabecular Bone Microarchitecture and Mechanical Properties: A Combined Ultra-high Field (7 Tesla) MRI and Biomechanical Investigation. *Spine.* 15 oct 2017;42(20):E1165-72.
60. Guenoun D, Pithioux M, Souplet J-C, Guis S, Le Corroller T, Fouré A, et al. Assessment of proximal femur microarchitecture using ultra-high field MRI at 7 Tesla. *Diagn Interv Imaging.* janv 2020;101(1):45-53.
61. Bermeo S, Gunaratnam K, Duque G. Fat and bone interactions. *Curr Osteoporos Rep.* juin 2014;12(2):235-42.
62. Li X, Schwartz AV. MRI Assessment of Bone Marrow Composition in Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* févr 2020;18(1):57-66.
63. Galanaud D, Nicoli F, Confort-Gouny S, Fur YL, Dormont D, Girard N, et al. le point sur... - Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale. /data/revues/02210363/00883-C2/483/ [Internet]. 19 mars 2008 [cité 9 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/122159>
64. Tang GY, Lv ZW, Tang RB, Liu Y, Peng YF, Li W, et al. Evaluation of MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI in detecting bone marrow changes in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Radiol.* mai 2010;65(5):377-81.
65. Zhang L, Li S, Hao S, Yuan Z. Quantification of fat deposition in bone marrow in the lumbar vertebra by proton MRS and in-phase and out-of-phase MRI for the diagnosis of osteoporosis. *J Xray Sci Technol.* 2016;24(2):257-66.
66. Chang R, Ma X, Jiang Y, Huang D, Chen X, Zhang M, et al. Percentage fat fraction in magnetic resonance imaging: upgrading the osteoporosis-detecting parameter. *BMC Med Imaging.* 17 2020;20(1):30.
67. Kühn J-P, Hernando D, Meffert PJ, Reeder S, Hosten N, Laqua R, et al. Proton-density fat fraction and simultaneous R2\* estimation as an MRI tool for assessment of osteoporosis. *Eur Radiol.* déc 2013;23(12):3432-9.

68. Li G, Xu Z, Fan J, Yuan W, Zhang L, Hou L, et al. To assess differential features of marrow adiposity between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis using water/fat MRI. *Menopause*. 2017;24(1):105-11.
69. Schwartz AV, Sigurdsson S, Hue TF, Lang TF, Harris TB, Rosen CJ, et al. Vertebral Bone Marrow Fat Associated With Lower Trabecular BMD and Prevalent Vertebral Fracture in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2013;98(6):2294-300.
70. Griffith JF, Yeung DKW, Antonio GE, Lee FKH, Hong AWL, Wong SYS, et al. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology*. sept 2005;236(3):945-51.
71. Manenti G, Capuani S, Fusco A, Fanucci E, Tarantino U, Simonetti G. Osteoporosis detection by 3T diffusion tensor imaging and MRI spectroscopy in women older than 60 years. *Aging Clin Exp Res*. oct 2013;25 Suppl 1:S31-34.
72. Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, Diefenbach M, Franz D, Gersing AS, et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. *J Magn Reson Imaging*. févr 2018;47(2):332-53.
73. Yeung DKW, Griffith JF, Antonio GE, Lee FKH, Woo J, Leung PC. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging*. août 2005;22(2):279-85.
74. Patsch JM, Li X, Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Schwartz AV, et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res*. août 2013;28(8):1721-8.
75. Kremer S, Oppenheim C, Schmitt E, Dietemann J-L. Imagerie de diffusion : principes et applications cliniques. *Journal de Radiologie*. mars 2007;88(3):428-43.
76. Agrawal K, Agarwal Y, Chopra RK, Batra A, Chandra R, Thukral BB, et al. Evaluation of MR Spectroscopy and Diffusion-Weighted MRI in Postmenopausal Bone Strength. *Cureus Journal of Medical Science [Internet]*. 20 sept 2015 [cité 18 avr 2020];7(9). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/3221-evaluation-of-mr-spectroscopy-and-diffusion-weighted-mri-in-postmenopausal-bone-strength>
77. Yeung DKW, Wong SYS, Griffith JF, Lau EMC. Bone marrow diffusion in osteoporosis: Evaluation with quantitative MR diffusion imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2004;19(2):222-8.
78. Hatipoglu HG, Selvi A, Ciliz D, Yuksel E. Quantitative and Diffusion MR Imaging as a New Method To Assess Osteoporosis. *American Journal of Neuroradiology*. 1 nov 2007;28(10):1934-7.
79. Momeni M, Asadzadeh M, Mowla K, Hanafi MG, Gharibvand MM, Sahraeizadeh A. Sensitivity and specificity assessment of DWI and ADC for the diagnosis of osteoporosis in postmenopausal patients. *Radiol Med*. janv 2020;125(1):68-74.
80. Grand S, Lefournier V, Krainik A, Bessou P, Tropres I, Chabardes S, et al. le point sur... - Imagerie de perfusion : principes et applications cliniques. /data/revues/02210363/00883-C2/444/ [Internet]. 19 mars 2008 [cité 21 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/122157>

81. Griffith JF, Yeung DKW, Antonio GE, Wong SYS, Kwok TCY, Woo J, et al. Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation. *Radiology*. déc 2006;241(3):831-8.
82. Shih TT-F, Liu H-C, Chang C-J, Wei S-Y, Shen L-C, Yang P-C. Correlation of MR lumbar spine bone marrow perfusion with bone mineral density in female subjects. *Radiology*. oct 2004;233(1):121-8.
83. Wang Y-XJ, Griffith JF, Kwok AWL, Leung JCS, Yeung DKW, Ahuja AT, et al. Reduced bone perfusion in proximal femur of subjects with decreased bone mineral density preferentially affects the femoral neck. *Bone*. oct 2009;45(4):711-5.
84. Kijowski R, Tuite M, Kruger D, Munoz Del Rio A, Kleerekoper M, Binkley N. Evaluation of trabecular microarchitecture in nonosteoporotic postmenopausal women with and without fracture. *J Bone Miner Res*. juill 2012;27(7):1494-500.
85. Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lu Y, et al. In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res*. juill 1998;13(7):1175-82.
86. Chang G, Rajapakse CS, Chen C, Welbeck A, Egol K, Regatte RR, et al. 3-T MR Imaging of Proximal Femur Microarchitecture in Subjects with and without Fragility Fracture and Nonosteoporotic Proximal Femur Bone Mineral Density. *Radiology*. 2018;287(2):608-19.
87. Newman PG, Rozycki GS. THE HISTORY OF ULTRASOUND. *Surgical Clinics of North America*. avr 1998;78(2):179-95.
88. O'Brien AJ, Moussa MA. Using ultrasound to diagnose long bone fractures. *JAAPA*. févr 2020;33(2):33-7.
89. Schmid GL, Kühnast B, Heise M, Deutsch T, Frese T. Ultrasonography in assessing suspected bone fractures: a cross-sectional survey amongst German general practitioners. *BMC Fam Pract* [Internet]. 13 janv 2020 [cité 12 févr 2020];21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6958739/>
90. Pandey PU, Quader N, Guy P, Garbi R, Hodgson AJ. Ultrasound Bone Segmentation: A Scoping Review of Techniques and Validation Practices. *Ultrasound in Medicine & Biology* [Internet]. 22 janv 2020 [cité 12 févr 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301562919316345>
91. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The Measurement of Broadband Ultrasonic Attenuation in Cancellous Bone. *Engineering in Medicine*. 1 avr 1984;13(2):89-91.
92. Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, Krieg M-A, Hans D, Compston J, et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int*. janv 2012;23(1):143-53.
93. McCloskey EV, Kanis JA, Odén A, Harvey NC, Bauer D, González-Macias J, et al. Predictive ability of heel quantitative ultrasound for incident fractures: an individual-level meta-analysis. *Osteoporos Int*. 1 juill 2015;26(7):1979-87.
94. Hans D, Durosier C, Kanis JA, Johansson H, Schott-Pethelaz A-M, Krieg M-A. Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone

- ultrasound: the EPISEM prospective cohort of 12,958 elderly women. *J Bone Miner Res.* juill 2008;23(7):1045-51.
95. Tabor E, Pluskiewicz W, Tabor K. Clinical Conformity Between Heel Ultrasound and Densitometry in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *J Ultrasound Med.* févr 2018;37(2):363-9.
  96. Krieg M-A, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer DC, Del Rio Barquero L, et al. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* mars 2008;11(1):163-87.
  97. Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, Branco JC, Bruyère O, Cavalli L, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res.* oct 2019;31(10):1375-89.
  98. Conversano F, Franchini R, Greco A, Soloperto G, Chiriaco F, Casciaro E, et al. A Novel Ultrasound Methodology for Estimating Spine Mineral Density. *Ultrasound in Medicine & Biology.* janv 2015;41(1):281-300.
  99. Muratore M, Casciaro S, Pisani P, Peccarisi M, Greco A, Renna MD, et al. Fracture Risk Prediction: Comparative Evaluation of Ultrasound-Based Fragility Score and DXA-Measured BMD Against Frax®. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juin 2015;74(Suppl 2):65-65.
  100. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, Cianferotti L, Cavalli L, Caffarelli C, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int.* févr 2019;30(2):391-402.
  101. Adami G, Arioli G, Bianchi G, Brandi ML, Caffarelli C, Casciaro S, et al. Prediction of Incident Fragility Fractures Through Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry(remS). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juin 2019;78(Suppl 2):928-928.
  102. Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, Yayama T, Kawahara H, Kobayashi S, et al. Effects of alendronate on bone metabolism in glucocorticoid-induced osteoporosis measured by 18F-fluoride PET: a prospective study. *J Nucl Med.* nov 2009;50(11):1808-14.
  103. Blake GM, Park-Holohan S-J, Fogelman I. Quantitative Studies of Bone in Postmenopausal Women Using 18F-Fluoride and 99mTc-Methylene Diphosphonate. *J Nucl Med.* 3 janv 2002;43(3):338-45.
  104. Frost ML, Cook GJR, Blake GM, Marsden PK, Benatar NA, Fogelman I. A prospective study of risedronate on regional bone metabolism and blood flow at the lumbar spine measured by 18F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res.* déc 2003;18(12):2215-22.
  105. Raynor W, Ayubcha C, Shamchi SP, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Werner T, et al. Assessing global uptake of 18F-sodium fluoride in the femoral neck: a novel quantitative technique to evaluate changes in bone turnover with age. *J Nucl Med.* 5 janv 2017;58(supplement 1):1223-1223.
  106. Miese F, Scherer A, Ostendorf B, Heinzl A, Lanzman RS, Kröpil P, et al. Hybrid 18F-FDG PET-MRI of the hand in rheumatoid arthritis: initial results. *Clin Rheumatol.* sept 2011;30(9):1247-50.

107. Kogan F, Fan AP, McWalter EJ, Oei EHG, Quon A, Gold GE. PET/MRI of metabolic activity in osteoarthritis: A feasibility study. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(6):1736-45.
108. Kato K, Aoki J, Endo K. Utility of FDG-PET in differential diagnosis of benign and malignant fractures in acute to subacute phase. *Ann Nucl Med*. févr 2003;17(1):41-6.
109. Schmitz A, Risse JH, Textor J, Zander D, Biersack H-J, Schmitt O, et al. FDG-PET findings of vertebral compression fractures in osteoporosis: preliminary results. *Osteoporos Int*. sept 2002;13(9):755-61.
110. Cammilleri S, Gabriel S, Le Troter A, Chagnaud C, Mattei JP, Bendahan D, et al. Knee psoriatic enthesitis assessed using positron emission tomography (PET) - FNa merged to ultrahigh field magnetic resonance imaging (UHF-MRI). *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):387-8.
111. Martins PH, Costa FM, Lopes FPPL, Canella C. Advanced MR Imaging and Ultrasound Fusion in Musculoskeletal Procedures. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. nov 2018;26(4):571-9.
112. Zacchino M, Almolla J, Canepari E, Merico V, Calliada F. Use of ultrasound–magnetic resonance image fusion to guide sacroiliac joint injections: a preliminary assessment. *J Ultrasound*. 1 sept 2013;16(3):111-8.
113. Blaine SA, Abdul-Muhsin HM, Jakob NJ, Andrews PE, Ferrigni RG, Cha SS, et al. MRI - ultrasound fusion guided biopsy of the prostate: lesion volume as a predictor of cancer in patients with repeat biopsies. *Indian J Urol*. sept 2019;35(3):208-12.
114. Tewes S, Peters I, Tiemeyer A, Peperhove M, Hartung D, Pertschy S, et al. Evaluation of MRI/Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy Using Transrectal and Transperineal Approaches. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2176471.
115. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol*. janv 2018;44(1):37-70.
116. Théodore C, Levallant JM, Capmas P, Chabi N, Skalli D, Vienet-Legué L, et al. MRI and Ultrasound Fusion Imaging for Cervical Cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(9):5079-85.
117. Koley S, Galande A, Kelkar B, Sadhu A, Sarkar D, Chakraborty C. Multispectral MRI Image Fusion for Enhanced Visualization of Meningioma Brain Tumors and Edema Using Contourlet Transform and Fuzzy Statistics: *Journal of Medical and Biological Engineering*. 29 juill 2016;36.
118. Yadav SP, Yadav S. Image fusion using hybrid methods in multimodality medical images. *Med Biol Eng Comput*. avr 2020;58(4):669-87.
119. Feng ST, Huang M, Dong Z, Xu L, Li Y, Jia Y, et al. MRI T2-Weighted Imaging and Fat-Suppressed T2-Weighted Imaging Image Fusion Technology Improves Image Discriminability for the Evaluation of Anal Fistulas. *Korean J Radiol*. 2019;20(3):429-37.
120. Mattei J-C, Foure A, Rochwerger A, Troter AL, Varoquaux A, Chagnaud C, et al. Are We Heading to the Future of Musculoskeletal Tumor Imaging with Ultra-High Field 7T MRI? *COR*. 14 janv 2020;1-8.
121. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 21 juill 2007;370(9583):263-71.



122. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
123. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 9 mars 2017;376(10):957-70.
124. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* nov 2015;41(4):545-68.
125. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard M-A, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* août 2015;73(2):242-8.
126. Leijten EFA, van Kempen TS, Boes M, Michels-van Amelsfort JMR, Hijnen D, Hartgring SAY, et al. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* oct 2015;67(10):2673-8.
127. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol.* août 1998;25(8):1544-52.
128. Kocijan R, Englbrecht M, Haschka J, Simon D, Kleyer A, Finzel S, et al. Quantitative and Qualitative Changes of Bone in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. *J Bone Miner Res.* oct 2015;30(10):1775-83.
129. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* mai 2014;66(5):1272-81.
130. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest.* mars 2003;111(6):821-31.
131. Poggenborg RP, Østergaard M, Terslev L. Imaging in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* nov 2015;41(4):593-613.
132. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clin Immunol.* mai 2020;214:108397.
133. Ogdie A, Harter L, Shin D, Baker J, Takeshita J, Choi HK, et al. The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* mai 2017;76(5):882-5.
134. Chandran S, Aldei A, Johnson SR, Cheung AM, Salonen D, Gladman DD. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):174-82.
135. Del Puente A, Esposito A, Costa L, Benigno C, Del Puente A, Foglia F, et al. Fragility Fractures in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl.* nov 2015;93:36-9.
136. Di Munno O, Ferro F. The effect of biologic agents on bone homeostasis in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2019;37(3):502-7.

137. Hoff M, Kavanaugh A, Haugeberg G. Hand bone loss in patients with psoriatic arthritis: posthoc analysis of IMPACT II data comparing infliximab and placebo. *J Rheumatol.* août 2013;40(8):1344-8.
138. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo.* 28 juin 2014;66(2):125-35.
139. Chang G, Boone S, Martel D, Rajapakse CS, Hallyburton RS, Valko M, et al. MRI Assessment of Bone Structure and Microarchitecture. *J Magn Reson Imaging.* août 2017;46(2):323-37.
140. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage.* oct 2002;17(2):825-41.
141. Makki K, Borotikar B, Garetier M, Brochard S, Ben Salem D, Rousseau F. In vivo ankle joint kinematics from dynamic magnetic resonance imaging using a registration-based framework. *Journal of Biomechanics.* mars 2019;86:193-203.
142. Arsigny V, Commowick O, Ayache N, Pennec X. A Fast and Log-Euclidean Polyaffine Framework for Locally Linear Registration. *J Math Imaging Vis.* févr 2009;33(2):222-38.
143. Chang G, Rajapakse CS, Regatte RR, Babb J, Saxena A, Belmont HM, et al. 3 Tesla MRI detects deterioration in proximal femur microarchitecture and strength in long-term glucocorticoid users compared with controls: Changes in Proximal Femur Microarchitecture in GIO. *J Magn Reson Imaging.* déc 2015;42(6):1489-96.
144. Rajapakse CS, Leonard MB, Bhagat YA, Sun W, Magland JF, Wehrli FW. Micro-MR Imaging-based Computational Biomechanics Demonstrates Reduction in Cortical and Trabecular Bone Strength after Renal Transplantation. *Radiology.* mars 2012;262(3):912-20.
145. Getreuer P. Chan-Vese Segmentation. *Image Processing On Line.* 8 août 2012;2:214-24.
146. Dougherty R, Kunzelmann K-H. Computing Local Thickness of 3D Structures with ImageJ. *MAM [Internet].* août 2007 [cité 21 mai 2020];13(S02). Disponible sur: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S1431927607074430](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1431927607074430)
147. Brun E, Ferrero C, Vicente J. Fast Granulometry Operator for the 3D Identification of Cell Structures. *Dulio P, Frosini A, Rozenberg G, éditeurs. FI.* 12 sept 2017;155(4):363-72.
148. Vis M, Wolbink G, Lodder MC, Kostense PJ, Stadt RJ van de, Koning MHMT de, et al. Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(10):2996-7.
149. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* nov 2006;65(11):1495-9.
150. Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford).* déc 2005;44(12):1546-8.

151. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther.* 27 juin 2007;9(3):R61.
152. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, Gerlag DM, van Eck-Smit BLF, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis.* mars 2009;68(3):373-6.
153. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HMJ, de Beus WM, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2008;67(6):823-8.
154. Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthritis treated with anti-tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis.* avr 2003;62(4):347-9.
155. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* févr 2009;68(2):175-82.
156. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, Wit M de, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juin 2020;79(6):700-12.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**