

ANALYSE HISTOMORPHOMÉTRIQUE D'UN SPÉCIMEN OSSEUX NON DÉCALCIFIÉ (MALADIES NON COMPLEXES OU MALADIES COMPLEXES TYPE OM, ODR ET HPTH)

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Société, établissement ou organisme demandeur :

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôpital Saint-Luc

1.2 Date de demande d'examen : 16 juillet 2012

1.3 Date de l'avis : 2 avril 2013

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie : histomorphométrie osseuse.

2.2 Description brève de la technologie :

- L'histomorphométrie osseuse est une technique d'histopathologie effectuée sur un spécimen osseux non décalcifié qui fournit de l'information qualitative et quantitative sur la structure osseuse (corticale et trabéculaire) et le remodelage osseux.
- L'histomorphométrie d'un spécimen osseux obtenu par biopsie est considérée comme une procédure fiable et bien établie pour l'étude de la pathogenèse des maladies métaboliques osseuses ainsi que pour l'évaluation des mécanismes d'action de différents médicaments sur le tissu osseux [Kulak et Dempster, 2010; Hernandez et al., 2008; Lerma, 2007].
- L'histomorphométrie est un test diagnostique et thérapeutique.

2.3 Société ou développeur :

- Analyse développée « In-house » dans le Laboratoire des maladies osseuses métaboliques du Centre de recherche du CHUM dirigé par le Dr Louis-Georges Ste-Marie,

endocrinologue. Le laboratoire, fondé en 1984, est le seul laboratoire canadien effectuant l'histomorphométrie de spécimens osseux obtenus par biopsie.

2.4 Licence(s) : s.o.

2.5 Brevet, le cas échéant : s.o.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA) : l'histomorphométrie osseuse ne requière pas l'utilisation de trousse homologuées par Santé Canada.

2.7 Valeur pondérée :

- 1 359 \$ (maladies peu complexes)
- 1 666 \$ (maladies complexes)

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés :

Diverses catégories de patients dont l'étiologie de la maladie osseuse demande à être précisée : jeunes patients avec fragilité osseuse inexpliquée; maladie fracturaire malgré une thérapie osseuse appropriée; ostéodystrophie rénale, maladie osseuse rare (information tirée du formulaire soumis par le demandeur).

3.2 Indications cliniques :

L'histomorphométrie d'un spécimen osseux obtenu par biopsie est généralement utilisée pour :

- confirmer ou exclure un diagnostic d'ostéomalacie [Kulak et Dempster, 2010; Compston, 2005; Eriksen et al., 1994];
- caractériser les différentes formes d'ostéodystrophie rénale [Kulak et Dempster, 2010; Hernandez et al., 2008; Compston, 2005; Eriksen et al., 1994];
- diagnostiquer certaines maladies métaboliques osseuses rares [Compston, 2005; Eriksen et al., 1994];
- évaluer la réponse du sujet au traitement de certaines maladies osseuses (p. ex., ostéomalacie) [Eriksen et al., 1994];
- diagnostiquer l'ostéopénie chez les personnes âgées de moins de 50 ans ou chez celles ayant un métabolisme du calcium anormal [Eriksen et al., 1994];
- élucider les cas de fragilité osseuse inexpliquée [Kulak et Dempster, 2010]. Dans ces cas, la biopsie devrait être utilisée lorsque les méthodes non invasives ne peuvent confirmer le diagnostic [Rauch, 2009].

L'histomorphométrie d'un spécimen osseux obtenu par biopsie n'est pas recommandée pour le diagnostic de l'ostéoporose en raison notamment de :

- l'hétérogénéité au niveau de la perte osseuse causée par l'ostéoporose [Kulak et Dempster, 2010; Compston, 2005];
- la faible corrélation entre la masse osseuse présente dans la biopsie de la crête iliaque et celle des autres os (p. ex., tête fémorale) [Compston, 2005];

- la possibilité d'utiliser des techniques moins invasives (densitométrie osseuse).

3.2 Description des maladies visée(s) : voir tableau 1.

3.3 Nombre de patients visés : voir tableau 1.

Le requérant indique dans le formulaire que le volume provincial attendu pour les trois prochaines années est d'environ 60 analyses de biopsie par année (environ un par semaine).

3.4 Spécialités médicales concernées :

Néphrologie, endocrinologie, pathologie, orthopédie, médecine de famille.

3.5 Modalités d'administration du test :

L'analyse histomorphométrique nécessite l'utilisation d'un échantillon osseux non décalcifié, ce qui implique le recours à la biopsie du tissu osseux. Lorsque le processus de remodelage est analysé, le patient reçoit, environ trois semaines avant la biopsie, deux doses séparées de tétracycline (ou d'un dérivé de la tétracycline) à 10 ou à 14 jours d'intervalle. La biopsie est réalisée généralement de deux à cinq jours suivant la seconde administration de tétracycline.

La biopsie est pratiquée au niveau de la crête iliaque. La crête iliaque antérieure est l'endroit privilégié pour procéder à la biopsie puisqu'elle permet d'obtenir un prélèvement qui contient du tissu osseux cortical et trabéculaire [Dempster, 2008; Compston, 2005; Rao, 1983]. Le tissu osseux de ce site présente une structure et une activité cellulaire comparables à celles observées dans d'autres endroits du squelette (p. ex., hanche, vertèbre) [Dempster, 2008]. La procédure est réalisée en moins d'une heure et le patient peut retourner chez lui la journée même [Hernandez *et al.*, 2008]. La morbidité associée à ce type de biopsie est faible et les principaux effets indésirables associés sont :

- Inconfort après la procédure pendant 24 à 48 heures [Rao, 1983].
- Hématomes (survenant principalement chez les personnes obèses, chez les personnes ayant des prédispositions pour des maladies hémorragiques ou chez les hémodialisés) [Compston, 2005; Rao, 1983; Revell, 1983].
- Infection, ostéomyélite, fracture de la crête iliaque, paralysie transitoire du nerf fémoral [Compston, 2005; Revell, 1983].
- L'incidence des complications associées à la biopsie osseuse transiliaque est inférieure à 1 % [Compston, 2005; Revell, 1983]. À ce titre, une étude internationale multicentrique impliquant 9 131 biopsies transiliaques a indiqué des complications chez 64 patients (0,7 %) [Dempster, 2008; Hernandez *et al.*, 2008; Rao, 1983].

L'échantillon est fixé (formaline, éthanol 70 % ou méthanol) et le tissu osseux non décalcifié est par la suite enrobé dans une résine de plastique.

Des coupes minces (5 µm) sont effectuées à l'aide d'un microtome robotisé muni d'un couteau en carbonate de tungstène.

Les coupes sont ensuite colorées selon les besoins. À ce titre, plusieurs colorations sont disponibles afin de :

- visualiser les cellules qui composent le tissu osseux;

- différencier l'os minéralisé du tissu ostéoïde (matrice osseuse non minéralisée).

Le cas échéant, des coupes non colorées sont également préparées pour observer, à l'aide d'un microscope à fluorescence, le marquage à la tétracycline [Dempster, 2008].

Les coupes histologiques sont ensuite analysées à l'aide d'un système comprenant une table à dessin, une caméra haute résolution installée sur un microscope (optique, polarisée ou à fluorescence) et un ordinateur équipé d'un logiciel spécialement conçu à cette fin (logiciel OsteoMetrics) [Kulak et Dempster, 2010; Compston, 2005].

Les variables histomorphométriques sont calculées à partir des mesures faites au microscope tel que la superficie, le périmètre et l'épaisseur de la structure osseuse. La nomenclature utilisée en histomorphométrie a été standardisée par l'American Society of Bone and Mineral Research [Parfitt *et al.*, 1987].

L'analyse histomorphométrique permet d'apprécier plusieurs paramètres qui sont généralement subdivisés en deux catégories :

- les paramètres structuraux indiquent la composition de l'os, sa masse et sa structure;
- les paramètres de remodelage donnent de l'information sur le processus de remodelage. Ces paramètres peuvent être analysés grâce à l'administration de marqueurs (tétracycline) qui se déposent sur les sites de formation osseuse.

Les résultats obtenus sont ensuite analysés en les comparant avec des valeurs d'histomorphométrie osseuse de sujets normaux. L'histomorphométrie permet une analyse approfondie de plusieurs maladies métaboliques osseuses, car ces maladies présentent des profils histomorphométriques particuliers (voir tableau 1).

La biopsie devrait être pratiquée par le Dr Ste-Marie au CHUM et les analyses (manipulation et préparation des spécimens osseux) seront réalisées au Laboratoire des maladies osseuses métaboliques.

Tableau 1 : Patients et maladies ciblées

Pathologie ciblée	Définition sommaire	Nombre de cas diagnostiqués au Québec ¹		Paramètres histomorphométriques modifiés par la pathologie					
		2010	2011	Volume ostéoïde relatif	Surface ostéoïde	Surface de résorption ostéoclastique	Front de calcification	Vitesse de minéralisation	Commentaires
Ostéomalacie	Défaut de minéralisation primaire de la matrice osseuse. Conséquence : Accumulation anormale de tissu ostéoïde non minéralisé entraînant un ramollissement généralisé des os et une fragilité osseuse. L'ostéomalacie, équivalent chez l'adulte du rachitisme de l'enfant, peut résulter d'un apport alimentaire insuffisant ou, plus souvent, d'une absorption insuffisante de la vitamine D (maladie du pancréas, intolérance au gluten). Une ostéomalacie peut être due à une intoxication de l'os par certaines substances (aluminium, fluor, biphosphonates) ou à une augmentation importante du taux de phosphore dans le sang (insuffisance rénale chronique).	56	63	↑	↑	↑	↓	↓	

¹ Source : RAMQ; fichier des services rendus à l'acte - médecins.

Ostéodystrophie rénale	Ensemble des complications osseuses et viscérales en rapport avec les perturbations du métabolisme phosphocalcique induites par l'insuffisance rénale.	432	360	↑ ou ↓	↑ ou ↓	↑ ou ↓	↑ ou ↓	↑ ou ↓	
Hyperparathyroïdie	Affection caractérisée par un excès de sécrétion de parathormone (hormone augmentant le taux sanguin de calcium en favorisant l'absorption intestinale de celui-ci) par une ou plusieurs glandes parathyroïdes.	2 137	2 160	↑	↑	↑	↑	↓	Ne permet pas de distinguer l'hyperparathyroïdie primaire et secondaire

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique :

Unique pour la caractérisation des différentes formes d'ostéodystrophie rénale. L'histomorphométrie d'un spécimen osseux obtenu par biopsie est considérée comme étant la méthode de référence (étalon or) pour le diagnostic de l'ostéodystrophie rénale [Hernandez *et al.*, 2008; Lerma, 2007]

Complémentaire pour la confirmation ou l'exclusion du diagnostic d'ostéomalacie. Le diagnostic de l'ostéomalacie est essentiellement histologique; toutefois, les examens cliniques, biochimiques et radiologiques peuvent parfois permettre le diagnostic sans le recours à l'examen histologique [Compston, 2005; Oprisiu *et al.*, 2000].

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle :

L'ostéodystrophie rénale se traduit par des douleurs et des anomalies radiologiques osseuses révélant une résorption des extrémités des petits os longs. Le diagnostic différentiel entre les diverses variétés d'ostéopathies peut être orienté par la clinique, la radiologie et certains dosages biochimiques. Toutefois, seule la biopsie osseuse permet de préciser avec certitude le diagnostic histologique de l'ostéopathie [Oprisiu *et al.*, 2000].

Au niveau de l'ostéomalacie, la radiographie peut mettre en évidence un aspect déminéralisé et « flou » du squelette, des déformations et des fissures osseuses. Les examens biochimiques peuvent confirmer la diminution des taux de calcium et de phosphore dans le sang, l'effondrement du taux de calcium urinaire, du taux de dérivé sanguin actif de la vitamine D et l'augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines osseuses. La biopsie et l'histomorphométrie sont nécessaires lorsque les analyses biochimiques et radiologiques ne peuvent confirmer le diagnostic [Compston, 2005].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie :

Fournit de l'information que les autres modalités diagnostiques (p. ex., densitométrie osseuse, marqueurs biochimiques du remodelage osseux) ne peuvent fournir [Rauch, 2009; Compston, 2005; Eriksen *et al.*, 1994].

Exemple : L'administration de tétracycline (ou d'un dérivé de la tétracycline) préalablement à la biopsie osseuse est la seule technique qui permet de calculer la résorption osseuse [Compston, 2005].

Permet de préciser avec certitude le diagnostic histologique et de caractériser de façon plus précise le degré de gravité de certaines maladies osseuses et la réponse à leur traitement [Compston, 2005].

Permet de décrire les activités et les caractéristiques du remodelage osseux et de calculer l'activité des différentes cellules impliquées dans le processus de remodelage osseux. À ce titre, l'histomorphométrie est la seule méthode qui permet de déterminer si les résultats observés sont causés par une altération de l'activité cellulaire ou par un changement dans le nombre de cellules impliquées dans le processus de remodelage osseux [Eriksen *et al.*, 1994].

Permet une analyse approfondie de plusieurs maladies métaboliques osseuses, car ces maladies présentent des profils histomorphométriques particuliers [Kulak et Dempster, 2010].

Permet de préciser le diagnostic et d'orienter le traitement [Oprisiu *et al.*, 2000].

Comparativement aux autres analyses offertes en histopathologie, cette technique conserve l'intégrité du tissu osseux (non décalcifié).

4.1 Le coût de la technologie et des options :

Information non disponible.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique et la validité analytique

5.1.1 Remplacement d'un autre test : s.o.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique : s.o.

5.1.3 Valeur thérapeutique

L'histomorphométrie d'un spécimen osseux obtenu par biopsie permet de caractériser les différentes formes d'ostéodystrophie rénale et d'orienter le traitement [Kulak et Dempster, 2010; Hernandez *et al.*, 2008; Compston, 2005; Eriksen *et al.*, 1994]. À titre d'exemple, certaines symptomatologies peuvent être rattachées à une hyperparathyroïdie, à une amylose à beta-2 microglobuline ou à une ostéopathie aluminique. Leur traitement étant totalement différent, il est nécessaire de les distinguer avec certitude, car un mauvais choix thérapeutique pourrait avoir de graves conséquences pour le patient (p. ex., la parathyroïdectomie aggrave les ostéopathies aluminiques) [Oprisiu *et al.*, 2000].

5.2 Validité clinique

La fiabilité et la sécurité des résultats seront assurées par :

- l'utilisation de spécimens contrôles (positifs et négatifs) dans les procédures de colorations histologiques;
- l'utilisation d'une micro-règle de mesure permettant de vérifier le système d'analyse histomorphométrique lié au microscope.

Tableau synoptique (cocher la case appropriée)

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Sensibilité			X
Spécificité			X
Valeur prédictive positive (VPP)			X
Valeur prédictive négative (VPN)			X
Rapport de vraisemblance (LR)			X
Courbe ROC			X
Exactitude			X

5.3 Validité analytique (ou technique)

Limites associées à la biopsie osseuse	• La biopsie est une procédure invasive nécessitant une expertise technique particulière possédée par peu de cliniciens [Hernandez <i>et al.</i>, 2008]. • Le nombre de centres spécialisés possédant l'expertise nécessaire pour manipuler et préparer les échantillons osseux est peu élevé [Hernandez <i>et al.</i>, 2008]. • L'obtention d'un spécimen osseux adéquat nécessite un opérateur expérimenté qui maîtrise la technique de biopsie [Hernandez <i>et al.</i>, 2008]. • La biopsie ne peut être pratiquée chez toutes les personnes souffrant de maladies osseuses [Kulak et Dempster, 2010]. • Les lésions observées au niveau de la crête iliaque ne sont pas nécessairement représentatives des lésions présentes dans les autres os (hétérogénéité des pathologies) [Compston, 2005]. • Des différences au niveau des paramètres histomorphométriques ont été observées dans les spécimens osseux provenant de sites adjacents sur la même crête iliaque [Chavassieux <i>et al.</i>, 1985a; Revell, 1983; Visser W.J., 1980]. • Aucune différence significative n'a été observée entre les spécimens provenant de la crête iliaque gauche ou droite [Revell, 1983; Visser W.J., 1980]. • Variation à l'intérieur du même spécimen osseux : Différents indices histomorphométriques ont été mesurés sur deux sections provenant de la même biopsie mais séparés de 200 μm. Une corrélation de 0,87 a été mesurée pour la densité de surface (Sv) et 0,85 pour la densité volumique (Vv) [Delling G., 1980].
Variation intra-observateur	• Des variations intra-observateur variant entre 1 % et 6 % ont été observées en fonction de l'indice histomorphométrique mesuré [Chavassieux <i>et al.</i>, 1985a; Chavassieux <i>et al.</i>, 1985b; Delling G., 1980]. Ces variations sont maintenant minimisées grâce à l'utilisation de méthodes automatiques assistées par ordinateur.
Variation inter-observateur	• Des différences significatives ont été observées dans la mesure de certains indices histomorphométriques ([Wright <i>et al.</i>, 1992; Chavassieux <i>et al.</i>, 1985b; Delling G., 1980]. • Subjectivité lors de l'identification de certains paramètres histologiques (p. ex., difficulté de délimiter la jonction cortico-médullaire de l'os) [Wright <i>et al.</i>, 1992]. • Certains indices histomorphométriques [densité de surface (Sv) et densité volumique (Vv)] ont démontré une corrélation inter-observateur de 0,85 [Delling G., 1980]. • Une comparaison entre des observateurs d'expérience (pathologistes expérimentés en histomorphométrie) et non expérimentés (étudiants) a démontré des différences au niveau de l'identification de certains paramètres histologiques (p. ex., difficulté de différencier l'os minéralisé du tissu ostéoïde) [Wright <i>et al.</i>, 1992; Delling G., 1980].

	• L'ensemble de ces limites sont maintenant minimisées grâce à l'utilisation de méthodes automatiques assistées par ordinateur et par la standardisation des méthodologies utilisées.
Limites associées à la méthodologie utilisée	• Il existe une corrélation significative entre les valeurs obtenues par la méthode manuelle et celles obtenues par les méthodes automatiques ($0,98 < r < 0,90$) [Chavassieux <i>et al.</i>, 1985b]. • Une augmentation de la résolution utilisée au microscope est associée à une augmentation de l'estimation de la densité de surface (Sv) [Revell, 1983]. • L'établissement de valeurs comparatives est difficile puisque les valeurs histomorphométriques des sujets normaux varient [Kulak et Dempster, 2010].

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Information non disponible (le Laboratoire des maladies osseuses métaboliques du Centre de recherche du CHUM est le seul laboratoire canadien effectuant l'histomorphométrie de spécimens osseux obtenus par biopsie).

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines :

Les ressources humaines et matérielles sont déjà en place au Laboratoire des maladies osseuses métaboliques du Centre de recherche du CHUM.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois :

Le coût pour le laboratoire de l'introduction dans le système de santé de l'histomorphométrie de spécimens osseux obtenus par biopsie est d'environ 100 000 \$ annuellement (60 analyses multipliées par 1 666 \$).

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) :

Enjeux organisationnels : l'organisation des services (biopsie) pour les personnes provenant de l'extérieur de Montréal constitue un enjeu (la biopsie devra être pratiquée à Montréal par le Dr Ste-Marie).

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Analyse histomorphométrique d'un spécimen osseux non décalcifié (maladies non complexes ou maladies complexes type OM, ODR et HPTH)

Le statut de la technologie diagnostique :

☒ **Établie**

☐ **Innovatrice**

☐ **Expérimentale** (pour la recherche uniquement)

☐ **Remplacement de la technologie :** _____ **qui devient obsolète**

La recommandation de l'INESSS :

☐ **Avis de recommandation d'introduction**

☐ **Avis de refus d'introduction**

☒ **Avis de réévaluation ou introduction conditionnelle :**

Le test doit être conforme à la directive ministérielle :

* Les analyses doivent être réalisées par du personnel clinique dans un laboratoire clinique (non pas dans un laboratoire de recherche).

* L'analyse doit être supervisée par le département de biologie médicale.

Des informations supplémentaires sont nécessaires sur l'accessibilité au test et les indications cliniques.

La décision de l'INESSS quant aux travaux indiqués, le cas échéant :

☐ **Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon**

☐ **Décision de production d'un guide d'usage optimal**

☐ **Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance**

☒ **Vérifier la valeur pondérée :** Bien qu'une analyse économique n'ait pas été menée, des coûts moindres ont été repérés dans des laboratoires étatsuniens.

NOTE : expertise unique; il est important de ne pas la perdre.

RÉFÉRENCES

- Chavassieux PM, Arlot ME, Meunier PJ. Intersample variation in bone histomorphometry: comparison between parameter values measured on two contiguous transiliac bone biopsies. *Calcified tissue international* 1985a;37(4):345-50.
- Chavassieux PM, Arlot ME, Meunier PJ. Intermethod variation in bone histomorphometry: comparison between manual and computerized methods applied to iliac bone biopsies. *Bone* 1985b;6(4):221-9.
- Compston JE. *Bone Histomorphometry* : Elsevier, Inc.; 2005.
- Delling G. LH, Baron R., Mathews C.H.E., Olah A. Investigation of Intra- and Inter-Reader Reproducibility. Jee WSS Parfit AM Eds *Bone histomorphometry Third International Workshop, Metabolic Bone Disease and Related Research* 1980:419-27.
- Dempster DW. *Histomorphometric Analysis of Bone Remodeling* : Academic Press; 2008.
- Eriksen EF, Axelrod DW, F. M. *Bone Histomorphometry* : Raven Press Ltd, 1994.
- Hernandez JD, Wesseling K, Pereira R, Gales B, Harrison R, Salusky IB. Technical approach to iliac crest biopsy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(Suppl 3):S164-9.
- Kulak CA et Dempster DW. Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54(2):87-98.
- Lerma EV. Diagnosis of renal osteodystrophy. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2007;5 (1):21-6.
- Oprisiu R, Hottelart C, Ghitsu S, Said S, Westeel PF, Moriniere P, et al. [Renal osteodystrophy (1): invasive and non-invasive diagnosis of its pathologic varieties]. *Nephrologie* 2000;21(5):229-37.
- Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Mineral Research* 1987;2(6):595-610.
- Rao DS. Practical approach to Bone Biopsy. Dans : R.R. R, réd. *Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation*. CRC Press; 1983: 3-11.
- Rauch F. Bone biopsy: indications and methods. *Endocrine development* 2009;16:49-57.
- Revell PA. Histomorphometry of bone. *J Clin Pathol* 1983;36(12):1323-31.
- Visser W.J. RJMM, Peters J.P.J., Lentferink M.H.F., Duursma S.A. Sampling Variation In Bone Histomorphometry. Jee WSS Parfit AM Eds *Bone histomorphometry Third International Workshop, Metabolic Bone Disease and Related Research* 1980:429-34.
- Wright CD, Vedi S, Garrahan NJ, Stanton M, Duffy SW, Compston JE. Combined inter-observer and inter-method variation in bone histomorphometry. *Bone* 1992;13(3):205-8.