

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

IBRAHIM NASSER Nada

Née le 22/10/1987 à TOURS

Présentée et soutenue publiquement le 12/05/2015

Sources de variation et reproductibilité du *High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography* dans la mesure des érosions de la Polyarthrite Rhumatoïde

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE
Membres du jury : Monsieur le Professeur Hubert MAROTTE
Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN
Monsieur le Docteur Eric LESPESSAILLES
Madame le Docteur Carine SALLIOT

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie* Professeur Mathias BUCHLER,
Relations internationales Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec
l'Université* Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue* Professeur
Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET Professeur
Catherine BARTHELEMY Professeur Jean-
Claude BESNARD Professeur Patrick
CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH Professeur
Etienne LEMARIE Professeur Chantal
MAURAGE Professeur Léandre
POURCELOT Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - Ch. BERGER – J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph.
BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER –
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M.
MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - J.P. MUH -
J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE
– J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----|-------------------------------------|--|
| MM. | ALISON Daniel..... | Radiologie et Imagerie médicale |
| | ANDRES Christian..... | Biochimie et Biologie moléculaire |
| | ANGOULVANT Denis..... | Cardiologie |
| | ARBEILLE Philippe..... | Biophysique et Médecine nucléaire |
| | AUPART Michel..... | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| | BABUTY Dominique..... | Cardiologie |
| | BALLON Nicolas..... | Psychiatrie ; Addictologie |
| Mme | BARILLOT Isabelle..... | Cancérologie ; Radiothérapie |
| MM. | BERNARD Louis..... | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| | BEUTTER Patrice..... | Oto-Rhino-Laryngologie |
| | BINET Christian..... | Hématologie ; Transfusion |
| | BODY Gilles..... | Gynécologie et Obstétrique |
| | BONNARD Christian..... | Chirurgie infantile |
| | BONNET Pierre..... | Physiologie |
| Mme | BONNET-BRILHAULT Frédérique..... | Physiologie |
| MM. | BOUGNOUX Philippe..... | Cancérologie ; Radiothérapie |
| | BRILHAULT Jean..... | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| | BRUNEREAU Laurent..... | Radiologie et Imagerie médicale |
| | BRUYERE Franck..... | Urologie |
| | BUCHLER Matthias..... | Néphrologie |
| | CALAIS Gilles..... | Cancérologie ; Radiothérapie |
| | CAMUS Vincent..... | Psychiatrie d'adultes |
| | CHANDENIER Jacques..... | Parasitologie et Mycologie |
| | CHANTEPIE Alain..... | Pédiatrie |
| | COLOMBAT Philippe..... | Hématologie ; Transfusion |
| | CONSTANS Thierry..... | Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement |
| | CORCIA Philippe..... | Neurologie |
| | COSNAY Pierre..... | Cardiologie |
| | COTTIER Jean-Philippe..... | Radiologie et Imagerie médicale |
| | COUET Charles..... | Nutrition |
| | DANQUECHIN DORVAL Etienne..... | Gastroentérologie ; Hépatologie |
| | DE LA LANDE DE CALAN Loïc..... | Chirurgie digestive |
| | DE TOFFOL Bertrand..... | Neurologie |
| | DEQUIN Pierre-François..... | Thérapeutique ; médecine d'urgence |
| | DESTRIEUX Christophe..... | Anatomie |
| | DIOT Patrice..... | Pneumologie |
| | DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague..... | Anatomie & Cytologie pathologiques |
| | DUMONT Pascal..... | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| | EL HAGE Wissam..... | Psychiatrie adultes |
| | FAUCHIER Laurent..... | Cardiologie |
| | FAVARD Luc..... | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| | FOUQUET Bernard..... | Médecine physique et de Réadaptation |
| | FRANCOIS Patrick..... | Neurochirurgie |
| | FROMONT-HANKARD Gaëlle..... | Anatomie & Cytologie pathologiques |
| | FUSCIARDI Jacques..... | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence |
| | GAILLARD Philippe..... | Psychiatrie d'Adultes |
| | GYAN Emmanuel..... | Hématologie ; thérapie cellulaire |
| | GOGA Dominique..... | Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie |
| | GOUDEAU Alain..... | Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière |
| | GOUPILLE Philippe..... | Rhumatologie |
| | GRUEL Yves..... | Hématologie ; Transfusion |
| | GUERIF Fabrice..... | Biologie et Médecine du développement et de la reproduction |
| | GUILMOT Jean-Louis..... | Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire |
| | GUYETANT Serge..... | Anatomie et Cytologie pathologiques |
| | HAILLOT Olivier..... | Urologie |
| | HALIMI Jean-Michel..... | Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique) |
| | HANKARD Régis..... | Pédiatrie |
| | HERAULT Olivier..... | Hématologie ; transfusion |
| | HERBRETEAU Denis..... | Radiologie et Imagerie médicale |
| Mme | HOMMET Caroline..... | Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement |
| MM. | HUTEN Noël..... | Chirurgie générale |
| | LABARTHE François..... | Pédiatrie |
| | LAFFON Marc..... | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence |
| | LARDY Hubert..... | Chirurgie infantile |
| | LAURE Boris..... | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| | LEBRANCHU Yvon..... | Immunologie |
| | LECOMTE Thierry..... | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| | LESCANNE Emmanuel..... | Oto-Rhino-Laryngologie |

| | | |
|-----|-------------------------------|---|
| | LINASSIER Claude | Cancérologie ; Radiothérapie |
| | LORETTE Gérard | Dermato-Vénérologie |
| | MACHET Laurent..... | Dermato-Vénérologie |
| | MAILLOT François..... | Médecine Interne |
| | MARCHAND-ADAM Sylvain | Pneumologie |
| | MARRET Henri | Gynécologie et Obstétrique |
| | MARJANI Annabel | Dermatologie |
| | MEREGHETTI Laurent | Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière |
| | MORINIERE Sylvain | O.R.L. |
| | MULLEMAN Denis..... | Rhumatologie |
| | PAGES Jean-Christophe | Biochimie et biologie moléculaire |
| | PAINTAUD Gilles..... | Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique |
| | PATAT Frédéric | Biophysique et Médecine nucléaire |
| | PERROTIN Dominique | Réanimation médicale ; médecine d'urgence |
| | PERROTIN Franck | Gynécologie et Obstétrique |
| | PISELLA Pierre-Jean..... | Ophthalmologie |
| | QUENTIN Roland | Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière |
| | REMERAND Francis..... | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale |
| | ROBIER Alain | Oto-Rhino-Laryngologie |
| | ROINGEARD Philippe | Biologie cellulaire |
| | ROSSET Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| | ROYERE Dominique..... | Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction |
| | RUSCH Emmanuel..... | Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention |
| | SALAME Ephrem..... | Chirurgie digestive |
| | SALIBA Elie..... | Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction |
| Mme | SANTIAGO-RIBEIRO Maria | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| MM. | SIRINELLI Dominique..... | Radiologie et Imagerie médicale |
| | THOMAS-CASTELNAU Pierre | Pédiatrie |
| Mme | TOUTAIN Annick | Génétique |
| MM. | VAILLANT Loïc | Dermato-Vénérologie |
| | VELUT Stéphane | Anatomie |
| | WATIER Hervé | Immunologie. |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

| | | |
|-----|---------------------------------|-------------------|
| M. | LEBEAU Jean-Pierre | Médecine Générale |
| Mme | LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie | Médecine Générale |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | | |
|-----|----------------------|-------------------|
| MM. | MALLET Donatien..... | Soins palliatifs |
| | POTIER Alain..... | Médecine Générale |
| | ROBERT Jean | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|------|-----------------------------------|--|
| Mme | ANGOULVANT Théodora..... | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie |
| M. | BAKHOS David..... | Physiologie |
| Mme | BERNARD-BRUNET Anne | Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication |
| M. | BERTRAND Philippe | Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication |
| Mme | BLANCHARD Emmanuelle | Biologie cellulaire |
| | BLASCO Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. | BOISSINOT Éric | Physiologie |
| Mme | CAILLE Agnès | Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication |
| M. | DESOUBEAUX Guillaume..... | Parasitologie et mycologie |
| Mme | DUFOUR Diane | Biophysique et Médecine nucléaire |
| M. | EHRMANN Stephan | Réanimation médicale |
| Mme | FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie | Anatomie et Cytologie pathologiques |
| M. | GATAULT Philippe..... | Néphrologie |
| Mmes | GAUDY-GRAFFIN Catherine..... | Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière |
| | GOUILLEUX Valérie | Immunologie |
| | GUILLON-GRAMMATICO Leslie..... | Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication |
| MM. | HOARAU Cyrille..... | Immunologie |
| | HOURIOUX Christophe | Biologie cellulaire |
| Mmes | LARTIGUE Marie-Frédérique | Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière |
| | LE GUELLEC Chantal | Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique |
| | MACHET Marie-Christine | Anatomie et Cytologie pathologiques |
| MM. | PIVER Eric | Biochimie et biologie moléculaire |

| | | |
|-----|---------------------------------|--|
| | ROUMY Jérôme..... | Biophysique et médecine nucléaire in vitro |
| Mme | SAINT-MARTIN Pauline | Médecine légale et Droit de la santé |
| MM. | SAMIMI Mahtab | Dermatologie |
| | TERNANT David..... | Pharmacologie – toxicologie |
| Mme | VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie.. | Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière |
| M. | VOURC'H Patrick..... | Biochimie et Biologie moléculaire |

MAITRES DE CONFERENCES

| | | |
|-----|-----------------------|-----------------------------------|
| Mme | ESNARD Annick | Biologie cellulaire |
| M. | LEMOINE Maël | Philosophie |
| Mme | MONJAUZE Cécile | Sciences du langage - Orthophonie |
| M. | PATIENT Romuald | Biologie cellulaire |

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

| | | |
|------|-----------------------------|-------------------|
| Mmes | HUAS Caroline..... | Médecine Générale |
| | RENOUX-JACQUET Cécile | Médecine Générale |

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

| | | |
|------|-------------------------------|---|
| M. | BOUAKAZ Ayache | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930 |
| Mmes | BRUNEAU Nicole | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930 |
| | CHALON Sylvie..... | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930 |
| MM. | CHARBONNEAU Michel..... | Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292 |
| | COURTY Yves | Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100 |
| | GAUDRAY Patrick | Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292 |
| | GILLOT Philippe | Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282 |
| | GOUILLEUX Fabrice | Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292 |
| Mmes | GOMOT Marie | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930 |
| | GRANDIN Nathalie | Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292 |
| | HEUZE-VOURCH Nathalie..... | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100 |
| MM. | KORKMAZ Brice | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100 |
| | LAUMONNIER Frédéric..... | Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930 |
| | LE PAPE Alain | Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100 |
| Mme | MARTINEAU Joëlle | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930 |
| MM. | MAZURIER Frédéric..... | Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292 |
| | MEUNIER Jean-Christophe | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966 |
| | RAOUL William..... | Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292 |
| Mme | RIO Pascale..... | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069 |
| M. | SI TAHAR Mustapha..... | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100 |

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

| | | |
|-----|---|---|
| Mme | BIRMELE Béatrice | Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>) |
| M. | BOULAIN Thierry..... | Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>) |
| Mme | CRINIÈRE Lise | Praticien Hospitalier |
| | (<i>endocrinologie</i>) M. GAROT Denis | Praticien |
| | Hospitalier (<i>sémiologie</i>) Mmes MAGNAN Julie | |
| | | Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>) |
| | MERCIER Emmanuelle | Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>) |

Pour l'Ecole d'Orthophonie

| | | |
|-----|------------------------|-----------------------|
| Mme | DELORE Claire | Orthophoniste |
| MM. | GOUIN Jean-Marie | Praticien Hospitalier |
| | MONDON Karl | Praticien Hospitalier |
| Mme | PERRIER Danièle | Orthophoniste |

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA EmmanuellePraticien Hospitalier
M. MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Goupille, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la qualité de la formation que j'ai reçu dans votre service. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Mulleman, je te remercie Denis d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je te remercie pour l'enseignement que tu m'as donné pendant mon internat.

A Monsieur le Professeur Marotte, je vous remercie d'avoir accepté de vous déplacer pour faire partie de mon jury. Un grand merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre participation à ce projet. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Lespessailles, Éric, merci de m'avoir fait confiance pour ce travail qui fut un vrai défi ! Merci d'avoir partagé ton savoir et de m'avoir donné le goût de la recherche.

A Madame le Docteur Salliot, Carine, merci de me faire le privilège d'être dans mon jury. Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour tes conseils et ton soutien tout au long de mon internat, tu es un vrai modèle pour moi!

A Saloua et Isabelle, merci pour votre sourire, votre disponibilité, pour tout ce que vous m'avez enseigné, ce fut un réel plaisir de travailler avec vous!!

A Saliha, Anca et Stéphanie, merci de m'avoir pris sous votre aile dès mon externat et de m'avoir donné le goût de la rhumatologie!!

A Emilie, Piera, Julien, Mathilde, Virginie, pour le plaisir que j'ai eu à travailler avec vous, merci!

A Antoine Valery, merci pour ton aide très précieuse et ton efficacité! Les RMS SD/CV n'ont plus de secrets pour nous!

A mon cher mari Tarek, merci pour ton amour, ton soutien sans faille et ta présence!

A mes parents, mes frères Ahmed et Adam, j'ai tellement de chance de vous avoir ! Merci d'être là, de me montrer l'exemple, de me soutenir dans tout ce que j'entreprends! Sans vous, rien n'aurait été possible!

A ma chère Andréanne, merci d'être toujours là pour moi, malgré la distance! On en a parcouru du chemin depuis le primaire! Une vraie chance de t'avoir comme amie!

A Imen et Julia, mes co-externes d'enfer! Pour tout ce qu'on a partagé, les rires, les peines, le stress des ECN, les soirées potins!!Merci d'être là !

A Sarah, on aura vécu cet internat ensemble dans les DU, les examens, les préparations de mariage... Que du bonheur! Merci pour tes conseils, ta joie de vivre, ton sourire!

A Maité, Frédéric, Maëlle et Nicolas : pour tout ce qu'on a vécu ces semestres, les pauses gourmandes, les fous rires, les gaffes...merci d'avoir été là !

A Adeline, Lulu, Clara, Céline, Charlotte mes supères co-internes!!!

A Sabrina, Evelyne, Jérôme, Sylvie R. et Marion pour votre aide précieuse, les programmations, les dossiers à sortir, les galères informatiques... Qu'aurais-je fait sans vous !

Aux équipes soignantes et secrétaires des services de Rhumatologie de Tours et Orléans, merci pour votre accueil, votre sourire et la super ambiance des services.

Aux patients, sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Sources de variation et reproductibilité du *High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography* dans la mesure des érosions de la Polyarthrite Rhumatoïde

Introduction. Initialement développée pour l'étude des maladies osseuses telles l'ostéoporose, l'imagerie par scanner périphérique à haute résolution (HRpQCT) est en cours d'évaluation pour l'étude de la microstructure des articulations des mains dans la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique et l'arthrose digitale. L'objectif de notre étude est d'évaluer la reproductibilité avec repositionnement et les sources de variation de la mesure des érosions osseuses présentes sur les articulations métacarpo-phalangiennes(MCP) dans la PR à l'aide du HRpQCT.

Matériel et Méthodes. Nous avons réalisé une étude descriptive interventionnelle mono centrique. Ont été inclus les patients atteints de PR présentant au moins une érosion des 2^e, 3^e ou 4^e MCP sur les radiographies standards. Chaque patient a bénéficié de deux acquisitions avec repositionnement. Le critère de jugement principal était la mesure de la reproductibilité des diamètres, profondeurs et volumes des érosions après repositionnement, exprimée en RMS CV, RMS SD et indices de corrélations intraclasse (ICC). Les critères secondaires étaient la reproductibilité intra-observateur, la plus petite variation significative et la détermination des principales sources de variation de la mesure.

Résultats. 29 patients ont été inclus, permettant l'étude de 828 érosions, les plus fréquentes concernant les quadrants radiaux des 2^e et 3^e MCP. La reproductibilité après repositionnement, exprimée en RMS CV;RMS SD des diamètres, profondeurs et volumes des érosions étaient de 17,8% ;0,25mm, 20,2% ; 0,30mm et 21,8% ; 1,63mm³. Les ICC étaient de 0.95, 0.97 et 0.99 respectivement. En intra observateur, ils étaient de 16%, 16,4% et 18,7% avec des ICC à 0.92, 0.97 et 0.99 respectivement. Les plus petites variations significatives étaient de 0.327 mm, 0.216 mm et 0.333 mm³. 4% n'ont pas été retrouvées après repositionnement, de taille inférieure à 0,650 mm de diamètre. La reproductibilité s'améliore pour les érosions de plus de 1.9 mm de diamètre et de plus de 1.45 mm de profondeur, sans influence significative des paramètres de microarchitecture osseuse.

Discussion. Le HRpQCT est un outil fiable et reproductible en ce qui concerne la détection et l'étude des érosions. On observe tout de même des variations en terme de précision des mesures manuelles, liées à la variabilité intra-observateur. Il semble donc nécessaire de former les observateurs et de développer des techniques non manuelles pour la mesure quantitative des paramètres des érosions.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, érosions, HRpQCT, reproductibilité

Precision and sources of variability in the assessment of rheumatoid arthritis erosions by HRpQCT

Introduction. Initially developed for the study of bone diseases like osteoporosis, imaging by High Resolution peripheral Computed Tomography(HRpQCT) is being evaluated for assessment of hands bone structure in Rheumatoid Arthritis(RA), psoriatic arthritis and osteoarthritis. The aim of our study was to assess the precision and the sources of variability with repositioning of the manual measurement of erosions located on the metacarpophalangeal joints (MCP) with HRpQCT in RA.

Methods. We performed a monocentric interventional descriptive study, including RA patients with at least one erosion on the 2nd, 3th or 4th MCP on conventional radiographs. We acquired for each patient two scans with repositioning. The main outcome was to calculate intraoperator precision of the width, depth and volume of erosions after repositioning. Secondary outcomes were intraoperator precision, the least significant change and the sources of variability of the measurement.

Results. 29 patients were included, allowing the study of 828 erosions showing predilection for the radial sides of MCP 2 and 3. Precision after repositioning expressed in RMS CV/RMS SD of width, depth and volume was 17,8%/0,25mm, 20,2%/0,30mm and 21,8%/1,63mm. Intraclass correlation coefficients (ICC) were 0.95, 0.97 and 0.99 respectively. Intraoperator precisions were 16%, 16,4% et 18,7% with ICC 0.92, 0.97 and 0.985 respectively. Least significant change of width, depth and volume were 0.327mm, 0.216mm and 0.333 mm³. 4% of erosions were not found after repositioning, with diameter<0,650mm. Precision was better for erosions of width>1.9mm and depth>1.45mm, without significant correlation with bone microarchitecture.

Conclusion. HRpQCT is a sensitive method to detect and assess erosions. However, we showed weak precision in manual measurement due to intraoperator variability. We need to train the readers and to develop automated techniques to quantify bone erosions precisely.

Key words: rheumatoid arthritis, erosions, HRpQCT, precision

SOMMAIRE

1) INTRODUCTION

2) MATERIELS ET METHODES

2.1. Les patients

- a) Critères d'inclusion et exclusion
- b) Recrutement des patients
- c) Effectif et nombre de sujets nécessaires

2.2. LE HRpQCT : High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography

2.3. Déroulement de l'étude

2.4. Evaluation des données

- a) Définition d'une érosion
- b) Quantification de l'érosion

2.5. Critères de jugement

- a) Critère de jugement principal
- b) Critères secondaires

2.6. Analyse statistique

- a) reproductibilité en statistiques
- b) Calcul de la plus petite variation significative PPVS
- c) analyse des sources de variations

3) RESULTATS

3.1. Données patients

3.2. Reproductibilité avec repositionnement

- a) nombre d'érosions
- b) reproductibilité de la taille des érosions

3.3. Reproductibilité intra-observateur

3.4. Calcul de la plus petite variation significative

3.5. Sources de variation

- a) Entraînement du lecteur
- b) Variabilité liée aux patients
- c) Taille des érosions
- d) Localisation des érosions
- e) Données de microarchitecture osseuse

4) DISCUSSION

5) CONCLUSION

6) BIBLIOGRAPHIE

7) ANNEXES

Annexe 1 : autorisation du Comité de Protection des Personnes

Annexe 2 : autorisation de l'ANSM

Annexe 3 : formulaire d'information aux patients

LISTE DES ABREVIATIONS

ACPA/anti CCP: anticorps anti peptide citrulliné

ACR/EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BV/TV : Volume trabéculaire osseux

CHRO : Centre Hospitalier Régional d'Orléans

CNIL : Comité National de L'Informatique et des Libertés

CRP : *C-reactive protein*

CPP : comité de protection des personnes

CTh : épaisseur corticale moyenne

CV : coefficient de variation

DTot : densité osseuse volumique totale

Dtrab : densité trabéculaire

DCort : densité corticale

IPROS : Institut de Prévention et de Recherche sur l'Ostéoporose.

FR : facteur rhumatoïde

HA : hydroxyapatite

HRpQCT : *High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography*

MCP : métacarpo-phalangienne

MH : tête métacarpienne

PB : base phalangienne

OMERACT : *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*

PR : polyarthrite rhumatoïde

RAMRIS: *Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System*

RMS : *root mean square*

SD: *Standard deviation*

SPECTRA : *Study group for xtrEme Computed Tomography in Rheumatoid Arthritis*

TbN : nombre de travées

TbTh : épaisseur des travées

TbSp : Séparation des travées

VS : vitesse de sédimentation

1. INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR), maladie inflammatoire auto-immune chronique, touche 0.5 à 1% de la population **(1)**. Elle se définit par la présence de synovites et d'érosions osseuses, qui sont au cœur du processus physiopathologique de ce rhumatisme inflammatoire. Ces érosions sont un marqueur de la sévérité de la maladie et sont associées à une mortalité plus élevée **(2)**.

Une érosion osseuse est définie par une rupture corticale avec une destruction de la barrière naturelle entre l'espace extra osseux et la moelle osseuse. Elle se localise préférentiellement sur les « bare area », zone de jonction entre la capsule articulaire et l'os cortical, ou encore au niveau du cartilage minéralisé, des zones d'insertion des ligaments péri-articulaires et des tendons **(3)**. Dans la polyarthrite rhumatoïde, ces érosions se caractérisent par une rupture corticale consécutive à l'amincissement cortical et à la perte d'os trabéculaire sous-jacent dans le cadre du processus inflammatoire induit par la présence de cytokines et d'auto-anticorps, particulièrement les anti-peptides citrullinés (ACPA). Au sein du tissu synovial inflammatoire, la différenciation des monocytes/macrophages en ostéoclastes se fait sous l'effet conjugué de facteurs de croissance, comme le M-CSF, et de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL1, l'IL6 et en particulier le RANK ligand appartenant à la famille des TNF **(4)**. L'ostéoclaste adhère à la matrice osseuse via des intégrines. Il possède une pompe à protons, l'anhydrase carbonique 2, à l'origine de l'acidification du compartiment de résorption, permettant la déminéralisation de l'os. D'autre part, la matrice osseuse est dégradée par différentes protéases dont la cathepsine K, la métalloprotéinase 9 et la phosphatase acide tartrate-résistante TRAP. En parallèle, on constate une raréfaction d'ostéoblastes matures par l'augmentation de sécrétion d'inhibiteurs de la voie Wnt tel Dkk1, à l'origine d'un découplage du remodelage osseux aboutissant à la résorption de l'os péri-articulaire **(5)**.

Il a été démontré par des études radiographiques longitudinales que les érosions apparaissent très tôt dans l'évolution de la maladie **(6)**. Une fois présentes, elles régressent rarement et jamais spontanément **(7,8)**. Les principaux traitements ont prouvé leur efficacité sur la douleur et l'inflammation mais nous manquons d'outils pour évaluer l'arrêt de la progression radiographique et, éventuellement, la réparation osseuse. En effet, cette réparation, si elle est présente, se manifeste par des appositions d'os néo formé à la base de l'érosion, réduisant ainsi la profondeur de l'érosion **(7)**. Or, les imageries conventionnelles sont dans l'incapacité de mettre en évidence de petites différences, rendant difficile l'évaluation de la progression ou de la réparation structurale.

A ce jour, la radiographie est considérée comme le gold standard de l'évaluation des érosions osseuses du fait de sa facilité d'accès et de sa spécificité dans l'imagerie calcique par l'usage de rayons X. Il existe des scores validés, sensibles au changement, tels que les scores semi-quantitatifs de Sharp modifié par Van der Heijde et le score de SENS permettant son utilisation dans les études cliniques **(9,10)**. Cependant, elle manque de sensibilité pour la détection précoce des érosions dans les polyarthrites débutantes, d'une part parce que celles-ci ne sont visibles que si elles sont tangentielles aux rayons X, d'autre part du fait du positionnement et de la variabilité inter observateur **(9,11)**.

D'autres outils ont été évalués pour l'étude structurale des lésions de la PR, principalement l'IRM et l'échographie **(12)**. Plusieurs études ont démontré l'intérêt de l'IRM par sa reproductibilité et sa sensibilité au changement plus importante que celle de la radiographie **(12,13)**. Par ailleurs, des techniques de mesures de volume d'érosions ont été proposées, soit manuelle en contourant l'érosion coupe par coupe soit par segmentation semi-automatisée **(14,15)**. L'OMERACT-Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-a définit un score semi-quantitatif, le RAMRIS, pour

quantifier le volume des érosions. Cependant, l'imagerie par résonance magnétique est difficile d'accès, coûteuse et moins sensible que la tomographie pour la détection d'érosions **(13)**. En effet, elle reste plutôt spécifique de l'inflammation synoviale et de petites érosions peuvent être masquées par la présence d'un œdème cortical focalisé ou par artefact de volumes partiels **(12,15)**.

L'échographie, quant à elle, s'est avérée plus sensible que la radiographie pour la détection d'érosions osseuses. Elle est facilement accessible, non irradiante et peu coûteuse. Mais elle manque de spécificité, notamment pour les petites érosions inférieures à 1,5 mm et on note 28% de faux positifs en comparaison avec le HRpQCT **(16)**. D'autre part, cette technique ne permet pas l'étude de toutes les surfaces articulaires **(17)**.

Un scanner périphérique de haute résolution HRpQCT a été évalué pour l'étude in vivo de l'architecture trabéculaire et l'appréciation de la densité minérale osseuse volumique au radius et au tibia **(18)**. Plus récemment, ce type d'appareil a été évalué pour apprécier la perte osseuse chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et sa reproductibilité en terme de microarchitecture osseuse sur les métacarpo-phalangiennes (MCP) et l'extrémité distale du radius **(19)**. Ses principales caractéristiques sont sa sensibilité en tant qu'imagerie calcique, l'étude en 2 et 3D de la trame osseuse permettant de détecter même de très petites lésions corticales inférieures à 500 µm **(20)**. 58% des patients ayant des érosions au micro-scanner avaient des radiographies normales, rien que sur les coupes en 2D **(20)**. On retrouve ces notions dans d'autres études, avec jusqu'à 24 fois plus d'érosions détectées que la radiographie **(21)**. Comparé à l'IRM, il semble être plus sensible pour détecter les petites érosions de moins de 10 mm³ **(22)**. Dans le cadre de l'efficacité thérapeutique, les scores semi-quantitatifs n'ont pas permis de montrer une réparation osseuse significative **(8)**. D'autres études ont cherché à mesurer précisément la profondeur, le diamètre et le volume, manuellement et de manière semi-automatisée **(7,23,24)**. Mais il est nécessaire de différencier les variations liées à l'imprécision de la mesure et celles réelles sous traitement. Parmi elles, le positionnement de la main des patients est une cause classique de variations de la reproductibilité de la mesure. A notre connaissance, nous présentons pour la première fois une analyse de la reproductibilité de la mesure des érosions avec repositionnement et les sources de variation de cette mesure par le HRpQCT.

2. MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude interventionnelle mono-centrique de reproductibilité d'une technique diagnostique, évaluant les paramètres de mesure d'érosions osseuses chez des patients atteints de PR.

2.1 Les patients

a) critères d'inclusion et exclusion

Nous avons inclus des patients suivis dans le service de rhumatologie du centre hospitalier régional d'Orléans. Ils étaient tous atteints de polyarthrite rhumatoïde définie selon les critères de l'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism ACR/EULAR 2010 et devaient présenter au moins une érosion des articulations métacarpo-phalangiennes 2, 3 et/ou 4 sur les radiographies standards. Ont été exclus les patients âgés de moins de 18 ans, les femmes

enceintes, les incapables majeurs. Pour chaque patient, nous avons recueilli la durée d'évolution de la polyarthrite, le DAS 28, la présence ou non du facteur rhumatoïde et d'anti CCP et le traitement reçu au moment de l'examen.

L'étude sera réalisée conformément au code de Nuremberg, à la déclaration d'Helsinki, à la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la recherche biomédicale (transposition en droit français de la directive européenne 2001/20/CE), et aux directives de Bonne Pratique Clinique. L'accord du comité de protection des personnes (CPP) a été obtenu en février 2013 et celui de l'ANSM en juin 2013 (**annexe 1 et 2**). Les patients ont reçu une information écrite pour un consentement libre et éclairé (**annexe 3**).

b) Recrutement des patients

Le recrutement s'est fait consécutivement, dans l'ordre d'arrivée des patients dans les services d'hospitalisation complète, de jour et consultation. Ont été retenus les patients dont nous avons les radiographies et qui présentaient au moins une érosion sur les 2^e, 3^e, 4^e et 5^e MCP. Nous avons privilégié l'étude de ces articulations pour plusieurs raisons : elles sont accessibles au HRpQCT et sont représentatives de l'ensemble des érosions des patients atteints de PR (**9**). D'autre part, il a été démontré par Buckland-Wright que l'atteinte préférentielle des érosions concernait les « bare areas » des 2^e, 3^e têtes métacarpiennes et les études de Tan et McGonagle ont montré sur l'imagerie et l'histologie l'implication des zones d'attachement des ligaments interosseux, principalement la face radiale de la MCP 2 et la face ulnaire de la MCP 5 (**3,25,26**). La localisation sur la 5^e MCP semble plus spécifique de la polyarthrite rhumatoïde (**17,20**). Or, elle a peu été étudiée dans les études impliquant le HRpQCT. Il est donc nécessaire de pouvoir analyser au mieux l'ensemble des érosions pouvant être présentes chez les patients atteints de ce rhumatisme inflammatoire.

c) Effectif et nombre de sujets nécessaires

Il n'existe pas de consensus concernant le nombre de sujets nécessaires dans le type d'étude que nous avons mené. Pour ce choix, nous nous sommes basés sur l'étude de Gluer et al. qui recommande trois mesures répétées par personne chez au moins 14 patients ou deux mesures chez au moins 27 patients pour déterminer au mieux la reproductibilité des techniques de densitométrie (**27**). Dans l'hypothèse de la présence d'une érosion par patient, nous avons fixé ce nombre à 28 patients. Nous avons préféré un effectif plus important pour limiter l'exposition à une troisième irradiation, même très faible, chez nos patients.

2.2 LE HRpQCT : High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography

Il s'agit d'un scanner périphérique de haute résolution permettant une analyse structurale en 2 et 3 dimensions. Celui dont dispose l'IPROS est de la marque SCANCO Medical® (AG, Bassersdorf, Suisse). Il utilise un détecteur en deux dimensions associés à un tube de rayons X de 0,08mm. Il permet l'acquisition spontanée de 110 coupes parallèles avec une résolution isotropique de 82 µm voxels, d'où une représentation 3D d'approximativement 9 mm dans la direction axiale.

Pendant l'examen, la main du patient est immobilisée dans une gouttière en fibre de carbone thermoformée. Une scout-view antéro-postérieure est utilisée pour définir la région mesurée. Pour

des raisons techniques, il n'était pas possible d'avoir les 4 articulations dans le même champ d'acquisition en une seule fois. Nous avons donc choisi d'étudier les 2^e, 3^e têtes métacarpiennes, localisations préférentielles des érosions, et les 4^e, 5^e métacarpo-phalangiennes qui étaient accessibles dans la même scout-view **(25)**. 248 coupes ont ainsi été acquises pour les 2^e et 3^e têtes métacarpiennes, 168 pour les 4^e, 5^e têtes métacarpiennes et 80 sur les 4^e, 5^e bases phalangiennes. Chaque acquisition dure environ 8 minutes.

Les données de microarchitecture osseuse et la densité volumique ont été recueillies pour les 2^e, 3^e, 4^e MCP. Les données d'atténuation sont converties en équivalents d'hydroxyapatite. Le volume d'intérêt est séparé automatiquement en une région corticale et une région trabéculaire. L'épaisseur corticale moyenne (CTh) est définie par le volume cortical moyen divisé par la surface corticale externe. Le volume trabéculaire osseux (BV/TV) est dérivé de la densité trabéculaire, en supposant que l'os totalement minéralisé a une densité de 1,2 g HA/cm³. Le nombre de travées (TbN) est défini par l'inverse de l'axe moyen des axes médians. L'épaisseur des travées (TbTh, μm) et leur séparation (TbSp, μm) sont dérivées du BV/TV et du TbN selon les méthodes d'histomorphométrie. Le HRpQCT est une méthode peu irradiante -2 à 3 μSv par mesure pour une durée de mesure d'environ 8 minutes- inférieure à la moitié de l'irradiation naturelle quotidienne (7 μSv) et très nettement inférieure à l'irradiation d'une radiographie pulmonaire (sachant que pour une radiographie pulmonaire, la dose irradiée est de 80 μSv et pour une radiographie du bassin de 1200 μSv). A noter que l'irradiation naturelle annuelle que nous recevons en France est de 2000 μSv et qu'il n'y a aucune preuve d'effet sur la santé humaine au-dessous de 100000 μSv (28).

2.3 Déroulement de l'étude

Chacun des patients inclus a réalisé le même jour à l'IPROS deux mesures consécutives avec repositionnement de la main entre les deux acquisitions. La main analysée était choisie au moment de l'inclusion et correspondait à celle qui présentait le plus d'érosions sur les radiographies standards. Les données de densité volumique ont aussi été relevées : densité osseuse volumique totale (Dtot), l'épaisseur corticale (CTh, μm), le volume trabéculaire osseux (BV/TV, %), l'épaisseur (TbTh, μm), le nombre (TbN, μm^{-1}), la séparation (TbSp, μm). Chaque acquisition a été lue dans l'ordre de réalisation, à l'insu des radiographies initiales, avec mesure du volume de chaque érosion, des diamètres et profondeurs sur les coupes axiales et perpendiculaires, avec précision du nombre et des localisations des érosions.

Les patients seront recontactés ou revus un an après au cours de leur consultation de suivi habituel. Il sera alors proposé à ceux n'ayant pas eu de modification de traitement de fond une nouvelle mesure, unique, avec le HRpQCT à l'IPROS, afin de déterminer la sensibilité au changement, qui fera l'objet d'une autre étude.

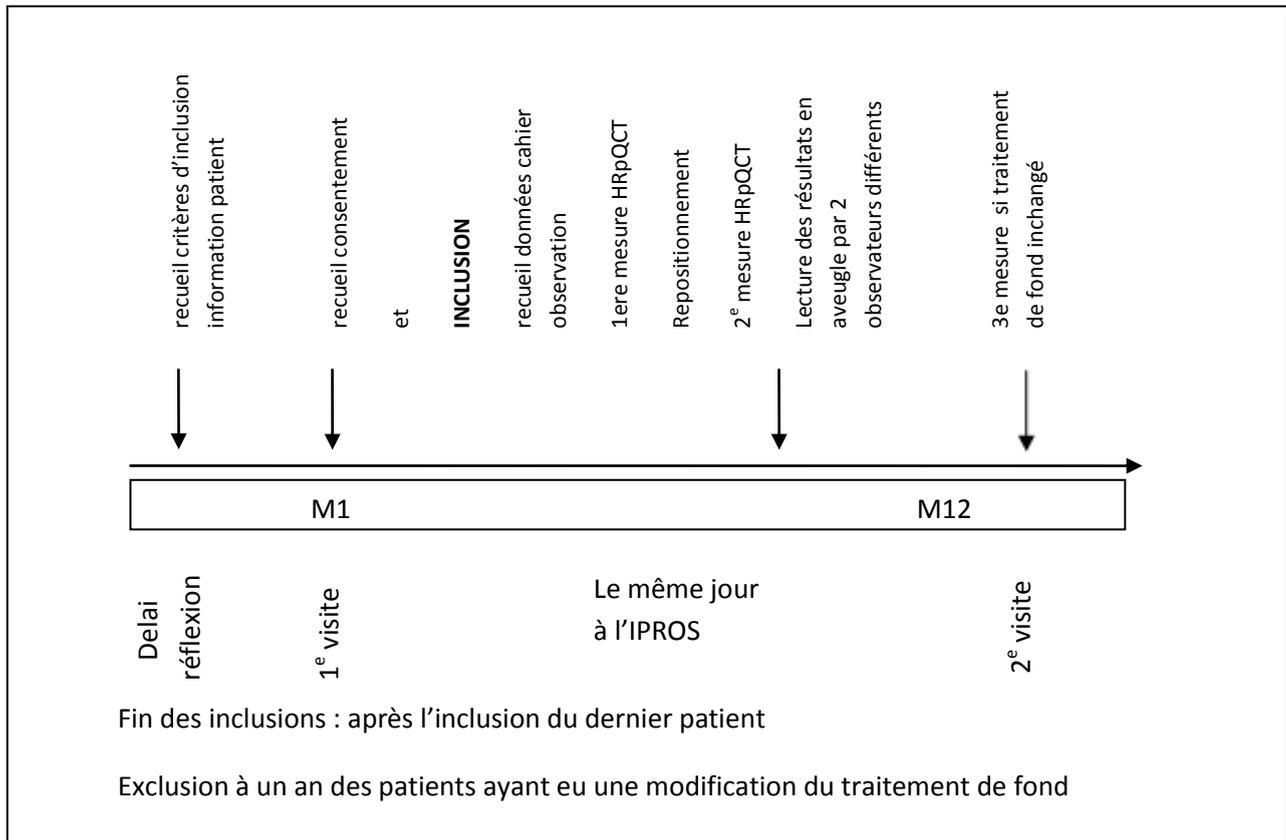


Figure 1: protocole de l'étude

2.4 Evaluation des données

a) Définition d'une érosion

Une érosion se définit par une rupture corticale présente sur au moins une coupe et en deux plans perpendiculaires. Elle se différencie des géodes qui correspondent à une disparition de la trame osseuse sans rupture corticale **(5)**.

Mais toute rupture corticale n'est pas forcément une érosion **(12)**. En effet, les micro-vaisseaux, qui permettent la communication de l'os sous chondral avec l'espace péri-articulaire, sont visibles par une rupture corticale de petit diamètre à bords bien limités et parallèles. L'érosion de la polyarthrite rhumatoïde est caractéristique par sa forme en omega, à bords irréguliers **(29)**. Nous avons utilisé la définition IRM d'une érosion comme établie par l'OMERACT RAMRIS Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System (RAMRIS) qui la définit comme une lésion osseuse marginale à bords nets, localisée en juxta articulaire et visible en 2 plans avec une rupture corticale sur au moins un plan **(30)**.

b) Quantification de l'érosion

Les évaluations de chaque patient ont été converties au format DICOM puis analysées à l'aide d'un logiciel d'imagerie médical, Osirix viewer version 6.0, comme décrit dans la littérature **(20)**.

Chaque articulation a été divisée en quatre compartiments : radial, ulnaire, palmaire et dorsal pour lesquels nous avons noté la présence et le nombre d'érosions (**figure 2**).

Pour chaque érosion, nous avons mesuré le diamètre et la profondeur sur le plan axial et sur le plan perpendiculaire. Ainsi, les érosions des compartiments radial et ulnaire ont été mesurées sur le plan frontal et celles des compartiments palmaire et dorsal, sur le plan sagittal. Pour les deux plans, il fallait repérer la rupture corticale la plus large sur les plans de coupe successifs, la fermer par une ligne pour obtenir le diamètre et tracer une ligne perpendiculaire jusqu'au contact avec l'os trabéculaire pour avoir la profondeur (**figure 3**).

Le volume a été mesuré manuellement sur le plan axial, en contournant coupe par coupe l'érosion, comme décrit par Moller Dohn, qui avait ainsi obtenu en scanographie un indice de corrélation intra-classe intra-observateur de 0.99 (**8**). Cette technique manuelle a été décrite par Bird pour le volume des érosions à l'IRM, et a été considérée comme le gold standard pour la quantification des volumes par la suite (**14,15**). Pour l'instant, il n'y a pas de consensus concernant la quantification des volumes au micro-scanner. Une autre technique de mesure manuelle a été proposée, reposant sur la réalisation d'ellipses sur les 2 plans perpendiculaires mais qui sous estiment les volumes d'érosions puisqu'ils ne tiennent pas compte de l'asymétrie des érosions (**23**). Enfin, plus récemment, Töpfer et al ont décrit une segmentation automatisée qui nécessite plus de validation (**23**).

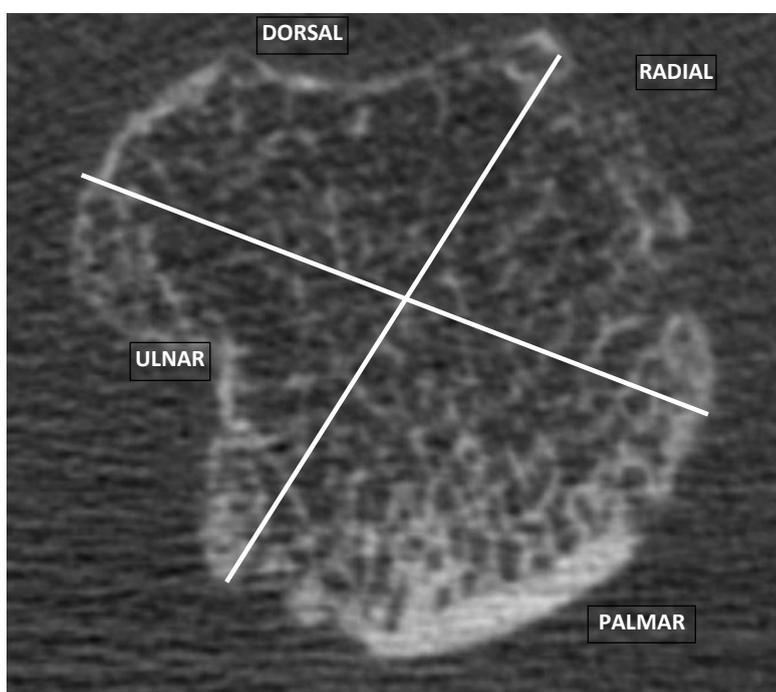


Figure 2. Compartiments d'une 2^e tête métacarpienne.

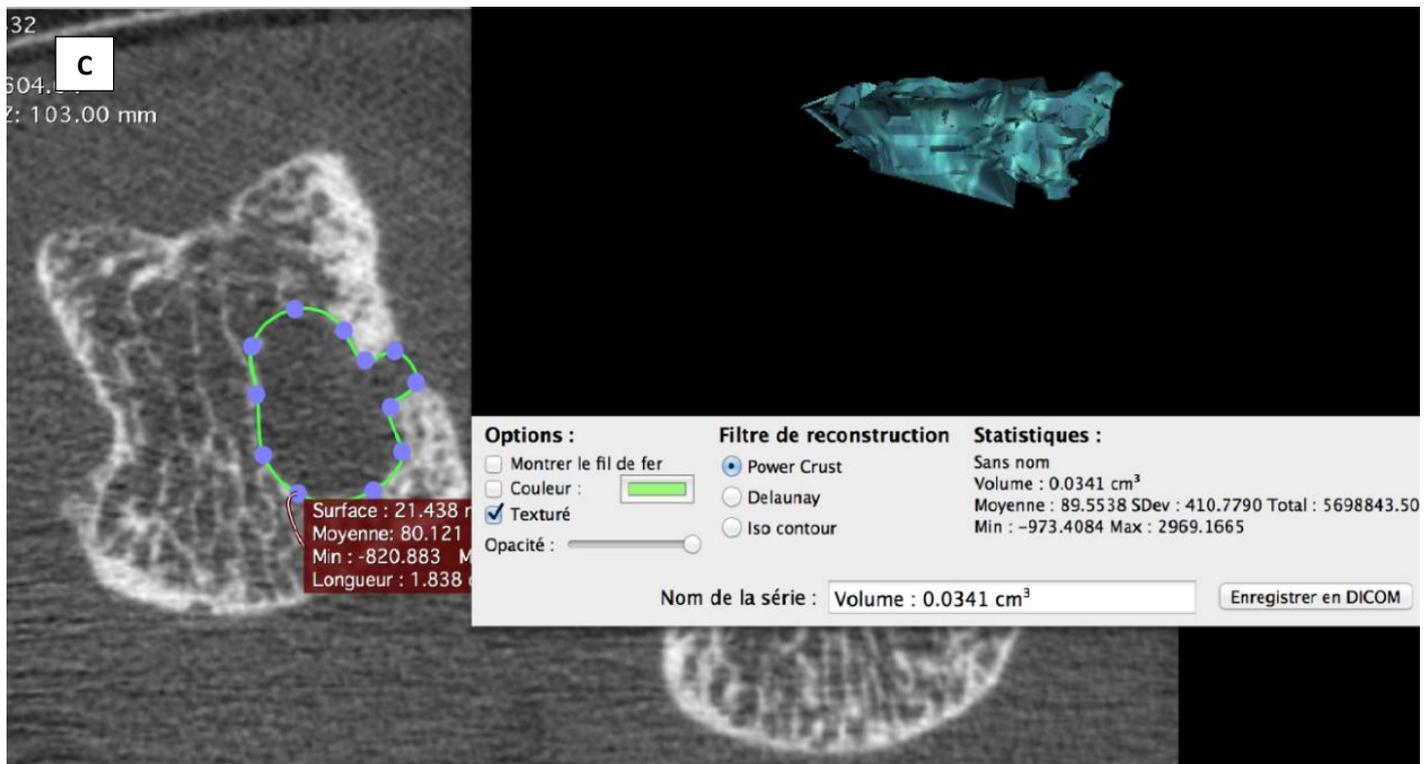
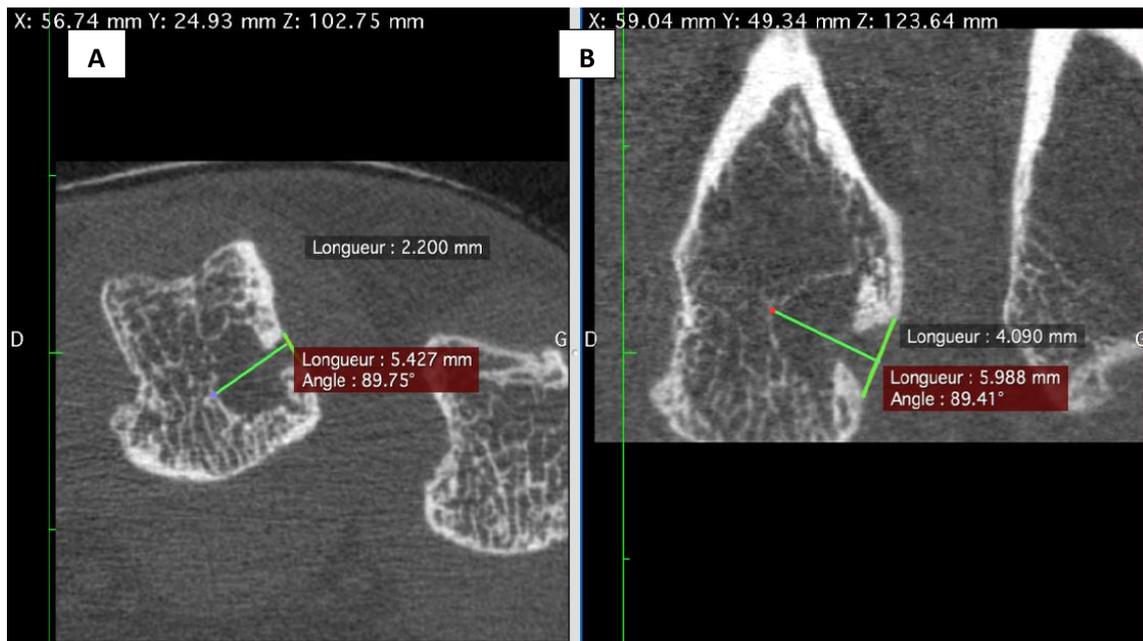


Figure 3. Mesure des paramètres d'une érosion de la face radiale d'une 3^e tête métacarpienne.

A: diamètre et profondeur sur la coupe axiale ; B : diamètre et profondeur sur la coupe frontale, perpendiculaire ; C : volume de l'érosion avec représentation 3D.

2.5 Critères de jugement

a) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal sera l'évaluation de la reproductibilité en RMS CV/RMS SD à partir des écarts types standards des paramètres des érosions après repositionnement.

b) Critères secondaires

Nous étudierons la reproductibilité intra observateur sur une trentaine d'érosions à un mois d'intervalle de la première lecture.

Nous évaluerons aussi les sources de variation du RMS CV ; RMS SD, notamment la durée d'évolution de la maladie, la taille de l'érosion, la localisation de l'érosion et la corrélation avec le degré d'ostéoporose à partir des données de densitométrie volumique obtenues avec le HRpQCT.

Enfin, il sera calculé la plus petite variation significative (PPVS ou Least significant change LSC dans la littérature anglo-saxonne), essentielle à la bonne interprétation de futurs résultats à long terme, comme le préconise le groupe SPECTRA **(31)**.

2.6 Analyse statistique

a) reproductibilité en statistique

Outre la représentation classique de Bland et Altman, il existe deux autres techniques statistiques pour les études de reproductibilité : les coefficients de corrélation intra classe (ICC) et les coefficients de variation avec calcul du RMS CV.

Lorsqu'il s'agit de mesure de précision, on utilise la SD ou *standard deviation* ou plus communément écart-type, en partant du principe que la valeur réelle de la mesure répond à une distribution gaussienne. Pour chaque sujet, on calculera un coefficient de variation CV à partir de la SD des deux mesures divisé par la moyenne des deux mesures réalisées avec repositionnement. Pour pallier aux imprécisions de l'utilisation directe du coefficient de variation, il sera calculé le RMS CV ou Root Mean Square CV **(17)**. Nous calculerons aussi le RMS SD pour avoir le résultat en valeur absolue, ce qui pour Grampp est la meilleure approche statistique en terme de reproductibilité **(32)**. Plus les RMS CV ou SD sont petits, meilleure est la reproductibilité.

Tous les résultats seront donnés en RMS CV/RMS SD et en ICC, la plupart des études concernant le HRpQCT donnant des résultats en coefficient de corrélation intra-classe. Ces coefficients varient de 0 à 1 et doivent se rapprocher de 1 pour parler de résultats reproductibles.

Pour une meilleure visibilité des résultats, nous les représenterons selon la technique de Bland et Altman, habituellement utilisée dans les mesures de reproductibilité.

b) Calcul de la plus petite variation significative PPVS

Elle sera calculée à partir des résultats des 2 mesures avec repositionnement pour 30 érosions, conformément aux recommandations de la *International Society for Clinical Densitometry* ISCD. La PPVS correspond à la formule suivante : $1.96 \times \sqrt{2} \times SD$ (33).

c) analyse des sources de variations

La recherche d'association/corrélation entre le degré de variation de la mesure et les paramètres cliniques de la PR ainsi que les paramètres du HRpQCT fera appel au calcul du coefficient de corrélation Pearson et à une analyse en régression linéaire simple à partir des RMS SD. Les logiciels utilisés étaient R version 3.1.2, Rstudio Version 0.98.1091 et Excel 2010.

3. RESULTATS

3.1 données patients

29 patients ont été inclus dans notre étude. Les données concernant les patients sont résumées dans le **tableau 1**. Il a été retrouvé 867 érosions sur le premier passage puis 828 après repositionnement (**figure 4**). Les érosions ont été considérées comme réelles si elles étaient présentes sur les 2 acquisitions avec repositionnement. Ainsi, 828 érosions ont été retenues, soit 28.5 érosions par patient. Plus de 50% des érosions ont été retrouvées sur les 2^e et 3^e têtes métacarpiennes, respectivement 37% et 22%. Ces érosions se situaient de manière privilégiée sur les quadrants radiaux pour les têtes métacarpiennes (31%) et les versants palmaires pour les bases phalangiennes (**figure 5**). Le diamètre moyen était de 1,40mm, la profondeur moyenne de 1,58 mm et le volume moyen de 6.31 mm³. 150 érosions étaient supérieures à 1.9 mm de diamètre. Pour certaines érosions, certains paramètres n'ont pas pu être mesurés du fait d'artefacts de mouvements ou de coupes incomplètes. Elles ont donc été exclues de l'analyse de reproductibilité, qui a été faite sur 803 érosions.

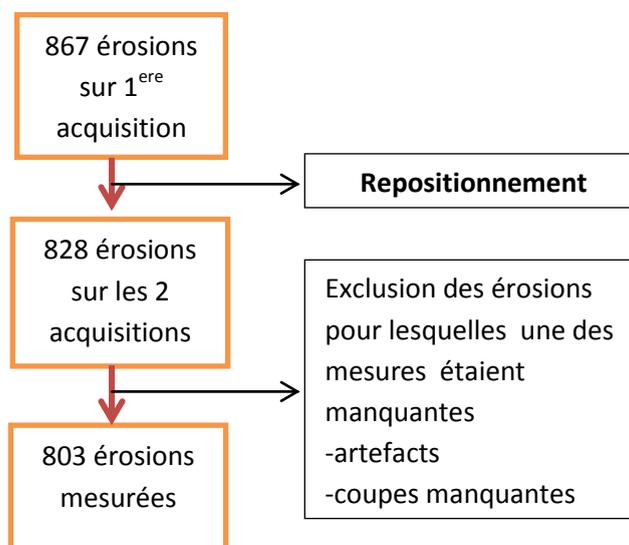


Figure 4. Représentation graphique de l'échantillon d'érosions analysées.

| Caractéristiques | n=29 |
|--|---------------------|
| Sexe ratio femmes/hommes | 24/5 |
| Age (années) moyenne (étendue) | 56,7 (24-75) |
| Durée d'évolution(années) moyenne (étendue) | 14,1 (1-44) |
| NAD (28) moyenne (étendue) | 3,3 (0-15) |
| NAG (28) moyenne (étendue) | 2,6 (0-13) |
| DAS 28 VS moyenne (étendue) | 2,71 (0,8-6,5) |
| FR positif % | 77 |
| Anti-CCP positif % | 67 |
| CRP (mg/L) moyenne (étendue) | 8 (0,2-53) |
| corticothérapie % | 31 |
| DMARDS % | 72 |
| Biologiques % | 76 |
| érosions par patient moyenne (étendue) | 28,5 (6-66) |
| D100 MH 2 (mg HA/cm ²) moyenne (étendue) | 262,4 (102,1-351,2) |
| BV/TV MH 2 (%) moyenne (étendue) | 11,6 (2,6-17,4) |
| TB N MH 2 moyenne (étendue) | 0,99 (0,31-2,41) |
| TB Th MH 2 (µm) moyenne (étendue) | 125,7 (73-246) |
| TB Sp MH 2 (µm) moyenne (étendue) | 1071,9 (343-3104) |
| CT Th MH 2 (µm) moyenne (étendue) | 0,36 (0,07-0,61) |

Tableau 1. Caractéristiques patients

NAD, nombre d'articulations gonflées ; NAG, nombre d'articulations gonflées ; DAS, Disease Activity Score ; FR, facteur rhumatoïde ; CCP, citrullated protein ; CRP, C-reactive protein ; DMARDS, disease modifying antirheumatic drugs ; biologiques, anti tumor necrosis factor, tolicizumab et rituximab ; D 100 densité volumique moyenne, BV/TV, bone volume/tissu volume ; TB N, nombre de travées ; TB TH, épaisseur des travées ; TB.Sp, espacement entre les travées ; CT Th, épaisseur corticale ; MH, metacarpal head.

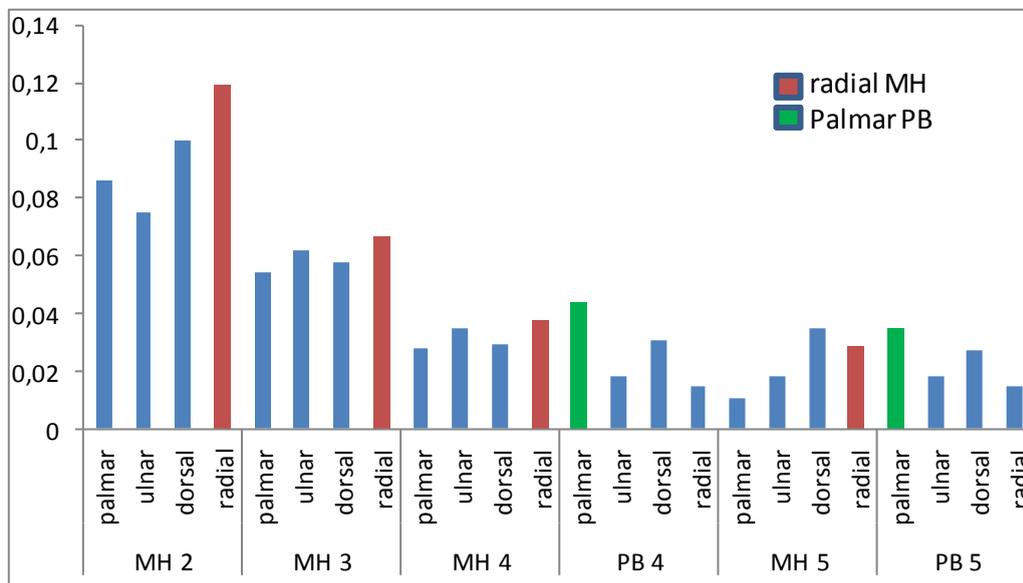


Figure 5. Répartition des érosions selon les quadrants et les articulations
MH, metacarpal head; PB, phalangeal base

3.2 Reproductibilité avec repositionnement

a) nombre d'érosions

Comme dit précédemment, 867 érosions ont été mesurées sur les acquisitions du premier passage puis 828 érosions sur le deuxième passage. Ainsi, après repositionnement, 39 érosions soit 4%, n'ont pas été retrouvées. 27% concernaient la 5^e MH et 41% la 4^e MH. 1% de l'ensemble des érosions des 2^e et 3^e MH étaient concernées. Plus de la moitié d'entre elles étaient localisées sur les versants palmaire et dorsal des têtes métacarpiennes (**figure 6**). Ces érosions avaient un diamètre et une profondeur axiale moyenne de 0.63mm (0.35;1.26) et 0.54mm (0.22;1.08), un diamètre et une profondeur perpendiculaire de 0,59mm (0.28 ; 1,12) et 0,62 mm(0.09,1.85) et un volume moyen de 0,073mm³ (0.014;0.454).

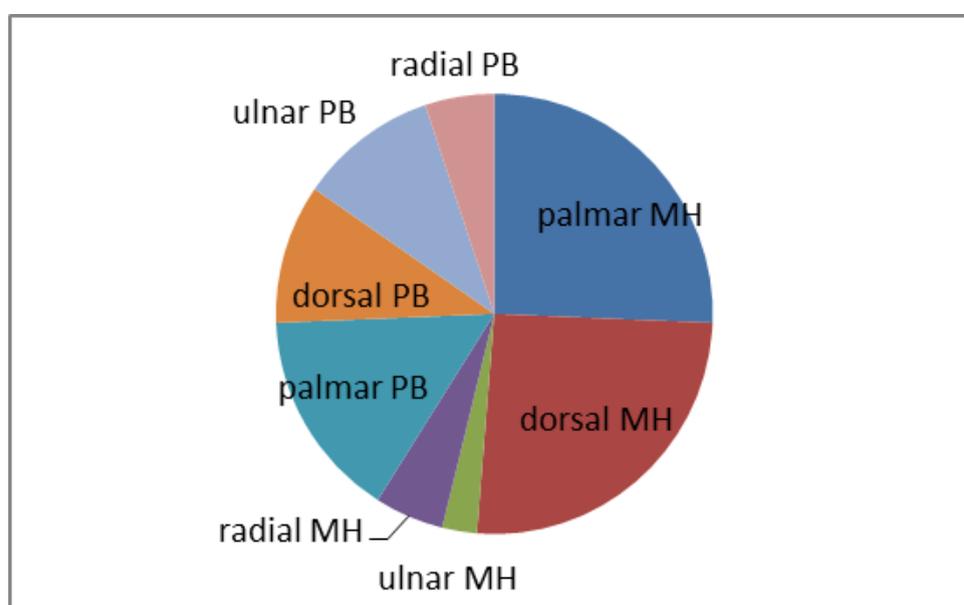


Figure 6: répartition des érosions non retrouvées après repositionnement

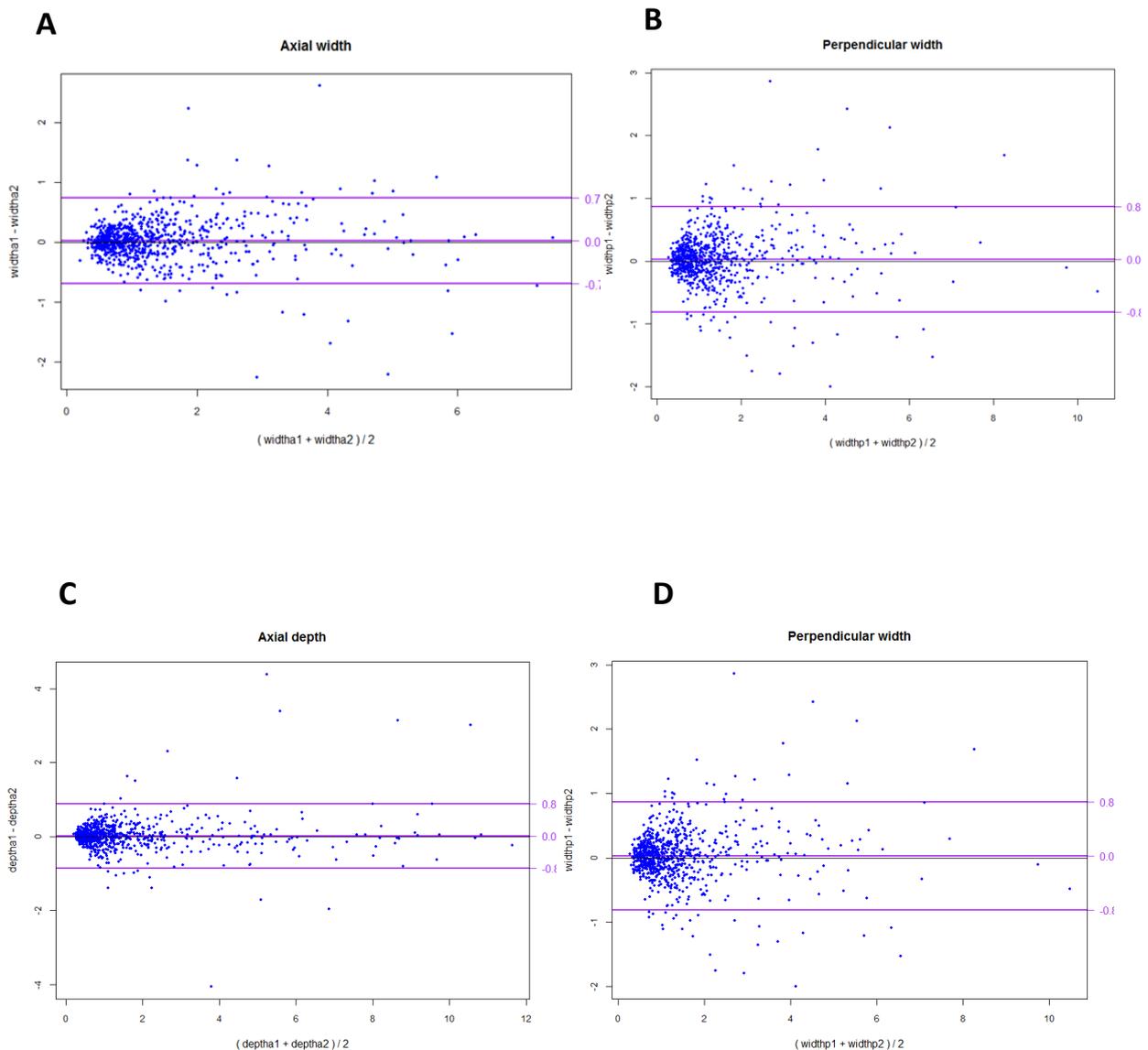
b) reproductibilité de la taille des érosions

Les RMS CV/RMS SD de la mesure des diamètres et profondeurs en axial, des diamètres et profondeurs en coupes perpendiculaires et des volumes étaient de 17,8%/0,25mm, 20,2%/0,30mm, 21,2%/0.29mm, 23.9%/0.47mm et 21,8%/1,63mm³. Les coefficients de corrélation intra classe de ces paramètres étaient de 0.95, 0.97, 0.94, 0.93 et 0.99 respectivement (**Table 2**). Les représentations graphiques de Bland et Altman sont disponibles dans la **figure 7**.

| | Width ax | Depth ax | Width perp | Depth perp | Volume (mm ³) |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------|
| Mean (mm) | 1,402 | 1,582 | 1,431 | 1,606 | 6,3118 |
| Min (mm) | 0,052 | 0,236 | 0,244 | 0,167 | 0,0082 |
| Max (mm) | 7,494 | 12,060 | 10,230 | 12,180 | 215,5000 |
| CV moyen % | 13 | 14.7 | 15.8 | 17.3 | 14.8 |
| RMS CV % | 17.8 | 20.2 | 21.2 | 23.9 | 21.8 |
| RMS SD (mm) | 0,25 | 0,31 | 0,30 | 0,47 | 1,66 |
| IC95 bas (mm) | 0,22 | 0,23 | 0,26 | 0,31 | 0,32 |
| IC95 haut(mm) | 0.28 | 0,37 | 0,33 | 0,59 | 2,32 |
| ICC | 0.95 | 0.97 | 0.94 | 0.93 | 0.99 |

Tableau 2 : reproductibilité avec repositionnement.

CV, coefficient de variation, RMS SD, racine carrée de la standard déviation; RMS CV, racine carrée du coefficient de variation ; ICC, coefficient de corrélation intra-classe ; IC95, intervalle de confiance des SD à 95% ; width diamètre ; depth, profondeur ; ax, axial ; perp, perpendiculaire ;



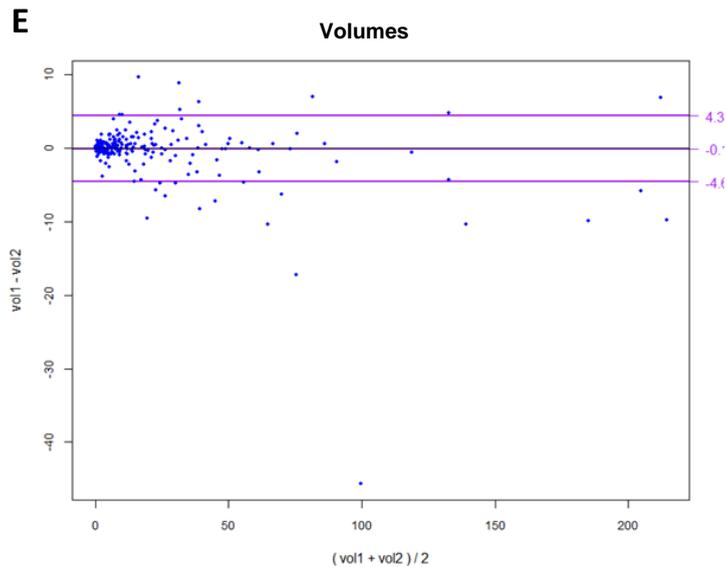


Figure 7. Représentations graphiques de Bland et Altman.

A, diamètre axial en mm ; B, diamètre perpendiculaire en mm ; C, profondeur axiale en mm ; D, profondeur perpendiculaire en mm ; E, volume en mm³
 En abscisse : moyenne des mesures avec repositionnement; en ordonnée, différence des deux mesures avec repositionnement ; la ligne centrale représente la moyenne de la différence des mesures (d) associée aux limites d'agrément équivalents à la différence d +/- 2 écarts types des différences (sdd)

3.3 Reproductibilité intra-observateur

35 érosions ont été relues à un mois de la première lecture. Les RMS CV/RMS SD des diamètres et profondeurs axiaux, des diamètres et profondeurs perpendiculaires et des volumes étaient de 16%/0.29mm, 16,4%/0.17mm, 19,2%/0.43mm, 17,0%/0.23mm et 18,7%/1.24mm³. Les coefficients de corrélation intra-classe étaient de 0.92, 0.97, 0.93, 0.94 et 0.99.

3.4 Calcul de la plus petite variation significative

La plus petite variation significative, PPVS ou Least Significant Change, a été calculée à partir des données de 30 érosions mesurées deux fois avec repositionnement.

Elle était de 0.327 mm pour le diamètre axial, 0.216mm pour la profondeur axiale, 0.348mm pour le diamètre perpendiculaire, 0.427mm pour la profondeur perpendiculaire, 0.333mm³ pour le volume.

3.5 sources de variation

a) Entraînement du lecteur

Afin de tester indirectement l'expérience du lecteur, nous avons comparé les RMS SD par ordre d'analyse successive des différents patients. Il n'y avait pas de différences significatives entre les premiers et derniers analysés, sachant que la lecture s'est faite dans l'ordre de numérotation des patients (PR01 à PR31).

b) Variabilité liée aux patients

Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives inter patients pour la reproductibilité des mesures des diamètres et profondeurs. En revanche, chez certains patients, la reproductibilité des volumes était significativement moins bonne (**figure 8**). Chez certains de ces patients, PR07, 08, 09, 13 et 16, la mauvaise reproductibilité s'expliquait par la présence d'érosions volumineuses, touchant plus de 2/3 de la tête métacarpienne, difficiles à délimiter. Pour d'autres, notamment les PR 04, 07 et 13, la mauvaise reproductibilité était associée à un espacement entre les travées 2 fois plus important, un nombre de travées diminué et une épaisseur corticale plus fine. Nous montrons quelques exemples d'érosions de ces patients dans la **figure 9**.

Il n'a pas été observé de différences significatives selon l'âge, le DAS 28 et le nombre d'érosions de chacun. Sur la profondeur perpendiculaire, on note une moins bonne reproductibilité avec la durée d'évolution de la maladie (R 0.48 [0.14- 0.72] p-value = 0.0076). Il n'y avait pas de différence significative pour les autres paramètres de mesure.

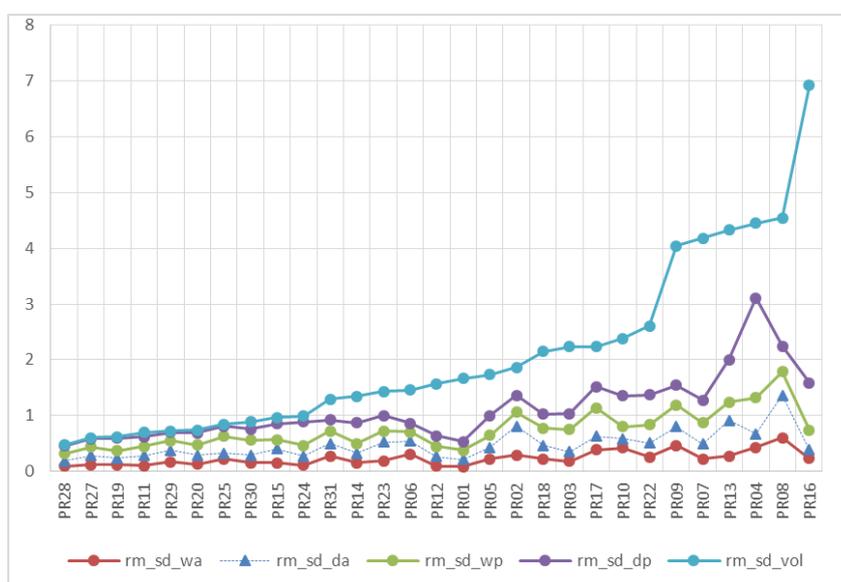
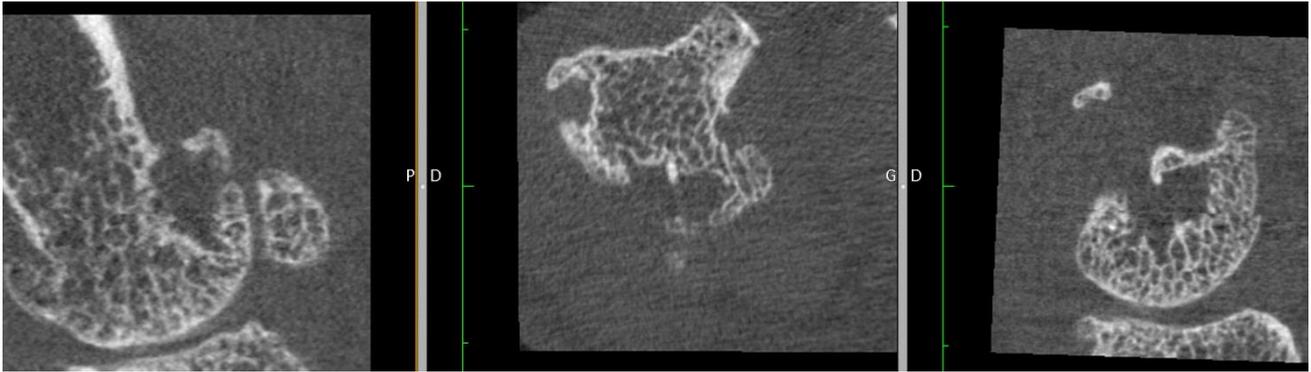


Figure 8 : Représentation graphique des RMS SD des diamètres, profondeurs et volumes par patient.

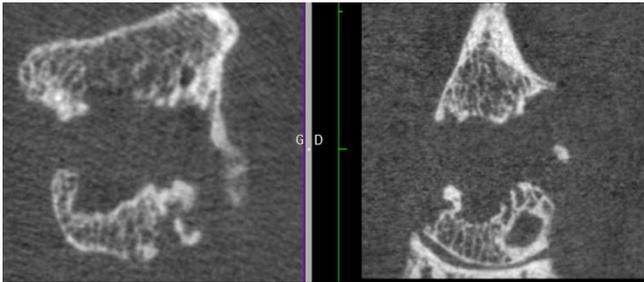
Rm_SD : RMS SD ; wa, diamètre axial ; da, profondeur axiale ; wp, diamètre perpendiculaire ; dp, profondeur perpendiculaire ; vol, volume.

c) Taille des érosions

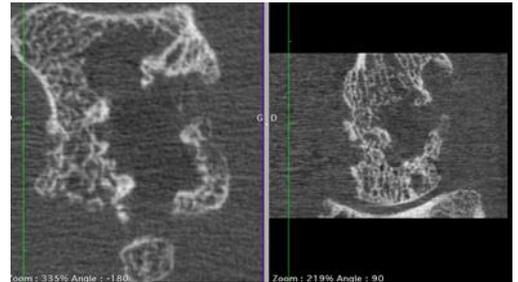
Nous avons divisé notre échantillon en groupes comparables selon leurs diamètres axiaux et leurs profondeurs axiales. On note une meilleure reproductibilité en RMS CV de la mesure des diamètres, profondeurs et volumes pour les érosions supérieures ou égales à 1.9 mm de diamètre et 1.45 mm de profondeur avec des RMS CV pour tous les paramètres entre 15 et 17% (**figure 10**). En revanche, la reproductibilité en RMS SD est moins bonne avec l'augmentation de la taille des érosions. En effet, il existe une corrélation positive significative entre l'augmentation des RMS SD et la taille des érosions (**tableau 3**).



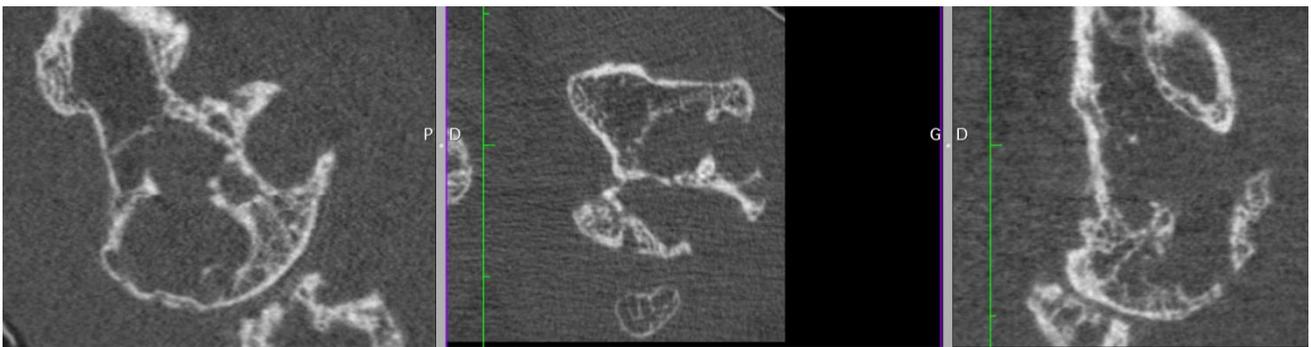
PR 09 2^e MCP : érosion touchant les versants palmaire et radial



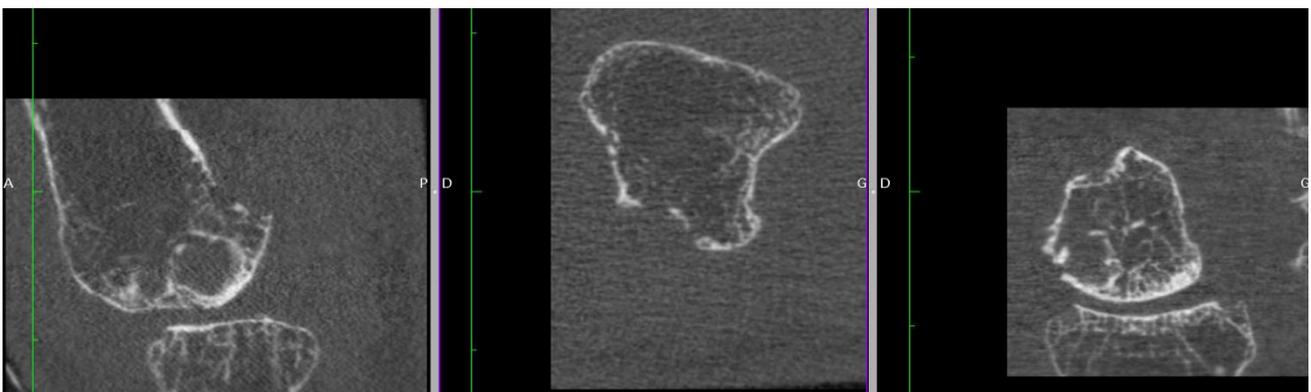
PR 08 3e MCP : érosion radiale rejoignant le versant palmaire en axial



PR 16 2^e MCP : érosion > 2/3 de la tête métacarpienne



PR 13 2^e MCP : multiples géodes avec os trabéculaire altéré et destruction > 2/3 surface métacarpienne ;



PR 07 2^e MCP : rupture corticale palmaire : os trabéculaire très altéré et épaisseur corticale fine rendant difficile les mesures.

Figure 9. Exemples d'érosions difficiles à mesurer et moins reproductibles.

| RMS SD | Width axial*** | Depth axial*** | Width perp** | Depth perp* | volume** |
|---------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|------------------|
| corrélacion R [IC 95%] | 0,83 [0.66-0.92] | 0.70 [0.45-0.85] | 0.57 [0.25-0.77] | 0.37 [0-0.65] | 0.57 [0.26-0.78] |

Tableau 3. Corrélation entre RMS SD et diamètre des érosions

*** p<0.00005 ** p<0.005 * p<0.05 IC, intervalle de confiance
Width, diamètre ; depth, profondeur ; perp, coupes perpendiculaires

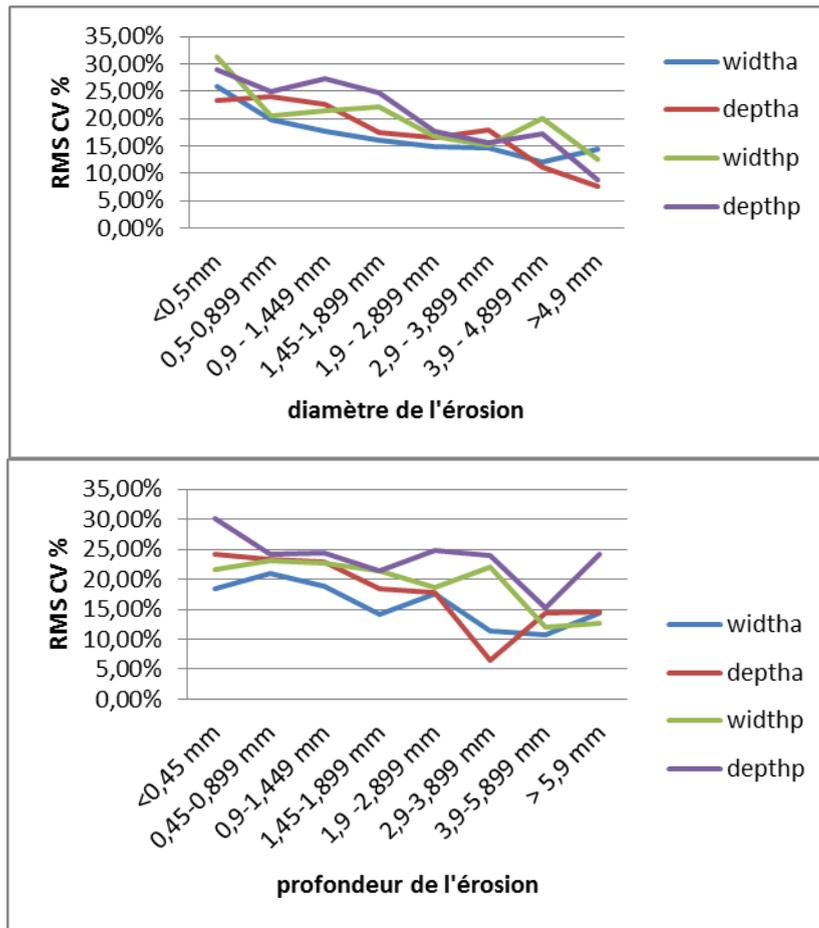


Figure 10. Reproductibilité en RMS CV selon le diamètre et la profondeur des érosions.
Width, diamètre ; depth, profondeur ; a, coupe axiale ; p, coupe perpendiculaire

c) Localisation des érosions

Il n'a pas été observé de différences significatives selon l'articulation (2^e à 5^e MCP) et la localisation par compartiment palmaire, dorsal, radial ou ulnaire des érosions.

d) Données de microarchitecture osseuse

Il n'a pas été observé de corrélations significatives entre les paramètres de microarchitecture osseuse et la reproductibilité des mesures d'érosions.

4. DISCUSSION

Nous présentons ici les résultats de la reproductibilité de la mesure manuelle des paramètres morphométriques caractérisant les érosions associées à la PR. A notre connaissance, il s'agit de la première étude ayant évalué la reproductibilité avec repositionnement de la mesure d'érosions avec le HRpQCT, avec un nombre important d'érosions de toutes tailles mesurées. La reproductibilité des mesures des diamètres, profondeurs et volumes des érosions avec repositionnement exprimée en ICC était excellente (0.95, 0.97 et 0.99) mais les RMS CV moyen sont moins satisfaisants et calculés à 17.8%, 20.2% et 21.8% pour le diamètre, profondeur et volume. Nous avons obtenu des résultats du même ordre de grandeur pour la reproductibilité intra-observateur, notamment sur les volumes, avec des coefficients intra classes de 0.99 et des RMS CV de 16% pour le diamètre et 18,7% pour le volume.

Notre nombre d'érosions étudiées était plus important que ceux de la littérature, avec un total de 803 érosions analysables dont 150 étaient supérieures à 1.9mm de diamètre. La plupart des études réalisées jusque-là rapportent des chiffres de 18 à 72 érosions **(7,23,24)**. Cela peut s'expliquer par le fait qu'elles étaient associées à des PR d'évolutions plus récentes que celles de notre population, ne retenant que les érosions supérieures à 1.9mm de diamètre et n'étudiaient pas la 5^e MCP.

Comme décrit dans plusieurs études antérieures, on constate que les érosions se localisent de manière préférentielle sur les faces radiales des 2^e et 3^e têtes métacarpiennes **(3,20,21)**. Cela s'explique parfaitement par la physiopathologie. Elles apparaissent au niveau des « bare areas », site de rencontre entre la synoviale et l'os dans la zone juxta-articulaire. Une autre zone de fragilité concerne les insertions des ligaments, notamment les ligaments collatéraux radiaux, indépendamment de la présence de synovite **(26)**. On peut de ce fait observer des érosions chez le sujet sain, qui correspondent à des points de réparation de microtraumatisme du fait du stress mécanique induit sur ces zones d'insertion **(20)**.

4% d'érosions non pas été retrouvées avec le repositionnement. Ces érosions concernaient en majorité les 4^e et 5^e têtes métacarpiennes et les versants palmaires et dorsaux, avec une moyenne de diamètre et volume de moins de 0.635mm et 0.0735mm³. Il semblerait donc que les petites ruptures corticales de moins de 0.650mm localisées en palmaire et dorsal et concernant surtout les 4^e et 5^e MH ne soient pas toujours des érosions. Cela rejoint le fait que les érosions de moins de 0.500mm ne soient pas spécifiques des PR et soient retrouvées fréquemment chez le sujet sain **(20)**. On peut expliquer la prédominance des quadrants dorsaux et palmaires par la présence de zones de moindre épaisseur corticale. Or l'os cortical peut être difficile à distinguer de l'os trabéculaire sur les zones ultra-distales **(19)**.

Il n'existe pas d'études antérieures ayant analysé la reproductibilité avec repositionnement. On constate qu'elle est très proche de la reproductibilité intra-observateur pour tous les paramètres que ce soit en ICC ou en RMS CV.

Pour la reproductibilité intra observateur, les coefficients intra classes, allant de 0.92 à 0.99 pour les différents paramètres, sont comparables à ce qui est décrit dans la littérature **(7,8,24)**. Or, les RMS CV sont plus élevés, estimés à 16% pour le diamètre et 18,7% pour le volume. Srikhum retrouvait un ICC à 0.99 et un RMS CV de 4.7% pour la mesure de la plus grande dimension de l'érosion (largeur ou profondeur axiale) mais l'échantillon était de 38 érosions, de taille moyenne de 4mm, bien plus grandes que les nôtres **(24)**. Pour ces tailles d'érosions, nos RMS CV étaient entre 10 et

12%, sans pour autant pouvoir comparer puisqu'il choisissait de mesurer la plus grande dimension, sans préciser s'il s'agissait du diamètre ou de la profondeur. Töpfer avait obtenu un RMSCV de 11.58% pour la mesure manuelle des volumes par ellipses **(23)**. Or, cela correspondait à l'étude de 18 érosions et il obtenait un RMS SD de 1.16mm^3 , ce qui est proche de celui que nous obtenons : 1.24mm^3 .

La pertinence de l'usage du RMS CV pour l'expression de la reproductibilité de la mesure des érosions peut être débattue. Voici un exemple : pour un même coefficient de variation de 9%, une érosion de 2.245 mm de diamètre est retrouvée à 2.150mm soit une différence de 0.295mm après repositionnement et une érosion de 0.514mm est retrouvée à 0.452mm, soit une différence de 0.062mm. Ainsi, pour une érosion de petite taille, de petites différences qui semblent peu importantes auront le même coefficient de variation que celles ayant une différence plus importante sur le plan clinique. C'est pourquoi, nous tiendrons compte plutôt du RMS SD, beaucoup plus représentatif et qui permet de s'affranchir de la taille de l'érosion, facteur de confusion. La prédominance d'érosions inférieures à 1.4mm dans notre échantillon peut expliquer que les coefficients de variation soient surestimés. Les recommandations du groupe SPECTRA sont de donner les résultats en RMS CV associés au calcul de la plus petite variation significative sans pour autant que cela soit documenté **(31)**. Néanmoins, certains auteurs recommandent d'exprimer les résultats de reproductibilité en RMS SD, plus pertinents **(27, 32)**.

Concernant la plus petite variation significative, elle était évaluée à 0.327mm pour le diamètre axial et 0.216mm pour la profondeur axiale. La réparation des érosions osseuses sous anti TNF a été évaluée en mesurant l'évolution des diamètres et profondeurs des érosions **(7)**. Il avait été montré une différence significative sur la diminution de la profondeur avec une plus petite différence détectable de 0.002mm. Nous n'avons pas obtenu de résultats aussi précis tout en sachant que l'échantillon comportait des érosions en moyenne plus volumineuses, de diamètre moyen de 2.04mm et de profondeur moyenne de 1.6mm.

La reproductibilité avec repositionnement est superposable à la reproductibilité intra-observateur ce qui signifie que la difficulté est en rapport avec la lecture des érosions elle-même. Nous avons donc cherché à expliquer les sources de variation de la reproductibilité de la mesure.

Dans un premier temps, nous avons analysés les caractéristiques de l'érosion et du patient.

Il n'y avait pas de différence de reproductibilité selon les différents quadrants, ce qui s'explique par l'accessibilité identique de tous les versants contrairement à l'échographie où les érosions ne sont pas toujours retrouvées du fait de la difficulté d'accès au 3e et 4e MCP en radial et ulnaire **(17)**.

Nous avons cherché à évaluer si la reproductibilité est influencée par la taille des érosions, avec une attention particulière aux érosions de plus de 1.9mm de diamètre qui ont été décrites comme étant les plus spécifiques de la PR et donc comme futures cibles des traitements **(20)**. On observe, de manière intéressante, une amélioration des RMS CV, évalués en moyenne à 15%. En revanche, c'est l'inverse qui est observé sur les RMS SD qui augmentent de manière significative avec le diamètre de l'érosion. Cela est comparable à ce qui a été décrit par Töpfer sur des mesures semi-automatisées **(23)**. Les érosions de volume $>10\text{mm}^3$ avaient un RMS CV/RMS SD de 3.02%/0.92mm³ comparativement aux érosions $< 10\text{mm}^3$, estimés à 6.11%/0.32mm³. On note la même tendance pour nos résultats avec des RMS CV élevés contre des RMS SD meilleurs pour de petites érosions.

La durée d'évolution de la maladie était significativement corrélée à une augmentation des RMS SD et donc une moins bonne reproductibilité, sans influence de l'âge ou du DAS 28, ce qui a déjà été décrit dans la littérature pour la reproductibilité intra-observateur **(24)**.

Nous avons observé de mauvais résultats de reproductibilité de la mesure des volumes chez quelques patients ayant une microarchitecture osseuse de moins bonne qualité comparativement aux autres, La corrélation entre reproductibilité de la mesure des érosions et les données de microarchitecture osseuse n'était cependant pas significative. Il a déjà été démontré que la microarchitecture osseuse au radius distal et ultra-distal chez les PR est altérée, que ce soit pour l'os trabéculaire ou l'épaisseur corticale **(35)**. Cela était également observé au niveau des métacarpo-phalangiennes, de manière reproductible **(36)**. Ainsi, les travées sont espacées, plus fines avec une épaisseur corticale plus petite comparativement aux sujets sains. Dans notre étude, le volume et la profondeur perpendiculaire étaient les plus influencés en terme de reproductibilité et on l'explique en partie par les données de microarchitecture trabéculaire. En effet, les travées vont dans le sens des coupes perpendiculaires et une raréfaction du nombre des travées peut rendre difficile à distinguer la limite profonde de l'érosion. D'autre part, il n'est pas toujours facile de séparer l'os cortical de l'os trabéculaire dans l'étude des MCPs, notamment du fait des coupes de 82µm **(19,35)**. Néanmoins, il a été démontré que la reproductibilité avec repositionnement des données de microarchitecture osseuse est bonne avec un RMS CV de 3.5%, 1.3% et 2.7% pour l'épaisseur des travées, l'espace entre les travées et l'épaisseur corticale. Seule la porosité corticale était moins reproductible avec un RMS CV de 22% pour la 2e MCP **(19)**. Ainsi, il semblerait que ce ne soit pas le repositionnement lui-même qui soit source d'erreur de la mesure mais plutôt la lecture de l'érosion par l'observateur, influencé par une microarchitecture altérée. Toutefois, notre échantillon de patients étant petit et non comparé à un groupe sain, il est difficile de conclure à une implication de la microarchitecture sur la variabilité des mesures.

Dans un second temps, nous avons évalué les variations liées à la technique de la mesure.

L'expérience du lecteur est à considérer. Il existe peu de données dans la littérature concernant la reproductibilité de la mesure quantitative des érosions exprimée en RMS CV. La plupart l'exprime en ICC, pour lesquels nos résultats sont très similaires **(7,23,24)**. Pour les volumes, nos valeurs sont assez proches des mesures manuelles de l'équipe de Töpfer. Néanmoins, il n'y avait pas de différences significatives entre les premiers et derniers patients analysés, ce qui laisse entendre qu'il n'y avait pas d'effet de l'apprentissage. Il est nécessaire d'évaluer la reproductibilité inter observateur par un lecteur expérimenté.

Deuxièmement, la technique même de la mesure manuelle est propice aux erreurs : en effet, la coupe retenue pour effectuer les mesures correspondait à celle montrant la plus grande rupture corticale à l'œil nu. Il n'y a aucun moyen d'être certain d'avoir mesuré au même endroit les érosions, et cela indépendamment du repositionnement. La mesure manuelle est également longue et fastidieuse, allant d'une minute pour la mesure des diamètres et profondeurs par érosion à 5 minutes pour les volumes.

Une autre difficulté concerne les patients très érosifs. En effet, les érosions de grande taille n'avaient pas toujours de limites osseuses selon la forme de l'articulation et leur topographie. Certaines d'entre elles pouvaient toucher deux versants. Il fallait donc contourner l'érosion, ce qui n'est pas si aisément reproductible et fait intervenir la subjectivité du lecteur **(23)**. Dans sa quantification semi automatisée des volumes d'érosions à l'IRM, Emond avait exclu les érosions occupant plus de la moitié de la tête métacarpienne, absentes chez les PR débutantes et peu réversibles **(15)**.

D'autre part, du fait de la durée du scanner (8 minutes), on note des artéfacts de mouvements fréquents qui peuvent fausser l'interprétation des résultats **(19,23)**. Cela peut être à l'origine de coupes manquantes, ce qui explique des variations de volume puisqu'ils sont mesurés sur des plans successifs. Pour les patients atteints de PR érosives avec subluxation des MCPs, comme c'était le cas pour certains patients de notre échantillon, l'attelle thermoformée et la position du membre supérieur en rotation externe n'est pas confortable. L'étude de Feehan et al **(19)**,

concernant la reproductibilité des données de microarchitecture des MCP et de l'extrémité distale du radius avec le HRpQCT, avait cherché à améliorer le positionnement pour limiter les artefacts. Ils proposent la mise en place d'une attelle customisée adaptée à la main et poignet, installée dans un support adapté au HRpQCT puis la mise en place de sangles pour limiter les mouvements involontaires du patient. Mais cela semble difficile à mettre en place pour des patients douloureux atteints de PR actives et leur étude les avaient justement exclus **(19)**.

Les forces de notre étude sont, d'une part, le nombre important d'érosions étudiées, ainsi que l'étendue importantes de tailles mesurées permettant de dégager les érosions les plus reproductibles pour de futures mesures. D'autre part, il s'agit de la seule étude, à notre connaissance, évaluant la reproductibilité avec repositionnement, ce qui permet de répondre à un des critères de l'OMERACT dans le cadre d'une validation prochaine du HRpQCT dans les études cliniques.

Les faiblesses sont, premièrement, l'absence de gold standard pour la mesure des volumes, ce qui rend difficile l'extrapolation des résultats selon les équipes. Deuxièmement, il s'agissait d'une première expérience pour le lecteur de ces érosions (N.I.). Néanmoins, une formation a été faite auprès des lecteurs du groupe SPECTRA et le nombre important d'érosions analysées a constitué un auto-apprentissage. Enfin, il n'y avait pas de comparaison avec des sujets sains mais ce n'était pas l'objectif principal de cette étude.

Les perspectives de notre recherche vont être de compléter l'analyse de reproductibilité par une étude inter observateur. Celle-ci est actuellement en cours d'évaluation et sera essentielle à l'extrapolation de nos résultats. L'effet de l'entraînement sur la reproductibilité inter observateur avait été évalué dans la mesure manuelle des volumes d'érosions à l'IRM et s'était avéré décevant **(34)**. Cela nous encourage à standardiser la mesure des érosions et à développer des techniques non manuelles de mesure des érosions et notamment du volume.

Il a été développé récemment une technique de mesure de volume d'érosion semi automatisée reposant sur ce qui avait déjà été développé à l'IRM et adapté au HRpQCT **(23)**. Il avait été obtenu des résultats de reproductibilité très satisfaisants avec des RMS CV de 5.66% en intraobservateur et 7.76% en inter observateur. Des techniques appliquées à l'histomorphométrie pourraient être une piste pour la quantification des volumes.

Enfin, les acquisitions à un an chez les patients n'ayant pas eu de modifications thérapeutiques sont en cours afin de déterminer la sensibilité au changement. Associée à la plus petite variation significative déjà mesurée dans notre étude, nous pourrions déterminer au mieux l'évolution structurale sous traitement dans de futurs essais thérapeutiques.

5. CONCLUSION

Le HRpQCT est un outil reproductible et performant dans la détection et la mesure des érosions osseuses avec d'excellents coefficients de corrélation intra-classes sans influence majeure du repositionnement. Nous avons pu dégager les principales sources de variation et pouvons proposer une optimisation de la mesure manuelle quantitative du HRpQCT. L'étude des 2^e et 3^e têtes métacarpiennes devrait être privilégiée, en retenant les érosions de plus de 1.9mm de diamètre et de plus de 1.45mm de profondeur tout en excluant les érosions mal délimitées. Les érosions de

moins de 0.600mm étant moins reproductibles, influencées par le repositionnement et non spécifiques des PR, il semble légitime de ne pas en tenir compte dans les études futures.

Néanmoins, la mesure manuelle de la profondeur et des volumes étant longue, fastidieuse avec des RMS CV élevés, il semble nécessaire de développer des techniques semi-automatisées, moins observateur dépendantes.

Le HRpQCT a un avenir prometteur dans l'étude des érosions osseuses de la polyarthrite rhumatoïde.

6. REFERENCES

1. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2010;35:10-4.
2. Walsh NC, Gravallesse EM. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. *Immunol Rev* 2010;233:301-12.
3. McGonagle D, Tan AL, Møller Døhn U, Ostergaard M, Benjamin M. Microanatomic studies to define predictive factors for the topography of periarticular erosion formation in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1042-51.
4. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7:429-42.
5. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:656-64.
6. Van der Heijde D, Landewé R, van Vollenhoven R, Fatenejad S, Klareskog L. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1267-70.
7. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Stach C, et al. Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors is based on bone apposition at the base of the erosion. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1587-93.
8. Møller Døhn U, Boonen A, Hetland ML, Hansen MS, Knudsen LS, Hansen A, et al. Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1585-90.
9. Van der Heijde DM. Radiographic imaging: the “gold standard” for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2000;39 Suppl 1:9-16.
10. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000;27:261-3.
11. Brower AC. Use of the radiograph to measure the course of rheumatoid arthritis. The gold standard versus fool’s gold. *Arthritis Rheum* 1990;33:316-24.
12. Farrant JM, Grainger AJ, O’Connor PJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis: part 2: erosions. *Skeletal Radiol* 2007;36:381-9.
13. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R110.
14. Bird P, Lassere M, Shnier R, Edmonds J. Computerized measurement of magnetic resonance imaging erosion volumes in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with existing magnetic resonance imaging scoring systems and standard clinical outcome measures. *Arthritis Rheum* 2003;48:614-24.

15. Emond PD, Inglis D, Choi A, Tricta J, Adachi JD, Gordon CL. Volume measurement of bone erosions in magnetic resonance images of patients with rheumatoid arthritis. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med* 2012;67:814-23.
16. Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, et al. A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum* 2011;63:1231-6.
17. Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan PG, Terslev L, Hensor EMA, Freeston JE, et al. The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;
18. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6508-15.
19. Feehan L, Buie H, Li L, McKay H. A customized protocol to assess bone quality in the metacarpal head, metacarpal shaft and distal radius: a high resolution peripheral quantitative computed tomography precision study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:367.
20. Stach CM, Bäuerle M, Englbrecht M, Kronke G, Engelke K, Manger B, et al. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum* 2010;62:330-9.
21. Barnabe C, Szabo E, Martin L, Boyd SK, Barr SG. Quantification of small joint space width, periarticular bone microstructure and erosions using high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:243-50.
22. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R110.
23. Töpfer D, Finzel S, Museyko O, Schett G, Engelke K. Segmentation and quantification of bone erosions in high-resolution peripheral quantitative computed tomography datasets of the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2014;53:65-71.
24. Srikhun W, Virayavanich W, Burghardt AJ, Yu A, Link TM, Imboden JB, et al. Quantitative and semiquantitative bone erosion assessment on high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:408-16.
25. Buckland-Wright JC. Microfocal radiographic examination of erosions in the wrist and hand of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:160-71.
26. Tan AL, Tanner SF, Conaghan PG, Radjenovic A, O'Connor P, Brown AK, et al. Role of metacarpophalangeal joint anatomic factors in the distribution of synovitis and bone erosion in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1214-22.
27. Glüer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1995;5:262-70.
28. Doses délivrées aux patients en scanographie et en radiologie conventionnelle Rapport DRPH/SER n°2010-12 ; www.irsn.fr;

29. Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Stach C, Schett G. A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:122-7.
30. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003;30:1385-6.
31. Barnabe C, Feehan L, SPECTRA (Study Group for XTrEme-CT in RA). High-resolution peripheral quantitative computed tomography imaging protocol for metacarpophalangeal joints in inflammatory arthritis: the SPECTRA collaboration. *J Rheumatol* 2012;39:1494-5.
32. Grampp S, Lang P, Jergas M, Glüer CC, Mathur A, Engelke K, et al. Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term precision in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1995;10:1566-76.
33. International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Skeletal Health [Internet]. [cited 2015 Apr 5]. Available from: <http://www.iscd.org/>
34. Bird P, Joshua F, Lassere M, Shnier R, Edmonds J. Training and calibration improve inter-reader reliability of joint damage assessment using magnetic resonance image scoring and computerized erosion volume measurement. *J Rheumatol* 2005;32:1452-8.

7. ANNEXES

Annexe 1 : autorisation du CPP



Comité de Protection des Personnes TOURS - Région Centre - Ouest 1 <http://cpp.med.univ-tours.fr>

Dr Philippe BERTRAND
Président ☎ 02-47-47-80-79
E-mail : bertrand@med.univ-tours.fr
Mme Bettina MALVOIR
Vice-Présidente
Mme Marie-Pierre ADAM
Secrétaire Générale
Mme Yola COLSAET
Secrétaire Générale
M. Hervé GUYOT
Trésorier

Secrétariat Administratif
Mme Gaëlle BENHARRAT
Tél. : 02-47-47-82-21
Fax : 02-47-47-84-39
E-Mail : cpp@med.univ-tours.fr

Monsieur Johan LE DROG OFF
Direction de la Recherche
CHR ORLÉANS
1, rue Porte Madeleine
45000 ORLÉANS

Tours, le 28 février 2013

Dossier CPP n ° 2013-R2
Réf. étude : CHRO-2013-01
N° ID RCB : 2012-A00026-39
Investigateur : Dr E. LESPESSAILLES, CHR ORLÉANS
CC : ANSM-DEMEB

Monsieur,

Le Comité de TOURS, dans sa séance du 29 janvier 2013, a étudié le protocole intitulé :

◆ *Sources de variation et reproductibilité du HRpQCT dans les érosions de la polyarthrite rhumatoïde.*

Le Comité donne un Avis Favorable.

Respectueusement.

Le Président,

Docteur Philippe BERTRAND



Dr Philippe BERTRAND
 Président ☎ 02-47-47-80-79
 E-mail : bertrand@med.univ-tours.fr
Mme Bettina MALIVOIR
 Vice-Présidente
Mme Marie-Pierre ADAM
 Secrétaire Générale
Mme Yola COLSAET
 Secrétaire Générale
M. Hervé GUYOT
 Trésorier

Secrétariat Administratif
 Mme Gaëlle BENHARRAT
 Tél. : 02-47-47-82-21
 Fax : 02-47-47-84-39
 E-Mail : cpp@med.univ-tours.fr

Dans sa séance du 29 janvier 2013, le CPP de TOURS a examiné le protocole intitulé

- ***Sources de variation et reproductibilité du HRpQCT dans les érosions de la polyarthrite rhumatoïde.***

Dossier n° 2013-R2 (CHRO-2013-01) (2012-A00026-39)
 Investigateur : Docteur Eric LESPESSAILLES, CHR ORLÉANS
 Promoteur : CHR d'ORLÉANS (CHRO)

Ont participé à la délibération :

| Membres 1 ^{er} Collège | Catégorie | Membres 2 ^e Collège | |
|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| M. Philippe BERTRAND (Tit.) | Qualifié recherche biomédicale | M. Jean-Pierre CHAMUSSY (Sup.) | Qualifié en matière d'éthique |
| M. Henri LEPAGE (Sup.) | Qualifié recherche biomédicale | Mme Yola COLSAET (Tit.) | Psychologue |
| Mme Catherine BARTHELEMY (Sup.) | Qualifié recherche biomédicale | Mme Catherine BARRACO (Sup.) | Psychologue |
| M. Francis BARIN (Sup.) | Qualifié recherche biomédicale | Mme Geneviève de FONTAUBERT (Tit.) | Travailleur social |
| M. Hervé GUYOT (Sup.) | Médecin généraliste | Mme Bettina MALIVOIR (Tit.) | Juriste |
| Mme Marie-Pierre ADAM (Tit.) | Pharmacien | Mme Odile CONTY-HENRION (Tit.) | Juriste |
| Mme Mireille MABIRE (Tit.) | Infirmier | Mme Delphine LUCON (Sup.) | Juriste |
| | | Mme Catherine ROUSSEL (Tit.) | Représentant associations |
| | | M. Philippe ROULEAU (Tit.) | Représentant associations |
| | | M. Pierre CARLIER (Sup.) | Représentant associations |

| DOCUMENT(S) ETUDIÉ(S) | DATE / VERSION |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Courrier de réponse au CPP | Daté du 22/02/2013 |
| Courrier de demande d'avis | Daté du 10/01/2013 |
| Document additionnel | Version n° 2 du 14/02/2013 |
| Résumé | Version n° 2 du 14/02/2013 |
| Protocole | Version n° 2.0 du 14/02/2013 |
| Lettre d'information patient | Version n° 2 du 14/02/2013 |
| Formulaire de consentement | Version n° 2 du 14/02/2013 |

Le Comité a donné un avis favorable au présent projet, tel qu'il lui a été soumis selon la réglementation en vigueur relative aux recherches biomédicales et notamment des critères fixés à l'article L1123-7 du CSP.

Le Comité s'est prononcé dans le respect des dispositions relatives à sa nomination, à sa composition ainsi qu'à son organisation et son fonctionnement, prévues aux articles L1123-1 à L1123-14 et R1123-1 à R1123-64 du CSP.

Le Président,



Docteur Philippe BERTRAND



AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI-HPS)

Nombre de pages : 1
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 08 JUL 2013

| | | | |
|--|--|--|----------------------|
| Identifiants de l'essai clinique | | | |
| Titre | Sources de variation et reproductibilité du HRpQCT dans les érosions de la Polyarthrite Rhumatoïde | | |
| Promoteur | CENTRE HOSPITALIER REGIONAL D'ORLEANS | | Réf. CPP 2013-R2 |
| Réf. Promoteur | CHRO-2013-01 | N° ID RCB 2012-A00026-39 | Réf. ANSM B130475-32 |
| Expéditeur | | Destinataire (demandeur : nom / société / tél.) | |
| ANSM / Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH | | LE DROG OFF Johan CHR Orléans 1, rue porte Madeleine BP 2439 45032 Orléans Cedex 1 02 38 74 40 74 | |
| Dossier suivi par : Tél : 33 (0) 1 55 87 36 08 / Fax : 33 (0) 1 55 87 33 32 | | Fax 02 38 74 43 64 | |
| CPP destinataire en copie Ouest-1 | | Fax 02 47 47 84 39 | Code 5 |

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

En outre, je vous rappelle notamment que pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'ANSM :

- toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu des articles L. 1123-9 et R. 1123-35 du code de la santé publique ;
- les effets indésirables graves inattendus ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes doivent être déclarés en vertu des articles L. 1123-10 et R. 1123-46 du code de la santé publique.

Le chef produits antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, stomatologie et ophtalmologie
Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Sylvain Gueho
Sylvain GUEHO

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : hps-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : **MSI/ Réf ANSM du dossier**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/ Réf ANSM du dossier**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH au : 33 (0) 1 55 87 30 75.

Confidentialité

Cette transmission est destinée à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33

55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Page 1 sur 1

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain

Fiche d'information

Sources de variation et reproductibilité du HRpQCT dans les érosions de la Polyarthrite Rhumatoïde

Pour la Recherche Interventionnelle biomédicale sans médicament, en conformité avec le code de la santé publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales.

Investigateur principal:

Dr. Eric LESPESSAILLES

CHR Orléans, IPROS

1 rue Porte Madeleine –BP2439

45032 ORLEANS CEDEX 1

eric.lespessailles@chr-orleans.fr

promoteur:

Direction de la recherche clinique

CHR Orléans

1 rue Porte Madeleine – BP2439

45032 ORLEANS CEDEX 1

Les médecins du service de rhumatologie de l'hôpital d'Orléans -Dr Eric Lespessailles, Dr Stéphanie Rist, Dr Carine Salliot et Nada Ibrahim, interne en DES de rhumatologie- vous proposent de participer à une étude observationnelle d'évaluation d'une technique d'imagerie dans le diagnostic d'érosions osseuses dans la polyarthrite rhumatoïde.

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée à l'hôpital d'Orléans.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la reproductibilité de mesure du volume d'érosions osseuses avec le HRpQCT ou scanner périphérique à haute résolution.

Pour participer à cette étude, il faut être majeur et être atteint d'une polyarthrite rhumatoïde érosive, c'est-à-dire présenter au moins une érosion osseuse sur les radiographies des mains.

Une consultation de recueil de consentement et de données se fera à l'IPROS à la Madeleine où se trouve l'appareil. Dans les suites, seront réalisés deux mesures de quelques minutes d'une de vos mains avec repositionnement entre les deux. Vous serez revu(e) à un an pour votre consultation de suivi habituel. En l'absence de modification thérapeutique, nous réaliserons une nouvelle mesure à l'IPROS.

Cet examen est non invasif, indolore et particulièrement peu irradiant. En effet, l'HR-pQCT représente une irradiation de l'ordre de 2 à 3 μSv sachant que chaque jour vous êtes exposés à une irradiation naturelle de 7 μSv . Cet examen avec rayonnements ionisants expose à de faibles doses effectives puisque selon la Direction Générale de la Sûreté Nucléaire et de la Radioprotection, une radiographie du bassin expose quant à elle à une irradiation de 1200 μSv . Il s'agit d'un taux bien inférieur à l'irradiation naturelle annuelle que nous recevons en France qui est de 2000 μSv . Lors des transports aériens, l'exposition moyenne est de 2 à 4 μSv par heure. De plus, il n'y a aucune preuve sur la santé humaine au-dessous de 100 mSv. Ainsi, il n'y a pas de risque à prévoir.

Il n'y aura pas non plus de bénéfice direct pour vous hormis la possibilité d'évaluer votre structure osseuse dans le cadre de votre polyarthrite rhumatoïde.

Tous les examens sont au frais du centre de recherche de l'IPROS (Equipe d'accueil universitaire I3MTO) et du CHRO. Cette étude ne suscitera aucune dépense pour vous.

Pour participer à cette étude vous devez être affilié ou bénéficiaire d'un régime de la sécurité sociale, et ne pas participer à une autre étude.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHR Orléans vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales ou les trois premières lettres de votre nom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du CHRO. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité. » A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code, vos initiales et votre date de naissance. Ces données pourront également, de manière confidentielle, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du CHR d'Orléans. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la

transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

L'étude a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Une assurance a été souscrite par le promoteur de l'étude, le CHR Orléans.

Vous pouvez décider de participer ou d'arrêter cette étude à tout moment, sans avoir à vous justifier et sans conséquence pour vous.

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

IBRAHIM Nada, épouse NASSER

46 pages – 3 tableaux – 10 figures – 3 annexes

Résumé :

Introduction. Initialement développée pour l'étude des maladies osseuses telles l'ostéoporose, l'imagerie par scanner périphérique à haute résolution (HRpQCT) est en cours d'évaluation pour l'étude de la microstructure des articulations des mains dans la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique et l'arthrose digitale. L'objectif de notre étude est d'évaluer la reproductibilité avec repositionnement et les sources de variation de la mesure des érosions osseuses présentes sur les articulations métacarpo-phalangiennes(MCP) dans la PR à l'aide du HRpQCT.

Matériel et Méthodes. Nous avons réalisé une étude descriptive interventionnelle mono centrique. Ont été inclus les patients atteints de PR présentant au moins une érosion des 2e, 3e ou 4e MCP sur les radiographies standards. Chaque patient a bénéficié de deux acquisitions avec repositionnement. Le critère de jugement principal était la mesure de la précision des diamètres, profondeurs et volumes des érosions après repositionnement, exprimée en RMS CV, RMS SD et indices de corrélations intra-classes (ICC). Les critères secondaires étaient la reproductibilité intra-observateur, la plus petite variation significative et la détermination des principales sources de variation de la mesure.

Résultats. 29 patients ont été inclus, permettant l'étude de 828 érosions, les plus fréquentes concernant les quadrants radiaux des 2e et 3e MCP. La reproductibilité après repositionnement exprimée en RMS CV/RMS SD des diamètres, profondeurs et volumes des érosions étaient de 17,8%/0,25mm, 20,2%/0,30mm et 21,8%/1,63mm. Les ICC étaient de 0.95, 0.97 et 0.99 respectivement. En intra observateur, ils étaient de 16%, 16,4% et 18,7% avec des ICC à 0.92, 0.97 et 0.985 respectivement. Les plus petites variations significatives étaient de 0.327mm, 0.216mm et 0.333 mm³. 4% n'ont pas été retrouvées après repositionnement, de taille inférieure à 0,650mm de diamètre. La reproductibilité s'améliore pour les érosions de plus de 1.9mm de diamètre et de plus de 1.45mm de profondeur, sans influence significative des paramètres de microarchitecture osseuse.

Conclusion. Le HRpQCT est un outil fiable et reproductible en ce qui concerne la détection et l'étude des érosions. On observe tout de même des variations en terme de précision des mesures manuelles, liées à la variabilité intra-observateur. Il semble donc nécessaire de former les observateurs et de développer des techniques non manuelles pour la mesure quantitative des paramètres des érosions.

Mots clés : - polyarthrite rhumatoïde

- érosions
- HRpQCT
- reproductibilité

Jury :

Président Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE, service de Rhumatologie, CHU Tours
 Membres Monsieur le Professeur Hubert MAROTTE, service de Rhumatologie, CHU St Etienne
 Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN, service de Rhumatologie, CHU Tours
 Madame le Docteur Carine SALLIOT, service de Rhumatologie, CHR Orléans
 Monsieur le Docteur Eric LESPESSAILLES, service de Rhumatologie, CHR Orléans

Date de la soutenance : le 12 mai 2015