



HAL
open science

Evaluation du risque de fracture de fémurs humains métastasés : validation expérimentale et analyse de sensibilité

Marc Gardegaront

► **To cite this version:**

Marc Gardegaront. Evaluation du risque de fracture de fémurs humains métastasés : validation expérimentale et analyse de sensibilité. Biomécanique [physics.med-ph]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10233 . tel-04792986

HAL Id: tel-04792986

<https://theses.hal.science/tel-04792986v1>

Submitted on 20 Nov 2024

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

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

**THESE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 162
Mécanique – Energétique – Génie civil - Acoustique**

Discipline : Biomécanique

Soutenue publiquement le 22/11/2023, par :
Marc Gardegaront

**Evaluation du risque de fracture de
fémurs humains métastasés :
Validation expérimentale
et analyse de sensibilité**

Devant le jury composé de :

Hagemeister, Nicola	Professeure, Ecole de Technologie Supérieure de Montréal	Présidente
Barkaoui, Abdelwahed	Professeur associé, Université Internationale de Rabat	Rapporteur
Germaneau, Arnaud	Professeur des Universités, Université de Poitiers	Rapporteur
Bousson, Valérie	Professeure des Universités – Praticien Hospitalier, Université Paris Cité	Examinatrice
Confavreux, Cyrille	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Lyon	Examineur
Mitton, David	Directeur de Recherche, Université Gustave Eiffel	Directeur de thèse
Follet, Hélène	Chargée de Recherche, INSERM	Co-directrice de thèse
Pialat, Jean-Baptiste	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Lyon	Co-directeur de thèse

REMERCIEMENTS

C'est avec une profonde gratitude que j'exprime mes plus sincères remerciements à mes encadrants et aux personnes qui ont participé à ces travaux de thèse, David, Hélène, Aurélie, Denis, François, Cyrille et Jean-Baptiste. Votre expertise, votre soutien et votre compréhension a été inestimable au cours de ces trois années de thèse. David, Hélène, vous m'avez offert l'opportunité de commencer cette thèse, mais vous m'avez surtout aidé à aller jusqu'au bout. Merci.

A mes collègues et amis, je tiens à exprimer ma reconnaissance pour les discussions passionnantes et les moments de rires et de détente que nous avons pu avoir. Nous avons créé des souvenirs précieux qui ne me quitteront jamais.

A mes amis et ma famille, votre amour et vos encouragements m'ont porté tout au long de ces épreuves. Je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mon compagnon, tu as été ma lumière dans les moments les plus sombres. Ton soutien inébranlable, ta patience et ton amour m'ont permis de surmonter les dernières épreuves de cette thèse. Merci pour ton amour infini.

A mon compagnon à quatre pattes, cela m'étonnerait que tu puisses lire ceci, mais ton amour inconditionnel m'a permis d'arriver jusqu'au bout en un seul morceau. Je ne pourrai pas te remercier assez pour tout ce que tu as fait pour moi.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à cette thèse, je vous suis profondément reconnaissant.

Ce travail a été réalisé grâce au soutien financier du LABEX PRIMES (ANR-11-LABX-0063) de l'Université de Lyon, dans le cadre du programme "Investissements d'Avenir" géré par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), et de MSDAvenir.

RESUME

Les métastases osseuses, au niveau du fémur, peuvent induire des fractures au cours des activités quotidiennes entraînant de graves répercussions sur le traitement des patients atteints de cancer. Les outils utilisés en clinique ne sont pas suffisamment précis pour prédire avec certitude le risque de fracture du fémur métastasé. Afin d'améliorer la précision de cette évaluation, des modèles en éléments finis personnalisés à partir d'images tomodensitométriques sont développés. Le but de cette thèse est d'évaluer la reproductibilité de trois modèles de la littérature, de calculer leur incertitude, et d'analyser leur sensibilité aux paramètres d'entrées afin d'en fournir une évaluation complète en accord avec les principes de vérification, validation, et quantification d'incertitude (VVUQ), puis d'appliquer deux de ces modèles à des cas cliniques. Les résultats ont montré que les modèles reproduits ont des différences de performance par rapport aux modèles originaux. Les analyses globales de sensibilité avec la méthode de Morris ont montré que plusieurs paramètres, tels que la segmentation, l'orientation du fémur, sa longueur utile et le coefficient de calibration de densité, influençaient notablement (5 – 40 %) les prédictions d'effort à rupture des modèles. Ces recherches marquent une avancée significative vers l'utilisation clinique de ces modèles, tout en reconnaissant leurs limites actuelles et la nécessité de futures études longitudinales sur un plus grand nombre de patients pour évaluer leur fiabilité en termes de prédiction du risque de fracture imminente.

Mots-clés : Analyse éléments finis ; os humain ; métastase ; fracture ; reproductibilité ; répliquabilité ; incertitude ; analyse de sensibilité globale ; fémur

ABSTRACT

Evaluation of the fracture risk of metastatic human femurs: Experimental validation and sensitivity analysis

Bone metastases in the femur can lead to fractures during daily activities, resulting in serious implications for the treatment of cancer patients. Clinical tools currently in use lack sufficient precision in predicting the risk of fractures of metastatic femurs with certainty. In order to enhance the accuracy of this assessment, personalized finite element models based on computed tomography (CT) scan images are being developed. The objective of this thesis is to evaluate the reproducibility of three models from the literature, calculate their uncertainties, and analyze their sensitivity to input parameters in order to provide a comprehensive assessment in accordance with the principles of verification, validation, and uncertainty quantification (VVUQ). Subsequently, two of these models are applied to clinical cases. The results have demonstrated that the replicated models exhibit performance differences compared to the original models. Global sensitivity analyses using the Morris method have revealed that several parameters, such as segmentation, femur orientation, working length of the femur, and density calibration coefficient, significantly influence (5 – 40%) the failure load predictions of the models. These findings represent a significant step towards the clinical utilization of these models, while acknowledging their current limitations and the necessity for future longitudinal studies involving a larger patient population to assess their reliability in predicting the risk of imminent fractures.

Keywords : finite element analysis; human bone; metastasis; fracture; reproducibility; replicability; uncertainty; global sensitivity analysis; femur

RESUME SUBSTANTIEL

Les métastases osseuses, issues de la migration d'une tumeur primaire vers les os, sont fréquentes chez les patients atteints de cancer. Elles causent des problèmes affectant la qualité de vie de ces personnes, et augmente le risque de fracture des os lors d'activités quotidiennes. Le fémur est l'os le plus résistant du corps humain et est sollicité lors de la plupart des activités quotidiennes. La détérioration de sa résistance mécanique est donc critique pour le patient qui risque une fracture du fémur si la métastase a trop atteint l'intégrité du fémur. La détermination précise du risque de fracture du fémur devient une priorité clinique afin de déterminer si le patient nécessite une chirurgie prophylactique pour éviter les complications d'une fracture pathologique. A l'heure actuelle, l'évaluation clinique de ce risque se fait par examen visuel de radiographies et d'images tomodensitométriques, pouvant être complété par des scores. Pour le fémur, le score le plus utilisé en clinique est le score de Mirels. Bien qu'utile, il présente des limites, en particulier en ce qui concerne sa spécificité. C'est dans ce contexte que les méthodes fondées sur l'analyse par éléments finis ont émergé comme une alternative, offrant la possibilité d'une évaluation plus précise du risque de fracture du fémur métastasé, grâce à l'intégration de paramètres anatomiques et biomécaniques complexes. La présente thèse vise à répondre à l'exigence fondamentale de fiabilité dans l'utilisation de modèles numériques en clinique pour prédire le risque de fracture du fémur métastasé. À travers une approche rigoureuse, cette recherche s'engage à reproduire et à évaluer les modèles existants, à étudier leur sensibilité à une multitude de paramètres d'entrée et à les appliquer à des cas cliniques.

Les modèles de Duchemin *et al.* 2008, Sas *et al.* 2020 et Johnson *et al.* 2020 ont été choisis. Plus particulièrement, une étude de sensibilité afin d'estimer les paramètres les plus influents sur l'effort à rupture a été développée pour chacun de ces modèles et pour les modèles de Sas *et al.* et de Johnson *et al.*, une collaboration avec les équipes ayant mis au point ces modèles a été mise en place. Un logiciel de recalage de maillage afin de reproduire les conditions expérimentales et un logiciel d'intégration des matériaux à chaque élément du maillage sur la base des images tomodensitométriques ont été mis au point.

Afin de pouvoir tester les performances du modèle de Lyon (reproduction du modèle de Duchemin *et al.* 2008), le jeu de données de Lyon constitué de 22 fémurs *ex vivo* a été utilisé. Ces fémurs ont été scannés par tomodensitométrie, testés en chargement en compression jusqu'à rupture afin de récupérer la charge à rupture expérimentale. Le modèle de Lyon a ensuite été utilisé pour prédire la charge à rupture numérique sur la base des images tomodensitométriques de chaque fémur. Les résultats entre expérimentations et prédictions numériques ont ensuite été comparés et il a été obtenu une erreur systématique de -1436 N et une erreur aléatoire de 2617 N. L'analyse de sensibilité de ce modèle a permis de conclure à une influence moyenne de la segmentation sur l'effort à rupture prédit de 40 %, et une influence moyenne de l'orientation du fémur de 6 %. Le modèle de Lyon donne des performances inférieures au modèle d'origine développé par Duchemin *et al.* Il a donc été choisi de reproduire un autre modèle récent, validé et comparé à des prédictions cliniques dans la littérature, afin d'en évaluer la reproductibilité et l'incertitude sur le jeu de données de Lyon.

Le second modèle à avoir été reproduit est le modèle dit de Leuven. Ce modèle est issu des travaux de Sas et collaborateurs de 2020. L'objectif de cette partie est de reproduire le modèle décrit par Sas et collaborateurs de 2020, de le tester sur un jeu de données que les auteurs d'origine ont utilisé avec leur modèle d'origine, puis de tester le modèle reproduit sur le jeu de données de Lyon afin d'évaluer respectivement la reproductibilité et la répliquabilité du modèle, et enfin, d'évaluer sa sensibilité aux paramètres d'entrée. Le jeu de données d'origine (jeu de données de Leuven) utilisé par les auteurs du modèle d'origine est constitué de 8 fémurs *ex vivo* testés en compression. Le modèle reproduit de

Leuven donne une bonne corrélation avec le modèle d'origine lorsqu'il est utilisé sur le jeu de données de Leuven ($r^2 = 0,95$). Cependant, utilisé sur le jeu de données de Lyon, le modèle reproduit de Leuven donne des performances inférieures. Les résultats suggèrent que la validation des modèles de prédiction de l'effort à rupture de fémur nécessite des jeux de données plus grand, plus représentatif de l'hétérogénéité de la population afin de minimiser les effets de surajustement des modèles et de déterminer des paramètres de validation plus représentatifs. L'étude de sensibilité a montré une forte influence moyenne sur l'effort à rupture prédit des coefficients de calibration (13 %), possiblement liée aux incertitudes des lois de conversion de la densité vers les paramètres mécaniques, une influence moyenne de l'orientation de 10 %, et une influence moyenne de la segmentation de 9 %.

Dans la vie courante, plusieurs mouvements sollicitent le fémur par un chargement en torsion tel que le lever de chaise ou de lit. Afin de pouvoir délivrer un risque pertinent de rupture lors d'activités quotidiennes, il est nécessaire de pouvoir également évaluer ce cas de chargement. Le modèle présenté par Johnson *et al.* 2020 présente de bons résultats pour des chargements en torsion. Le but de cette étude est d'évaluer la reproductibilité du modèle d'Iowa (Johnson *et al.* 2020) puis d'évaluer sa sensibilité à ses différents paramètres d'entrée. Afin d'évaluer la reproductibilité du modèle d'Iowa, le même jeu de données que celui utilisé dans l'article de Johnson *et al.* 2020 a été utilisé, constitué de 11 fémurs *ex vivo*. L'étude a permis d'établir la reproductibilité du modèle malgré une différence systématique avec l'expérimentation élevée, contrairement au modèle d'origine. Le modèle reproduit d'Iowa est sensible aux paramètres de rotation autour de l'axe diaphysaire (7 %) et de calibration de densité (5 %).

Pour l'étude sur patients, seuls les modèles de Lyon et de Leuven ont été utilisés. Le modèle d'Iowa était encore en cours d'analyse au moment de l'étude sur les données de patients. Un jeu de données MEKANOS (étude multicentrique pilotée par le professeur Cyrille Confavreux) constitué d'images tomodensitométriques de patients atteints de métastases osseuses au niveau du fémur a été utilisé. Au total, les données de 9 patients ont pu être utilisées avec le modèle de Lyon et 7 avec le modèle de Leuven. Dans cette étude, le modèle reproduit de Leuven a montré des spécificités dans la mesure des paramètres d'entrée (segmentation, longueur utile du fémur, résolution de la reconstruction) par rapport aux fémurs *ex vivo*. Les efforts à rupture prédits par le modèle de Lyon surestiment ceux prédits par le modèle de Leuven. Afin de pouvoir déterminer la justesse des prédictions de ces estimateurs du risque de fracture imminente, une étude longitudinale est nécessaire sur plus de patients.

En conclusion, les analyses de sensibilité ont révélé que plusieurs paramètres, tels que la segmentation, l'orientation du fémur, sa longueur utile et le coefficient de calibration de densité, influençaient notablement (5 – 40 %) les prédictions des modèles par éléments finis du fémur. Les études de reproductibilité et de sensibilité des modèles éléments finis présentés dans cette thèse ont apporté des éléments déterminants dans la compréhension du comportement des modèles. Bien que la propagation des incertitudes n'ait pas encore été abordée, il est clair que la validation des modèles de prédiction de l'effort à rupture du fémur nécessitera une compréhension plus approfondie de l'incertitude inhérente aux paramètres d'entrée. Ces recherches marquent une avancée significative vers l'utilisation clinique de ces modèles, tout en reconnaissant leurs limites actuelles et la nécessité de futures études longitudinales sur un plus grand nombre de patients pour évaluer leur fiabilité en termes de prédiction du risque de fracture imminente.

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	2
Résumé	4
Abstract.....	4
Résumé substantiel.....	5
Table des matières.....	7
Introduction	11
1 Rappels d’anatomie et état de l’art	12
1.1 Le fémur humain.....	12
1.1.1 Anatomie du fémur.....	12
1.1.2 Les matériaux osseux.....	13
1.1.3 Comportement du fémur sous chargements physiologiques.....	15
1.1.4 Propriétés statistiques descriptives du fémur	18
1.2 Cancer et métastases osseuses.....	19
1.3 Estimateurs cliniques du risque de fracture du fémur	22
1.3.1 Le score de Mirels	22
1.3.2 L’atteinte corticale axiale.....	23
1.3.3 Critique des estimateurs cliniques de l’effort à rupture.....	24
1.3.4 Tomodensitométrie osseuse.....	24
1.3.5 Bone strength score	26
1.4 Estimateur de l’effort à rupture par méthodes éléments finis basées sur le scanner tomographique	26
1.4.1 Segmentation.....	26
1.4.2 Maillage.....	27
1.4.3 Conditions aux limites expérimentales.....	28
1.4.4 Simulation	29
1.4.5 Exemples de modèles de la littérature	30
1.5 Reproductibilité en biomécanique.....	31
1.6 Etude de sensibilité.....	32
1.6.1 Analyse de Morris	32
1.6.2 Indices de Sobol (décomposition de variance)	33
1.7 Conclusion de l’état de l’art.....	34
2 étude préliminaire sur la reproduction des modèles éléments finis de prédiction de l’effort à rupture de fémur métastasé.....	35
2.1 Modèle préliminaire adapté des travaux de Delpuech <i>et al.</i> (2019).....	35

2.2	Comparaison préliminaire des modèles	36
2.2.1	Matériel et méthodes	36
2.2.2	Résultats de la comparaison préliminaire.....	36
2.2.3	Discussion de l'étude préliminaire.....	38
2.2.4	Variabilité inter-opérateurs du modèle de Lyon_prelim	39
2.3	Conclusion de l'étude préliminaire	40
3	Modèle éléments finis de prédiction de l'effort de rupture de fémur métastasé développé à Lyon	41
3.1	Description du modèle.....	41
3.1.1	Lois de comportement	41
3.1.2	Lois de conversion des paramètres mécaniques	41
3.1.3	Conditions aux limites	43
3.1.4	Maillage.....	43
3.1.5	Critère de rupture	44
3.2	Reproduction et évaluation du modèle	44
3.2.1	Matériel et méthode.....	44
3.2.2	Recalage de points	46
3.2.3	Intégration du scan tomodensitométrie aux éléments du maillage	47
3.2.4	Comparaison du modèle avec les résultats expérimentaux.....	50
3.2.5	Comparaison du modèle avec les performances du modèle d'origine	51
3.2.6	Discussion sur la répliquabilité du modèle de Lyon	52
3.3	Sensibilité du modèle.....	53
3.3.1	Analyse globale de sensibilité (Méthode de Morris)	53
3.4	Conclusion de l'étude sur le modèle de Lyon	57
4	Modèle éléments finis de prédiction de l'effort de rupture de fémur métastasé développé à Leuven.....	58
4.1	Description du modèle original.....	58
4.1.1	Lois de comportement	58
4.1.2	Lois de conversion des paramètres mécaniques	58
4.1.3	Conditions limites	59
4.1.4	Maillage.....	60
4.2	Reproductibilité du modèle	60
4.2.1	Matériel et méthode.....	60
4.2.2	Comparaison des résultats du modèle original et reproduit.....	61
4.3	Répliquabilité du modèle	62
4.3.1	Matériel et méthode.....	62

4.3.2	Comparaison des résultats du modèle reproduit sur les deux jeux de données.....	63
4.4	Analyse de sensibilité du modèle.....	64
4.4.1	Sensibilité générale du modèle.....	64
4.4.2	Discussion.....	65
4.4.3	Sensibilité aux paramètres mécaniques	66
4.4.4	Discussion.....	68
4.5	Conclusion de l'étude sur le modèle de Leuven	69
5	Modèle éléments finis de prédiction de l'effort à rupture de fémur métastasé en torsion développé à Iowa.....	71
5.1	Description du modèle d'origine	71
5.1.1	Lois de comportement.....	71
5.1.2	Lois de conversion des paramètres mécaniques	71
5.1.3	Conditions limites	71
5.1.4	Critère de rupture	72
5.2	Reproduction du modèle	72
5.2.1	Matériel et méthode.....	72
5.2.2	Résultats du modèle original et reproduit.....	73
5.2.3	Discussion sur la reproductibilité du modèle.....	74
5.3	Sensibilité du modèle.....	74
5.3.1	Matériel et méthode.....	74
5.3.2	Résultats.....	75
5.3.3	Discussion.....	76
5.4	Conclusion de l'étude sur le modèle d'Iowa.....	77
6	Synthèse des trois modèles	78
6.1	Comparaison des trois modèles.....	78
6.2	Limites de l'analyse de Morris	79
6.3	Conclusion sur la reproduction des trois modèles	80
7	Application clinique.....	81
7.1	Présentation du jeu de données MEKANOS	81
7.2	Différences des mesures des paramètres d'entrée entre <i>ex vivo</i> et <i>in vivo</i>	84
7.2.1	Segmentation <i>in vivo</i>	84
7.2.2	Longueur du fémur d'un scan patient	84
7.2.3	Taille de voxel des scans patients	85
7.3	Etude de sensibilité du modèle de Leuven sur fémur <i>in vivo</i>	85
7.3.1	Matériel et méthodes	85
7.3.2	Résultats de l'analyse de sensibilité.....	86

7.3.3	Discussion sur l'analyse de sensibilité.....	87
7.4	Effort à rupture des fémurs <i>in vivo</i>	88
7.4.1	Résultats des simulations sur fémurs <i>in vivo</i> des modèles de Leuven et de Lyon.....	88
7.4.2	Discussion.....	88
7.5	Risque de fracture.....	89
7.5.1	Probabilité de fracture lors d'activité quotidienne.....	89
7.6	Application des critères de risque de fracture.....	90
7.6.1	Résultats.....	90
7.6.2	Discussion.....	91
7.7	Conclusion sur l'étude clinique.....	92
8	Conclusion.....	94
9	Bibliographie.....	97
10	Annexe.....	105
10.1	Raideur numérique des sujets de la base de donnée MEKANOS.....	105

INTRODUCTION

Depuis le début des années 2000, les préoccupations concernant la reproductibilité des études ont commencé à émerger comme un thème central dans la communauté scientifique, soulevant des questions fondamentales sur la validité des résultats de recherche. La préoccupation générale concernant la reproductibilité des études scientifiques a été soulignée par une enquête menée par Baker en 2016 (Baker 2016), qui a révélé que, dans les domaines de la physique et de la mécanique, de nombreux chercheurs éprouvaient des difficultés à reproduire les expériences d'autres équipes, voire leurs propres travaux. Cette crise de la reproductibilité s'est étendue au domaine de la biomécanique depuis les premières préoccupations soulevées par (Taddei *et al.* 2006). Jusqu'au début des années 2020, les modèles de prédiction de rupture du fémur en biomécanique semblaient peu aborder les problèmes d'incertitudes et de sensibilité. Cependant, en 2021, Viceconti et d'autres chercheurs ont proposé des directives appelées VVUQ (Vérification, Validation, Quantification des incertitudes) visant à améliorer la crédibilité des modèles biomécaniques en incluant la vérification logicielle, la validation par comparaison avec des mesures indépendantes, et l'analyse de la sensibilité et de la quantification des incertitudes (Viceconti *et al.* 2021).

Les métastases osseuses, qui surviennent fréquemment chez les patients atteints de cancer (Sung *et al.* 2021), (Du *et al.* 2010), sont une complication qui a un impact significatif sur la qualité de vie de ces personnes. Parmi les nombreux problèmes que posent ces métastases, la perte de résistance des os atteints se distingue car elle peut engendrer une aggravation de la souffrance du patient, une perte de mobilité et mettre en péril la continuité du traitement contre le cancer. Dans ce contexte, la détermination précise du risque de fracture du fémur devient une priorité clinique, qui nécessite une approche méthodique et rigoureuse pour son évaluation.

À l'heure actuelle, les évaluations cliniques classiques, notamment le score de Mirels établi en 1989 sur radiographies (Mirels 1989), bien qu'utiles, présentent des limites notables de précision, en particulier en ce qui concerne leur spécificité (Damron *et al.* 2003), (Crenn *et al.* 2020). En effet, il est impératif de reconnaître que ces scores offrent une précision limitée, laissant une marge d'incertitude importante et soulevant ainsi la question de la pertinence des interventions chirurgicales qui en découleraient.

C'est dans ce contexte que les méthodes fondées sur l'analyse par éléments finis ont émergé comme une alternative, offrant la possibilité d'une évaluation plus précise du risque de fracture du fémur métastasé, grâce à l'intégration de paramètres anatomiques et biomécaniques complexes. Toutefois, malgré leur potentiel indéniable, ces modèles numériques soulèvent une série de questions fondamentales et cruciales pour leur application clinique. Parmi ces interrogations, la reproductibilité de ces modèles, leur validation dans un contexte clinique et leur fiabilité face aux incertitudes inhérentes méritent une attention particulière. Jusqu'à présent, ces aspects essentiels n'ont pas fait l'objet d'une exploration exhaustive ni d'une évaluation complète.

La présente thèse vise à répondre à l'exigence fondamentale de fiabilité dans l'utilisation de modèles numériques en clinique pour prédire le risque de fracture du fémur métastasé. À travers une approche rigoureuse, cette recherche s'engage à reproduire et à évaluer les modèles existants, à étudier leur sensibilité à une multitude de paramètres d'entrée et à les appliquer à des cas cliniques. En définitive, notre objectif ultime est de contribuer à une prise de décision thérapeutique plus éclairée, en minimisant les procédures chirurgicales superflues et en optimisant le traitement pour les patients atteints de métastases osseuses.

1 RAPPELS D'ANATOMIE ET ETAT DE L'ART

1.1 LE FEMUR HUMAIN

1.1.1 Anatomie du fémur

Le fémur humain est un os long du membre inférieur du corp humain. Il est considéré comme l'os le plus solide et supporte la quasi-totalité du poids du corps en appui monopodal. C'est un os composé d'une corticale sur toute sa périphérie et d'os trabéculaire au niveau de ses épiphyses (Figure 1).

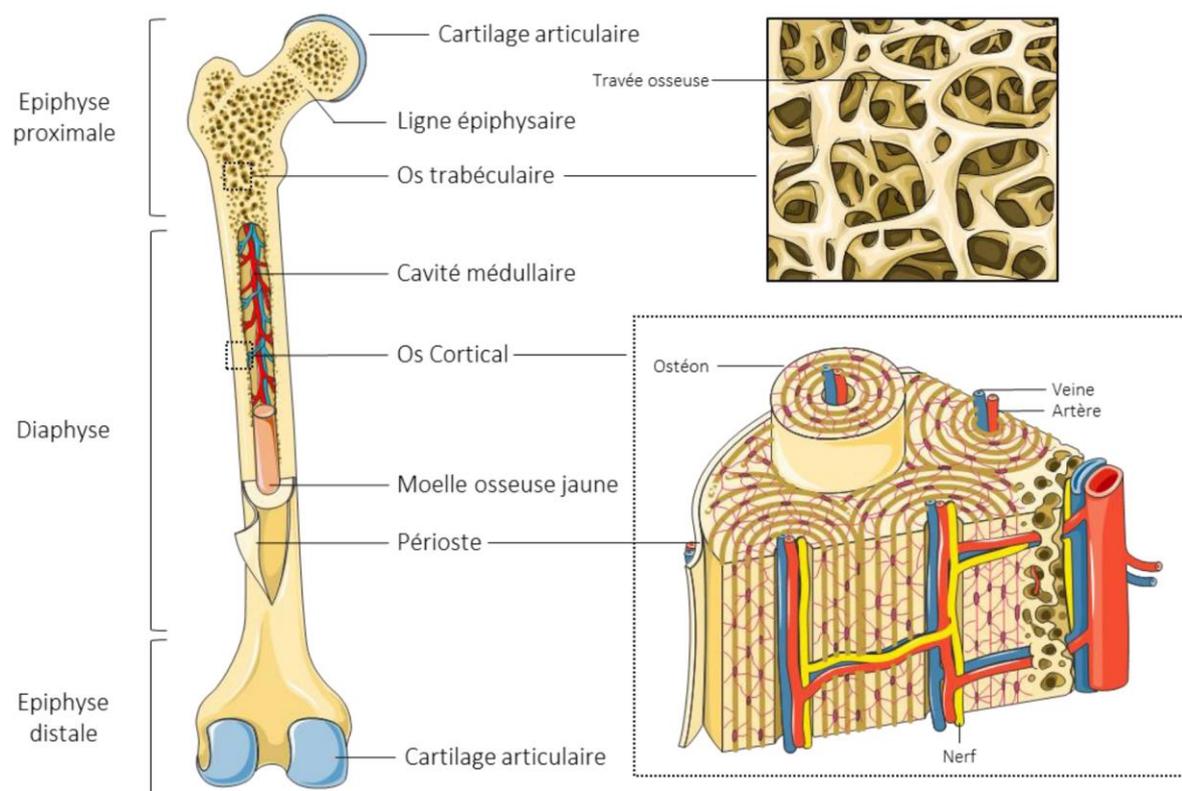


Figure 1: Illustration du fémur humain (Illustration adaptée de la banque d'image gratuite : Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>)).

On peut décomposer le fémur humain en quatre parties distinctes :

- La tête fémorale (Figure 2A), que l'on peut modéliser par une liaison sphérique entre le fémur et le bassin. Elle est composée en majorité d'os trabéculaire enveloppé d'une fine couche corticale et de cartilage.
- Le col fémoral (Figure 2B), qui relie la tête fémorale à la diaphyse. Il s'agit d'une zone critique, puisque le col transfère les charges de la tête au reste du fémur. Il est principalement composé d'os trabéculaire enveloppé d'une fine couche corticale qui s'épaissit progressivement vers la diaphyse.
- La diaphyse (Figure 2C), qui est la partie la plus résistante du fémur grâce à son épaisse couche corticale enveloppant la cavité médullaire.
- Les condyles (Figure 2D), qui terminent le fémur en créant une liaison avec le tibia (similaire à une liaison pivot). Ils sont principalement constitués d'os trabéculaire enveloppé d'une fine couche corticale et de cartilage.

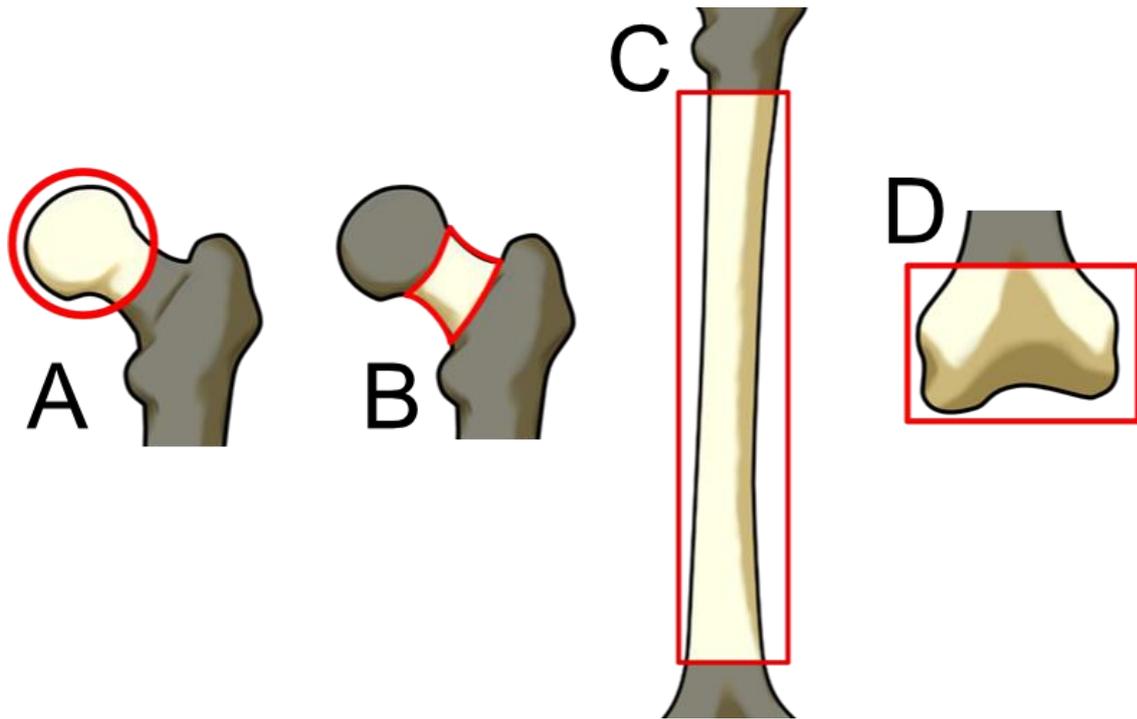


Figure 2: Illustration des différentes parties du fémur. A: Tête fémorale. B : Col du fémur. C: Diaphyse fémorale. D: Condyles fémoraux.

1.1.2 Les matériaux osseux

Le fémur est principalement composé de matière osseuse. En fonction de l'échelle à laquelle on l'observe, des structures architecturales peuvent apparaître modifiant ainsi sa modélisation mécanique (Figure 3). Il est donc important de noter que le matériau osseux peut être modélisé comme étant, par exemple, homogène à l'échelle macroscopique (l'influence mécanique des microstructures est moyennée) mais être inhomogène à l'échelle mésoscopique (les microstructures diffèrent localement), puis redevenir homogène à l'échelle microscopique (les microstructures sont trop grandes et les propriétés mécaniques du matériau osseux ne sont plus soumises aux variations géométriques locales). Dans cette thèse, nous nous en tiendrons à l'échelle macroscopique car l'échelle mésoscopique et microscopique nécessitent une résolution de scanner et un temps de simulation beaucoup trop élevé pour modéliser un fémur entier et les systèmes d'imagerie par tomodensitométrie par rayons X cliniques ne permettent pas de décrire les structures aux échelles mésoscopique et microscopique. Les structures mésoscopiques seront cependant brièvement décrites afin de mieux appréhender le comportement de l'os dans sa globalité.

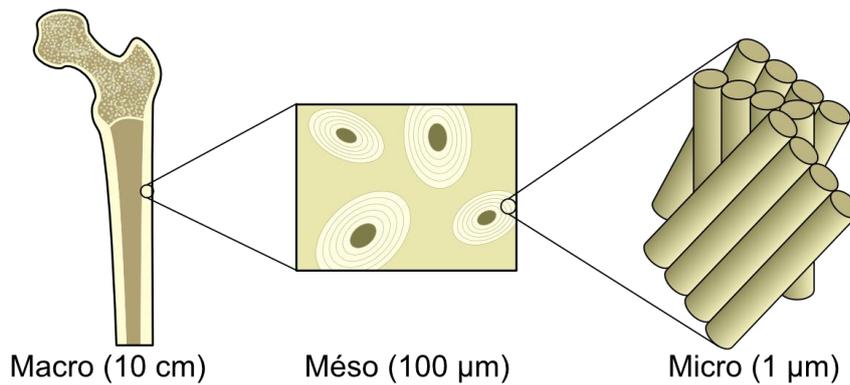


Figure 3: Illustration des échelles d'analyse de l'os.

A l'échelle macroscopique, on distingue deux organisations du matériau osseux qui diffèrent du fait de leur structure géométrique et leur fonction :

- L'os cortical (Figure 4) est une structure compacte, homogène (généralement composé de moins de 10% de tissu mou (Monier-Faugere *et al.* 1998)), principalement observé sur les parties périphériques des os long (Bilgiç *et al.* 2020, p. 6). Cette structure est constituée d'un système Haversien, c'est-à-dire d'ostéons : un canal central entouré d'anneaux concentriques de fibres de collagène organisées appelées lamelles et d'os interstitiel comblant l'espace entre les ostéons. Au sein des os porteurs comme le fémur, on retrouve des lamelles plus épaisses et en plus grand nombre (Bilgiç *et al.* 2020, p. 6). L'os cortical est poreux et présente des lacunes formées par les ostéocytes (cellules de 10 µm qui jouent le rôle de mécano-senseurs) (Figure 5).

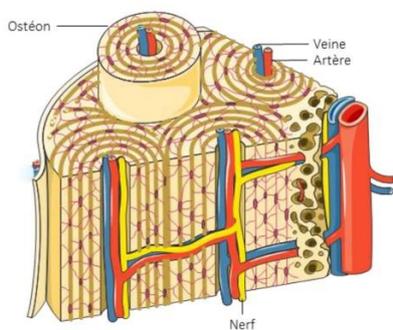


Figure 4: Os cortical (Illustration adaptée de la banque d'image gratuite : Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>)).

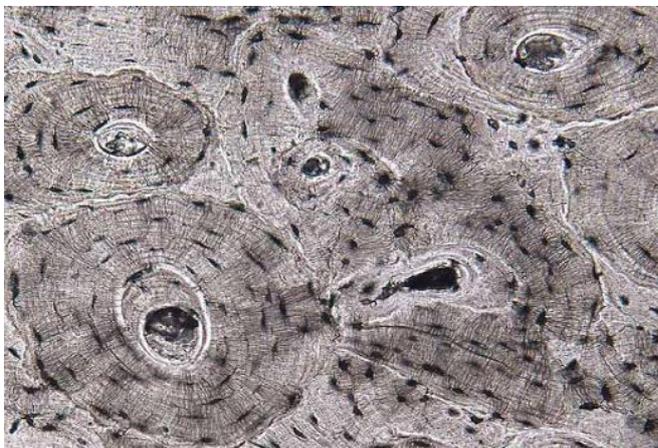


Figure 5: Os cortical à l'échelle mésoscopique. On discerne les ostéons (forme géométriques concentriques), l'os interstitiel et les lacunes ostéocytaires.

- L'os trabéculaire (Figure 6) est constitué de fines trabécules organisées en treillis (ou réseau trabéculaire) dont l'espace est rempli par la moelle osseuse. Il est principalement observé dans les vertèbres, et au niveau de la métaphyse et de l'épiphyse (c'est-à-dire les extrémités) des os longs, ainsi que dans les os courts (Bilgiç *et al.* 2020, p. 6).

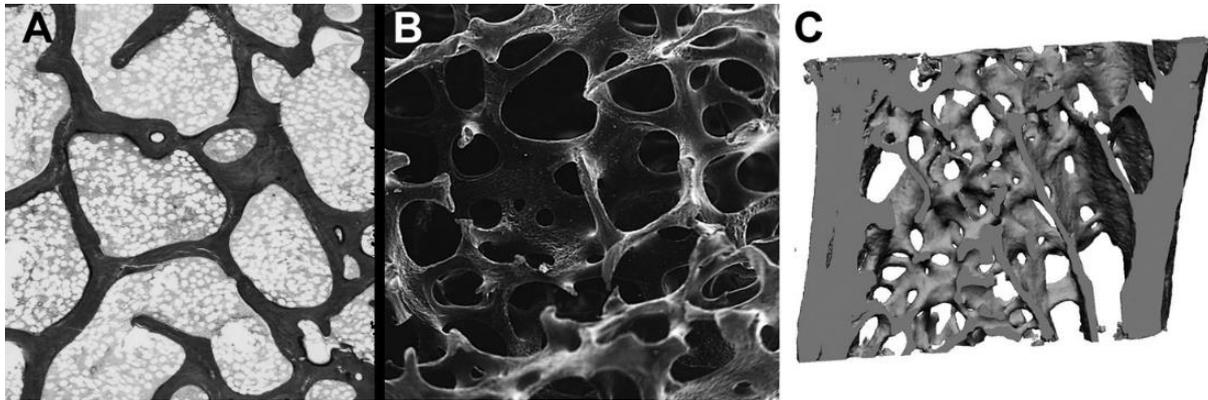


Figure 6: Os trabéculaire (image issue de <https://www.academie-medecine.fr/la-microarchitecture-du-tissu-osseux>).

Le matériau osseux est un matériau vivant. Il se renouvelle en permanence, et en fonction des contraintes et traumatismes subis par l'os, à travers le processus de mécanotransduction des ostéocytes (Gauthier *et al.* 2022) (conversion des efforts mécaniques en activité électrochimique), grâce à l'action des ostéoblastes (cellules formant l'os) et des ostéoclastes (cellules résorbant l'os). Comme toute matière biologique, l'os présente des différences (morphologiques, chimiques, structurales) entre les individus, ses caractéristiques changent avec l'âge et peuvent être affectées par plusieurs pathologies (ostéoporose, ostéogenèse imparfaite, déficit nutritionnel, etc.)

1.1.3 Comportement du fémur sous chargements physiologiques

On identifie deux types de chargements physiologiques principaux intervenant durant les activités quotidiennes :

- Les chargements compressifs (Figure 7), qui interviennent lorsque la charge est appliquée sur la partie supérieure de la tête fémorale et dans la même direction que l'axe diaphysaire. Ces conditions ont pour effet de créer un moment de flexion le long du fémur dû au bras de levier formé par le col du fémur (Figure 8). Ce type de chargement est représentatif de la marche, l'appui statique bi ou monopodal, la descente ou la montée d'escalier.
- Les chargements en torsion (Figure 9), qui interviennent lorsque la charge est appliquée sur le côté de la tête fémorale et dans la direction orthogonale au plan créé par l'axe diaphysaire et l'axe du col. Ce type de chargement est représentatif des mouvements lorsqu'on se lève ou s'assoit (de manière générale, lorsque la cuisse et la jambe forment un angle droit).

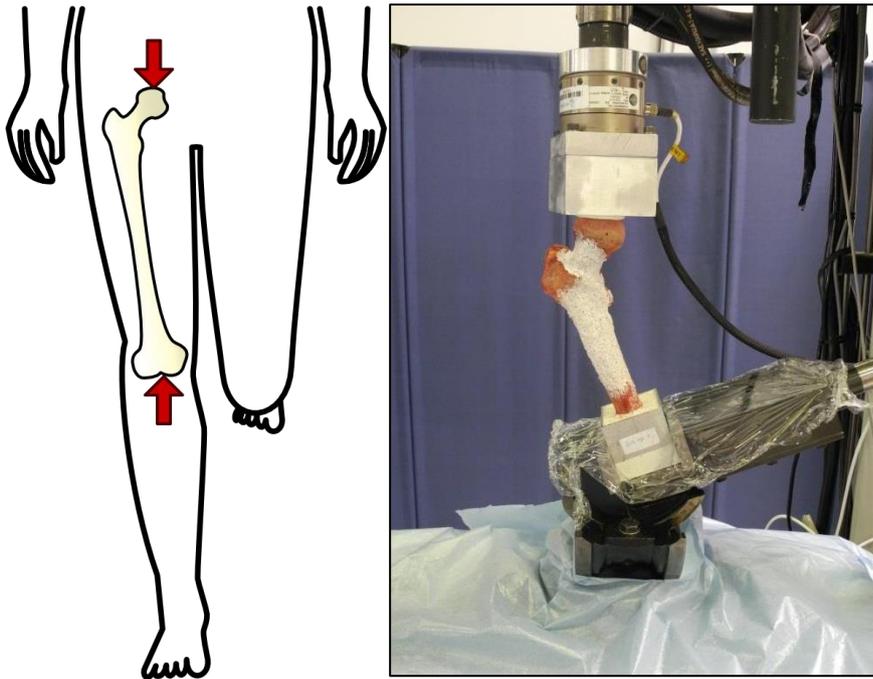


Figure 7: Illustration in situ et reproduction expérimentale ex-vivo d'un appui monopodal.

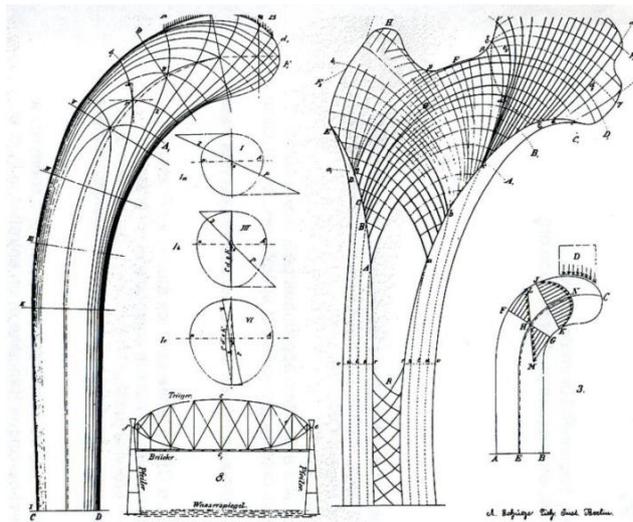


Figure 8: Représentation des contraintes principales (ou lignes de force) lors d'un chargement axial du fémur (issu des travaux de Wolff, 19^{ème} siècle). A gauche, un schéma de grue Fairbairn avec les lignes de contraintes principales calculées par Culmann, et à droite, la comparaison à un fémur et la représentation de ses lignes de contraintes principales par Wolff. Le moment de flexion induit par l'appui sur la tête fémorale est illustré sur le schéma en bas à droite de l'image.

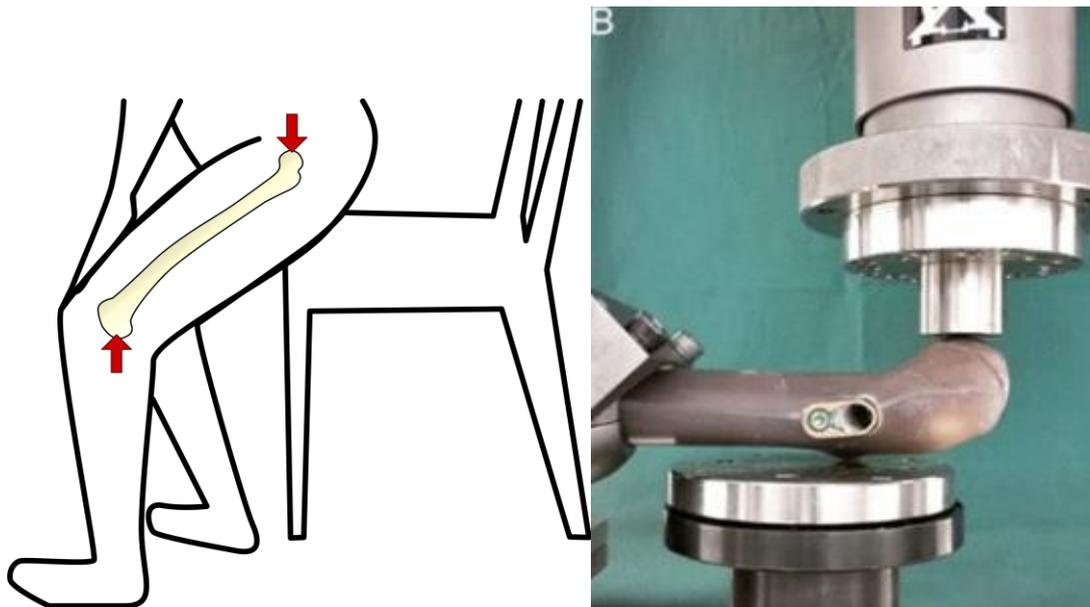


Figure 9: Illustration in situ et reproduction expérimentale ex-vivo d'un effort en torsion (Wang et al. 2022).

A l'échelle locale, les matériaux osseux ont des comportements complexes. On leur associe souvent un comportement élasto-plastique (Figure 10), bien que la partie linéaire apparente ne soit pas forcément purement élastique (Zhao et al. 2018).

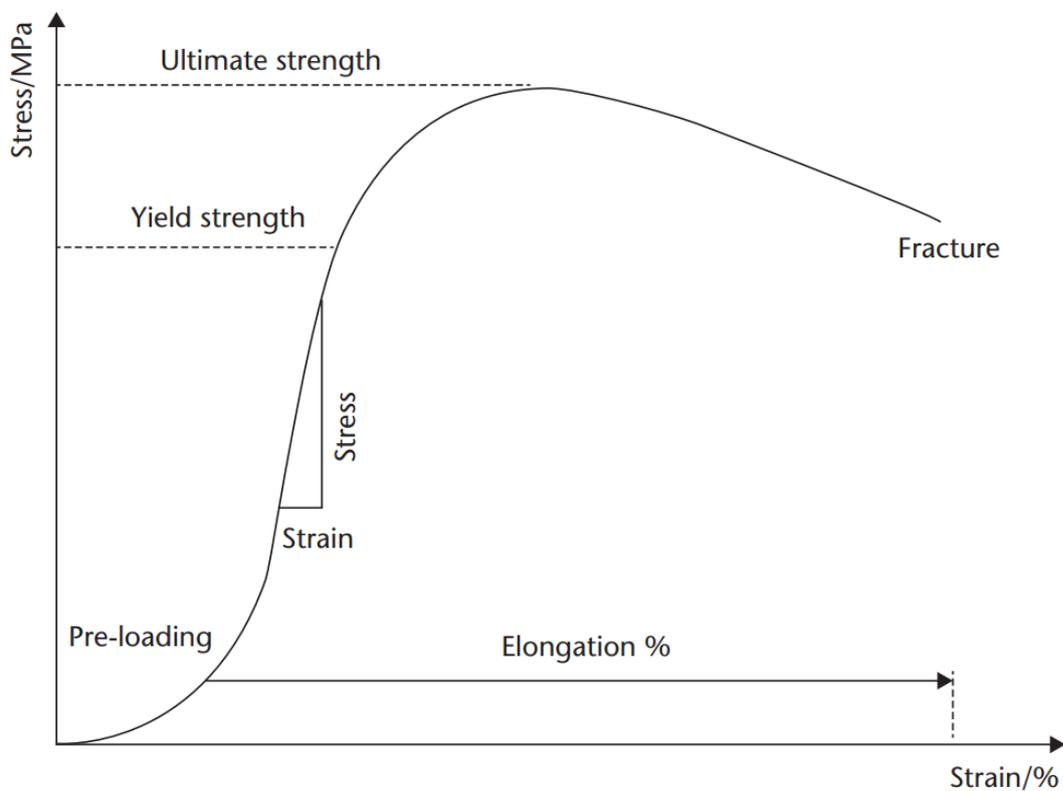


Figure 10: Courbe de contraintes / déformations typique d'un échantillon osseux en compression (issu de Zhao et al., 2018 (Zhao et al. 2018))

Malgré la pluralité des lois modélisant le comportement de l'os présent dans la littérature, les paramètres de module élastique apparent (E), de coefficient de Poisson (ν), de limite d'élasticité (σ_y), et de contrainte maximale (σ_{max}) sont largement représentés pour caractériser les comportements élastiques et plastiques de l'os.

Parmi ces modèles, on retrouve des modèles linéaires élastiques ((Johnson *et al.* 2020), (Katz and Yosibash 2020), (Duchemin, *et al.* 2008)), mais aussi des modèles elasto-plastiques avec ou sans endommagement ((Dall'Ara *et al.* 2013), (Hambli *et al.* 2012), (Keyak *et al.* 2005)) que nous traiterons dans la partie sur les estimateurs par éléments finis de l'effort à rupture (Partie 1.4).

1.1.4 Propriétés statistiques descriptives du fémur

Dans la population humaine, il n'existe pas un fémur unique similaire pour chaque individu. Tous les fémurs partagent évidemment des caractéristiques communes, mais il est nécessaire de connaître la plage de variation des caractéristiques principales d'un fémur humain pour se faire une idée de ce que peut être un fémur type et pour appuyer le fait qu'il est nécessaire d'avoir des modèles de prédiction personnalisés prenant en compte ces caractéristiques.

1.1.4.1 Masse et longueur du fémur

Latimer et Lowrance (Latimer and Lowrance 1965) ont montré sur une étude de 105 squelettes humains d'Asie que les fémurs avaient une masse sèche et dégraissée moyenne de **255 (SD = 39) g** et une longueur moyenne de **426 (SD = 19) mm**.

1.1.4.2 Paramètres de matériaux du fémur

Plusieurs équipes ((Karim *et al.* 2013), (Knowles *et al.* 2016), (Fleps *et al.* 2020), (Engelke *et al.* 2016), (Benca *et al.* 2020)) ont montré qu'il existait une large gamme de valeurs des propriétés mécaniques attribuées aux matériaux osseux. Pour le fémur, on retrouve des variations en fonction du type de charge (traction, compression, flexion, cisaillement) et du type de tissus osseux (trabéculaire ou cortical) récapitulées dans le tableau Table 1.

Table 1: Tableau récapitulatif des plages de valeurs des paramètres mécaniques attribués au fémur dans la littérature.

	Trabéculaire	Cortical
Module de Young (MPa)	389 – 3230 (Lotz <i>et al.</i> 1990), (Kuhn <i>et al.</i> 1989), (Røhl <i>et al.</i> 1991), (Rohlmann <i>et al.</i> 1980), (Morgan and Keaveny 2001)	10100 – 18200 (Burstein <i>et al.</i> 1976)
Limite d'élasticité de déformation (%)	0,70 – 1,25 (Tang <i>et al.</i> 2007), (Røhl <i>et al.</i> 1991)	0,73 (Nalla <i>et al.</i> 2006)
Limite de contrainte (MPa)	2,44 – 17,45 (Kuhn <i>et al.</i> 1989), (Røhl <i>et al.</i> 1991)	121 – 182 (Nalla <i>et al.</i> 2004)
Déformation à la rupture (%)	1.71 (Kuhn <i>et al.</i> 1989)	0,7 – 4,62 (Nalla <i>et al.</i> 2004)
Contrainte à la rupture (MPa)	5,6 – 8,05 (Lotz <i>et al.</i> 1990), (Kuhn <i>et al.</i> 1989), (Rohlmann <i>et al.</i> 1980), (Morgan and Keaveny 2001)	51 – 205 (Reilly and Burstein 1975), (Nalla <i>et al.</i> 2004)

1.1.4.3 Effort à rupture du fémur

Pour des adultes sans pathologie fémorale, l'effort à rupture du fémur sain en compression se situe aux environs des 7900 (SD = 3200) N (Derikx *et al.* 2012), (Duchemin, *et al.* 2008) (Figure 11).

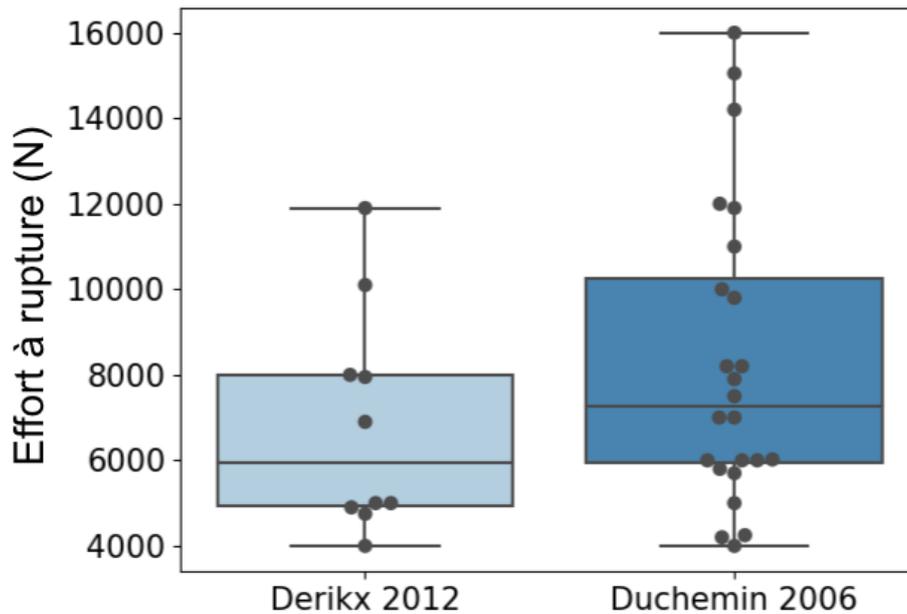


Figure 11: Effort à rupture expérimental (chargement en compression) du fémur sain dans la littérature. L'âge moyen pour l'étude de Derikx et al. est de 81.7 ans (63 – 96) et l'âge moyen pour l'étude de Duchemin et al. est de 80 ans (47 – 100).

Lorsqu'une tumeur se développe dans le fémur, ses propriétés mécaniques sont altérées.

1.2 CANCER ET METASTASES OSSEUSES

Le cancer est une pathologie qui, en 2020, touchait un nombre estimé de 19,3 millions d'individus dans le monde (Sung *et al.* 2021). Environ 80% des patients atteints de tumeurs malignes développent des métastases osseuses (Du *et al.* 2010). Les métastases osseuses sont des tumeurs provenant de la migration des cellules cancéreuses du cancer primaire vers un site osseux. Les métastases osseuses affectent la tenue mécanique de l'os et peuvent, dans les cas extrêmes, être la cause principale d'une fracture lors d'activités quotidiennes.

Les métastases osseuses peuvent se présenter sous trois formes différentes :

- Les métastases ostéoblastiques (dites « condensantes »), qui surviennent lorsque les cellules cancéreuses perturbent le processus de remodelage osseux en favorisant la formation excessive de nouvelles cellules osseuses. Cela entraîne une densification des os, cependant, la structure du matériau minéral créé est désorganisée, ce qui affaiblit la solidité osseuse (Figure 12).



Figure 12: Exemple d'une métastase ostéoblastique sur fémur (tirée de Sas et al. 2020 (Sas, Tanck, et al. 2020)).

- Les métastases ostéolytiques, qui surviennent également à la suite d'une perturbation du remodelage osseux par les cellules cancéreuses, mais dans ce cas, elles favorisent la résorption de l'os. En conséquence, les os deviennent moins denses et plus fragiles (Figure 13).



Figure 13: Exemple d'une métastase lytique sur fémur (tirée de Sas et al. 2020 (Sas, Tanck, et al. 2020)).

- Les métastases mixtes, comme leur nom l'indique, sont un mélange de métastases ostéoblastiques et ostéolytiques, combinant les caractéristiques des deux types précédents.

Les métastases, au travers de leur altération du tissu osseux, peuvent avoir l'effet de diminuer la résistance osseuse. Dans la littérature, les métastases lytiques ont été reproduites en créant des défauts dans les fémurs. Pour les chargements en compression, la charge à rupture de fémur avec défaut se situe aux environs des 5900 (SD = 2800) N (Yosibash *et al.* 2014) (Derikx *et al.* 2012) (Keyak *et al.* 2005). On observe une diminution moyenne de la force à rupture de 2800 N entre un groupe sain et un groupe avec défaut artificiellement créé (Derikx *et al.* 2012) (Figure 15).

Concernant les chargements en torsion, peu d'auteurs ont évalué l'effort à rupture. Pour le fémur avec défaut artificiellement créé, on trouve des efforts à rupture aux environs des 1100 (SD = 500) N (Johnson *et al.* 2020) (Figure 16).

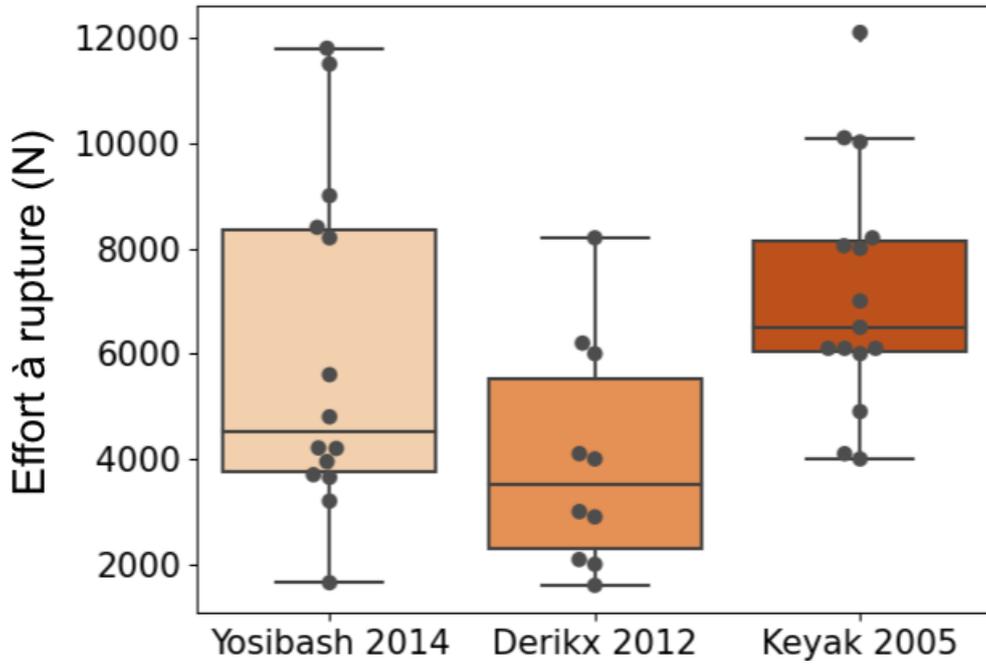


Figure 14: Effort à rupture expérimental (chargement en compression) pour des fémurs métastasés ou avec défaut artificiellement créé dans la littérature.

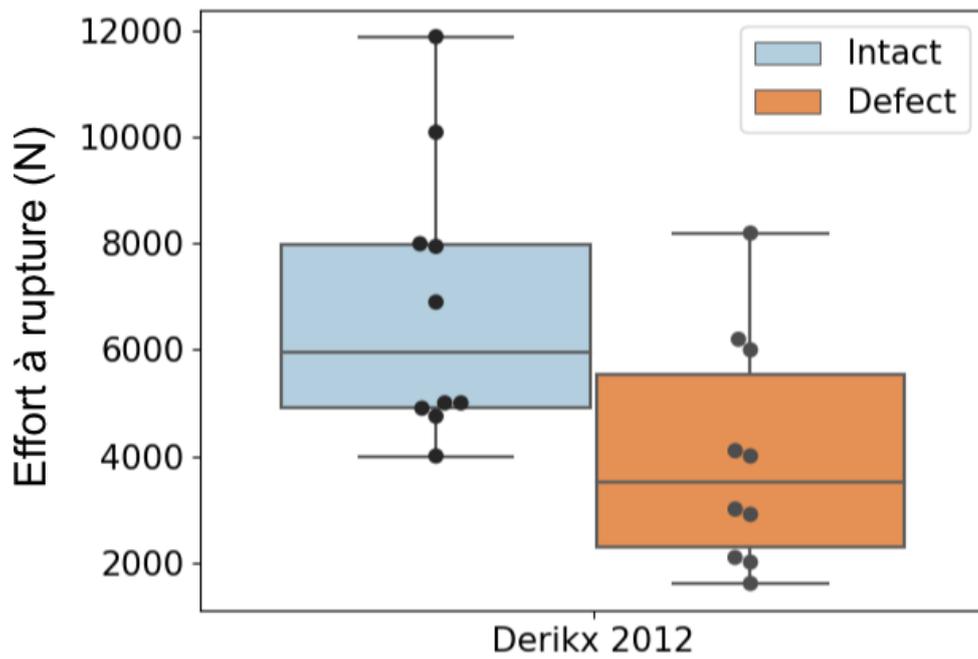


Figure 15: Distribution de l'effort à rupture de fémurs sains (bleu) et avec défauts artificiellement créés imitant des métastases lytiques (orange) tiré de Derikx et al. 2012 (Derikx et al. 2012).

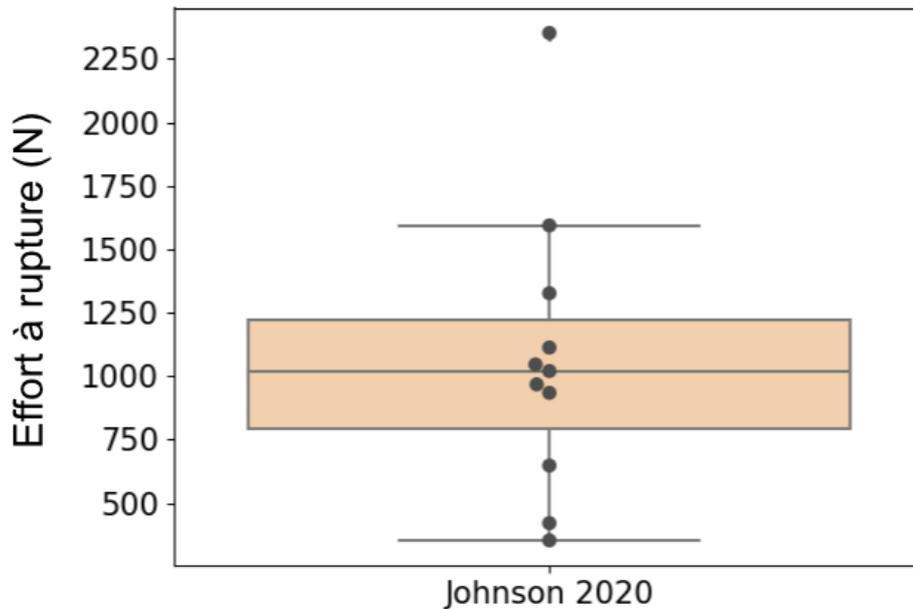


Figure 16: Effort à rupture expérimental (chargement en torsion) du fémur avec défaut artificiellement créé tiré de Johnson 2020 (Johnson et al. 2020).

1.3 ESTIMATEURS CLINIQUES DU RISQUE DE FRACTURE DU FEMUR

L'estimation du risque de fracture du fémur métastasé est primordiale pour le patient afin de déterminer un traitement optimal. Si le risque de fracture lors d'activités quotidiennes est élevé, le chirurgien privilégiera une opération prophylactique de manière à éviter les complications d'une fracture. Cependant, cette opération nécessitera l'arrêt des traitements empêchant la progression du cancer durant la convalescence post-opératoire. L'évaluation du risque de fracture doit donc être la plus précise possible afin d'éviter cette chirurgie tant qu'elle n'est pas nécessaire.

1.3.1 Le score de Mirels

Le premier estimateur est le score radiographique de Mirels (Mirels 1989). Ce score a été proposé par Mirels en 1989 afin de combler les besoins cliniques d'un estimateur de risque de fracture sur os long métastasé. La méthode d'évaluation du score se base sur la localisation, la douleur ressentie, le type de lésion et la taille de la métastase (Figure 17).

TABLE 1. Scoring System

Variable	Score		
	1	2	3
Site	Upper limb	Lower limb	Peritrochanter
Pain	Mild	Moderate	Functional
Lesion	Blastic	Mixed	Lytic
Size	<1/3	1/3–2/3	>2/3

Figure 17: Critères d'attribution des scores en fonction des variables analysées (tiré de Mirels, 1989 (Mirels 1989)).

Mirels a établi, sur radiographies, le score de 38 patients avec métastase osseuse puis évalué si, au cours de leur traitement, l'os avait fracturé ou non. Ceci lui a permis de définir des probabilités de fracture en fonction du score des individus (Figure 18).

TABLE 5. Conditional Probability of Fracture for Each Score

<i>Score</i>	<i>Fracture</i>	<i>Nonfracture</i>	<i>False Positive</i>	<i>True Positive</i>	<i>Fracture Probability</i>
4	0	4	91%	100%	0
5	0	10	75%	100%	0
6	0	8	56%	100%	0
7	1	18	22%	96%	0.04
8	4	8	6%	85%	0.15
9	4	3	0%	66%	0.33
10	13	0	0%	18%	0.72
11	4	0	0%	4%	0.96
12	1	0	0%	0%	1.00

Figure 18: Probabilité de fracture en fonction du score de Mirels de 38 patients (tiré de Mirels, 1989 (Mirels 1989)).

Mirels en a conclu qu'un score supérieur à 9 était un diagnostic d'une fracture imminente, tandis qu'un score inférieur à 7 montrait qu'il n'y avait pas de fracture imminente. Une étude inter opérateur avec trois opérateurs a été conduite lors de la même étude et a montré que la méthode était reproductible. Cependant, et du fait des évolutions technologiques comme les scanners de routine, de nombreuses études indépendantes faites à posteriori ont remis en cause la reproductibilité et la précision du score de Mirels (Amendola *et al.* 2023), (Bailey *et al.* 2020), (Damron *et al.* 2003), (Van der Linden *et al.* 2004), (Evans *et al.* 2008), (Jawad and Scully 2010).

1.3.2 L'atteinte corticale axiale

L'atteinte corticale axiale (ou « axial cortical involvement ») se base sur la mesure de la taille de la lésion corticale dans la direction de la diaphyse (Figure 19) afin de prédire si la fracture est imminente ou non.

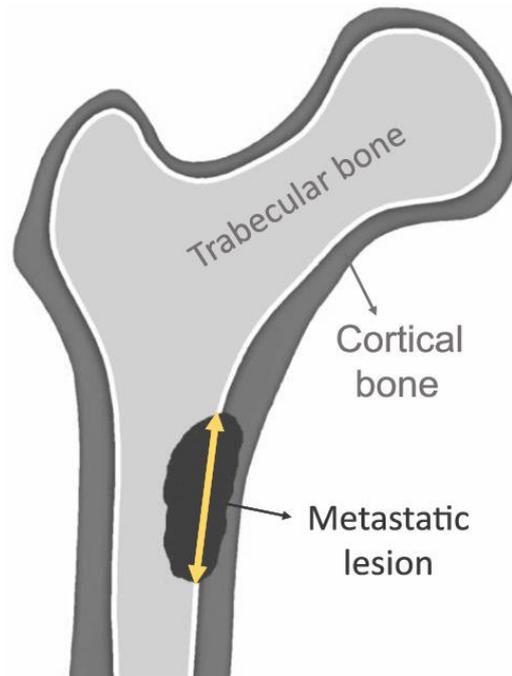


Figure 19: Illustration de la mesure de l'atteinte corticale axiale (tiré de Sas, 2020 (Sas, et al. 2020)).

Van der Linden et collaborateurs (van der Linden *et al.* 2003) ont montré sur une étude prospective de 1157 patients qu'une taille de lésion dépassant les 30 mm d'atteinte corticale dans l'axe de la diaphyse était prédictive d'une fracture imminente.

1.3.3 Critique des estimateurs cliniques de l'effort à rupture

Bien que le score de Mirels soit un gold standard en clinique dans l'estimation des fractures imminentes sur os long, il a fait l'objet de plusieurs études indépendantes afin de vérifier son efficacité et sa reproductibilité (Damron *et al.* 2003), (Van der Linden *et al.* 2004), (Evans *et al.* 2008), (Jawad and Scully 2010). Il en ressort que ce score est faiblement reproductible (Kappa de Cohen $< 0,5$ (Evans *et al.* 2008)) et présente une faible spécificité (entre 13% et 35% selon les auteurs), induisant des chirurgies prophylactiques inutiles pour deux patients sur trois évalués comme étant à risque. Une atteinte corticale axiale de plus de 30 mm semble être une bonne alternative simple au score de Mirels avec une spécificité de 58% (Van der Linden *et al.* 2004).

1.3.4 Tomodensitométrie osseuse

Les deux précédents scores peuvent s'évaluer à l'aide d'une radiographie de l'os. Cependant les radiographies ne rendent pas compte de la géométrie exacte des lésions ni même de leur position (qui seront fonction du plan de projection). C'est pourquoi les cliniciens recourent à la tomodensitométrie afin de pouvoir évaluer dans les trois dimensions l'étendue des lésions.

La tomodensitométrie est une méthode d'imagerie qui consiste à capturer l'absorption aux rayons X d'un objet sur plusieurs angles afin de pouvoir reconstruire l'ensemble des projections de cet objet sous la forme d'un volume 3D constitué de plusieurs coupes (Figure 20). Cette technique permet d'avoir un visuel de l'objet en 3D, au lieu d'une simple projection comme avec une radiographie classique, et de mieux rendre compte de l'étendue et de la géométrie des lésions dans le cas des métastases osseuses.

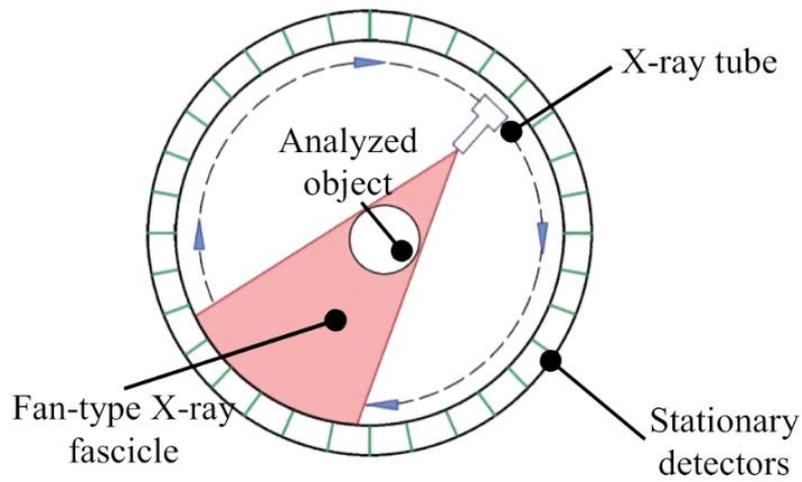


Figure 20: Fonctionnement d'un tomodensitomètre (illustration issue de Tudor, 2014 (Tudor et al. 2014)).

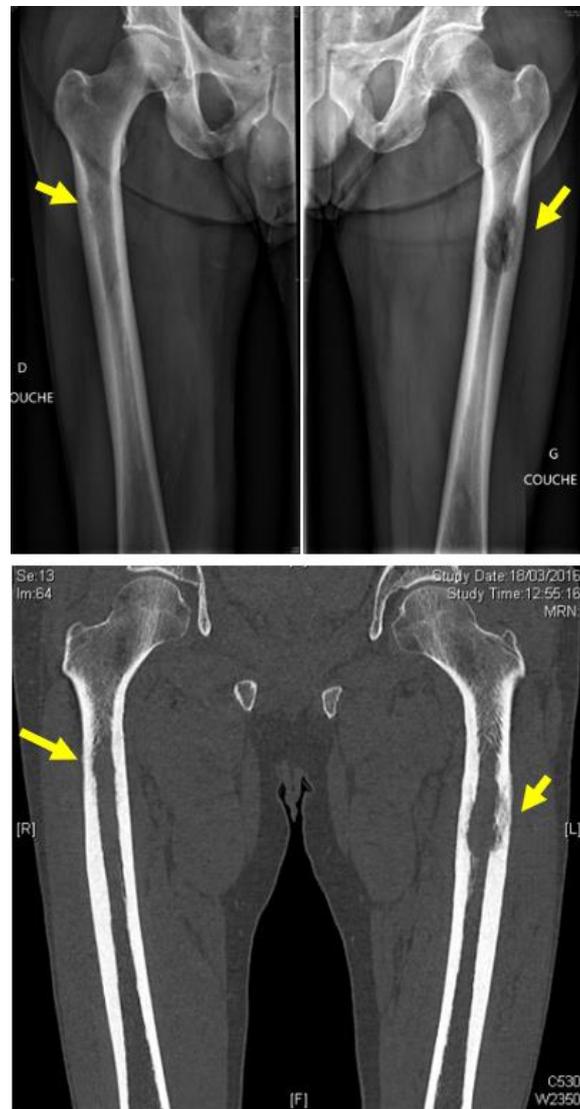


Figure 21: En haut : radiographie des fémurs droits et gauche avec présence de lésion métastasée. En bas : Une coupe frontale du volume reconstruit tomodynamétrique des mêmes fémurs. On notera une meilleure possibilité d'identification des lésions sur le scan tomodynamétrique (images issues des Hospices Civils de Lyon, Pr. Confavreux et Pr. Pialat).

Outre une meilleure évaluation qualitative des lésions, la tomographie permet de quantifier la densité minérale osseuse en chaque point de l'os grâce à l'ajout d'un étalon d'hydroxyapatite (appelé couramment fantôme) à côté de l'os scanné.

1.3.5 Bone strength score

Récemment, un nouveau score basé sur la simulation par éléments finis a été mis au point et appliqué dans un cadre clinique : le Bone Strength (BOS) Score (Eggermont *et al.* 2022)). Il s'agit du ratio entre l'effort à rupture prédit par le modèle éléments finis et le poids du patient (en N). Après plusieurs révisions au fur et à mesure des études, Sas *et al.* (Sas *et al.* 2023) ont défini un haut risque de rupture lorsque le BOS score est inférieur à 8,9 et faible s'il est supérieur à 8,9. Il a été rapporté une sensibilité de 92 % et une spécificité de 66 %.

1.4 ESTIMATEUR DE L'EFFORT A RUPTURE PAR METHODES ELEMENTS FINIS BASEES SUR LE SCANNER TOMOGRAPHIQUE

Devant le manque de précision du score de Mirels sur la prédiction de fractures imminentes des fémurs avec métastases, de nouvelles méthodes de prédictions ont vu le jour, essayant de prendre en compte autant d'informations que possible pouvant intervenir dans la tenue mécanique de l'os (absorptiométrie biphotonique à rayons-X (DXA), « mechanics of solids » (MOS) (Buckley *et al.* 2007), « CT-based structural rigidity analysis » (CTRA) (Snyder *et al.* 2009), etc.). Parmi ces méthodes, l'analyse par éléments finis (EF) a commencé à être utilisée à ces fins dans les années 1990, en utilisant de façon quantitative l'imagerie tomographique. Cette méthode et les puissances de calcul nécessaires à leur fonctionnement n'ont cessé d'être améliorées depuis, pour donner des modèles EF de plus en plus performants.

De manière générale, l'analyse par éléments finis du fémur humain se caractérise par quatre étapes découlant uniquement de la tomographie du fémur : la segmentation du fémur, le maillage, l'application des conditions limites, et la simulation (Figure 22).

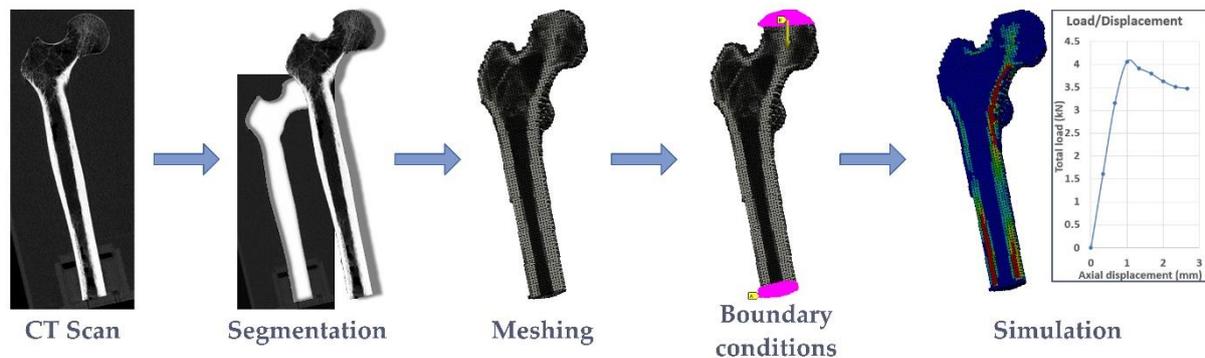


Figure 22: Etapes de l'analyse par éléments finis du fémur.

1.4.1 Segmentation

La segmentation consiste en l'extraction de la zone d'intérêt qui servira plus tard comme base géométrique pour définir le maillage. La segmentation devra donc naturellement suivre les contours du fémur de manière à exclure tous les voxels extérieurs et à inclure tous les voxels constituant le fémur (Figure 23). Il est important de noter qu'il n'existe pas de segmentation parfaite. Le résultat d'une segmentation est dépendant de la méthode utilisée et de la résolution du volume tomographique.



Figure 23: Exemple d'une segmentation de fémur proximal à partir d'image tomодensitométrique. En rouge : le domaine exclu de la segmentation.

L'étape de segmentation est sans doute l'étape où l'on observe la plus grande diversité de techniques utilisés dans la littérature (Falcinelli and Whyne 2020). On retrouve les méthodes de segmentation basique, dites semi-automatiques, s'appuyant sur un ensemble d'outils standard du traitement d'images (seuillage global, contourage, filtres morphologiques de dilatation et érosion, etc.). Ces méthodes s'appuient largement sur l'aspect visuel de la segmentation et sur la perception de l'opérateur, ce qui en fait une méthode dépendante de l'opérateur. Les méthodes automatiques s'appuient sur un ensemble d'algorithmes tels que la reconnaissance de formes primitives (Ben Younes *et al.* 2014), l'utilisation d'atlas (Carballido-Gamio *et al.* 2015), ou l'utilisation de réseaux de neurones (Yosibash *et al.* 2020), (Saillard *et al.* 2021). L'opérateur n'ayant aucune influence sur les résultats de la segmentation, ces méthodes sont, de fait, reproductibles. Cependant, elles ne sont pas exemptes d'imprécisions et d'erreurs.

Amini et collaborateurs (Amini *et al.* 2023) ont montré sur leur propre modèle de prédiction d'effort à rupture sur fémur humain que la seule variation de 12 Unités Hounsfield du paramètre de seuillage (qui fait partie d'une des premières étapes de segmentation semi-automatique) pouvait entraîner une variation de l'effort à rupture de 3 % en moyenne, sur 20 fémurs *ex vivo*.

1.4.2 Maillage

Le maillage est la seconde étape de la construction d'un modèle EF et se base directement sur la segmentation. Le maillage est constitué d'éléments. Ces éléments peuvent avoir diverses formes, les plus communes sont les formes tétraédrique et hexaédrique. En plus de leur forme, les éléments sont caractérisés par leur ordre. Un élément de premier ordre est composé de nœuds uniquement en ses sommets. Un élément de second ordre se voit ajouter un nœud au milieu de chaque arête (Figure 24). Les nœuds sont les composants d'un élément qui peuvent se mouvoir en fonction des forces appliquées. L'intérêt des éléments de second ordre est donc d'ajouter des degrés de libertés à l'élément, augmentant la précision des résultats et empêchant certains phénomènes non physiques d'apparaître comme l'effet « hourglass » (déformation parasite des éléments).

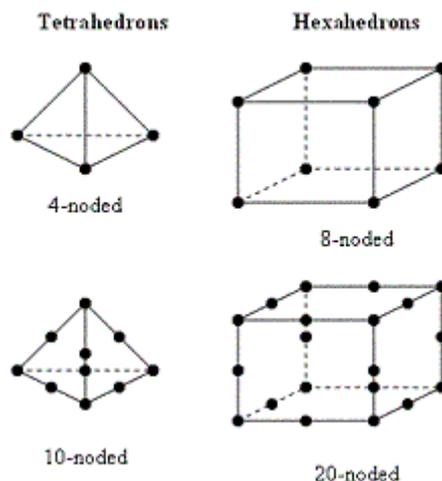


Figure 24: Illustration d'éléments tétraédriques (gauche) et hexaédriques (droite) de premier ordre (haut) et de second ordre (bas).

A chaque élément de ce maillage correspond un matériau qui lui est attribué. Ce matériau représente tous les paramètres qui définissent son comportement et est donc spécifique à la loi de comportement modélisant le comportement du matériau sous chargement (élastique linéaire, élasto-plastique, hyper-élastique, etc.).

1.4.3 Conditions aux limites expérimentales

Les conditions aux limites sont la troisième étape de la construction d'un modèle EF. Ces conditions limites représentent l'ensemble des contraintes qui vont venir s'appliquer sur le maillage. De manière générale, on retrouve dans la littérature des conditions limites simplifiant les conditions de chargement réelles du fémur citées précédemment.

Le fémur est principalement sollicité de deux manières lorsqu'il s'agit d'imiter des conditions de chargements physiologiques. La première est le chargement axial (Benca *et al.* 2019), (Dall'Ara *et al.* 2012), (Derikx *et al.* 2012), (Falcinelli *et al.* 2019) (ou en compression) (Figure 25), il s'agit alors d'une simplification des efforts subis par le fémur lors de la marche, la position debout, la descente ou montée d'escaliers, etc. La diaphyse du fémur est positionnée avec un faible angle par rapport à la verticale (de l'ordre de 15 degrés) dans le plan anatomique frontal, et les efforts sont appliqués sur le haut de la tête fémorale dans la direction verticale.

Le second type de sollicitation est le chargement en torsion (Johnson *et al.* 2020), (Spruijt *et al.* 2006) (Figure 26). Il s'agit alors d'une simplification des efforts subis lors de la position assise, accroupie ou du levé d'une chaise. La diaphyse est positionnée horizontalement, le plan anatomique frontal du fémur étant lui aussi à l'horizontal et le petit trochanter étant situé sur la partie inférieure. Les efforts sont alors appliqués sur le haut de la tête fémorale dans la direction verticale.

Ces conditions de chargements simples ne prennent pas en compte l'influence des muscles et ligaments.

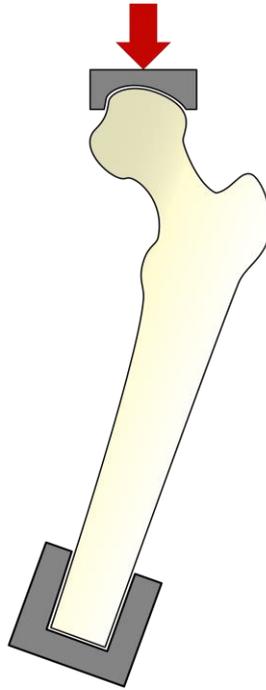


Figure 25: Schéma simplifié du chargement en compression du fémur (la flèche rouge représente la direction et le point d'application de la charge).

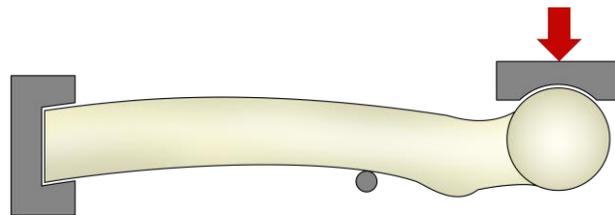


Figure 26: Schéma simplifié du chargement en torsion du fémur (la flèche rouge représente la direction et le point d'application de la charge).

1.4.4 Simulation

La quatrième et dernière étape de la construction du modèle est la simulation. Afin de simuler le chargement d'une structure, il faut définir un ensemble d'équations régissant le mouvement, les contraintes et les déformations. Par souci de simplicité, seules les équations utilisées pour les modèles linéaires élastiques seront explicitées ici. Il s'agit de la seconde loi de Newton :

$$\nabla \cdot \sigma + F = \rho \ddot{u} \quad (1)$$

Les équations de déformation-déplacement :

$$\varepsilon = \frac{1}{2} [\nabla u + (\nabla u)^T] \quad (2)$$

Et la loi de comportement (élastique dans notre cas) :

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl} \varepsilon_{kl} \quad (3)$$

Avec σ : le tenseur des contraintes de Cauchy,
 F : la force volumique appliquée sur la structure

ρ : la densité massique

u : le vecteur déplacement

ε : le tenseur des déformations

C : le tenseur d'élasticité d'ordre 4

Afin de pouvoir être calculé numériquement, il faut d'abord utiliser la formulation faible de ces équations puis discrétiser le problème en un sous-ensemble d'équations à résoudre pour chaque élément du maillage. Cette étape est généralement effectuée par les logiciels éléments finis qui prennent en compte les spécificités du problème pour optimiser le temps de calcul.

Les modèles non linéaires présentent l'avantage de donner l'effort maximal supporté par la structure lors de la simulation, ce qui n'est pas le cas des modèles linéaires (qui peuvent théoriquement supporter autant de contraintes que l'on veut). C'est pourquoi il faut faire appel à une étape supplémentaire : le critère de rupture.

Les critères de rupture sont multiples pour les modèles linéaires (Pistoia *et al.* 2002), (Keaveny *et al.* 2014), (Duchemin, *et al.* 2008), (Edwards and Troy 2012). Un critère de rupture se définit généralement par un critère de rupture d'un élément (la valeur à partir de laquelle un élément est considéré comme endommagé), et un critère de ruine de la structure (le nombre d'éléments endommagés à partir duquel l'os est considérée comme fracturée).

On retrouve majoritairement, parmi les critères de rupture d'un élément, des critères prenant en considération la déformation maximale (de von Mises ou principale) ou bien la contrainte maximale (de von Mises ou principale) (Johnson *et al.* 2020), (Pistoia *et al.* 2002), (Duchemin, Bousson, *et al.* 2008). Pour les critères de ruine de la structure, on retrouve un nombre d'éléments endommagés (contigus ou non) ou un volume d'éléments endommagés (contigus ou non) (Johnson *et al.* 2020), (Pistoia *et al.* 2002), (Duchemin, *et al.* 2008).

1.4.5 Exemples de modèles de prédiction d'effort à rupture par éléments finis de la littérature

Parmi les modèles validés de la littérature, on trouve des différences à tous les niveaux (Figure 27). Le type d'élément peut être soit des tétraèdres, soit des hexaèdres, soit des éléments cubiques (on parlera alors de maillage « voxel » pour signifier la particularité géométrique en « marche d'escalier » de la surface du maillage). Les lois de comportement sont soit linéaires soit non linéaires issues de la loi de Keyak et collaborateurs (Keyak *et al.* 2005) (excepté pour le modèle de Benca et collaborateurs (Benca *et al.* 2019) qui reprend une loi non linéaire définie par Garcia et collaborateurs (Garcia *et al.* 2009)). Ces modèles ont tous quasi-exclusivement été validés par comparaison aux efforts à rupture de fémurs *ex vivo* obtenus au cours de tests expérimentaux avec des conditions aux limites similaires à un chargement axial du fémur, excepté pour le modèle de Johnson et collaborateurs (Johnson *et al.* 2020) qui a été validé avec des conditions en torsion.

Modèle	Type d'éléments	Loi de comportement	Critère de rupture	Conditions aux limites	Validation
Benca, 2019 (Sci. Rep.)	Voxel 	Non linéaire 	Maximum de la courbe effort - déplacement 	Compression 	16 paires de fémurs avec et sans défauts artificiels R2 = [0.77, 0.98]
Duchemin, 2008 (CMBBE)	Hexaédrique 	Linéaire 	Nombre d'éléments contigus avec contrainte limite dépassée 	Compression 	40 fémurs intacts R2 = 0.87
Eggermont, 2020 (Bone)	Tétraédrique 	Non linéaire 	Maximum de la courbe effort - déplacement 	Compression 	Comparé aux prédictions cliniques 50 patients avec métastase Meilleure sensibilité (100%) et spécificité (74%)
Johnson, 2020 (J. Biomech.)	Voxel 	Linéaire 	Nombre d'éléments contigus avec déformation principale limite dépassée 	Torsion 	11 fémurs avec défauts artificiels R2 = 0.83
Sas, 2020 (Bone Reports)	Voxel 	Non linéaire 	Maximum de la courbe effort - déplacement 	Compression 	10 paires de fémurs avec défauts artificiels R2 = 0.93
Yosibash, 2014 (Bone)	Tétraédrique 	Linéaire 	Lorsqu'un élément en surface atteint une valeur critique en déformation principale 	Compression 	7 paires de fémurs avec métastases R2 = 0.96 (déformation) R2 = 0.78 (effort à rupture)

Figure 27: Description non exhaustive des modèles récents de la littérature, pour prédire l'effort de rupture fémorale.

Ces modèles ont été validés au regard de données expérimentales dans un laboratoire de recherche, en général par un opérateur. En vue de leur transfert vers des applications cliniques, la question de leur reproductibilité se pose.

1.5 REPRODUCTIBILITE EN BIOMECHANIQUE

Depuis le début des années 2000, la reproductibilité des études scientifiques est une préoccupation grandissante. En 2016, Baker (Baker 2016) publie une étude récoltant les avis de 1500 chercheurs de tous domaines, et montre qu'en physique et en mécanique, 2/3 des chercheurs se sont déjà vus incapables de reproduire les expériences d'autres équipes et la moitié se sont vus incapables de reproduire leurs propres expériences (Figure 28).

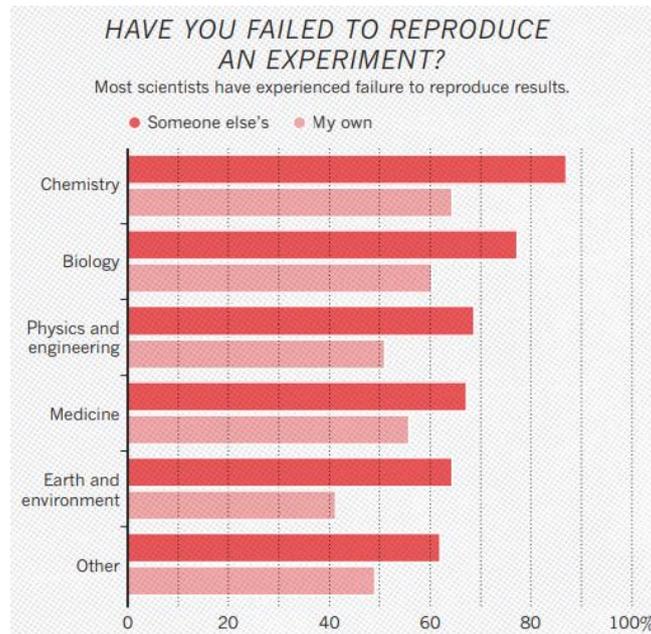


Figure 28: Proportion des chercheurs ayant déjà été incapables de reproduire une expérience d'une autre équipe (rouge foncé) et leur propre expérience (rouge clair) pour tous les domaines (tiré de Baker 2016).

Ces problèmes de reproductibilité peuvent en partie être expliqués par plusieurs facteurs : le biais de publication (effet tiroir) (Mahoney 1977), le « p-hacking » (multiplier les tests statistiques pour trouver au moins un test significatif) et les défauts intrinsèques aux méthodes statistiques par p-value utilisées, favorisant la publication de découvertes liées au hasard statistique (Ioannidis 2005).

Les solutions possibles aux biais de publications ne seront pas traitées ici. Les solutions possibles aux problèmes des « fausses découvertes » semblent demeurer dans l'étude approfondie des incertitudes de mesures et de la sensibilité des modèles utilisés.

Dès 2006, Taddei et collaborateurs (Taddei *et al.* 2006) ont publié une étude sur la sensibilité d'un modèle EF et les incertitudes liées à la définition des matériaux, marquant le début de la préoccupation des problèmes de reproductibilité en biomécanique. Cependant, jusqu'au début des années 2020, les études présentant des modèles de prédiction d'efforts à rupture de fémur développés en biomécanique ne semblent pas aborder les incertitudes et la sensibilité de ces modèles. Viceconti et collaborateurs ont publié en 2021 un article présentant des consignes afin d'améliorer la crédibilité des prédictions des modèles en biomécanique (Viceconti *et al.* 2021). Ces consignes se résument dans la vérification des modèles (vérification du bon fonctionnement logiciel des modèles), la validation des modèles (comparaison par rapport à une mesure indépendante et crédible du paramètre prédit par le modèle), et enfin une étude de sensibilité et une quantification des incertitudes du modèle. Cette méthode est appelée VVUQ (Vérification, Validation, Quantification d'incertitudes). Le suivi de ces consignes permettra de limiter en grande partie les problèmes de reproductibilité des modèles.

Outre la quantification des incertitudes des modèles, une étude globale de sensibilité permet de mieux comprendre les réactions d'un modèle aux variations de ses paramètres d'entrée. Ce qui permet, entre autres, d'identifier quels paramètres nécessitent d'être mieux contrôlés afin d'optimiser la précision et la reproductibilité du modèle.

1.6 ETUDE DE SENSIBILITE

Les études de sensibilité sont très peu nombreuses en biomécanique osseuse et sont pour la totalité des études de sensibilité locale (qui analysent l'effet de la variation d'un paramètre à la fois), c'est le cas pour l'étude de Taddei et collaborateur de 2006 (Taddei *et al.* 2006). Cependant, les études de sensibilité globale (qui prennent en compte la variation de tous les paramètres en même temps, c'est-à-dire les effets linéaires ainsi que non linéaires du paramètre, et les effets de l'interaction entre les paramètres) permettent de mieux comprendre le comportement des modèles vis-à-vis de ses paramètres d'entrée.

Parmi les méthodes d'analyse de sensibilité globale, on retrouve les analyses qualitatives qui vont principalement chercher à observer quels paramètres sont influents et lesquels ne le sont pas, et les analyses quantitatives qui vont chercher à définir quantitativement la proportion de l'influence linéaire et non linéaire de chaque paramètre. On peut citer les méthodes de « screening » dont l'analyse de Morris (Morris 1991) est la plus connue en tant que méthode quantitative, et les analyses de sensibilité par décomposition de variance dont les indices de Sobol sont les plus utilisés en tant qu'analyse quantitative.

1.6.1 Analyse de Morris

A partir d'un domaine de définition des différents paramètres, l'analyse de Morris consiste à définir un plan d'expérience en faisant varier successivement un paramètre à la fois à partir d'une position initiale dans le plan d'expérience. Chaque paramètre se déplacera de $\pm (max - min)/nb_niveaux$ avec

max : la borne maximale attribuée au paramètre, **min** : la borne minimale attribuée au paramètre, **nb_niveaux** : le nombre de valeurs possibles du paramètre (plus le nombre de niveaux est élevé, plus il faudra un grand nombre de trajectoires pour explorer l'espace des paramètres de manière exhaustive. Une trajectoire est composée d'une coordonnée initiale et du déplacement successif de chaque paramètre, un après l'autre. Autrement dit une trajectoire est composée de $n + 1$ ensembles de coordonnées dans le domaine des paramètres, avec n : le nombre de paramètres. En répétant cette étape plusieurs fois, il est possible d'explorer le domaine de définition des paramètres de manière quasi-exhaustive. En calculant les résultats du modèle pour tout le plan d'expérience, il est possible d'extraire la variation moyenne liée à un paramètre et l'écart-type de cette variation (qui caractérise les effets non-linéaires dont les interactions entre paramètres). On représente souvent les résultats d'une analyse de Morris par le graphique suivant (Figure 29):

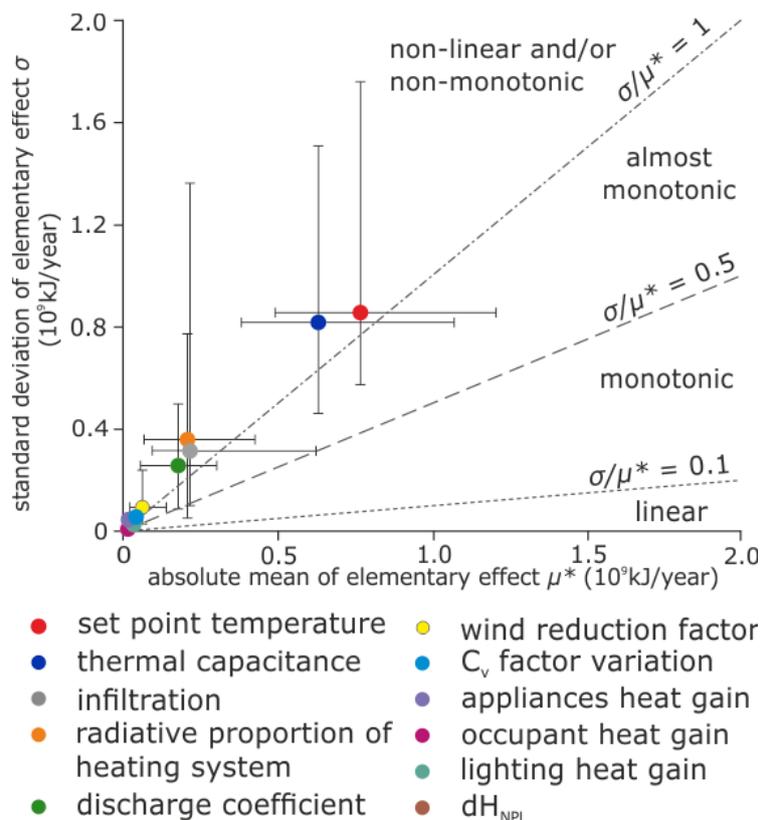


Figure 29: Exemple de graphique présentant les résultats de l'analyse de Morris (tiré de Menberg, 2016 (Menberg et al. 2016)). En abscisse : la variation moyenne causée par un paramètre. En ordonnée : l'écart type de cette variation. Plus un paramètre est proche de l'axe des abscisses, plus son influence est linéaire. Plus le paramètre est proche de l'axe des ordonnées, plus son influence est non-linéaire et/ou présente des interactions avec d'autres paramètres. Les traits verticaux et horizontaux de chaque point correspondent aux intervalles de confiances.

1.6.2 Indices de Sobol (décomposition de variance)

Les indices de Sobol vont chercher, à partir d'un plan d'expérience généralement très grand ($N > 1000$), à quantifier la part de la variance due à chaque paramètre dans la variance totale des résultats du modèle. En général, on obtient deux indices pour chaque paramètre : l'indice de Sobol du premier ordre, qui constitue la part linéaire de la variance de chaque paramètre, et l'indice de Sobol total, qui constitue la part de la variance totale de chaque paramètre. Il est ensuite possible d'identifier la part d'interaction avec les autres paramètres de la variance de chaque paramètre en effectuant une simple soustraction des deux indices. On représente généralement ces deux indices par le graphique suivant :

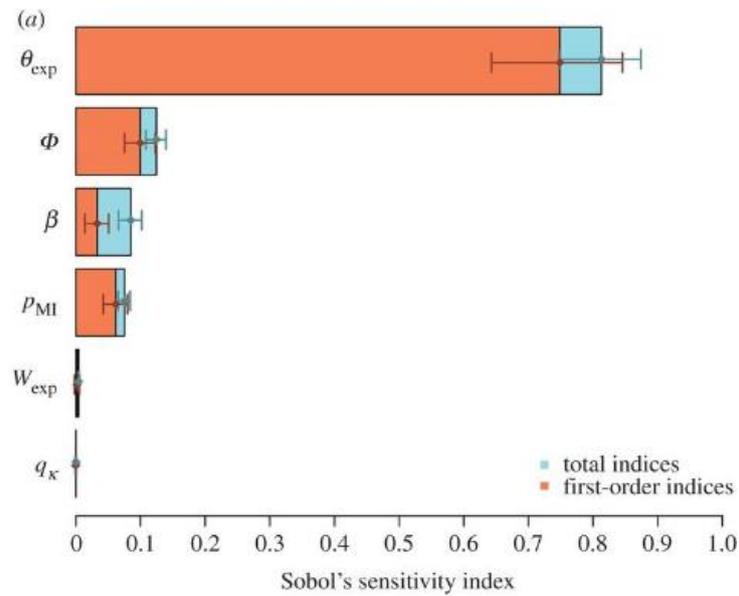


Figure 30: Exemple de graphique présentant les résultats du calcul des indices de Sobol (tiré de Rimbaud, 2018 (Rimbaud et al. 2018)). Plus la barre orange (indice du premier ordre) est grande, plus l'influence linéaire du paramètre est grande. Plus la barre bleue (indice total) est grande par rapport à la barre orange, plus les interactions entre paramètres sont élevées. Les traits horizontaux correspondent aux intervalles de confiance.

1.7 CONCLUSION DE L'ETAT DE L'ART

L'évaluation du risque de fracture lors d'activités quotidiennes est crucial dans la décision thérapeutique. Afin d'éviter les chirurgies non nécessaires stoppant momentanément le traitement contre la progression du cancer, cette évaluation doit être la plus précise possible. Actuellement les scores les plus utilisés en clinique ne sont spécifiques qu'à 58% au mieux (signifiant qu'un peu moins de la moitié des patients subiront une chirurgie inutile si l'on ne se fit qu'à ces scores). Des méthodes par éléments finis commencent à être utilisées dans un cadre clinique afin de proposer une évaluation du risque de rupture plus fiable et plus spécifique. Cependant la reproductibilité de ces modèles n'a pas été testée et leurs évaluations par des laboratoires indépendants sur d'autres jeux de données n'ont pas été effectuées. Aucune étude de sensibilité globale et de propagation d'incertitudes n'a encore été effectuée sur ces modèles afin d'évaluer leur fiabilité. Les études présentées dans cette thèse ont pour objectif de répondre aux besoins de fiabilité des modèles numériques pour les utiliser en clinique, à travers la reproduction de modèles de la littérature et l'évaluation de leur sensibilité aux paramètres d'entrée, puis de les appliquer sur des cas cliniques.

2 ETUDE PRELIMINAIRE SUR LA REPRODUCTION DES MODELES ELEMENTS FINIS DE PREDICTION DE L'EFFORT A RUPTURE DE FEMUR METASTASE

Ce chapitre a pour but de mettre en évidence les différences de performance observées entre les modèles originaux et les modèles reproduits à partir des articles les explicitant. Les modèles reproduits sont les modèles de Lyon_repro (Duchemin, *et al.* 2008), Leuven_repro (Sas, *et al.* 2020), Nijmegen_repro (Eggermont *et al.* 2020), et Iowa_repro (Johnson *et al.* 2020) auxquels est ajouté un modèle développé en interne à Lyon et adapté des travaux de Delpuech *et al.* 2019. Un jeu de données indépendant constitué de 6 fémurs avec défaut et 6 fémurs sans défaut ayant été testé expérimentalement en condition d'appui monopodal jusqu'à rupture et préalablement scanné par tomodensitométrie a été utilisé pour comparer les performances des modèles reproduits sur ce jeu de données aux performances des modèles d'origine reportées dans la littérature. Ces fémurs font partie du jeu de données de Lyon développé en partie 3. Le détail des modèles seront traités plus en profondeur dans les chapitres suivants traitant spécifiquement de chaque modèle reproduit et de leur jeu de données associé.

2.1 MODELE PRELIMINAIRE ADAPTE DES TRAVAUX DE DELPUECH *ET AL.* (2019)

Le premier modèle à avoir été mis en place est le modèle en éléments finis développé à Lyon. Ce modèle est basé sur les travaux de B. Delpuech (Delpuech 2019) sur le tibia de souris. Ce modèle a été conçu pour être simple à mettre en place, nécessitant un temps de calcul réduit par rapport à des modèles plus complexes, mais suffisamment performant pour prédire efficacement les fractures. Ces qualités sont primordiales afin que le modèle puisse être utilisé en clinique.

Afin d'adapter le modèle sur tibia de souris aux fémurs humains, il s'est vu progressivement modifié, passant d'une loi de conversion des paramètres mécaniques définie par Easley et collaborateurs (Easley *et al.* 2010) issue d'une compilation de données sur fémurs, tibia, radius et mandibules porcins, murins et/ou humains, et d'un critère de rupture défini par Pistoia et collaborateurs sur radius (Pistoia *et al.* 2002) à une loi définie par Keyak et collaborateurs (Keyak *et al.* 2005) et un critère de rupture défini par (Duchemin, *et al.* 2008). Ce modèle a pour nom « Lyon_prelim » et est défini par :

- Une loi de conversion densité de K_2HPO_4 ($\rho_{K_2HPO_4}$) vers densité de cendre (ρ_{Ash}) (la densité de cendre est le rapport de la masse minérale de l'os obtenu par incinération par son volume intact) tiré de (Keyak *et al.* 2005):

$$\rho_{Ash} = 1,22 \times \rho_{K_2HPO_4} + 0,0526 \quad (4)$$

- Une loi de conversion densité de cendre (ρ_{Ash}) vers module de Young (E) tiré de (Keyak *et al.* 2005) :

$$E = 14900 \rho_{Ash}^{1,86} \quad (5)$$

- Une loi de comportement élastique linéaire
- Un maillage tétraédrique dont le volume caractéristique de chaque élément est de $1,6 \text{ mm}^3$
- Un critère de rupture local en contrainte adapté de (Duchemin, *et al.* 2008) et (Duchemin, *et al.* 2008; Duchemin, Bousson, *et al.* 2008):

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{La rupture intervient lorsque } 0,33\% \text{ d'éléments ont atteint leur contrainte max } (\sigma_{max}) \\ \sigma_{max} = 97 \times \rho_{K_2HPO_4} - 5,95 \\ \text{avec } \rho_{K_2HPO_4} \text{ en } g.cm^{-3} \\ \text{et } \sigma_{max} \text{ en MPa} \end{array} \right. \quad (6)$$

2.2 COMPARAISON PRELIMINAIRE DES MODELES

2.2.1 Matériel et méthodes

Les modèles de prédiction d'effort à rupture de fémurs de Duchemin *et al.* (Duchemin, *et al.* 2008), Sas *et al.* (Sas, *et al.* 2020), Eggermont *et al.* (Eggermont *et al.* 2020), et Johnson *et al.* (Johnson *et al.* 2020) (cf. 1.4.5, Figure 27) ont été choisis pour être reproduits. Ce choix s'est principalement fait sur la base des performances présentés dans les articles et de leur simplicité de mise en place. Ces modèles ont été reproduits uniquement sur la base des articles qui les présentaient et, à ce stade, aucune vérification de la part des auteurs de ces modèles n'a été entreprise. Ces modèles seront présentés plus en détail dans les chapitres suivant les concernant.

Le jeu de données utilisé est composé de 6 fémurs intacts et 6 fémurs avec défaut créés chirurgicalement. Il s'agit d'un sous-échantillon du jeu de données de Lyon qui sera présenté plus en détail dans le chapitre 0. Ces fémurs ont été testés expérimentalement en condition de chargement compressif (Figure 25). La segmentation, l'orientation et les conditions limites étaient les mêmes quel que soit le modèle.

De plus, une compilation des données d'effort à rupture a été recueillie à partir des articles d'origine testant les modèles reproduits :

- (Duchemin, *et al.* 2008) servant de base au modèle final de Lyon : 39 fémurs intacts
- (Sas, Tanck, *et al.* 2020) : 10 fémurs intacts et 10 fémurs avec défaut
- (Johnson *et al.* 2020) : 11 fémurs avec défaut

L'article présentant le modèle d'Eggermont et coll. (Eggermont *et al.* 2020) ne présente pas de comparaison à des efforts à rupture expérimentaux mais des comparaisons de diagnostic entre cliniciens et modèle éléments finis.

L'évaluation des modèles a été effectuée à l'aide :

- Du coefficient de détermination (R^2) issue de la régression linéaire entre les valeurs expérimentales et simulées afin de quantifier la corrélation entre les deux résultats.
- De l'erreur systématique (exactitude) issue de la moyenne des différences entre les valeurs simulées et les valeurs expérimentales.
- De l'erreur aléatoire (précision) issue de l'écart-type des différences entre les valeurs simulées et les valeurs expérimentales.

Enfin, les modèles n'ont pas été fidèlement reproduit à ce stade. Pour des raisons de simplicité de mise en place, les méthodes et outils utilisés pour la segmentation, l'orientation, l'application des matériaux au maillage, les algorithmes de post-traitement et parfois le type d'éléments utilisé différaient. Pour le modèle tiré de (Duchemin, *et al.* 2008), le type d'élément est passé d'hexaèdres du premier ordre à des tétraèdres du second ordre pour faciliter le maillage du fémur. Pour le modèle de (Sas, *et al.* 2020), le type d'élément est passé de cubes du premier ordre à des cubes du second ordre pour augmenter la stabilité des simulations.

2.2.2 Résultats de la comparaison préliminaire

Les résultats montrent de grandes différences de performances entre la compilation des résultats de la littérature et les modèles reproduits (Table 2). Le coefficient de détermination va de 0,03 à 0,79 pour les modèles reproduits tandis qu'il est de 0,93 pour la compilation de la littérature. De même, l'erreur systématique ([-642, -6499] N) et aléatoire ([2526, 4122] N) des modèles est grande par

rapport à la compilation de la littérature (2 N d'erreur systématique et 1059 N d'erreur aléatoire) (Table 2, Figure 31).

La séparation des résultats par fémurs intacts ou avec défaut (Figure 32) montre une sous-estimation systématique de l'effort à rupture pour les fémurs intacts pour tous les modèles reproduits. Ces modèles présentent des performances pour l'erreur systématique moins bonnes pour les fémurs intacts que pour les fémurs avec défaut (la valeur absolue de l'erreur systématique est toujours plus élevée pour les groupes intacts). La compilation des données de la littérature présente une erreur systématique proche de 0 et une erreur aléatoire supérieure pour les fémurs intacts.

Table 2: Résultats de la comparaison préliminaire des modèles reproduits et des données de la littérature.

Modèle	Compilation lit.	Lyon_prelim	Lyon_repro (Duchemin 2008)	Leuven_repro (Sas 2020)	Nijmegen_repro (Eggermont 2020)	Iowa_repro (Johnson 2020)
R ²	0,93	0,34	0,47	0,79	0,58	0,03
Err. Syst. (N)	2	-1635	-1192	-6499	-3742	-642
Err. Aléa. (N)	1059	3186	2796	3243	2526	4122

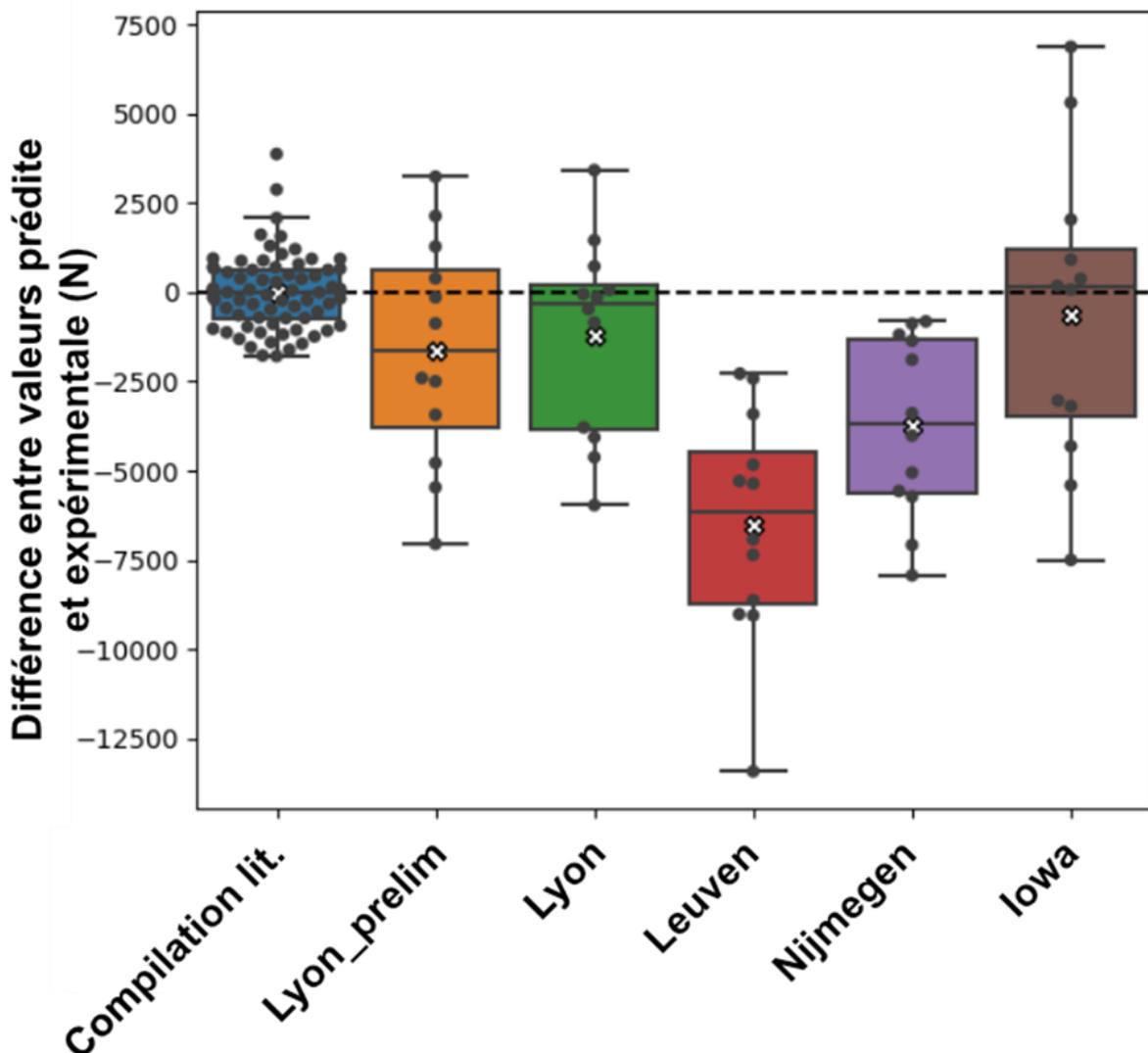


Figure 31: Boxplot des différences entre les efforts à rupture simulés et les efforts à rupture expérimentaux pour la compilation des données recueillies de la littérature scientifique et pour chaque modèle reproduit.

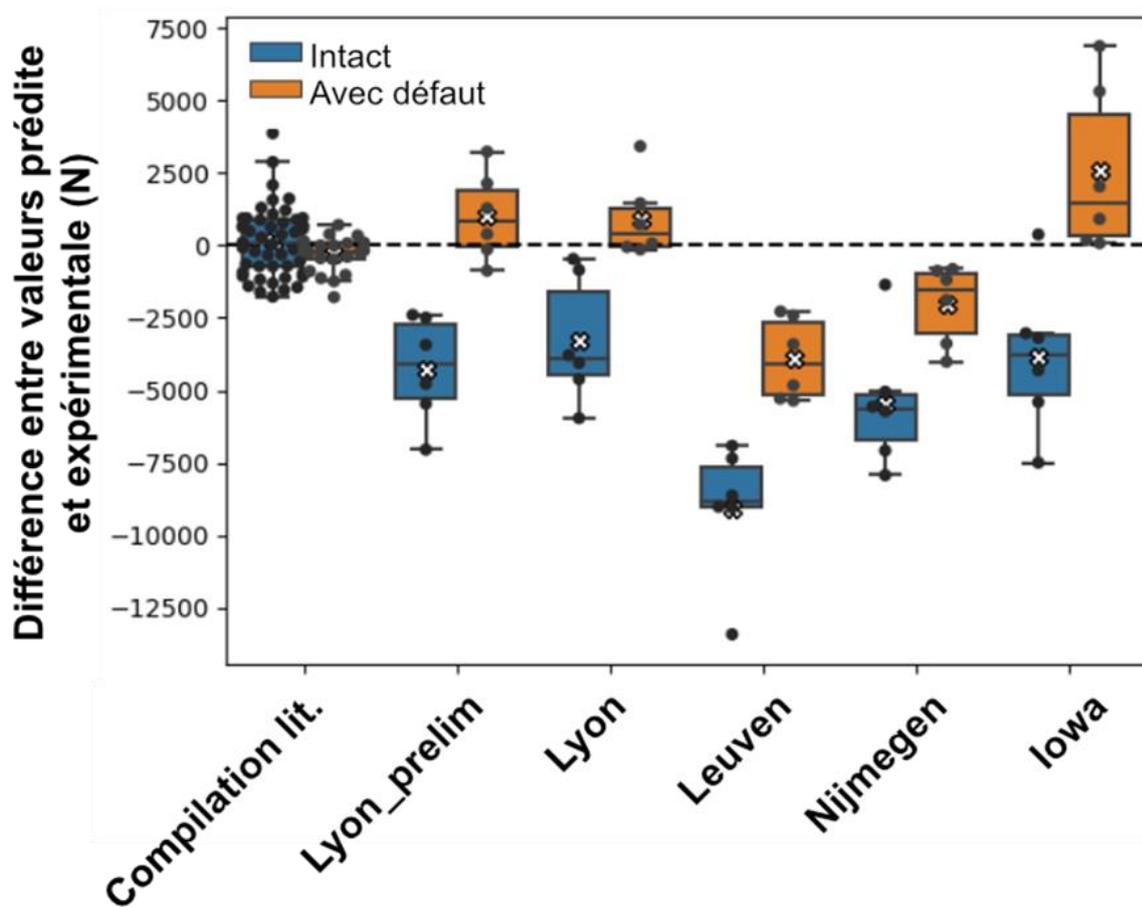


Figure 32: Boxplot des différences entre les efforts à rupture simulés et les efforts à rupture expérimentaux pour la compilation des données recueillies de la littérature scientifique et pour chaque modèle reproduit.

2.2.3 Discussion de l'étude préliminaire

Tout d'abord, on observe que le modèle de Lyon_prelim, présente des performances similaires aux performances des autres modèles et notamment des performances proches du modèle tiré de Duchemin *et al.* avec lequel il partage des similarités. Le modèle le moins performant est le modèle de Johnson *et al.*, mais celui-ci a avant tout été développé pour des chargements en torsion, ce qui peut expliquer cette mauvaise performance sur un jeu de données de fémurs en chargement compressif. Le modèle de Sas *et al.* est le modèle qui présente la meilleure corrélation avec les valeurs expérimentales suivit par le modèle d'Eggermont *et al.* avec lequel il est similaire excepté pour le type d'éléments utilisés. Ces deux modèles présentent cependant les erreurs systématiques les plus élevées. Enfin, on observe une erreur systématique réduite pour les fémurs avec défaut comparés aux fémurs intacts pour tous les modèles, mais l'erreur aléatoire pour ces deux groupes reste similaire sur chaque modèle.

Cette étude préliminaire montre de grandes disparités entre les performances des modèles présentées dans la littérature et les performances des modèles reproduits à partir de la littérature. La mise en place des modèles n'ayant pas été reproduits à l'identique (outils et méthodes différentes entre les modèles d'origine et les modèles reproduits), ces disparités peuvent en partie être

expliquées par ces différences de méthodes. Parfois, ces différences s'expliquaient par la difficulté de reproduire à l'identique les méthodes utilisées à l'origine (problèmes de coûts liés à l'achat des différents logiciels utilisés), parfois par l'absence d'explication sur les méthodes utilisées. Les détails sur les méthodes de segmentation sont absentes de tous les articles dont les modèles sont issus excepté pour le modèle de Duchemin *et al.* qui mentionne la référence de (Kang *et al.* 2004) expliquant l'algorithme utilisé, mais ne mettant pas à disposition cet algorithme. De même pour les méthodes d'orientation ou, de manière générale, de mesure des points remarquables servant à la définition de paramètres.

Ces zones d'ombre dans la définition des paramètres d'entrée du modèle impactent l'incertitude sur la prédiction des modèles. Dans un premier temps, une étude des variabilités inter-opérateurs sur le modèle de Lyon_prelim a été effectuée afin de quantifier l'influence des paramètres les plus susceptibles de varier entre deux opérateurs.

2.2.4 Variabilité inter-opérateurs du modèle de Lyon_prelim

La reproductibilité des modèles, pour des modèles dont le processus n'est pas totalement automatisé, dépend de l'opérateur. La dépendance à l'opérateur se traduit par des variations dans la mesure et l'obtention des paramètres d'entrée reflétant l'expérience, la minutie, et les procédés stochastiques propres aux procédés manuels. Un opérateur spécifique introduira alors des biais qui seront différents pour un autre opérateur. Il a été décidé d'effectuer pour le modèle de Lyon une évaluation de l'influence de l'opérateur sur les résultats à l'aide de trois opérateurs différents.

Les principales sources de variations ont été identifiées préalablement au niveau de la segmentation, qui est un procédé semi-automatique, et de l'orientation dans le plan frontal, qui va dépendre de la manière de définir l'axe diaphysaire à partir duquel sont effectués les 20° de rotation dans le plan frontal.

Six fémurs intacts et 6 fémurs avec défaut ont été choisis parmi le jeu de données de Lyon.

Trois protocoles ont été mis en place :

- Protocole 1 « Libre » : Segmentation et orientation libres (effectué par l'opérateur 1 et 2) ;
- Protocole 2 « Orientation fixée » : Orientation fixe (effectué par l'opérateur 2 et 3) ;
- Protocole 3 « Segmentation et orientation fixées » : Segmentation et orientation fixes (effectué par l'opérateur 2 et 3).

Pour le protocole 1, chaque opérateur a segmenté et orienté les fémurs (une segmentation et une orientation par fémur pour chaque opérateur). Les autres paramètres sont fixes.

Pour le protocole 2, chaque opérateur a segmenté les fémurs (une segmentation par fémur pour chaque opérateur). L'orientation est la même pour les deux opérateurs. Les autres paramètres sont fixes.

Pour le protocole 3, l'orientation et la segmentation sont les mêmes pour les deux opérateurs. Les autres paramètres sont fixes, impliquant que les différences ne peuvent provenir que de l'application des conditions limites par l'opérateur.

Les différences entre opérateurs pour chaque protocole donnent respectivement des différences moyennes de $\mu_1 = -384$ N, $\mu_2 = -295$ N, $\mu_3 = -14$ N, et des écart-types de $\sigma_1 = 1080$ N, $\sigma_2 = 286$ N, $\sigma_3 = 304$ N (Figure 33).

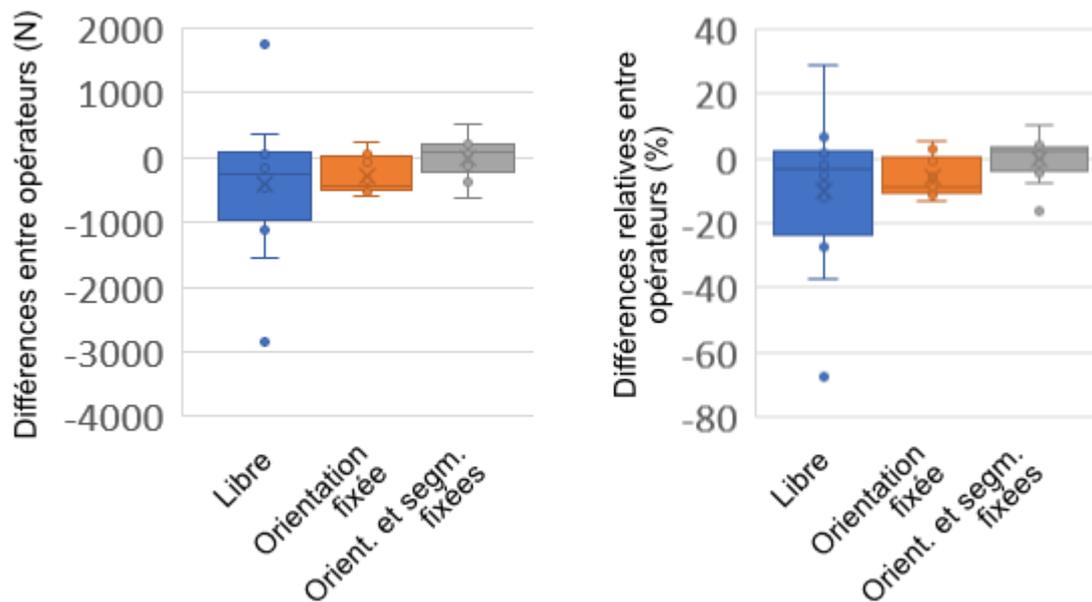


Figure 33: Box plots des différences inter-opérateurs pour chaque protocole en N (gauche) et en pourcentage par rapport à la valeur expérimentale.

On observe une diminution des variations inter-opérateurs lorsque l'orientation seule est fixée. Lorsque l'orientation et la segmentation sont fixées pour les deux opérateurs, les variations inter-opérateurs diminuent aussi.

2.3 CONCLUSION DE L'ÉTUDE PRELIMINAIRE

Pour la suite il a été décidé de laisser de côté le modèle de Lyon_prelim, car il ne pourra pas bénéficier du même traitement que les autres, à savoir, une reproduction par un laboratoire indépendant. De plus, le modèle d'Eggermont *et al.* est très similaire au modèle de Sas *et al.* et a donc été également écarté afin d'être plus efficace sur les autres modèles.

Afin d'avoir une plus grande clairvoyance sur les causes de ces disparités entre modèles d'origine et modèles reproduits, une attention particulière sera réservée aux modèles de Duchemin *et al.* 2008, Sas *et al.* 2020 et Johnson *et al.* 2020. Plus particulièrement, une étude de sensibilité afin d'estimer les paramètres les plus influents sur l'effort à rupture a été développée et, pour les modèles de Sas *et al.* et de Johnson *et al.*, une collaboration internationale avec les équipes ayant mis au point ces modèles a été mise en place.

3 MODELE ELEMENTS FINIS DE PREDICTION DE L'EFFORT DE RUPTURE DE FEMUR METASTASE DEVELOPPE A LYON

L'objectif de ce chapitre est de s'inspirer du modèle développé par Duchemin *et al.* (Duchemin, *et al.* 2008) afin de créer un modèle adapté et d'évaluer ses performances sur un jeu de données de fémurs *ex vivo intacts* et avec défauts créés par un chirurgien orthopédique (pour imiter les métastases lytiques) et de comparer les performances du modèle répliqué aux performances du modèle d'origine développé sur fémurs sans défaut.

3.1 DESCRIPTION DU MODELE

3.1.1 Lois de comportement

La loi de comportement adoptée est une loi linéaire élastique avec coefficient de Poisson constant pour tous les éléments ($\nu = 0,3$) et module de Young défini en fonction de la densité d'hydroxyapatite des éléments.

3.1.2 Lois de conversion des paramètres mécaniques

La loi de conversion utilisée (Duchemin, *et al.* 2008) pour le module de Young (E) dépend uniquement de la densité d'hydroxyapatite (ρ_{HA}) de l'élément et est définie par :

$$\begin{cases} E = 1 & \text{si } \rho_{HA} \leq 0 \\ E = 10095 \rho_{HA} & \text{si } \rho_{HA} > 0 \end{cases} \quad (7)$$

Avec ρ_{HA} en g.cm^{-3}
et E en MPa

Il suffit donc, pour chaque élément du maillage, de trouver la densité d'hydroxyapatite. Cette densité peut être trouvée grâce au scan tomодensitométrique du fémur d'intérêt. On utilise un fantôme d'hydroxyapatite afin de déterminer une loi entre les valeurs d'intensité des voxels du scan (les niveaux de gris, ou plus utilisé en clinique, les unités Hounsfield (HU) qui sont issus d'une transformation linéaire des niveaux de gris). Ce fantôme se présente généralement sous la forme de tubes dont les densités équivalentes d'hydroxyapatite sont connues (Figure 34). Le fantôme est placé sous l'objet scanné de manière à avoir l'objet et le fantôme sur la même reconstruction du scan tomодensitométrique. On effectue ensuite une mesure de chaque niveau de gris moyen pour chaque tube afin d'avoir une équivalence entre les niveaux de gris et les densités d'hydroxyapatite correspondantes (Figure 35).

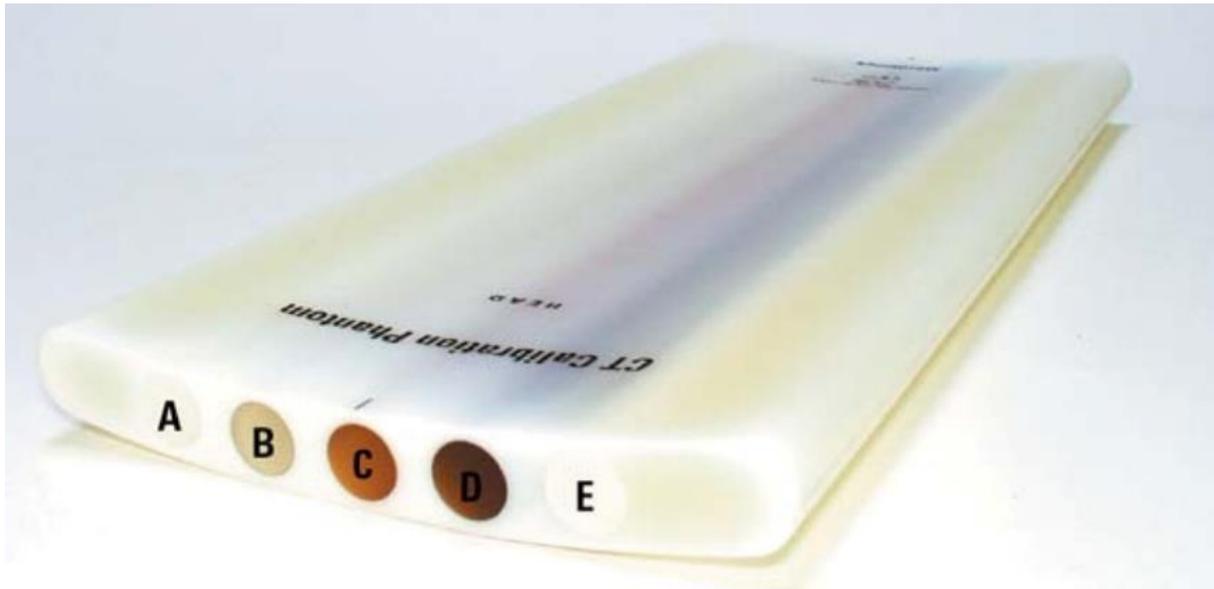


Figure 34: Fantôme d'hydroxyapatite Mindways Model 3. Ce fantôme contient cinq tubes avec des valeurs connues de densité d'hydroxyapatite.

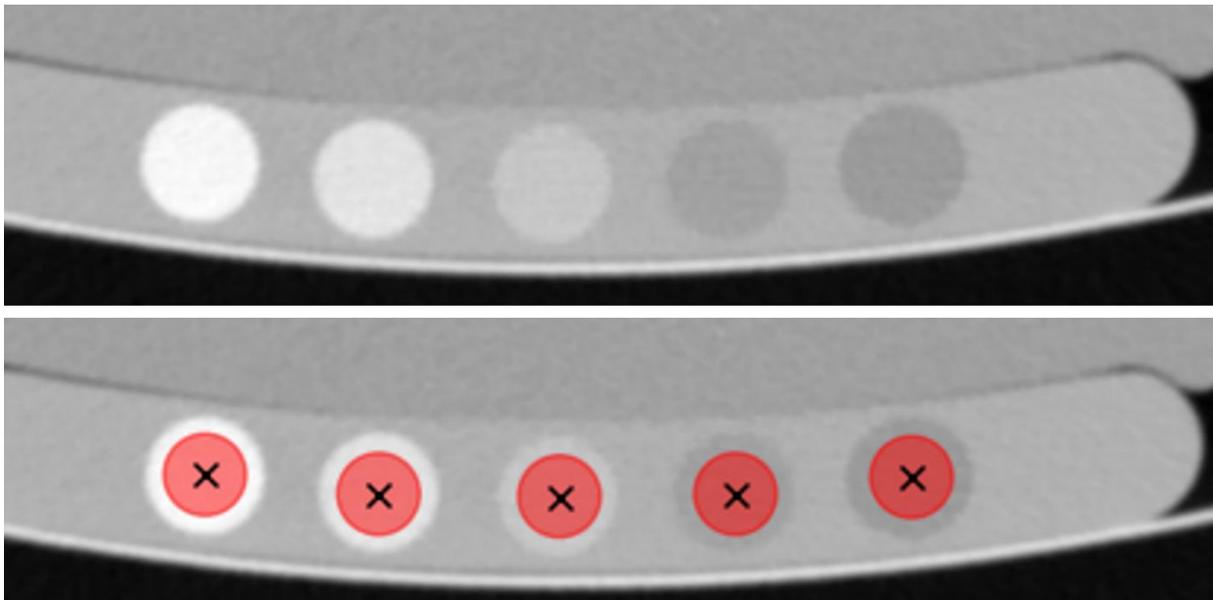


Figure 35: Reconstruction de scan tomographique du fantôme Mindways Model 3 (image du haut). Visualisation des régions d'intérêt pour calculer le niveau de gris moyen de chaque tube (image du bas). Ces régions d'intérêt sont prolongées sur toute la longueur du fantôme (elles ne se limitent pas à une seule coupe).

Une fois que chaque voxel du volume tomographique est converti en densité d'hydroxyapatite, cette valeur de densité est intégrée sur chaque élément du maillage (Figure 36).



Figure 36: Illustration 2D d'un maillage simplifié (pour la clarté de l'explication) superposé à une coupe de scan tomodensitométrique d'un fémur.

3.1.3 Conditions aux limites

Le modèle d'origine de Duchemin *et al.* 2008 a été précédemment validé sur des fémurs ex-vivo coupés entre 10 et 15 cm sous le petit trochanter et orientés à 25° dans le plan frontal (Duchemin, *et al.* 2008). Ces conditions s'apparentent à des conditions d'appui monopodal. C'est donc dans le cadre de conditions aux limites d'appui monopodal que ce modèle pourra être utilisé.

3.1.4 Maillage

Le maillage utilisé est un maillage tétraédrique d'ordre 2 avec 150 000 éléments (volume d'élément de 1,6 mm³) (Figure 37).



Figure 37: Exemple du maillage du modèle de Lyon utilisé sur un fémur ex-vivo.

3.1.5 Critère de rupture

Le modèle de Lyon étant un modèle linéaire, il nécessite un critère de rupture pour prédire l'effort à rupture. Ce critère est celui défini par Duchemin et collaborateurs (Duchemin, *et al.* 2008) et correspond à un nombre d'éléments contigus dans l'os cortical ayant dépassé la limite de contrainte maximale. Originellement, ce nombre d'éléments était de 50. Cependant, la puissance de calcul des ordinateurs actuels permet de multiplier par plusieurs dizaines de fois ce nombre d'éléments tout en restant sur des temps de calculs courts. C'est pourquoi, au lieu de rester sur un nombre fixe de 50 éléments, il a été choisi, pour le modèle de Lyon, d'opter pour un ratio d'éléments. Ce ratio d'élément a été obtenu en effectuant le ratio des 50 éléments d'origine aux 15 000 éléments totaux, ce qui nous donne un critère de rupture défini par **un ratio de 0,33% d'éléments contigus du maillage ayant dépassé la contrainte maximale**. La contrainte maximale (σ_{max}) de chaque élément est définie, tout comme le module de Young, en fonction de la densité d'hydroxyapatite de l'élément (Duchemin, Bousson, *et al.* 2008):

$$\left\{ \begin{array}{l} \sigma_{max} = 1 \text{ si } \rho_{HA} \leq 0 \\ \sigma_{max} = 137 \times (1,034 \rho_{HA} + 0,0546)^{1,88} \text{ si } 0 < \rho_{HA} \leq 0,350 \text{ (trabéculaire)} \\ \sigma_{max} = 96,9 \times \rho_{HA} - 5,9502 \text{ si } \rho_{HA} > 0,350 \text{ (corticale)} \end{array} \right. \quad (8)$$

Avec ρ_{HA} en g.cm^{-3}
et σ_{max} en MPa

3.2 REPRODUCTION ET EVALUATION DU MODELE

3.2.1 Matériel et méthode

Afin de pouvoir tester les performances du modèle, le jeu de données de Lyon constitué de 22 fémurs *ex vivo* a été utilisé. Ce jeu de données est constitué de 16 fémurs intacts et 3 paires de fémurs avec défauts artificiels (Figure 38) qui ont été testés expérimentalement en condition d'appui monopodal

(Figure 39). Ces expérimentations ont été conduites dans le cadre du Master de Louis Riglet (Riglet *et al.* 2020) et de la thèse de Philippe Wagner (Wagner 2021), (Wagner *et al.* 2022). L'étude menée par Louis Riglet avait pour objectif de mettre au point un protocole de mesure de l'effort à rupture et du champ de déformation en surface de fémurs *ex vivo* en condition d'appui monopodal, un protocole de création de défaut sur fémur *ex vivo* intact et d'évaluer l'influence de la position et de l'orientation des défauts à l'aide de 6 paires de fémur *ex vivo*. Il a été montré que la position et l'orientation des défauts influent sur l'effort à rupture et que les déformations maximales se situaient au niveau du col du fémur et autour des défauts. L'étude menée par Philippe Wagner avait pour objectif d'évaluer les paramètres de scan et de reconstruction sur la mesure de la densité minérale osseuse. Il a été montré que les paramètres de scan influent sur la précision de la mesure de la densité minérale osseuse.

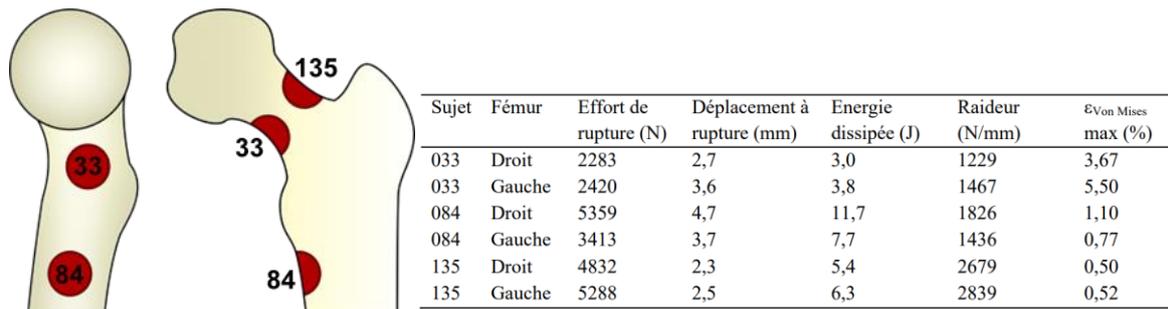


Figure 38: A gauche : localisation des défauts artificiels (la forme des défauts n'est pas représentative des défauts réels qui ont été créés de façon rectangulaires). Chaque numéro correspond à la localisation du défaut pour une paire de fémur. A droite : tableau des orientations des défauts, effort à rupture expérimentaux, déplacement de la tête fémorale à rupture, énergie à rupture, raideurs et déformation maximales pour chaque fémur (issu du mémoire de master de L. Riglet, 2019).

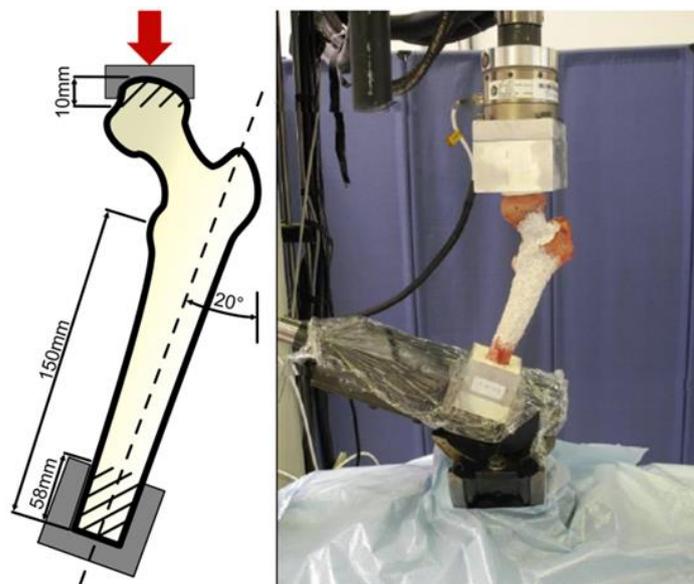


Figure 39: Schéma et photo du dispositif expérimental

Les fémurs ont préalablement été coupés à 150 mm en dessous du petit trochanter, puis scannés à l'aide d'un tomodensitomètre clinique (GE Revolution CT-scan, 200 mAs, 120 kV) avec un fantôme de K_2HPO_4 (Model 3 CT fantôme, Mindways Software Inc., Austin, TX, USA). Les reconstructions ont été effectuées avec une taille de voxel de $0,7 \times 0,7 \times 1,2 \text{ mm}^3$ au format DICOM. Le fémur a ensuite été inclus dans du polyméthylméthacrylate (PMMA) sur 58 mm en partant de la base de la diaphyse. Un moule a été créé pour chaque tête fémorale sur 10 mm à partir de la position la plus haute, afin de répartir les efforts sur toute cette zone lors de la compression. Enfin, il a été positionné de manière à imiter

un appui monopodal (orienté à 20° dans le plan frontal). Un scanner surfacique laser (METRIS 5128) a été effectué pour avoir les informations d'orientation 3D du fémur à posteriori.

La compression a été effectuée avec une machine d'essais (Instron 8802, High Wycombe, Angleterre) en quasi-statique (0,21mm/s) jusqu'à rupture, précédé de quatre cycles de pré-chargement de 0,4 mm, afin de positionner correctement et de réduire le jeu entre les différentes parties de la configuration expérimentale.

Une fois les tests effectués et l'effort à rupture de chaque fémur récupéré, la reproduction numérique des expérimentations à l'aide du modèle de Lyon a été mise en place. La segmentation des fémurs a été effectuée de manière semi-automatique sur 3DSlicer (4.10.0, slicer.org) et les simulations ont été effectuées sur Ansys 2021R1 (ANSYS, Inc).

Afin d'être le moins soumis aux incertitudes de mesure sur l'orientation des fémurs, les surfaces des fémurs obtenues grâce aux scans laser ont été utilisées pour repositionner le maillage issu de la segmentation des images tomodensitométriques par recalage de points (point-set registration) (Figure 40).

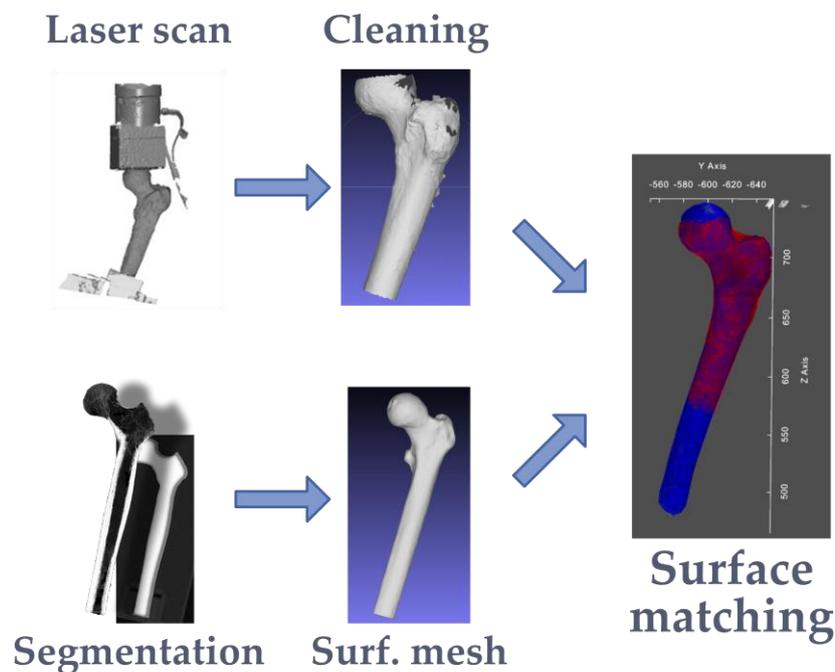


Figure 40: Méthode de recalage des deux surfaces du fémur obtenues par scan laser et par segmentation des images tomodensitométriques.

3.2.2 Recalage de points

Un algorithme de recalage de points en Python a été mis au point afin de trouver la matrice de rotation permettant de passer de l'orientation du fémur en scan tomodensitométrique à l'orientation du fémur dans la configuration expérimentale.

L'algorithme se base sur l'algorithme du « Coherent Point Drift » (Myronenko and Song 2010) avec transformation rigide et taille des nuages constants. Il consiste en la maximisation de la probabilité de chaque point de la surface source de correspondre à un point de la surface cible. C'est un algorithme itératif qui va faire varier la position et l'orientation du nuage source à chaque itération en choisissant la translation et la rotation la plus probable. Cette probabilité est définie par les probabilités de chaque

point source de correspondre à chaque point cible (il s'agit principalement de fonctions de la distance à priori entre chaque point source et chaque point cible).

L'avantage du « Coherent Point Drift » par rapport à d'autres algorithmes de recalage de points plus classique (comme l'« Iterative Closest Point ») est qu'il est plus robuste au bruit, aux points aberrants et aux trous dans les surfaces (de par sa nature probabiliste) (Myronenko and Song 2010).

3.2.3 Intégration du scan tomodensitométrique aux éléments du maillage

Afin d'intégrer les valeurs de densité du scan tomodensitométrique à chaque élément du maillage personnalisé du fémur, nous avons développé un logiciel open source et validé pour des fins d'automatisation du procédé (QCTMA : <https://pypi.org/project/qctma>) (Figure 41). Ce logiciel va venir superposer le maillage avec le volume du scan tomodensitométrique puis intégrer la valeur de chaque voxel sur chaque élément du maillage par quadrature de Gauss à 11 points (méthode d'approximation des intégrales par un polynôme de degré 11). La valeur de ces voxels aura été préalablement convertie en module de Young par application de la loi de conversion (1) précédemment citée. Afin de réduire le nombre de matériaux à gérer par le logiciel d'analyse EF, chaque matériau est défini par tranches de 50 MPa.

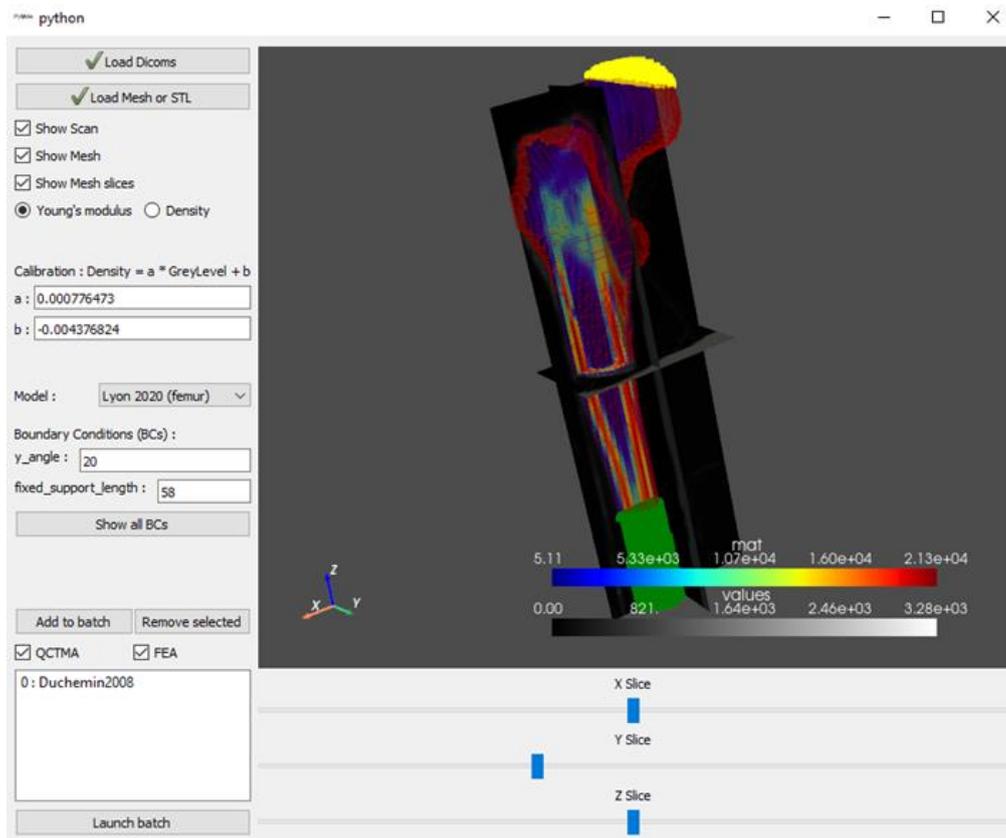


Figure 41: Capture d'écran du logiciel MEKANOS utilisant les outils d'intégration du scan tomodensitométrique aux éléments du maillage : QCTMA (Quantitative Computed Tomography Material Assignment).

3.2.3.1 Validation de QCTMA

QCTMA a été validé par comparaison avec un logiciel gratuit et validé : Bonemat V3 (Zannoni *et al.* 1998), (Taddei *et al.* 2004), (Taddei *et al.* 2007).

Une première comparaison a été effectuée par création d'un maillage basé sur un volume cubique de 256x256x256 pixels dont chaque coupe est dotée d'une valeur de niveau de gris spécifique allant de 0 à 256 (Figure 42). Ce volume est appelé « volume gradient ». Un maillage tétraédrique de 118

éléments a été créé, une loi de conversion niveau de gris = module de Young (en MPa) et un pas de création de matériau de 10 MPa a été choisi. Une seconde comparaison a été effectuée par création d'un maillage basé sur un volume cubique de 256x256x256 pixels dont chaque voxel est doté d'une valeur aléatoire entre 0 et 256 (Figure 43). Ce volume est appelé « volume aléatoire ». Un maillage tétraédrique de 118 éléments a été créé, une loi de conversion niveau de gris = module de Young (en MPa) et un pas de de création de matériau de 10 MPa a été choisi.

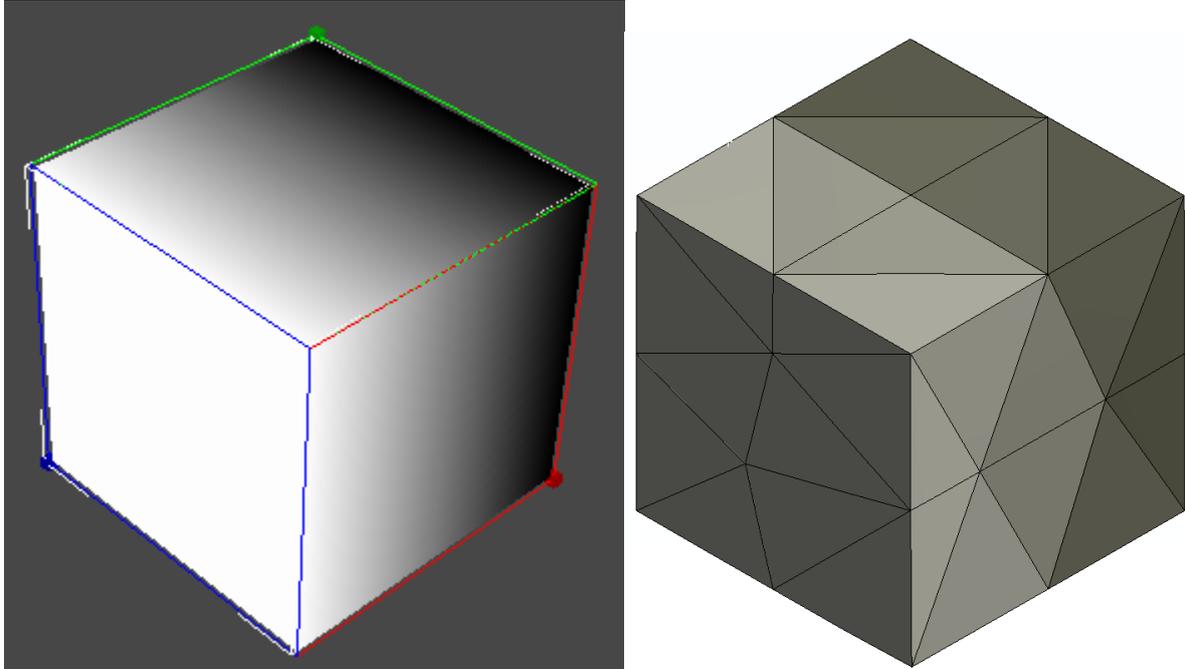


Figure 42: Cube de test « volume gradient » dont les valeurs vont de 0 à 256 (à gauche) et cube maillé par 118 tétraèdres (à droite) ; les niveaux de gris correspondent au module de Young de chaque élément obtenu avec QCTMA). Les modules de Young vont de 15 à 239 MPa.

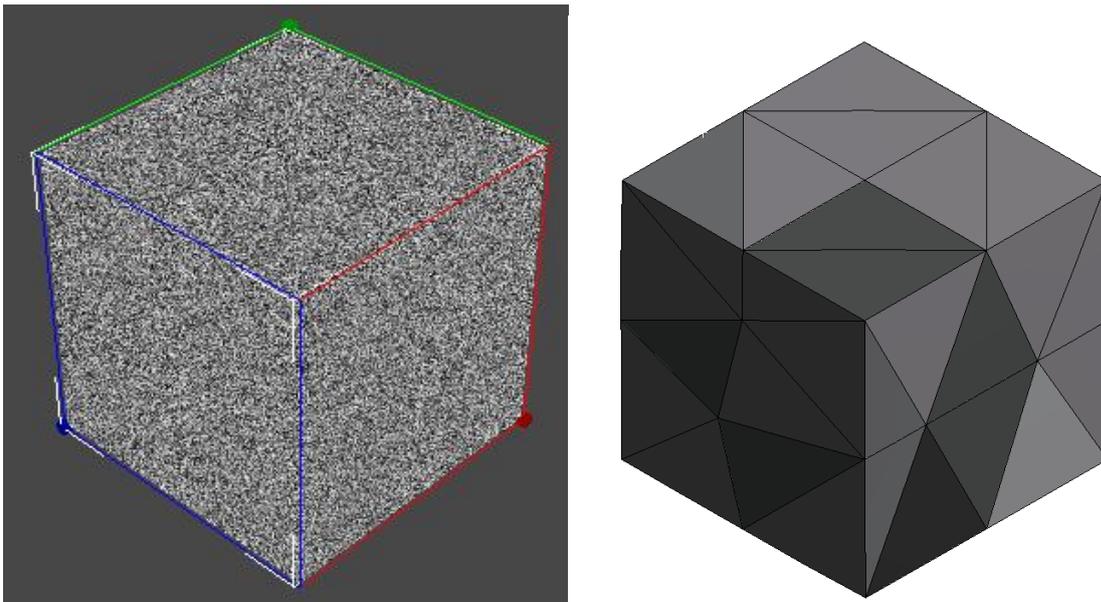


Figure 43: Cube de test « volume aléatoire » dont les valeurs vont de 0 à 256 (à gauche) et cube maillé par 118 tétraèdres (à droite) ; les niveaux de gris correspondent au module de Young de chaque élément obtenu avec QCTMA). Les modules de Young vont de 99 à 141 MPa.

La comparaison élément par élément des maillages QCTMA avec les maillages Bonemat V3 donnent des différences nulles pour le « volume gradient » et des différences centrées en 0, mais pouvant aller jusqu'à plus ou moins 40 MPa (Figure 44).

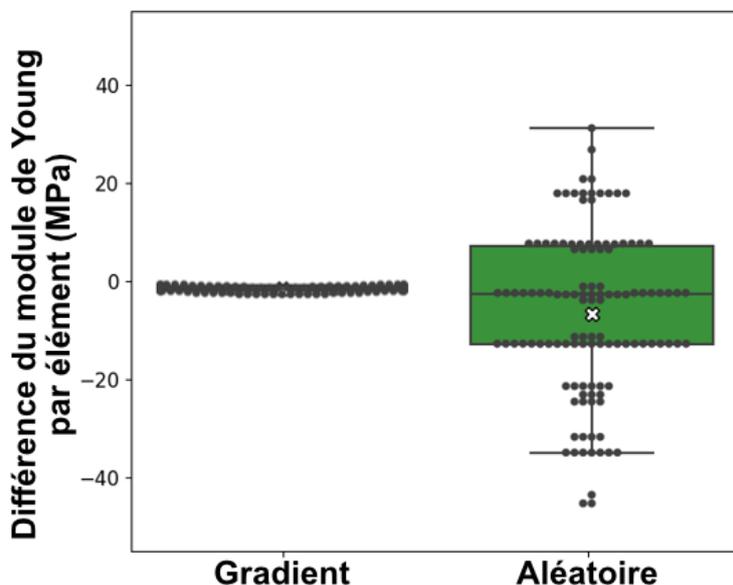


Figure 44: Boxplots des différences élément à élément du module de Young attribué par QCTMA et Bonemat V3 dans chaque cas.

Ces différences dans le cas du volume aléatoire peuvent s'expliquer par la méthode d'intégration utilisée par les deux logiciels qui approximent l'intégrale par un polynôme (du 11^{ème} degré pour QCTMA et de degré non explicité par Bonemat V3). Une répartition aléatoire de valeurs est difficilement approximable par un polynôme, et peut donc donner des résultats très différents en fonction du degré choisi pour la quadrature de Gauss. Lorsque l'histogramme des modules de Young des deux maillages est comparé (Figure 45), on remarque que l'histogramme de Bonemat V3 est légèrement plus large que celui de QCTMA. Les deux histogrammes ont une valeur moyenne de 127 MPa (la valeur théorique exacte est de 127,5 MPa).

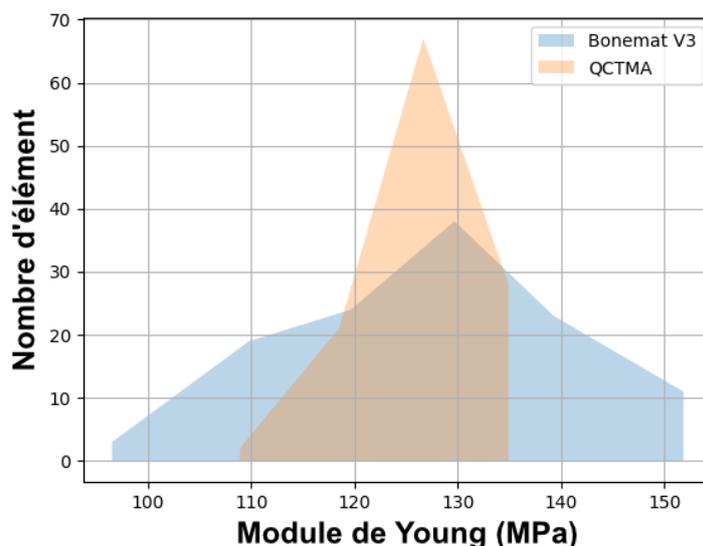


Figure 45: Histogramme des modules de Young dans le maillage Bonemat V3 (bleu) et QCTMA (orange).

Enfin, un dernier cas de comparaison a été utilisé : une comparaison portant sur l'effort à rupture de fémurs sur modèle linéaire (un modèle proche de celui de Lyon présenté dans ce chapitre). Six fémurs intacts et six avec lésion créées artificiellement ont été choisis aléatoirement parmi le jeu de données de Lyon. Chaque fémur a été simulé avec un modèle linéaire pour prédire leur effort à rupture. On observe des différences d'effort à rupture entre les modèles issus de QCTMA et ceux issus de Bonemat V3 sont faibles devant les efforts à rupture en jeu (les différences sont de l'ordre de -138 N, soit 3% en moyenne) (Figure 46).

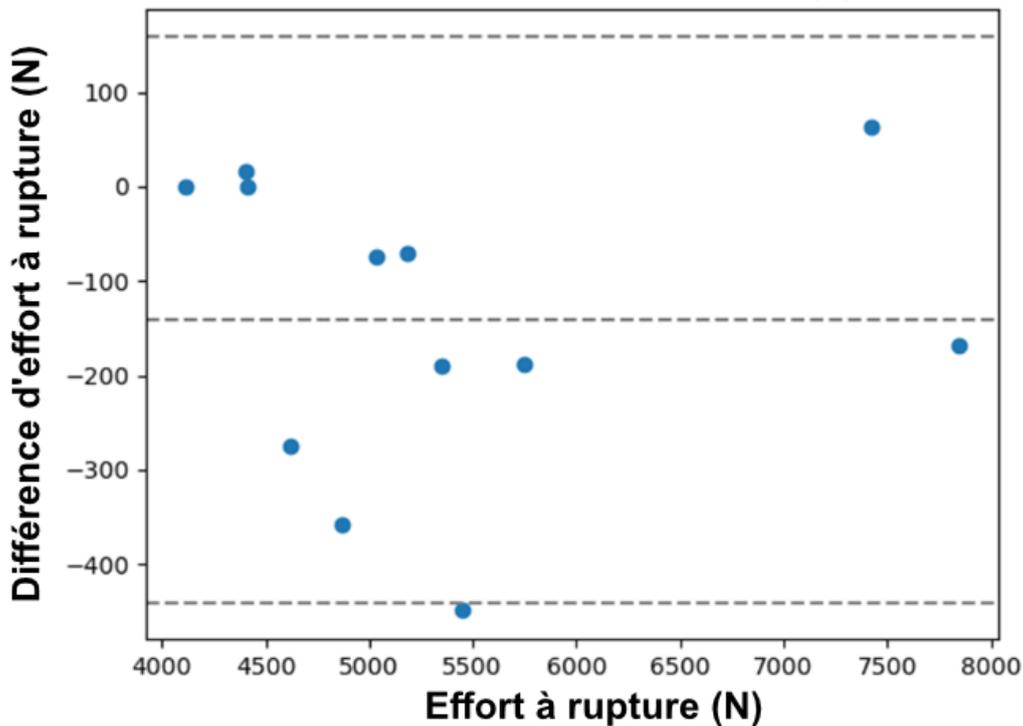


Figure 46: Graphique de Bland-Altman des différences entre les efforts à rupture des maillages QCTMA et Bonemat V3.

3.2.4 Comparaison du modèle avec les résultats expérimentaux

Le modèle de Lyon présente une erreur systématique (exactitude) de -1436 N (-7 % par rapport à la valeur expérimentale) et 909 N (37 % par rapport à la valeur expérimentale) pour les fémurs intacts et avec défaut (Figure 47). En terme d'erreur aléatoire (écart-type des différences), on a respectivement $\sigma = 2617$ N (39 %) et $\sigma = 1369$ N (57 %). En regroupant tous les échantillons ensemble, on obtient une erreur systématique de -796 N (-5 %) et une erreur aléatoire de $\sigma = 2546$ N (48 %). La régression des prédictions par rapport aux données expérimentales donne un R^2 de 0,48 ($y = 0,42 x + 3159$) (Figure 48).

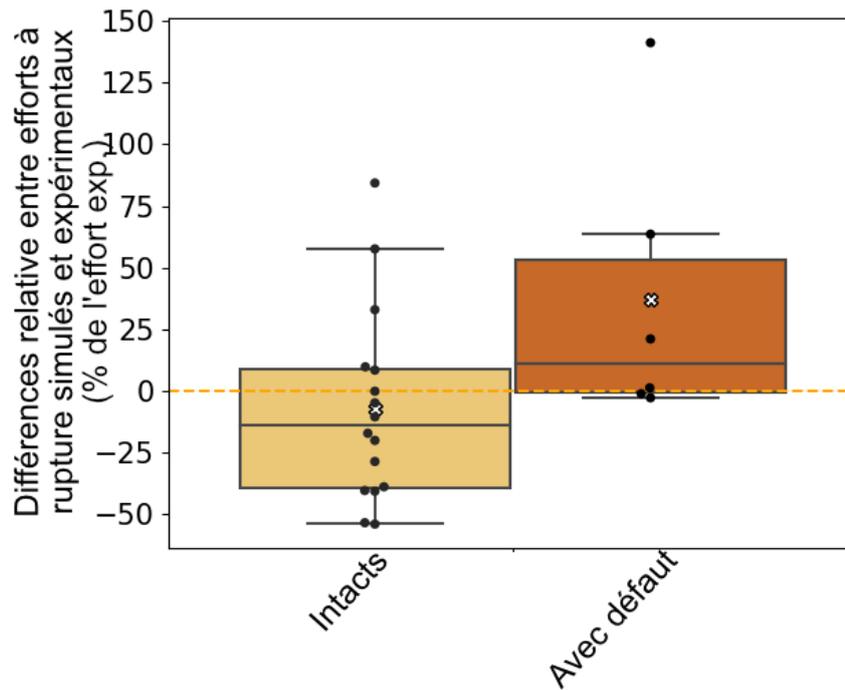


Figure 47: Boxplots des différences entre efforts à rupture simulés par le modèle de Lyon et efforts à rupture expérimentaux pour les groupes intacts et avec défaut.

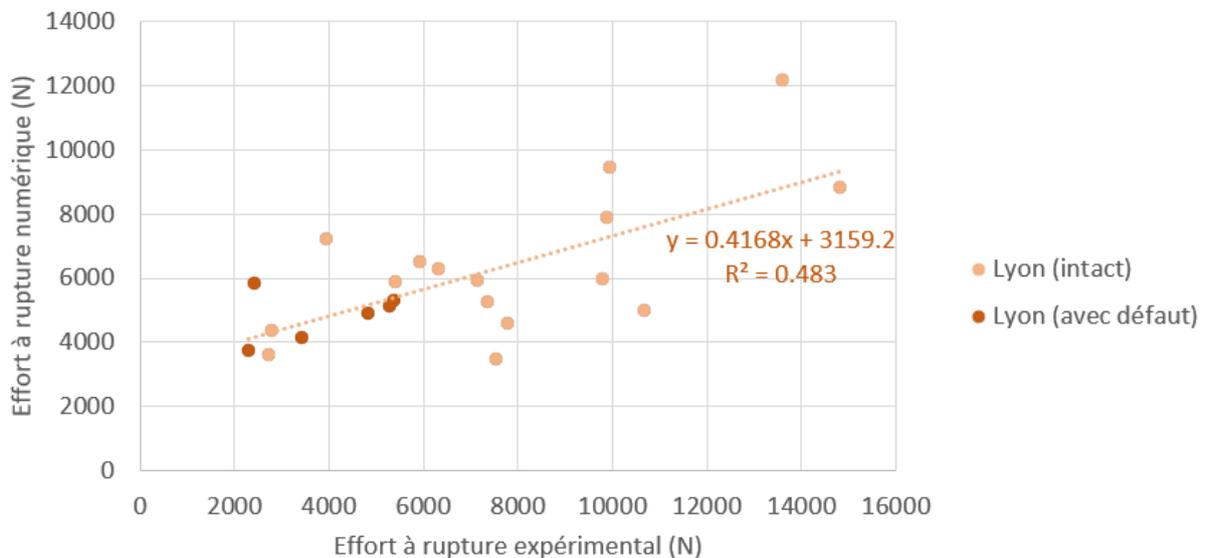


Figure 48: Régression des prédictions du modèle de Lyon par rapport aux valeurs expérimentales.

3.2.5 Comparaison du modèle avec les performances du modèle d'origine

Comparativement au modèle d'origine tiré de Duchemin *et al.* 2008 (Duchemin, *et al.* 2008), le modèle de Lyon présente des performances légèrement inférieures sur les fémurs intacts avec une erreur systématique de -1436 N (contre 158 N pour le modèle d'origine sur le jeu de donnée de Duchemin *et al.* 2008), et une erreur aléatoire de $\sigma = 2617$ N (contre $\sigma = 1337$ N pour le modèle d'origine sur le jeu de donnée de Duchemin *et al.* 2008) (Figure 49).

La corrélation entre efforts à rupture expérimentaux et numériques est faible pour le modèle de Lyon ($r^2 = 0,48$ contre $0,84$ pour le modèle d'origine).

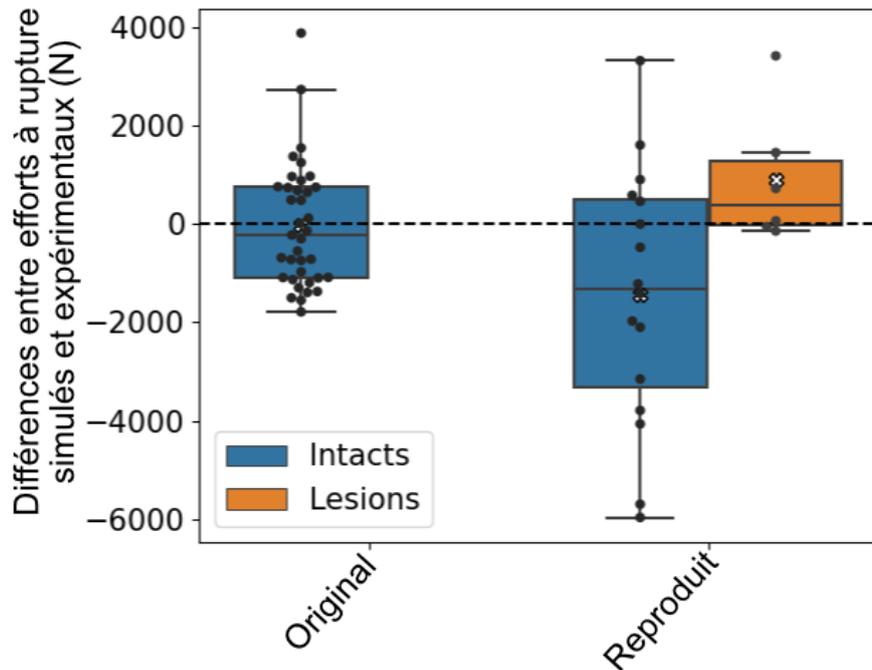


Figure 49: Boxplots des différences entre efforts à rupture simulés et efforts à rupture expérimentaux pour les modèles de Lyon original sur le jeu de données de Duchemin 2008 (Duchemin, et al. 2008) et le modèle de Lyon reproduit sur le jeu de données de Lyon (fémurs intacts et avec défaut).

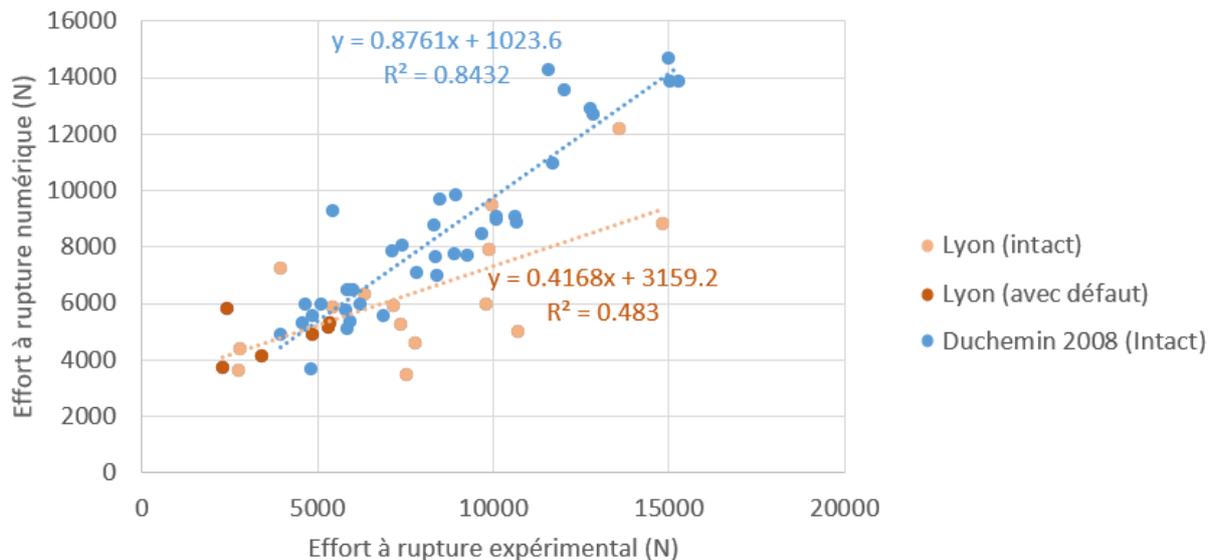


Figure 50: Nuages de points des efforts à rupture numériques vs efforts à ruptures expérimentaux pour les jeux de données de Lyon (orange clair : fémurs intacts, orange foncé : fémurs avec défaut) et de Duchemin et al. 2008 (bleu). Dans le cas du jeu de données de Lyon, la régression est effectuée sur l'ensemble des fémurs (intacts et avec défaut).

3.2.6 Discussion sur la réplicabilité du modèle de Lyon

La principale différence entre le modèle de Lyon et le modèle d'origine de Duchemin *et al.* est la segmentation, le type et la taille des éléments du maillage. Les maillages hexaédriques de premier ordre sont reconnus pour donner des résultats de meilleures précisions que les maillages tétraédriques de premier ordre. Cependant ces disparités tendent à disparaître avec l'utilisation d'éléments du second ordre (Tadepalli *et al.* 2011), et dans le cas spécifique du fémur, l'utilisation d'éléments tétraédriques semblerait donner de meilleurs résultats (Ramos and Simões 2006), mais serait plus sensible au niveau de raffinement du maillage que les éléments hexaédriques de second

ordre. L'explication des différences entre les deux jeux de données ne semble donc pas être les conséquences du choix du maillage.

Ces différences de performance entre jeux de données peuvent provenir des jeux de données eux-mêmes. Le modèle présenté par Duchemin *et al.* peut avoir été conçu afin de donner des performances optimisées pour le jeu de données avec lequel il a été évalué. Dans ce cas, l'utilisation d'un jeu de données différent a montré une différence de performance liée à un sur-ajustement (overfitting) du modèle original aux données d'origines. Ce sur-ajustement a pu avoir eu lieu lors du choix des lois de conversion de densité vers la contrainte maximale pour le trabéculaire, ou encore dans le choix du nombre d'éléments seuil définissant la fracture du fémur.

Enfin, la sensibilité du modèle est un paramètre crucial nécessaire à l'évaluation de la crédibilité des prédictions et pouvant aussi expliquer les différences de performance. Un modèle peu sensible à ses variables d'entrée impliquera une bonne confiance envers ses prédictions. À l'inverse, un modèle sensible à l'une ou plusieurs de ses variables d'entrée impliquera que les prédictions du modèle seront dépendantes de la précision des variables d'entrée. En l'occurrence, la moins bonne performance du modèle répliqué peut s'expliquer par une méthode moins précise de mesure des variables d'entrée (tels que la segmentation, l'orientation fémur, le calcul des coefficients de calibration, etc.) si le modèle y est sensible.

3.3 SENSIBILITE DU MODELE

La sensibilité du modèle est une information indispensable pour aider à interpréter correctement les résultats d'un modèle. Elle permet, entre autres, d'estimer la fiabilité des prédictions en fonction de la fiabilité des paramètres d'entrée.

3.3.1 Analyse globale de sensibilité (Méthode de Morris)

Les paramètres identifiés comme pouvant varier lors de l'utilisation du modèle de Lyon sont la segmentation, l'orientation dans le plan frontal, la longueur libre de la diaphyse sous le petit trochanter (abrégé en « longueur de la diaphyse »), le coefficient directeur de la loi de calibration (transformation des niveaux de gris en densité osseuse, abrégé en « coefficient de calibration »), et la rotation autour de l'axe diaphysaire (abrégé en « rotation diaphysaire »).

Les bornes de variations des différents paramètres ont été définies en faisant des mesures répétées pour chaque paramètre puis en prenant deux écart-types autour de la valeur nominale pour définir les bornes. Ces variations proviennent de la définition des points de mesures des paramètres. Par exemple, quel point définit le petit trochanter ? Pour l'orientation, comment est défini l'axe diaphysaire ? (Figure 51). Pour la segmentation, une érosion d'un voxel jusqu'à une dilatation de deux voxels a été choisie pour définir les bornes (Table 3). On a donc un espace de paramètres défini par un hypercube de dimension 5 borné par les valeurs minimales et maximales de chaque paramètre.



Figure 51: Exemple de la variation de mesure de la longueur de la diaphyse en fonction de la coupe de mesure et du point de mesure du petit trochanter sur un fémur scanné avec son inclusion (échantillon hors jeu de données de Lyon). A : Mesure effectuée à partir de la base inférieure du petit trochanter sur une coupe sagittale ; B : Mesure effectuée à partir du milieu du petit trochanter sur une coupe sagittale ; C : Mesure effectuée à partir du milieu du petit trochanter sur une coupe frontale. Si l'on définissait la longueur de la diaphyse à partir de ces points, en prenant l'échantillon en exemple, elle serait respectivement de 18 mm trop longue, 8 mm trop longue et 2 mm trop courte par rapport à la longueur mesurée pour les tests expérimentaux.

Table 3: Valeurs nominales des différents paramètres pris pour l'analyse de Morris sur le modèle de Lyon avec les bornes minimum et maximum de ces paramètres. Les valeurs du paramètre de segmentation correspondent à une segmentation semi-automatique de référence (0), une érosion de 1 voxel de la segmentation de référence (-1), et à une dilatation de 1 et 2 voxels de la segmentation de référence (respectivement +1 et +2).

Paramètre	Unité	Valeur nominale	Min	Max
Longueur de la diaphyse	Mm	150	130	150
Orientation	°	20	14	26
Segmentation	voxel	0	-1	+2
Coefficient de calibration	g.cm ⁻³	$7,46 \times 10^{-4}$	$7,36 \times 10^{-4}$	$7,56 \times 10^{-4}$
Rotation diaphysaire	°	0	-8	8

Les méta-paramètres de l'analyse de Morris ont été définis par rapport aux valeurs recommandées pour ce type d'étude (Saltelli *et al.* 2004). Pour explorer de manière optimale l'espace des paramètres, chaque dimension de l'hypercube, et donc chaque paramètre, est divisé en 4 niveaux uniformément répartis. Afin d'explorer de manière optimale l'hypercube des paramètres, un nombre de 10 trajectoires a été choisi, ce qui totalise 60 points ou jeux de paramètres à simuler.

Toutes les simulations ont pu aboutir. Les variations sont présentées en pourcentage de l'effort à rupture obtenu sur une simulation par rapport à l'effort à rupture moyen de toutes les simulations ($F_{\text{moy.}} = 10\,168\text{ N}$). L'analyse de Morris montre que le paramètre de segmentation est le plus influent sur l'effort à rupture prédit (Figure 52, Figure 53) (avec une variation moyenne de 40%). L'influence moyenne des paramètres restant est faible devant l'influence de la segmentation pour le modèle de Lyon (< 6 %).

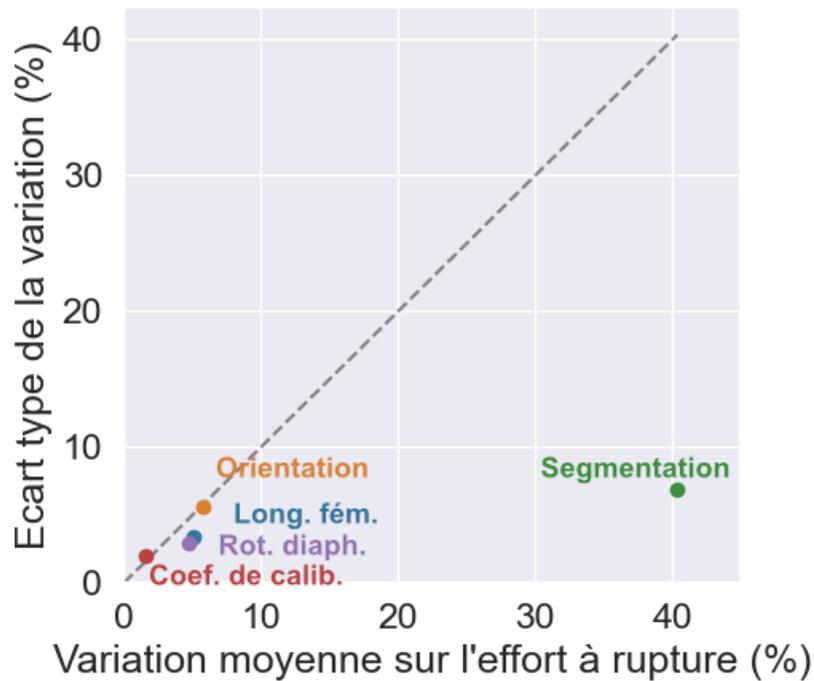


Figure 52: Graphique de l'analyse de Morris. Plus les paramètres ont une grande valeur d'abscisse, plus ils sont influents sur l'effort à rupture.

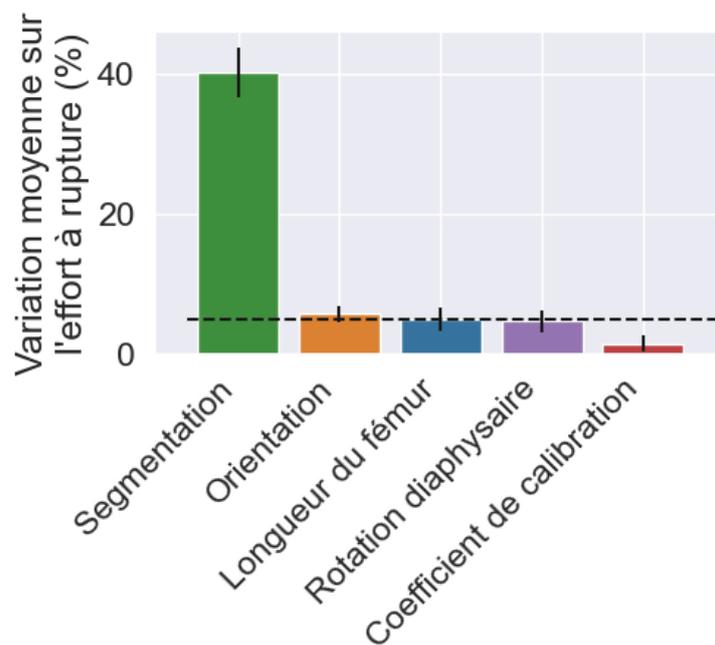


Figure 53: Classement des paramètres en fonction de leur influence moyenne sur l'effort à rupture. Le trait vertical noir symbolise l'intervalle de confiance de l'influence moyenne des paramètres.

Il est important de noter que ces résultats n'ont de valeur qu'en regard des bornes utilisées pour chaque paramètre lors de l'analyse. Le choix de ces bornes a ici été effectué pour refléter la variation susceptible d'être trouvée entre deux opérateurs. S'il est justifié que l'on puisse observer des variations allant de 130 à 150 pour la longueur utile de la diaphyse (comme explicité en Figure 51), il est moins probable que l'on puisse trouver des variations de segmentation monotones (érosion ou dilatation globale). Le cas de la segmentation correspond donc à des variations idéalisées, ce qui explique que, pour cette analyse, la segmentation a une forte influence sur l'effort à rupture alors

qu'elle semblait ne pas en avoir autant pour l'étude inter-opérateur. Concernant l'orientation, l'étude inter-opérateur montre une augmentation de l'erreur aléatoire (dispersion des différences avec les valeurs expérimentales divisé par 3,7, Figure 33) lorsque l'on fixe ce paramètre. Dans notre étude de sensibilité, l'orientation semble jouer un rôle moins important (influence moyenne de 5,8% sur l'effort à rupture).

Amini *et al.* (Amini *et al.* 2023) ont mis en évidence l'effet de l'encastrement, des conditions de chargement, des propriétés mécaniques et de la segmentation sur la rigidité globale du fémur en compression. Les variations des paramètres d'entrée ont été quantifiées sur la base de la plausibilité des valeurs expérimentales réelles par rapport aux valeurs nominales. Cette étude a montré que l'incertitude sur les valeurs expérimentales réelles pouvaient entraîner des variations moyennes sur la rigidité du modèle numérique allant jusqu'à 18 % pour l'encastrement, jusqu'à 25 % pour les conditions de chargement, jusqu'à 10 % pour les propriétés mécaniques et jusqu'à 3 % pour la segmentation. Dans notre étude de sensibilité, l'orientation a un effet de 5,8% et corrobore les résultats d'Amini *et al.* sur les conditions de chargement qui est la variable avec le plus d'effet sur la rigidité. La segmentation est en revanche le paramètre qui a le moins d'influence sur la rigidité pour leur étude. La comparaison entre les deux études reste limitée de par la différence entre les modèles (bien que les deux modèles soient linéaires, les paramètres mécaniques ne sont pas définis par les mêmes équations), et la variable d'intérêt qui est différente (rigidité pour l'étude d'Amini *et al.* et effort à rupture pour notre étude).

Notre étude de sensibilité a montré que la segmentation était le paramètre avec le plus d'effet sur l'effort à rupture (40 %). Les paramètres d'orientation dans le plan frontal et de longueur du fémur ont respectivement 6 et 5 % d'influence moyenne sur l'effort à rupture. Cette sensibilité peut provenir du fait que ces deux paramètres influent sur le bras de levier provoqué par un chargement excentré de l'axe vertical passant par l'encastrement de la diaphyse distale (Figure 54).

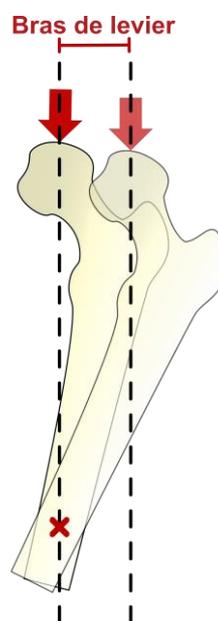


Figure 54: Illustration de l'augmentation du bras de levier entre une configuration alignée (chargement et encastrement sont alignés sur la verticale) et une configuration décentrée.

Cependant, l'orientation et la longueur utile de la diaphyse sont les paramètres dont les valeurs présentent le moins d'incertitudes avec les valeurs expérimentales grâce au recalage du maillage par rapport au scan de la configuration expérimentale. L'explication de la variabilité des prédictions du

modèle par rapport aux valeurs expérimentales réside donc principalement dans les variables de segmentation et de calibration.

Deux paramètres déterminant de l'effort à rupture pour le modèle de Lyon n'ont pas été pris en compte dans l'étude de sensibilité. Il s'agit des paramètres du critère de rupture : le nombre seuil d'éléments contigus et la contrainte maximale. Le nombre d'élément contigus à partir duquel est déterminée la fracture a été obtenu par optimisation des paramètres du critère de rupture (Duchemin 2005), où aucun détail n'est donné sur les méthodes d'optimisation utilisées. La contrainte maximale a été obtenue à partir d'échantillons de fémurs pour lesquels une régression linéaire a été effectuée entre la contrainte maximale (calculée à partir de l'effort maximal et de la surface transverse de l'échantillon) et la densité d'hydroxyapatite (calculée à partir des scans tomodensitométriques des échantillons). Des coefficients de détermination entre 0,7 (cortical, (Duchemin, *et al.* 2008)) et 0,96 (trabéculaire, (Keyak *et al.* 1994)) ont été obtenu. Une étude de sensibilité spécifique à ces deux paramètres est nécessaire afin de déterminer si l'influence de leurs incertitudes est négligeable ou non dans la prédiction de l'effort à rupture.

3.4 CONCLUSION DE L'ETUDE SUR LE MODELE DE LYON

La réplicabilité du modèle de Duchemin *et al.* 2008 (Duchemin, *et al.* 2008) a donné une performance inférieure au modèle d'origine sur un jeu de données différent. Une étude inter-opérateur a montré que le modèle était sensible à l'orientation et dans une moindre mesure à la segmentation. Une analyse globale de sensibilité avec la méthode de Morris a confirmé que le modèle était très sensible aux paramètres d'orientation dans le plan frontal et à la segmentation.

Une étude de propagation d'incertitude permettrait de mettre en évidence l'incertitude des prédictions du modèle par rapport à l'incertitude de ses valeurs d'entrée. Cependant, il est possible d'estimer l'exactitude du modèle par rapport aux valeurs expérimentales. Il est important de noter que les valeurs expérimentales ont aussi des incertitudes et une dépendance à l'opérateur (Famaey 2022), ce qui ne permet pas d'obtenir l'incertitude (liée par exemple à la conservation des spécimens, à la mise en place expérimentale, etc.) par rapport à la valeur vraie de l'effort à rupture. La comparaison des prédictions du modèle avec les valeurs expérimentales permet d'avoir une première approche de l'évaluation de sa précision à +/- 2546 N (48 %) (3.2.4). En mettant cette incertitude en regard des différences moyennes observées expérimentalement (*cf.* Partie 1.2) de 2800 N entre les fémurs intacts et les fémurs avec défaut, il apparaît que ce modèle pourrait ne pas être suffisamment précis afin de prédire l'imminence des fractures dans un cas clinique. Il a donc été choisi de reproduire un autre modèle récent (celui de Leuven), validé et comparé à des prédictions cliniques dans la littérature afin d'en évaluer la reproductibilité et l'incertitude sur le jeu de données de Lyon.

4 MODELE ELEMENTS FINIS DE PREDICTION DE L'EFFORT DE RUPTURE DE FEMUR METASTASE DEVELOPPE A LEUVEN

Le second modèle à avoir été reproduit est le modèle dit de Leuven. Ce modèle est issu des travaux de Sas et collaborateurs de 2020 (Sas, *et al.* 2020). C'est un modèle complexe qui reprend une loi de comportement non linéaire définie par Keyak et collaborateurs en 2005 (Keyak *et al.* 2005). Une variante de ce modèle (au niveau du type d'élément composant le maillage) a déjà été comparée à des mesures de cliniciens et utilisée en clinique (Eggermont *et al.* 2020), (Eggermont *et al.* 2022).

L'objectif de cette étude est de reproduire le modèle décrit par Sas et collaborateurs de 2020 (Sas, *et al.* 2020), de le tester sur un jeu de données que les auteurs d'origine ont utilisé avec leur modèle d'origine, puis de tester le modèle reproduit sur le jeu de données de Lyon afin d'évaluer respectivement la reproductibilité et la réplicabilité du modèle. Et enfin, d'évaluer sa sensibilité aux paramètres d'entrée.

4.1 DESCRIPTION DU MODELE ORIGINAL

4.1.1 Lois de comportement

La loi de comportement du modèle de Leuven est une loi non linéaire établie sur fémurs *ex vivo* avec métastases (Keyak *et al.* 2005), (Keyak 2001) (Figure 55). Cette loi comporte quatre phases et est définie par cinq paramètres mécaniques :

- Une première phase linéaire définie par son module de Young (E)
- Une seconde phase plastique parfaite définie par la contrainte maximale (S) et l'élongation plastique maximale (ϵ_{AB})
- Une troisième phase d'adoucissement définie par le module d'adoucissement (E_p)
- Et une quatrième phase plastique parfaite définie par la contrainte plastique minimale (σ_{min})

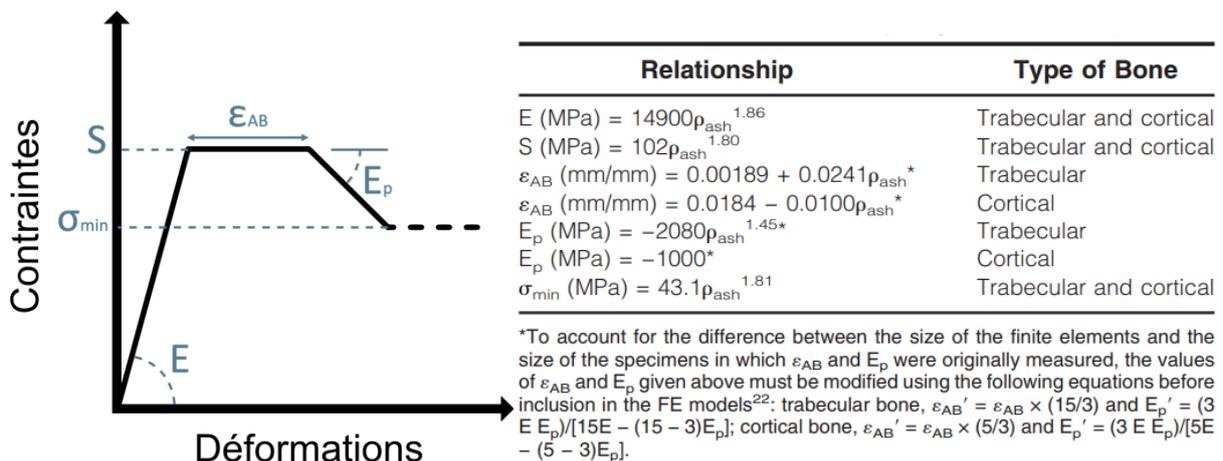


Figure 55: A gauche : Loi de comportement composée d'une phase linéaire, puis d'une première phase plastique parfaite, puis un adoucissement et enfin une seconde phase plastique parfaite. A droite : Les équations régissant la valeur des cinq paramètres définissant la loi de comportement (Keyak *et al.* 2005). Toutes ces équations sont définies en fonction de la densité de cendre de l'os.

4.1.2 Lois de conversion des paramètres mécaniques

Les équations définies précédemment (Figure 55) sont toutes des fonctions de la densité de cendre de l'os. Cependant, les objets de calibration, appelés par la suite « fantôme de calibration » utilisés lors de scanner tomодensitométrie permettent de convertir les niveaux de gris en densité de

K_2HPO_4 ou de Calcium Hydroxyapatite (CHA). Le modèle reproduit ici a été validé en utilisant un fantôme de CHA. Puis en convertissant les densités de CHA en densité de cendre via la formule définie par Keyak *et al.* 2005 (Keyak *et al.* 2005) combinant les relations obtenues par Kaneko *et al.* 2003 et 2004 (Kaneko *et al.* 2003), (Kaneko *et al.* 2004):

$$\rho_{ash} = 0,0633 + 0,887\rho_{CHA} \quad (9)$$

Le jeu de données utilisé ici est un jeu de données constitué de scan tomodensitométrique avec fantômes de K_2HPO_4 . Il a été décidé par les auteurs de convertir la densité de K_2HPO_4 en densité de CHA à l'aide de la loi de conversion définie par Faulkner *et al.* 1993 (Faulkner *et al.* 1993) :

$$\rho_{CHA} = 1,15 \rho_{K_2HPO_4} - 0,0073 \quad (10)$$

Suite à cette conversion, la densité de CHA peut être transformée en densité de cendre à l'aide de l'équation (6).

4.1.3 Conditions limites

Le modèle de Leuven a été précédemment validé sur des fémurs ex-vivo sciés au milieu de la diaphyse en appui monopodal avec une rotation dans le plan frontal libre au niveau de l'encastrement distal (Sas, *et al.* 2020). Le modèle a ensuite été validé sur une configuration d'appui monopodal avec encastrement au niveau de la diaphyse distale (Sas *et al.* 2022) (Figure 56).

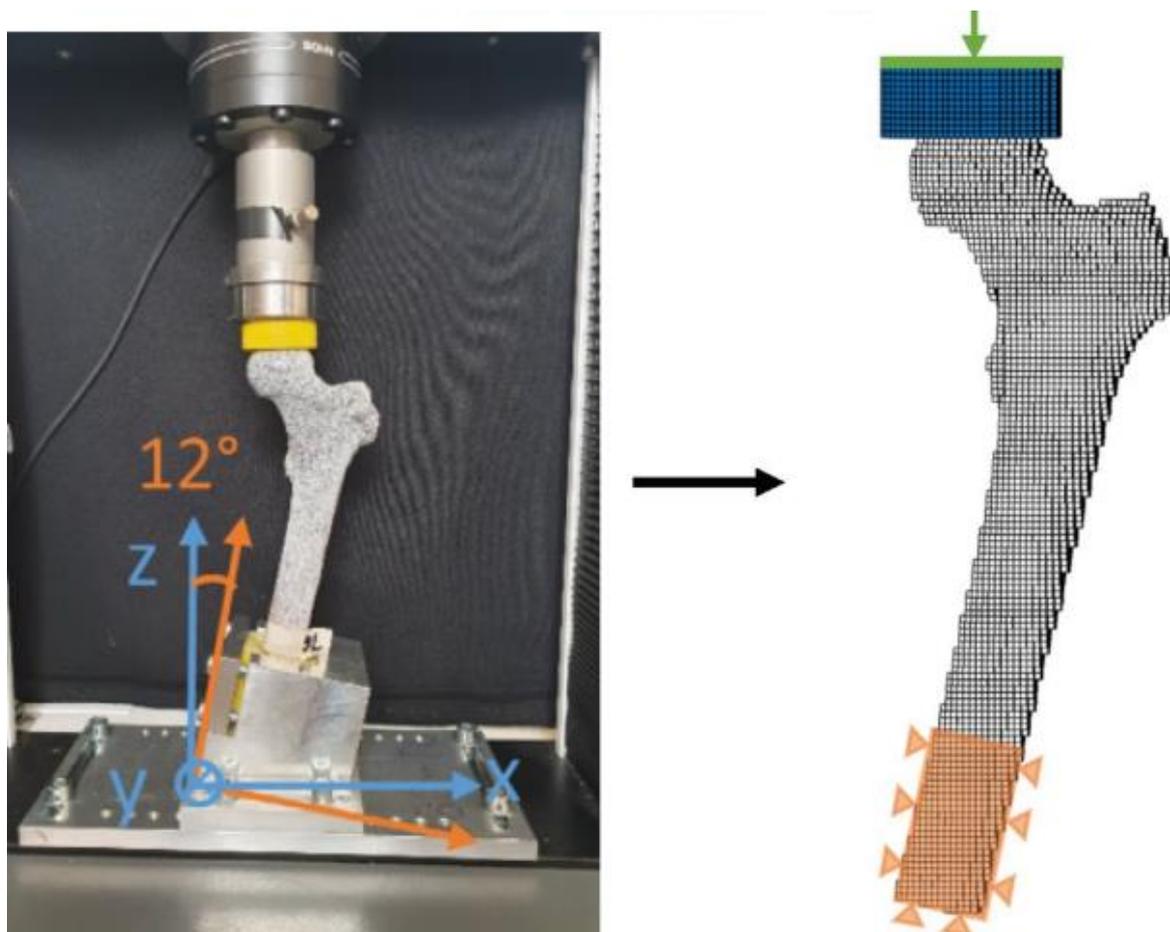


Figure 56: A gauche : Photo de l'expérimentation. A droite : Représentation des conditions limites appliquées au maillage (orange : encastrement, vert : application de la charge). Illustration issue de Sas *et al.* 2022.

4.1.4 Maillage

Le maillage du modèle de Leuven est un maillage voxel (cubique de 1^{er} ordre, en « marche d'escalier ») de taille d'élément de 2 mm (~35 000 éléments) (Figure 57).

4.2 REPRODUCTIBILITE DU MODELE

4.2.1 Matériel et méthode

La reproductibilité du modèle (c'est-à-dire sa capacité à donner les mêmes résultats avec le même jeu de données) a été évaluée sur le jeu de données « Leuven ». Ce jeu de données est constitué de 8 fémurs avec défauts artificiels qui ont été coupés à 25 cm depuis le haut de la tête fémorale. La partie distale de la diaphyse a été incluse dans du polyméthylméthacrylate (PMMA) sur 50 mm. Une cupule en PMMA a été moulée sur chaque échantillon sur les 10 mm du dessus de la tête fémorale afin de répartir uniformément la charge lors de la compression. Ils ont été testés expérimentalement en condition d'appui monopodal, orientés à 12° dans le plan frontal (Figure 57), pour en extraire la valeur de l'effort à rupture expérimentale avec une machine de test (Instron 3360, Norwood, MA, USA).

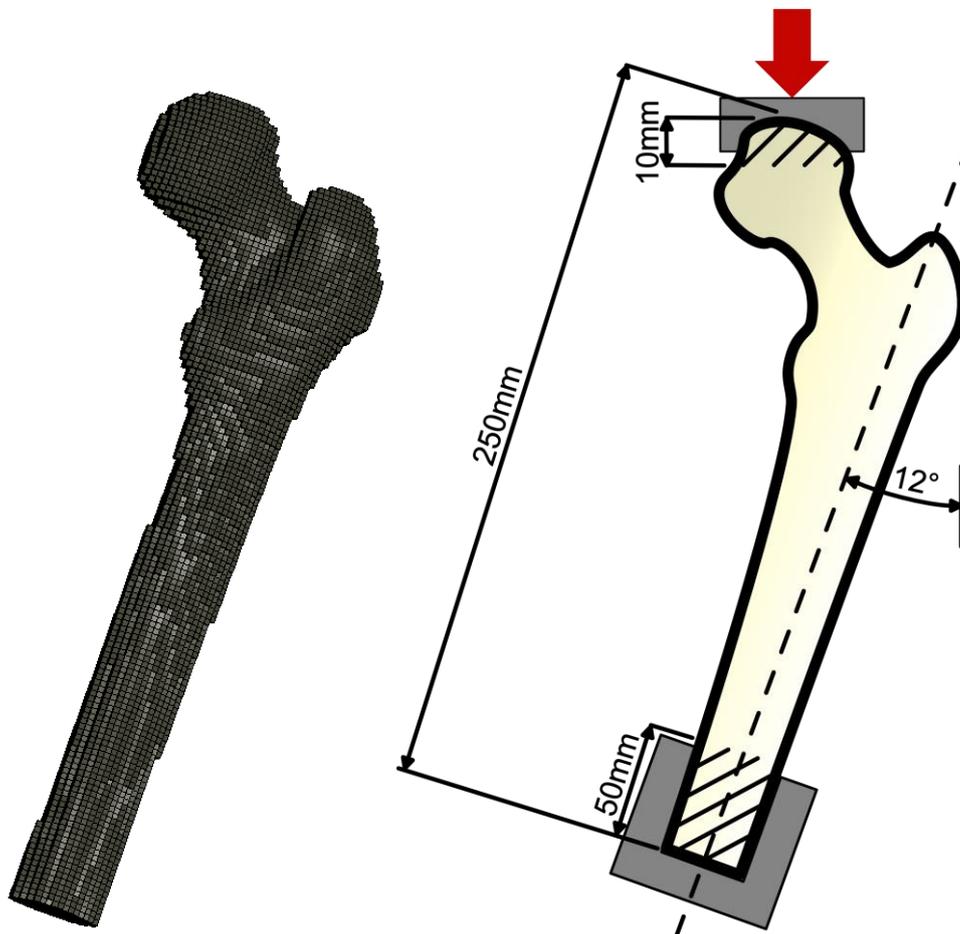


Figure 57: Exemple du maillage utilisé pour le modèle de Leuven (gauche) et illustration de la configuration expérimentale des fémurs de Leuven (droite).

Chaque échantillon a préalablement été scanné par tomographie assistée par ordinateur (Siemens Somatom Force, Siemens AG, Allemagne, taille des voxels : $0,94 \times 0,94 \times 3 \text{ mm}^3$) avec un fantôme de K_2HPO_4 (Model 3 CT fantôme, Mindways Software Inc., Austin, TX, USA). Les niveaux de gris du scan tomographique ont été convertis en densité de K_2HPO_4 grâce au fantôme puis en densité de CHA grâce à la conversion (7) citée en partie 4.1.2. L'opérateur du modèle d'origine et l'opérateur du modèle reproduit ont

chacun indépendamment effectué le processus de segmentation, maillage, application des conditions limites et simulation avec des logiciels différents (Figure 58), et des méthodes de segmentation différentes (non décrite dans l'article d'origine).

	Segmentation	Maillage & propriétés	Solveur
Original	 Materialise Mimics	 Materialise Mimics	ParOSol
Reproduit	 3DSlicer	 Ansys + Python	 Ansys

Figure 58: Logiciels utilisés pour les différentes étapes du processus d'évaluation de la force à rupture pour l'opérateur du modèle original et l'opérateur du modèle reproduit.

4.2.2 Comparaison des résultats du modèle original et reproduit

Il y a une très bonne corrélation entre les modèles original et reproduit ($r^2 = 0,95$, $y = 0,88 x + 1159$) (Figure 59). L'erreur aléatoire est similaire pour les deux modèles : $SD_{original} = 689$ N (15 % par rapport aux valeurs expérimentales) et $SD_{reproduit} = 541$ N (16 % par rapport aux valeurs expérimentales), mais l'erreur systématique est doublée pour le modèle reproduit : $\mu_{original} = 549$ N (11 %), $\mu_{reproduit} = 978$ N (25 %). Les corrélations avec l'expérimental sont similaires ($r_{original}^2 = 0,96$, $r_{reproduit}^2 = 0,98$) (Figure 60).

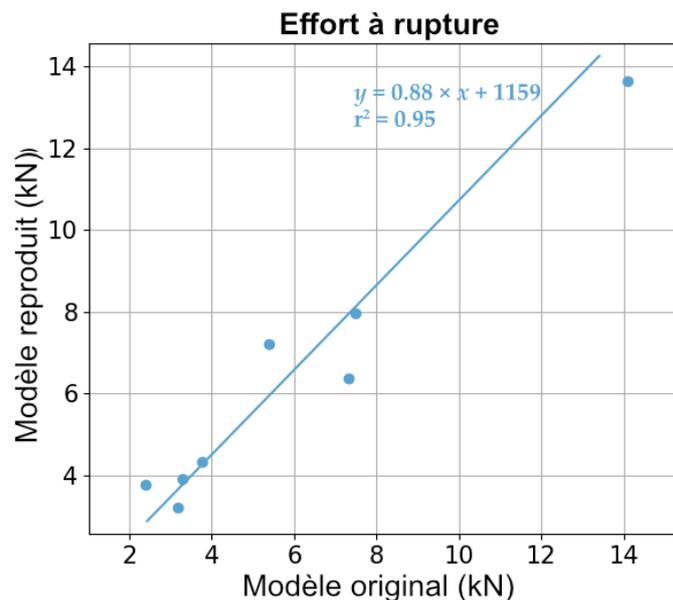


Figure 59: Nuage de points des prédictions d'effort à rupture du modèle original (abscisse) et du modèle reproduit (ordonnée) et leur régression linéaire.

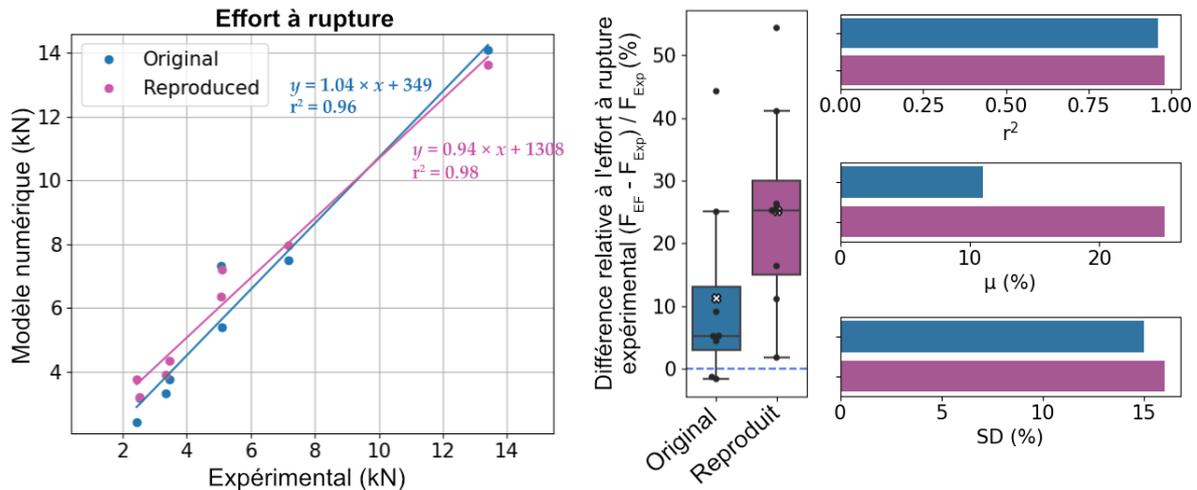


Figure 60: Comparaison des résultats des modèles original (bleu) et reproduit (violet). A gauche : Régression avec les données d'efforts à rupture expérimentaux. Au milieu : Boxplot des différences avec l'expérimental. A droite : Barplots des coefficients de détermination (r^2), de la moyenne des différences relatives à l'expérimental (μ) et de leurs écart-types (SD).

Le modèle reproduit présente des performances très similaires avec le modèle original sur le jeu de donnée d'origine. La seule différence remarquable vient de l'erreur systématique qui est doublée pour le modèle reproduit. Le modèle est donc reproductible, mais semble prédire des résultats systématiquement plus élevés avec une méthode de mise en place différente. A ce stade, nous ne pouvons pas encore donner l'origine de cette différence systématique, mais il est probable qu'elle soit liée à une différence systématique dans la méthode utilisée par l'opérateur du modèle reproduit (segmentation systématique plus ou moins large, orientation systématiquement plus ou moins inclinée, etc. que pour l'opérateur d'origine). Les données de l'opérateur d'origine n'étant pas exploitables par les logiciels utilisés par l'opérateur du modèle reproduit, ces hypothèses n'ont pas pu être vérifiées. Cependant, l'étude de sensibilité du modèle nous renseignera sur les paramètres qui influent sur les prédictions de l'effort à rupture. Mais il faut avant cela quantifier la réplicabilité du modèle.

4.3 REPLICABILITE DU MODELE

4.3.1 Matériel et méthode

La réplicabilité du modèle (c'est-à-dire sa capacité à donner les mêmes performances peu importe le jeu de données utilisé) a été évaluée en comparant les résultats du modèle reproduit sur les jeux de données de Lyon et Leuven respectivement présentés en parties 3.2.1 et 4.2.1. Les conditions limites appliquées au jeu de données de Lyon sont les mêmes que celles utilisées pour la configuration expérimentale des tests mécaniques du jeu de données de Lyon. De même, les conditions limites appliquées au jeu de données de Leuven sont les mêmes que celles utilisées pour la configuration expérimentale des tests mécaniques du jeu de données de Leuven (Figure 61).

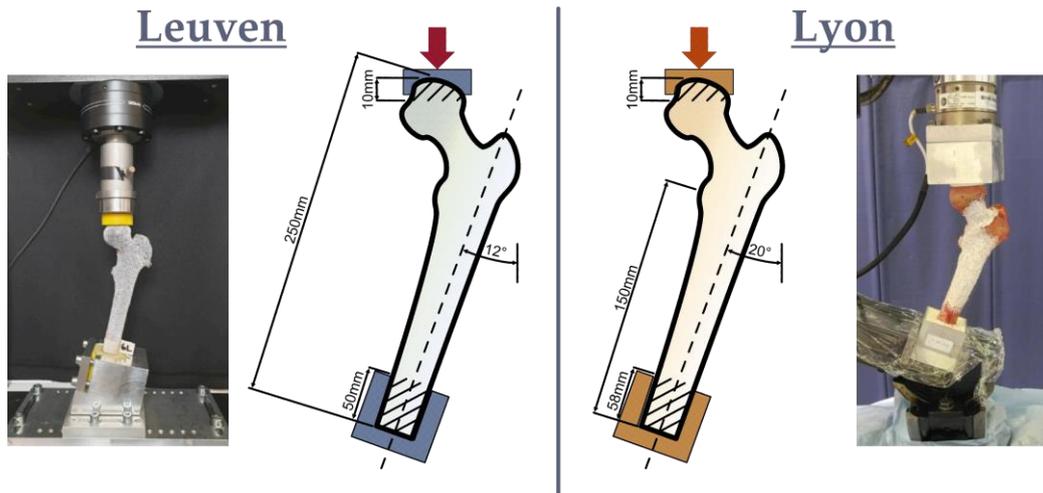


Figure 61: Comparaison des configurations expérimentales des deux jeux de données utilisées pour évaluer la réplicabilité du modèle de Leuven.

4.3.2 Comparaison des résultats du modèle reproduit sur les deux jeux de données

Indépendamment des conditions limites respectées pour chaque jeu de données, la performance du modèle de Leuven reproduit se dégrade lorsqu'on l'utilise sur le jeu de données de Lyon (Figure 62) ($r_{Lyon}^2 = 0,60$, $\mu_{Lyon} = -3121$ N (-39 %), $SD_{Lyon} = 2352$ N (28 %) par rapport au jeu de données de Leuven ($r_{Leuven}^2 = 0,98$, $\mu_{Leuven} = 978$ N (25 %), $SD_{Leuven} = 541$ N (16 %)). Si l'on sépare les fémurs intacts des fémurs avec défaut pour le jeu de données de Lyon, on obtient respectivement ($r_{intact}^2 = 0,66$, $\mu_{intact} = -3989$ N (-50 %), $SD_{intact} = 2054$ N (17 %) et ($r_{défaut}^2 = 0,03$, $\mu_{défaut} = -805$ N (-11 %), $SD_{défaut} = 1290$ N (32 %)).

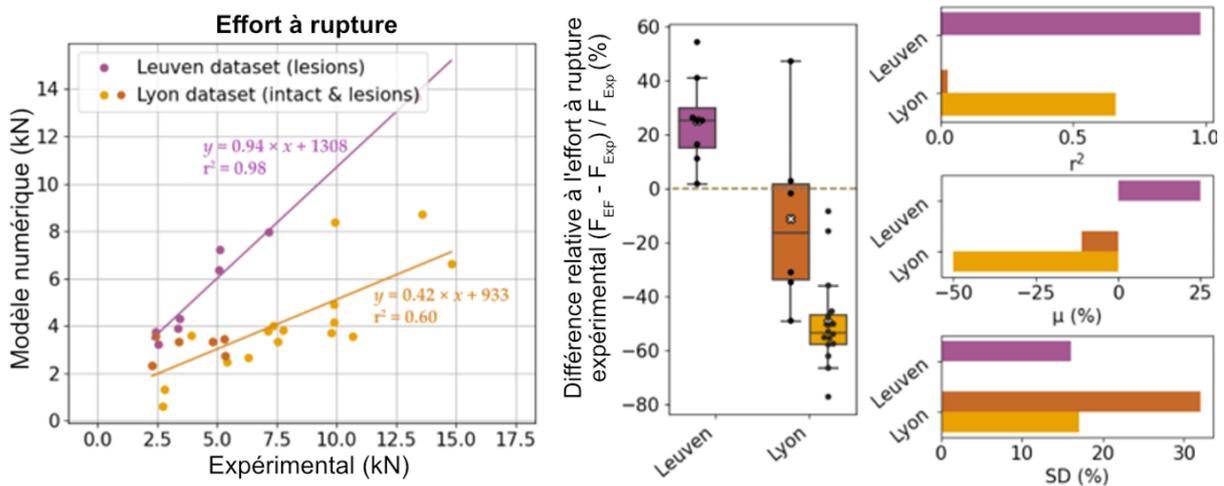


Figure 62: Comparaison des résultats du modèle reproduit sur le jeu de données de Leuven (violet) et de Lyon (orange clair : fémurs intacts et orange foncé : fémurs avec défaut). A gauche : Régression avec les données d'efforts à rupture expérimentaux. Au milieu : Boxplot des différences avec l'expérimental. A droite : Barplots des coefficients de détermination (r^2), de la moyenne des différences relatives à l'expérimental (μ) et de leurs écart-types (SD).

Pour le jeu de données de Lyon, en utilisant le modèle de Leuven, il n'y a peu voire pas de corrélations. Les différences moyennes avec l'expérimental sont plus petites pour les fémurs avec défauts et plus grande pour ceux intacts. Cependant, la dispersion des erreurs est plus grande pour les fémurs avec défaut que ceux intacts. La réplicabilité du modèle n'est donc pas confirmée avec le jeu de données de Lyon. Les explications peuvent provenir d'une trop grande dépendance du modèle au jeu de données avec lequel il a été développé (similaire à un effet d'overfitting ou de surajustement qui

consiste à développer un modèle de façon à ce qu'il soit le plus adapté possible pour un jeu de données, ce qui le rend moins généralisable et donc moins adapté aux autres jeux de données). Cependant ce modèle avait préalablement été utilisé sur d'autres échantillons de fémurs intacts et avec défaut (Sas, *et al.* 2020) (Derikx *et al.* 2012). Il est donc peu probable que la raison du manque de répliquabilité du modèle provienne du surajustement. Une autre explication pourrait être les différences de méthodes et d'outils utilisés par les deux opérateurs. Cependant l'étude de reproductibilité a montré que ces différences impactaient principalement l'erreur systématique et pas les performances générales du modèle. Enfin, une dernière hypothèse est que ces différences de performance en fonction du jeu de données soient liées aux conditions limites. La longueur utile du fémur et l'orientation sont différentes pour ces deux jeux de données. Il est donc possible que chaque modèle soit plus adapté à certaines conditions. En ce sens, une étude de sensibilité a été effectuée afin de déterminer à quel point les paramètres d'entrée du modèle pouvaient influencer l'effort à rupture prédit.

4.4 ANALYSE DE SENSIBILITE DU MODELE

Afin de mieux comprendre le comportement du modèle de Leuven, une étude de sensibilité globale a été effectuée. Tout comme pour le modèle de Lyon, une analyse de Morris a été choisie pour son faible coût de calcul par rapport aux autres méthodes.

4.4.1 Sensibilité générale du modèle

Les paramètres identifiés comme pouvant varier lors de l'utilisation du modèle de Leuven sont : la segmentation, l'orientation dans le plan frontal, la longueur utile du fémur, le coefficient directeur de la loi de calibration (transformation des niveaux de gris en densité osseuse, abrégé en « coefficient de calibration »), et la rotation autour de l'axe diaphysaire (abrégé en « rotation diaphysaire »).

Les bornes de variations des différents paramètres ont été définies en faisant varier chaque paramètre indépendamment jusqu'à observer une différence notable avec le paramètre nominal. La justification de ces variations tient en la définition des points de mesure des paramètres (Comment est défini l'axe diaphysaire ? Quel point de la tête fémorale prend-on pour calculer la longueur du fémur ?). La seule exception vient du coefficient de calibration dont les bornes ont été choisies pour tenir compte des incertitudes sur la mesure des coefficients de calibration (lois de conversion niveau de gris vers densité de K_2HPO_4), mais aussi de la pluralité des lois disponibles pour convertir la densité de K_2HPO_4 en densité de cendre (ici, la conversion se fait en combinant deux lois (Faulkner *et al.* 1993), (Keyak *et al.* 2005), mais il existe au moins une autre loi de conversion directe de densité K_2HPO_4 vers densité de cendre (Les *et al.* 1994)). Les bornes ont alors été définies à la valeur moyenne plus ou moins une fois l'écart-type entre les différentes mesures (Table 4). On a donc un espace de paramètres défini par un hypercube de dimension 5 borné par les valeurs minimales et maximales de chaque paramètre.

Table 4: Valeurs nominales des différents paramètres pris pour l'analyse de Morris sur le modèle de Leuven avec les bornes minimum et maximum de ces paramètres. Les valeurs du paramètre de segmentation correspondent à une segmentation semi-automatique de référence (0), une érosion de 1 voxel de la segmentation de référence (-1), et à une dilatation de 1 et 2 voxels de la segmentation de référence (respectivement +1 et +2).

Paramètres	Unité	Valeur nominale	Min	Max
Longueur du fémur	mm	250	230	250
Orientation	°	12	6	18
Segmentation		0	-1	+2

Coefficient de calibration	g.cm^{-3}	$8,57 \times 10^{-4}$	$8,47 \times 10^{-4}$	$8,67 \times 10^{-4}$
Rotation diaphysaire	$^{\circ}$	0	-8	8

Les méta-paramètres de l'étude ont été définis par rapport aux valeurs recommandées pour ce type d'étude. Pour explorer de manière optimale l'espace des paramètres, l'hypercube est divisé en une grille à 4 niveaux espacée uniformément pour chaque paramètre. Afin d'explorer de manière optimale l'hypercube des paramètres, un nombre de 10 trajectoires a été choisi, ce qui totalise 60 ensembles de paramètres à simuler.

Cinq simulations réparties sur 2 trajectoires n'ont pas abouti. Pour calculer correctement les paramètres de l'analyse de Morris, il est nécessaire de supprimer ces trajectoires (*i.e.* toutes les simulations liées à ces trajectoires incomplètes), ce qui donne une analyse de Morris à 8 trajectoires.

Les variations sont présentées en pourcentage de l'effort à rupture obtenu sur une simulation avec les paramètres nominaux ($F_{\text{nom.}} = 3766 \text{ N}$). L'analyse de Morris montre que le paramètre de calibration de densité est le plus influent (avec une influence moyenne sur l'effort à rupture de 12,5 %). L'orientation dans le plan frontal influe à 10,1 %, la segmentation influe à 8,6 % et la longueur utile du fémur influe à 6,6 %. Seule l'influence moyenne du paramètre de rotation diaphysaire est inférieure à 5 %.

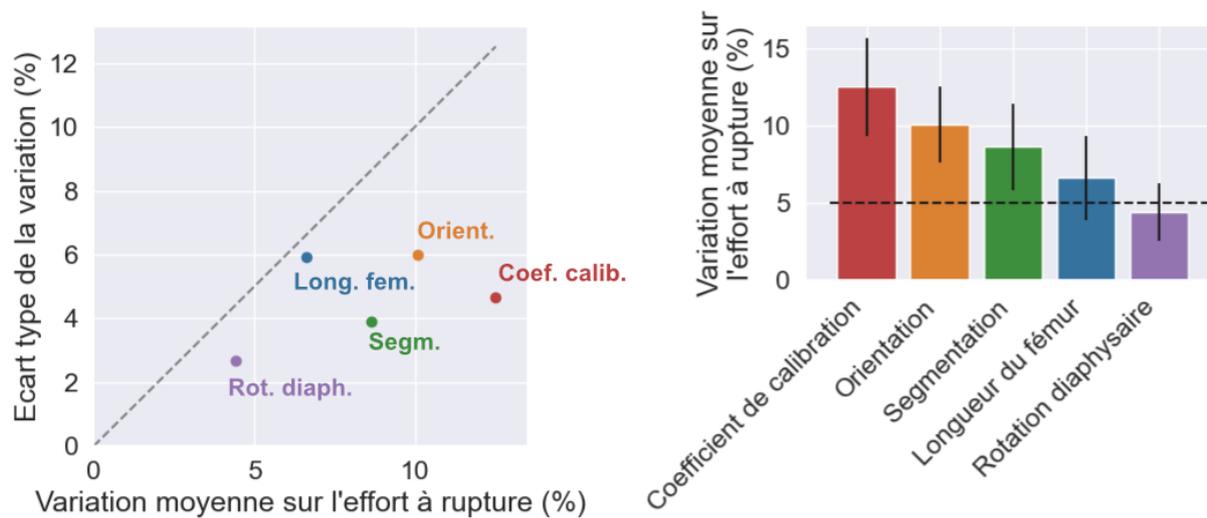


Figure 63: A gauche : Graphique de l'analyse de Morris. Plus les paramètres ont une valeur d'abscisse haute, plus ils sont influents sur l'effort à rupture. A droite : Classement des paramètres en fonction de leur influence moyenne sur l'effort à rupture. Les traits pointillés noir marquent un seuil de 5%. Le trait vertical noir symbolise l'intervalle de confiance de l'influence moyenne des paramètres.

4.4.2 Discussion

Les 5 simulations qui n'ont pas abouti sont les simulations avec le coefficient de calibration maximal ($a = 8,67 \times 10^{-4} \text{ g.cm}^{-3}$) couplé à la segmentation la plus ample (dilatation à +2 voxels). Une seule simulation avec ce couple de paramètre a abouti. Au-delà de la sensibilité des prédictions du modèle, la stabilité des calculs de la simulation est sensible à ces deux paramètres.

Des conclusions similaires aux modèles de Lyon peuvent être faites pour le modèle de Leuven, excepté pour la segmentation qui est nettement moins influente que pour le modèle de Lyon et le coefficient de calibration qui est plus influent.

L'influence du coefficient de calibration sur l'effort à rupture est la plus élevée devant les autres paramètres (12,5 % en moyenne). Ceci peut être expliqué par la récurrence de la présence du paramètre de densité pour calculer tous les paramètres mécaniques du modèle non linéaire.

Chaque loi définissant la conversion entre la densité et les paramètres mécaniques du modèle a été définie par rapport à des régressions sur des données expérimentales. Ces régressions comportent des incertitudes liées au fait que les paramètres mécaniques ne sont pas explicables entièrement par la densité (coefficient de détermination inférieur à 1) et parfois au faible nombre d'échantillons utilisés pour effectuer ces régressions. Il a donc été décidé d'évaluer dans un premier temps ces incertitudes puis de s'en servir pour effectuer une analyse de sensibilité sur les paramètres mécaniques.

4.4.3 Sensibilité aux paramètres mécaniques

Sur le modèle de Leuven, une deuxième analyse de sensibilité a été effectuée spécifiquement sur les paramètres mécaniques du modèle. Si l'on prend en compte toutes les lois de conversion utilisées pour obtenir les paramètres mécaniques de la loi de comportement élasto-plastique avec endommagement, les paramètres sont au nombre de 13 et résumés dans la Table 5. Ils correspondent, pour chaque loi de conversion, aux paramètres de régression de ces lois. Les valeurs nominales de ces paramètres correspondent aux valeurs mentionnées dans la partie 4.1.1. Les incertitudes sur ces paramètres correspondent aux écart-types calculés en reprenant, dans les articles, les points ayant servi à faire les régressions pour la définition des lois de conversion (il s'agit de l'incertitude sur les paramètres de régression). Les bornes minimales et maximales de chaque paramètre pour l'analyse de Morris ont été définies en fonction de la valeur nominale +/- l'incertitude.

Table 5: Lois de conversion des paramètres mécaniques avec leur nom utilisé dans la Figure 64, leur valeur nominale et leur incertitude calculée à partir des données d'origine de l'article ayant mis au point ces lois.

Loi de conversion	Equation	Paramètre	Valeur nominale	Incertitude	Référence
$\rho_{\text{Ash}} \rightarrow E$	$E = c_{\text{Ee}} * \rho_{\text{Ash}}^{\text{d}_{\text{Ee}}}$	c_{Ee}	14900	320	(Kaneko <i>et al.</i> 2003), (Kaneko <i>et al.</i> 2004)
		d_{Ee}	1,86	0,135	(Kaneko <i>et al.</i> 2003), (Kaneko <i>et al.</i> 2004)
$\rho_{\text{Ash}} \rightarrow S$	$S = c_{\text{S}} * \rho_{\text{Ash}}^{\text{d}_{\text{S}}}$	c_{S}	102	4,4	(Kaneko <i>et al.</i> 2003), (Kaneko <i>et al.</i> 2004)
		d_{S}	1,8	0,201	(Kaneko <i>et al.</i> 2003), (Kaneko <i>et al.</i> 2004)
$\rho_{\text{Ash}} \rightarrow \epsilon_{\text{AB}}$	$\epsilon_{\text{AB}} = c_{\text{epsAB}_{\text{cort}}} * \rho_{\text{Ash}}^{\text{d}_{\text{epsAB}_{\text{cort}}}}$	$c_{\text{epsAB}_{\text{cort}}}$	-0,01	0,02998	(Keyak <i>et al.</i> 1996)
		$d_{\text{epsAB}_{\text{cort}}}$	0,0184	0,003544	(Keyak <i>et al.</i> 1996)
	$\epsilon_{\text{AB}} = c_{\text{epsAB}_{\text{trab}}} * \rho_{\text{Ash}}^{\text{d}_{\text{epsAB}_{\text{trab}}}}$	$c_{\text{epsAB}_{\text{trab}}}$	0,0241	0,02998	(Keyak <i>et al.</i> 1996)
		$d_{\text{epsAB}_{\text{trab}}}$	0,00189	0,003544	(Keyak <i>et al.</i> 1996)
$\rho_{\text{Ash}} \rightarrow E_p$	$E_p = E_{\text{pp}_{\text{cort}}}$	$E_{\text{pp}_{\text{cort}}}$	-1000	1304	(Keyak <i>et al.</i> 1996)
	$E_p = c_{\text{Epp}_{\text{trab}}} * \rho_{\text{Ash}}^{\text{d}_{\text{Epp}_{\text{trab}}}}$	$c_{\text{Epp}_{\text{trab}}}$	-2080	1304	(Keyak <i>et al.</i> 1996)
		$d_{\text{Epp}_{\text{trab}}}$	1,45	0,34	(Keyak <i>et al.</i> 1996)
$\rho_{\text{Ash}} \rightarrow \sigma_{\text{min}}$	$\sigma_{\text{min}} = c_{\text{sigma}_{\text{min}}} * \rho_{\text{Ash}}^{\text{d}_{\text{sigma}_{\text{min}}}}$	$c_{\text{sigma}_{\text{min}}}$	43,1	41,43	(Keyak <i>et al.</i> 1996)
		$d_{\text{sigma}_{\text{min}}}$	1,81	0,54	(Keyak <i>et al.</i> 1996)
ρ_{K2HPO4} : Densité K2HPO4	S : Contrainte Max				
ρ_{CHA} : Densité CHA	ϵ_{AB} : Elongation plastique max				
ρ_{Ash} : Densité cendre	E_p : Module d'adoucissement				
E : Module de Young	σ_{min} : Contrainte Min				

Ce nombre de paramètres est très élevé en regard du coût de calcul d'une simulation qui s'élève entre 1h30 et 12h00 (en moyenne 2h). Il a donc été décidé de réduire le nombre de trajectoires à 5 (ce qui est la limite minimale recommandée pour une analyse de Morris). Le nombre de niveaux reste de 4. Il y a au total 70 ensembles de paramètres à simuler.

Les variations sont présentées en pourcentage de l'effort à rupture obtenu sur une simulation avec les paramètres nominaux ($F_{nom.} = 3766$ N). L'analyse de Morris montre une influence conséquente (> 5 %) de 6 paramètres sur 13 (Figure 64).

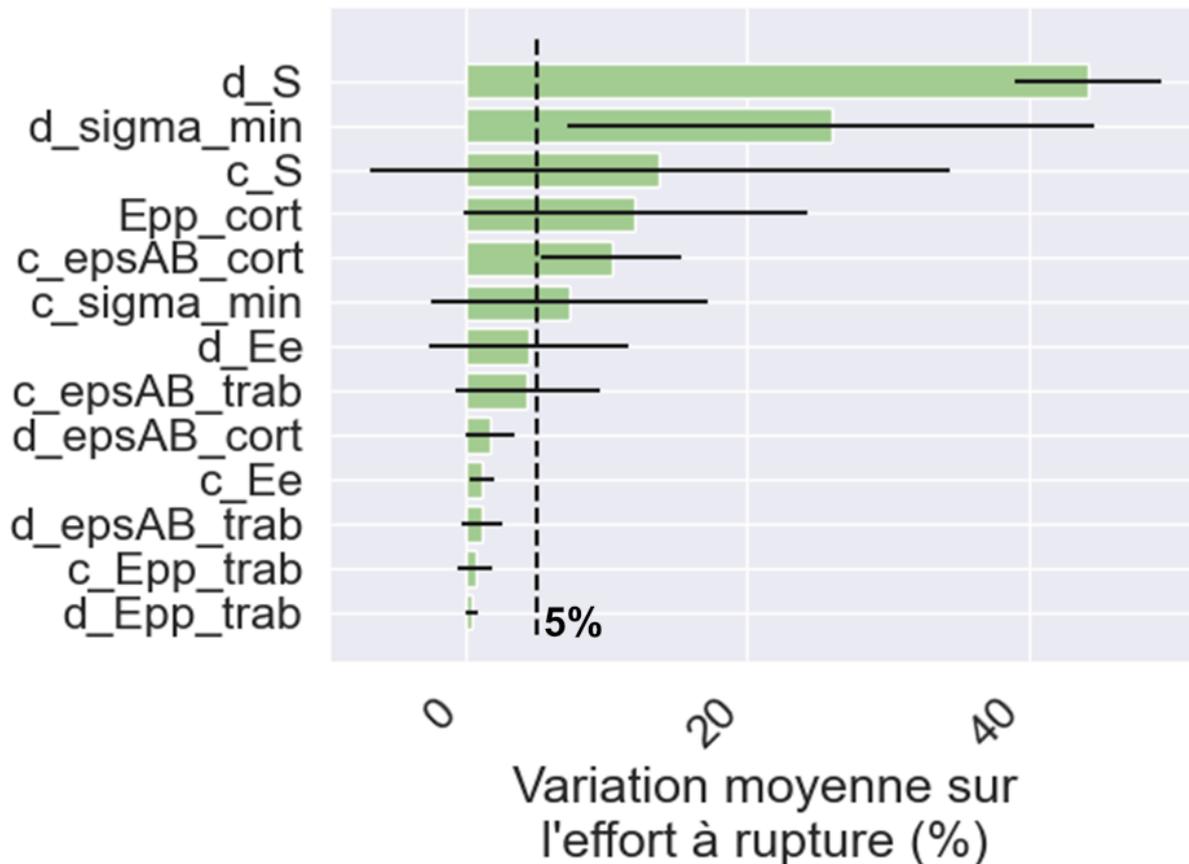


Figure 64: Barplot des variations moyennes de chaque paramètre des lois de conversion (cf. Table 5 pour plus de détails sur les paramètres). Le trait horizontal noir représente la variation (l'écart-type) de l'influence de chaque paramètre.

4.4.4 Discussion

On remarque que les écart-types de l'influence des paramètres sont grands. En général, cela pourrait être interprété comme un signe de la non linéarité de l'influence des paramètres sur l'effort à rupture. Cependant, le faible nombre de trajectoires est aussi une cause probable de la valeur élevée des écart-types.

Ces résultats caractérisent principalement la sensibilité du modèle envers les incertitudes des différentes lois de conversion utilisées pour construire ce modèle. En conséquence, les lois qui possèdent le plus d'incertitudes font partie des paramètres les plus influents. On remarque cependant que tous les coefficients des lois de conversion donnant la contrainte maximale (S) et la contrainte minimale (σ_{min}) sont dans les 6 paramètres les plus influents. Les paramètres régissant le module d'adoucissement ainsi que les paramètres spécifiques au trabéculaire ont peu d'influence sur l'effort à rupture (< 5 %). Les 6 paramètres les plus influents ont des valeurs allant de 7 % à 44 %. L'incertitude

sur la définition des paramètres mécaniques influe donc grandement sur les prédictions d'effort à rupture du modèle de Leuven. La cause de l'influence élevée du coefficient de calibration (en partie 4.4.1) vient donc probablement de l'incertitude sur la définition des paramètres mécaniques (tous définis par la densité). A titre d'exemple, la Figure 65 illustre un échantillon de la variété des lois de conversion densité vers module de Young utilisées dans la littérature (Helgason *et al.* 2016). On remarque que le calcul du module de Young, qui est le paramètre nécessaire à l'élaboration d'un modèle linéaire élastique, est loin de faire l'unanimité dans la littérature malgré une documentation importante de ce paramètre. Cet exemple caractérise l'incertitude présente dans la définition des paramètres mécaniques d'un modèle.

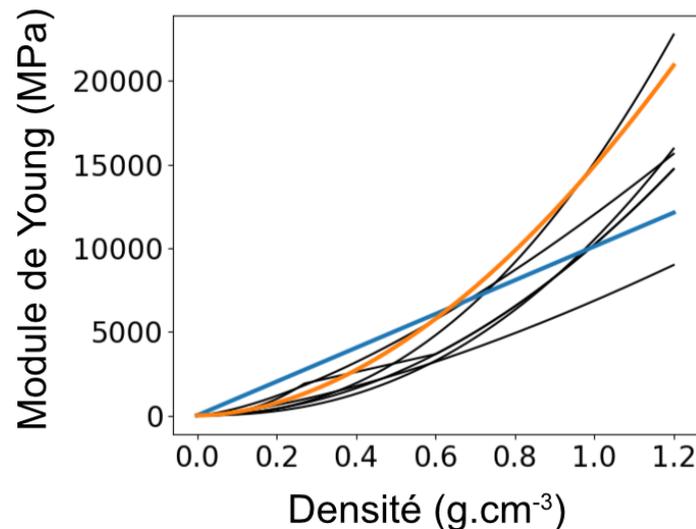


Figure 65: Courbes issues des lois de conversion densité vers module de Young présentes dans (Helgason *et al.* 2016). La courbe bleue est la loi utilisée pour le modèle de Lyon et la courbe orange est celle utilisée pour le modèle de Leuven.

Comparativement aux modèles linéaires (comme le modèle de Lyon) qui ne comporte qu'un paramètre mécanique défini par une loi de conversion linéaire en fonction de la densité, les modèles non linéaires sont contraints à plus d'incertitudes. Cependant, ces modèles offrent l'avantage de pouvoir modéliser l'endommagement des structures, et donc leur effort à rupture, sans avoir recours à un critère de rupture. En comparant l'erreur aléatoire des deux modèles, le modèle de Leuven reste le plus précis avec 28 % contre 48 % pour le modèle de Lyon.

4.5 CONCLUSION DE L'ÉTUDE SUR LE MODELE DE LEUVEN

L'objectif de l'étude était d'évaluer la reproductibilité puis la répliquabilité du modèle de Leuven. Un coefficient de détermination de 0,95 entre le modèle original et le modèle reproduit sur le même jeu de données et des performances similaires par rapport aux valeurs expérimentales ont montrés que le modèle de Leuven était reproductible.

Cependant, utilisé sur un autre jeu de données, les performances du modèle reproduit se dégradent passant d'un coefficient de détermination de 0,98 à 0,60. Ce résultat suggère que la validation des modèles de prédiction de l'effort à rupture de fémur nécessite des jeux de données plus grands, plus représentatifs de l'hétérogénéité de la population afin de minimiser les effets de surajustement des modèles et de déterminer des paramètres de validation plus adéquats.

L'étude de sensibilité a montré une forte influence sur les résultats des coefficients de calibration, possiblement liée aux incertitudes des lois de conversion de la densité vers les paramètres mécaniques. Plus le nombre de paramètres est important, plus l'incertitude du modèle le sera.

Ce modèle n'a été validé qu'avec des chargements en compression. Dans la vie courante, plusieurs mouvements sollicitent le fémur par un chargement en torsion tel que le lever de chaise ou de lit. Afin de pouvoir délivrer un risque pertinent de rupture lors d'activité quotidienne, il est nécessaire de pouvoir également évaluer ce dernier cas de figure.

5 MODELE ELEMENTS FINIS DE PREDICTION DE L'EFFORT A RUPTURE DE FEMUR METASTASE EN TORSION DEVELOPPE A IOWA

Parmi les modèles récents de la littérature, le modèle présenté par Johnson *et al.* 2020 (Johnson *et al.* 2020) présente de bons résultats ($r^2 = 0,83$ entre chargement à rupture expérimental et simulé) pour des chargements en torsion. L'approche de Johnson et collaborateurs pour créer ce modèle est singulière dans la littérature scientifique puisqu'elle repose sur la validation de la meilleure combinaison entre la loi de matériaux (parmi 3 lois) et le critère de rupture (parmi 5 critères). Afin de minimiser les biais liés au jeu de données expérimental composé de 11 fémurs avec défauts chirurgicaux, 5 fémurs ont été attribués à un jeu de données d'entraînement et les 6 fémurs restant à un jeu de données test. Le jeu de données d'entraînement a servi à trouver le meilleur couple de paramètres (loi de matériaux / critère de rupture) par optimisation en se basant sur le coefficient de détermination, tandis que le jeu de données test a servi à évaluer sur des données indépendantes le modèle avec le meilleur couple de paramètres. Le meilleur couple de paramètres a obtenu $r^2 = 0,86$ sur la phase d'optimisation et $r^2 = 0,83$ sur la phase de test.

Le but de cette étude est d'évaluer la reproductibilité du modèle d'Iowa (Johnson *et al.* 2020) puis d'évaluer sa sensibilité à ses différents paramètres d'entrée.

5.1 DESCRIPTION DU MODELE D'ORIGINE

5.1.1 Lois de comportement

La loi de comportement du modèle d'Iowa est une loi linéaire élastique avec module de Poisson constant pour tous les éléments ($\nu = 0,3$) et module de Young défini en fonction de la densité de cendre des éléments.

5.1.2 Lois de conversion des paramètres mécaniques

La loi de conversion (Keyak *et al.* 1998) utilisée pour le module de Young (E) dépend uniquement de la densité de cendre (ρ_{ash}) de l'élément et est définie par :

$$\begin{cases} E = 33900 \rho_{ash}^{2,2} & \text{si } \rho_{ash} \leq 0,27 \\ E = 5307 \rho_{ash} + 469 & \text{si } 0,27 < \rho_{ash} < 0,6 \\ E = 10200 \rho_{ash}^{2,01} & \text{si } \rho_{ash} \geq 0,6 \end{cases} \quad (11)$$

Avec ρ_{ash} en g.cm^{-3}
et E en MPa

La transformation à partir de la densité d'hydroxyapatite (ρ_{HA}) en densité de cendre (ρ_{ash}) s'effectue avec la formule de Vivanco *et al.* (Vivanco *et al.* 2014) :

$$\rho_{ash} = 0,694 \rho_{HA} + 0,111 \quad (12)$$

5.1.3 Conditions limites

Le modèle d'Iowa a été testé sur des fémurs chargés en torsion (Figure 66). Le fémur est placé à l'horizontal, la diaphyse distale est encastree et un support cylindrique est placé au niveau de la diaphyse proximale. Un déplacement est appliqué sur le support en contact avec la tête fémorale et un couple est engendré par le bras de levier formé par le col du fémur.

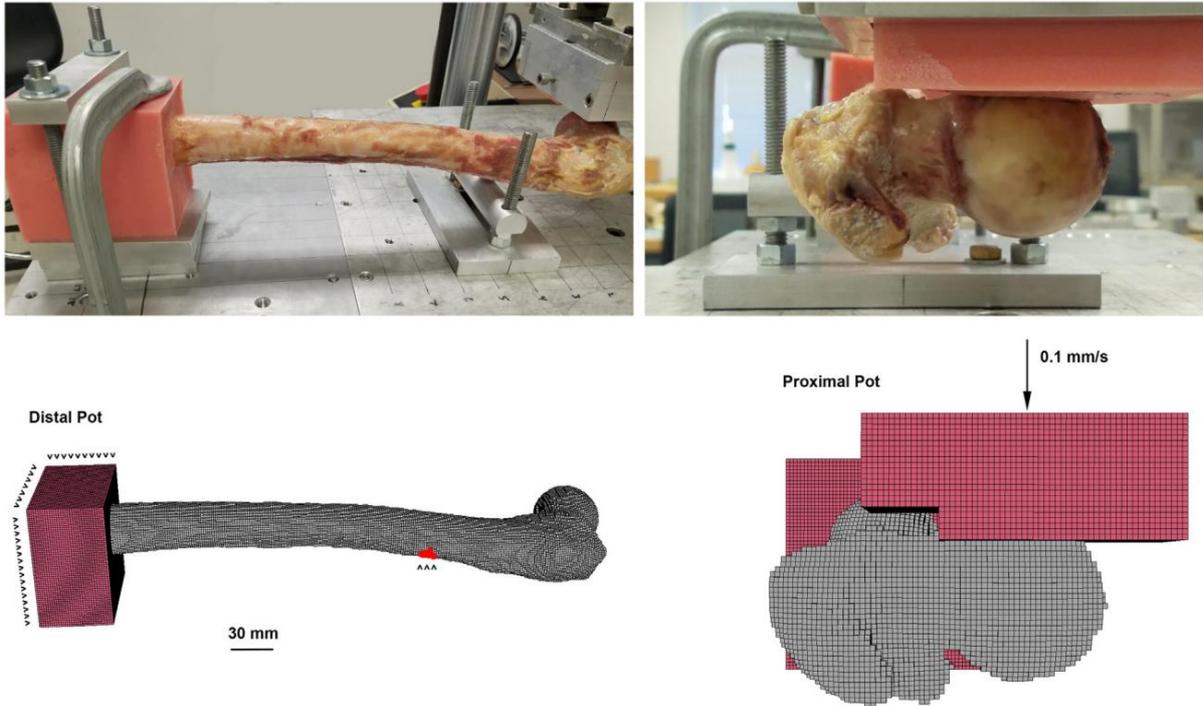


Figure 66: Illustration des conditions limites expérimentales (haut) et numériques (bas) appliquées pour le modèle d'Iowa (issue de (Johnson *et al.* 2020)). La section distale de la diaphyse est liée à un support distal fixe. Le support de la tête fémorale est en contact lié avec la tête fémorale et un déplacement vertical est appliqué sur la partie supérieure. Les nœuds en contact avec le support de la diaphyse proximale sont en appui ponctuel (déplacement vertical nul).

5.1.4 Critère de rupture

La loi de comportement étant linéaire, le critère de rupture choisi pour quantifier l'effort à rupture est un critère local en déformation principale tel qu'un élément est considéré comme endommagé lorsque sa déformation principale maximale dépasse une déformation seuil de 1,04% défini par Bayraktar *et al.* 2004 (Bayraktar *et al.* 2004), et le fémur est considéré comme fracturé lorsqu'un volume de 2000 mm³ d'éléments contigus ont fracturé.

5.2 REPRODUCTION DU MODELE

5.2.1 Matériel et méthode

Afin d'évaluer la reproductibilité du modèle d'Iowa, le même jeu de données que celui utilisé dans l'article de Johnson *et al.* 2020 a été utilisé. Onze fémurs avec défaut chirurgicaux ont été utilisés. Chaque fémur avait été scanné (Siemens Somatom Force, Allemagne, taille de voxel : 0,2246 x 0,2246 x 0,75 mm³) avec un fantôme d'hydroxyapatite, puis testé mécaniquement en torsion (Figure 68) pour définir leur effort à rupture.

L'opérateur du modèle d'origine et l'opérateur du modèle reproduit ont chacun indépendamment effectué le processus de segmentation, maillage, application des conditions limites et simulation avec des logiciels différents (Figure 67), et des méthodes de segmentation et d'orientation différentes.

	Segmentation	Maillage & propriétés	Solveur
Original	 Materialise Mimics	 Materialise Mimics	 SIMULIA Abaqus
Reproduit	 3DSlicer	 Ansys + Python	 Ansys

Figure 67: Logiciels utilisés pour les différentes étapes du processus d'évaluation de la force à rupture pour l'opérateur du modèle original et l'opérateur du modèle reproduit.

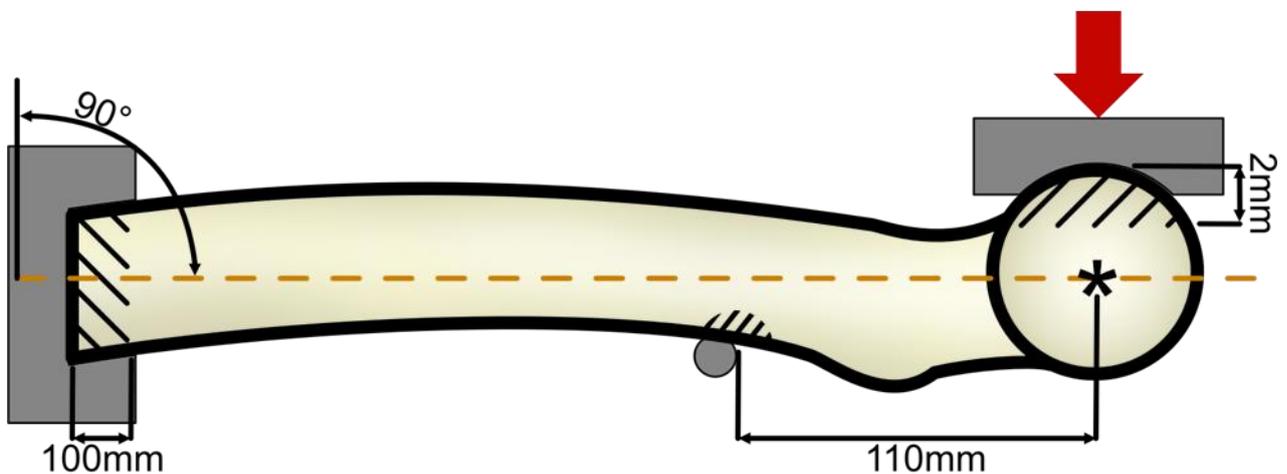


Figure 68: Schéma de la configuration expérimentale.

5.2.2 Résultats du modèle original et reproduit

Les efforts à rupture prédits par le modèle reproduit ont une bonne corrélation avec les efforts à rupture prédits par le modèle original ($r^2 = 0,87$, $y = 1,70x - 29$, Figure 69). Le modèle original présente une erreur systématique de -108 N (-6 %) par rapport aux valeurs expérimentales et une erreur aléatoire (écart-type des différences) de 202 N (23 %), tandis que le modèle reproduit présente une erreur systématique de 539 N (52 %) et une erreur aléatoire de 366 N (29 %) (Figure 70). La corrélation avec les valeurs expérimentales donne un $R^2 = 0,88$ pour le modèle original et un $R^2 = 0,93$ avec le modèle reproduit.

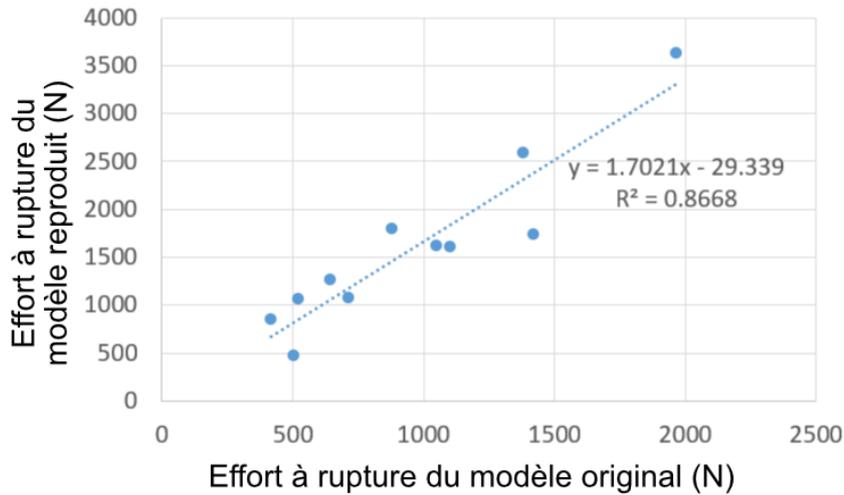


Figure 69: Efforts à rupture du modèle original en fonction des efforts à rupture du modèle reproduit.

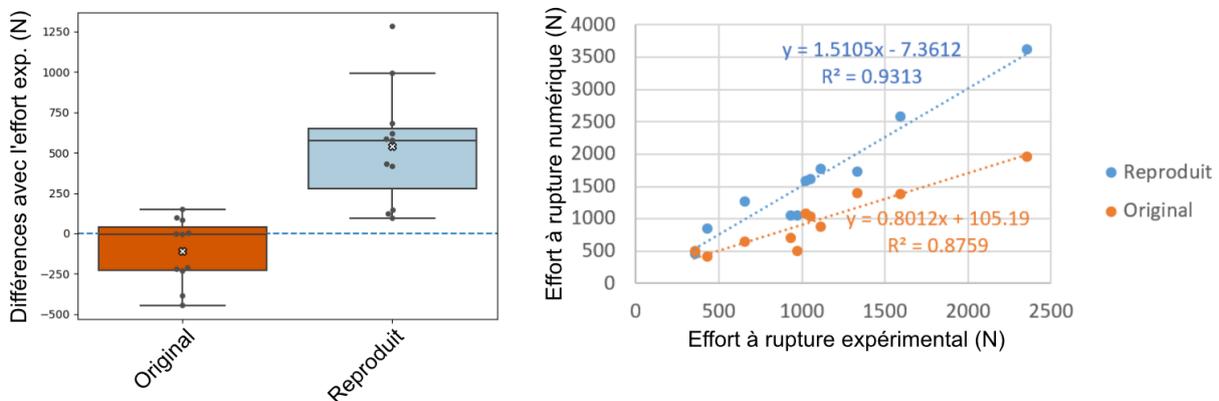


Figure 70: Gauche : Boxplots des différences entre l'effort à rupture expérimentaux et prédit par le modèle original (orange) et reproduit (bleu). Droite : Régressions linéaires entre les efforts à ruptures expérimentales et les efforts à rupture numériques.

5.2.3 Discussion sur la reproductibilité du modèle

Par rapport au modèle original, le modèle reproduit donne des valeurs d'effort à rupture plus élevées (d'environ 1,7 fois la valeur du modèle d'origine selon le coefficient directeur de la régression linéaire, Figure 69). Cependant les deux modèles présentent des performances similaires avec les valeurs expérimentales (les coefficients de déterminations et les erreurs aléatoires sont proches), malgré une erreur systématique plus élevée pour le modèle reproduit. Tout comme pour le modèle de Leuven, le modèle d'Iowa est reproductible. Les différences systématiques entre le modèle original et sa reproduction semblent tirer leur origine dans la différence des méthodes utilisées pour mettre au point les modèles. Une étude de sensibilité pourrait expliquer quels paramètres dépendants de l'opérateur influencent le plus l'effort à rupture.

5.3 SENSIBILITE DU MODELE

5.3.1 Matériel et méthode

Les paramètres identifiés comme pouvant varier lors de l'utilisation du modèle d'Iowa sont la segmentation, l'orientation dans le plan sagittal, la longueur mesurée du fémur, le coefficient directeur de la loi de calibration (transformation des niveaux de gris en densité osseuse, abrégé en

« coefficient de calibration »), la rotation autour de l'axe diaphysaire (abrégé en « rotation diaphysaire »), et la position du support cylindrique de la diaphyse.

Les bornes de variations des différents paramètres ont été définies en faisant des mesures répétées pour chaque paramètre puis en prenant deux écart-types autour de la valeur nominale pour définir les bornes. Pour la segmentation, une érosion d'un voxel jusqu'à une dilatation de deux voxels a été choisie pour définir les bornes (Table 3). On a donc un espace de paramètres défini par un hypercube de dimension 6 borné par les valeurs minimales et maximales de chaque paramètre.

Table 6: Valeurs nominales des différents paramètres pris pour l'analyse de Morris sur le modèle d'Iowa avec les bornes minimum et maximum de ces paramètres. Les valeurs du paramètre de segmentation correspondent à une segmentation semi-automatique de référence (0), une érosion de 1 voxel de la segmentation de référence (-1), et à une dilatation de 1 et 2 voxels de la segmentation de référence (respectivement +1 et +2).

Paramètres	Unité	Valeur nominale	Min	Max
Longueur du fémur	mm	360	340	360
Orientation	°	0	-4	4
Segmentation		0	-1	+2
Coefficient de calibration	g.cm ⁻³	$8,77 \times 10^{-4}$	$8,67 \times 10^{-4}$	$8,87 \times 10^{-4}$
Rotation diaphysaire	°	0	-8	8
Position du support	mm	114	104	124

Les méta-paramètres de l'étude ont été définis par rapport aux valeurs recommandées pour ce type d'étude. Pour explorer de manière optimale l'espace des paramètres, l'hypercube est divisé en une grille à 4 niveaux espacée uniformément pour chaque paramètre. Afin d'explorer de manière optimale l'hypercube des paramètres, un nombre de 10 trajectoires a été choisi, ce qui totalise 70 ensembles de paramètres à simuler.

5.3.2 Résultats

Les variations sont présentées en pourcentage de l'effort à rupture obtenu sur une simulation avec les paramètres nominaux ($F_{nom.} = 1742$ N). L'analyse de Morris (Figure 71) montre que les deux paramètres les plus influents sont la rotation de la diaphyse (avec une influence moyenne de 7 % sur l'effort à rupture) suivi par le paramètre de coefficient de calibration de la densité (avec une influence moyenne de 5 %). Les autres paramètres ont une influence inférieure à 5 %. Il est à noter l'aspect particulièrement non linéaire de l'influence des paramètres sur l'effort à rupture (l'écart-type des variations est systématiquement supérieur ou proche de la valeur de la moyenne). Enfin le paramètre de la longueur du fémur n'a aucune influence sur l'effort à rupture.

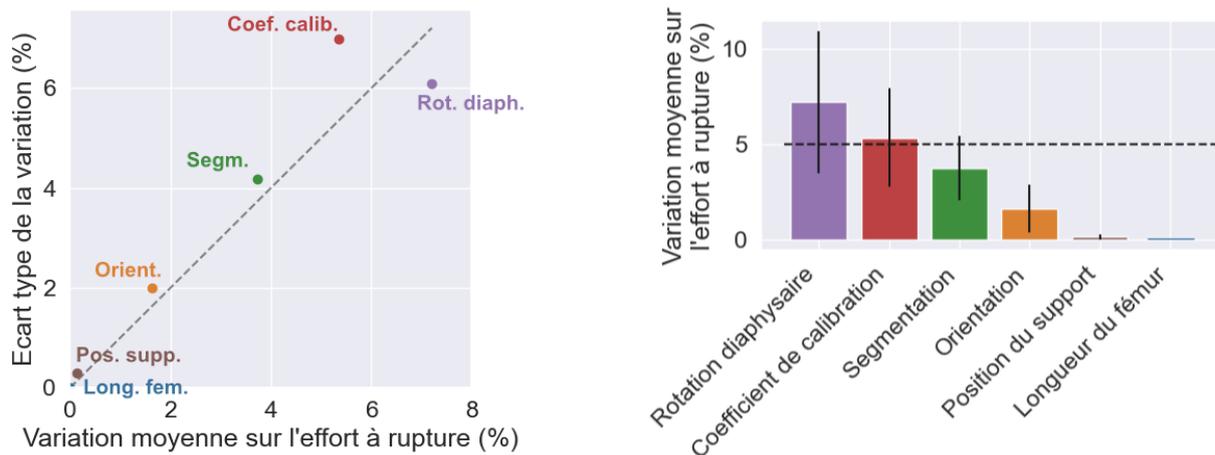


Figure 71: A gauche : Graphique de l'analyse de Morris pour le modèle Iowa reproduit. A droite : Classement des paramètres en fonction de leur influence moyenne sur l'effort à rupture. Les traits pointillés noir marquent un seuil de 5%. Le trait vertical noir symbolise l'intervalle de confiance de l'influence moyenne des paramètres.

5.3.3 Discussion

L'absence d'influence de la longueur du fémur est remarquable pour ce modèle. Le modèle de Lyon, qui partage une loi de comportement linéaire élastique, a une sensibilité de 5 % aux mêmes incertitudes sur la longueur du fémur. Il se peut donc que la cause de l'absence de sensibilité à ce paramètre, pour le modèle d'Iowa, provienne du support au niveau proximal de la diaphyse. Ce support est présent pour minimiser l'effet du bras de levier provoqué par la diaphyse. Si l'effet de la longueur du fémur n'est pas perceptible sur des variations de 20 mm, rien ne garantit que pour des variations plus grandes, le modèle reste insensible à ce paramètre.

La position du support cylindrique influe peu sur l'effort à rupture. L'incertitude de mesure pour placer numériquement ce support a donc une influence très négligeable devant l'influence des autres paramètres. Les paramètres d'orientation dans le plan sagittal et de segmentation ont une influence faible (< 5 %). En revanche, le paramètre de rotation autour de l'axe diaphysaire a une influence de 7 %. On observe une sensibilité similaire entre la rotation autour de l'axe diaphysaire du modèle d'Iowa et l'orientation dans le plan frontal des modèles Lyon et Leuven. Ces deux derniers modèles sont utilisés pour des chargements en compression. Ce type de chargement induit une flexion dans le plan frontal qui dépendra du bras de levier formé par la composante horizontale du segment reliant la tête fémorale (le point d'application du chargement) à l'encastrement distal. Un raisonnement similaire est possible avec le modèle d'Iowa et le chargement en torsion. La torsion sera induite par le bras de levier entre la tête fémorale et l'axe neutre de la diaphyse. La rotation du fémur autour de l'axe diaphysaire va donc faire varier ce bras de levier et augmenter la charge nécessaire pour obtenir un couple équivalent si le bras de levier diminue (Figure 72).

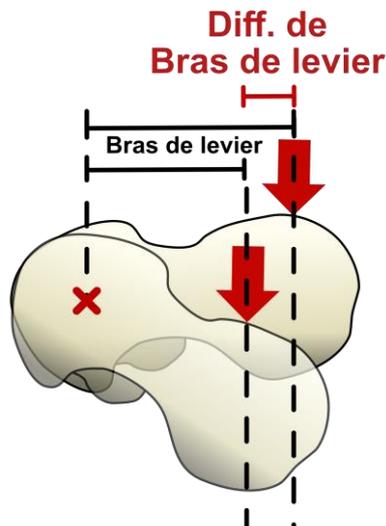


Figure 72: Illustration de la variation du bras de levier entre une configuration horizontale (chargement perpendiculaire au plan frontal) et une configuration en rotation interne.

Les paramètres de coefficient de calibration et de rotation diaphysaire sont les deux paramètres dont l'influence est supérieure à 5 %. Pour le modèle d'Iowa, il est donc primordial de pouvoir fixer avec précision ces deux paramètres à un seuil inférieur à $\pm 4^\circ$ pour la rotation diaphysaire et inférieur à $\pm 10^{-5}$ pour le coefficient directeur de la loi de calibration.

Contrairement aux deux autres modèles, le modèle d'Iowa n'a pas pu être testé sur un jeu de données indépendant pour quantifier sa réplicabilité, car nous n'avons pas d'autre jeu de données expérimentales avec un chargement en torsion. De même, les performances de ce modèle ne pourront pas être comparées aux autres modèles sur un même jeu de données car le modèle d'Iowa n'a pas été développé pour les conditions de chargement en compression.

5.4 CONCLUSION DE L'ÉTUDE SUR LE MODÈLE D'IOWA

L'objectif de cette étude était d'évaluer la reproductibilité et la sensibilité du modèle d'Iowa. L'étude a permis d'établir la reproductibilité du modèle malgré une différence systématique avec l'expérimentation élevée contrairement au modèle d'origine. Sur le jeu de données Iowa, le modèle reproduit une erreur aléatoire de ± 366 N (29 %).

Le modèle d'Iowa est sensible aux paramètres de rotation autour de l'axe diaphysaire et de calibration de densité. Ces paramètres sont définis de manière différente entre le modèle original et le modèle reproduit et leur sensibilité explique, au moins en partie, les différences observées lors de la reproduction du modèle. Afin de limiter les variations inter opérateurs et l'incertitude sur l'effort à rupture prédit, la mesure de ces deux paramètres doit être la plus précise possible.

6 SYNTHÈSE DES TROIS MODELES

6.1 COMPARAISON DES TROIS MODELES

Les études précédentes avaient pour objectifs d'estimer la reproductibilité et la réplicabilité des modèles, ainsi que leur sensibilité aux paramètres d'entrée. Le modèle de Lyon n'a pas bénéficié d'une étude de reproductibilité, car les échantillons utilisés dans l'article d'origine (Duchemin, *et al.* 2008) n'étaient pas à disposition. Le modèle d'Iowa n'a pas bénéficié d'une étude de réplicabilité, car les seuls échantillons indépendants disponibles étaient des échantillons de fémurs soumis à des tests en compression (et non en torsion).

Les tests de reproductibilité (*i.e.* application du modèle reproduit sur le même jeu de donnée que le modèle original) (hors modèle de Lyon) ont montré que les modèles Leuven et Iowa étaient reproductibles ($R^2 = 0,95$ pour Leuven et $0,87$ pour Iowa entre les modèles originaux et reproduits). La réplicabilité (*i.e.* application sur un autre jeu de données) des modèles de Lyon et Leuven ($R^2 = 0,48$ pour Lyon et $0,60$ pour Leuven) ont montré des pertes de performance vraisemblablement liées au surajustement des modèles aux jeux de données ayant permis leur développement (Figure 73).

Le modèle d'Iowa reproduit possède la plus grande erreur systématique (52 %) et, parmi les modèles à chargement en compression, celui de Leuven a la plus grande erreur systématique par rapport aux valeurs expérimentales (-39 %) suivi par Lyon (-5 %). Les modèles de Leuven et Iowa ont des erreurs aléatoires similaires (respectivement 28 % et 29 %) et le modèle de Lyon a l'erreur aléatoire la plus haute avec 48 %.

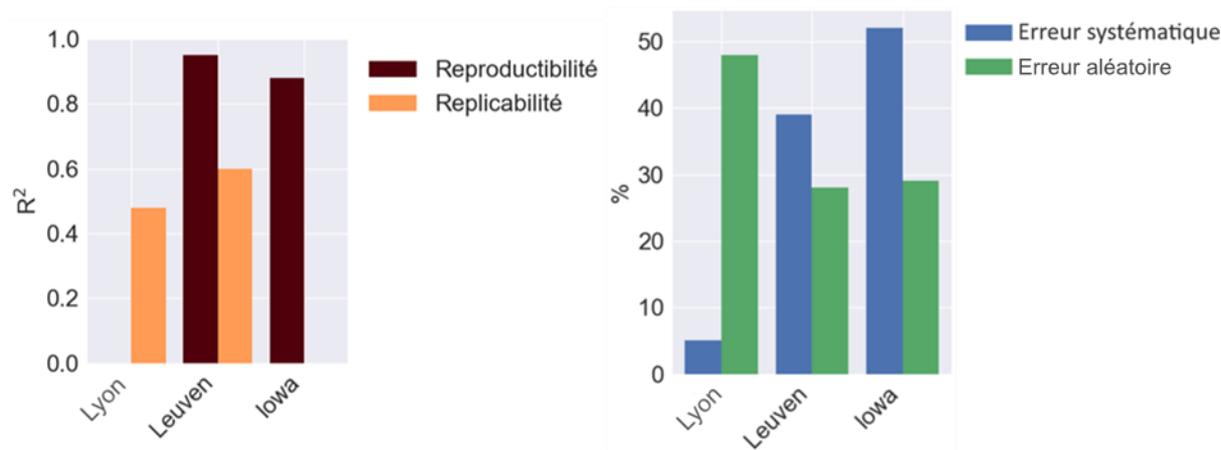


Figure 73: Gauche : Coefficient de détermination (R^2) issu de l'étude de reproductibilité (marron) et de l'étude réplicabilité (orange). Droite : Valeur absolue de l'erreur systématique (exactitude, en bleu) et erreur aléatoire (en vert) relatives aux efforts à rupture expérimentaux pour chaque modèle reproduit.

Parmi les modèles à chargement en compression (Lyon et Leuven), l'orientation dans le plan frontal et la segmentation sont des paramètres particulièrement influents (Figure 74). Spécifiquement pour le modèle de Lyon, la segmentation est largement le paramètre le plus influent (40 % d'influence moyenne sur l'effort à rupture). Les paramètres d'orientation dans le plan frontal, de rotation diaphysaire et de longueur utile du fémur ont une influence supérieure ou égale à 5 %. Contrairement au modèle de Lyon, la calibration en densité est le paramètre le plus influent pour le modèle de Leuven. C'est aussi le modèle le plus sensible à ce paramètre. Il est donc possible que la non-linéarité du modèle, impliquant la définition de nombreux autres paramètres en fonction de la densité, induise

une sensibilité accrue à la calibration de densité. Pour le modèle d'Iowa, la rotation diaphysaire est le paramètre le plus influent (7,5 % d'influence moyenne). Il est remarquablement insensible à la variation de longueur utile du fémur (sur une plage de 20 mm) et très peu sensible à la position du support (sur une plage de 20 mm également).

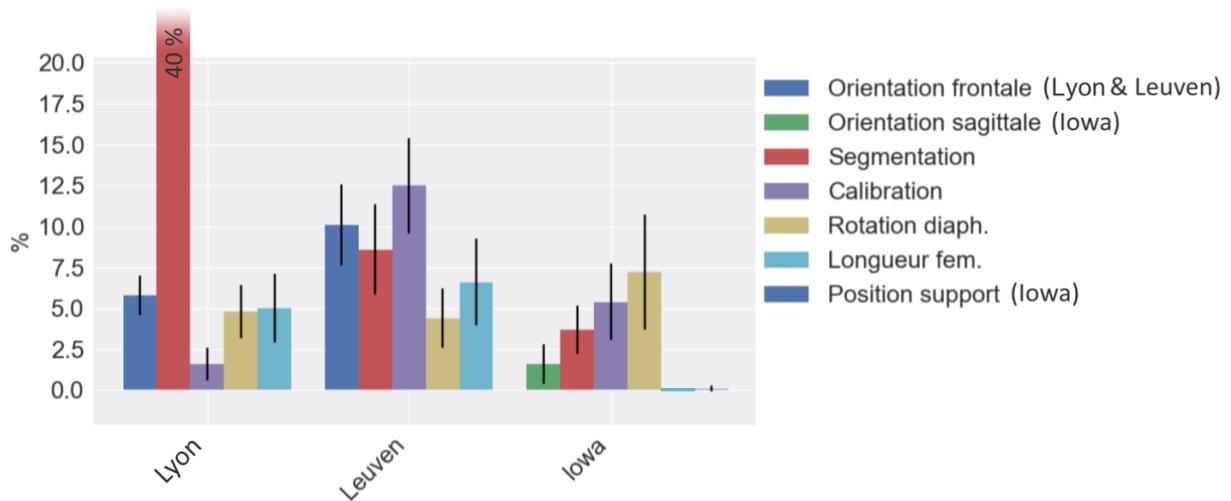


Figure 74: Sensibilité des modèles à leurs paramètres d'entrée (valeurs relatives à l'effort à rupture obtenu avec les paramètres nominaux). Le trait vertical noir symbolise l'intervalle de confiance de l'influence moyenne des paramètres.

Le modèle de Lyon a fait l'objet a posteriori d'une étude inter-opérateur portant spécifiquement sur la segmentation. Quatre opérateurs ont indépendamment segmenté les 6 fémurs *ex vivo* du jeu de données de Lyon. Chaque segmentation a mené à une simulation avec le modèle de Lyon. Pour chaque échantillon, les quatre efforts de ruptures obtenus à partir des simulations de chaque opérateur a permis d'obtenir un coefficient de variation (moyenne / écart-type) par échantillon. Un coefficient de variation moyen de 3 % a été obtenu (maximum : 4,9 %). Cette valeur est loin des 40 % obtenus par l'étude de sensibilité. Cette différence entre étude de sensibilité et étude inter-opérateur vient appuyer les limites de la représentation trop simpliste des variations choisies dans l'analyse de sensibilité pour la segmentation (dilatation ou érosion globale).

L'influence de la longueur du fémur pour les modèles de Lyon et Leuven vient aussi questionner sur la légitimité de prendre une valeur fixe de taille du fémur pour tous les fémurs. Il serait intéressant d'explorer les performances de ces deux modèles en utilisant une longueur du fémur personnalisée (un pourcentage de la longueur totale du fémur).

Un autre point de comparaison concerne le temps de calcul des différents modèles. L'ordre de grandeur du temps jusqu'à obtention des prédictions de l'effort à rupture pour les modèles de Lyon et d'Iowa est d'une à deux heures et pour le modèle de Leuven, il est de deux à six heures, en fonction des caractéristiques de l'ordinateur utilisé. Pour une utilisation clinique, il est avantageux d'avoir un temps de calcul court afin d'accélérer la prise de décisions.

6.2 LIMITES DE L'ANALYSE DE MORRIS

Parmi les méthodes d'analyses de sensibilité globale, la méthode de Morris est l'une des moins coûteuses en termes de calculs. Cependant, l'inconvénient de cette méthode est qu'elle dépend des bornes de chaque paramètre. Ces bornes sont définies de manière générale en fonction de la vraisemblance des variations des paramètres d'entrée. Comme nous avons pu le faire lors de notre étude, cela peut revenir à effectuer plusieurs mesures successives du même paramètre afin de déterminer sa variance. Ces bornes sont donc susceptibles de varier d'un opérateur à l'autre. Aussi,

lorsqu'il s'agit de paramètres dont les variations ne sont pas, ou difficilement, quantifiables (comme la segmentation), l'analyse de Morris est peu adaptée. Il est donc nécessaire d'effectuer des simplifications de la variation du paramètre (dans notre cas, pour la segmentation, des érosions et des dilatations globales ont été utilisées), ou bien de recourir à des méthodes d'analyse de sensibilité basées sur la variance des paramètres (comme les indices de Sobol), mais ces méthodes sont généralement trop coûteuses actuellement pour être viables avec les modèles éléments finis. De plus, le nombre de trajectoires pourrait être augmenté afin d'être plus sûr des résultats de l'analyse de Morris. Plusieurs fémurs différents pourraient être utilisés afin de vérifier l'indépendance de la sensibilité à l'échantillon.

Enfin, concernant les analyses de Morris effectuées sur les modèles de Lyon, Leuven et Iowa, il faut être conscient que les résultats de ces analyses sont liés aux paramètres choisis et aux bornes de ces paramètres. Ces paramètres, ainsi que leurs bornes, ne sont pas forcément généralisables à tous les modèles éléments finis de prédiction d'effort à rupture du fémur humain. Afin d'avoir une indication de la sensibilité d'un modèle différent de ceux présentés ici, il est nécessaire d'effectuer une analyse de sensibilité spécifique à ce modèle.

6.3 CONCLUSION SUR LA REPRODUCTION DES TROIS MODELES

Les résultats des analyses de sensibilité effectuées ont montré que la segmentation, l'orientation du fémur, sa longueur utile et le coefficient de calibration de densité sont des paramètres susceptibles de faire varier notablement les prédictions d'effort à rupture des modèles éléments finis du fémur. Cependant, ces conclusions sont liées aux modèles étudiés, à leurs paramètres et au choix des bornes de variations de ces paramètres lors de l'analyse de Morris. Devant la relative simplicité de mise en place de la méthode de Morris et son apport sur la compréhension du comportement des modèles éléments finis, il apparaît utile et nécessaire d'effectuer une étude de sensibilité lors des validations de modèles éléments finis afin de mieux appréhender le comportement de ces modèles. De plus, la mise en place de processus automatisés pourrait permettre la minimisation des variations liées aux mesures dépendantes de l'opérateur.

Une étape supplémentaire à la reproductibilité/répliquabilité et à l'analyse de sensibilité globale semble importante afin de compléter notre compréhension des modèles. Il s'agit de la propagation des incertitudes dans le modèle de détermination de l'effort à rupture. Cette étude vise à propager les incertitudes des paramètres d'entrée à travers le modèle afin d'en extraire l'incertitude sur la prédiction du modèle. Cette étude est coûteuse en termes de temps de mesure des paramètres (elle requiert la connaissance de la densité de probabilité de chaque paramètre ou à défaut des bornes de variation) et de coût de calcul (de nombreux tirages aléatoires des paramètres d'entrée en fonction de leur densité de probabilité sont nécessaires jusqu'à atteindre une convergence de la densité de probabilité de la prédiction). Pour cette raison, elle n'a pas pu être effectuée dans le cadre de cette thèse.

La finalité de ces modèles est leur utilisation pour des patients dans un cadre clinique. Les études précédentes nous ont permis d'étudier la précision des modèles et leur sensibilité à leurs paramètres d'entrée et d'avancer grandement dans la fiabilité de ces approches. Nous pouvons maintenant procéder à l'application sur des cas cliniques, afin de tester ces modèles sur des données de patients, tout en ayant conscience des limites de ces modèles.

7 APPLICATION CLINIQUE

Pour cette étude, seuls les modèles de Lyon et de Leuven ont été utilisés. Le modèle d'Iowa était encore en cours d'analyse au moment de l'étude sur les données de patients. De plus, la précision de ce modèle n'a pas été obtenue sur un jeu de données indépendant contrairement aux deux autres modèles.

Le but de l'application sur des données de patients des modèles évalués est dans un premier temps d'estimer les différences qu'il peut y avoir entre une analyse sur fémurs *ex vivo* et fémurs *in vivo*, et, dans un second temps, de développer une méthode d'estimation du risque de rupture tenant compte des incertitudes des modèles.

7.1 PRESENTATION DU JEU DE DONNEES MEKANOS

Pour cette étude, un jeu de données MEKANOS (étude multicentrique pilotée par le professeur Cyrille Confavreux) constitué d'images tomodensitométriques de patients atteints de métastases osseuses au niveau du fémur, scannés avec un fantôme de K_2HPO_4 a été utilisé. Au total, 15 scans de patients ont été récoltés. Après une analyse consistant à vérifier si tous les paramètres des modèles de Lyon et de Leuven pouvaient être respectés (comme la présence d'une longueur suffisante du fémur), 9 paires de fémurs avec métastases lytiques ont été conservées. Deux paires de fémurs ne seront utilisables qu'avec le modèle de Lyon car la longueur scannée des fémurs n'est pas compatible avec le modèle de Leuven (Table 7). La position et la forme approximative des métastases est indiquée en Figure 75. Ces identifications ont été effectuées par une personne formée puis ont été vérifiées par des cliniciens.

Table 7: Description des patients et des fémurs avec métastases lytiques du jeu de données MEKANOS utilisé pour l'application clinique des modèles. En orange : Scans qui ne pourront pas être utilisés avec le modèle de Leuven car la longueur scannée du fémur est insuffisante. Le score de Mirels des patients 1-019 et 1-044 correspondent respectivement au fémur droit (1-019) et gauche (1-044). La densité moyenne osseuse a été calculée en excluant les parties faiblement minéralisés (seuil à 0,3 g.cm⁻³).

ID	Sexe	Age (ans)	Taille (cm)	Poids (kg)	Score Mirels	Longueur scannée (mm)	Densité osseuse moyenne (g.cm ⁻³)	Taille de voxel (mm ³)	Type métastase	Fémur métastaté
1-005	M	68	185	108	10	241	0,72	0,70x0,70x0,67	Lytique	Droit
1-009	M	62	175	64	11	210	0,66	0,70x0,70x0,67	Lytique	Droit
1-019	F	83	160	56	11	250	0,68	0,39x0,39x0,67	Mixte	Les deux
1-029	F	77	155	52	9	185	0,72	0,39x0,39x0,67	Mixte	Gauche
1-034	M	57	173	63	9	220	0,71	0,39x0,39x0,67	Lytique	Gauche
1-043	M	75	169	69	10	190	0,81	0,39x0,39x0,67	Lytique	Gauche
1-044	F	73	157	63	8	210	0,73	0,70x0,70x0,67	Lytique	Les deux
1-050	F	51	173	75	8	210	0,66	0,70x0,70x0,67	Mixte	Droit
09-004	M	68	Inconnue	76	11	205	0,73	0,39x0,39x0,67	Lytique	Gauche

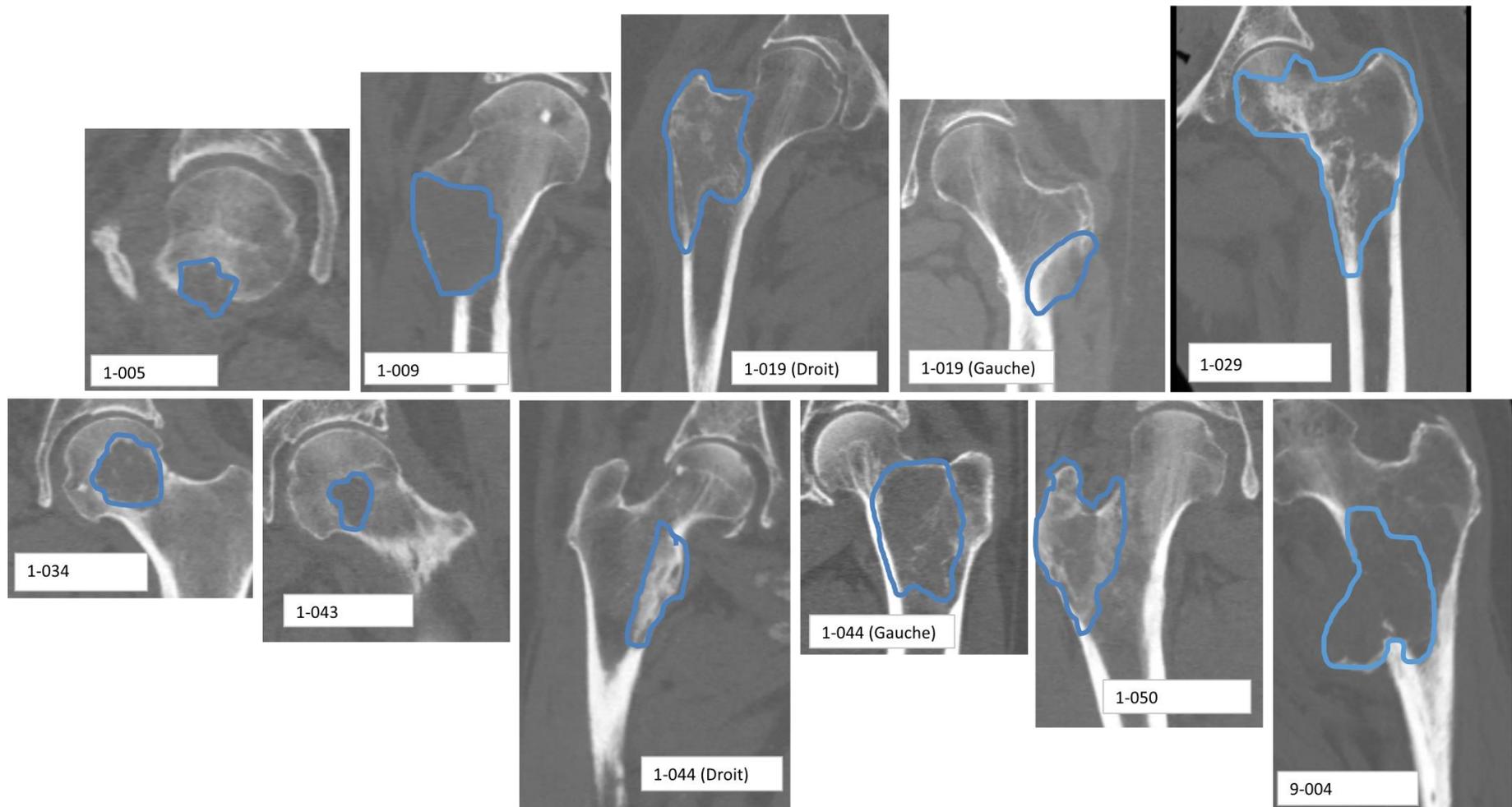


Figure 75: En bleu, position et forme approximative des métastases des fémurs retenus du jeu de données MEKANOS

7.2 DIFFERENCES DES MESURES DES PARAMETRES D'ENTREE ENTRE *EX VIVO* ET *IN VIVO*

Dans un premier temps, il est nécessaire d'identifier les différences des paramètres d'entrée entre l'*ex vivo* et l'*in vivo*. Trois paramètres sont affectés par ce changement d'environnement : la segmentation, la longueur du fémur et la résolution du scan tomographique.

7.2.1 Segmentation *in vivo*

La première différence entre le traitement de fémurs *ex vivo* et *in vivo* vient de la segmentation. La présence de tissus mous et du bassin viennent compliquer la tâche de segmentation (Figure 76). Il y a donc un ajout d'une étape de « nettoyage » consistant à enlever le bassin du seuillage global. Compte tenu de la sensibilité du modèle de Lyon (40 %) et du modèle de Leuven (9 %) à la segmentation. Il est très probable que cette complication affecte les prédictions de l'effort à rupture pour ces deux modèles.

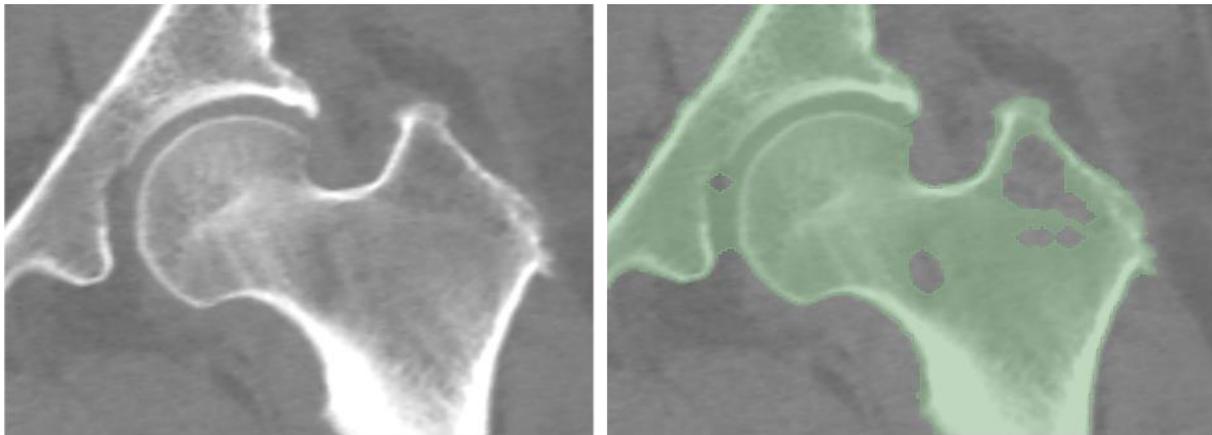


Figure 76: Exemple de seuillage global d'un fémur *in vivo*. Le bassin est aussi segmenté, il est nécessaire de le séparer de la segmentation en effectuant une segmentation manuelle.

7.2.2 Longueur du fémur d'un scan patient

Souvent en routine clinique, le fémur n'est pas scanné en entier (Figure 77), principalement pour limiter la dose d'irradiation des patients. De ce fait, les longueurs utiles du fémur avec lesquelles les modèles ont été validés ne pourront pas être respectées systématiquement. Dans les chapitres précédents, l'étude de sensibilité portait sur une variation de 20 mm de la longueur utile. Cette valeur de variation était justifiée par l'incertitude que l'on pouvait avoir lors de la mesure d'une longueur sur un scan tomographique (+/- 10 mm). Nous avons trouvé une influence allant jusqu'à 6,6 % sur l'effort à rupture. Dans le cas des scans de patients, il sera nécessaire de savoir dans quelles mesures les longueurs utiles peuvent varier, et dans quelles mesures cela impacte l'effort à rupture.

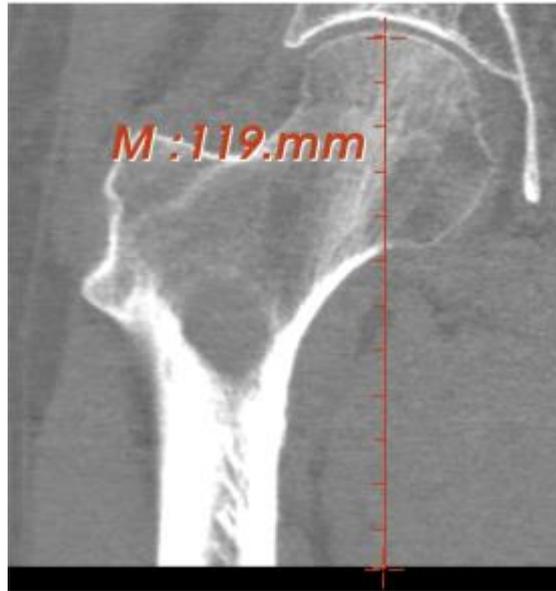


Figure 77: Exemple de scan tomographique pour un patient dont la longueur totale du fémur scanné ne dépasse pas 119 mm. Pour rappel, la longueur utile pour le modèle de Leuven est de 200 mm.

7.2.3 Taille de voxel des scans patients

La qualité du scan est limitée pour réduire la dose d'irradiation des patients. Plus la dose est élevée, meilleure sera la qualité. Les modèles présentés précédemment ont été testés sur fémur *ex vivo*, mais pour lesquels une qualité clinique avait été adoptée, afin de s'adapter facilement aux applications cliniques de ces modèles (les tailles de voxel des reconstructions sont $0,7 \times 0,7 \times 1,2 \text{ mm}^3$ pour le jeu de données de Lyon *ex vivo*, $0,29 \times 0,29 \times 1,0 \text{ mm}^3$ pour le jeu de données de Leuven *ex vivo*, $0,2 \times 0,2 \times 0,75 \text{ mm}^3$ pour le jeu de données d'Iowa *ex vivo*). La taille de voxel de reconstruction n'est pas un paramètre dont l'influence a été étudiée dans les chapitres précédents, car les résolutions restaient homogènes pour un même jeu de données. Cependant, dans le cas clinique, il est possible que ces résolutions puissent varier d'un patient à l'autre (Table 7, en partie 7.1). Il sera donc nécessaire de voir à quel point la résolution du scan peut influencer les prédictions des modèles.

7.3 ETUDE DE SENSIBILITE DU MODELE DE LEUVEN SUR FEMURS *IN VIVO*

Seul le modèle de Leuven a pu bénéficier d'une étude de sensibilité sur fémur *in vivo*. Il est nécessaire d'effectuer une étude de sensibilité sur le modèle de Lyon afin de pouvoir correctement appréhender son comportement avec les fémurs *in vivo*. Le temps disponible étant limité, il a fallu faire un choix sur le modèle prioritaire. Le modèle de Leuven a donc été choisi, car il est le seul à bénéficier d'une étude de reproductibilité et de répliquabilité et est celui qui a obtenu les meilleures performances sur le jeu de données de Lyon.

7.3.1 Matériel et méthodes

Pour cette étude de sensibilité, la méthode de Morris a une nouvelle fois été choisie. Nous avons repris les mêmes bornes pour l'orientation du fémur. Pour le paramètre de segmentation, la même technique de quantification des variations a été choisie (une segmentation standard, une segmentation résultant d'une érosion à -1 voxel du standard, et deux segmentations résultant d'une dilatation à +1 et +2 voxels du standard). Le paramètre de coefficient de calibration varie à $\pm 0,04 \times 10^{-4} \text{ g.cm}^{-3}$. A noter que ces bornes ne correspondent pas aux bornes choisies pour les études précédentes et sont plus restreintes (elles correspondent à \pm un écart-type des variations inter-opérateurs lors de la mesure des coefficients de calibration au lieu des deux écart-types utilisés

précédemment). Pour le paramètre de longueur du fémur, il s'agit de voir l'impact de la taille du fémur, pour une taille allant de la plus petite taille de fémur dans le jeu de donnée MEKANOS parmi les fémurs non retenus (115 mm) jusqu'à la taille requise pour le modèle de Leuven (200 mm). Ce qui donne une plage de variation de 85 mm sur la longueur utile du fémur. Pour la résolution, nous voulons voir l'impact sur l'effort à rupture d'une variation de résolution allant de la plus fine parmi le jeu de données MEKANOS (0,39x0,39x0,67 mm³) à la moins fine (0,70x0,70x0,67 mm³). Concernant les méta-paramètres de l'analyse de Morris, un nombre de 10 trajectoires a été choisi, ainsi qu'une grille à 4 niveaux.

Le fémur métastasé du patient 09-004 a été choisi, car il dispose d'une longueur scannée de plus de 200 mm et de la résolution de scan la plus fine. Ce scan sera rééchantillonné linéairement de 0,39x0,39x0,67 mm³ jusqu'à 0,70x0,70x0,67 mm³ pour simuler les variations de résolution de scan. L'interpolation des valeurs de voxel est aussi linéaire. Les segmentations utilisées ont été effectuées sur la reconstruction la plus fine à 0,39x0,39x0,67 mm³ et sont converties en maillages surfaciques 3D. Elles deviennent donc indépendantes de la résolution de la reconstruction.

Un récapitulatif des paramètres de l'analyse de Morris est disponible Table 8.

Table 8: Valeurs nominales des différents paramètres pris pour l'analyse de Morris sur le modèle de Leuven avec les bornes minimum et maximum de ces paramètres. Les valeurs du paramètre de segmentation correspondent à une segmentation semi-automatique de référence (0), une érosion de 1 voxel de la segmentation de référence (-1), et à une dilatation de 1 et 2 voxels de la segmentation de référence (respectivement +1 et +2).

Paramètres	Valeur nominale	Min	Max
Longueur utile du fémur (mm)	200	115	200
Orientation (°)	12	6	18
Segmentation	0	-1	+2
Coefficient de calibration (g.cm⁻³)	$7,27 \times 10^{-4}$	$7,23 \times 10^{-4}$	$7,31 \times 10^{-4}$
Taille de voxel (mm³)	0,39x0,39x0,67	0,39x0,39x0,67	0,70x0,70x0,67

7.3.2 Résultats de l'analyse de sensibilité

Les variations sont présentées en pourcentage de l'effort à rupture obtenu sur une simulation avec les paramètres nominaux ($F_{nom.} = 5854$ N). L'analyse de Morris (Figure 78) montre que le paramètre de segmentation est le plus influent (avec une influence moyenne de 13,5 % sur l'effort à rupture) suivi par le paramètre de longueur du fémur (avec une influence moyenne de 11,8 %). Les autres paramètres ont une influence moyenne inférieure à 5 % (orientation : 4,6 %, coefficient de calibration : 2,0 %, et résolution : 1,4 %).

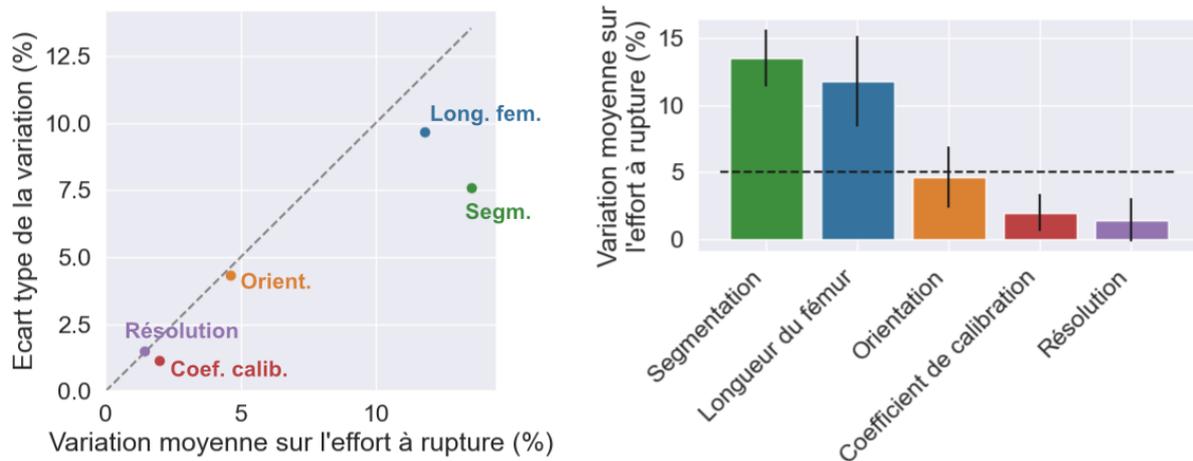


Figure 78: A gauche : Graphique de l'analyse de Morris. A droite : Classement des paramètres en fonction de leur influence moyenne sur l'effort à rupture. Les traits pointillés noir marquent un seuil de 5%. Le trait vertical noir symbolise l'intervalle de confiance de l'influence moyenne des paramètres.

7.3.3 Discussion sur l'analyse de sensibilité

En comparaison des résultats sur fémur *ex vivo*, on remarque que le coefficient de calibration est passé de 12,5 % d'influence moyenne sur l'effort à rupture à 2,0 %. Cette diminution est vraisemblablement due au choix des bornes pour le paramètre de coefficient de calibration qui sont plus restreintes que les bornes choisies pour les études *ex vivo*. L'influence du paramètre d'orientation se voit aussi diminué de moitié par rapport à l'étude *ex vivo*. Il se peut que le choix du fémur puisse influencer sur la sensibilité des paramètres. Autrement dit, cette variation d'influence pour le paramètre d'orientation dans le plan frontal indiquerait que l'étude de sensibilité est elle-même sensible à l'échantillon sur lequel elle est effectuée. Auquel cas, il serait nécessaire d'effectuer cette étude de sensibilité sur plusieurs fémurs différents, mais le coût de simulation augmentera forcément. Le paramètre de résolution influe très peu sur l'effort à rupture (1,4 %), ce qui permet l'utilisation de scans de résolutions différentes (sur la plage 0,39x 0,39x0,67 mm³ à 0,70x0,70x0,67 mm³). Le paramètre de segmentation influe à 13,5 %, ce qui est légèrement plus que l'influence obtenue lors de l'étude *ex vivo* (8,6 %). Cette augmentation est possiblement due aux complications de segmentation induites par la présence du bassin *in vivo* et les étapes de segmentation manuelles supplémentaires qui viennent réduire la précision de la segmentation *in vivo*. Enfin, le paramètre de longueur du fémur influe à 11,8 %. Cette valeur atteint presque le double de celle obtenue *ex vivo*. Il est très probable que cette augmentation soit la conséquence de l'augmentation de la plage de valeurs (20 mm pour l'étude *ex vivo* contre 85 mm pour l'étude *in vivo*).

La valeur élevée de sensibilité à la segmentation indique, tout comme pour l'étude *ex vivo* qu'il est nécessaire de développer des outils d'automatisation de la segmentation des fémurs, afin de minimiser les variations liées à la dépendance à l'opérateur de cette étape. La valeur élevée de sensibilité à la longueur du fémur indique que les fémurs trop courts ne pourraient pas être analysés par le modèle de Leuven, sous peine de perdre en précision sur la valeur de l'effort à rupture.

Cette étude de sensibilité justifie la prise en compte de scans patients de résolution hétérogène et l'exclusion des patients dont le scan tomographique du fémur ne présente pas une taille suffisante pour être utilisé avec les modèles.

7.4 EFFORT A RUPTURE DES FEMURS *IN VIVO*

Les fémurs présentés en partie 7.1 ont été simulés avec les modèles de Leuven et de Lyon selon les conditions limites propres à chaque modèle. L'objectif étant de comparer les résultats d'effort à rupture entre les deux modèles, ainsi que les variations d'effort à rupture entre les fémurs sains et métastasés.

7.4.1 Résultats des simulations sur fémurs *in vivo* des modèles de Leuven et de Lyon

Les résultats des simulations donnent un effort à rupture moyen pour le modèle de Leuven de 8584 N pour les fémurs sains et de 6549 N pour les fémurs métastasés, soit une différence moyenne de 2035 N (Figure 79). Pour le modèle de Lyon, on obtient un effort à rupture moyen de 9663 N pour les fémurs sains et de 8381 N pour les fémurs métastasés soit une différence moyenne de 1282 N. Pour les deux modèles, 5 patients sur les 7 présentant un fémur métastaté et un fémur controlatéral sain ont leur effort à rupture de fémur sain supérieur à l'effort à rupture de leur fémur métastaté. Les deux patients restant (1-043 et 1-050) présentent un effort à rupture plus élevé pour leur fémur métastaté, sous réserve de vérification de métastases condensantes.

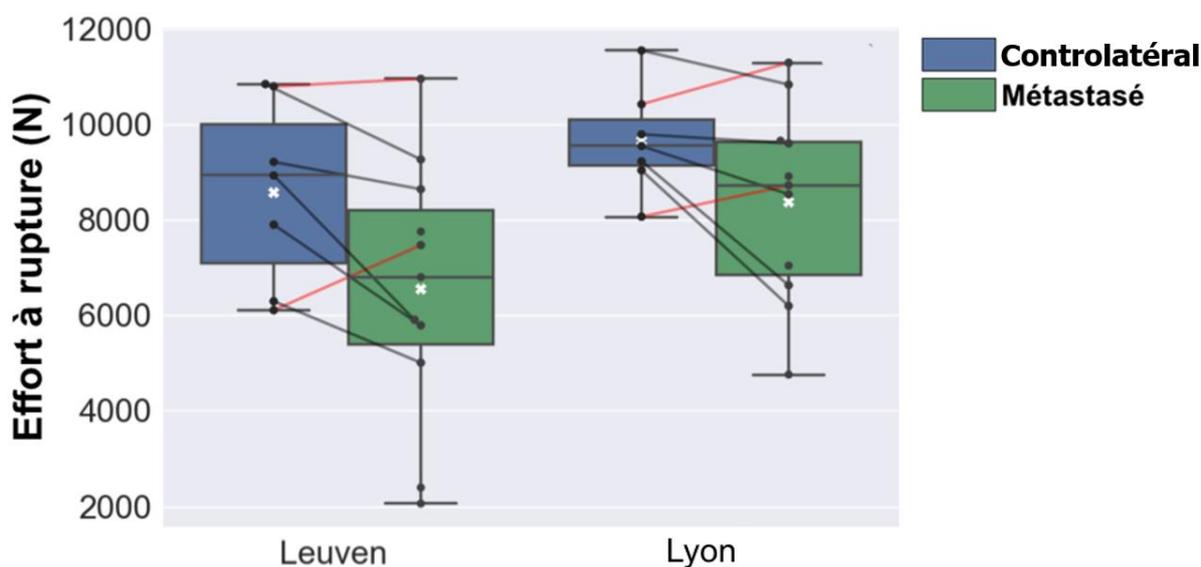


Figure 79: Résultats des prédictions d'effort à rupture pour chaque modèle sur les fémurs controlatéraux et métastatés du jeu de données MEKANOS. Les traits relient les données correspondantes aux fémurs du même patient (sauf pour les patients 1-019 et 1-044 qui ne présentent pas de fémurs sains). Les traits rouges indiquent une augmentation de la valeur d'effort à rupture pour le fémur métastaté.

7.4.2 Discussion

La diminution de résistance entre fémur métastaté et fémur controlatéral sain prédit par les modèles n'est pas systématique. Cependant, on remarque que les deux patients pour lesquels il y a une augmentation de la résistance du fémur métastaté par rapport au fémur sain présentent des métastases situées dans des zones non critiques. Les zones de fortes contraintes lors de chargement en compression se situent le long de la corticale inféro-médiale (Figure 80). Or, la métastase du patient 1-043 se situe au milieu de la tête fémorale, a une petite taille, et n'attaque pas la corticale du fémur (Figure 75). Pour le patient 1-050, la taille de la métastase est conséquente, mais elle se situe dans la zone la moins sollicitée du fémur (Figure 75). Ces caractéristiques peuvent expliquer que ces fémurs métastatés ne soient pas nécessairement moins résistants que leur controlatéral sain.

Les résultats d'effort à rupture ne sont pas suffisants pour déterminer le risque de rupture lors d'activités quotidiennes des fémurs analysés. Il est nécessaire d'avoir recours à un critère de risque, afin de pouvoir poser un pronostic sur l'imminence ou non de la fracture.

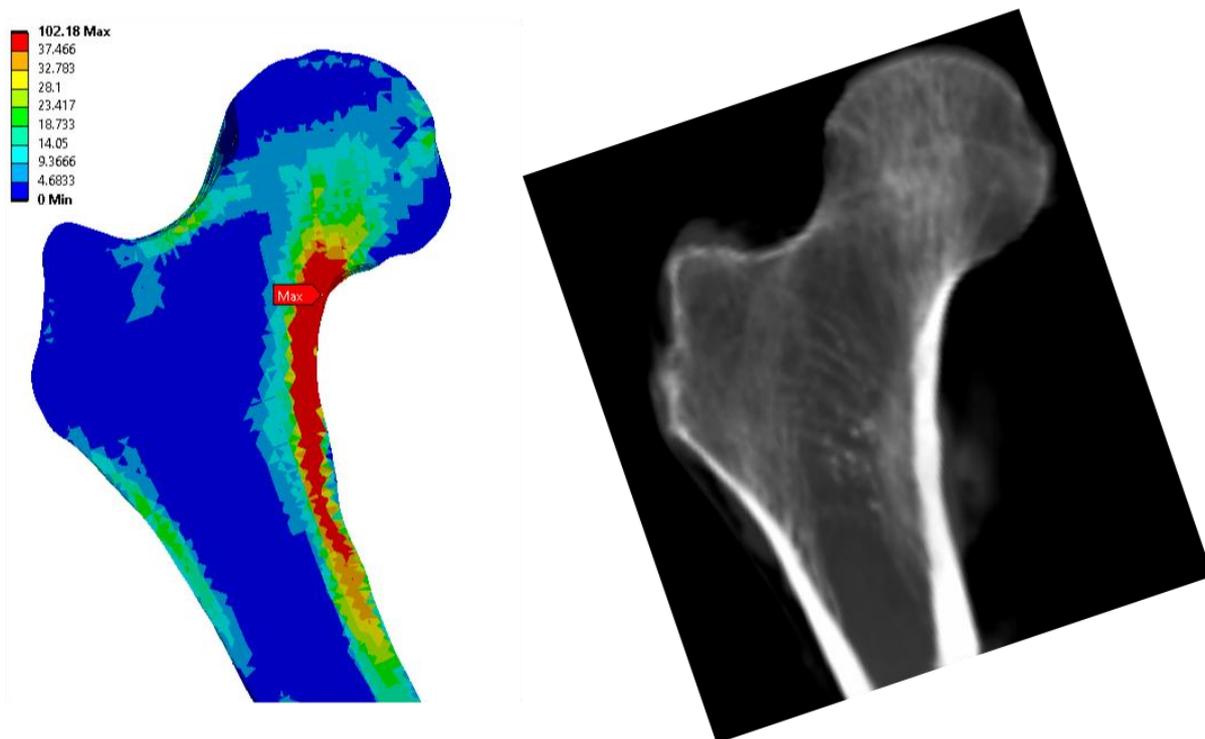


Figure 80: A gauche : champ de contraintes (en MPa) sur une simulation de fémur intact. A droite : Coupe tomodensitométrique du même fémur. Le champ de contraintes est maximal sur la partie inféro-médiale du fémur, laissant le grand trochanter peu sollicité.

7.5 RISQUE DE FRACTURE

Nous allons dans cette partie comparer quatre estimateurs du risque de fracture lors d'activités quotidiennes :

- Le score de Mirels, très utilisé dans un cadre clinique pour l'estimation du risque de fracture des os long utilisé en clinique (cf. partie 1.3.1). Un score supérieur ou égal à 9 implique un risque de fracture imminente. Un score inférieur ou égal à 7 signifie que le risque de fracture imminente est faible. Un score de 8 implique une indétermination du risque.
- L'atteinte cortical axiale (cf. partie 1.3.2), utilisé en clinique. Une atteinte corticale axiale de plus de 30 mm implique une fracture imminente.
- Le Bone Strength score (BOS score, cf. partie 1.3.5). Si le score est inférieur à 8,9, le risque est élevé. S'il est supérieur à 8,9, le risque est faible.
- Une probabilité de rupture développée dans le cadre de cette thèse. Cette probabilité reflète les risques pour que l'effort à rupture du fémur soit inférieur à l'effort maximal probable lors d'activités quotidiennes et prend en compte l'incertitude sur la valeur d'effort à rupture prédit par le modèle.

7.5.1 Probabilité de fracture lors d'activité quotidienne

Pour établir la probabilité de fracture du fémur lors d'activités quotidiennes, nous prendrons la définition de la rupture du fémur telle qu'elle intervient lorsque l'effort à rupture du fémur est inférieur à l'effort maximal subi par le fémur lors de cette activité.

L'équipe de Bergmann (Bergmann *et al.* 2001) a mesuré l'effort au niveau de la tête fémorale (par capteurs dédiés) au cours de 9 activités telles que la marche, la descente et montée d'escaliers, s'asseoir et se lever d'une chaise. Quatre patients ont effectué chaque activité entre 4 et 6 fois. Sur la totalité

des essais effectués, le chargement maximal est intervenu lors de la montée d'escaliers et a atteint une intensité d'environ 3,5 fois le poids du corps du patient. Nous prendrons donc ce seuil de 3,5 fois le poids du corps pour définir le chargement seuil à partir duquel il y a un risque de fracture lors d'activités quotidiennes.

Les efforts à rupture prédits par les modèles sont intrinsèquement incertains. En première approche, nous ne prendrons que la précision des modèles par rapport aux valeurs expérimentales du jeu de données de Lyon pour définir l'incertitude sur les prédictions de chaque modèle. L'incertitude du modèle de Lyon est donc de +/- 2546 N (cf. partie 3.2.4) et celle du modèle de Leuven est de +/- 2352 N (cf. partie 4.3.2). Nous ferons aussi l'hypothèse que la densité de probabilité de l'effort à rupture réel suit une loi normale (sa forme est gaussienne). Dans ce cas, la densité de probabilité (notée **pdf**) de l'effort à rupture est définie par :

$$pdf(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-F_{sim}}{\sigma}\right)^2} \quad (13)$$

Avec σ : l'incertitude du modèle

F_{sim} : L'effort prédit par le modèle

x : L'effort à rupture réelle

Ainsi, la probabilité pour que l'effort à rupture réel soit inférieur à x correspond à la fonction de répartition (**cdf**) :

$$cdf(x) = \frac{1}{2} \operatorname{erf}\left(\frac{x - F_{sim}}{\sigma\sqrt{2}}\right) \quad (14)$$

Enfin, la probabilité que l'effort à rupture réel soit inférieur à 3,5 fois le poids du corps (**BW**) correspond à $cdf(3,5*BW)$ et est de :

$$p_{fracture} = \frac{1}{2} \operatorname{erf}\left(\frac{3,5 \times BW - F_{sim}}{\sigma\sqrt{2}}\right) \quad (15)$$

7.6 APPLICATION DES CRITERES DE RISQUE DE FRACTURE

L'application sur des données de patients s'est effectuée sur les fémurs métastasés du jeu de données MEKANOS. Dans le cas des patients 1-019 et 1-044, seul le fémur droit du 1-019 et gauche du 1-044 seront utilisés. Le score de Mirels des fémurs controlatéraux de ces patients n'était pas disponible dans la base de données. Afin de pouvoir comparer les pronostics obtenus avec les différents critères de risque, un seuil de 5 % sera utilisé avec la probabilité de fracture pour définir si le risque est élevé ou non. La raison étant qu'un seuil de 5 % de risque d'erreur est typiquement utilisé dans les tests statistiques de biologie et de médecine afin d'affirmer ou d'infirmer les hypothèses.

7.6.1 Résultats

Le score de Mirels (gold standard utilisé en clinique) prédit 7 patients sur 9 dont la fracture est imminente et 2 patients pour lesquels le risque est indéterminé (Table 9). Aucun patient n'a un risque faible.

L'atteinte corticale axiale prédit 4 patients sur 9 avec un risque élevé de fracture imminente (Table 9).

Le BOS score prédit 9 patients sur 9 avec un risque faible si l'on utilise le modèle de Lyon (Table 9). Si l'on utilise le modèle de Leuven, 3 patients ont un risque élevé. Les 4 autres patients ont un risque faible.

Enfin, les probabilités de fracture obtenues avec le modèle de Lyon sont toutes inférieures à 5 % (Table 9). Avec le modèle de Leuven, 3 patients ont une probabilité supérieure à 5 % dont un à 42 %.

Table 9: Récapitulatif des critères de risque de fracture imminente. Les fémurs des patients 1-029 et 1-043 étaient trop courts pour être simulés avec le modèle de Leuven. Le BOS score considère un risque élevé s'il est inférieur à 8,9. La probabilité de fracture correspond à la probabilité que l'effort à rupture réel du fémur soit inférieur à 3,5 fois le poids du corps du patient. 3,5 fois le poids du corps correspond à la valeur maximale d'effort subit par le fémur lors d'une montée d'escalier (Bergmann et al. 2001). Orange : risque élevé, jaune : risque modéré, vert : risque faible.

ID	Poids (N)	Mirels	Atteinte cort. ax.	Lyon		Leuven	
				BOS	Proba. (%)	BOS	Proba. (%)
1-005	1059,48	10	17,5	10,7	0,1	8,7	0,9
1-009	627,84	11	42,5	10,6	4,1	9,4	5,7
1-019	549,36	11	37,5	12,8	2,2	4,4	42,1
1-029	510,12	9	32,5	12,1	4,2	NA	NA
1-034	618,03	9	7,5	15,5	0,2	14,0	0,3
1-043	676,89	10	27,5	12,9	0,6	NA	NA
1-044	618,03	8	0	14,4	0,4	12,5	0,9
1-050	735,75	8	0	14,7	0,1	14,9	0,0
9-004	745,56	11	37,5	11,4	1,0	7,8	10,6

7.6.2 Discussion

Le score de Mirels prédit pour chaque patient une fracture imminente (deux patients ont un risque modéré / indéterminé). Ce qui est une conséquence probable de la faible spécificité du score de Mirels. Avec le modèle de Leuven, les pronostics de l'atteinte corticale axiale et de la probabilité de fracture pour le modèle de Leuven sont en accord (si l'on fait abstraction des deux patients non simulables par le modèle de Leuven). Le modèle de Lyon tend à prédire des efforts à rupture élevés, ce qui se répercute dans le calcul des risques de fracture avec aucun patient à risque. Les deux modèles ne donnent pas les mêmes pronostics sur ce jeu de données, malgré une incertitude similaire des deux modèles (Lyon : +/- 2352 N, Leuven : +/- 2546 N). Sans étude longitudinale, il ne sera pas possible de conclure sur la fiabilité des modèles.

Le BOS score apparaît comme étant dépendant du modèle avec lequel il est utilisé. À l'origine, la valeur seuil du BOS score était de 7,5 (Eggermont *et al.* 2020) et utilisé sur le modèle présenté par Eggermont *et al.* (modèle proche du modèle Leuven, différent uniquement par le type d'éléments du maillage). Cette valeur seuil a plus tard été affinée à 8,5 en prenant en compte l'ajout de patients dans la cohorte utilisée pour définir le seuil (Eggermont *et al.* 2022). Sas *et al.* ont récemment recalculé cette valeur seuil avec leur modèle sur la même cohorte que celle utilisée par Eggermont *et al.* et ont obtenu un seuil de 8,9 (Sas *et al.* 2023). Dans l'idéal, pour obtenir des valeurs crédibles de risque de fracture avec le BOS score en utilisant un modèle spécifique, il est nécessaire de recalculer le seuil sur la base de la cohorte utilisée par Eggermont *et al.* Autrement dit, le seuil utilisé par le modèle de Lyon et celui utilisé par le modèle de Leuven ne devraient pas être les mêmes.

La comparaison des résultats du BOS score obtenu avec les deux modèles donne une bonne corrélation entre les deux modèles, excepté pour un sujet (1-019) (Figure 81). Le BOS score de ce sujet est surestimé de 4 fois par le modèle de Lyon par rapport au modèle de Leuven. On observe des similarités entre le type de métastase (mixte) et la position (gros trochanter) entre le sujet 1-019 et 1-050. Le BOS score du sujet 1-050 est similaire pour le modèle de Lyon et le modèle de Leuven, ce qui

suggère que les différences observées pour le sujet 1-019 ne provienne pas d'une localisation spécifique ou du type de la métastase. Le sujet 1-019 possède cependant la raideur numérique la moins élevée parmi tous les fémurs testés pour les modèles de Lyon et de Leuven. Le sujet est aussi le plus âgé et présentait une ostéoporose détectée a posteriori de l'étude. L'ostéoporose semble donc justifier la faible raideur numérique et serait mieux détectée par le modèle de Leuven donnant un effort à rupture 4 fois inférieur à celui du modèle de Lyon. Cette première comparaison effectuée sur 9 cas cliniques méritera d'être poursuivie avec un plus grand nombre de patients.

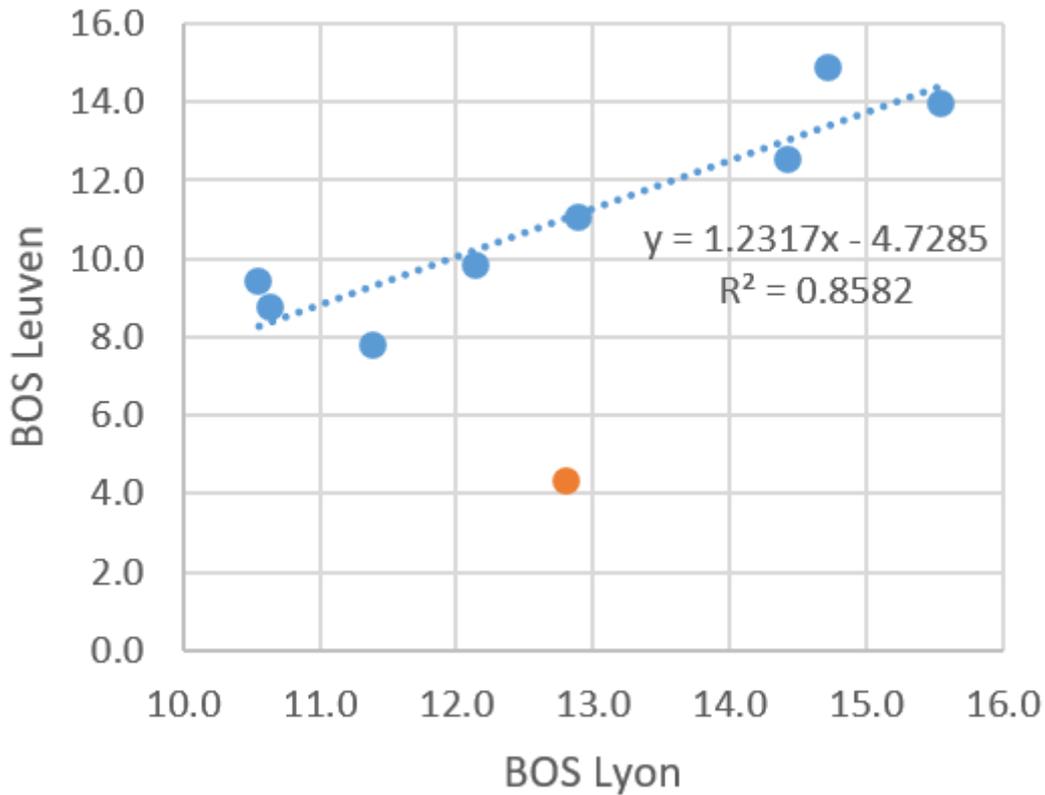


Figure 81: Corrélation entre le BOS score obtenu avec le modèle de Lyon et le BOS score obtenu avec le modèle de Leuven. Le sujet 1-019 représenté en orange n'a pas été pris en compte dans le calcul de la régression et de la corrélation.

La probabilité de fracture donne une indication sur les risques que le modèle ait donné une surestimation de l'effort à rupture réelle par rapport à l'effort maximal exercé sur le fémur lors d'activité quotidienne. Le seuil de 3,5 fois le poids du corps retenu pour cet effort maximal n'est pas exact et le même pour tous les individus. Ce seuil de 3,5 est issu du maximum observé parmi les sujets de l'étude de Bergmann *et al.* Ce seuil est donc lui-même sujet à une densité de probabilité. Il apparaît donc nécessaire de connaître cette densité de probabilité afin de mieux estimer le risque que l'effort à rupture du fémur d'un patient soit inférieur à l'effort maximal qu'il peut subir lors d'activités quotidiennes.

7.7 CONCLUSION SUR L'ÉTUDE CLINIQUE

L'application sur patients des modèles éléments finis de Lyon et de Leuven a montré des spécificités dans la mesure des paramètres d'entrée (segmentation, longueur utile du fémur, résolution de la reconstruction). Nous avons pu voir que le modèle de Leuven était impacté par ces spécificités, notamment la sensibilité à la segmentation et à la longueur utile du fémur devenait plus élevée qu'*ex vivo*. En revanche la résolution de la reconstruction importe peu sur les prédictions d'effort à rupture du modèle de Leuven. Les efforts à rupture prédits par le modèle de Lyon surestiment ceux prédits

par le modèle de Leuven. Cette caractéristique se répercute sur le calcul des risques de fracture imminente avec le modèle de Lyon qui ne pronostique aucun risque de fracture imminente pour tous les patients, en se basant sur le seuil défini pour le modèle de Leuven. Le modèle de Leuven, en combinaison avec la probabilité de fracture est en accord avec les pronostics de l'atteinte corticale axiale. Afin de pouvoir déterminer la justesse des prédictions de ces estimateurs du risque de fracture imminente, une étude longitudinale est nécessaire sur un grand nombre de patients.

8 CONCLUSION

Les recherches entreprises dans cette thèse visent à répondre à un besoin crucial des cliniciens : l'évaluation précise du risque de fracture du fémur métastasé au cours d'activités quotidiennes. L'objectif ultime est de minimiser les interventions chirurgicales non nécessaires, qui interrompent temporairement le traitement anticancer, tout en maintenant un niveau élevé de précision dans l'évaluation du risque.

Actuellement, les scores cliniques traditionnels utilisés en pratique clinique présentent des limites significatives, avec une spécificité maximale de seulement 58 %, ce qui signifie que près de la moitié des patients risquent de subir une chirurgie préventive inutile si l'on se fie uniquement à ces scores. Malgré ces scores et les réunions de concertation pluridisciplinaires, les cliniciens n'ont pas de certitudes sur l'évaluation du risque de fracture. Pour pallier ces lacunes, les méthodes basées sur l'analyse par éléments finis ont émergé comme une alternative prometteuse, offrant une évaluation plus fiable du risque de rupture du fémur métastasé. Cependant, ces modèles ont jusqu'à présent manqué d'une évaluation approfondie de leur reproductibilité, d'une validation indépendante et d'une analyse globale de leur sensibilité.

Les modèles de Duchemin *et al.* 2008, Sas *et al.* 2020 et Johnson *et al.* 2020 ont été choisis. Plus particulièrement, une étude de sensibilité afin d'estimer les paramètres les plus influents sur l'effort à rupture a été développée pour chacun de ces modèles et pour les modèles de Sas *et al.* et de Johnson *et al.*, une collaboration avec les équipes ayant mis au point ces modèles a été mise en place. Un logiciel de recalage de maillage afin de reproduire les conditions expérimentales et un logiciel d'intégration des matériaux à chaque élément du maillage sur la base des images tomodensitométriques ont été mis au point.

Afin de pouvoir tester les performances du modèle de Lyon (reproduction du modèle de Duchemin *et al.* 2008), le jeu de données de Lyon constitué de 22 fémurs *ex vivo* a été utilisé. Ces fémurs ont été scannés par tomodensitométrie, testés en chargement en compression jusqu'à rupture afin de récupérer la charge à rupture expérimentale. Le modèle de Lyon a ensuite été utilisé pour prédire la charge à rupture numérique sur la base des images tomodensitométriques de chaque fémur. Les résultats entre expérimentations et prédictions numériques ont ensuite été comparés et il a été obtenu une erreur systématique de -1436 N et une erreur aléatoire de 2617 N. L'analyse de sensibilité de ce modèle a permis de conclure à une influence moyenne de la segmentation sur l'effort à rupture prédit de 40 %, et une influence moyenne de l'orientation du fémur de 6 %. Le modèle de Lyon donne des performances inférieures au modèle d'origine développé par Duchemin *et al.* Il a donc été choisi de reproduire un autre modèle récent, validé et comparé à des prédictions cliniques dans la littérature, afin d'en évaluer la reproductibilité et l'incertitude sur le jeu de données de Lyon.

Le second modèle à avoir été reproduit est le modèle dit de Leuven. Ce modèle est issu des travaux de Sas et collaborateurs de 2020. L'objectif de cette partie est de reproduire le modèle décrit par Sas et collaborateurs de 2020, de le tester sur un jeu de données que les auteurs d'origine ont utilisé avec leur modèle d'origine, puis de tester le modèle reproduit sur le jeu de données de Lyon afin d'évaluer respectivement la reproductibilité et la répliquabilité du modèle, et enfin, d'évaluer sa sensibilité aux paramètres d'entrée. Le jeu de données d'origine (jeu de données de Leuven) utilisé par les auteurs du modèle d'origine est constitué de 8 fémurs *ex vivo* testés en compression. Le modèle reproduit de Leuven donne une bonne corrélation avec le modèle d'origine lorsqu'il est utilisé sur le jeu de données de Leuven ($r^2 = 0,95$). Cependant, utilisé sur le jeu de données de Lyon, le modèle reproduit de Leuven donne des performances inférieures. Les résultats suggèrent que la validation des modèles de

prédiction de l'effort à rupture de fémur nécessite des jeux de données plus grand, plus représentatif de l'hétérogénéité de la population afin de minimiser les effets de surajustement des modèles et de déterminer des paramètres de validation plus représentatifs. L'étude de sensibilité a montré une forte influence moyenne sur l'effort à rupture prédit des coefficients de calibration (13 %), possiblement liée aux incertitudes des lois de conversion de la densité vers les paramètres mécaniques, une influence moyenne de l'orientation de 10 %, et une influence moyenne de la segmentation de 9 %. L'évaluation des modèles s'est effectuée à l'aide de fémurs intacts et avec lésions créés chirurgicalement. Afin d'avoir une meilleure évaluation des modèles lors de l'utilisation sur patients, il apparait judicieux de les tester aussi avec des fémurs comportant des métastases réelles.

Dans la vie courante, plusieurs mouvements sollicitent le fémur par un chargement en torsion tel que le lever de chaise ou de lit. Afin de pouvoir délivrer un risque pertinent de rupture lors d'activités quotidiennes, il est nécessaire de pouvoir également évaluer ce cas de chargement. Le modèle présenté par Johnson *et al.* 2020 offre de bons résultats pour des chargements en torsion. Le but de cette étude est d'évaluer la reproductibilité du modèle d'Iowa (Johnson *et al.* 2020) puis d'évaluer sa sensibilité à ses différents paramètres d'entrée. Afin d'évaluer la reproductibilité du modèle d'Iowa, le même jeu de donnée que celui utilisé dans l'article de Johnson *et al.* 2020 a été utilisé, constitué de 11 fémurs *ex vivo*. L'étude a permis d'établir la reproductibilité du modèle malgré une différence systématique avec l'expérimentation élevée contrairement au modèle d'origine. Le modèle reproduit d'Iowa est sensible aux paramètres de rotation autour de l'axe diaphysaire (7 %) et de calibration de densité (5 %).

Pour l'étude sur patients, seuls les modèles de Lyon et de Leuven ont été utilisés. Le modèle d'Iowa était encore en cours d'analyse au moment de l'étude sur les données de patients. Un jeu de données MEKANOS (étude multicentrique pilotée par le professeur Cyrille Confavreux) constitué d'images tomodensitométriques de patients atteints de métastases osseuses au niveau du fémur a été utilisé. Au total, les données de 9 patients ont pu être utilisées avec le modèle de Lyon et 7 avec le modèle de Leuven. Dans cette étude, le modèle reproduit de Leuven a montré des spécificités dans la mesure des paramètres d'entrée (segmentation, longueur utile du fémur, résolution de la reconstruction) par rapport aux fémurs *ex vivo*. Les efforts à rupture prédits par le modèle de Lyon surestiment ceux prédits par le modèle de Leuven. Afin de pouvoir déterminer la justesse des prédictions de ces estimateurs du risque de fracture imminente, une étude longitudinale est nécessaire sur plus de patients.

De manière plus générale, les études de reproductibilité et de sensibilité des modèles éléments finis présentés dans cette thèse ont apporté des éléments déterminants dans la compréhension du comportement des modèles, ce que ne pouvait pas faire une étude de validation classique seule. Afin de répondre à la problématique de reproductibilité, et d'augmenter la confiance que l'on peut avoir envers les modèles éléments finis développés, il serait judicieux qu'à minima, les analyses de sensibilité se démocratisent parmi la communauté scientifique. De plus, l'utilisation d'un jeu de données comportant un grand nombre d'échantillons apparait nécessaire afin d'augmenter la confiance envers les études de validation des modèles. L'utilisation d'une base de données mutualisée permettrait la comparaison directe entre les modèles, et leur validation sur des chargements variés permettant une utilisation plus générale de ces modèles.

Un outil de segmentation automatique du fémur et de calibration automatique des densités est en cours de développement afin de permettre la suppression de l'influence inter-opérateur sur ces deux paramètres. Une étude longitudinale est en cours de mise en place pour évaluer les critères d'évaluation du risque de fracture du fémur sur une centaine de patients. Une étude de caractérisation des propriétés des métastases est en cours afin d'intégrer ces propriétés aux maillages pour

potentiellement améliorer le comportement du fémur métastasé simulé. En parallèle de cette thèse, une thèse sur la prédiction de fracture sur vertèbres métastasées a été effectuée par V. Allard, 2022 et les modèles prédictifs développés ont été intégrés au logiciel MEKANOS (utilisé pour le prétraitement des échantillons et la mise en place de la simulation par éléments finis).

Enfin, bien que la propagation des incertitudes n'ait pas encore été abordée, il est clair que la validation des modèles de prédiction de l'effort à rupture du fémur nécessitera une compréhension plus approfondie de l'incertitude inhérente aux paramètres d'entrée. Ces recherches marquent une avancée significative vers l'utilisation clinique de ces modèles, tout en reconnaissant leurs limites actuelles et la nécessité de futures études longitudinales sur un grand nombre de patients pour évaluer leur fiabilité en termes de prédiction du risque de fracture imminente.

9 BIBLIOGRAPHIE

Amendola RL, Miller MA, Kaupp SM, Cleary RJ, Damron TA, Mann KA. 2023. Modification to Mirels scoring system location component improves fracture prediction for metastatic disease of the proximal femur. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 24(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06182-7>

Amini M, Reisinger A, Synek A, Hirtler L, Pahr D. 2023. The predictive ability of a QCT-FE model of the proximal femoral stiffness under multiple load cases is strongly influenced by experimental uncertainties. *J Mech Behav Biomed Mater*. 139:105664. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.105664>

Bailey S, Hackney D, Vashishth D, Alkalay RN. 2020. The effects of metastatic lesion on the structural determinants of bone: Current clinical and experimental approaches. *Bone*. 138:115159. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115159>

Baker M. 2016. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature*. 533(7604):452–454. <https://doi.org/10.1038/533452a>

Bayraktar HH, Morgan EF, Niebur GL, Morris GE, Wong EK, Keaveny TM. 2004. Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue. *J Biomech*. 37(1):27–35.

Ben Younes L, Nakajima Y, Saito T. 2014. Fully automatic segmentation of the femur from 3D-CT images using primitive shape recognition and statistical shape models. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 9(2):189–196. <https://doi.org/10.1007/s11548-013-0950-3>

Benca E, Amini M, Pahr DH. 2020. Effect of CT imaging on the accuracy of the finite element modelling in bone. *European Radiology Experimental*. 4(1):51. <https://doi.org/10.1186/s41747-020-00180-3>

Benca E, Synek A, Amini M, Kainberger F, Hirtler L, Windhager R, Mayr W, Pahr DH. 2019. QCT-based finite element prediction of pathologic fractures in proximal femora with metastatic lesions. *Sci Rep*. 9(1):10305. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46739-y>

Bergmann G, Deuretzbacher G, Heller M, Graichen F, Rohlmann A, Strauss J, Duda GN. 2001. Hip contact forces and gait patterns from routine activities. *J Biomech*. 34(7):859–871. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(01\)00040-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(01)00040-9)

Bilgiç E, Boyacıoğlu Ö, Gizer M, Korkusuz P, Korkusuz F. 2020. Chapter 6 - Architecture of bone tissue and its adaptation to pathological conditions. In: Angin S, Şimşek IE, editors. *Comparative Kinesiology of the Human Body* [Internet]. [place unknown]: Academic Press; [accessed 2022 Aug 26]; p. 71–90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812162-7.00006-0>

Buckley JM, Loo K, Motherway J. 2007. Comparison of quantitative computed tomography-based measures in predicting vertebral compressive strength. *Bone*. 40(3):767–774. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.10.025>

Burstein AH, Reilly DT, Martens M. 1976. Aging of bone tissue: mechanical properties. *JBS*. 58(1):82.

Carballido-Gamio J, Bonaretti S, Saeed I, Harnish R, Recker R, Burghardt AJ, Keyak JH, Harris T, Khosla S, Lang TF. 2015. Automatic multi-parametric quantification of the proximal femur with quantitative

computed tomography. *Quant Imaging Med Surg.* 5(4):552–568. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.08.02>

Crenn V, Carlier C, Gouin F, Sailhan F, Bonneville P, members of the So.F.C.O.T. 2020. High rate of fracture in long-bone metastasis: Proposal for an improved Mirels predictive score. *Orthop Traumatol Surg Res.* 106(6):1005–1011. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2020.03.034>

Dall'Ara E, Luisier B, Schmidt R, Kainberger F, Zysset P, Pahr D. 2013. A nonlinear QCT-based finite element model validation study for the human femur tested in two configurations in vitro. *Bone.* 52(1):27–38. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.006>

Dall'Ara E, Pahr D, Varga P, Kainberger F, Zysset P. 2012. QCT-based finite element models predict human vertebral strength in vitro significantly better than simulated DEXA. *Osteoporos Int.* 23(2):563–572. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1568-3>

Damron TA, Morgan H, Prakash D, Grant W, Aronowitz J, Heiner J. 2003. Critical evaluation of Mirels' rating system for impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res.*(415 Suppl):S201-207. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000093842.72468.73>

Delpuech B. 2019. Simulation de la résistance du tibia de souris avec et sans tumeur osseuse [These de doctorat] [Internet]. [place unknown]: Lyon; [accessed 2023 Jun 20]. <https://www.theses.fr/2019LYSE1132>

Derikx LC, van Aken JB, Janssen D, Snyers A, van der Linden YM, Verdonschot N, Tanck E. 2012. The assessment of the risk of fracture in femora with metastatic lesions: comparing case-specific finite element analyses with predictions by clinical experts. *J Bone Joint Surg Br.* 94(8):1135–1142. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B8.28449>

Du Z, Zang J, Tang X, Guo W. 2010. Experts' agreement on therapy for bone metastases. *Orthop Surg.* 2(4):241–253. <https://doi.org/10.1111/j.1757-7861.2010.00095.x>

Duchemin L. 2005. Prédiction du risque fracturaire de l'extrémité supérieure du fémur à partir d'une modélisation par éléments finis personnalisée [These de doctorat] [Internet]. [place unknown]: Paris, ENSAM; [accessed 2023 Sep 8]. <https://www.theses.fr/2006ENAM0010>

Duchemin L, Bousson V, Raossanaly C, Bergot C, Laredo JD, Skalli W, Mitton D. 2008. Prediction of mechanical properties of cortical bone by quantitative computed tomography. *Medical Engineering & Physics.* 30(3):321–328. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2007.04.008>

Duchemin L, Mitton D, Jolivet E, Bousson V, Laredo JD, Skalli W. 2008. An anatomical subject-specific FE-model for hip fracture load prediction. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering.* 11(2):105–111. <https://doi.org/10.1080/10255840701535965>

Easley SK, Jekir MG, Burghardt AJ, Li M, Keaveny TM. 2010. Contribution of the intra-specimen variations in tissue mineralization to PTH- and raloxifene-induced changes in stiffness of rat vertebrae. *Bone.* 46(4):1162–1169. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.12.009>

Edwards WB, Troy KL. 2012. Finite element prediction of surface strain and fracture strength at the distal radius. *Med Eng Phys.* 34(3):290–298. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2011.07.016>

Eggermont F, van der Linden Y, Verdonschot N, Dierselhuis E, Ligthert S, Bitter T, Westhoff P, Tanck E. 2022. A Patient-Specific Fracture Risk Assessment Tool for Femoral Bone Metastases: Using the Bone

Strength (BOS) Score in Clinical Practice. *Cancers (Basel)*. 14(23):5904. <https://doi.org/10.3390/cancers14235904>

Eggermont F, van der Wal G, Westhoff P, Laar A, de Jong M, Rozema T, Kroon HM, Ayu O, Derikx L, Dijkstra S, et al. 2020. Patient-specific finite element computer models improve fracture risk assessments in cancer patients with femoral bone metastases compared to clinical guidelines. *Bone*. 130:115101. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115101>

Engelke K, van Rietbergen B, Zysset P. 2016. FEA to Measure Bone Strength: A Review. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 14(1):26–37. <https://doi.org/10.1007/s12018-015-9201-1>

Evans AR, Bottros J, Grant W, Chen BY, Damron TA. 2008. Mirels' Rating for Humerus Lesions is Both Reproducible and Valid. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 466(6):1279. <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0200-0>

Falcinelli C, Di Martino A, Gizzi A, Vairo G, Denaro V. 2019. Mechanical behavior of metastatic femurs through patient-specific computational models accounting for bone-metastasis interaction. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 93:9–22. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.01.014>

Falcinelli C, Whyne C. 2020. Image-based finite-element modeling of the human femur. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 23(14):1138–1161. <https://doi.org/10.1080/10255842.2020.1789863>

Famaey N. 2022. C4BIO: COMMUNITY CHALLENGE TOWARDS CONSENSUS ON CHARACTERIZATION OF BIOLOGICAL TISSUE. 27th Congress of the European Society of Biomechanics.

Faulkner KG, Glüer CC, Grampp S, Genant HK. 1993. Cross-calibration of liquid and solid QCT calibration standards: corrections to the UCSF normative data. *Osteoporos Int*. 3(1):36–42. <https://doi.org/10.1007/BF01623175>

Fleps I, Bahaloo H, Zysset PK, Ferguson SJ, Pálsson H, Helgason B. 2020. Empirical relationships between bone density and ultimate strength: A literature review. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 110:103866. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103866>

Garcia D, Zysset PK, Charlebois M, Curnier A. 2009. A three-dimensional elastic plastic damage constitutive law for bone tissue. *Biomech Model Mechanobiol*. 8(2):149–165. <https://doi.org/10.1007/s10237-008-0125-2>

Gauthier R, Follet H, Trunfio-Sfarghiu A-M, Farlay D, Attik N, Meille S, Chevalier J, Mitton D. 2022. Osteocyte pericellular and perilacunar matrices as markers of bone-implant mechanical integrity. *BIOCELL*. 46(10):2209–2216. <https://doi.org/10.32604/biocell.2022.022290>

Hambli R, Bettamer A, Allaoui S. 2012. Finite element prediction of proximal femur fracture pattern based on orthotropic behaviour law coupled to quasi-brittle damage. *Med Eng Phys*. 34(2):202–210. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2011.07.011>

Helgason B, Gilchrist S, Ariza O, Vogt P, Enns-Bray W, Widmer RP, Fitze T, Pálsson H, Pauchard Y, Guy P, et al. 2016. The influence of the modulus–density relationship and the material mapping method on the simulated mechanical response of the proximal femur in side-ways fall loading configuration. *Medical Engineering & Physics*. 38(7):679–689. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2016.03.006>

- Ioannidis JPA. 2005. Why Most Published Research Findings Are False. *PLOS Medicine*. 2(8):e124. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124>
- Jawad MU, Scully SP. 2010. In Brief: Classifications in Brief: Mirels' Classification: Metastatic Disease in Long Bones and Impending Pathologic Fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 468(10):2825–2827. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1326-4>
- Johnson JE, Brouillette MJ, Permeswaran PT, Miller BJ, Goetz JE. 2020. Simulated lesions representative of metastatic disease predict proximal femur failure strength more accurately than idealized lesions. *J Biomech*. 106:109825. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2020.109825>
- Kaneko TS, Bell JS, Pejcić MR, Tehranzadeh J, Keyak JH. 2004. Mechanical properties, density and quantitative CT scan data of trabecular bone with and without metastases. *J Biomech*. 37(4):523–530. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2003.08.010>
- Kaneko TS, Pejcić MR, Tehranzadeh J, Keyak JH. 2003. Relationships between material properties and CT scan data of cortical bone with and without metastatic lesions. *Med Eng Phys*. 25(6):445–454. [https://doi.org/10.1016/s1350-4533\(03\)00030-4](https://doi.org/10.1016/s1350-4533(03)00030-4)
- Kang Y, Engelke K, Kalender WA. 2004. Interactive 3D editing tools for image segmentation. *Medical Image Analysis*. 8(1):35–46. <https://doi.org/10.1016/j.media.2003.07.002>
- Karim L, Hussein AI, Morgan EF, Bouxsein ML. 2013. Chapter 19 - The Mechanical Behavior of Bone. In: Marcus R, Feldman D, Dempster DW, Luckey M, Cauley JA, editors. *Osteoporosis (Fourth Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; [accessed 2023 Jun 1]; p. 431–452. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415853-5.00019-4>
- Katz Y, Yosibash Z. 2020. New insights on the proximal femur biomechanics using Digital Image Correlation. *Journal of Biomechanics*. 101:109599. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2020.109599>
- Keaveny TM, McClung MR, Genant HK, Zanchetta JR, Kendler D, Brown JP, Goemaere S, Recknor C, Brandi ML, Eastell R, et al. 2014. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res*. 29(1):158–165. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2024>
- Keyak JH. 2001. Improved prediction of proximal femoral fracture load using nonlinear finite element models. *Med Eng Phys*. 23(3):165–173. [https://doi.org/10.1016/s1350-4533\(01\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s1350-4533(01)00045-5)
- Keyak JH, Kaneko TS, Tehranzadeh J, Skinner HB. 2005. Predicting proximal femoral strength using structural engineering models. *Clin Orthop Relat Res*.(437):219–228. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000164400.37905.22>
- Keyak JH, Lee IY, Nath DS, Skinner HB. 1996. Postfailure compressive behavior of tibial trabecular bone in three anatomic directions. *J Biomed Mater Res*. 31(3):373–378. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199607\)31:3<373::AID-JBM11>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199607)31:3<373::AID-JBM11>3.0.CO;2-K)
- Keyak JH, Lee IY, Skinner HB. 1994. Correlations between orthogonal mechanical properties and density of trabecular bone: use of different densitometric measures. *J Biomed Mater Res*. 28(11):1329–1336. <https://doi.org/10.1002/jbm.820281111>
- Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, Skinner HB. 1998. Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. *J Biomech*. 31(2):125–133. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(97\)00123-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(97)00123-1)

- Knowles NK, Reeves JM, Ferreira LM. 2016. Quantitative Computed Tomography (QCT) derived Bone Mineral Density (BMD) in finite element studies: a review of the literature. *J EXP ORTOP*. 3(1):36. <https://doi.org/10.1186/s40634-016-0072-2>
- Kuhn JL, Goldstein SA, Ciarelli MJ, Matthews LS. 1989. The limitations of canine trabecular bone as a model for human: A biomechanical study. *Journal of Biomechanics*. 22(2):95–107. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(89\)90032-8](https://doi.org/10.1016/0021-9290(89)90032-8)
- Latimer HB, Lowrance EW. 1965. Bilateral asymmetry in weight and in length of human bones. *The Anatomical Record*. 152(2):217–224. <https://doi.org/10.1002/ar.1091520213>
- Les CM, Keyak JH, Stover SM, Taylor KT, Kaneps AJ. 1994. Estimation of material properties in the equine metacarpus with use of quantitative computed tomography. *J Orthop Res*. 12(6):822–833. <https://doi.org/10.1002/jor.1100120610>
- van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SPDS, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, Marijnen CAM. 2003. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiotherapy and Oncology*. 69(1):21–31. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(03\)00232-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(03)00232-9)
- Lotz JC, Gerhart TN, Hayes WC. 1990. Mechanical Properties of Trabecular Bone from the Proximal Femur: A Quantitative CT Study. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 14(1):107.
- Mahoney MJ. 1977. Publication prejudices: An experimental study of confirmatory bias in the peer review system. *Cogn Ther Res*. 1(2):161–175. <https://doi.org/10.1007/BF01173636>
- Menberg K, Heo Y, Augenbroe G, Choudhary R. 2016. NEW EXTENSION OF MORRIS METHOD FOR SENSITIVITY ANALYSIS OF BUILDING ENERGY MODELS [Internet]. In: [place unknown]; [accessed 2023 Jul 11]. <https://www.semanticscholar.org/paper/NEW-EXTENSION-OF-MORRIS-METHOD-FOR-SENSITIVITY-OF-Menberg-Heo/a4d27086cec108b6cb29e0d606c6b8ae0c06d03a>
- Mirels H. 1989. Metastatic Disease in Long Bones A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 249:256–264.
- Monier-Faugere M-C, Chris Langub M, Malluche HH. 1998. Chapter 8 - Bone Biopsies: A Modern Approach. In: Avioli LV, Krane SM, editors. *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders (Third Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; [accessed 2022 Aug 26]; p. 237–280e. <https://doi.org/10.1016/B978-012068700-8/50009-8>
- Morgan EF, Keaveny TM. 2001. Dependence of yield strain of human trabecular bone on anatomic site. *J Biomech*. 34(5):569–577.
- Morris MD. 1991. Factorial Sampling Plans for Preliminary Computational Experiments. *Technometrics*. 33(2):161–174. <https://doi.org/10.1080/00401706.1991.10484804>
- Myronenko A, Song X. 2010. Point-Set Registration: Coherent Point Drift. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 32(12):2262–2275. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2010.46>
- Nalla RK, Kruzic JJ, Kinney JH, Balooch M, Ager JW, Ritchie RO. 2006. Role of microstructure in the aging-related deterioration of the toughness of human cortical bone. *Materials Science and Engineering: C*. 26(8):1251–1260. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2005.08.021>

- Nalla RK, Kruzic JJ, Kinney JH, Ritchie RO. 2004. Effect of aging on the toughness of human cortical bone: evaluation by R-curves. *Bone*. 35(6):1240–1246. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.07.016>
- Pistoia W, van Rietbergen B, Lochmüller E-M, Lill CA, Eckstein F, Rügsegger P. 2002. Estimation of distal radius failure load with micro-finite element analysis models based on three-dimensional peripheral quantitative computed tomography images. *Bone*. 30(6):842–848. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00736-6](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00736-6)
- Ramos A, Simões JA. 2006. Tetrahedral versus hexahedral finite elements in numerical modelling of the proximal femur. *Medical Engineering & Physics*. 28(9):916–924. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2005.12.006>
- Reilly DT, Burstein AH. 1975. The elastic and ultimate properties of compact bone tissue. *Journal of Biomechanics*. 8(6):393–405. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(75\)90075-5](https://doi.org/10.1016/0021-9290(75)90075-5)
- Riglet L, Confavreux C, Chaudier P, Pialat J-B, Bermond F, Gardegaront M, Follet H, Mitton D. 2020. Ex vivo experiments on femurs to assess metastatic bone strength. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 23(sup1):S260–S261. <https://doi.org/10.1080/10255842.2020.1815312>
- Rimbaud L, Bruchou C, Dallot S, Pleydell DRJ, Jacquot E, Soubeyrand S, Thébaud G. 2018. Using sensitivity analysis to identify key factors for the propagation of a plant epidemic. *Royal Society Open Science*. 5(1):171435. <https://doi.org/10.1098/rsos.171435>
- Røhl L, Larsen E, Linde F, Odgaard A, Jørgensen J. 1991. Tensile and compressive properties of cancellous bone. *Journal of Biomechanics*. 24(12):1143–1149. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(91\)90006-9](https://doi.org/10.1016/0021-9290(91)90006-9)
- Rohlmann A, Zilch H, Bergmann G, Kölbl R. 1980. Material properties of femoral cancellous bone in axial loading. Part I: Time independent properties. *Arch Orthop Trauma Surg* (1978). 97(2):95–102. <https://doi.org/10.1007/BF00450930>
- Saillard E, Confavreux C, GARDEGARONT M, JICQUEL D, Cadot S, Mitton D, BERMOND F, FOLLET H, PIALAT J-B, Grenier T. 2021. UNet based automatic femur segmentation with few annotated data for bone fracture prediction: from pre-processing to segmentation assessments. In: *Medical Image Analysis and Artificial Intelligence, 2nd Sino French Workshop [Internet]*. Online, France; [accessed 2022 May 4]; p. 2p. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03406187>
- Saltelli A, Tarantola S, Campolongo F, Ratto M. 2004. *Sensitivity Analysis in Practice: A Guide to Assessing Scientific Models*. <https://doi.org/10.1002/0470870958>
- Sas A, Ohs N, Tanck E, van Lenthe GH. 2020. Nonlinear voxel-based finite element model for strength assessment of healthy and metastatic proximal femurs. *Bone Reports*. 12:100263. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100263>
- Sas A, Sermon A, van Lenthe GH. 2022. Experimental validation of a voxel-based finite element model simulating femoroplasty of lytic lesions in the proximal femur. *Sci Rep*. 12(1):7602. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11667-x>
- Sas A, Tanck E, Sermon A, van Lenthe GH. 2020. Finite element models for fracture prevention in patients with metastatic bone disease. A literature review. *Bone Reports*. 12:100286. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100286>

Sas A, Tanck E, Wafa H, van der Linden Y, Sermon A, van Lenthe GH. 2023. Fracture risk assessment and evaluation of femoroplasty in metastatic proximal femurs. An in vivo CT-based finite element study. *J Orthop Res.* 41(1):225–234. <https://doi.org/10.1002/jor.25331>

Snyder BD, Cordio MA, Nazarian A, Kwak SD, Chang DJ, Entezari V, Zurakowski D, Parker LM. 2009. Noninvasive Prediction of Fracture Risk in Patients with Metastatic Cancer to the Spine. *Clinical Cancer Research.* 15(24):7676–7683. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0420>

Spruijt S, Van Der Linden JC, Sander Dijkstra PD, Wiggers T, Oudkerk M, Snijders CJ, Van Keulen F, Verhaar JAN, Weinans H, Swierstra BA. 2006. Prediction of torsional failure in 22 cadaver femora with and without simulated subtrochanteric metastatic defects: A CT scan-based finite element analysis. *Acta Orthopaedica.* 77(3):474–481. <https://doi.org/10.1080/17453670610046424>

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Taddei F, Martelli S, Reggiani B, Cristofolini L, Viceconti M. 2006. Finite-element modeling of bones from CT data: sensitivity to geometry and material uncertainties. *IEEE Trans Biomed Eng.* 53(11):2194–2200. <https://doi.org/10.1109/TBME.2006.879473>

Taddei F, Pancanti A, Viceconti M. 2004. An improved method for the automatic mapping of computed tomography numbers onto finite element models. *Med Eng Phys.* 26(1):61–69. [https://doi.org/10.1016/s1350-4533\(03\)00138-3](https://doi.org/10.1016/s1350-4533(03)00138-3)

Taddei F, Schileo E, Helgason B, Cristofolini L, Viceconti M. 2007. The material mapping strategy influences the accuracy of CT-based finite element models of bones: an evaluation against experimental measurements. *Med Eng Phys.* 29(9):973–979. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.10.014>

Tadepalli SC, Erdemir A, Cavanagh PR. 2011. Comparison of Hexahedral and Tetrahedral Elements in Finite Element Analysis of the Foot and Footwear. *J Biomech.* 44(12):2337–2343. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.05.006>

Tang SY, Zeenath U, Vashishth D. 2007. Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone.* 40(4):1144–1151. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.12.056>

Tudor DI, Pastrama S, Hadar A. 2014. The use of computed tomography and ultrasonic imaging for assessment of defects in plates made of a polyestheric resin. *Engineering Transactions.* 62:17–31.

Van der Linden YM, Dijkstra PDS, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, Marijnen C a. M. 2004. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br.* 86(4):566–573.

Viceconti M, Pappalardo F, Rodriguez B, Horner M, Bischoff J, Musuamba Tshinanu F. 2021. In silico trials: Verification, validation and uncertainty quantification of predictive models used in the regulatory evaluation of biomedical products. *Methods.* 185:120–127. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.01.011>

Vivanco JF, Burgers TA, García-Rodríguez S, Crookshank M, Kunz M, MacIntyre NJ, Harrison MM, Bryant JT, Sellens RW, Ploeg H-L. 2014. Estimating the density of femoral head trabecular bone from hip fracture patients using computed tomography scan data. *Proc Inst Mech Eng H.* 228(6):616–626. <https://doi.org/10.1177/0954411914540285>

Wagner P. 2021. Etude prospective de la performance physique des membres inférieurs chez l'homme âgé et de ses liens avec les facteurs de risque, la détérioration de la microarchitecture osseuse, le risque de chute et de fracture [These de doctorat] [Internet]. [place unknown]: Lyon; [accessed 2023 Aug 1]. <https://www.theses.fr/2021LYSE1163>

Wagner P, Roux J-P, Chuzel Q, Szulc P, Bermond F, Duboeuf F, Chapurlat R, Follet H, Pialat J-B. 2022. Dual-energy CT hybridation and kernel processing effects on the estimation of bone mineral mass and density: a calcination study on ex vivo human femur. *Osteoporos Int.* 33(4):909–920. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06210-z>

Wang Z, Yang Y, Feng G, Guo H, Chen Z, Chen Y, Jin Q. 2022. Biomechanical comparison of the femoral neck system versus InterTan nail and three cannulated screws for unstable Pauwels type III femoral neck fracture. *BioMedical Engineering OnLine.* 21. <https://doi.org/10.1186/s12938-022-01006-6>

Yosibash Z, Myers K, Trabelsi N, Sternheim A. 2020. Autonomous FEs (AFE) - A stride toward personalized medicine. *Computers & Mathematics with Applications.* 80(11):2417–2432. <https://doi.org/10.1016/j.camwa.2020.03.012>

Yosibash Z, Plitman Mayo R, Dahan G, Trabelsi N, Amir G, Milgrom C. 2014. Predicting the stiffness and strength of human femurs with real metastatic tumors. *Bone.* 69:180–190. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.09.022>

Zannoni C, Mantovani R, Viceconti M. 1998. Material properties assignment to finite element models of bone structures: a new method. *Med Eng Phys.* 20(10):735–740. [https://doi.org/10.1016/s1350-4533\(98\)00081-2](https://doi.org/10.1016/s1350-4533(98)00081-2)

Zhao S, Arnold M, Ma S, Abel RL, Cobb JP, Hansen U, Boughton O. 2018. Standardizing compression testing for measuring the stiffness of human bone. *Bone & Joint Research.* 7(8):524–538. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.78.BJR-2018-0025.R1>

10 ANNEXE

10.1 RAIDEUR NUMERIQUE DES SUJETS DE LA BASE DE DONNEE MEKANOS

Table 10: Raideur obtenue lors des simulations pour chacun des modèles. La raideur du modèle de Lyon a été calculée en effectuant le ratio du déplacement de la tête fémoral par la force résultante à ce déplacement (modèle linéaire). La raideur du modèle de Leuven a été obtenue en récupérant le coefficient directeur de la régression linéaire des trois premiers points (origine comprise) de la courbe effort-déplacement.

	Lyon (N.mm ⁻³)	Leuven (N.mm ⁻³)
1-005	12332	10465
1-009	10420	8043
1-019	5319	3587
1-034	6375	7461
1-044	10030	7744
1-050	11603	11847

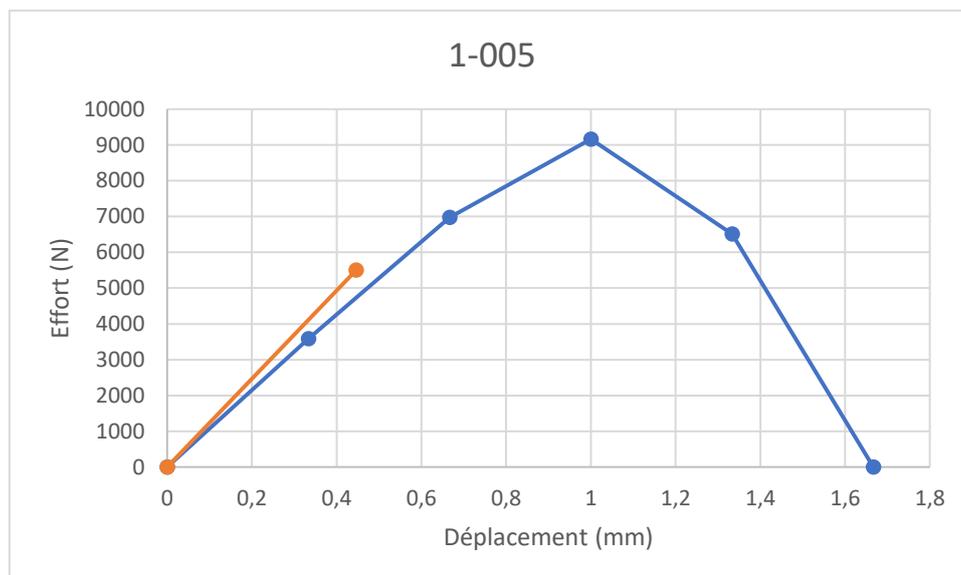


Figure 82: Courbe effort – déplacement du sujet 1-005. En bleu : les résultats obtenus avec le modèle de Leuven. En orange : les résultats obtenus avec le modèle de Lyon.

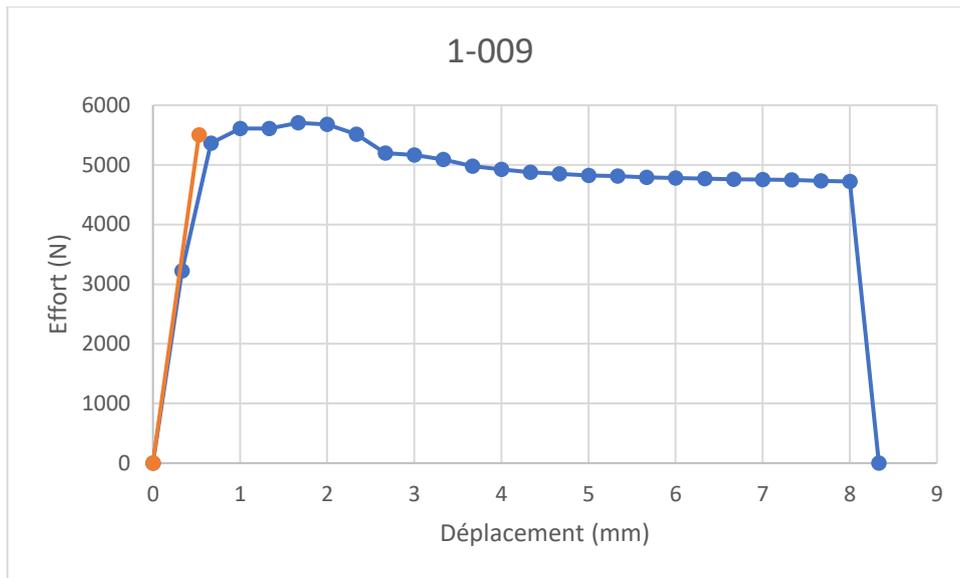


Figure 83: Courbe effort – déplacement du sujet 1-009. En bleu : les résultats obtenus avec le modèle de Leuven. En orange : les résultats obtenus avec le modèle de Lyon.

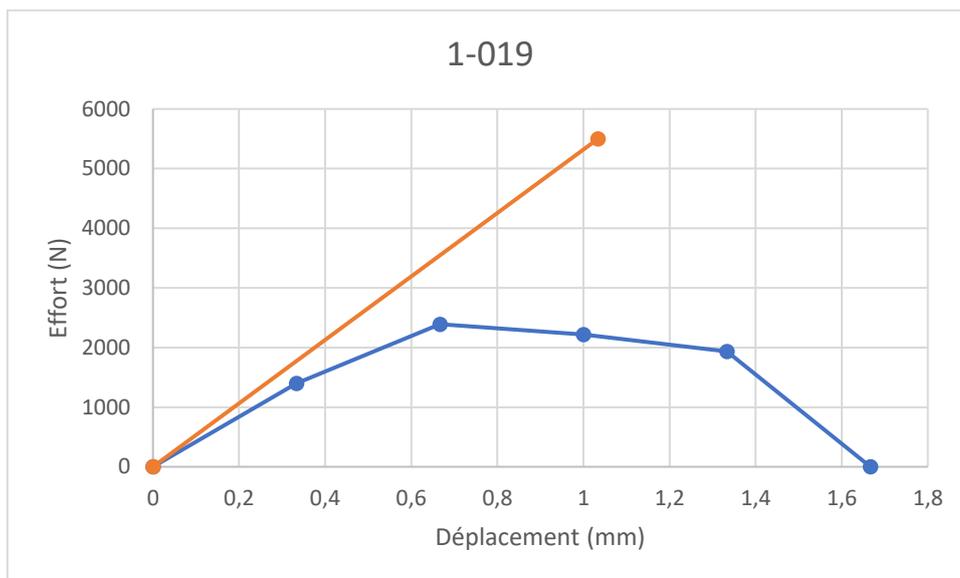


Figure 84: Courbe effort – déplacement du sujet 1-019. En bleu : les résultats obtenus avec le modèle de Leuven. En orange : les résultats obtenus avec le modèle de Lyon.

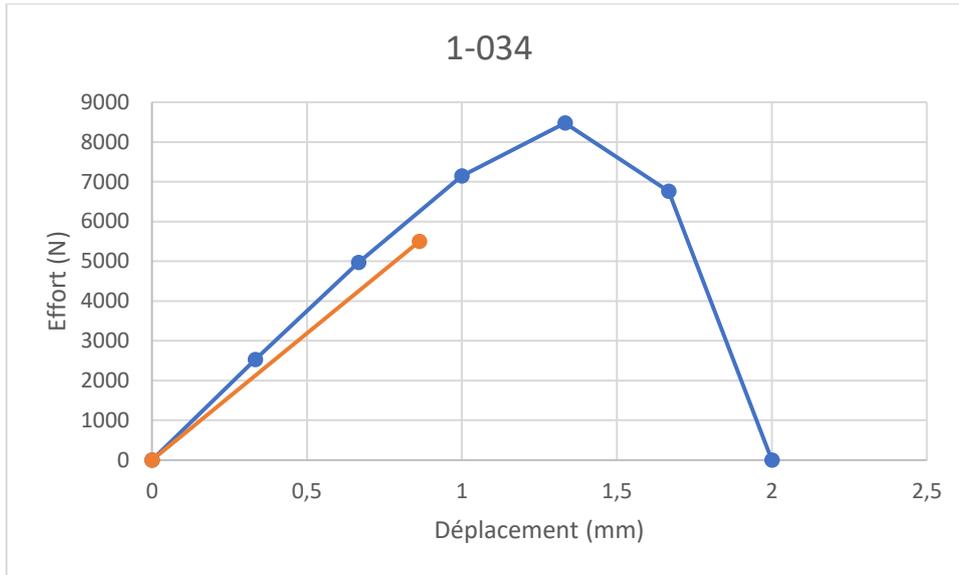


Figure 85: Courbe effort – déplacement du sujet 1-034. En bleu : les résultats obtenus avec le modèle de Leuven. En orange : les résultats obtenus avec le modèle de Lyon.

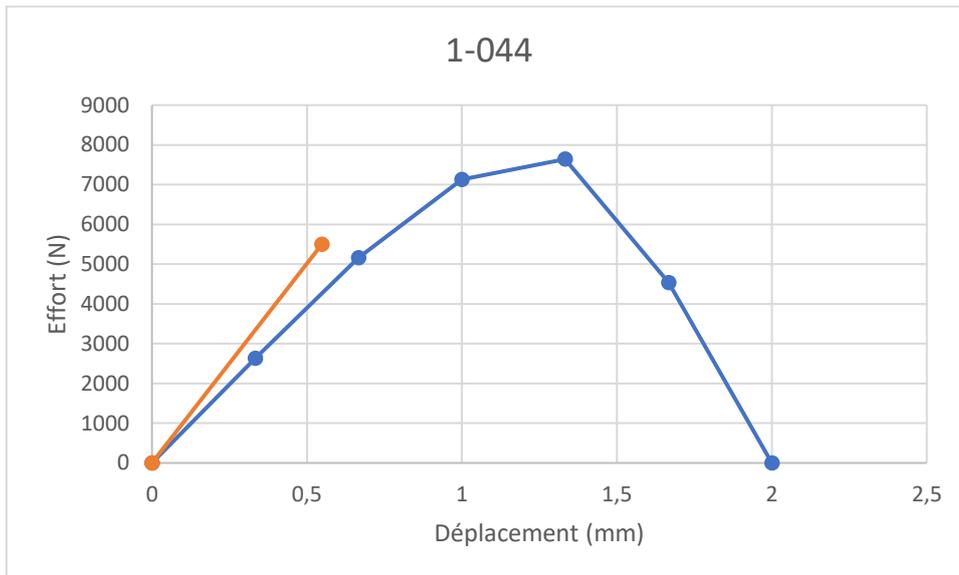


Figure 86: Courbe effort – déplacement du sujet 1-044. En bleu : les résultats obtenus avec le modèle de Leuven. En orange : les résultats obtenus avec le modèle de Lyon.

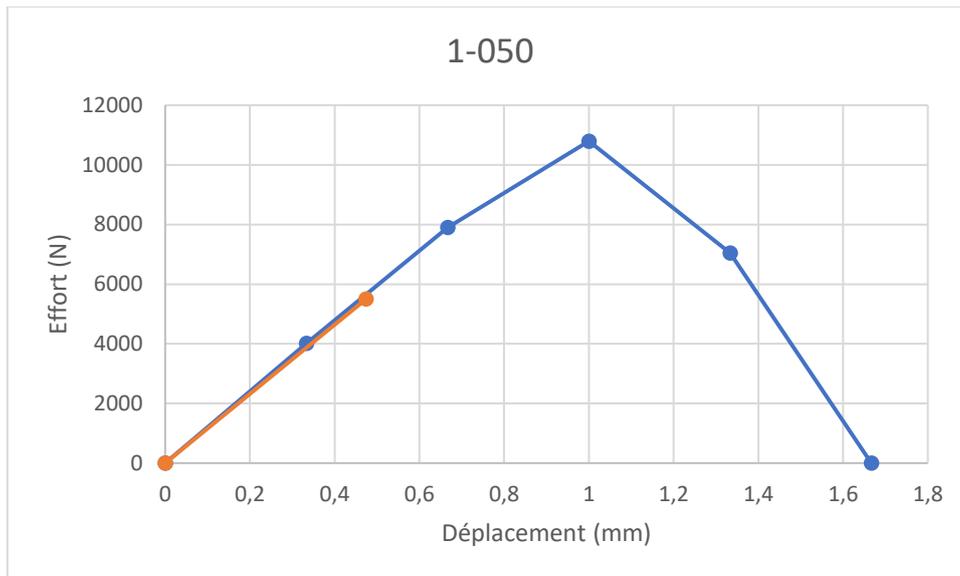


Figure 87: Courbe effort – déplacement du sujet 1-050. En bleu : les résultats obtenus avec le modèle de Leuven. En orange : les résultats obtenus avec le modèle de Lyon.