

Les altérations de la densité osseuse sous- chondrale du fémur avec l'arthrose fémoro-tibiale médiale apparaissent principalement à un stade tardif de la maladie

KERKOUR Nadia

Travail de Mémoire 2017
Présenté à la Faculté de Biologie et de Médecine de Lausanne

Tutrice : Prof. Dr. Brigitte Jolles-Haeberli
Dpt de l'Appareil Locomoteur, Swiss BioMotion Lab.

Co-tuteur : Dr. Julien Favre, PHD
Dpt de l'Appareil Locomoteur, Swiss BioMotion Lab.

Expert : Dr. Patrick Omoumi
Dpt de radiologie, CHUV

Table des Matières

Résumé	3
1. Introduction	4
1.1 Généralités sur l'arthrose.....	4
1.2 Physiopathologie de l'arthrose.....	5
1.3 L'os sous-chondral : mécanique et densité	7
1.4 L'imagerie.....	10
2. Objectifs	11
3. Méthodologie	11
3.1 L'arthro-CT.....	12
3.2 Post-traitement des images d'arthro-CT.....	12
4. L'analyse statistique	16
5. Résultats	16
5.1 Compartiment fémoro-médial.....	16
5.2 Compartiment fémoro-latéral.....	18
5.3 Ratio médial/latéral.....	18
6. Discussion	19
7. Conclusion	21
8. Remerciements	22
9. Bibliographie	23
10. Annexes	26

Résumé

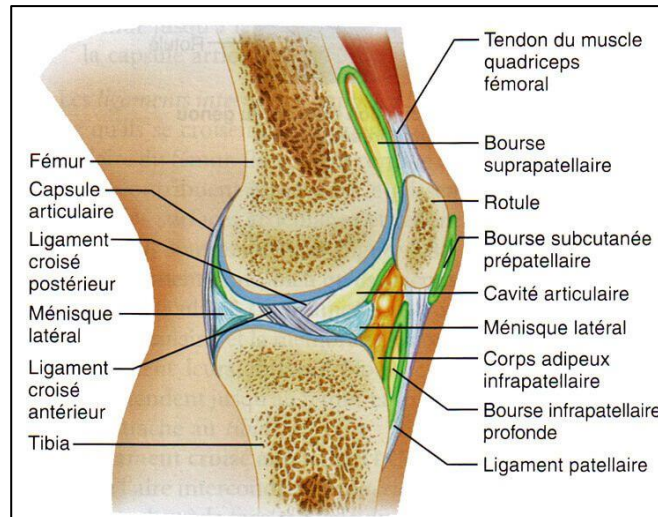
Pendant longtemps, la dégénérescence progressive du cartilage a été considérée comme la caractéristique principale de l'arthrose et la majorité des recherches se sont concentrées sur la perte ou la détérioration du cartilage. Aujourd'hui, il est clair que l'arthrose ne se limite pas uniquement à l'amincissement du cartilage. Les altérations de l'os sous-chondral sont désormais fréquemment évoquées comme potentiellement importantes dans le développement de la maladie [4]. Cependant, le rôle et le moment des changements qui se produisent au niveau de l'os sous-chondral dans l'arthrose ne sont pas bien compris. Plus particulièrement, l'on ignore si les changements observés se produisent avant, simultanément ou secondairement à la dégénérescence du cartilage articulaire [15,16]. Parmi les propriétés de l'os sous-chondral, la densité osseuse est particulièrement importante car elle dépend de la mécanique du genou et influence également les contraintes mécaniques subies par le cartilage. Actuellement, il n'y a pas de traitement curatif existant pour l'arthrose. Le fait de s'intéresser à cette structure est essentiel car l'os sous-chondral pourrait être une cible possible dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Une étude récente réalisée par Omoumi P. et coll. [23] utilisant des images d'arthro-CT, s'est intéressée à la densité de l'os sous-chondral au niveau du tibia et du fémur. Cette étude a comparé comment celle-ci variait entre des genoux sains et des genoux atteints d'arthrose fémoro-tibiale médiale à des stades déjà avancés de la pathologie. Les résultats ont montré que la densité osseuse du compartiment médial est significativement plus élevée à des degrés sévères de la pathologie comparée aux genoux sains. Cependant, la chronologie des différences de densité osseuse à travers les différents degrés d'atteinte n'a pas été évaluée. Ainsi, notre étude s'est intéressée à comparer la densité osseuse sous-chondrale du fémur de 136 genoux sains et à différents stades d'arthrose fémoro-tibiale médiale. Les résultats ont montré que la densité osseuse sous-chondrale au niveau du fémur est significativement différente principalement à un stade avancé de la pathologie, ce qui suggère que les changements au niveau de l'os sous-chondral apparaissent tardivement dans l'évolution de la pathologie. Ainsi, ces résultats questionnent l'importance du changement de la densité osseuse sous-chondrale comme cause de la dégénérescence du cartilage, théorie récemment évoquée dans la littérature.

1. Introduction

1.1 Généralités sur l'arthrose :

L'arthrose est la maladie ostéo-articulaire la plus fréquente. C'est une cause majeure d'handicap aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement [2]. La prévalence de l'arthrose du genou, appelée gonarthrose, est d'environ 25 % chez les personnes de plus de 65 ans [2]. Avec une population âgée de plus en plus importante, mais également à cause de l'épidémie d'obésité, la prévalence de l'arthrose augmente et ceci a un impact socio-économique considérable [2].

L'arthrose a longtemps été considérée comme étant principalement une maladie du cartilage. Désormais, elle est considérée comme une atteinte progressive de l'articulation dans son ensemble [4]. L'articulation se compose de différents tissus tels que le cartilage, l'os, le liquide synovial, la capsule articulaire et les ligaments. Ces tissus interagissent entre eux d'une manière peu connue. Mais, cette interaction entre les différents composants paraît être très importante pour le maintien de l'homéostasie au sein de l'articulation et donc son bon fonctionnement [4]. Ainsi, lorsqu'une des structures commence à se détériorer, cela peut avoir un impact sur les autres tissus environnants, ce qui peut perturber l'homéostasie de l'articulation qui fonctionne comme un organe, et donc expliquer la progression et la généralisation de la maladie à tous les composants de l'articulation [4].



Source : <https://www.sofiotheque.info/2016/09/arthrologie-du-membre-inferieur.html>

Dans le cas de la gonarthrose, le principal symptôme est la douleur au niveau du genou qui se manifeste principalement lors des mouvements, surtout lorsqu'il s'agit d'initier la marche ou de descendre les escaliers. Les douleurs sont typiquement diurnes et de type mécanique, s'aggravant au mouvement et diminuant au repos. A des stades avancés, la douleur peut devenir continue, persister au repos mais être également présente la nuit [22]. En plus de la douleur, la symptomatologie clinique comprend une raideur, une tuméfaction de l'articulation, ainsi qu'une faiblesse

musculaire [12]. Ces différents symptômes peuvent mener à une impotence fonctionnelle importante mais également avoir un impact non négligeable sur la qualité de vie.

Le diagnostic d'arthrose se pose généralement par l'anamnèse et l'examen clinique puis se confirme à l'aide de technique d'imagerie. La radiographie conventionnelle en charge reste la technique de référence utilisée pour le diagnostic et l'évaluation de l'arthrose [27]. Les signes radiologiques incluent des changements au niveau de l'os tels que des ostéophytes, des géodes ainsi qu'une sclérose de l'os sous-chondral. Le cartilage n'étant pas radio-opaque celui-ci ne peut pas être investigué à l'aide de la radiographie standard [12 ; 27]. Cependant, une évaluation indirecte de l'épaisseur du cartilage se fait par l'analyse de l'interligne articulaire qui se trouve « pincé » lorsque le cartilage devient moins épais [12]. Ces signes radiologiques sont généralement classés selon le système de Kellgren et Lawrence qui reste la référence afin de stratifier la sévérité de la pathologie [8 ; 17 ; 27] (*cf. tableau 1*).

Bien que ce soit un problème de santé publique important, la compréhension de la physiopathologie de l'arthrose demeure limitée. Ceci a pour conséquence qu'il n'y a, à ce jour, aucun traitement disponible afin de guérir l'arthrose. Les traitements actuels sont divers et ciblent principalement la réduction des douleurs et le maintien fonctionnel. Il y a dans un premier temps les traitements conservateurs comme la physiothérapie, les orthèses et la pharmacothérapie. S'ajoute à cela des mesures telles que l'éducation du patient sur la pathologie, une adaptation du style de vie et une perte de poids si cela est indiqué. Il s'agit d'éviter un stress mécanique excessif sur l'articulation. Lorsque tous les traitements conservateurs ont échoué et que la symptomatologie demeure importante, il y a dans un second temps les traitements chirurgicaux. Lors de gonarthrose, il s'agit principalement du remplacement d'une partie ou de la totalité de l'articulation par une prothèse dite partielle ou totale. Moins fréquente mais également possible, une autre intervention peut être réalisée surtout dans le but de retarder la pose d'une prothèse, c'est l'ostéotomie de correction [22]. Celle-ci peut se faire sur la portion distale du fémur ou sur la portion proximale du tibia. Le but de cette opération est de modifier l'alignement du membre se trouvant en varus ou en valgus, afin de soulager le compartiment soumis à un stress mécanique excessif [22].

Le manque de traitement efficace dans l'arthrose montre à quel point il est essentiel d'améliorer notre compréhension de la physiopathologie car la pathogenèse exacte est encore un sujet de débat et de recherche.

1.2 Physiopathologie de l'arthrose : Le cartilage ou l'os ?

L'arthrose a traditionnellement été décrite comme étant principalement une atteinte du cartilage, avec le postulat que ce tissu a des capacités de guérison limitées et il devient donc de plus en plus fin avec l'évolution de la maladie.

Le cartilage articulaire est un tissu complexe composé de cellules appelées chondrocytes ainsi que d'une matrice extracellulaire. Au niveau physiopathologique, l'arthrose est caractérisée par un déséquilibre entre l'activité anabolique et catabolique des chondrocytes [12]. Cela suggère qu'il y a un dérèglement du métabolisme cellulaire et que ceci contribue au développement et à la progression de la pathologie [12]. Il s'agit d'un déséquilibre dynamique entre la formation et la dégradation de la matrice cartilagineuse, qui est influencé par des facteurs anaboliques d'un côté et des facteurs cataboliques de l'autre [22] (*cf. figure 1*). Lorsque des influences nuisibles dépassent la capacité du système à compenser, la dégradation de la matrice se produit [22].

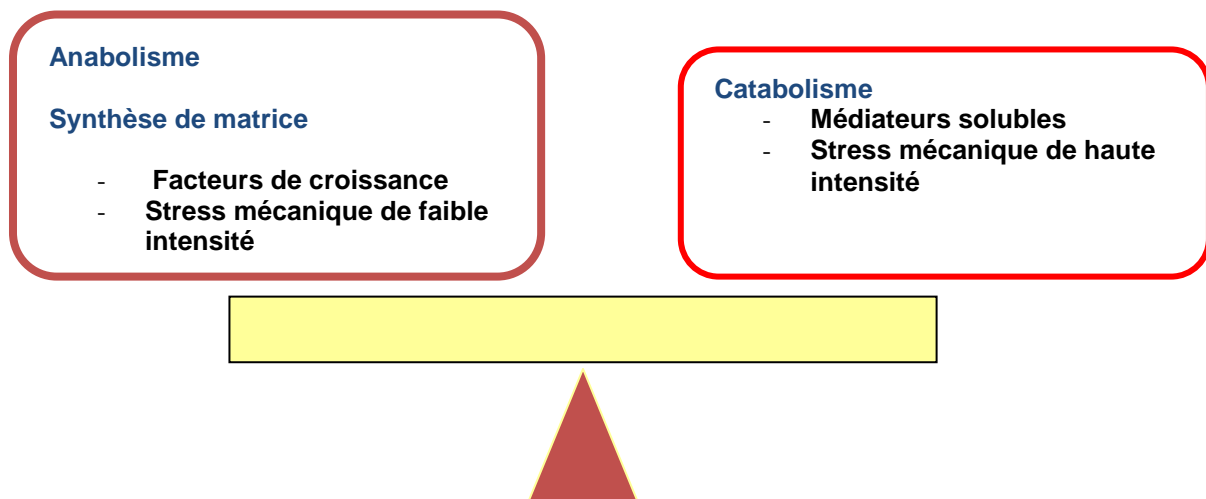


Figure 1. Equilibre dynamique entre la formation et la dégradation de la matrice cartilagineuse, qui est influencé par des facteurs anaboliques d'un côté et des facteurs cataboliques de l'autre [5].

Cependant, comme mentionné plus haut, des changements au niveau de l'os sous-chondral sous-jacent pourraient influencer et accélérer la dégénérescence du cartilage [20]. Au point de vue anatomique, l'os sous-chondral est l'os localisé immédiatement en dessous du cartilage [19]. Il est composé de la plaque de l'os sous-chondral et de l'os trabéculaire sous-chondral. Les distinctions entre ces deux structures ne sont pas clairement définies [19] (*cf. figure 2*).

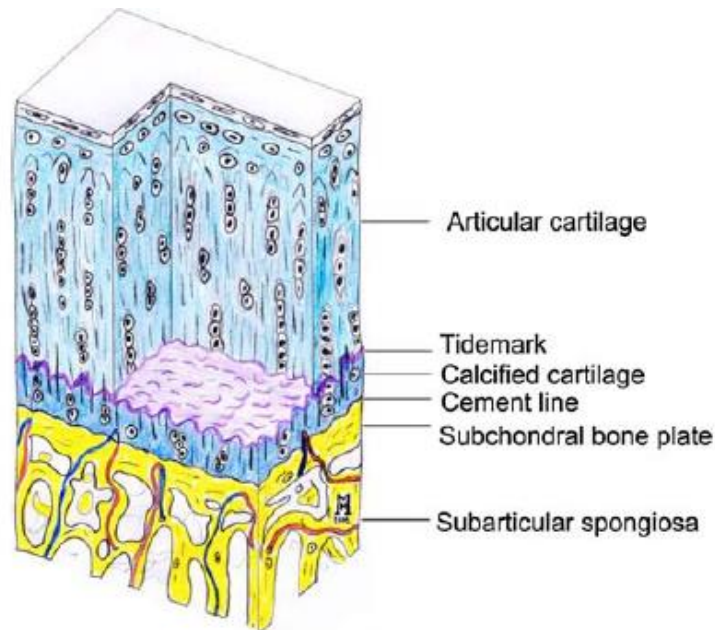


Figure 2. Schéma des différentes couches articulaires: cartilage, plaque osseuse sous-chondrale et spongieuse subarticulaire [19].

Ce sont deux tissus avec une organisation, des propriétés mécaniques et une adaptation aux charges différentes [4]. Le rôle de l'os sous-chondral est non seulement d'absorber et distribuer les charges, mais il est aussi impliqué dans le métabolisme des couches plus profondes du cartilage artériel [4]. Il existe une connexion mécanique et moléculaire étroite entre ces deux structures qui pourrait jouer un rôle important dans le développement de la pathologie [4]. De ce fait, des changements au niveau de l'os sous-chondral pourraient être impliqués dans le déclenchement, l'accélération et la progression de l'arthrose. Dans la gonarthrose, il a été montré que la densité et l'épaisseur de l'os sous-chondral sont modifiées ce qui change ses propriétés mécaniques [15 ; 16]. Il se pourrait donc que celui-ci soit moins à même de dissiper les forces qui agissent sur l'articulation pendant le mouvement et contribue ainsi à la dégradation du cartilage [15 ; 16]. Cependant, le rôle et le moment exact des altérations de l'os sous-chondral dans l'arthrose ne sont pas bien compris, en particulier, si les changements observés se produisent avant, simultanément ou après à la dégénérescence du cartilage artériel.

1.3 L'os sous-chondral : mécanique et densité

L'os se forme et se résorbe en fonction des contraintes mécaniques qu'il subit [9]. En effet, parmi les propriétés de l'os sous-chondral, la densité osseuse est particulièrement intéressante car elle dépend de la mécanique du genou. Il a été montré que cette mécanique change avec les facteurs de risque et avec le développement de la maladie. La densité osseuse est également intéressante car elle influence les contraintes mécaniques subies par le cartilage.

La cartographie de la densité osseuse sous-chondrale à l'aide d'imagerie CT [16] a montré une densité moyenne du compartiment médial de 17% plus élevée chez les genoux arthrosiques que chez les genoux normaux, en regardant entre 0 à 2,5 mm de profondeur. Aucune différence de densité entre les deux groupes n'a été observée dans le compartiment médial à des profondeurs de 2,5 à 5 et de 5 à 10 mm. De même, aucune différence n'a été observée au niveau des densités des compartiments latéraux entre les genoux arthrosiques et les genoux normaux à travers toutes les profondeurs de l'os sous-chondral. Ceci montre qu'il existe des différences dans la répartition de la densité de l'os sous-chondral avec la gonarthrose et la densité semble être régulièrement plus élevée dans les régions qui sont soumises à un stress mécanique plus important.

Concernant la répartition de la charge au niveau du genou, l'alignement hanche-genou-cheville est un déterminant clé. L'axe porteur est représenté par une ligne tirée du centre de la tête fémorale au centre de la cheville. Dans les membres alignés de manière neutre, le compartiment médial supporte 60% à 70% des contraintes mécaniques à travers le genou durant la marche [13 ; 25]. Dans un genou en varus, l'axe porteur passe du côté médial du genou alors que dans un genou en valgus, cet axe porteur passe latéralement [13 ; 25] (*cf. figure 3*). Il a été montré qu'un mauvais alignement des membres inférieurs augmente le risque de progression de l'arthrose du genou du côté médial pour les genoux en varus et du côté latéral pour les genoux en valgus [13 ; 25].

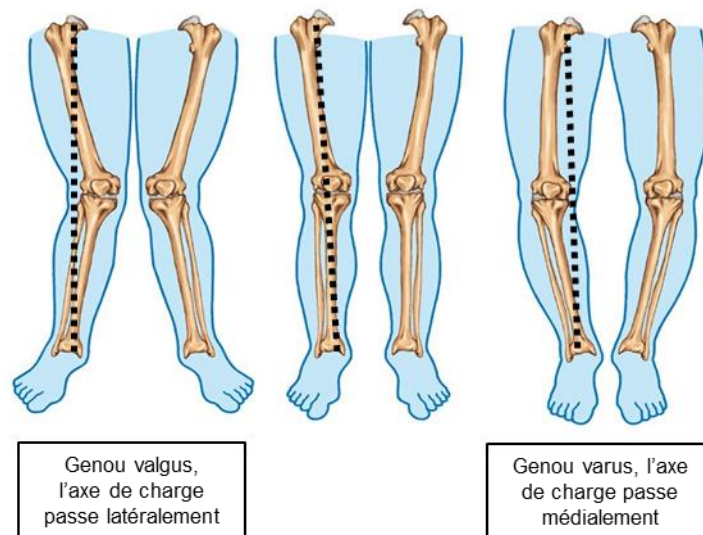


Figure 3. Axe de charge mécanique en fonction du morphotype valgus, normal et varus du genou.

Radin et Rose [24] ont suggéré que des changements structurels sont présents au niveau de l'os sous-chondral dans l'arthrose et que ceux-ci aboutissent à une rigidité accrue de la structure osseuse. Ils ont spéculé que ces changements précèdent les altérations du cartilage articulaire et qu'ils ont une influence défavorable sur l'environnement biomécanique du cartilage. Cela mènerait à des changements secondaires dans la structure et l'intégrité du cartilage. Ils ont également suggéré que les changements que subit l'os sous-chondral affectent la capacité du cartilage articulaire à s'adapter aux contraintes mécaniques [3 ; 11 ; 24]. A noter que dans la littérature, la gonarthrose a également été décrite comme étant une « maladie de la mécanique » où des contraintes excessives agissent sur le cartilage ce qui conduit finalement au développement de la pathologie [7]. Si l'on regarde les facteurs de risque majeurs de l'arthrose du genou, nous trouvons principalement : l'âge, le sexe féminin, l'obésité, le morphotype (varus, valgus), les traumatismes au niveau du genou et l'utilisation excessive de l'articulation [7]. À l'exception de l'âge et du sexe, tous les facteurs identifiés sont liés à la charge mécanique au niveau de l'articulation [7].

Une autre étude [3] a montré que la densité osseuse sous-chondrale au niveau du tibia proximal semble être un bon indicateur du pincement de l'interligne articulaire dans l'arthrose fémoro-tibiale médiale. Ces résultats ont suggéré que des modifications au niveau de l'os sous-chondral ainsi qu'une densité osseuse plus élevée sont présentes chez les patients atteints d'arthrose. Ainsi, cela suggère également que la rigidité osseuse sous-chondrale pourrait être associée à une progression de l'arthrose du genou. Cependant, les mécanismes responsables du remodelage de la plaque sous-chondrale et le rôle précis joué par ces changements dans la progression de l'arthrose restent à clarifier.

En conséquence, deux théories opposées peuvent expliquer les changements osseux dans l'arthrose. La première, « l'historique », est que l'altération de la densité osseuse est un signe plutôt tardif dans l'évolution de la pathologie et est secondaire à la perte de cartilage. À l'inverse, la seconde théorie, plus récente, est que l'augmentation de la densité osseuse précède la dégradation et la perte du cartilage et est ainsi un élément clé dans le déclenchement et la progression de l'arthrose [18]. Les connaissances actuelles ne permettent pas d'affirmer ou d'infirmier ces deux théories. C'est pour cela que ce travail de recherche s'intéresse à définir la chronologie des différences de densité de l'os sous-chondral. Le but est de contribuer à une meilleure compréhension de quand est-ce que l'os sous-chondral change et ainsi clarifier son rôle dans l'arthrose du genou.

Une étude réalisée récemment par Omoumi P. et coll. [23] a mesuré la densité régionale et sous régionale de l'os sous-chondral au niveau du fémur et du tibia à l'aide d'images d'arthro-CT. Cette étude constitue un pas en avant car l'utilisation de l'arthro-CT et l'analyse en 3D ont permis des mesures spécifiques de la densité de l'os sous-chondral. En comparaison, les études précédentes se basaient sur des mesures de densité plus distantes de la surface articulaire. Cette étude a comparé

des genoux sains par rapport à des genoux atteints d'arthrose fémoro-tibiale médiale à des stades avancés. En ce qui concerne le fémur, les résultats ont montré que le compartiment médial avait une densité osseuse plus élevée que le compartiment latéral à la fois sur les genoux sains et sur les genoux arthrosiques sévères. Ceci est en accord avec le fait que le compartiment médial doit supporter une plus grande charge que le compartiment latéral. Ensuite, il a été montré que le ratio de densité médial/latéral est plus élevé chez les genoux arthrosiques comparé aux genoux sains excepté dans les sous-régions internes (proches du centre de l'articulation). Ainsi, cette étude a permis de mettre en évidence les changements de densité osseuse sous-chondrale entre des genoux sains et des genoux atteints d'arthrose à des stades avancés de façon régionale et sous-régionale. Cependant la manière dont diffère la densité osseuse à travers les différents degrés de sévérité n'a pas été évaluée.

1.4 L'imagerie

Pour pouvoir analyser la densité osseuse, il est important de s'intéresser aux différentes modalités d'imageries. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), idéale pour l'analyse du cartilage, n'est pas adaptée pour quantifier la densité de l'os sous-chondral. Ce tissu étant minéralisé, il atténue fortement les rayons X et peut donc être analysé avec des méthodes basées sur l'absorption tels que la radiographie standard, l'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA) ou encore le scanner (CT) [1 ; 27]. La DXA a été la technique la plus couramment utilisée pour évaluer la densité osseuse dans le cadre de recherches sur l'arthrose [15 ; 16 ; 23 ; 27]. Cependant, cette technique est peu adaptée à l'analyse de la région de l'os sous-chondral car elle est basée sur des projections bidimensionnelles qui ne permettent pas l'évaluation des variations spatiales le long de la surface articulaire [15 ; 16 ; 23]. Les études utilisant la DXA au niveau du genou ont donc analysé des régions d'intérêts de différentes tailles et à différents endroits, généralement positionnés au-delà de la partie de l'os sous-chondral ce qui est problématique pour l'interprétation des résultats [15 ; 16 ; 23]. Cet aspect pratique explique en grande partie le manque de données concernant la densité de l'os sous-chondral avec la gonarthrose.

Récemment, le CT a été proposé pour étudier la densité osseuse au niveau du genou [15 ; 16 ; 23]. Cette technique peut fournir des données quantitatives qui sont basées sur l'évaluation tridimensionnelle de la densité osseuse. En plus de cela, la résolution des scanners qui sont actuellement disponibles permet l'analyse de régions spécifiques de l'os sous-chondral. Diverse études ont montré que le CT est une méthode valable pour cartographier la densité osseuse sous-chondrale du tibia [15 ; 16 ; 23].

2. Objectifs :

Notre étude s'est intéressée à comparer les densités osseuses sous-chondrales régionales (zones portantes des compartiments médiaux et latéraux) et sous régionales (parties externes, centrales et internes des zones portantes) (*cf. figure 9*) au niveau du fémur entre des genoux sains et des genoux atteints d'arthrose fémoro-tibiale médiale à différents stades. Dans ce travail de recherche, nous avons utilisé des images d'arthro-CT. Le but est d'apporter de nouveaux éléments afin de déterminer à quels moments interviennent les altérations osseuses et ainsi mieux comprendre le rôle de l'os sous-chondral dans l'arthrose fémoro-tibiale médiale. Plus précisément, ce travail permettra d'apprécier les diverses théories possibles sur l'évolution de la densité osseuse sous-chondrale que suggère la littérature scientifique actuelle:

- **Théorie 1** : La densité serait déjà différente à des stades précoces de la pathologie puis n'évoluerait que très peu à des stades avancés. Ceci supporterait le fait que des changements osseux précoces pourraient avoir un impact important sur le cartilage et mènerait ainsi à sa dégénérescence secondaire.
- **Théorie 2** : La densité évoluerait continuellement avec le degré de sévérité de l'arthrose.
- **Théorie 3** : La densité serait différente surtout à des stades avancés de la pathologie et très peu aux stades précoces. Cela questionnerait l'importance des altérations de la densité osseuse sous-chondrale comme cause de la dégénérescence du cartilage.

3. Méthodologie :

Dans cette étude observationnelle, nous avons analysé un set de 136 fémurs classés selon l'échelle de Kellgren-Lawrence (K/L) [8 ; 17 ; 27] (*cf. tableau 1*). Chaque compartiment a été classé séparément, pour un total de trois valeurs de K/L par genou (compartiment médial, latéral et patellaire). La distribution des 136 genoux est ainsi de : 26 K/L 0, 15 K/L 1, 21 K/L 2, 49 K/L 3, 25 K/L 4 (*cf. tableau 2*). La valeur du K/L correspond à l'atteinte du compartiment fémoro-tibiale médial. Les autres compartiments (latéraux et patellaires) devant avoir une atteinte moins avancée pour être inclus dans notre étude. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour le sexe, l'âge et la distance entre les deux condyles fémoraux (*cf. tableau 2*).

Comme décrit par Omoumi P. et coll. [23], les genoux ont été choisis au hasard dans une base de données parmi des patients âgés de plus de 50 ans. Tous ont bénéficié

d'un arthro-CT du genou et de radiographies latérales et postéro-antérieures en charge. Ont été exclus les genoux qui présentaient des signes radiologiques tels que d'anciennes fractures osseuses, une chirurgie antérieure du genou (y compris les prothèses, les ligamentoplasties et réparations de cartilage) ou encore une mauvaise qualité d'image. Cette étude a été approuvée par la commission d'éthique.

Stades (K/L)	Classifications	Descriptions
0	Normale	Aucune
1	Douteuse	Ostéophyte de signification douteuse
2	Minime	Ostéophyte net, sans modification de l'interligne articulaire
3	Modérée	Ostéophyte net et modification de l'interligne articulaire
4	Sévère	Pincement sévère de l'interligne articulaire et sclérose de l'os sous-chondral

Tableau 1. Stades radiologiques de gonarthrose selon Kellgren et Lawrence [8 ; 17 ; 27]

Stade Kellgren-Lawrence	K/L 0	K/L 1	K/L 2	K/L 3	K/L 4
Nombre de genoux	26	15	21	49	25
Homme (%)	35	33	29	47	52
Droit (%)	50	47	62	61	60
Age (années)*	60 [6]	60 [5]	57 [10]	61 [21]	65 [13]
Diamètre bicondylien (cm)*	7.9 [0.8]	7.9 [1.0]	7.8 [0.7]	8.0 [0.8]	8.0 [0.8]

* Médiane [IQR]

Tableau 2. Répartition des genoux selon le stade Kellgren-Lawrence (K/L), le sexe, le côté, l'âge et la distance entre les condyles fémoraux.

3.1 L'arthro-CT :

Comme décrit dans l'étude [23], les examens CT ont été effectués après l'injection intra-articulaire d'un produit de contraste iodé. Les scans ont été effectués avec les patients en position couchée, le genou en extension. Ils ont été acquis dans les 15 minutes suivant l'injection. Les scans ont été réalisés à l'aide d'un scanner à 40 détecteurs.

3.2 Post-traitement des images d'arthro-CT :

Les mesures régionales et sous régionales de la densité osseuse sous-chondrale ont été obtenues en quatre étapes.

- **Etape 1 :** A l'aide d'un logiciel informatique, nous avons segmenté l'os et le cartilage du fémur et du tibia de façon semi-manuelle dans le plan sagittal.

Sur chaque arthro – CT, il a fallu effectuer une segmentation toutes les 5 coupes (~1.5mm) afin de pouvoir reconstruire précisément des modèles tridimensionnels de l'os et du cartilage. Les ostéophytes ont été exclus de la segmentation (cf. figure 4 à 8).



Figure 4. Coupe sagittale d'un arthro-CT du genou. Segmentation de l'os du fémur et du tibia (traits rouges) et segmentation du cartilage (pointillés).

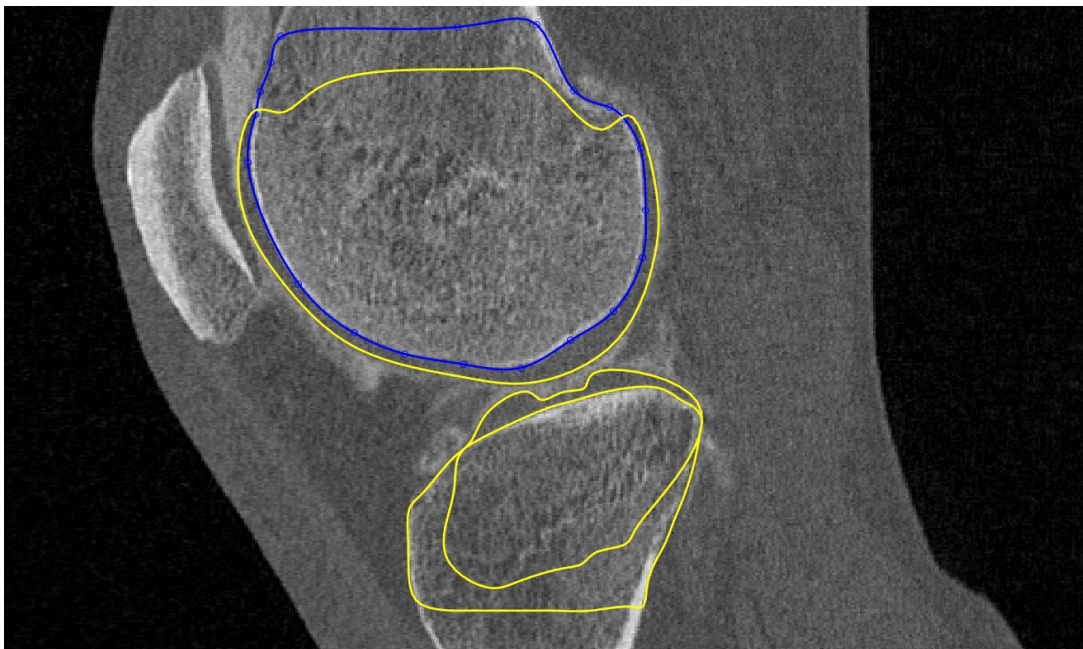


Figure 5. Coupe sagittale d'un arthro-CT du genou. Fémur : segmentation de l'os en bleu et du cartilage en jaune.

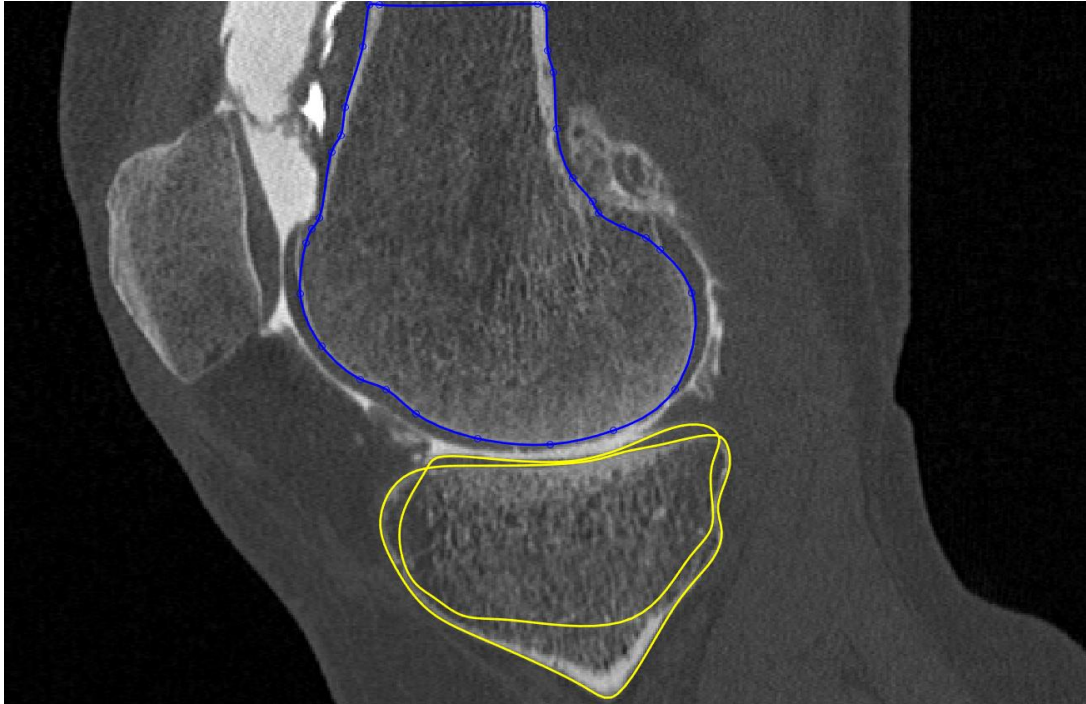


Figure 6. Coupe sagittale d'un arthro-CT du genou.
Fémur : segmentation de l'os en bleu, en excluant les ostéophytes.

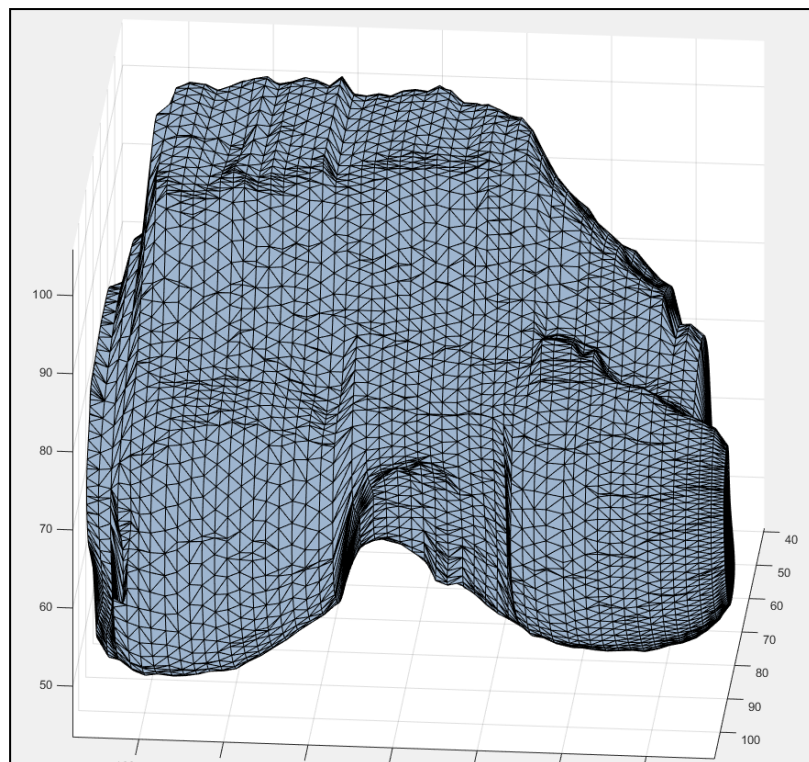


Figure 7. Reconstruction 3D de l'os du fémur à partir de la segmentation des coupes sagittales de l'arthro-CT du genou.

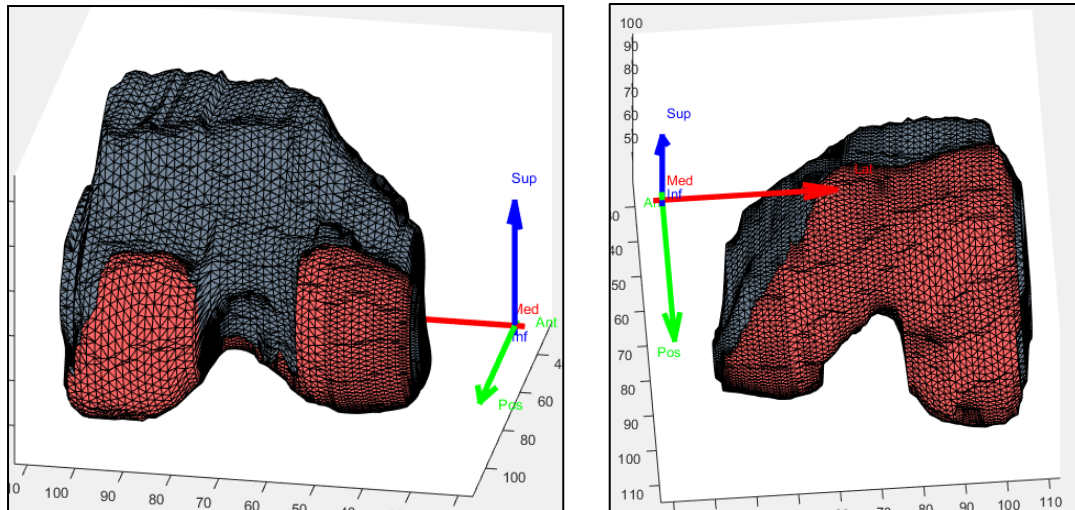


Figure 8. Post-processing de la segmentation de l'os et du cartilage du fémur faite sur des coupes sagittales d'arthro-CT du genou.

- **Etape 2 :** Comme décrit dans l'étude Omoumi P. et coll. [23], une fois la segmentation effectuée, les voxels entièrement contenus à l'intérieur de l'os ont été identifiés.
- **Etape 3 :** Il s'agissait de calculer des cartes 3D de densité osseuse sous-chondrale en suivant la forme de l'os. Pour ceci, une valeur de densité osseuse a été calculée pour chaque point de la surface de l'os sous-chondral en faisant la moyenne de l'intensité des voxels osseux à une distance de 3 mm du point d'intérêt. La distance de 3 mm a été choisie afin d'évaluer la densité de l'os sous-chondral [15 ; 16].
- **Etape 4 :** Finalement, nous avons déterminé la moyenne de la densité osseuse sous-chondrale dans des régions et sous-régions d'intérêt standards de l'os du fémur [6 ; 26]. Spécifiquement, nous avons analysé deux régions correspondant aux zones porteuses du condyle médial et latéral. Ces deux régions ont été ensuite divisées en trois sous-régions chacune : une partie externe, une partie centrale et une partie interne (*cf. figure 9*). En plus de cela, les ratios médial/latéral ont été calculés.

Tout le traitement des données a été effectué avec un logiciel développé par le Swiss BioMotion Lab en Matlab (R2014b, Mathworks, Natick, MA)

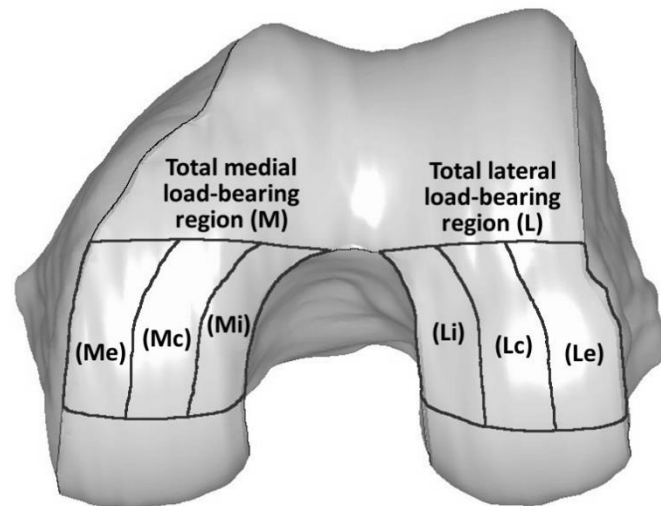


Figure 9. Vue d'un fémur droit avec délimitation des zones d'intérêt étudiées selon les compartiments.

a) Compartiments **L**: latéral ; **M**: Médial

b) Sous-régions d'intérêt : **Me** : Médial externe; **Mc** : Médial central; **Mi** : Médial interne; **Le** : Latéral externe; **Lc** : Latéral central; **Li** : Latéral interne.

4. L'analyse statistique

Les mesures de densité osseuse ont été comparées entre les cinq groupes (K/L 0, 1, 2, 3 et 4) pour chaque région et sous-région à l'aide du test de Kruskal-Wallis. Lorsque les densités différaient entre les groupes, des tests de Mann-Whitney ont été effectués pour comparer les groupes entre eux. Les groupes ont été considérés comme significativement différents sur la base d'un alpha plus petit que 5%, et une compensation de Bonferroni a été utilisée pour les comparaisons multiples dans les analyses post-hoc. Les données sont présentées sous la forme des médianes et des distances interquartiles (IQR) de chaque groupe.

5. Résultats

Pour simplifier la présentation des résultats, les densités osseuses sont reportées en annexe, et seuls les résultats des comparaisons entre groupes sont détaillées ci-dessous.

5.1 Au niveau du compartiment fémoro-médial (*Tableau 3*) :

- Pour la région totale (M) ainsi que les sous-régions externes (Me) et centrales (Mc), la densité osseuse sous-chondrale des K/L 4 est significativement plus élevée que celle de tous les autres groupes. Il y a également une différence

significative entre les K/L 3 et K/L 0 et entre les K/L 3 et K/L 1 pour la région totale (M) et la sous-région externe (Mc), avec une densité supérieure chez les K/L3. Les résultats pour la région totale (M) sont illustrés dans la figure 10.

- Pour la sous-région interne (Mi), la densité osseuse sous-chondrale des K/L 4 est uniquement significativement plus élevée que celle des K/L 0.

Stades K/L	0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2	0 vs 3	1 vs 3	2 vs 3	0 vs 4	1 vs 4	2 vs 4	3 vs 4
Total (M)	0,695	0,087	0,188	0,000	0,005	0,481	0,000	0,000	0,003	0,001
Externe (Me)	0,579	0,008	0,009	0,000	0,000	0,311	0,000	0,000	0,001	0,004
Central (Mc)	0,208	0,615	1,000	0,035	0,350	0,276	0,000	0,001	0,000	0,000
Interne (Mi)	0,261	0,219	0,797	0,047	0,558	0,758	0,002	0,044	0,019	0,022

Tableau 3. P-valeur pour le compartiment fémoro-médial. Ce tableau montre en rouge les différences de densité osseuse sous-chondrales significatives ($p < 0.005$) entre les différents groupes (K/L 0 - 4).

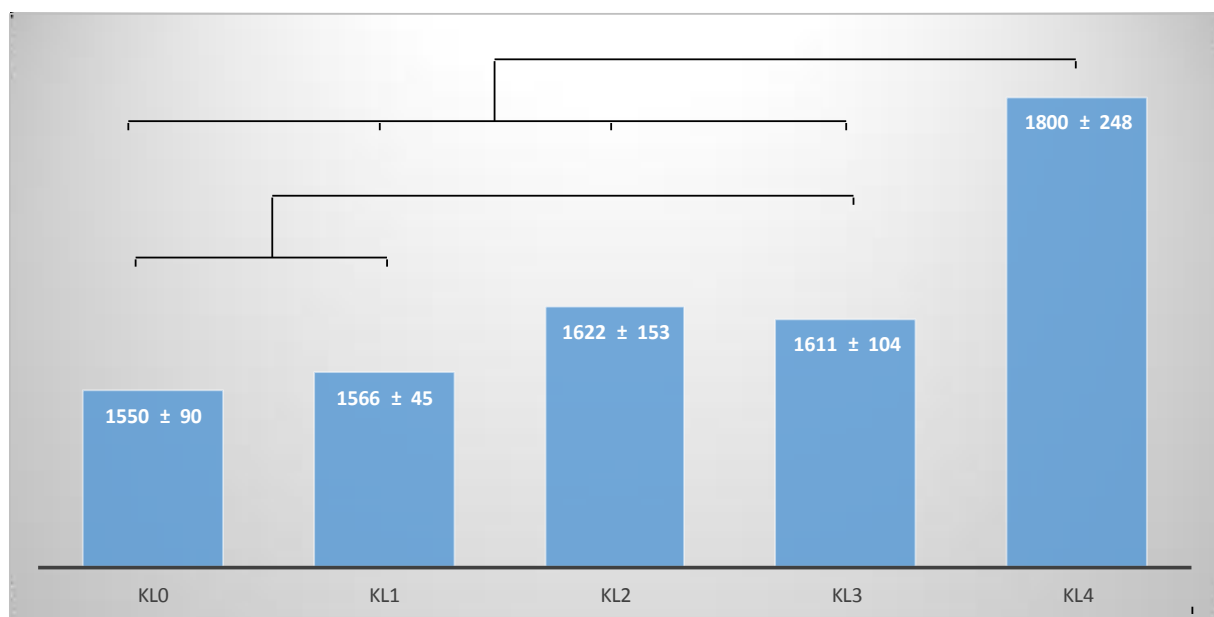


Figure 10. Densité osseuse pour la région médiale totale (M). Les données sont en unité Hounsfield et les barres correspondent aux valeurs médianes des groupes (\pm IQR). Les lignes horizontales indiquent les différences significatives entre les groupes ($p < 0.005$).

5.2 Au niveau du compartiment fémoro-latéral (Tableau 4) :

- Pour la région totale (L) et la sous-région externe (Le), il n'y a aucune différence significative entre les différents groupes.
- Pour la sous-région centrale (Lc), la densité osseuse sous-chondrale des K/L 1 et 2 est significativement plus élevée que celle des K/L 4.
- Pour la sous-région interne (Li), nous trouvons que la densité osseuse sous-chondrale des K/L 2 est significativement plus élevée que celle des K/L 4

Stades K/L	0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2	0 vs 3	1 vs 3	2 vs 3	0 vs 4	1 vs 4	2 vs 4	3 vs 4
Total (L)	0,060	0,018	0,386	0,303	0,428	0,067	0,685	0,054	0,010	0,168
Externe (Le)	Kruskal-Wallis non significatif									
Central (Lc)	0,041	0,025	1,000	0,644	0,117	0,093	0,160	0,002	0,001	0,041
Interne (Li)	0,394	0,045	0,158	0,828	0,775	0,051	0,092	0,065	0,003	0,044

Tableau 4. P-valeur pour le compartiment fémoro-latéral. Ce tableau montre en rouge les différences de densité osseuse sous-chondrales significatives ($p < 0.005$) entre les différents groupes (K/L 0 - 4).

5.3 Ratio médial/latéral (M/L) (Tableau 5) :

- Pour les régions totales et toutes les sous-régions d'intérêt, le ratio médial/latéral des K/L 4 est significativement plus élevé que ceux de tous les autres groupes.
- Concernant les régions totales (M/L), le ratio médial/latéral des K/L 3 est significativement plus élevée que celle des K/L 1.
- Concernant les sous-régions externes (Me/Le) : le ratio médial/latéral des K/L 3 est significativement plus élevée que celle des K/L 1 et des K/L 0, et la densité osseuse des K/L 2 est significativement plus élevée que celle des K/L 1.
- Pour la sous-région centrale (Mc/Lc), le ratio médial/latéral des K/L 3 est significativement plus élevée que celle des K/L 2.

Stades K/L	0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2	0 vs 3	1 vs 3	2 vs 3	0 vs 4	1 vs 4	2 vs 4	3 vs 4
Total (M/L)	0,054	0,356	0,402	0,027	0,001	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000
Externe (Me/Le)	0,034	0,243	0,001	0,002	0,000	0,043	0,000	0,000	0,000	0,000
Central (Mc/Lc)	0,321	0,035	0,439	0,186	0,054	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000
Interne (Mi/Li)	0,645	0,097	0,067	0,186	0,460	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000

Tableau 5. P-valeur pour les ratios médial/latéral. Ce tableau montre en rouge les différences de densité osseuse sous-chondrales significatives ($p < 0.005$) entre les différents groupes (K/L 0 - 4).

6. Discussion :

Nos résultats montrent que la densité osseuse sous-chondrale des K/L 4 est fréquemment significativement différente de tous les autres stades. Nous trouvons également que la densité osseuse sous-chondrale varie peu aux stades précoces de l'arthrose fémoro-tibiale médiale. Ainsi, des trois théories proposées précédemment, notre travail se rapproche de la troisième théorie. En effet, nous avons pu mettre en évidence que la densité osseuse est différente surtout aux stades avancés de la pathologie et très peu aux stades précoces.

Concernant le compartiment médial total, la densité osseuse sous-chondrale des K/L 4 est significativement plus élevée que celle de tous les autres groupes. Nous trouvons également que la densité osseuse des sous-régions externes et centrales est plus élevée pour les K/L 4 que pour tous les autres groupes. Les différences sont moins prononcées pour la sous-région interne. En effet, la densité osseuse sous-chondrale ne varie que très peu au niveau de cette sous-région, les K/L 4 étant uniquement différents des K/L 0. L'augmentation de la densité osseuse sous-chondrale au niveau du compartiment médial peut s'expliquer par le fait qu'il est soumis à des charges plus grandes avec l'arthrose médiale [13 ; 25]. On note également que c'est principalement les sous-régions externes et centrales qui sont concernées, alors que la sous-région interne semble moins impliquée, ce qui correspond aux distributions de charges avec la maladie [23].

Concernant le compartiment latéral, nous remarquons que la densité osseuse a légèrement tendance à être plus grande aux stades précoces (K/L 1 et 2) puis à être plus faible aux stades avancés (K/L 4). Ce pattern ressemble aux variations d'épaisseur de cartilage observées précédemment [10]. Il est donc possible que, comme pour le cartilage, ce pattern reflète le fait que l'os sous-chondral essaie de s'adapter aux changements (biomécaniques, métaboliques et autres) qu'il subit. Des mécanismes anabolisants agiraient aux stades précoces, puis des mécanismes catabolisants entraîneraient la diminution de la densité osseuse sous-chondrale au niveau du compartiment latéral à des stades avancés.

Concernant le ratio médial/latéral (M/L), celui des K/L 4 est significativement plus élevée que ceux de tous les autres groupes, et ce pour toutes les régions d'intérêt. Ces différences semblent dues à une combinaison d'augmentation de la densité osseuse dans le compartiment médial et de diminution dans le compartiment latéralement. Ceci se voit principalement aux stades avancés de la pathologie et peut s'expliquer par le fait qu'il y a un changement dans la biomécanique de l'articulation au cours de l'évolution de l'arthrose fémoro-tibiale médiale, notamment, une déformation en varus ainsi qu'une translation du tibia de façon latérale.

Tous nos résultats montrent que les différences de densité osseuse sous-chondrale apparaissent principalement à un stade tardif de l'arthrose fémoro-tibiale médiale. Ceci questionne donc l'importance du changement de la densité osseuse comme

source de dégénérescence du cartilage. Les données de la littérature indiquent que l'épaisseur du cartilage médial diminue également dans les stades avancés de l'arthrose. Il y aurait donc une chronologie semblable entre l'amincissement du cartilage et les altérations de densité osseuse au niveau de l'os sous-chondral.

Nos résultats remettent donc en cause l'importance de cibler l'os tant au niveau thérapeutique que diagnostique, en tous cas pour ce qui est de sa densité. D'autres propriétés de l'os pourraient en effet jouer un rôle plus précoce dans la gonarthrose.

Notre étude comprend quelques limitations. Tout d'abord, nous avons étudié uniquement des genoux atteints d'arthrose fémoro-tibiale médiale. Il serait intéressant de regarder ce qui se passe avec des genoux atteints d'arthrose fémoro-tibiale latérale. Les genoux analysés pour notre étude ont été répartis en plusieurs groupes en fonction de la classification de Kellgren et Lawrence, qui est la référence actuellement [8 ; 17 ; 27]. Cependant, les résultats pourraient être différents si une autre manière de classer les genoux avait été utilisée. Finalement, nous avons utilisé les unités Hounsfield (coefficient standardisé de densité au CT) pour évaluer la densité osseuse et non des valeurs de densité réelles. Cependant, tous les examens ayant été réalisés sur le même scanner et avec les mêmes protocoles d'acquisition, les différences observées dans cette étude devraient correspondre aux différences de densités réelles [23].

7. Conclusion :

Mieux comprendre la densité osseuse sous-chondrale semble central pour améliorer notre compréhension de la physiopathologie de l'arthrose, encore mal comprise. Cela pourrait en effet jouer un rôle majeur dans le développement de nouveaux traitements thérapeutiques, d'outils diagnostiques et de prévention. A l'aide d'images d'arthro-CT, nous avons comparé la densité osseuse sous-chondrale du fémur parmi 136 genoux à différents stades d'arthrose fémoro-tibiale médiale. Nos résultats ont montré que la densité osseuse sous-chondrale au niveau du fémur est significativement différente à un stade tardif de la pathologie, ce qui suggère que les altérations de densité au niveau de l'os sous-chondral n'apparaissent que tardivement dans la pathologie. Ces résultats questionnent l'importance du changement de la densité osseuse sous-chondrale comme cause de la dégénérescence du cartilage, théorie récemment évoquée dans la littérature.

8. Remerciements :

Je tiens à remercier tout particulièrement ma tutrice la Prof. Brigitte Jolles-Haeberli, mon co-tuteur Dr. Julien Favre ainsi que le Dr. Patrick Omoumi de m'avoir guidée et soutenue tout au long de la réalisation de ce travail. Je remercie également Hugo Babel et Thibault Rutschmann sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

9. Bibliographie

1. Bousson V, Lowitz T, Laouisset L, Engelke K, and Laredo J-D. CT imaging for the investigation of subchondral bone in knee osteoarthritis. *Osteoporos Int* 2012;23 Suppl 8:S861-5.
2. Brooks, P. M. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Current opinion in rheumatology* 2002; 14(5), 573-7.
3. Bruyere O, Dardenne C, Lejeune E, Zegels B, Pahaut A, Richy F, et al. Subchondral tibial bone mineral density predicts future joint space narrowing at the medial femoro-tibial compartment in patients with knee osteoarthritis. *Bone* 2003; 32:541-5.
4. Burr DB. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: Role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12:20-30.
5. Chevalier X. Arthrose. Communication Journée Smatsh Colmar 12.12.2016
6. Erhart-Hledik JC, Favre J, and Andriacchi TP. New insight in the relationship between regional patterns of knee cartilage thickness, osteoarthritis disease severity, and gait mechanics. *J Biomech* 2015; 48:3868-75.
7. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21:10-5.
8. Felson DT, McAlindon TE, Anderson JJ, Naimark A, Weissman BW, Aliabadi P, et al. Defining radiographic osteoarthritis for the whole knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:241- 345
9. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *The Angle Orthodontist* 1994; 64:175 -88.
10. Frobell RB, Nevitt MC, Hudelmaier M, Wirth W, Wyman BT, Benichou O, et al. Femorotibial subchondral bone area and regional cartilage thickness: a cross-sectional description in healthy reference cases and various radiographic stages of osteoarthritis in 1,003 knees from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 ; 62:1612-23.
11. Goldring, M. B., Goldring, SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010; 1192(1): 230-7.
12. Griffin TM, Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis. *Exerc Sport Sci* 2005; Rev 33(4):195–200

13. Hunter DJ, Sharma L, and Skaife T. Alignment and osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91 Suppl 1:85-9.
14. Hurwitz DE, Sumner DR, Andriacchi TP, and Sugar DA. Dynamic knee loads during gait predict proximal tibial bone distribution. *J Biomech* 1998; 31:423-30.
15. Johnston JD, Masri BA, and Wilson DR. Computed tomography topographic mapping of subchondral density (CT-TOMASD) in osteoarthritic and normal knees: methodological development and preliminary findings. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17:1319-26.
16. Johnston JD, Kontulainen SA, Masri BA, and Wilson DR. A comparison of conventional maximum intensity projection with a new depth-specific topographic mapping technique in the CT analysis of proximal tibial subchondral bone density. *Skeletal Radiol* 2010; 39:867 -76.
17. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957; 16(4):494–502.
18. Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis. *OsteoArthritis and Cartilage* 2004; 12,S34–8
19. Madry H, van Dijk CN, and Mueller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; 18:419-33.
20. Madry, H., Luyten, F. P., Facchini. A. Biological aspects of early osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2012; 20(3), 407-22.
21. Mastbergen S.C., Lafeber F. P. J. G. Changes in Subchondral Bone Early in the Development of Osteoarthritis. *Arthritis & rheumatism* 2011, 2561–2563.
22. Michael, J. W. P., Schlüter-Brust, K. U., Eysel, P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Deutsches Arzteblatt International* 2010; 107(9):152.
23. Omoumi P, Babel H, Jolles B.M., Favre J. Quantitative regional and sub-regional analysis of femoral and tibial subchondral bone mineral density (sBMD) using computed tomography (CT): comparison of non-osteoarthritic (OA) and severe OA knees. *Osteoarthritis and cartilage* 2017, Vol 25:1850-7.
24. Radin EL, and Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 34-40.
25. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, and Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 2001; 286:188-95.

26. Wirth W. and Eckstein F. A technique for regional analysis of femorotibial cartilage thickness based on quantitative magnetic resonance imaging. IEEE Trans Med Imaging 2008; 27:737-44.
27. Zufferey P, Theumann N. Imagerie et arthrose. Rev Med Suisse 2012; 8 : 557 - 63

Sites : <https://www.sofiotheque.info/2016/09/arthrologie-du-membre-inferieur.html>

10. Annexes

	K/L 0		K/L 1		K/L 2		K/L 3		K/L 4	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
Médial										
Total (M)	1550,07	90,34	1565,69	44,69	1621,70	153,18	1611,38	104,12	1800,49	248,18
Externe (Me)	1458,14	144,65	1459,26	134,22	1548,98	206,40	1595,62	162,77	1796,87	334,28
Central (Mc)	1650,92	109,77	1667,51	48,84	1691,39	195,02	1702,57	111,37	1852,66	221,36
Interne (Mi)	1551,13	110,00	1585,50	82,18	1593,52	143,97	1589,60	111,66	1703,14	209,15
Latéral										
Total (L)	1444,85	102,36	1495,40	71,50	1500,64	112,08	1468,18	119,45	1467,42	134,52
Externe (Le)	1468,96	121,36	1506,32	91,41	1506,10	125,15	1480,99	122,66	1492,92	116,07
Central (Lc)	1500,23	92,16	1553,67	73,90	1545,51	128,30	1517,84	116,90	1488,95	103,58
Interne (Li)	1405,58	82,32	1423,45	34,88	1450,09	163,72	1405,32	128,69	1370,11	125,79
Ratio										
Total (M/L)	1,07	0,06	1,05	0,06	1,06	0,08	1,10	0,08	1,21	0,10
Externe (Me/Le)	1,02	0,09	0,96	0,10	1,03	0,07	1,07	0,11	1,21	0,14
Central (Mc/Lc)	1,09	0,07	1,09	0,05	1,06	0,07	1,10	0,11	1,24	0,12
Interne (Mi/Li)	1,10	0,08	1,11	0,10	1,07	0,11	1,14	0,09	1,22	0,16

Tableau 6. Ce tableau montre les valeurs médianes et l'écart interquartile (IQR) de chaque région d'intérêt analysée : le compartiment médial et latéral et chaque sous-divisions (externes, centrales, internes), ainsi que le ratio médial/latéral en fonction des stades Kellgren –Lawrence (K/L 0-4). Les données sont en unité Hounsfield (HU).

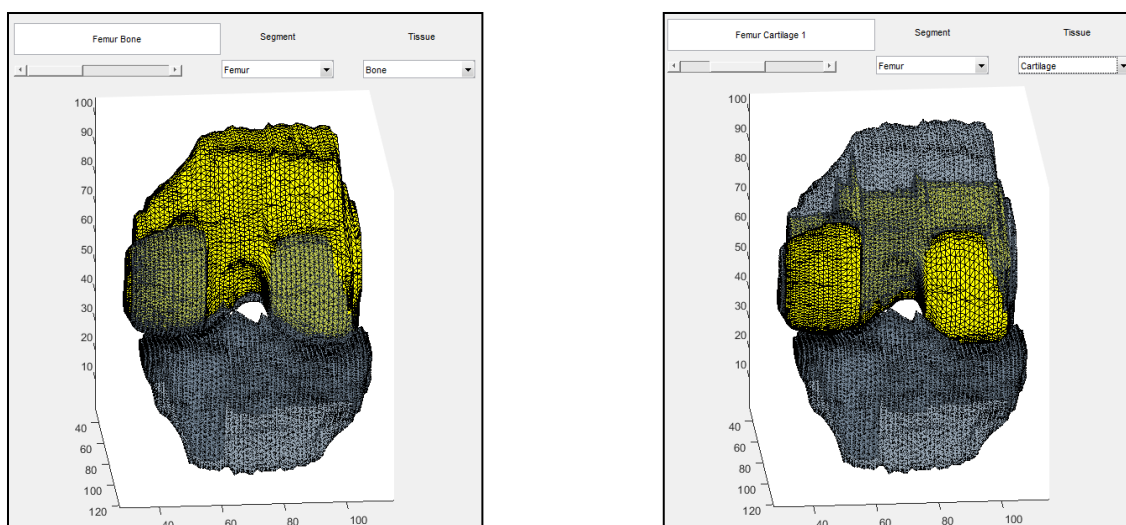


Figure 11. Post-processing de la segmentation de l'os et du cartilage du fémur faite sur des coupes sagittales d'arthro-CT du genou. Sélection de l'os du fémur à gauche et du cartilage à droite.

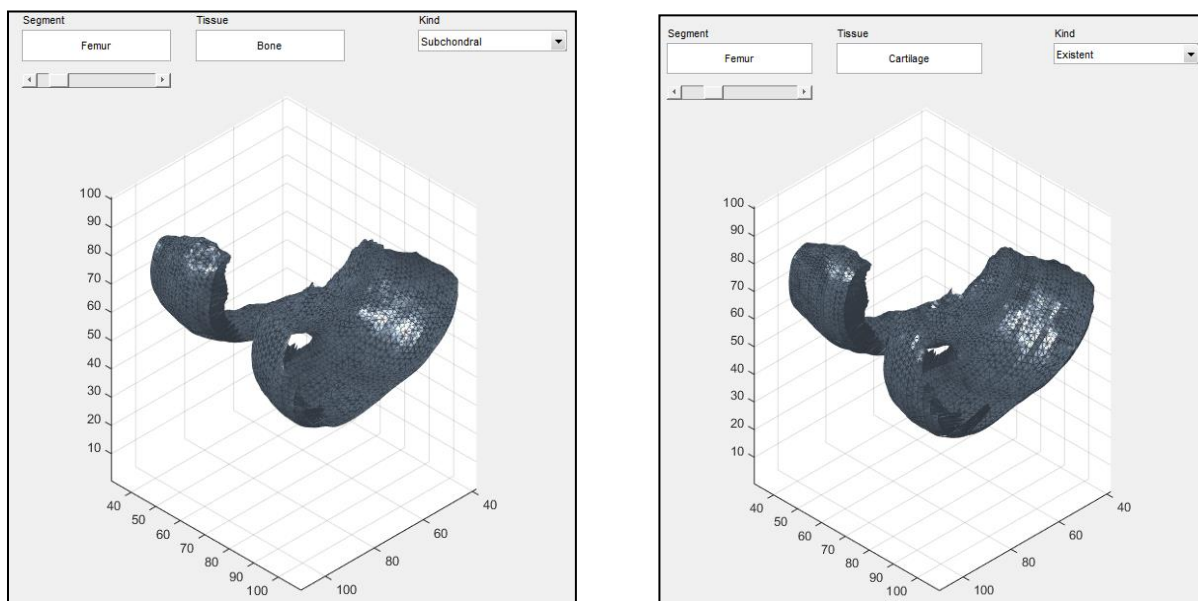


Figure 12. Post-processing de la segmentation de l'os et du cartilage du fémur faite sur des coupes sagittales d'arthro-CT du genou. A gauche, sélection de l'os sous-chondral du fémur, à droite sélection du cartilage du fémur.