

## Les enjeux de la microarchitecture osseuse

Mouna Rachidi, Sophie Breban et Claude-Laurent Benhamou

Unité INSERM-U658, CHR Orléans, Hôpital porte Madeleine, IPROS, 1 rue Porte Madeleine, BP 2439, 45032 Orléans, France

Auteur correspondant : Mouna Rachidi, [mouna.rachidi@chr-orleans.fr](mailto:mouna.rachidi@chr-orleans.fr)

Reçu le 18 août 2008

**Résumé** – Le diagnostic de l'ostéoporose (OP) postménopausique repose essentiellement sur la densitométrie osseuse. Évaluée par absorptiométrie à rayon X (DXA), la densité minérale osseuse (DMO) fournit une mesure fiable et non invasive de la quantité d'os présent. Si la DMO est considérée comme un bon estimateur de la résistance osseuse, elle ne fournit, cependant, qu'une information partielle sur la qualité de l'os. Dès la première définition de l'OP en 1993, il a été souligné que cette maladie, facteur de risque de fracture, était aussi conditionnée par d'autres facteurs parmi lesquels l'altération de la microarchitecture trabéculaire osseuse prend une grande place. Cette notion du rôle de la microarchitecture trabéculaire a été élargie en 2001 à celle du rôle de facteurs qualitatifs osseux. Un des enjeux majeurs actuels serait donc de mieux diagnostiquer l'OP et donc la possibilité de mieux définir le risque fracturaire en combinant différentes informations, indépendantes et complémentaires relatives à la résistance osseuse, faisant espérer une meilleure maîtrise de l'épidémiologie de la maladie. Dans ce sens, plusieurs études ont démontré l'intérêt d'associer l'analyse de la micro-architecture osseuse à la DMO pour une meilleure prédiction du risque fracturaire. L'objectif de cet article est de faire le point sur les enjeux de la microarchitecture osseuse et les différents outils de caractérisation (analyse morphologique, topologique, de texture) et les méthodes d'imagerie (imagerie par rayons X, scanner et IRM) de la microarchitecture trabéculaire osseuse.

**Mots clés** : Ostéoporose / qualité osseuse / densité minérale osseuse / microarchitecture

**Abstract** – The challenges of the bone micro-architecture.

Osteoporosis is a bone disorder that leads to increased fracture risk. It was defined by the World Health Organisation as a decrease of bone mass and a deterioration of bone quality. In clinical practice, the diagnosis of osteoporosis is based on bone mineral density (BMD) measurements assessed by dual energy X-ray absorptiometry. However, BMD assessment is not the only factor that influences bone strength. The main objective is that clinicians can use a combination of risk factors that are easily assessable, for a better prediction of osteoporosis risk fracture. Bone strength reflects both bone density and bone quality. One of the most important determinants of bone quality is the trabecular bone micro-architecture as suggested by the definition of osteoporosis. Moreover, various studies have concluded to the potential clinical interest of the bone micro-architecture. The aim of this article was to review the challenges of bone micro-architecture, characterization tools (morphological analysis, topology, texture) and imaging techniques (X-ray imaging, scanning and MRI) to assess trabecular bone micro-architecture.

**Key words**: Osteoporosis / bone quality / bone mineral density / micro-architecture

## 1 Introduction

L'ostéoporose est définie comme étant une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux, responsable d'une augmentation de la fragilité osseuse et du risque de fracture (NIH, 2001). Cette maladie est silencieuse c'est pourquoi elle ne se révèle cliniquement qu'au moment des fractures. Tous les sites squelettiques, à l'exception du crâne, du rachis cervical, des orteils et des doigts, peuvent faire l'objet de fractures ostéoporotiques. Les sites les plus fréquemment touchés sont le rachis lombaire, le fémur et le radius. Il s'agit de fractures liées à une faible résistance osseuse, et donc survenant pour des traumatismes minimes (chutes accidentelles, charges lourdes...).

La prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge à partir de 50 ans; en même temps que l'incidence des fractures. Elle est estimée autour de 10 % à 50 ans et à plus de 50 % après 80 ans. L'ostéoporose concerne dans 80 % des cas les femmes et environ 40 % les femmes ménopausées. Chaque année surviennent environ 50 000 Fractures de l'Extrémité Supérieure du Fémur (FESF), 35 000 fractures du poignet (fracture de Pouteau-Colles) et 50 à 75 000 fractures vertébrales. Moins de 50 % des fractures vertébrales sont symptomatiques ce qui renforce l'incertitude concernant son diagnostic. D'autres part les fractures ostéoporotiques, particulièrement les FESF, sont à l'origine d'une altération de la qualité de la vie, ainsi que d'un excès de morbidité et de mortalité. Les conséquences financières sont également majeures, ce qui fait de l'ostéoporose un problème de santé public.

Pendant longtemps, il a été admis que l'aspect quantitatif du tissu osseux est le meilleur facteur qui pourrait refléter la résistance osseuse. La mesure quantitative est celle de la Densité Minérale Osseuse (DMO, g/cm<sup>2</sup>) fournie par densitométrie (DXA : Dual Energy X-ray Absorptiometry). Depuis de nombreuses années, des réserves ont été émises concernant cette mesure quantitative unique pour le diagnostic de l'ostéoporose, qui ne rend compte que de 60 à 70 % de la résistance du tissu osseux (Cummings *et al.*, 2002). Il reste donc une part, non négligeable, de la résistance qui est expliquée par la notion de qualité osseuse. Au sens large, cette notion inclut divers facteurs, tels que la micro-architecture du tissu osseux, son degré de minéralisation, la nature du collagène, la présence ou non de microcracks (Mc Creade *et al.*, 2000)... Le facteur le mieux identifié, et l'un des premiers à avoir été reconnu, est la micro-architecture osseuse. C'est un déterminant très important de la fragilité osseuse comme il est mentionné dans la définition révisée de l'ostéoporose (NIH, 2001).

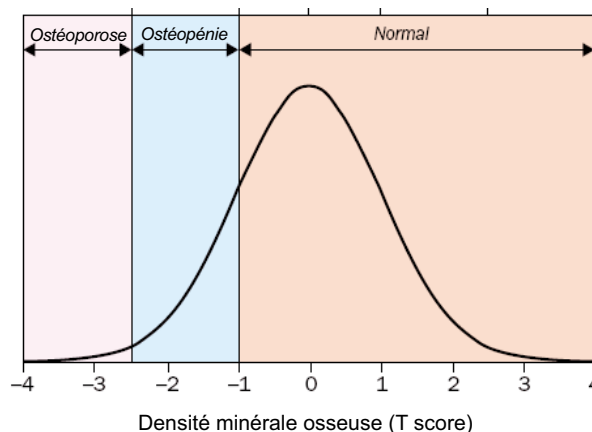


Fig. 1. Distribution de la densité minérale osseuse chez des femmes âgées de 30 à 40 ans.

L'enjeu majeur actuel est d'améliorer la définition du risque fracturaire pour une population ou un individu donné, en associant une mesure de la micro-architecture à celle de la DMO. L'évolution de la pratique médicale se dirige de plus en plus vers l'utilisation d'un index de facteurs de risque combinant les facteurs de risque clinique, la DMO, et un facteur de la micro-architecture (Black *et al.*, 2001). Nous pouvons ainsi espérer définir des sujets à risque et ceci même avant la première fracture, donnant suite à une prise en charge thérapeutique encore plus efficace et mieux ciblée.

## 2 La densité minérale osseuse

### 2.1 Définition densitométrique de l'ostéoporose

Le diagnostic de l'ostéoporose repose actuellement sur la détermination par DXA du T-score relatif à la DMO. Ce T-score mesure la différence (en écart type) entre la DMO du patient et la DMO moyenne de référence de jeunes adultes (20 à 30 ans), de même sexe et de même ethnie. Cet écart traduit une perte osseuse dans le cas où le T-score est négatif. L'Organisation Mondiale de la Santé a proposé une échelle de risque à quatre niveaux selon le schéma suivant (Fig. 1) (Kanis, 2002) :

- Masse osseuse normale : T-score > -1,
- Masse osseuse faible (ostéopénie) : -2,5 < T-score < -1,
- Ostéoporose : T-score < -2,5,
- Ostéoporose sévère : T-score < -2,5 et la présence d'une ou plusieurs fractures.

### 2.2 Les limites de la mesure de la DMO

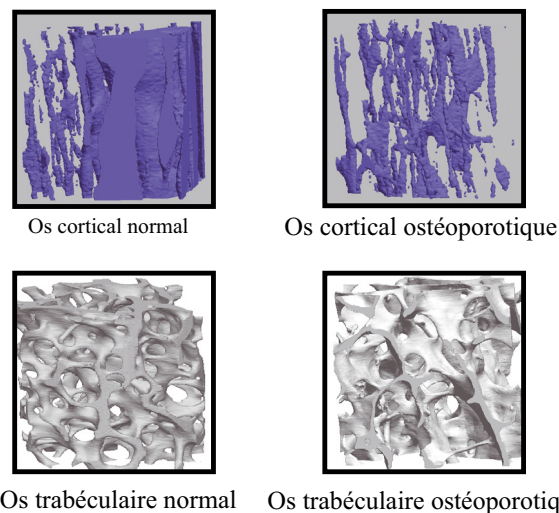
La diminution de la DMO est associée à une augmentation du risque de fracture. Sa mesure est utilisée

en routine clinique et rend compte d'environ 70 % de la résistance osseuse (Cummings *et al.*, 2002). Sa mesure semblait être prédictive de l'apparition des fractures. Néanmoins, il a été démontré dans de nombreuses études de populations un large chevauchement de la DMO entre sujets sains et sujets avec des fractures ostéoporotiques. En effet, de plus en plus de travaux mettent en évidence qu'un certain nombre de patients ne présentant pas d'ostéoporose densitométrique avaient pourtant un risque fracturaire élevé. Un pourcentage élevé de fractures est survenu chez des femmes présentant des T-scores supérieurs à  $-2,5$  SD (Schuit *et al.*, 2004; Wainwright *et al.*, 2005). Ainsi, Schuit *et al.* ont mis en évidence que 43,3 % des fractures étaient déclarées chez des femmes ostéopéniques et 12,6 % chez des femmes avec des DMO normales. De plus, ils ont montré que parmi 3 % des sujets ayant eu des fractures de la hanche, 54 % présentaient un T-score au col du fémur supérieur à  $-2,5$  SD. De même, 74 % des femmes avec des fractures non vertébrales avaient un T-score normal.

Les limites de la mesure de la DMO ont aussi été signalées dans le cadre de la caractérisation des effets des traitements antiostéoporotiques. Avec les agents antiostéoclastiques, Watts *et al.* et Cummings *et al.* ont constaté une réduction fracturaire vertébrale de 30 à 50 %, alors que le gain densitométrique variait de façon beaucoup plus nette à trois ans d'un facteur 1 à 3 selon les produits (Watts *et al.*, 2004; Cummings *et al.*, 2002). Il apparaît donc que la grande majorité de l'efficacité antifracturaire des agents inhibiteurs de la résorption osseuse est indépendante de l'évaluation densitométrique. Au plan pratique, il a été cependant souligné que l'existence d'un gain osseux en densitométrie, quelle que soit son importance, reste la preuve de son efficacité antifracturaire (Hochberg *et al.*, 2002). Il apparaît donc de plus en plus nettement que le diagnostic de l'ostéoporose ne peut être caractérisé par la seule mesure de la densité osseuse.

### 3 La microarchitecture osseuse

L'importance de la microarchitecture osseuse était déjà évoquée dans la définition classique de l'ostéoporose adoptée en 1993 (Consensus, 1993). La définition actuelle fait état de résistance osseuse prédisposant à un risque accru de fracture (NIH, 2001). D'après cette définition, la résistance osseuse est le reflet de la densité osseuse et de la qualité osseuse; la qualité osseuse fait référence, en particulier, à la micro-architecture osseuse. Dans ce sens, plusieurs études ont démontré que la micro-architecture osseuse pouvait apporter des informations indépendantes et complémentaires à la DMO (Rachidi *et al.*, 2008; Lespessailles *et al.*, 2007).



**Fig. 2.** Images obtenues par Microscanner Skyscan 1072–Inserm U 658.

L'ostéoporose peut toucher le tissu cortical par son amincissement et une augmentation de sa porosité, et le tissu trabéculaire par un amincissement des travées osseuses entraînant des déconnexions de la microstructure (Fig. 2).

Les informations accessibles par imagerie dépendent des conditions d'acquisition des images (*in vivo* ou *in vitro*), mais aussi du type d'analyse (bidimensionnelle ou tridimensionnelle). Les images doivent permettre une évaluation quantitative de la morphométrie osseuse. Cette quantification a pour but de discriminer les patients ayant des altérations de la microarchitecture et de permettre l'évaluation des effets d'interventions thérapeutiques (Lespessailles *et al.*, 2006).

Les méthodes d'évaluation de la microarchitecture osseuse se doivent d'être adaptées aux caractéristiques de la microstructure trabéculaire osseuse. L'épaisseur moyenne des travées est de 100 à 150  $\mu\text{m}$  avec un espace inter-travées de 500 à 1000  $\mu\text{m}$ . L'analyse tridimensionnelle nécessite donc une résolution proche de la taille des travées, dans l'idéal isotrope (identique dans les trois directions de l'espace) (Cortet *et al.*, 2001). Ces conditions remplies, l'analyse morphologique et topologique est possible. Avec une épaisseur de coupe supérieure à 500  $\mu\text{m}$ , l'accès direct au réseau trabéculaire est impossible; dans ce cas, les paramètres obtenus sont dits apparents, ou c'est la texture qui est analysée (Lespessailles *et al.*, 2006).

#### 3.1 Différents types d'analyse du tissu osseux

##### 3.1.1 Analyse morphologique

Les caractéristiques morphologiques de l'os trabéculaire sont relatives à la taille et à l'espacement

des travées ainsi qu'à la porosité. L'analyse morphologique permet de mesurer des paramètres morphométriques de base tels que la fraction volumique de l'os (BV/TV : Bone Volume / Total Volume), la densité de surface des travées BS/TV (Bone Surface/Total Volume), le nombre de travées (Tb.N), l'épaisseur des travées (Tb.Th) et l'espace entre les travées (Tb.Sp). Ces paramètres peuvent être mesurés sur des images en trois dimensions (3D) par une méthode directe (méthode des sphères) ou dérivés des modèles en plaque ou en poutre. En deux dimensions (2D) seuls ces derniers sont utilisés (Legrand *et al.*, 1999). Le BV/TV et le BS/TV sont des paramètres mesurables directement sur les images 2D, les autres paramètres (Tb.N, Tb.Th, Tb.Sp) sont calculés de façon indirecte en faisant l'hypothèse d'un modèle fixe de plaques et poutres (Parfitt *et al.*, 1983).

L'évaluation de la plupart des paramètres morphologiques nécessite un seuillage de l'image, celui-ci s'effectue à partir de l'histogramme des niveaux de gris ou par calibration interne. La résolution spatiale et les méthodes de seuillage influencent les paramètres mesurés.

### 3.1.2 Analyse topologique

L'analyse topologique consiste à quantifier le nombre de nœuds, c'est-à-dire l'intersection entre deux ou plusieurs travées, le nombre d'extrémités libres, les distances de nœuds à nœuds, de nœuds à extrémités libres et d'extrémités libres à extrémités libres. Le nombre de nœuds et la distance de nœuds à nœuds expriment la connectivité alors que le nombre d'extrémités libres ainsi que les distances entre nœuds et extrémités libres sont associés à la discontinuité du réseau trabéculaire. À partir de ces données, il est possible d'établir un index d'inter-connectivité (ICI). La technique du nombre d'Euler, développée par Feldkamp *et al.*, est la plus utilisée pour évaluer la connectivité sur les images 3D. Elle offre un reflet direct de la connectivité en caractérisant le nombre de trous dans la structure étudiée (Feldkamp *et al.*, 1989). Le *Trabecular Bone Pattern Factor* (TbPf) est un autre indice reflétant la connectivité. Son calcul repose sur la mesure de la surface et du périmètre osseux avant et après dilatation des travées (Han *et al.*, 1992). La perte des connexions inter-trabéculaires dans l'ostéoporose est à l'origine d'une prédominance des structures convexes dont rend compte le TbPf, celui-ci étant d'autant plus faible que le tissu osseux est bien connecté. Le *structure model index* (SMI) quantifie la forme caractéristique d'une structure tridimensionnelle en termes de quantité de plaques et de poutres composant la structure (Hildebrand *et al.*, 1997). Ainsi, un SMI de valeur 0 et un SMI

de trois caractérisent respectivement une structure idéale en plaques et une structure parfaite en poutres cylindriques. L'ostéoporose est caractérisée par une évolution d'une structure en plaques vers une structure en poutres. Notre équipe a développé et mis au point un puissant outil fondé sur l'analyse du patron squelettisé 3D (Pothuaud *et al.*, 2000a). Cette technique permet la détection et l'extraction de chaque travée du réseau trabéculaire (Pothuaud *et al.*, 2000b).

### 3.1.3 Analyse de texture

Les images texturées, qu'elles soient issues de coupes d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), microtomodensitométrie (TDM) ou de radiographies osseuses, peuvent se prêter à différentes techniques d'analyse de structure rendant compte de la microarchitecture osseuse de façon indirecte. Différentes techniques sont utilisées (Cortet *et al.*, 1995).

#### 3.1.3.1 Analyse structurelle de texture

Cette analyse repose sur la caractérisation de la projection du réseau trabéculaire. Après seuillage, une technique de caractérisation topologique (par exemple la méthode du *Mean Intercept Length* (MIL)) peut être appliquée sur les images numériques binaires résultantes. Ainsi, le nombre d'intersections avec l'interface entre l'os et la moelle est comptabilisé, ce qui permet de déduire directement l'épaisseur, le nombre et l'espacement inter-trabéculaire. Ces paramètres sont appelés « apparents ».

#### 3.1.3.2 Analyse statistique

Elle permet d'étudier les relations entre un pixel et ses voisins. Elle permet de préciser les caractéristiques statistiques des niveaux de gris (ou intensité), présents sur l'image, par exemples en terme de longueur de plages ou de matrices de co-occurrences (Durand *et al.*, 1991). Le principe de la méthode des longueurs de plages consiste à compter le nombre de plages d'une certaine longueur ( $j$ ), de niveau de gris ( $i$ ) dans une direction donnée. À chaque direction ( $\theta$ ) correspondra une matrice. Par la suite, des paramètres statistiques sont calculés à partir de l'histogramme de répartition des plages. Les plus significatifs sont le pourcentage des plages, l'hétérogénéité des niveaux de gris et l'hétérogénéité des longueurs de plages. La méthode des matrices des co-occurrences correspond à la probabilité d'occurrence sur l'image de la combinaison de deux niveaux de gris, séparés par une certaine distance, suivant une direction donnée (dépendance spatiale des niveaux de gris). Les paramètres statistiques calculés sont généralement le contraste, l'énergie, l'homogénéité et l'entropie qui permettent de quantifier

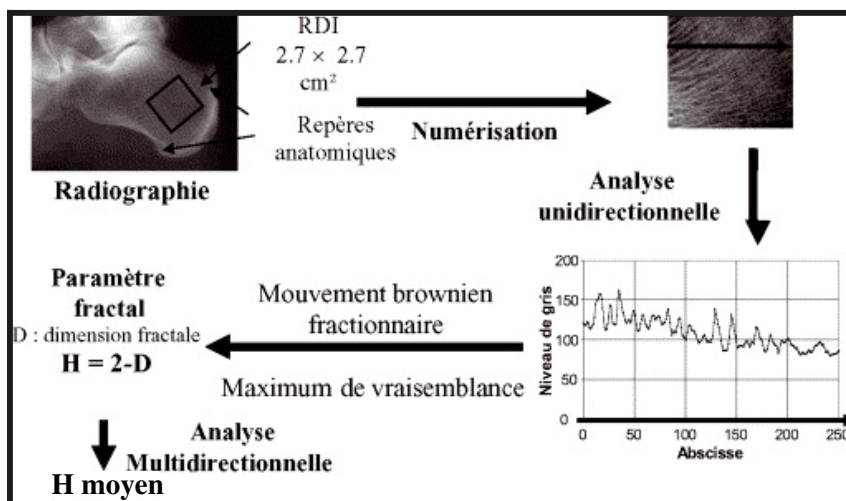


Fig. 3. Principe de l'analyse fractale de texture sur radiographie du calcaneum.

les données de l'image alors que la corrélation est un paramètre de comparaison.

### 3.1.3.3 Analyse fractale

Elle permet de quantifier la complexité et la rugosité de la texture (Benhamou *et al.*, 1994a). Le paramètre mesuré est la dimension fractale, plus la structure est rugueuse, plus ce paramètre est élevé. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour estimer la dimension fractale, la méthode de la variance selon Pentland, la méthode des boîtes, la méthode de Fourier, et le maximum de vraisemblance à partir du mouvement brownien fractionnaire (Fig. 3) (Benhamou *et al.*, 1994b). Certaines méthodes ne sont applicables qu'à des images binarisées telles que la méthode des boîtes, d'autres qu'à des images en niveaux de gris, telles que les méthodes fondées sur l'analyse de Fourier et sur le mouvement brownien fractionnaire (variance, estimateur du maximum de vraisemblance). Les premières s'appliquent donc bien à l'histomorphométrie (Chappard *et al.*, 2001) et aux images de scanner (Cortet *et al.*, 1992), les secondes peuvent être appliquées à des images de projection telles que les images radiographiques (Benhamou *et al.*, 1994b). La texture de l'imagerie en projection de l'os trabéculaire sur radiographie a des propriétés fractales (Benhamou *et al.*, 1994b); en revanche, l'os trabéculaire examiné sur coupes histologiques n'a pas de structure fractale (Cross *et al.*, 1993).

### 3.1.4 Analyse de l'anisotropie

L'anisotropie correspond à l'organisation directionnelle préférentielle d'un matériau dans l'espace.

Il apparaît que parmi les paramètres architecturaux, la connectivité et l'anisotropie sont les principaux déterminants de la résistance mécanique. L'os trabéculaire est typiquement un matériau anisotrope puisqu'il présente des propriétés mécaniques variables en fonction de la direction de la force appliquée, la résistance maximum étant parallèle au grand axe des travées. Cette anisotropie mécanique est le reflet de l'anisotropie architecturale du système des travées et elle est dépendante du site osseux considéré. En effet, elle est différente au col du fémur, au rachis, au radius ou au calcaneum, principalement sous la dépendance des forces appliquées comme la force de gravité, la marche et les tractions musculaires.

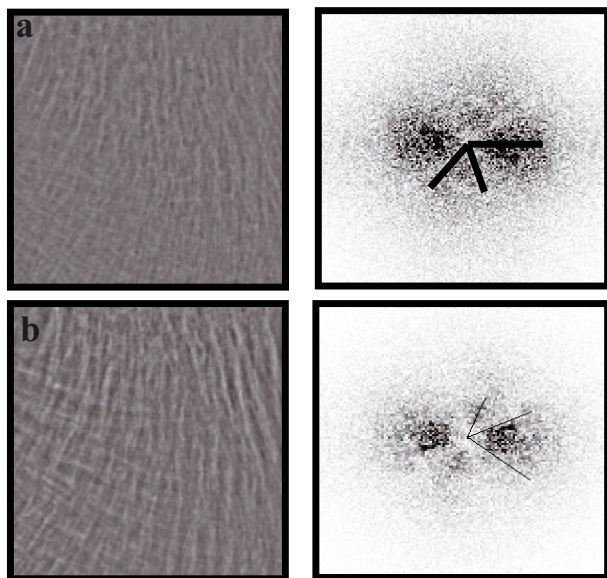
Nous avons développé deux paramètres à partir du spectre de Fourier de l'image de projection radiologique. Il s'agit des degrés d'anisotropie (DA) et d'orientation qui sont déterminés en mesurant la répartition angulaire des points et l'écart angulaire entre les dispersions, dans le spectre correspondant aux deux principaux réseaux de travées (Fig. 4) (Lepessailles *et al.*, 1996; Chappard *et al.*, 2005).

On peut observer sur les images des spectres une dispersion des pics de fréquence différente entre les deux images traduisant une plus grande anisotropie de l'image b (dispersion des pics moins grande sur le spectre b par rapport au spectre de l'image a).

D'autres méthodes ont été développées telles que la méthode du MIL (Whitehouse *et al.*, 1974), la méthode du « volume d'orientation » (Odgaard *et al.*, 1990).

## 3.2 Imagerie de la microarchitecture osseuse trabéculaire

Les méthodes d'exploration du tissu osseux doivent être adaptées aux caractéristiques de sa structure.



**Fig. 4.** Des régions d'intérêt de calcaneum (a et b) et leurs spectres de Fourier.

L'analyse des échantillons *in vitro* peut se faire par histomorphométrie, par micro-tomodensitométrie (Synchrotron ou rayons X conventionnels) ou par IRM. *In vivo*, la microarchitecture osseuse peut être évaluée avec des radiographies à haute résolution, la tomodensitométrie qualitative appliquée aux sites périphériques (*peripheral quantitative computed tomography* : pQCT) et l'IRM à haute résolution.

### 3.2.1 Évaluation du tissu osseux *in vivo*

#### 3.2.1.1 pQCT

Le pQCT apparaît particulièrement bien adapté à l'investigation du tissu osseux du fait de l'existence de différences importantes de coefficient d'atténuation entre l'os et les tissus avoisinants. *In vivo*, le microscanner est cependant limité par les problèmes de dosimétrie et de flou d'image lié à la fonction de dispersion des méthodes fondées sur la tomographie aux rayons X. Cependant, cette résolution n'est généralement pas suffisante pour définir parfaitement les éléments trabéculaires.

Le concept de biopsies osseuses non invasives pourrait néanmoins s'avérer une méthode très utile pour l'amélioration de la prédiction individuelle du risque fracturaire (Muller, 2002). Dans l'idéal, cet appareil devrait permettre l'accès à une résolution de la microstructure d'environ 50  $\mu\text{m}$ , et permettrait de mesurer la microarchitecture osseuse trabéculaire à différents sites osseux. La technologie tomodensitométrique pour obtenir de telles résolutions est néanmoins limitée par les doses de rayons X requises.

#### 3.2.1.2 Les méthodes ultrasonores

Il est possible de mesurer l'atténuation et la vitesse de propagation de l'onde ultrasonore dans le tissu étudié. De l'atténuation, le paramètre dérivé est la variation d'atténuation en fonction de la fréquence d'émission appelée BUA (*Broadband Ultrasound Attenuation*). Ce paramètre est très lié à la densité minérale osseuse. La vitesse de propagation, qui s'exprime par un paramètre appelé SOS (*Speed of Sound*), dépend surtout de l'élasticité de la structure osseuse. Dans l'ostéoporose, le BUA et la vitesse de propagation diminuent (Genant *et al.*, 1996). C'est une méthode non ionisante, facile à mettre en œuvre avec un appareillage peu coûteux mais dont les inconvénients sont une faible reproductibilité et que seules les extrémités (calcaneum, doigt, radius) peuvent être étudiées.

#### 3.2.1.3 L'IRM

Outre l'utilisation du temps de relaxation de la résonance magnétique de la moelle osseuse pour apprécier la densité trabéculaire osseuse, l'IRM, dans les cas où l'épaisseur de coupe est la plus élevée, permet des analyses de texture (Link *et al.*, 1998). Le réseau trabéculaire apparaît alors par l'effet de projection sous la forme d'une texture de niveaux de gris. Après binarisation, des images des paramètres histomorphométriques standard tels la fraction de surface osseuse, le MIL ou d'autres analyses de texture peuvent être appliqués (Link *et al.*, 1998).

#### 3.2.1.4 Imagerie par rayons X

La projection radiographique de l'os trabéculaire donne une image texturée en niveaux de gris. Des analyses structurales et des analyses statistiques fractales ou non peuvent être appliquées. Les radiographies, à haute résolution, peuvent atteindre des résolutions très importantes sur des sites périphériques tels que le calcaneum (Lespessailles *et al.*, 2007). L'analyse de texture radiologique est une méthode reproductible et facilement utilisable pour de larges populations (Lespessailles *et al.*, 2008). Elle reflète les caractéristiques 3D de la structure osseuse (Pothuaud *et al.*, 2000). Elle présente une bonne capacité discriminante entre témoins et patients ostéoporotiques avec fracture (Lespessailles *et al.*, 2008), et varie de façon indépendante mais complémentaire de la DMO en terme de prédiction de fractures.

### 3.2.2 Évaluation du tissu osseux *in vitro*

#### 3.2.2.1 L'histomorphométrie

Cette technique permet d'évaluer la microarchitecture osseuse à l'échelle microscopique avec des résolutions

de l'ordre du micron (Recker *et al.*, 1983). Outre la nécessité d'un prélèvement biopsique, la technique est parfois sujette à des erreurs et des incertitudes, du fait du caractère très anisotrope et tridimensionnel de l'os trabéculaire (Whitehouse *et al.*, 1974). Cette problématique a rapidement été prise en compte et a conduit au développement d'analyses de coupes sériées multiples d'une épaisseur de  $7\ \mu\text{m}$ , à partir desquelles des images en 3D peuvent être reconstruites (Odgaard *et al.*, 1990). En utilisant cette méthode, des mesures quantitatives de la connectivité 3D et d'autres propriétés structurales sont désormais possibles. Cependant, cette méthode nécessite une préparation délicate de l'échantillon durant laquelle celui-ci est détruit, ne pouvant plus être utilisable pour d'autres mesures secondaires en particulier des tests biomécaniques.

### 3.2.2.2 Micro-scanner à rayonnement synchrotron et micro-tomodensitométrie périphérique

L'évaluation de la microarchitecture trabéculaire osseuse par microscanner à rayonnement synchrotron est, à l'heure actuelle, la référence de l'imagerie 3D pour l'évaluation des paramètres morphologiques (Peyrin *et al.*, 2001). Cependant, son accès est restreint, et nécessite une infrastructure lourde. Ainsi, il n'est que très rarement utilisé dans le cadre d'applications osseuses.

Le  $\mu\text{TDM}$  est une approche alternative à l'imagerie et à la quantification de l'os trabéculaire en 3D (Kapadia *et al.*, 1998). La résolution optimale varie de  $7$  à  $20\ \mu\text{m}$  selon les appareils. Les tomographes utilisés ont un rayonnement polychromatique, la source est divergente en éventail ou conique ce qui est susceptible d'engendrer des distorsions géométriques. Cette méthode précise est cependant invasive et restreinte à l'analyse d'échantillons osseux de petite taille. Depuis quelques années, de nouveaux appareils se développent pour l'exploration *in vivo* du petit animal (Muller, 2002).

### 3.2.2.3 IRM haute résolution et micro-IRM

À l'heure actuelle, l'imagerie *in vivo* par IRM a une résolution spatiale dans le plan atteignant  $80$  à  $200\ \mu\text{m}$  (Link *et al.*, 1998). Ainsi, la meilleure résolution obtenue avec des appareils de routine clinique à  $1,5$  Tesla est de  $195\ \mu\text{m} \times 195\ \mu\text{m} \times 1000\ \mu\text{m}$  *in vivo* au calcanéum (Wehrli *et al.*, 2002) et de  $156\ \mu\text{m} \times 156\ \mu\text{m} \times 500\ \mu\text{m}$  au radius (Newitt *et al.*, 2002).

Par analogie au terme de biopsie osseuse, Wehrli *et al.* ont mis au point une procédure appelée Biopsie Osseuse Virtuelle (BOV) qui, contrairement à son analogue physique, est totalement non invasive (Wehrli *et al.*, 1998). Les BOV par IRM, du fait des contraintes du rapport signal sur bruit confinent la

technique aux sites périphériques comme le radius distal, le tibia distal et le calcanéum, qui servent de sites osseux intermédiaires pour l'évaluation des modifications structurales attendues aux sites fracturaires usuels (vertèbres et hanche).

Avec l'arrivée de nouveaux appareils d'IRM à plus haut champ magnétique ( $\geq 3$  Teslas) et de nouvelles séquences d'acquisition rapide d'images parallèles, l'IRM haute résolution est vouée à encore évoluer (Wehrli *et al.*, 2002). Cependant, l'accessibilité des appareils, la nécessité de disposer d'antennes spécifiques seraient susceptibles de limiter le développement de cette technique.

La micro-IRM (*in vitro*) a aussi été développée pour évaluer la microarchitecture osseuse (Chung *et al.*, 1995). Des résolutions isotropes inférieures à  $100\ \mu\text{m}$  ont été obtenues (Wehrli *et al.*, 2002). Cependant, du fait des volumes osseux analysables proches du  $\text{cm}^3$ , la  $\mu\text{IRM}$  apparaît, elle aussi pour le moment, limitée à l'évaluation d'éprouvettes osseuses *in vitro*. Néanmoins, du fait de son caractère non ionisant et non invasif, la  $\mu\text{IRM}$  pourrait connaître un large développement dans le cadre d'applications *in vivo*; là où les effets ionisants pourraient limiter l'usage des technologies à rayons X. L'application au petit animal *in vivo* est également envisagée.

## 3.3 Évaluation de la microarchitecture de l'os cortical

Malgré le fait que l'os cortical représente en terme de masse osseuse  $80\%$  du squelette,  $50\%$  des vertèbres,  $70\%$  du col du fémur, les études de microarchitecture osseuse se sont surtout intéressées à l'analyse de l'os trabéculaire. L'analyse de l'os cortical se faisait surtout aux diaphyses par des méthodes bidimensionnelles telles que l'histomorphométrie (Wachter *et al.*, 2001), la tomodensitométrie (Bousson *et al.*, 2000), ou la microradiographie (Stein *et al.*, 1999). Des analyses par micro-TDM avec des résolutions inférieures à  $30\ \mu\text{m}$  évaluant la porosité corticale ont également été développées (Cooper *et al.*, 2003). Récemment, une caractérisation de la porosité intra-corticale au col du fémur par microscanner à rayonnement synchrotron (résolution  $10,13\ \mu\text{m}$ ) a été obtenue (Bousson *et al.*, 2004).

## Références

- Benhamou C.L., Lespessailles E. & Jacquet G., Architecture osseuse trabéculaire : caractérisation par une méthode d'analyse fractale. *Rev Rhum*, 1994a, 61, 297-300.

- Benhamou C.L., Lespessailles E., Jacquet G., Harba R., Jennane R. & Loussot, Fractal organization of trabecular bone images on calcaneus radiographs. *J Bone Miner Res*, 1994b, 9, 1909–1918.
- Black D.M., Steinbach M., Palermo L., Dargent-Molina P., Lindsay R. & Hoseney M.S., An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2001, 12, 519–528.
- Bousson V., Bergot C., Meunier A., Barbot F., Parlier-Cuan C. & Laval-Jeantet A.M., CT of the Middiaphyseal femur: cortical bone mineral density and relation to porosity. *Radiology*, 2000, 217, 179–187.
- Chappard C., Imbault B.B., Lemineur G., Giraudeau B., Basillais A. & Harba R., Anisotropy changes in postmenopausal osteoporosis: characterization by a new index applied to trabecular bone radiographic images. *Osteop Int*, 2005, 16, 1193–1202.
- Chappard D., Legrand E., Haettich B., Chales G., Auvinet B. & Eschard J.P., Fractal dimension of trabecular bone: comparison of three histomorphometric computed techniques for measuring the architectural two-dimensional complexity. *J Pathol*, 2001, 195, 515–521.
- Chung H.W., Wehrly F.W. & Wehrly S.L., Three dimensional nuclear magnetic resonance microimaging of trabecular bone. *J Bone Miner Res*, 1995, 10, 1452–1461.
- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis, *Am J Med*, 1993, 94, 646–650.
- Cooper D.M.L., Turinsky A.L., Jensen C.W. & Hallgrímsson B., Quantitative 3D analysis of the canal network in cortical bone by micro-computed tomography. *Anat Rec*, 2003, 274, 169–179.
- Cortet B. & Marchandise X., Bone microarchitecture and mechanical resistance. *J Bone Spine*, 2000, 168, 297–305.
- Cortet B., Colin D., Dubois P., Delcambre B. & Marchandise X., Les différentes méthodes d'analyse quantitative de la structure osseuse trabéculaire. *Rev Rhum*, 1995, 62, 841–855.
- Cortet B., Dubois P., Boutry N., Palos G., Cotton A. & Marchandise X., Computed tomography image analysis of the calcaneus in male osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2002, 13, 33–41.
- Cross S.S., Rogers S., Silcocks P.B. & Cotton D.W.K., Trabecular bone does not have a fractal structure on light microscopic examination. *J Pathol*, 1993, 170, 311–313.
- Cummings S.R., Bates D. & Black D.M., Clinical use of bone densitometry. Scientific review, *JAMA*, 2002, 288, 1889–900.
- Durand E.P. & Ruegsegger P., Cancellous bone structure: analysis of high-resolution CT images with the run-length method. *J Comput Assist Tomogr*, 1991, 115, 133–139.
- Feldkamp L.A., Goldstein S.A., Parfitt A.M., Tesion G. & Kleerekoper M., The direct examination of three dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res*, 1989, 4, 3–11.
- Genant H.K., Engelke K., Fuerst T., Gluer C.C., Grampp S., Harris S.T., Jergas M., Lang T., Lu Y., Majumdar S., Mathur A. & Takada M., Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res*, 1996, 11, 707–730.
- Hahn M., Vogel M., Pompesius-Kempa M. & Delling G., Trabecular bone pattern factor: a new parameter for simple quantification of bone microarchitecture. *Bone*, 1992, 13, 327–330.
- Hildebrand T. & Ruegsegger P., Quantification of bone microarchitecture with the structure model index. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 1997, 1, 15–23.
- Hochberg M., Greenspan S., Wasnich R., Miller P., Thomson D. & Ross P., Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non vertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 1586–1592.
- Kanis JA., Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet*, 2002, 359, 1929–1936.
- Legrand E., Chappard D., Basle M.F. & Audran M., Évaluation de la microarchitecture trabéculaire osseuse: perspectives pour l'évaluation du risque fracturaire. *Rev Rhum*, 1999, 66, 619–624.
- Lespessailles E., Chappard C., Bonnet N. & Benhamou CL. Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Joint Bone Spine*, 2006, 73, 254–261.
- Lespessailles E., Gadois C., Kousignian I., Neveu J.P., Fardellone P., Kolta S., Roux C., Do-Huu J.P., Benhamou C.L., Clinical interest of bone texture analysis in osteoporosis: a case control multicenter study. *Osteoporos Int*, 2008, 19, 1019–1028.
- Lespessailles E., Gadois C., Lemineur G., Do-Huu J.P., Benhamou L., Bone texture analysis on direct digital radiographic images: precision study and relationship with bone mineral density at the os calcis. *Calcif Tissue Int*, 2007, 80, 97–102.
- Link T.M., Majumdar S., Lin J.C., Newitt D., Augat P. & Vuyang X., A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *J Bone Miner Res*, 1998, 13, 122–132.
- Link T.M., Majumdar S., Augat P., Lin J.C., Newitt D. & Lu Y., In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res*, 1998, 13, 1175–1182.
- Mc Creade R.B. & Goldstein A.S., Biomechanics of fracture: is bone mineral density sufficient to assess risk. *J Bone Miner Res*, 2000, 15, 2305–2308.
- Muller R., The Zurich experience: one decade of three-dimensional high-resolution computed tomography. *Top Magn Reson Imag*, 2002, 13, 307–322.
- Newitt D.C., Majumdar S., Van Rietbergen B., Von Ingersleben G., Harris S.T. & Genant H.K., *In vivo* assessment of architecture and micro finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius. *Osteoporos Int*, 2002, 13, 6–17.
- NIH, Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*, 2001, 285, 785–795.



- Odgaard A., Jensen E.B. & Gundersen H.L.G., Estimation of structural anisotropy, based on volume orientation. A new concept. *J Microsc*, 1990, 157, 149–162.
- Parfitt A.M., Stereologic basis of bone histomorphometry theory of quantitative microscopy and reconstruction of the third dimension. *Bone histomorphometry: techniques and interpretation*. CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1983, 53–87.
- Peyrin F., Muller C., Carillon Y., Nuzzo S., Bonnassie A. & Briguet A., Synchrotron radiation micro-CT: a reference tool for the characterization of bone samples. *Adv Exp Med Biol*, 2001, 496, 129–142.
- Pothuaud L., Benhamou C.L., Porion P., Lespessailles E., Harba R. & Lewitz P., Fractal dimension of trabecular bone projection texture is related to three-dimensional microarchitecture. *J Bone Miner Res*, 2000b, 15, 691–699.
- Pothuaud L., Porion P., Lespessailles E., Benhamou C.L. & Levitz P., A new method for three-dimensional skeleton graph analysis of porous media: application to trabecular bone microarchitecture. *J Microsc*, 2000a, 199, 149–161.
- Kapadia R.D., Stroup G.B., Badger A.M., Koller B., Levin J.M. & Coatney R.W., Applications of micro-CT and MR microscopy to study preclinical models of osteoporosis and osteoarthritis. *Technol Health Care*, 1998, 6, 361–372.
- Rachidi M., Marchadier A., Gadois C., Lespessailles E., Chappard C., Benhamou C.L. Laws' masks descriptors applied to bone texture analysis: an innovative and discriminant tool in osteoporosis. *Skeletal Radiology*, 2008, 37, 541–548.
- Recker R.R., Bone histomorphometry: techniques and interpretation. CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1983.
- Schuit S.C., V.D. Klift M. & Weel A.E., Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*, 2004, 34, 195–202.
- Stein M.S., Feik S.A., Thomas C.D.L., Clement J.G. & Wark J.D., An automated analysis of intracortical porosity in human femoral bone across age. *J Bone Miner Res*, 1999, 14, 624–632.
- Wachter N.J., Augat P., Krischak G.D., Mentzel M., Kinzl L. & Claes L., Prediction of cortical bone porosity in vitro by microcomputed tomography, *Calcif Tissue Int*, 2001, 68, 38–42.
- Wainwright S.A., Marshall L.M. & Ensrud K.E., Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, 2787–2793.
- Watts N.B., Cooper C., Lindsay R., Eastell R., Manhart M. & Barton I.P., Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate. *J Clin Densitom*, 2004, 7, 256–261.
- Wehrli F.W., Saha P.K., Gomberg B.R., Song H.K., Snyder P.J. & Benito M., Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Top Magn Reson Imag*, 2002, 13, 335–356.
- Wehrli F.W., Hwang S.N. & Ma J., Cancellous bone volume and structure in the forearm: non invasive assessment with MR microimaging and image processing. *Radiology*, 1998, 206, 347–357 (Erratum in. *Radiology*, 1998, 207, 833).
- Whitehouse W.J., The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. *J Microsc*, 1974, 1, 153–158.