

	Compte-rendu de fin de projet	

Projet ANR-11-BS09-032 Malice Programme AAP blanc 2011

A	IDENTIFICATION.....	2
B	RÉSUMÉ CONSOLIDÉ PUBLIC.....	2
B.1	Instructions pour les résumés consolidés publics.....	2
B.2	Résumé consolidé public en français.....	3
B.3	Résumé consolidé public en anglais.....	3
C	MÉMOIRE SCIENTIFIQUE.....	3
C.1	Résumé du mémoire.....	4
C.2	Enjeux et problématique, état de l'art.....	4
C.3	Approche scientifique et technique.....	4
C.4	Résultats obtenus.....	4
C.5	Exploitation des résultats.....	4
C.6	Discussion.....	4
C.7	Conclusions.....	4
C.8	Références.....	4
D	LISTE DES LIVRABLES.....	4
E	IMPACT DU PROJET.....	5
E.1	Indicateurs d'impact.....	5
E.2	Liste des publications et communications.....	6
E.3	Liste des éléments de valorisation.....	6
E.4	Bilan et suivi des personnels recrutés en CDD (hors stagiaires)	
	7	

Ce document est à remplir par le coordinateur en collaboration avec les partenaires du projet. L'ensemble des partenaires doit avoir une copie de la version transmise à l'ANR.

Ce modèle doit être utilisé uniquement pour le compte-rendu de fin de projet.

A IDENTIFICATION

Acronyme du projet	MALICE
Titre du projet	Analyse multiéchelle de la croissance osseuse chez l'enfant : une approche conjointe par imagerie ultrasonore et modélisation biomécanique
Coordinateur du projet (société/organisme)	Philippe LASAYGUES (CNRS-LMA)
Période du projet (date de début – date de fin)	01-01-2012 31-12-2015
Site web du projet, le cas échéant	

Rédacteur de ce rapport	
Civilité, prénom, nom	Monsieur Philippe Lasaygues
Téléphone	04 84 52 42 83
Adresse électronique	lasaygues@lma.cnrs-mrs.fr
Date de rédaction	26 mars 2018

Si différent du rédacteur, indiquer un contact pour le projet	
Civilité, prénom, nom	
Téléphone	
Adresse électronique	

Liste des partenaires présents à la fin du projet (société/organisme et responsable scientifique)	
---	--

B RÉSUMÉ CONSOLIDÉ PUBLIC

B.1 ANALYSE MULTIÉCHELLE ET MULTIPHYSIQUE DE LA CROISSANCE OSSEUSE CHEZ L'ENFANT

Les limites cliniques de l'examen quantitatifs des os en croissance chez l'enfant

La description de la croissance des os d'enfants, est un sujet « ouvert » pour de nombreuses applications. Sur le plan clinique, il est important de progresser dans la connaissance du métabolisme osseux chez l'enfant. L'évaluation clinique de la Densité Minérale Osseuse (DMO) est associée chez l'enfant à des contraintes. Les protocoles sont plus difficiles à mettre en œuvre chez l'enfant (anesthésie, dosage des radiations, portabilité, accompagnement des parents), et l'échographie, pourtant très utilisée en pédiatrie, n'est pas une modalité adaptée pour la mesure de la DMO. La mesure de DMO pose des problèmes d'interprétation lorsque la taille des pièces osseuses varie, et doit être corrigée en fonction de l'âge. La DMO rend compte du contenu minéral osseux, mais n'informe pas sur la résistance mécanique du squelette. Des études montrent que les méthodes ultrasonores quantitatives permettent chez l'adulte d'atteindre des informations pertinentes de la structure osseuse. Par exemple, l'atténuation ultrasonore des ondes est un bon indicateur des risques d'ostéoporose. Mais qu'en est-il précisément chez l'enfant ?

Les enjeux d'une recherche multi-physique et multi-échelle

Aucune stratégie clinique de développement des ultrasons quantitatifs n'est aujourd'hui envisagée en pédiatrie. Sur le plan de la recherche, il manque des données de référence pour caractériser l'os en fonction de l'âge de jeunes patients. La bibliographie fait cruellement défaut, ne permettant pas d'établir des statistiques ou des valeurs moyennes de paramètres physiques. Pourtant, comme pour tous les matériaux biologiques, il est possible par des mesures multi-physiques mécaniques, acoustiques, et/ou biochimiques d'atteindre des propriétés « étalons » comme la vitesse ou l'atténuation des ultrasons, voire la matrice de rigidité élastique, la porosité, ou l'état de la minéralisation. Cette pénurie de données de référence s'explique par la faible quantité d'échantillons disponibles pour les essais en laboratoire et par la qualité même de ces échantillons pour la plupart « prélevés » et associés à une pathologie. Quant au modèle animal, il pourra être envisagé si des verrous sont levés sur l'élasticité, l'anisotropie, la porosité, la qualité, ... de ce matériau en croissance. Il manque des marqueurs multi-échelles pronostiques évidents.

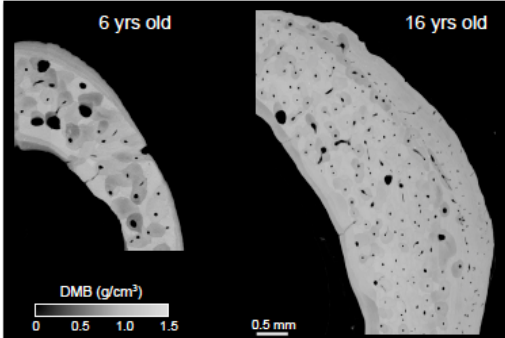
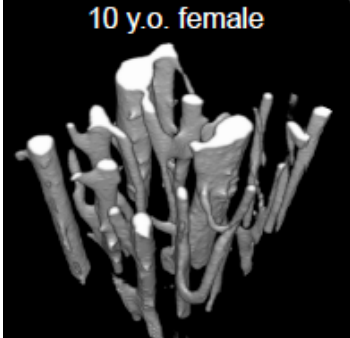
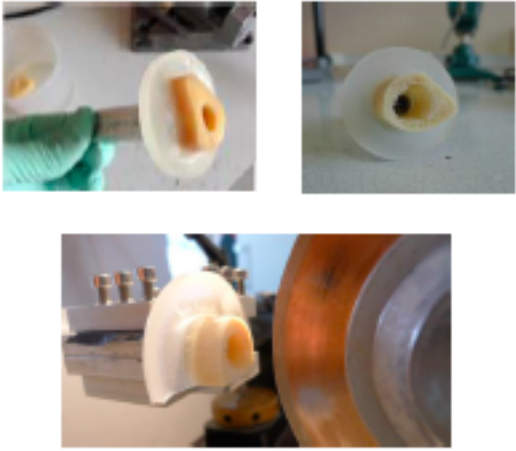
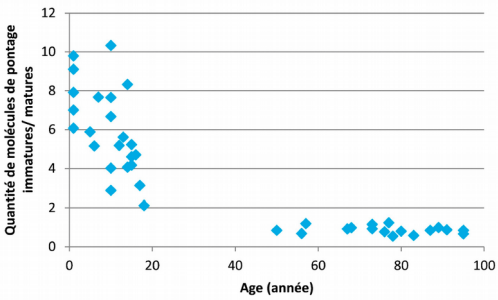
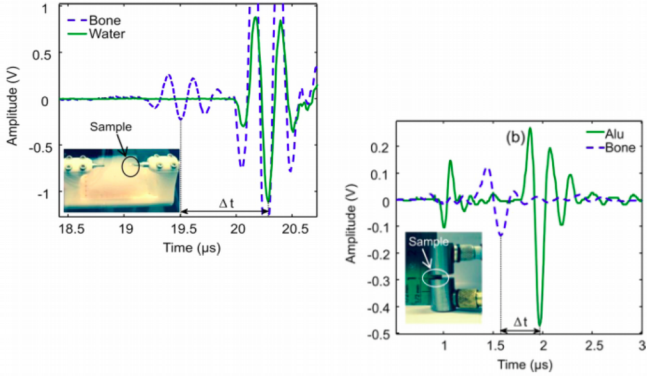
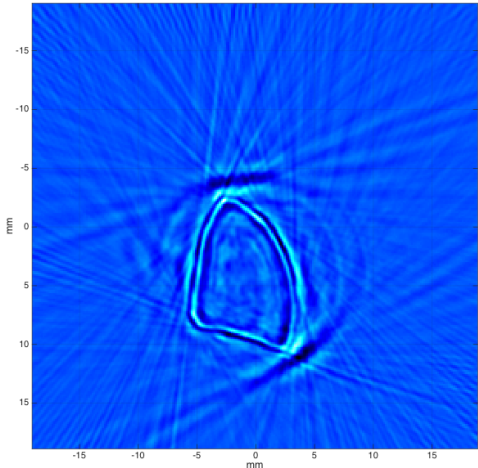
Résultats majeurs du projet

Dans le projet MALICE, nous avons progressé sur la connaissance des propriétés des os des enfants, en établissant une base de valeurs biomécaniques de référence. Nous avons mesuré, sur plusieurs échantillons, les paramètres acoustiques, élastiques, les taux de minéralisation et de carbonatation, les densités minérales, les porosités, les rigidités ; autant de propriétés permettant de mieux comprendre les mécanismes de croissance. Pour l'ingénieur, ces informations sont pertinentes. En effet, nous avons conçu et développé un imageur ultrasonore basé sur la tomographie ultrasonore numérique, en exploitant de nouveaux traitements des signaux, et des algorithmes itératifs, qu'une connaissance a priori du matériau a optimisée. L'image ultrasonore des tissus osseux devient paramétrique et directement corrélée aux propriétés du matériau.

Production scientifique et brevets depuis le début du projet

Ce travail nous a donné l'occasion de faire reconnaître par la communauté internationale un consortium français spécialisé dans les sciences des tissus osseux infantiles, tant d'un point de vue clinique que mécanique, acoustique et biochimique. Plusieurs articles ont été rédigés et expertisés pour des revues de rang A à comité de lecture (Ultrasonics, Bones, Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, Journal of X-Ray Science and Technology). Tous les chercheurs de projet ont participé à des congrès en France et à l'étranger, représentant les institutions partenaires (CNRS, INSERM, Ecoles et Universités, ANR) mais aussi le savoir-faire et les compétences de nos laboratoires aussi bien en modélisation théorique, numérique et expérimentale.

Illustration

	
<i>Microradiographie du tissu osseux d'un enfant et comparaison avec un os adulte / Assessment of DMB in children using digitized microradiography</i>	<i>Architecture d'un os long d'enfant / Pore network Architecture of children's bone</i>
	
<i>Protocole de découpe d'os longs d'enfant prélevés par chirurgie et conditionnement / Manufacturing and cutting of children's bone samples</i>	<i>Evaluation du ration os mature - os immature en fonction de l'âge et de la croissance / Mature and immature bone ratio against aging and growth</i>
	
<i>Mesure des temps de propagation des ondes ultrasonores / Time-of-flight measurement of ultrasonic waves</i>	<i>Tomographie ultrasonore numérique d'un os long d'enfant / Computed Ultrasonic Tomography of long children's bone</i>

Informations factuelles

Le projet MALICE est un projet de recherche exploratoire associant des équipes de recherche en biomécanique, en acoustique, en biochimie, en imagerie par rayon X, en qualité osseuse et biologie des os, et des équipes cliniques de Marseille et de Lyon. Dirigé par Philippe Lasaygues, Ingénieur au Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique UPR CNRS 7051, le consortium regroupe l'Unité INSERM 1033, et l'INSA de Lyon, le Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique, l'Institut des Sciences du Mouvement UMR CNRS-AMU 7287, et l'AP-HM de Marseille. Le projet a commencé en janvier 2012 et a duré 48 mois. Il a bénéficié d'une aide ANR de 0,6 M€ pour un coût global de l'ordre de 3 M€.

B.2 MULTISCALE ANALYSIS OF CHILDREN'S BONE GROWTH: BOTH ADVANCED ULTRASONIC CROSS-SECTIONAL IMAGING AND BIOMECHANICS MODEL.

The analysis and the characterization of the growth of children's bones are still an open question and crucial for various applications. Regarding clinical concerns, it is important to progress in the knowledge of the metabolism of the children's bone, and to give biological markers of this metabolism, or to analyze the effective molecules for the treatment of bone diseases in pediatrics such as osteopenia/osteoporosis. The evaluation of the bone mineral density (BMD) using the conventional X-ray modalities (Dual energy X-ray Absorptiometry or Peripheral Quantitative Computed x-ray Tomography) are not directly usable to the children's bone clinical exam without adapted protocols (anesthesia of the child, calculation of the radiation dosimetry, exams of children in protected areas), and the echography, which is frequently used in pediatrics, is not an adapted modality to measure BMD. The BMD measurement raises problems of interpretation at the child when the size of the bone varies, and/or must be corrected according to the statural age if the child is small-sized. The BMD measurement reporting exclusively the bone mineral contents, and no modality informs about the micro-architectural contents or about the mechanical resistance of the skeleton. Several studies show, particularly at the old woman, that the Quantitative Ultrasound Methods (by opposition to the purely qualitative echography) allow reaching more relevant information of the bone structure. For example, we know that the broadband ultrasonic attenuation fit well with the age. What about children? No clinical strategy of development and use of the ultrasounds is envisaged today or defined in pediatrics. Even from the point of view of the research, reference values according to the age for the young patients are missing. The lack of bibliographic references does not allow establishing statistics or mean values of physical parameters. Nevertheless, as for all biological materials, it is possible to determine properties such as the ultrasonic wave velocity or attenuation, even the elastic rigidity matrix using mechanical and acoustical measurements. But the problems are related to the small number of available samples for the laboratory tests and on the quality of these samples associated to pathology of the child. What about the case of the animal model? Today it cannot be reasonably used without gaining an insight into the elasticity, the anisotropy, the porosity, and the mineralization of this material in growth.

In the MALICE project, we have progressed in the knowledge of the quality and of the mechanisms of growth of the children's bones by establishing a first base of biomechanical reference values.

We measured on several samples, acoustic and elastic parameters, mineralization and carbonation rates, mineral densities, porosities, rigidities; many such properties to better understand the growth mechanisms. Thanks to the headways, we have designed and developed an ultrasonic imaging device based on computed ultrasonic tomography,

exploiting new signal processing, and iterative algorithms, based on a priori knowledge of the medium. The ultrasonic map of the bone tissues becomes parametric and directly correlated to the bone properties.

Scientific production

This work has given the opportunity to be recognized by the international community specialized in science of childhood bone tissue, from clinical, mechanical, acoustical and biochemical points-of-view. Several articles have been published in international journals such as Ultrasonics, Bones, Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, and Journal of X-Ray Science and Technology. All researchers and students participated to several national and international conferences, representing our institutions (CNRS, INSERM, Schools and Universities, and ANR) around the world, where the expertise and skills of our laboratories in theoretical, numerical and experimental modeling fields were recognized.

Information

This project required the pooling of several disciplines. It has associated research teams in ultrasonic wave propagation, acoustical and X-ray imaging, in numerical modeling and biomechanics, in biology and bone quality, and clinical teams. The head of the project was Philippe Lasaygues, Senior Research Engineer at the Laboratory of Mechanics and Acoustics LMA UPR CNRS 7051. The consortium included the INSERM 1033 Unit, the INSA Acoustics Group from Lyon, and the LMA and the Institute of Movement Sciences ISM UMR CNRS-Aix-Marseille University 7287, and AP-HM from Marseille. The project started in January 2012 and lasted 48 months. It received 0.6 million euros from ANR, for a total cost of around 3 million euros.

C MÉMOIRE SCIENTIFIQUE

Mémoire scientifique confidentiel : oui (résultats non publiés ou en cours de publication)

C.1 RÉSUMÉ DU MÉMOIRE

La description de la croissance des os d'enfants, est un sujet « ouvert » pour de nombreuses applications. Sur le plan clinique, il est important de progresser dans la connaissance du métabolisme osseux chez l'enfant. L'évaluation clinique de la Densité Minérale Osseuse (DMO) est associée chez l'enfant à des contraintes. Les protocoles sont plus difficiles à mettre en œuvre chez l'enfant (anesthésie, dosage des radiations, portabilité, accompagnement des parents), et l'échographie, pourtant très utilisée en pédiatrie, n'est pas une modalité adaptée pour la mesure de la DMO. La mesure de DMO pose des problèmes d'interprétation lorsque la taille des pièces osseuses varie, et doit être corrigée en fonction de l'âge. La DMO rend compte du contenu minéral osseux, mais n'informe pas sur la résistance mécanique du squelette. Des études montrent que les méthodes ultrasonores quantitatives permettent chez l'adulte d'atteindre des informations pertinentes de la structure osseuse. Par exemple, l'atténuation ultrasonore des ondes est un bon indicateur des risques d'ostéoporose. Mais qu'en est-il précisément chez l'enfant ?

Aucune stratégie clinique de développement des ultrasons quantitatifs n'est aujourd'hui envisagée en pédiatrie. Sur le plan de la recherche, il manque des données de référence pour caractériser l'os en fonction de l'âge de jeunes patients. La bibliographie fait cruellement défaut, ne permettant pas d'établir des statistiques ou des valeurs moyennes de paramètres physiques. Pourtant, comme pour tous les matériaux biologiques, il est possible par des mesures multi-physiques mécaniques, acoustiques, et/ou biochimiques d'atteindre des propriétés « étalons » comme la vitesse ou l'atténuation des ultrasons, voire la matrice de rigidité élastique, la porosité, ou l'état de la minéralisation. Cette pénurie de données de référence s'explique par la faible quantité d'échantillons disponibles pour les essais en laboratoire et par la qualité même de ces échantillons pour la plupart « prélevés » et associés à une pathologie. Quant au modèle animal, il pourra être envisagé si des verrous sont levés sur l'élasticité, l'anisotropie, la porosité, la qualité, ... de ce matériau en croissance. Il manque des marqueurs multi-échelles pronostiques évidents.

Dans le projet MALICE, nous avons progressé sur la connaissance des propriétés des os des enfants, en établissant une base de valeurs biomécaniques de référence. Nous avons mesuré, sur plusieurs échantillons, les paramètres acoustiques, élastiques, les taux de minéralisation et de carbonatation, les densités minérales, les porosités, les rigidités ; autant de propriétés permettant de mieux comprendre les mécanismes de croissance. Pour l'ingénieur, ces informations sont pertinentes. En effet, nous avons conçu et développé un imageur ultrasonore basé sur la tomographie ultrasonore numérique, en exploitant de nouveaux traitements des signaux, et des algorithmes itératifs, qu'une connaissance a priori du matériau a optimisée. L'image ultrasonore des tissus osseux devient paramétrique et directement corrélée aux propriétés du matériau.

C.2 ENJEUX ET PROBLÉMATIQUE, ÉTAT DE L'ART

Si le comportement biomécanique de l'os adulte est souvent étudié et relativement bien connu, il l'est beaucoup moins pour l'os en croissance chez l'enfant.

Dans l'analyse des comportements biomécaniques de l'os en croissance, les approximations font souvent référence aux propriétés de l'os adulte, sans prendre en compte l'organisation architecturale de la croissance osseuse. Tout au long de la vie, il y a des modifications dans les propriétés élastiques du matériau ⁴. Le vieillissement affecte fortement les propriétés élastiques de l'os cortical humain. Beaucoup d'études montrent des différences entre la rigidité de l'os adulte sain et ostéoporotique. Mais, alors que l'évolution biomécanique de l'os, de l'âge adulte à la vieillesse, est bien connue, les changements subis dans l'enfance sont encore rarement analysés, et quantifiés.

Par exemple, l'os de l'enfant est souvent considéré comme isotrope transverse. Sur ce point particulier, la littérature fait défaut, ou bien les études rapportées sont sujettes à controverse en regard de l'origine et/ou de la qualité des échantillons, quand ce n'est pas l'âge lui-même qui ne correspond pas. Lors d'un précédent projet (ANR BioGMID, 2008-2011), et dans le cadre de la thèse de Jean-Philippe Berteau notre groupe a pu confirmer que cette hypothèse était vraisemblable en établissant des protocoles précis de mesures biomécaniques, acoustiques et biologiques bien adaptés au cas particulier de petits échantillons d'os d'enfant mais ici aussi la principale limite était le faible nombre de prélèvements disponibles ; les

~~essais étaient surtout menés sur des modèles animaux. Dans l'analyse des comportements biomécaniques de l'os en croissance, les approximations font souvent référence aux propriétés de l'os adulte, sans prendre en compte l'organisation architecturale de la croissance osseuse. Tout au long de la vie, il y a des modifications dans les propriétés élastiques du matériau. Le vieillissement affecte fortement les propriétés élastiques de l'os cortical humain. Beaucoup d'études montrent des différences entre la rigidité de l'os adulte sain et ostéoporotique. Mais, alors que l'évolution biomécanique de l'os, de l'âge adulte à la vieillesse, est bien connue, les changements subis dans l'enfance sont encore rarement analysés et quantifiés.~~

Chez l'enfant, le processus de croissance osseuse est complexe, d'un état cartilagineux à une ossification complète. Comme pour l'adulte, un des paramètres cliniques retenus pour l'étude des os d'enfant est la Densité Minérale Osseuse (DMO), mais rarement les paramètres biomécaniques tels que la rigidité, la porosité, la minéralisation ou les modules élastiques ne sont pris en considération. Lorsque des études existent, elles sont discutées car elles portent sur des échantillons particuliers, prélevés sur cadavres ⁵, ou dans des zones cancéreuses (ou contiennent des cellules cancéreuses) ⁶, ou prélevés sur des patients atteints d'ostéogenèse imparfaite ¹.

Par exemple, l'os de l'enfant est souvent considéré comme isotrope transverse ¹. Sur ce point particulier, la littérature fait défaut, ou bien les études rapportées sont sujettes à controverse en regard de l'origine et/ou de la qualité des échantillons, quand ce n'est pas l'âge lui-même qui ne correspond pas. Lors d'un précédent projet (ANR BioGMID, 2008-2011), et dans le cadre de la thèse de Jean-Philippe Berteau ^{2,3}, notre groupe a pu confirmer que cette hypothèse était vraisemblable en établissant des protocoles précis de mesures biomécaniques, acoustiques et biologiques bien adaptés au cas particulier de petits échantillons d'os d'enfant mais ici aussi la principale limite était le faible nombre de prélèvements disponibles.

[peu être éliminé si nécessaire] Currey et Butler ⁵, montrent, en comparant des sujets âgés de 2 à 48 ans, que le module d'Young et la contrainte à la rupture sont plus faibles pour les enfants d'environ 30% par rapport à l'adulte. Cette étude, considérée comme majeure par les spécialistes, n'introduit aucun critères discriminants sur les sites de prélèvement. Plus spécifique à l'orthopédie pédiatrique, l'étude de Baleani et al. ⁶ considère les échantillons dans une zone péri-tumoral sur une large population d'enfant de 4 et 15 ans. Fan et al. ¹ ont mesuré des propriétés mécaniques (module d'Young et dureté) de tissus osseux par nano-indentation, mais soulignent le manque crucial d'études de référence sur des sujets sains. Chez le fœtus, Jans et al. ⁷ ont montré que le module d'Young de l'os pariétal varie de 1,7 à 3,3 GPa et admet une valeur limite de contrainte à la rupture qui varie de 115 à 235 MPa. L'étude de Chotel et al. ⁸ est, à notre connaissance, la seule qui propose une caractérisation *in vivo* du tissu osseux pédiatrique. Ils utilisent une approche non invasive avec un orthomètre qui mesure la rigidité d'un segment d'os, afin d'établir des corrélations entre la taille, le poids de l'enfant et la rigidité de l'os.

Toutes ces études, aussi pertinentes soient-elles, ne permettent pas aujourd'hui d'orienter les choix thérapeutiques en orthopédie, ou en réadaptation fonctionnelle. Il est encore trop tôt pour établir des lois de comportement biomécanique et développer des modèles statistiques et analytiques de croissance osseuse.

D'un point de vue clinique, les modalités diagnostiques des pathologies osseuses sont aujourd'hui, notamment pour l'imagerie par rayons X, particulièrement abouties pour l'étude

des structures osseuses chez l'adulte. Chez l'enfant ou le nourrisson, l'utilisation de ces méthodes peut s'avérer impossible (problème de rayonnement pour les rayons X), ou difficile (problème de sédation pour l'IRM) ou limitée (pour l'échographie "conventionnelle"). On peut rappeler que la modalité d'imagerie appropriée à la mesure de la DMO est l'absorptiométrie biphotonique par rayon X, et que, si cette mesure de référence rend bien compte du contenu minéral osseux, elle ne renseigne pas sur la résistance mécanique du squelette, et chez l'enfant, elle doit être systématiquement corrigée en fonction de l'âge statural.

Le point commun entre la ~~paramétrisation~~^{paramétrisation} biomécanique de l'os en croissance et l'imagerie diagnostique pourrait être, l'acoustique et les phénomènes de propagation d'ondes associés. En effet, il existe un lien mathématique entre les propriétés élastiques des matériaux, et les propriétés de propagation d'onde ultrasonore dans ces mêmes matériaux. Les vitesses des ondes de compression et de cisaillement sont corrélées aux paramètres élastiques (au module d'Young et au ~~C~~^Coefficient de Poisson par exemple ~~dans le cas d'un matériau isotrope~~). D'un autre côté, l'échographie qui utilise ces mêmes ondes ultrasonores, est très utilisée pour le confort qu'elle offre aux patients (indolore, non ionisant) et aux praticiens (temps réel, très bonne résolution, examen au lit du patient). Chez l'enfant, elle est même la modalité de primo-intention, mais dans le cas de l'analyse des structures osseuses, elle est limitée par l'appareillage qui est prioritairement dédié à l'examen des tissus mous. D'autres approches, toujours basées sur les ultrasons, existent aujourd'hui pour l'examen de l'os adulte. Par exemple, la mesure de l'atténuation des ondes ultrasonore (*Broadband Ultrasonic Attenuation* - BUA) ou encore des vitesses de propagation dans les directions transverse (*Transverse Transmission* - TT) ou axiale (*Axial Transmission* - AT) des os sont des indicateurs d'un risque de fracture potentiel ⁹. Certaines peuvent être adaptées en pédiatrie, mais malgré tout, aujourd'hui de nombreux pédiatres, chirurgiens, et radiologues s'accordent pour exprimer le peu de méthodes prédictives permettant d'apprécier l'état du squelette au cours de la croissance d'un enfant. Et il apparaît fondamental que des diagnostics prédictifs soient opérationnels et quantitatifs permettant une application rapide d'un traitement idoine.

Le premier objectif du projet MALICE est de caractériser par une approche multiéchelle des échantillons d'os en croissance. Pour cela nous avons envisagé d'utiliser des techniques d'imagerie par rayons X et par ultrasons, des mesures biomécaniques, biochimiques et acoustiques, l'histologie et enfin des outils numériques de simulation et de modélisation pour comprendre certains phénomènes mis en jeu tant dans les processus de modelage osseux, que pour établir des lois de comportement réalistes. Toutes ces approches théoriques, numériques et expérimentales ont été mises en œuvre avec des échantillons d'os, soit artificiels à base de résine, soit des os d'animaux, soit des échantillons réels prélevés par chirurgie sur des enfants âgés de ~~5 à 12~~^{1 à 18 ans} ans, avec des critères discriminants forts.

Le second objectif du projet est d'améliorer le démonstrateur d'imagerie ultrasonore par tomographie circonférentielle des os longs d'enfant (os simple, type fémur, os en paire, tibia-péroné) dans le but d'obtenir des images paramétriques des parties corticales et médullaires. Dans ce projet MALICE, cette amélioration concerne les algorithmes de prétraitement des signaux enregistrés (nous avons choisi des outils basés sur la décomposition temps-échelle) et de reconstruction d'images (nous avons choisi les méthodes analytiques itératives).

C.3 APPROCHE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

Le projet MALICE a été développé suivant 5 tâches :

Tâche 1 : Echantillons d'os réels et artificiels en résine (LMA)

Tâche 2 : Imagerie par rayons X et micro-tomographie (INSA)

Tâche 3 : Modélisation numérique et simulation de la propagation d'onde ultrasonore (ISM)

Tâche 4 : Evaluation de la qualité osseuse (INSERM)

Tâche 5 : Imagerie paramétrique ultrasonore (LMA)

C.4 RÉSULTATS OBTENUS

La présentation des résultats est faite par tâches.

Tâche 1 : Echantillons d'os réels et artificiels en résine (LMA)

Tâche 2 : Imagerie par rayons X et micro-tomographie (INSA)

Tâche 3 : Modélisation numérique et simulation de la propagation d'onde ultrasonore (ISM)

Tâche 4 : Evaluation de la qualité osseuse (INSERM)

Tâche 5 : Imagerie paramétrique ultrasonore (LMA)

C.5 EXPLOITATION DES RÉSULTATS

C.6 DISCUSSION

Discussion sur le degré de réalisation des objectifs initiaux, les verrous restant à franchir, les ruptures, les élargissements possibles, les perspectives ouvertes par le projet, l'impact scientifique, industriel ou sociétal des résultats.

C.7 CONCLUSIONS

C.8 RÉFÉRENCES

1. Fan, Z., Smith, P. A., Eckstein, E. C. & Harris, G. F. Mechanical properties of OI type III bone tissue measured by nanoindentation. *J. Biomed. Mater. Res. A* **79**, 71–77 (2006).
2. Berteau, J.-P. *et al.* In vitro ultrasonic and mechanic characterization of the modulus of elasticity of children cortical bone. *Ultrasonics* **54**, 1270–1276 (2014).
3. Berteau, J.-P. *et al.* Characterisation of the difference in fracture mechanics between children and adult cortical bone. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* **15 Suppl 1**, 281–282 (2012).

4. Zioupos, P. & Currey, J. D. Changes in the stiffness, strength, and toughness of human cortical bone with age. *Bone* **22**, 57–66 (1998).
5. Currey, J. D. & Butler, G. The mechanical properties of bone tissue in children. *J. Bone Joint Surg. Am.* **57**, 810–814 (1975).
6. Baleani, M., Pani, C., Taddei, F., Viceconti, M. & Manfrini, M. COMPRESSIVE BEHAVIOUR OF CORTICAL BONE IN YOUNG HUMANS. *J. Biomech.* **41**, S16 (2008).
7. Jans, G. *et al.* P020 Bending properties of cranial bone segments of new-born children. *J. Biomech.* **31**, 65 (1998).
8. Chotel, F. *et al.* Bone stiffness in children: part I. In vivo assessment of the stiffness of femur and tibia in children. *J. Pediatr. Orthop.* **28**, 534–537 (2008).
9. Laugier, P. & Häiat, G. *Bone quantitative ultrasound*. (Springer Science, 2011). at <<http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=645764>>

D LISTE DES LIVRABLES

Quand le projet en comporte, reproduire ici le tableau des livrables fourni au début du projet. Mentionner l'ensemble des livrables, y compris les éventuels livrables abandonnés, et ceux non prévus dans la liste initiale.

Date de livraison	N°	Titre	Nature (rapport, logiciel, prototype, données, ...)	Partenaires (souligner le responsable)	Commentaires
	1				

E IMPACT DU PROJET

Ce rapport rassemble des éléments nécessaires au bilan du projet et plus globalement permettant d'apprécier l'impact du programme à différents niveaux.

E.1 INDICATEURS D'IMPACT

Nombre de publications et de communications (à détailler en E.2)

Comptabiliser séparément les actions monoparttenaires, impliquant un seul partenaire, et les actions multiparttenaires résultant d'un travail en commun.

Attention : éviter une inflation artificielle des publications, mentionner uniquement celles qui résultent directement du projet (postérieures à son démarrage, et qui citent le soutien de l'ANR et la référence du projet).

		Publications multiparttenaires	Publications monoparttenaires
International	Revue à comité de lecture		
	Ouvrages ou chapitres d'ouvrage		
	Communications (conférence)		
France	Revue à comité de lecture		
	Ouvrages ou chapitres d'ouvrage		
	Communications (conférence)		
Actions de diffusion	Articles vulgarisation		
	Conférences vulgarisation		
	Autres		

Autres valorisations scientifiques (à détailler en E.3)

Ce tableau dénombre et liste les brevets nationaux et internationaux, licences, et autres éléments de propriété intellectuelle consécutifs au projet, du savoir faire, des retombées diverses en précisant les partenariats éventuels. Voir en particulier celles annoncées dans l'annexe technique).

	Nombre, années et commentaires (valorisations avérées ou probables)
Brevets internationaux obtenus	
Brevet internationaux en cours d'obtention	
Brevets nationaux obtenus	
Brevet nationaux en cours d'obtention	
Licences d'exploitation (obtention / cession)	
Créations d'entreprises ou essaimage	
Nouveaux projets collaboratifs	
Colloques scientifiques	
Autres (préciser)	

E.2 LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Répertorier les publications résultant des travaux effectués dans le cadre du projet. On suivra les catégories du premier tableau de la section Error: Reference source not found en suivant les normes éditoriales habituelles. En ce qui concerne les conférences, on spécifiera les conférences invitées.

E.3 LISTE DES ÉLÉMENTS DE VALORISATION

La liste des éléments de valorisation inventorie les retombées (autres que les publications) décomptées dans le deuxième tableau de la section Error: Reference source not found. On détaillera notamment :

- *brevets nationaux et internationaux, licences, et autres éléments de propriété intellectuelle consécutifs au projet.*
- *logiciels et tout autre prototype*
- *actions de normalisation*
- *lancement de produit ou service, nouveau projet, contrat,...*
- *le développement d'un nouveau partenariat,*
- *la création d'une plate-forme à la disposition d'une communauté*
- *création d'entreprise, essaimage, levées de fonds*
- *autres (ouverture internationale,...)*

Elle en précise les partenariats éventuels. Dans le cas où des livrables ont été spécifiés dans l'annexe technique, on présentera ici un bilan de leur fourniture.

E.4 BILAN ET SUIVI DES PERSONNELS RECRUTÉS EN CDD (HORS STAGIAIRES)

Ce tableau dresse le bilan du projet en termes de recrutement de personnels non permanents sur CDD ou assimilé. Renseigner une ligne par personne embauchée sur le projet quand l'embauche a été financée partiellement ou en totalité par l'aide de l'ANR et quand la contribution au projet a été d'une durée au moins égale à 3 mois, tous contrats confondus, l'aide de l'ANR pouvant ne représenter qu'une partie de la rémunération de la personne sur la durée de sa participation au projet.

Les stagiaires bénéficiant d'une convention de stage avec un établissement d'enseignement ne doivent pas être mentionnés.

Les données recueillies pourront faire l'objet d'une demande de mise à jour par l'ANR jusqu'à 5 ans après la fin du projet.

Identification				Avant le recrutement sur le projet			Recrutement sur le projet				Après le projet				
Nom et prénom	Sexe H/F	Adresse email (1)	Date des dernières nouvelles	Dernier diplôme obtenu au moment du recrutement	Lieu d'études (France, UE, hors UE)	Expérience prof. Antérieure, y compris post-docs (ans)	Partenaire ayant embauché la personne	Poste dans le projet (2)	Durée missions (mois) (3)	Date de fin de mission sur le projet	Devenir professionnel (4)	Type d'employeur (5)	Type d'emploi (6)	Lien au projet ANR (7)	Valorisation expérience (8)

Aide pour le remplissage

(1) **Adresse email** : indiquer une adresse email la plus pérenne possible

(2) **Poste dans le projet** : post-doc, doctorant, ingénieur ou niveau ingénieur, technicien, vacataire, autre (préciser)

(3) **Durée missions** : indiquer en mois la durée totale des missions (y compris celles non financées par l'ANR) effectuées sur le projet

(4) **Devenir professionnel** : CDI, CDD, chef d'entreprise, encore sur le projet, post-doc France, post-doc étranger, étudiant, recherche d'emploi, sans nouvelles

(5) **Type d'employeur** : enseignement et recherche publique, EPIC de recherche, grande entreprise, PME/TPE, création d'entreprise, autre public, autre privé, libéral, autre (préciser)

(6) **Type d'emploi** : ingénieur, chercheur, enseignant-chercheur, cadre, technicien, autre (préciser)

(7) **Lien au projet ANR** : préciser si l'employeur est ou non un partenaire du projet

(8) **Valorisation expérience** : préciser si le poste occupé valorise l'expérience acquise pendant le projet.

Les informations personnelles recueillies feront l'objet d'un traitement de données informatisées pour les seuls besoins de l'étude anonymisée sur le devenir professionnel des personnes recrutées sur les projets ANR. Elles ne feront l'objet d'aucune cession et seront conservées par l'ANR pendant une durée maximale de 5 ans après la fin du projet concerné. Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, les personnes concernées disposent d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données personnelles les concernant. Les personnes concernées seront informées directement de ce droit lorsque leurs coordonnées sont renseignées. Elles peuvent exercer ce droit en s'adressant l'ANR (<http://www.agence-nationale-recherche.fr/Contact>).