



HAL
open science

Caractérisation de la gonarthrose sur radiographie X par analyse de la texture de l'os trabéculaire

Thomas Janvier

► **To cite this version:**

Thomas Janvier. Caractérisation de la gonarthrose sur radiographie X par analyse de la texture de l'os trabéculaire. Autre. Université d'Orléans, 2016. Français. NNT : 2016ORLE2032 . tel-01529774

HAL Id: tel-01529774

<https://theses.hal.science/tel-01529774>

Submitted on 31 May 2017

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

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

**ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES
ET CHIMIE DU VIVANT**

Laboratoire I3MTO - EA 4708

THÈSE présentée par :

Thomas JANVIER

soutenue le : **2 Décembre 2016**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : **AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

**Caractérisation de la gonarthrose sur
radiographie X par analyse de la texture de l'os
trabéculaire**

Rachid JENNANE
Éric LESPESSAILLES

Xavier Jean CHEVALIER
Su RUAN

Éric LESPESSAILLES
Rachid JENNANE
Su RUAN
Xavier Jean CHEVALIER
Hichem MAAREF
Jean-Louis ROUET

THÈSE dirigée par :

Professeur, Université d'Orléans
Praticien hospitalier, CHR Orléans

RAPPORTEURS :

Professeur, Université Paris Est Créteil Val de Marne
Professeur, Université de Rouen

JURY :

Praticien hospitalier, CHR Orléans
Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université de Rouen
Professeur, Université Paris Est Créteil Val de Marne
Professeur, Université d'Evry Val d'Essonne
Professeur, Université d'Orléans

Préambule

Les travaux menés lors de cette thèse ont pour objectif de contribuer à la compréhension du processus arthrosique et à l'identification de marqueurs prédictifs propres à la gonarthrose. Ce travail a été réalisé notamment grâce au soutien de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) à travers le projet de recherche ANR-12-TECS-0016-01, ou plus simplement MOSART.

Mes premiers remerciements vont à mes co-directeurs de thèse, **Eric Lespessailles** et **Rachid Jennane**, pour leur confiance sur ce vaste projet. Je leur exprime ici toute ma gratitude pour leur soutien et leur disponibilité. Ils ont su me guider lors de ces trois années de recherche mouvementées.

Le présent manuscrit reprend une partie du travail réalisé durant cette thèse. Aussi je remercie les membres du jury, **Hichem Maaref** et **Jean-Louis Rouet**, qui ont accepté d'expertiser mes travaux. J'adresse des remerciements tout particuliers à **Su Ruan** et **Xavier-Jean Chevalier** qui ont accepté de relire ce manuscrit pour en rapporter le contenu au jury. Leurs commentaires précieux en ont permis la finalisation.

Un grand merci à mes collègues de l'I3MTO, anciens et nouveaux, **Jérôme**, **Manssen**, **Gaith**, **Marija**, **Eric**, **Annabelle**, **Hechmi** et tous ceux que j'oublie. Nos discussions plus ou moins scientifiques mais (presque) toujours fructueuses furent de grandes sources d'inspiration. J'ai une pensée spéciale pour **Mohamed** et **Fouad**, mes derniers co-locataires de bureau avec qui nous avons noirci de nombreux tableaux à tenter de démêler les méandres des algorithmes d'apprentissage et de segmentation.

Je n'oublie pas non plus les membres de l'IPROS ni leur accueil chaleureux et leur disponibilité. J'adresse des remerciements particuliers à **Evelyne** pour ses conseils et sur les équipements d'imagerie et **Nathalie** pour son soutien logistique.

Je salue aussi les étudiants de Polytech'Orléans, de STAPS et de l'UFR Info à qui j'espère avoir réussi à transmettre quelques connaissances informatiques. Ils m'ont en tout cas permis de goûter aux joies de l'enseignement...

Enfin je terminerais par un (très) grand merci à ma famille et mes amis. Pour la patience et le soutien des premiers. Pour la bonne humeur des seconds, toujours présents pour remonter un moral parfois en berne.

Je me dois enfin de saluer la patience d'une personne qui guète ce moment depuis quelques temps maintenant et m'a été d'un énorme soutien sur cette dernière ligne droite. Merci à toi, et que l'aventure commence ...

;)

Sommaire

Préambule	3
Sommaire	7
Introduction	13
Contexte	13
Objectifs	14
Plan du mémoire	14
I Contexte & État de l’art	17
1 La gonarthrose	19
1.1 L’arthrose et son contexte socio-économique	19
1.2 Cas de la gonarthrose	21
1.3 Structure et composition de l’os	24
2 L’imagerie de la microarchitecture osseuse	29
2.1 Enjeux	30
2.2 Prérequis	30
2.3 Paramètres de microarchitecture	31
2.4 Imagerie bidimensionnelle	33
2.5 Imagerie tridimensionnelle	35
2.6 Discussion	39
Conclusion	41
II Matériel & Méthodes	43
3 L’analyse de texture	45
3.1 Définition de la texture	45
3.2 Outils standards de caractérisation	47
3.3 L’analyse fractale	52

4 L'OsteoArthritis Initiative (OAI)	61
4.1 Sujets, patients et démographie	61
4.2 Modalités d'acquisition	62
4.3 Évaluation radiographique des clichés	63
4.4 Extraction des caractéristiques de la cohorte	64
4.5 Segmentation des radiographies	65
Conclusion	69
III Applications & Résultats	71
5 Prédiction de la progression de la gonarthrose	73
5.1 Introduction	73
5.2 Matériel & Méthodes	74
5.3 Résultats	79
5.4 Discussion	83
6 Prédiction de l'initiation de la gonarthrose	89
6.1 Introduction	89
6.2 Matériel & Méthodes	90
6.3 Résultats	94
6.4 Discussion	99
Conclusion générale	103
Bilan	103
Discussion	104
Perspectives	105
Bibliographie	107
Index	121
Table des matières	123
Table des figures	125
Liste des tableaux	129

Annexes	133
A Comparatif de différentes méthodes d'analyse fractale	133
A.1 Implémentation des méthodes	133
A.2 Synthèse de surfaces Browniennes fractionnaires	134
A.3 Résultats comparatifs	135
B Outils statistiques de prédiction	137
B.1 Régression logistique	137
B.2 Courbes ROC	138
B.3 Le DOR	139
B.4 Optimisation et AIC	140

Glossaire

- Akaike Information Criterion** critère d'information d'Akaike, une mesure de la qualité d'un modèle statistique proposée par Hirotugu Akaike en 1973. 11, 79
- Area Under the Curve** Aire sous la courbe, une mesure de performance d'un modèle prédictif. 11, 79
- Computed Radiography** Modalité de radiographie numérique adaptable aux équipements standard à film. 11, 63
- Covariables Cliniques** Les données cliniques standard : l'âge, le genre, l'IMC. 11, 78
- Densité Minérale Osseuse** La quantité de calcium dans un volume donné de matière osseuse. 11, 29
- Densité Spectrale de Puissance** La répartition fréquentielle de la puissance d'un signal. 11, 58
- Diagnostic Odds Ratio** Mesure de l'efficacité d'un test de diagnostic.. 11, 94
- Dual X-ray Absorptiometry** Extension quantitative de la radiographie X conventionnelle. 11, 51
- Élément Structurant** Motif utilisé pour définir le voisinage lors d'une opération morphologique. 11, 76
- Finite Element Analysis** Analyse par éléments finis. 11
- Food and Drug Administration** L'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. 11, 73
- Fractal Dimension** Dimension fractale, dimension entière non-Euclidienne. 11, 50
- Fractal Signature** Signature fractale, profil de complexité associé à l'échelle d'observation. 11
- Fractal Signature Analysis** Méthode d'analyse basée sur la signature fractale. 11, 56
- Fractional Brownian motion** Mouvement Brownien fractionnaire, un modèle de processus stochastique fractal. 11, 56
- Fractional Gaussian noise** Bruit gaussien fractionnaire, processus des incréments du fBm. 11, 56
- Gray-Level Cooccurrence Matrix** Matrices de cooccurrences, méthode d'analyse de texture. 11, 48
- Gray-Level Run-Length Matrix** Matrices de longueurs de plages, méthode d'analyse de texture. 11, 47

- Hurst exponent** L'exposant (ou coefficient) de Hurst, paramètre unique du fBm. 11, 56
- Imagerie par Résonance Magnétique** Modalité d'imagerie 3D non ionisante. 12, 29
- Indice de Masse Corporelle** . 11, 64
- Joint Space Narrowing** Pincement le l'interligne articulaire. 12, 22
- Joint Space Width** Interligne ou espace intra-articulaire. 12, 22
- Kellgren & Lawrence** Scientifiques à l'origine de l'échelle de scorage radiologique de l'arthrose. 12, 23
- Local Binary Pattern** Motifs binaires locaux, méthode d'analyse de texture. 12, 48
- Mean Intercept Length** Méthode de calcul des paramètres histomorphométriques. 12, 32
- Organisation Mondiale de la Santé** . 12, 19
- OsteoArthritis** Traduction anglaise de l'arthrose. 12, 19
- OsteoArthritis Initiative** . 12, 61
- Osteoarthritis Research Society International** Société savante internationale dédiée a l'arthrose. 12, 23
- Radiographic imaging** Modalité de radiographie numérique directe sur capteur plan. 11, 63
- Radiographic imaging** Modalité de radiographie standard sur film. 12, 63
- Receiver Operating Characteristic** Caractéristique de fonctionnement du récepteur ou courbe de sensibilité/spécificité, une mesure de la performance d'un classificateur binaire. 12, 79
- Region Of Interest** Zone d'intérêt pour l'analyse. 12, 65
- Severe Cases** Les cas pathologiques les plus sévères au sens de la gravité de l'atteinte sur un intervalle de temps donné. 12, 91
- Société Française de Rhumatologie** . 12, 20
- Trabecular Bone Score** Indice de qualité osseuse commercialisé par le groupe Medimaps. 12, 31
- Trabecular Bone Texture** Texture apparente de l'os trabéculaire. 12, 73

Acronymes

- AIC** Akaike Information Criterion. 11, 79, 80, 85, 94, 126, 140, *Glossary* : Akaike Information Criterion
- AUC** Area Under the Curve. 11, 79, 81, 83, 94–97, 100, 129, 139, 140, *Glossary* : Area Under the Curve
- CC** Covariables Cliniques. 11, 78, 79, 83, 94–96, *Glossary* : Covariables Cliniques
- CR** Computed Radiography. 11, 63, 75, 83, 86, 91, 92, 126, *Glossary* : Computed Radiography
- DMO** Densité Minérale Osseuse. 11, 29, 34, 35, 37, 39, 73, *Glossary* : Densité Minérale Osseuse
- DOR** Diagnostic Odds Ratio. 11, 94–97, 100, 129, 140, *Glossary* : Diagnostic Odds Ratio
- DSP** Densité Spectrale de Puissance. 11, 58, 59, 77, 134, 135, *Glossary* : Densité Spectrale de Puissance
- DX** Radiographic imaging. 11, 63, *Glossary* : Radiographic imaging
- DXA** Dual X-ray Absorptiometry. 11, 51, 126, *Glossary* : Dual X-ray Absorptiometry
- ES** Élément Structurant. 11, 76, *Glossary* : Élément Structurant
- fBm** Fractional Brownian motion. 11, 56–59, 92, 123, 126, 133, 134, *Glossary* : Fractional Brownian motion
- FD** Fractal Dimension. 11, 50, 51, 53, 77, 83–85, 125, *Glossary* : Fractal Dimension
- FDA** Food and Drug Administration. 11, 73, *Glossary* : Food and Drug Administration
- FEA** Finite Element Analysis. 11, *Glossary* : Finite Element Analysis
- fGn** Fractional Gaussian noise. 11, 56, 59, 77, 123, 133, 134, *Glossary* : Fractional Gaussian noise
- FS** Fractal Signature. 11, *Glossary* : Fractal Signature
- FSA** Fractal Signature Analysis. 11, 56, 83, *Glossary* : Fractal Signature Analysis
- GLCM** Gray-Level Cooccurrence Matrix. 11, 48, 49, *Glossary* : Gray-Level Cooccurrence Matrix
- GLRLM** Gray-Level Run-Length Matrix. 11, 47, 49, *Glossary* : Gray-Level Run-Length Matrix
- H** Hurst exponent. 11, 56–58, 77, 78, 93, 126, *Glossary* : Hurst exponent
- IMC** Indice de Masse Corporelle. 11, 64, 78, 79, 93–95, 100, *Glossary* : Indice de Masse Corporelle

- IRM** Imagerie par Résonance Magnétique. 12, 29, 31, 36, 38, 39, 61, 62, *Glossary* : Imagerie par Résonance Magnétique
- JSN** Joint Space Narrowing. 12, 22, 23, 78, 79, 81, 83, 85–87, 89–91, 98–100, 103, 104, 122, *Glossary* : Joint Space Narrowing
- JSW** Joint Space Width. 12, 22, 86, *Glossary* : Joint Space Width
- KL** Kellgren & Lawrence. 12, 23, 61, 64, 75, 86, 90, 91, 98–100, 126, *Glossary* : Kellgren & Lawrence
- LBP** Local Binary Pattern. 12, 48, 49, *Glossary* : Local Binary Pattern
- MIL** Mean Intercept Length. 12, 32, 125, *Glossary* : Mean Intercept Length
- OA** OsteoArthritis. 12, 19, 23, 86, 89, 101, *Glossary* : OsteoArthritis
- OAI** OsteoArthritis Initiative. 12, 61–65, 67, 74, 90, 99, 126, 129, *Glossary* : OsteoArthritis Initiative
- OARSI** Osteoarthritis Research Society International. 12, 23, 61, 64, 75, 90, 91, 126, *Glossary* : Osteoarthritis Research Society International
- OMS** Organisation Mondiale de la Santé. 12, 19, 22, 30, *Glossary* : Organisation Mondiale de la Santé
- RG** Radiographic imaging. 12, 63, 83, *Glossary* : Radiographic imaging
- ROC** Receiver Operating Characteristic. 12, 79, 80, 82, 94, 95, 98, 126, 127, 138, 140, *Glossary* : Receiver Operating Characteristic
- ROI** Region Of Interest. 12, 65–67, 69, 74, 75, 77–80, 84–86, 92–94, 99, 106, 126, 127, *Glossary* : Region Of Interest
- SC** Severe Cases. 12, 91, 100, 101, *Glossary* : Severe Cases
- SFR** Société Française de Rhumatologie. 12, 20, *Glossary* : Société Française de Rhumatologie
- TBS** Trabecular Bone Score. 12, 31, 32, 34, 35, 50, 51, 58, 77, 104, 126, *Glossary* : Trabecular Bone Score
- TBT** Trabecular Bone Texture. 12, 73–75, 78, 83–87, 89, 92, 96, 99–101, 105, 123, *Glossary* : Trabecular Bone Texture

Introduction

Contexte

L'arthrose est une pathologie articulaire qui touche un sixième de la population française. C'est la deuxième cause de consultation dans les pays développés, juste derrière les maladies cardio-vasculaires. Pourtant, en dépit de sa très forte prévalence, elle reste une pathologie assez méconnue. En effet, elle apparaît généralement après 40 ans, ne se généralisant qu'après 60 ans, et elle a longtemps été considérée comme une fatalité due à l'usure des cartilages.

Il n'existe ainsi pas de traitements curatifs pour l'arthrose, seules les douleurs étant prises en charge, et la seule alternative pour les cas invalidants est la pose de prothèse, opération à la fois lourde pour les patients et coûteuse pour les systèmes de santé. Le coût annuel de l'arthrose en France est évalué à 3 milliards d'euros, et le vieillissement de la population laisse présager une dégradation de la situation.

Cependant, les récents travaux de recherche dans ce secteur ont montré que cette atteinte des cartilages ne suffisait pas à décrire l'arthrose. On sait maintenant que l'arthrose induit des modifications physiologiques dans toute l'articulation touchée, et tout particulièrement dans l'os sous-jacent appelé os sous-chondral.

Jusqu'à maintenant, le diagnostic et le suivi de l'arthrose étaient réalisés par le biais de l'imagerie avec la mesure de l'interligne sur des clichés de radiographie. Le principal avantage de cette méthode est sa forte disponibilité pour un coût limité, le tout de manière non vulnérante. Les récentes observations faites sur l'os sous-chondral, couplées aux avancées de l'imagerie qui permet aujourd'hui de visualiser la structure de cet os spongieux, relancent la recherche autour de l'utilisation de l'analyse d'image pour la caractérisation de l'arthrose.

Parmi les méthodes envisageables pour l'étude de cette microarchitecture de l'os spongieux ou trabéculaire, les modalités tridimensionnelles (3D) sont les plus en vue. Toutefois, ces méthodes au demeurant coûteuses et peu disponibles restent limitées aux sites anatomiques périphériques pour les résolutions nécessaires à l'observation de la structure trabéculaire. Il existe donc un réel engouement pour l'analyse des clichés issus des modalités de radiographie conventionnelles (2D). Ces clichés ne permettent pas directement de caractériser le réseau

trabéculaire, pourtant l'analyse de la texture apparente de l'os spongieux permet de quantifier l'état de ce dernier.

Objectifs

Ce travail de thèse s'intéresse à l'usage des méthodes d'analyse fractale de la texture osseuse pour la caractérisation de l'arthrose du genou. Il s'agit d'une problématique déjà traitée dans la littérature, cependant les populations étudiées sont généralement restreintes, les méthodes employées varient largement et aucun comparatif n'est à ce jour en mesure de reprendre les différents travaux autour du sujet.

Ainsi, nos objectifs sont doubles. Dans un premier temps, établir un comparatif de différentes approches fractales sur une large base de données libre. Dans un second temps, détailler les descripteurs issus de l'analyse fractale pour entamer un processus explicatif des mécanismes de l'arthrose. De plus, il existe bien une mesure standard de diagnostic et de suivi de l'arthrose, mais pas de critère quantitatif concernant le pronostic d'initiation de cette dernière. Un second objectif sera alors d'étudier les capacités prédictives des paramètres de texture dans le cadre de l'initiation de la gonarthrose.

Une première étude permettra de comparer les différentes méthodes d'analyse fractale, avec une implémentation naïve, sur la problématique de la progression de l'arthrose préexistante. Ce choix permettra de confronter ces différentes méthodes à un standard connu et utilisé en routine clinique afin de valider le choix d'une technique particulière qui sera étudiée plus en détail.

Une seconde étude se focalisera sur une méthode d'analyse fractale et son usage potentiel dans le cadre du pronostic d'initiation de l'arthrose chez des patients sains. Cette seconde étude sera un prétexte pour détailler les différentes caractéristiques de la texture de l'os trabéculaire et analyser la nature des changements induits par l'arthrose dans un cadre précoce.

Plan du mémoire

Ce mémoire de thèse est divisé en trois parties. La première partie présente l'arthrose, le tissu osseux et les méthodes d'imagerie de ce dernier.

Le [chapitre 1](#) détaille dans un premier temps l'arthrose et ses enjeux. Nous y présentons les différentes définitions de la pathologie, son contexte socio-économique et les moyens actuels de diagnostic et de suivi. Un second temps est dédié à la présentation du tissu osseux en temps qu'organe, avec une structure et un fonctionnement propres. Ces propriétés de l'os

sont essentielles et servent de base pour l'utilisation de l'imagerie dans le cadre du diagnostic de l'arthrose.

Le [chapitre 2](#) dresse l'état de l'art des moyens d'imagerie du tissu osseux. Il s'agit de lister les modalités utilisées aussi bien dans le cadre de l'arthrose que pour d'autres pathologies osseuses comme l'ostéoporose. Ce chapitre présente ainsi un panel de techniques d'imagerie couplées à des méthodes d'analyse pour différentes problématiques autour des pathologies osseuses.

La seconde partie du mémoire détaille les méthodes d'analyse mises en œuvre dans ce travail de thèse ainsi que la base de données traitée et la méthode de segmentation utilisée.

Le [chapitre 3](#) présente l'analyse de texture. Il y est donné une définition de la texture ainsi que des éléments de classification. Une brève description des méthodes standard d'analyse est dressée et suivie par une étude approfondie des méthodes fractales.

Le [chapitre 4](#) introduit la base de données sur laquelle les études ont été menées. On y présente les protocoles d'enrôlement, la démographie de la cohorte, l'origine des clichés analysés et les méthodes de segmentation ainsi que les modalités d'évaluation radiographique.

La troisième partie est consacrée aux travaux d'application réalisés dans cette thèse.

Le [chapitre 5](#) traite de l'étude des capacités prédictives de l'analyse de texture dans la progression de l'arthrose. La progression de l'arthrose a été définie ici comme le pincement médial de l'interligne sur une échelle semi-quantitative. Différentes méthodes d'analyse fractale sont comparées sur des clichés numériques et confrontées au standard actuel de suivi de l'arthrose.

Enfin, le [chapitre 6](#) est consacré à l'étude des capacités prédictives de l'analyse de texture dans l'initiation de l'arthrose. Après avoir montré une amélioration du standard de suivi, nous avons testé la capacité de l'analyse de texture à anticiper les symptômes radiographiques de l'arthrose. Dans cette même étude, nous avons détaillé nos descripteurs de texture afin d'affiner l'analyse des résultats et de déterminer l'approche la plus performante.

Première partie

Contexte & État de l'art

Chapitre 1

La gonarthrose

1.1 L'arthrose et son contexte socio-économique

L'arthrose aussi appelée ostéoarthrite ou arthropathie chronique dégénérative, OsteoArthritis (OA) en anglais, est une pathologie articulaire caractérisée par des douleurs mécaniques. Il s'agit de la pathologie articulaire la plus répandue puisqu'elle touche entre 8% et 15% de la population des pays industrialisés. Ces chiffres augmentent d'autant plus que les populations mondiales sont vieillissantes et que l'arthrose touche principalement les seniors avec 60% à 70% des plus de 60 ans atteints. Dans un contexte d'augmentation globale de l'espérance de vie, l'arthrose devient un problème de santé publique majeur, d'autant plus que les traitements curatifs médicamenteux sont inexistantes et que la chirurgie reste le seul recours pour les cas où l'arthrose entraîne une perte de mobilité. Ces facteurs font de l'arthrose un sujet sensible aussi bien en termes de qualité de vie que de coût économique pour les systèmes de santé [Bitton, 2009, Gupta et al., 2005].

Pourtant, l'arthrose reste une pathologie aux origines et aux mécanismes peu connus [Hunter and Felson, 2006]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la définit comme une maladie dégénérative des articulations. Pendant longtemps on a considéré l'arthrose comme une pathologie cartilagineuse, ses symptômes étant principalement une dégradation des cartilages articulaires (Figure 1.1). Pourtant les études récentes montrent une modification plus globale de l'articulation avec des modifications touchant aussi bien le cartilage que l'os sous-chondral, le ménisque, la membrane synoviale et les ligaments [Loeser et al., 2012].

La prévention de l'arthrose passe par une suppression des facteurs aggravants connus, tels que la perte de poids et l'exercice léger pour maintenir la mobilité articulaire. Les traitements médicamenteux se limitent à une prise en charge de la douleur et de l'inflammation. Dans les cas plus avancés, des traitements locaux sont prescrits pour soulager les patients et ralentir la progression de l'arthrose avec notamment des injections intra-articulaires de corticoïdes et

d'acide hyaluronique. Cependant ces traitements locaux n'ont pas démontré leur capacité à ralentir la maladie.

La chirurgie représente la seule alternative véritable en cas d'arthrose avancée avec principalement la pose de prothèses articulaires. Ces prothèses permettent une récupération des fonctions motrices de l'articulation, cependant elles représentent un coût économique important et exposent les patients à des risques non négligeables.

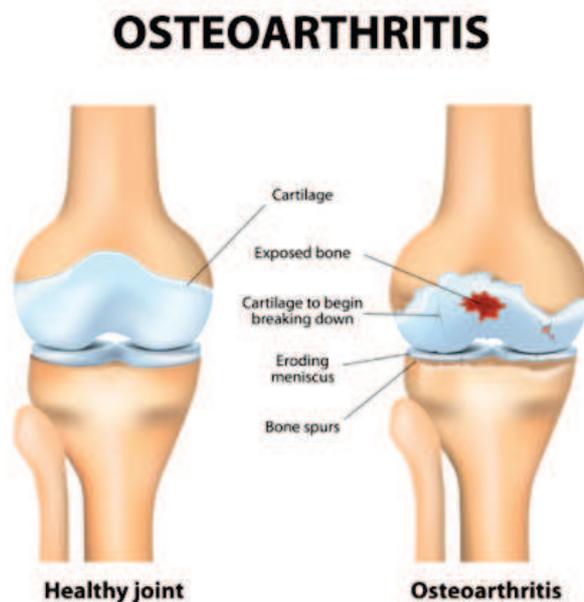


Figure 1.1 – Illustration des dégradations de l'articulation induites par l'arthrose. *Source* : www.medicalnewstoday.com

1.1.1 Prévalence et épidémiologie

D'après les chiffres de la Société Française de Rhumatologie (SFR), l'arthrose toucherait seulement 3% des moins de 45 ans, 65% des plus de 65 ans et jusqu'à 80% des plus de 80 ans. Cependant ces chiffres regroupent toutes les formes d'arthrose dont la prévalence est variable selon les sites anatomiques :

- Le rachis : l'arthrose la plus courante avec 70% des patients atteints ; elle reste cependant la plus silencieuse et la moins invalidante
- Les mains : l'arthrose digitale est également très présente avec près de 60% des patients atteints ; elle se traduit principalement par des périodes de "poussées douloureuses"
- Les genoux : la gonarthrose n'atteint que 30% de la population arthrosique ; pourtant elle reste la principale forme d'arthrose invalidante
- Toutes les autres articulations peuvent être sujettes à une arthrose ; cependant leur atteinte est plus rare et moins handicapante

1.2. CAS DE LA GONARTHROSE

Les mécanismes à l'origine de l'arthrose ne sont pas encore totalement connus. Dans le cas où l'arthrose n'est pas précédée d'une lésion de l'articulation, on parle d'arthrose primitive. Cette arthrose primitive peut être induite ou favorisée par un certain nombre de critères tels que :

- des facteurs héréditaires
- des anomalies anatomiques (e.g. problèmes d'axe, Figure 1.2)
- la surcharge mécanique de l'articulation (e.g. surpoids)
- le stress répété de l'articulation (e.g. pratique intensive de sport avec impacts)
- des facteurs hormonaux (e.g. diabète)

Dans le cas d'une articulation fragilisée suite à une lésion antérieure, on parle d'arthrose secondaire. Cette arthrose secondaire peut être la conséquence d'un traumatisme méniscal ou ligamentaire mais également d'une pathologie articulaire inflammatoire.



Figure 1.2 – Illustration des anomalies d'axe des genoux prédisposant à la gonarthrose.
Source : www.dreamstime.com

1.2 Cas de la gonarthrose

L'arthrose du(des) genou(x) aussi appelée gonarthrose est, en France, la deuxième cause d'invalidité après les maladies cardio-vasculaires. Les premiers symptômes se manifestent généralement après 50 ans, avec une incidence plus élevée chez les femmes que chez les hommes (2,1% à 10,1% des hommes contre 1,6% à 14,9% des femmes présentent une gonarthrose symptomatique [Guillemin et al., 2011]). Sa forme la plus répandue est la gonarthrose fémoro-tibiale interne, soit un pincement de l'interligne dans le compartiment médial, avec atteinte des deux genoux dans près de 2 cas sur 3.

1.2. CAS DE LA GONARTHROSE

La gonarthrose est une pathologie qui se caractérise par des douleurs ressenties principalement pendant la mobilisation motrice de l'articulation (douleurs mécaniques diurnes). Dans le cas de l'arthrite les douleurs sont de rythme inflammatoire (réveil nocturne et dérouillage matinal supérieur à 30 minutes) non calmées par l'immobilisation (Figure 1.3).

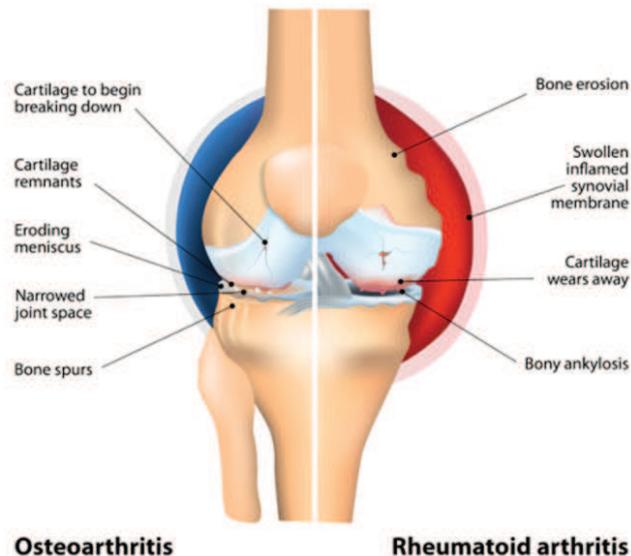


Figure 1.3 – Illustration des différences entre l'arthrose (côté gauche) et l'arthrite rhumatoïde (côté droit). *Source : www.medicalnewstoday.com*

1.2.1 Diagnostic radiologique et suivi

Contrairement à l'arthrite, la plupart des cas d'arthrose sont silencieux, c'est à dire que l'arthrose ne sera pas symptomatique et donc difficile à diagnostiquer (Figure 1.3). Il n'existe pas de marqueurs sanguins caractéristiques permettant de diagnostiquer la présence de l'arthrose même lors du gonflement de l'articulation. La prise de sang ou la ponction synoviale ne sont ainsi utiles que pour éliminer d'autres diagnostics.

Comme définie par l'OMS, l'arthrose se caractérise principalement par une dégradation du cartilage. Ces dégradations sont visibles par arthroscopie, cependant cette technique reste à la fois coûteuse et traumatisante. L'examen de référence pour l'arthrose reste ainsi la radiographie standard qui permet de visualiser l'interligne qui correspond à l'espace intra-articulaire ou Joint Space Width (JSW) en anglais. Ce pincement de l'interligne ou Joint Space Narrowing (JSN) correspond à une réduction du JSW résultant de la dégradation des cartilages et ménisques.

Cependant la mesure de cet interligne est conditionnée par le positionnement du patient lors de l'examen et sa reproductibilité reste limitée [Buckland-Wright, 2006, Peterfy et al., 2003, Kothari et al., 2004]. Une autre limite de ce standard serait l'aspect tardif du phénomène observé puisque la diminution de l'interligne radiographique correspond à la conséquence de ces dégradations.

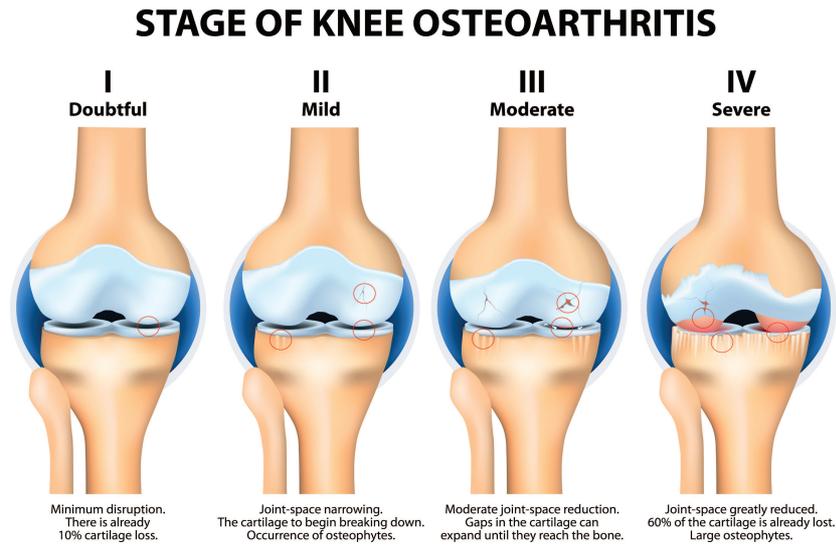
D'un point de vue plus général, la sévérité de l'arthrose est appréciée par les rhumatologues selon les critères définis par Kellgren & Lawrence (KL) en 1957 [Kellgren and Lawrence, 1957]. Cette échelle dispose de 4 stades pathologiques (Figure 1.4) et est basée sur le pincement de l'interligne, la présence d'ostéophytes et la condensation de l'os sous-chondral :

- grade 0 - articulation saine
- grade 1 - OA douteuse : pas de modification visible de l'articulation, présence d'ostéophytes non distincts
- grade 2 - OA minimale : initiation du JSN avec présence d'ostéophytes distincts
- grade 3 - OA modérée : JSN avec présence d'ostéophytes distincts
- grade 4 - OA sévère : JSN avec ostéophytes nets et sclérose de l'os sous-chondral

L'échelle de Kellgren & Lawrence reste cependant très orientée sur la présence des ostéophytes, si bien que l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) a publié en 2007 une révision de cette échelle de scoring [Altman and Gold, 2007]. Ce nouvel atlas est, lui, décomposé en différents critères dont le JSN et les ostéophytes scorés individuellement et pour chaque compartiment (latéral et médial) sur 3 niveaux plus un grade 0. Cependant cette mesure reste relativement subjective puisque basée sur un atlas empirique de radiographies qui servent de points de comparaison.

Tout l'enjeu de la recherche actuelle autour de l'arthrose et notamment de l'imagerie associée à cette pathologie consiste à déterminer un certain nombre de critères quantitatifs caractéristiques de l'arthrose. Cette problématique est relativement ancienne comme en témoignent les travaux de Lynch et Buckland-Wright dans les années 90 [Lynch et al., 1991b, Buckland-Wright et al., 1996].

C'est précisément sur ce point que se positionne ce travail de thèse avec l'étude de paramètres de texture mesurés au niveau de l'os trabéculaire sous-chondral du compartiment tibial du genou.



(a) Illustration des modifications de l'articulation induite par l'arthrose. Source : www.medicalnewstoday.com



(b) Radiographies pour différents stades d'atteinte arthrosique.

Figure 1.4 – Illustration des grades radiologiques de l'arthrose selon l'échelle de Kellgren et Lawrence.

1.3 Structure et composition de l'os

Dans ce travail de thèse, on s'attachera à décrire l'os comme un matériau poreux. Ce matériau est cependant un tissu vivant et en constante adaptation aux contraintes qui lui sont appliquées (loi de Wolff) [Meyrueis et al., 2004]. Notre objectif est d'utiliser ces remaniements internes pour caractériser l'évolution de la gonarthrose et il convient ainsi de rappeler quelques éléments sur la nature de l'os en tant qu'organe à part entière. Ces notions permettront également de discuter des mécanismes mis en oeuvre par le processus arthrosique.

Le mot "os" est un terme générique qui désigne un ou plusieurs éléments du système osseux ou squelette. En biologie animale, les tissus sont regroupés selon quatre catégories :

- Le tissu épithélial est composé de cellules jointes formant un ensemble non vascularisé mais innervé, séparé d'une base de tissu conjonctif par une structure de soutien nommée lame basale

1.3. STRUCTURE ET COMPOSITION DE L'OS

- Le tissu conjonctif est composé de cellules disjointes séparées par des matériaux extracellulaires
- Le tissu musculaire est composé de cellules contractiles assurant des fonctions motrices
- Le tissu nerveux est composé de cellules polarisées agencées en réseau permettant le contrôle du fonctionnement de l'organisme

L'os est un tissu conjonctif comme le sang ou le cartilage, cependant sa structure solide lui confère un rôle de support et de protection des organes. De plus, le système osseux global assure la locomotion de l'organisme. Cependant l'os assure également la formation des cellules sanguines au sein de la moelle osseuse.

1.3.1 Structure de l'os

De par son contenu principalement minéral, l'os possède une grande rigidité. Cependant sa structure est complexe et guidée par les contraintes mécaniques qui lui sont appliquées. Sur le plan macroscopique, on peut le décrire comme un matériau « sandwich » (Figure 1.5) composé d'une enveloppe dense (l'os cortical) et d'un coeur alvéolaire (l'os trabéculaire). Ces deux éléments ont la même composition mais se distinguent par leur microstructure et leur organisation.

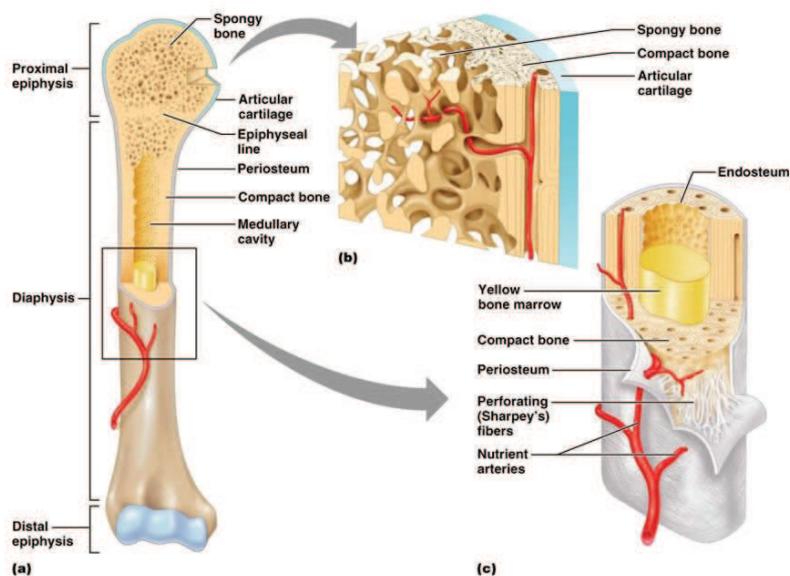


Figure 1.5 – Illustration de la structure interne des grands os. Source : Pearson Education Inc.

Os cortical

L'os cortical ou os compact est un os dense avec une porosité inférieure à 5%, il compose la couche externe des os leur conférant leur rigidité. Cet os doit sa compacité à une agrégation

concentrique de structures lamellaires autour d'un vaisseau sanguin formant des structures tubulaires appelées systèmes de Havers ou plus couramment ostéons. Ces ostéons visibles sur les agrandissements de la [Figure 1.5](#) sont orientés selon l'axe principal de l'os et soudés par leurs structures lamellaires composées d'ostéocytes. Ils assurent la protection et l'irrigation de la moelle osseuse via les canaux de Havers (vaisseaux au centre des ostéons) eux même interconnectés par des canaux transversaux (canaux de Volkmann). Cet os cortical représente la forme majoritaire du tissu osseux dans le squelette avec près de 80% de la masse totale de celui-ci [[Clarke, 2008](#)].

Os trabéculaire

L'os trabéculaire aussi appelé os spongieux est caractérisé par sa micro-structure poreuse semblable à une éponge. Il se retrouve majoritairement dans les os courts comme les vertèbres mais également au niveau epiphyses des os longs ([Figure 1.5](#)). C'est un matériau composite friable, constitué de travées osseuses ou trabécules qui servent d'armature à la matrice de moelle osseuse. Les trabécules, littéralement "petites poutres" en latin, sont des structures osseuses lamellaires en forme de poutre mais aussi de plaques interconnectées qui offrent un fort pouvoir de résistance à l'os face à un susceptible écrasement. Cette résistance peut cependant diminuer dans le cadre de pathologies osseuses comme l'ostéoporose qui vont fragiliser voire détruire ces travées, augmentant significativement le risque fracturaire [[Hans et al., 2011b](#)]. Cet os spongieux représente la forme minoritaire du tissu osseux dans le squelette avec 20% de la masse totale de celui-ci [[Clarke, 2008](#)], pourtant elle couvre 60% de la surface totale des os. De plus l'activité métabolique au sein de l'os trabéculaire est 10 fois plus intense que dans l'os cortical [[Fogelman et al., 2012](#)].

Périoste

Le périoste désigne les différentes couches de tissus qui recouvrent l'os cortical en dehors des surfaces articulaires où l'os est recouvert de cartilage. Il est composé d'une couche externe de tissus fibreux et d'une couche interne constituée de cellules ostéogènes qui assurent la croissance en épaisseur de l'os cortical.

1.3.2 Le remodelage osseux

L'os est constitué d'une matrice minérale ([Figure 1.6](#)) principalement constituée d'hydroxyapatite produite par les cellules ostéoprogénitrices, les ostéoblastes. Les ostéocytes, cellules osseuses représentent le stade terminal des ostéoblastes, emprisonnés dans cette matrice minérale. Enfin, la matrice est continuellement renouvelée par les ostéoclastes, responsables

1.3. STRUCTURE ET COMPOSITION DE L'OS

de la résorption osseuse. C'est l'équilibre entre la croissance et la résorption osseuse qui permet le renouvellement continu du tissu osseux.

Durant les 30 premières années de vie d'un individu, la balance positive du remodelage permet une croissance osseuse. A partir de ce pic de masse osseuse, l'équilibre penche du côté de la résorption. Cependant le remodelage constant du tissu (5% à 10% du squelette est renouvelé chaque année) permet de maintenir la rigidité globale et de résorber les fractures de l'os.

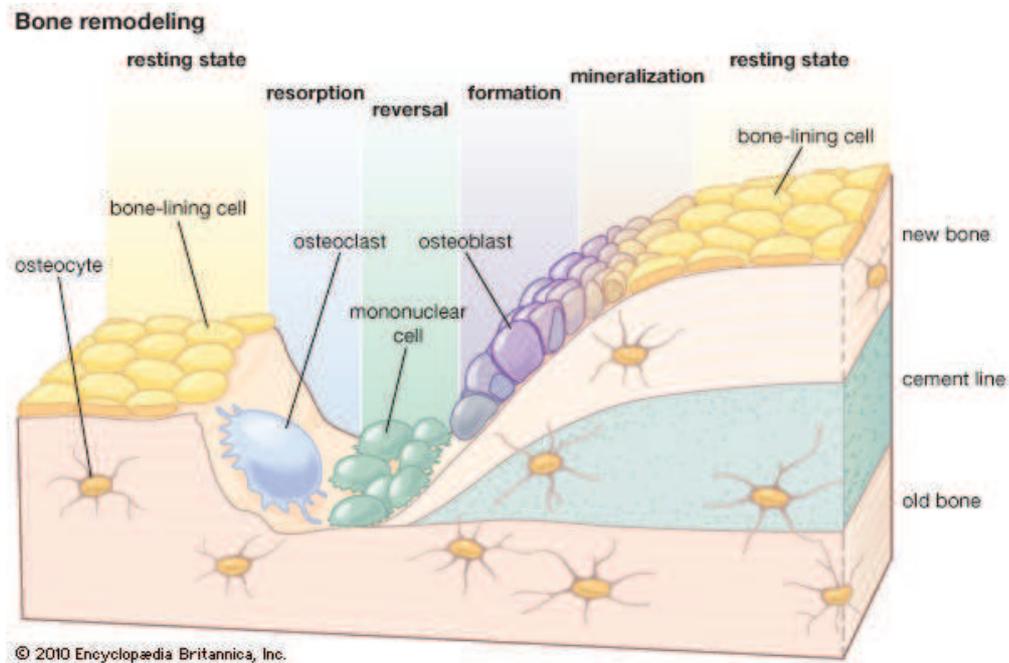


Figure 1.6 – Illustration du processus de remodelage osseux. *Source : Encyclopædia Britannica, Inc.*

Chapitre 2

L'imagerie de la microarchitecture osseuse

Historiquement, la notion de microarchitecture osseuse et son imagerie sont plutôt liées à l'ostéoporose. L'ostéoporose est une maladie touchant le squelette osseux et caractérisée par une perte de masse osseuse associée à des altérations de la microarchitecture du tissu osseux [Peck et al., 1993]. Ces modifications quantitatives et qualitatives sont à l'origine de la traduction clinique de l'ostéoporose c'est-à-dire l'augmentation du risque de fracture par fragilité osseuse [NIH, 2001].

La caractérisation de la fragilité osseuse définit la propension de l'os à se fracturer. La mesure de la Densité Minérale Osseuse (DMO) fait référence comme indice de fragilité [Cummings et al., 2002]. Cette mesure est effectuée principalement par absorptiométrie bi-photonique à rayons X (DXA).

Pourtant cette mesure de DMO n'est pas une condition suffisante pour pouvoir complètement décrire la fragilité de l'os qui met en jeu d'autres paramètres tels que : le remodelage osseux, l'accumulation de microlésions, le degré de minéralisation, la distribution de la masse osseuse et sa microarchitecture. . . [Mccreadie and Goldstein, 2000]. L'ensemble de tous ces paramètres améliore la caractérisation de la fragilité osseuse mais reflète surtout ce qu'on appelle la qualité osseuse [Fonseca et al., 2014].

Traditionnellement ces paramètres de qualité osseuse étaient déterminés par histologie sur des biopsies osseuses à défaut de méthodes non-invasives. Cette méthode reste à l'heure actuelle la référence en particulier pour étudier les effets cellulaires des traitements [Parfitt et al., 1987]. Cependant les dernières générations d'équipements d'imagerie tels que la tomodensitométrie périphérique (pQCT) ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) atteignent de hautes résolutions (HR) suffisantes pour permettre une mesure non-invasive de ces paramètres, ou à défaut leur calcul.

2.1 Enjeux

Les enjeux de la caractérisation de la microarchitecture de l'os trabéculaire par l'imagerie sont multiples. Le plus courant est la prédiction du risque fracturaire, les fractures représentant une des principales sources d'invalidité des patients touchés. Bien que la densité osseuse surfacique soit un prédicteur significatif de fracture [Kanis, 2002], son intérêt est limité par sa nature bidimensionnelle et son incapacité à séparer les compartiments trabéculaires et corticaux. Des données épidémiologiques indiquent que plus de 80% des fractures surviennent chez des femmes qui n'auraient pas été considérées comme ostéoporotiques selon les critères de l'OMS [Stone et al., 2003], soulignant les limites de cette approche et le besoin d'autres méthodes d'évaluation de la fragilité osseuse. La structure osseuse est un des aspects principaux de la résistance osseuse et par conséquent la connaissance d'informations structurales obtenues *in vivo* [Hildebrand et al., 1999] est tout à fait critique pour évaluer la progression de la maladie, les effets des traitements et l'appréciation du risque fracturaire. L'ajout de paramètres structurels aux modèles actuels de prédiction tel que le FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) permettrait peut être une meilleure estimation des risques encourus par les patients et une prise en charge thérapeutique plus précoce [Silva et al., 2015].

Un autre aspect plus récent est la prédiction de l'évolution d'autres pathologies ostéoarticulaires. Dans le cas de l'arthrose par exemple, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif. Par conséquent, l'identification dans de vastes populations des sous-groupes de patients à risque de développer un processus arthrosique, ou pour ceux qui ont une arthrose prévalante, de l'aggraver permettrait à terme, si des biothérapies coûteuses sont développées dans ce domaine, de pouvoir sélectionner la population cible.

En effet, il a été montré que l'os trabéculaire subchondral présente des modifications structurales dès les premiers stades du développement de l'arthrose [Podsiadlo et al., 2016]. Ainsi l'analyse de ces modifications par l'imagerie *in-vivo* pourrait permettre de mieux cibler les zones d'interactions et les mécanismes de genèse de cette pathologie. L'avantage de l'imagerie conventionnelle par radiographie standard dans ce domaine en particulier est la grande disponibilité de cette technique. La mesure de descripteurs de la microarchitecture osseuse sur des clichés d'imagerie de routine clinique permet de diminuer le coût des études tout en augmentant la quantité de données disponibles.

2.2 Prérequis

L'objectif étant l'analyse de la microarchitecture osseuse, la résolution des modalités d'imagerie doit être adaptée aux structures de l'os trabéculaire. Les travées osseuses ont une épaisseur moyenne de 100 à 300 μm , séparées par des cavités de 200 à 2000 μm [Griffith and Genant, 2008]. On considère donc une résolution minimale de 100 μm , idéale-

ment isotrope, afin de pouvoir distinguer le réseau trabéculaire, la mesure des paramètres de ce réseau nécessite ainsi une résolution de 50 μm pour pouvoir réaliser des mesures précises en limitant les effets de volumes partiels.

En revanche, il faut noter la nature tridimensionnelle du réseau trabéculaire. On ne pourra donc mesurer les paramètres histomorphométriques que sur des images volumiques. Cependant, une forte corrélation entre les paramètres dits « apparents » calculés sur des projections 2D et ces mêmes paramètres « exacts » mesurés sur des volumes 3D a été démontrée [Winzenrieth et al., 2013, Pothuaud et al., 2000a, Jennane et al., 2007, Jennane et al., 2001].

Les 20 dernières années, de nouvelles techniques d'imagerie à haute résolution sont apparues susceptibles d'évaluer, de façon non vulnérante, la microarchitecture osseuse. Des scanners quantitatifs munis de multi détecteurs ont été utilisés pour imager la structure osseuse du squelette axial in vivo mais cette évaluation est associée à une forte exposition aux radiations ionisantes et à une résolution spatiale limitée. Une autre méthode, fondée sur le scanner quantitatif évaluant la structure osseuse sur des sites périphériques avec une exposition aux radiations ionisantes bien plus faible, a été développée : la tomодensitométrie quantitative périphérique à haute résolution ou HRpQCT [Boutroy et al., 2005].

Compte tenu de l'absence de radiation ionisante et de son contraste excellent avec les parties molles, une modalité additionnelle dont l'usage est croissant pour l'évaluation osseuse à haute résolution est l'IRM [Kalpakcioglu et al., 2011].

La microarchitecture osseuse trabéculaire peut également être évaluée in vivo à l'aide des paramètres de textures reflétant la microarchitecture sur des radiographies numériques [Benhamou et al., 1994] et des images en DXA [Pothuaud et al., 2009] par respectivement des analyses de textures et par le Trabecular Bone Score (TBS).

Dans les sections suivantes, nous parlerons plus particulièrement de l'évaluation de la microarchitecture trabéculaire in vivo en 2D par les méthodes d'analyses de texture et le TBS ainsi que sur la méthode du HRpQCT et celle de l'imagerie par résonance magnétique à haute résolution (HR-MRI) pour l'imagerie tridimensionnelle.

2.3 Paramètres de microarchitecture

L'histomorphométrie osseuse est la technique de référence pour la caractérisation quantitative de la microarchitecture de l'os. Elle se pratique sur des biopsies osseuses et permet de mesurer un certain nombre de paramètres normalisés par Parfitt [Parfitt et al., 1987]. Ces paramètres sont des descripteurs directs de l'état du tissu osseux. Ils représentent les caractéristiques morphologiques et topologiques de l'os cortical et trabéculaire telles que l'épaisseur des travées (Tb.Th : Trabecular Thickness), leur densité (BV.TV : Bone Volume / Total Volume), leur espacement (Tb.Sp : Trabecular separation) ou encore la porosité ou l'épaisseur

corticale (Ct.Th : Cortical Thickness).

Ces paramètres peuvent être mesurés si l'on a accès à la structure trabéculaire avec une résolution suffisante [Kalpakcioglu et al., 2011, Boutroy et al., 2011]. Dans ce cas on peut utiliser la méthode du Mean Intercept Length (MIL) [Whitehouse, 1974]. Cette technique consiste à réaliser un lancer de rayons dans différentes directions sur une image (2D ou 3D) binarisée, puis à compter le nombre d'interfaces os/espace-médullaire le long de ces rayons. On peut ainsi en déduire le nombre de travées (Tb.N : Trabecular Number) ainsi que différents paramètres morphologiques associés (Figure 2.1).

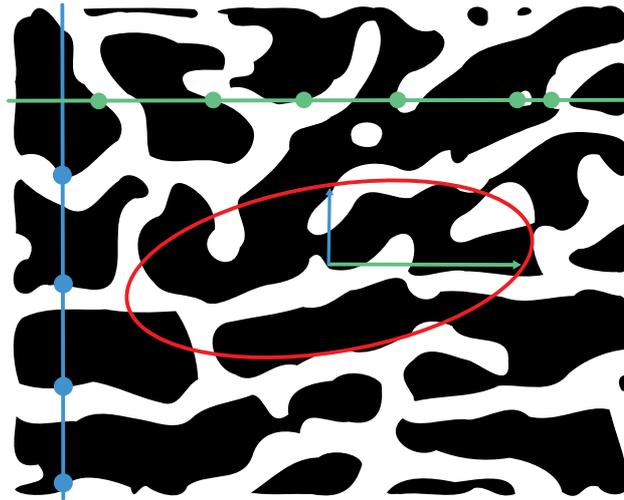


Figure 2.1 – Illustration de la méthode du MIL pour le calcul des paramètres de Parfitt. Cette méthode consiste à compter le nombre d'intersections entre des lignes virtuelles parallèles tracées selon différentes orientations et l'interface os-espace médullaire (intersections repérées par les points). On détermine ensuite le nombre de travées Tb.N comme le nombre d'intersections rapporté à la longueur totale des lignes (l'ellipse représente le profil angulaire du Tb.N). Finalement Tb.N couplé au volume total os-espace médullaire sert à calculer les autres paramètres de Parfitt.

Une autre approche est la squelettisation du volume trabéculaire qui va modéliser la structure en éléments géométriques primaires (Figure 2.2) permettant de calculer les paramètres topologiques du réseau [Pothuau et al., 2000b, Aufort et al., 2006].

Les paramètres de texture ainsi que le TBS feront l'objet d'un chapitre à part entière dans ce manuscrit (chapitre 3).

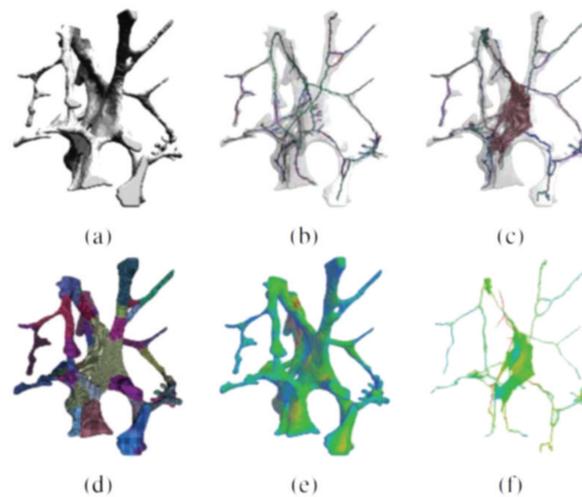


Figure 2.2 – Illustration de la squelettisation : (a) volume original, (b) squelettisation filaire Line Skeleton Graph Analysis (LSGA), (c) squelettisation hybride Hybrid Skeleton Graph Analysis (HSGA), (d) volume segmenté, (e) carte d'épaisseur trabéculaire, (f) fusion squelette HSGA & carte d'épaisseur. *Source* : [Aufort, 2008]

2.4 Imagerie bidimensionnelle

2.4.1 Radiographie X conventionnelle

Les avantages de ce type d'imagerie sont principalement leur disponibilité et leur faible irradiation. Ces caractéristiques expliquent le caractère toujours prometteur de cette technique pour la prédiction précoce des pathologies osseuses en routine clinique. De plus, la radiographie X fournit une projection bidimensionnelle de l'os trabéculaire avec une résolution de l'ordre de $80\ \mu\text{m}$ pouvant descendre jusqu'à $40\ \mu\text{m}$ avec les derniers appareils dits haute résolution. Les images fournies par ce type d'équipements sont donc théoriquement aptes à distinguer la microarchitecture de l'os trabéculaire.

Il s'agit cependant de projections de la structure tridimensionnelle de l'os, aussi sur un cliché radiographique on observera une superposition de plusieurs plans de la structure de l'os. Ce phénomène induit donc un biais dans la mesure des paramètres morphologiques et topologiques. Cependant, de fortes corrélations ont été observées entre ces paramètres dits « apparents » et les paramètres mesurés sur une imagerie tridimensionnelle [Jennane et al., 2007, Pothuaud et al., 2008, Lin et al., 1999].

Critères et analyses

Mallard et al. [Mallard et al., 2013] ont étudié les corrélations entre les différents paramètres apparents de texture mesurés sur différents sites anatomiques (vertèbres, radius et calcaneum). Dans ce travail il est montré que ces paramètres ne sont que faiblement corrélés entre

les différents sites de mesure. Seule l'analyse par longueurs de plages a montré des résultats significativement corrélés entre le radius et le rachis [Mallard et al., 2013].

Plusieurs travaux ont montré l'aptitude de l'analyse de texture dans la prédiction des fractures. Lespessailles et al. ont analysé la texture trabéculaire du calcaneum pour la prédiction du risque fracturaire à la hanche et au rachis [Lespessailles et al., 2008]. Plus récemment, notre équipe a souligné l'amélioration en termes de discrimination fracturaire de la combinaison de la DMO surfacique et des analyses de microarchitecture osseuse par l'analyse fractale de texture et le TBS [Touvier et al., 2015].

Les paramètres d'analyse fractale de texture, en particulier le paramètre dit H moyen (H_{mean}), sont associés significativement aux paramètres de résistance biomécanique évalués ex vivo tant aux vertèbres [Guenoun et al., 2013] qu'au fémur [Le Corroller et al., 2012].

Dans le domaine de l'arthrose, l'analyse de l'os trabéculaire souschondral par les techniques d'analyse de texture apparaît très prometteuse et plusieurs équipes ont montré la capacité prédictive de ces méthodes pour l'évaluation de la progression de la gonarthrose [Messent et al., 2005b, Kraus et al., 2009, Woloszynski et al., 2012].

Ces études ont montré une forte relation entre la texture de l'os souschondral et le pincement de l'interligne défini comme mesure de la progression de la gonarthrose. Les résultats semblent également montrer une sensibilité plus fine de l'analyse de texture sur la prédiction précoce de ce pincement avec une discrimination significative des patients sains avec une initiation de pincement [Podsiadlo et al., 2016].

2.4.2 Absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA)

L'imagerie DXA est une extension de la radiographie X conventionnelle. Le patient est radiographié deux fois avec deux doses différentes en un seul scan, permettant ainsi d'obtenir une information aussi bien quantitative que qualitative des tissus imagés (Figure 3.6).

C'est la technique standard de mesure de la DMO qui a l'avantage d'être très disponible et faiblement irradiante.

Critères et analyses

Bien que la DMO reste le principal critère mesuré sur les images DXA, un nouvel outil de caractérisation de la microarchitecture est commercialisé : TBS iNsight™. Cet indicateur a fait l'objet de plusieurs mises au point récentes [Silva et al., 2014, Harvey et al., 2015, Bousson et al., 2012]. Ainsi il a été montré que TBS est corrélé aux paramètres histomorphométriques mesurés par μ CT dans les mêmes régions [Hans et al., 2011a, Roux et al., 2013], et ce indépendamment de la résolution de la projection [Winzenrieth et al., 2013]. De même ces corrélations ont été établies avec ces mêmes paramètres mesurés à la hanche en QCT

ainsi qu'au niveau du radius et du tibia en HRpQCT [Silva et al., 2013]. Une valeur élevée de TBS est corrélée à une meilleure microstructure squelettique et une valeur faible de TBS à une plus faible microarchitecture osseuse.

Plusieurs études ont montré l'aptitude du TBS à séparer des patients présentant des fractures ostéoporotiques chez des populations de femmes ménopausées [Pothuau et al., 2009, Lamy et al., 2012]. La capacité prédictive de la combinaison DMO-TBS a également été montrée sur différentes cohortes [Hans et al., 2011b, Iki et al., 2014] sur des périodes de suivi allant de 4 à 8 ans.

Les mises au point très récentes ont permis de préciser la place de cet outil de texture dans l'évaluation et la prise en charge de l'ostéoporose et la société internationale de densitométrie clinique a défini récemment sa position officielle indiquant :

- que la capacité du TBS à prédire le risque fracturaire était partiellement indépendante de la DMO surfacique, des facteurs de risque clinique et du FRAX
- que le TBS ne devait pas être utilisé seul pour recommander un traitement ni n'était utile pour le suivi des traitements par les bisphosphonates [Silva et al., 2015]

Cependant quelques experts restent prudents quant à l'usage de cet indicateur à la lumière des travaux effectués par Roux JP et al [Roux et al., 2013] devant l'absence de corrélation entre le TBS au rachis et la mesure in vitro de résistance osseuse vertébrale. De même, un autre travail souligne que la pente à l'origine du variogramme sur lequel repose les valeurs de TBS, n'est pas ou faiblement associée à la résistance osseuse vertébrale et soulève donc la question des facteurs déterministes statistiques expliquant le lien entre TBS et le risque de fracture vertébrale [Maquer et al., 2016].

2.5 Imagerie tridimensionnelle

2.5.1 Tomodensitométrie périphérique haute résolution (HRpQCT)

La tomodensitométrie est une technique particulièrement bien adaptée à l'analyse de l'os étant donné le gap d'absorption des rayons-X entre les tissus calcifiés et les tissus mous avoisinants. Les derniers appareils commercialisés permettent l'acquisition in-vivo de volumes 3D avec une résolution de 82 μm (110 coupes pour une acquisition de 9 mm) en 2 minutes tout en délivrant une dose de radiation $<5 \mu\text{Sv}$ soit bien moins que l'équivalent délivré lors d'une radiographie thoracique. De plus, les sites de mesure sont périphériques et éloignés des organes cibles radiosensibles.

Ces dernières avancées technologiques permettent ainsi de visualiser le réseau trabéculaire

in-vivo [Nishiyama and Shane, 2013, Geusens et al., 2014] (Figure 2.3), bien que la résolution reste inférieure à celle du μ CT ($80\ \mu\text{m}$ pour le HRpQCT contre $10\ \mu\text{m}$ pour le μ CT) qui reste l'outil de référence. Cette modalité d'imagerie concrétise ainsi la notion de biopsie non invasive.

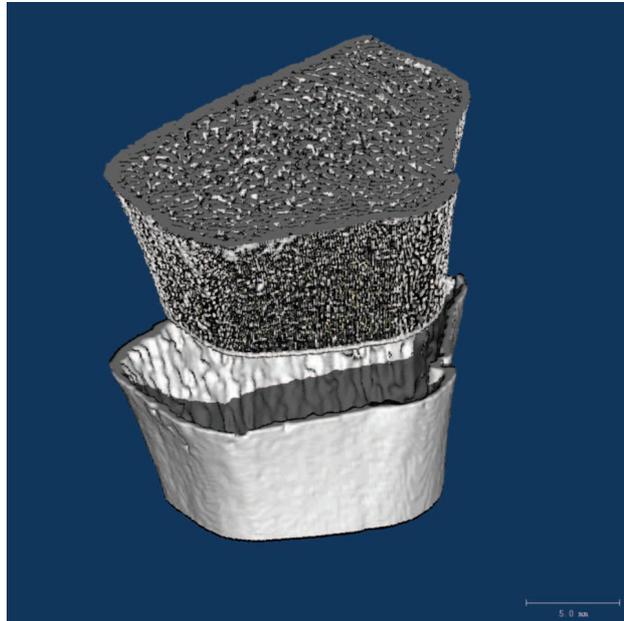


Figure 2.3 – Illustration de la texture osseuse, visible sur les images 3D du HRpQCT.

Son principal avantage est la possibilité d'imager des sites périphériques de manière non vulnérable et in vivo. Ce type d'appareil a l'avantage d'un rapport signal sur bruit (RSB) et d'une résolution spatiale supérieurs en comparaison de l'IRM et des scanners quantitatifs à multi-détecteurs. La limitation des mesures aux sites périphériques avec les appareils de première génération constitue un inconvénient à l'exploration de la qualité osseuse dans l'ostéoporose. En effet, elle ne permet pas l'évaluation sur les sites fracturaires les plus représentatifs de l'ostéoporose à savoir les vertèbres et l'extrémité supérieure du fémur.

Acquisition et analyse d'image

Le système d'imagerie par HRpQCT consiste en une source de rayons X avec une taille de spot focal de $70\ \mu\text{m}$. Le scanner fonctionne à un voltage de $60\ \text{kV}$ et un ampérage de $900\ \mu\text{A}$. Des filtres contre les rayons X mous sont positionnés à l'ouverture de façon à limiter les doses aux patients et afin de réduire les artéfacts liés aux effets de durcissement du rayon.

Critères et analyses

La densité volumique et la microarchitecture osseuse sont évaluées au radius distal et au tibia selon un protocole d'acquisition standard conseillé par le constructeur [Laib et al., 1998].

Les régions de mesure sont définies manuellement par un opérateur en plaçant la ligne de référence sur la partie distale du radius et du tibia sur une « scout view » antéropostérieure préalablement réalisée. Toutes les méthodes utilisées pour traiter les données du HRpQCT ont été décrites en détail dans le travail de Laib [Laib et al., 1998]. Les variables habituellement recueillies sont les suivantes : la surface totale (Tt. Ar) en mm^2 représentant la surface de section transversale moyenne de l'os, les densités osseuses volumiques en mg d'hydroxyapatite pour les compartiments totaux, trabéculaire et cortical (respectivement Tt.BMD, Tb.BMD, Ct.BMD) ; l'épaisseur corticale (Ct.Th, μm) ; le nombre, l'épaisseur et la séparation des travées ainsi que la distribution intra individuelle de séparation (respectivement Tb.N en mm^{-1} , Tb.Th en μm , Tb.Sp en μm et Tb.Sp.SD en μm).

L'adoption en pratique clinique du HRpQCT nécessite l'établissement de courbes de référence des données mesurables par l'appareil afin de pouvoir, le cas échéant, discuter les résultats à l'échelle de l'individu. Plusieurs études ont été menées en ce sens [Macdonald et al., 2011, Dalzell et al., 2009, Khosla et al., 2005] permettant par la même d'étudier les variations microarchitecturales en fonction de l'âge et du sexe. Globalement, les éléments suivants ont pu être constatés :

- Après la puberté, la surface totale osseuse augmente avec l'âge, les hommes ayant une surface transversale plus grande que les femmes [Khosla et al., 2005].
- L'épaisseur corticale est plus élevée chez l'homme que la femme et décline avec l'âge et la ménopause [Dalzell et al., 2009].
- La porosité corticale augmente avec l'âge et après la ménopause chez la femme [Dalzell et al., 2009].
- Les hommes jeunes ont tendance à avoir un plus grand nombre de travées plus épaisses comparé aux jeunes femmes [Macdonald et al., 2011, Dalzell et al., 2009, Khosla et al., 2005].
- Après l'âge adulte jeune, le vieillissement est marqué par une perte du nombre de travées et de leur épaisseur dans les deux genres [Macdonald et al., 2011].

Les paramètres mesurés par HRpQCT pourraient être utiles pour l'évaluation du risque fracturaire. Comparés à la DMO surfacique, les mesures en HRpQCT ont une meilleure capacité discriminante pour séparer les femmes avec et sans fracture, même chez celles qui ont une DMO surfacique équivalente [Sornay-Rendu et al., 2007, Sornay-Rendu et al., 2009, Boutroy et al., 2007].

La modélisation par analyse en éléments finis (FEA) est un atout complémentaire disponible à l'aide d'un logiciel tiers sur l'HRpQCT. Ainsi, l'évaluation des propriétés mécaniques par FEA permet l'amélioration de l'identification des personnes à risque élevé de fracture parce qu'elle fournit une appréciation plus complète de la résistance osseuse fon-

dée sur les données microarchitecturales et densitométriques des voxels 3D de l'image [Vilayphiou et al., 2011, Vilayphiou et al., 2010].

Le HRpQCT a également la capacité de pouvoir suivre les effets des différentes thérapies de l'ostéoporose dans leurs différentes composantes (effets densitométriques, effets microarchitecturaux, effets biomécaniques). L'intérêt de l'application du HRpQCT aux études de recherche clinique est grandissant et des données d'études récentes ont permis un nouvel aperçu des effets sur la structure et la résistance osseuse des traitements nouveaux et plus anciens. Une mise au point récente, rapporte les études effectuées sur l'Alendronate, le Risedronate, l'Acide zolédronique, l'Ibandronate, le Téréparatide, le Ranélate de strontium, le Dénosumab et l'Odanacatib [Lespessailles et al., 2016].

Plusieurs défis restent à relever avec l'usage du HRpQCT, la segmentation d'image et en particulier du compartiment cortical [Zebaze and Seeman, 2015], la reproductibilité [Boutroy et al., 2016, Burghardt et al., 2010] et d'autres problèmes techniques comme les artéfacts de mouvement, de durcissement du faisceau et de diffraction.

2.5.2 Imagerie par résonance magnétique haute résolution (HR-MRI)

Depuis la fin des années 1990, l'imagerie par résonance magnétique à haute résolution (HR-MRI) a fait l'objet de nombreux développements [Chung et al., 1995, Wehrli et al., 2002, Wehrli et al., 1998, Link et al., 1998, Newitt et al., 2002]. Contrairement à la radiographie, l'IRM n'expose pas les patients à un rayonnement ionisant. Il n'est plus question de mesurer l'atténuation d'un rayonnement par les tissus calcifiés, mais la susceptibilité magnétique des tissus. La différenciation entre l'os et la moelle se fera sur leurs différentes réponses au champ magnétique appliqué.

Les évaluations par HR-MRI ont surtout été faites sur des sites périphériques tels le radius et le tibia distal ainsi que le calcaneum [Wehrli, 2007, Majumdar, 2002]. En effet, c'est une tâche beaucoup plus délicate d'imager la microarchitecture osseuse trabéculaire des sites osseux plus proximaux compte tenu des limites liées au RSB. Les limites liées au RSB interviennent quand on s'intéresse aux sites osseux proximaux du fait de leur siège plus en profondeur par rapport au revêtement cutané. En effet, la détection du signal en IRM nécessite des antennes radiofréquences placées sur les téguments des patients. Sachant que plus la distance croît entre l'antenne et le site d'intérêt plus le RSB diminue, on comprend volontiers que la mesure de l'extrémité supérieure du fémur soit un véritable défi.

Critères et analyses

Krug et al. ont montré en 2005 la faisabilité de la mesure de paramètres de la microarchi-

texture trabéculaire sur des images IRM du fémur proximal avec un champ magnétique de 3 Teslas [Krug et al., 2005].

Ladinsky et al. [Ladinsky et al., 2008] ont étudié les corrélations entre les paramètres de microarchitecture mesurés par IRM, pQCT et la DMO évaluée par DXA. Ces paramètres ont été évalués au rachis, au radius ainsi qu'au tibia. Cette dernière étude montre une corrélation entre la microarchitecture du radius et du rachis mais confirme l'indépendance des paramètres microarchitecturaux mesurés au rachis et au tibia.

Comme pour l'imagerie HRpQCT, l'HR-IRM a fait l'objet d'études portant sur la relation entre la microarchitecture et le risque de fracture [Kijowski et al., 2012, Chang et al., 2015] et différentes pathologies et traitement [Ladinsky et al., 2008, Folkesson et al., 2011, Pritchard et al., 2013].

Très récemment, la faisabilité de l'évaluation de la microarchitecture osseuse trabéculaire à la hanche (au fémur proximal) a été rapportée avec succès avec une IRM à 7 Tesla [Chang et al., 2014]. Cependant, la résolution reste encore limitée à 0,23 x 0,23 x 1 mm et le temps d'acquisition des images de 7 minutes est susceptible de générer des artéfacts de mouvements des patients lors de l'acquisition.

2.6 Discussion

Le domaine de l'évaluation de la microarchitecture osseuse de façon non vulnérante a considérablement progressé ces dix dernières années. Les deux modalités d'imagerie 3D à haute résolution sont très prometteuses et les analyses de texture font d'ores et déjà partie pour certaines d'entre elles des outils utilisables en routine clinique. De futurs développements offriront peut-être la possibilité d'imager en 3D avec une résolution toujours meilleure les sites osseux centraux comme l'extrémité supérieure du fémur et les vertèbres. L'application à ces images des logiciels de calcul en FEA de la résistance osseuse permettra peut-être d'envisager pour les études de recherche clinique le remplacement du critère dur de jugement à savoir la fracture par des paramètres intermédiaires validés. Elle pourrait également contribuer à la meilleure description des modifications structurales de l'os sous-chondral dans le cadre de la genèse et de la progression de l'arthrose. La meilleure appréciation de la microarchitecture osseuse a d'ores et déjà permis une meilleure appréciation des mécanismes de perte osseuse et de fragilité dans l'ostéoporose. La caractérisation des effets sur la microarchitecture des différentes thérapies par l'imagerie à haute résolution a permis un nouvel aperçu dans la distinction des différents modes d'action des traitements de l'ostéoporose.

Conclusion

La gonarthrose est une pathologie articulaire touchant une vaste partie de la population. Sa prévalence est fortement liée à l'âge, or dans un contexte de vieillissement de la population elle représente un fardeau socio-économique non négligeable [Le Pen et al., 2006]. Le modèle d'arthrose le plus étudié reste celui de la gonarthrose, le genou étant le site anatomique pour lequel l'atteinte arthrosique représente le plus fort risque de handicap. Les mécanismes physiopathologiques de l'arthrose sont encore méconnus [Hunter and Felson, 2006]. Cependant, on sait maintenant que cette pathologie touche l'articulation dans sa globalité [Loeser et al., 2012] et pas uniquement les cartilages.

La modalité standard de diagnostic et de suivi de l'arthrose reste la radiographie standard. Pourtant, sur ces clichés de radiographie, seule la modification de l'interligne sert de marqueur quantitatif pour le pronostic de l'évolution de la pathologie. De nombreux travaux de recherche tentent ainsi de trouver des marqueurs caractéristiques de l'arthrose via des méthodes d'imagerie non invasives. Les récentes évolutions des équipements d'imagerie 3D permettent d'envisager la réalisation de biopsies virtuelles. Cependant, au vu du coût de ces examens et de leur disponibilité, ces techniques restent pour l'instant limitées à des travaux de recherche sur des populations restreintes.

Une autre piste actuellement en plein essor est la caractérisation de la texture des clichés radiographiques. Cette texture permettrait une mesure indirecte de l'état de la microarchitecture osseuse à bas coût, la radiographie étant déjà l'examen standard en routine clinique dans le cadre de la gonarthrose.

Nos travaux vont ainsi dans ce sens, en tentant de prédire l'initiation et la progression de la maladie à partir de cette texture osseuse sous-chondrale. Un autre élément auquel on s'attachera est la liaison entre la texture et la microarchitecture d'un point de vue histomorphométrique.

Deuxième partie

Matériel & Méthodes

Chapitre 3

L'analyse de texture

3.1 Définition de la texture

Le terme de texture était utilisé initialement pour décrire l'aspect d'un objet tangible. Très utilisée pour décrire les aliments notamment, elle peut se définir comme « la manifestation sensible et fonctionnelle des propriétés structurales et mécaniques des aliments, détectées par les sens de la vision, de l'ouïe, du toucher et de la kinesthésie » [Daniel and Roudot, 2007]. Il s'agit ici de décrire la perception sensorielle, et notamment tactile, que l'on a d'un objet (doux, lisse, rugueux, mou, etc). Ce concept peut ainsi être transposé à la perception visuelle de ces mêmes objets, et par extension à leur image. On parlera alors de texture visuelle.

La texture visuelle est un concept porté notamment par la synthèse d'image où elle permet un rendu visuel de l'aspect de surface d'un objet. Dans ce domaine particulier, on la définit comme une image 2D simple (*i.e* Figure 3.1) que l'on projette sur un volume pour « l'habiller ». Elle peut ainsi être vue comme un « papier peint » qui va mimer le rendu visuel d'un objet réel.

Ainsi, la texture fait partie des caractéristiques d'une image au même titre que sa couleur ou sa forme. La notion de texture visuelle est relativement intuitive comme en témoigne la richesse du vocabulaire associé : géométrique, aléatoire, lisse, rugueuse, isotrope... Pourtant sa définition formelle pose problème. Si l'on s'en tient aux définitions données par les différents dictionnaires, il s'agit d'une notion d'agencement de motifs. Pourtant cette notion reste relativement vague et aucun cadre mathématique formel ne permet de fixer cette définition.

Dans le cadre du traitement d'image, une définition couramment reprise est celle qui définit la texture comme un arrangement spatial de couleurs ou d'intensités propre à une image ou à une sous-région de celle-ci [Shapiro and Stockman, 2001]. Cependant cette homogénéité est difficilement quantifiable du fait de la nature même de la texture définie comme une variation régulière de motifs. Ainsi la texture est relativement liée à l'échelle d'observation, puisque quel que soit l'objet que l'on observe on pourra presque toujours trouver une homogénéité à différentes échelles.

3.1. DÉFINITION DE LA TEXTURE

De manière générale on définira la texture comme l'arrangement spatial et dynamique des niveaux d'intensité pour un domaine relatif à une image. Cet arrangement aura donc des caractéristiques d'organisation directionnelles, périodiques ou statistiques stables.



Figure 3.1 – Illustration de différentes textures visuelles. *Source* : www.seamlesstextures.net

3.1.1 Classification des textures

Bien que la définition de la texture reste relativement floue, on parvient assez bien à classer les différentes textures selon deux grandes catégories [Van Gool et al., 1985, Unser, 1995] :

- **Les textures structurées ou déterministes** : sont formées par répétition d'un motif géométrique (e.g. les briques, les « nid d'abeille »).

- **Les textures aléatoires ou stochastiques** : sont irrégulières, sans motifs géométriques, avec pourtant une homogénéité des propriétés statistiques (*e.g.* les nuages).

Cependant la majorité des textures naturelles ou observables sont une combinaison de ces deux catégories (*e.g.* l'herbe ou le bois [Figure 3.1](#) qui présentent des orientations générales sans pour autant avoir un motif exact qui se répète).

3.2 Outils standards de caractérisation

Un certain nombre de techniques ont été utilisées dans la littérature pour décrire les différentes textures visuelles. Ces techniques sont globalement liées au type de texture observée et peuvent elles aussi être scindées en catégories structurelles ou statistiques avec une application spatiale ou fréquentielle.

Les approches structurelles voient la texture comme une série de motifs réguliers (textels) et vont tenter de caractériser l'organisation de ces derniers (*e.g.* diagrammes de Voronoï, matrices de cooccurrences, matrice de longueurs de plages, motifs binaires locaux, etc). Au contraire, les approches statistiques vont quantifier mathématiquement les paramètres de textures (*e.g.* statistiques d'ordre un et deux, décompositions par ondelettes, analyse fractale, etc).

Il reste cependant difficile d'établir une liste exhaustive de toutes les méthodes d'analyse de texture au vu de la diversité des approches proposées dans la littérature. On pourra par exemple citer le livre de Mirmehdi et al. [[Mirmehdi et al., 2008](#)] qui recense pas moins de 42 méthodes d'analyse différentes et qui chacune dispose d'une multitude de variantes, adaptations et implémentations. Ainsi on ne détaillera ici que les méthodes appliquées à la texture de l'os trabéculaire en se concentrant particulièrement sur les méthodes d'analyse fractale, famille riche en variantes.

3.2.1 Longueurs de plages

La méthode des longueurs de plages — Gray-Level Run-Length Matrix (GLRLM) [[Galloway, 1975](#)] va mesurer le nombre et la longueur des plages d'iso-intensité selon une direction donnée. Une plage est une suite de pixels adjacents dans l'image ayant le même niveau d'intensité. Une matrice de longueurs de plages L possède n lignes et m colonnes, où n est le nombre de niveaux de gris et m la taille maximale de l'image dans la direction choisie (ce qui correspond à la taille maximum d'une plage). Un élément $L(i, j, \theta)$ de cette matrice correspond au nombre de plages de niveau d'intensité i et de longueur j trouvées dans l'image selon la direction θ . La [Figure 3.2](#) illustre cette construction sur une image comportant 4 couleurs et des plages de 1 à 3 pixels. Ces matrices sont ainsi calculées

3.2. OUTILS STANDARDS DE CARACTÉRISATION

pour les 4 directions : $0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$ et 135° correspondants aux directions 4 paires symétriques de pixels connectés sur une matrice à maille carrée.

A partir de ces matrices on peut calculer des statistiques représentatives de l'organisation de la texture tel que le long run emphasis (LR) qui mesure la distribution des segments longs et augmente en fonction de la présence de nombreuses structures proportionnellement longues. De même on peut caractériser des ratio de longueurs de plages entre les hautes et basses intensités, entre différentes orientations, etc.

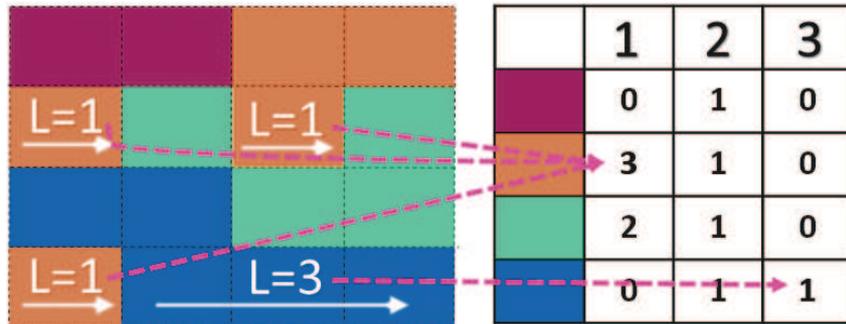


Figure 3.2 – Illustration de la construction des matrices de longueur de plages. Ici 10 plages de longueurs variable de 1 à 3 pixels réparties sur 4 niveaux.

3.2.2 Cooccurrences

Les matrices de cooccurrences — Gray-Level Cooccurrence Matrix (GLCM) [Haralick and Dinstein, 1973] mettent en valeur les dépendances spatiales des niveaux de gris dans l'image. Elles représentent une estimation de la probabilité conjointe d'apparition d'un couple de niveaux de gris séparés par un vecteur de déplacement spatial $r(d, \theta)$ où d est la distance entre 2 pixels et θ la direction. Pour construire ces matrices M de taille $n \times n$ (avec n le nombre de niveaux de gris de l'image), il suffit de compter le nombre de fois où le niveau de gris j a succédé au niveau i pour un vecteur de déplacement $r(d, \theta)$ fixé. La Figure 3.3 illustre cette construction sur une image comportant 4 couleurs.

Comme pour les matrices de longueurs de plage, ces matrices peuvent être calculées pour les 4 directions : $0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$ et 135° . De même on calculera des paramètres tels que la moyenne ou la variance de ces matrices pour avoir une idée des variations d'intensités au sein de l'image.

3.2.3 Motifs binaires locaux

Le concept de motifs binaires locaux — Local Binary Pattern (LBP) en anglais, a été introduit par Ojala et al. [Ojala et al., 2002]. Le principe consiste à attribuer à chaque pixel P de l'image

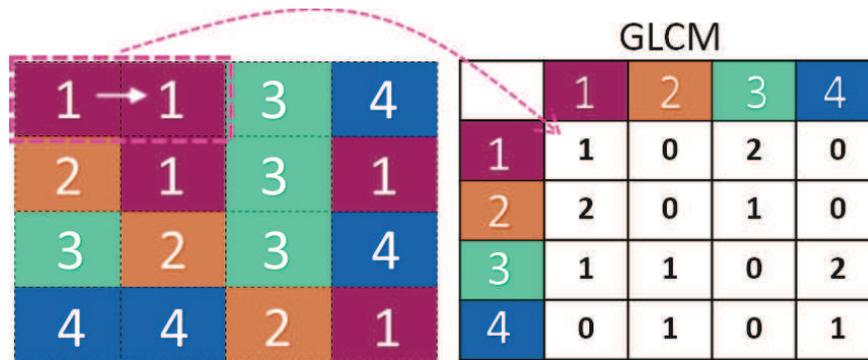


Figure 3.3 – Illustration de la construction des matrices de cooccurrences. Ici horizontalement sur une image à 4 niveaux.

I à analyser, une valeur caractérisant le motif local autour de ce pixel. Ces valeurs sont calculées en comparant le niveau de gris du pixel central P aux valeurs des niveaux de gris des pixels voisins. Un code binaire est affecté à chaque pixel en fonction de son voisinage. Ce code décrivant la texture locale d'une région est calculé par seuillage d'un voisinage avec le niveau de gris du pixel central. Afin de générer un motif binaire, les voisins prendront alors une valeur "1" si leur valeur est supérieure ou égale au pixel considéré et "0" dans le cas contraire. Ce motif est ensuite encodé selon un dictionnaire de motifs basé sur la décomposition en facteurs premiers (Figure 3.4). Chaque pixel de l'image d'origine est ainsi encodé, on calcule ensuite l'historgramme de ces valeurs correspondants aux différents motifs. L'historgramme de l'image obtenu est utilisé comme descripteur de textures au même titre que l'historgramme des niveaux de gris, à la différence qu'une intensité correspond à un code de motif local. On peut donc connaître les principaux textons (ou motifs élémentaires) composants l'image.

3.2.4 Statistiques de premier ordre

Les statistiques de premier ordre sont les paramètres les plus simples à calculer. Il s'agit de caractériser l'allure de l'historgramme, ou répartition quantitative des intensités de pixels d'une image. Ces statistiques correspondent par exemple à la valeur moyenne ou à la variance de l'intensité des pixels. Cependant les moments d'ordre plus élevé sont parfois utilisés, comme le coefficient de dissymétrie — skewness en anglais, d'ordre trois qui quantifie la dissymétrie de l'historgramme ou le coefficient d'aplatissement — kurtosis en anglais, d'ordre quatre qui quantifie l'uniformité de l'historgramme. Les valeurs de contraste, d'entropie ou de dynamique font également partie de la famille des statistiques de premier ordre.

Cependant l'historgramme étant invariant en translation et en rotation, ces statistiques sont assez peu représentatives d'une texture particulière. Elles sont cependant largement utilisées pour caractériser les matrices de transformation issues d'autres méthodes d'analyse orientée ou locale (GLRLM, GLCM, LBP).

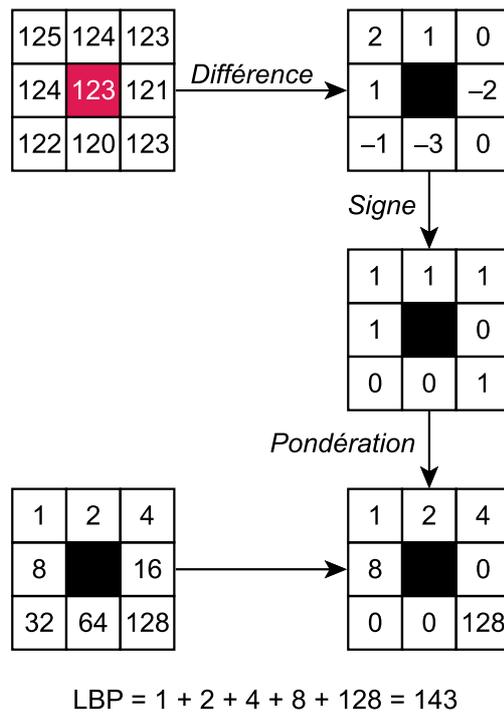


Figure 3.4 – Illustration du codage d'un pixel par son motif binaire local. *Source* : www.wikipedia.org

3.2.5 Analyse fractale

On distingue l'analyse fractale des autres méthodes statistiques car elle se base sur des mathématiques non euclidiennes. Un objet fractal est par définition un objet dont les propriétés sont invariantes au changement d'échelle. Le paramètre appelé dimension fractale — Fractal Dimension (FD), reflète la complexité de l'objet et peut être calculé par différentes techniques (box counting, variogramme, signature fractale...) [Lopes and Betrouni, 2009, Harrar et al., 2013] toutes basées sur des modèles auto-similaires. Le point commun entre ces méthodes est dans un premier temps la mesure d'une quantité pour différentes échelles d'observation, et dans un second temps le calcul de la dimension fractale par régression de la courbe obtenue en échelle logarithmique. Cette dimension fractale est liée à la complexité de la structure observée qui peut être vue comme une mesure de la rugosité ou encore de l'irrégularité de la structure osseuse (Figure 3.5).

L'analyse fractale fera l'objet d'une section dédiée page 52.

3.2.6 Trabecular Bone Score (TBS)

Le TBS [Silva et al., 2014] est un indicateur de qualité osseuse commercialisé par le groupe Medimaps (Mérignac, France). Cet outil calcule la pente à l'origine du variogramme expérimental calculé sur la segmentation du rachis [Pothuau et al., 2009]. Ce descripteur est ainsi lié à la dimension fractale [Soille and Rivest, 1996] de la texture apparente de l'os trabéculaire

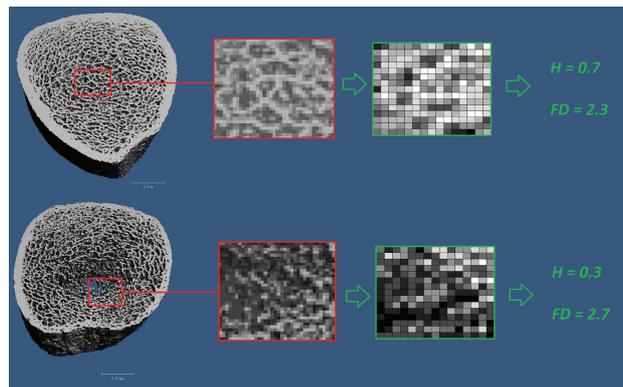


Figure 3.5 – Illustration de la texture osseuse. La microarchitecture osseuse est visible sur les images 3D du HRpQCT et la texture apparente 2D est schématisée pour les ROI sélectionnées. Plus la texture est aléatoire ou rugueuse et plus la FD sera grande.

des vertèbres lombaires (Figure 3.6).

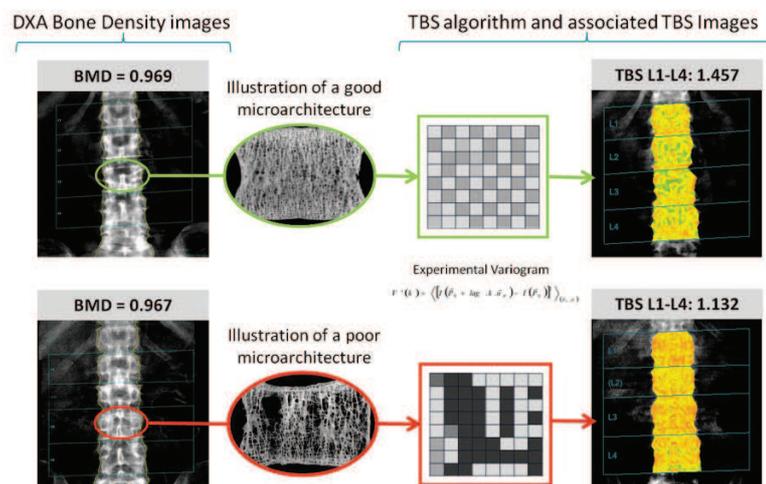


Figure 3.6 – Illustration du TBS sur clichés Dual X-ray Absorptiometry (DXA). TBS est une mesure de l'homogénéité locale des travées osseuses ; dans le cas d'un os pathologique, ces travées se raréfient créant un fenêtrage de la texture osseuse traduit par une baisse du score de qualité. Source : www.medimapsgroup.com

3.2.7 Anisotropie

L'anisotropie est une mesure d'uniformité spatiale des propriétés d'un matériau. Un matériau isotrope aura des propriétés mécaniques identiques indépendamment de la direction d'observation. Dans le cas de l'os trabéculaire, on sait que l'organisation des travées répond à un ensemble de contraintes mécaniques induites par l'activité physique telle que le maintien de la posture ou la marche (loi de Wolff). Sa structure sera donc anisotrope, cependant certains facteurs tel que l'âge, la ménopause ou certaines pathologies osseuses qui vont modifier sa

microarchitecture vont également influencer sur cette anisotropie. D'un point de vue calculatoire, les mesures doivent donc s'effectuer selon différentes directions. Dans la pratique, de ces mesures orientées on extrait un diagramme polaire sur lequel on applique une régression elliptique. La mesure quantitative de l'anisotropie sera le résultat du ratio des axes directeurs de cette ellipse interpolée (Figure 2.1).

3.3 L'analyse fractale

3.3.1 Introduction aux fractales

Si l'on reprend la définition de la texture, on s'aperçoit qu'il s'agit d'un sous-ensemble de l'image caractérisé par une répétition de motifs ou de caractéristiques. Une texture peut donc être étendue infiniment par une simple reproduction de ce même motif, et présente ainsi un caractère auto-similaire. Cette auto-similarité est le concept principal des fractales, ces objets dont l'aspect ne change pas en fonction de l'échelle d'observation.

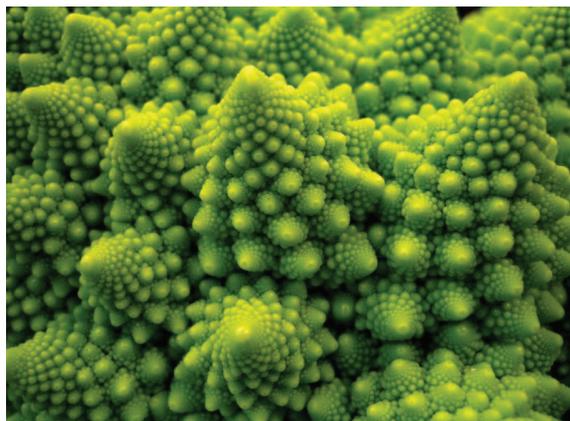
Auto-similarité

Le terme « auto-similarité » est un néologisme issu de la traduction de l'anglais « self-similar ». Il désigne un objet qui conserve la même apparence pour différentes échelles. On considère deux formes d'auto-similarités (Figure 3.7) :

- Géométrique : l'objet est décrit par une partie de lui-même répétée à l'identique selon un processus constant (*e.g.* les feuilles de fougère, le chou romanesco ou la courbe de Koch).
- Statistique : l'objet présente des moments statistiques commun pour différentes échelles/sous-parties (*e.g.* les nuages, les côtes de Grande-Bretagne, une arrête montagneuse).

Notion de dimension fractale

La dimension topologique E d'un objet correspond au nombre minimum de variables indépendantes nécessaires à sa description. Selon ce principe, un point aura une dimension 0, une ligne une dimension 1, un plan une dimension 2, un volume une dimension 3, etc. Mais cette approche ignore la régularité des objets, une ligne sera toujours un objet 1D, qu'elle soit droite ou courbe. C'est sur ce point que l'analyse fractale apporte une information complémentaire, elle permet une caractérisation plus fine d'un objet en introduisant une partie fractionnaire. Cette partie fractionnaire (ou décimale) sera liée à la « rugosité » de l'objet, ou



(a) Image de chou romanesco, objet géométriquement auto-similaire.



(b) Image de nuage, objet statistiquement auto-similaire.

Figure 3.7 – Illustration d’objets auto-similaires pour lesquels il est impossible de donner une échelle aux images sans point de repère extérieur.

plus formellement à la propension d’un objet à occuper l’espace le contenant. La dimension fractale — FD, est un terme générique pour cette dimension non entière qui peut renvoyer à plusieurs dimensions mathématiques formelles : généralement la dimension de Hausdorff, la dimension d’homothétie ou la dimension de Minkowski. Cette variété de définitions pour la dimension fractale vient de la diversité des objets fractals. De manière générale la FD peut être vue comme une mesure liant la taille d’un objet et celle de l’étalon de mesure.

Hausdorff : Le terme de fractal a été inventé par Benoît Mandelbrot en 1974. Il définit un ensemble fractal comme un ensemble dont la dimension de Hausdorff (Équation 3.1) est comprise entre sa dimension topologique et la dimension topologique supérieure [Mandelbrot, 1983].

$$D_H = \inf \{s, H^s(X) = 0\} = \sup \{s, H^s(X) = \infty\} \quad (3.1)$$

avec $H^s(X)$ la mesure de Hausdorff de l’ensemble.

Bien qu’étant la plus rigoureuse, cette définition est peu aisée à mettre en oeuvre et on lui préfère généralement la dimension de Minkowski.

Homothétie : Une seconde approche plus simple est celle de la dimension d’homothétie. Cependant, cette dimension s’applique uniquement à des ensembles fractals à homothétie interne uniquement. Elle revient à calculer le quotient logarithmique entre le nombre d’homothéties internes de l’ensemble, sur l’inverse du rapport d’homothétie :

$$D_h = \frac{\ln(N)}{\ln(\frac{1}{r})} \quad (3.2)$$

avec N le nombre d'homothéties et r le rapport d'homothétie.

Prenons le cas d'un objet géométrique simple comme la courbe de Koch quadratique (Figure 3.8). Celle-ci se construit à partir d'un segment, chaque itération consiste à remplacer la moitié centrale de ce segment par un carré sans base. Sa dimension d'homothétie et par extension sa dimension fractale sera égale au ratio $\ln(5)/\ln(3)$ (un segment est divisé en 3 pour former 5 nouveaux segments d'une itération à l'autre).

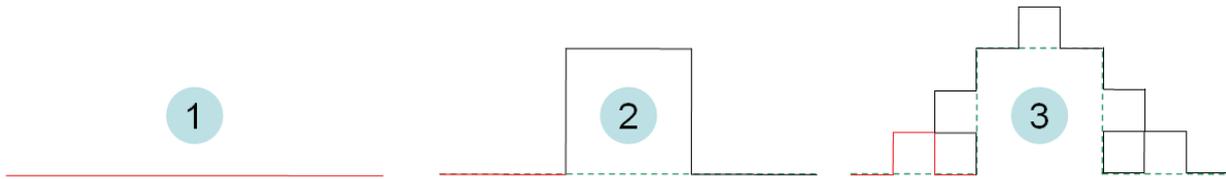


Figure 3.8 – Illustration des premières itérations de la construction d'une courbe de Koch quadratique. Source : www.wikipedia.org

Box counting : L'approche la plus simple et la plus répandue est celle de la dimension de Minkowski (aussi appelée box-counting en raison de son mode de calcul). Cette dimension s'applique à tout ensemble binaire. Elle s'appuie sur un comptage de la couverture de l'ensemble fractal par des ensembles de taille variable :

$$D_{box} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log N(\epsilon)}{\log(\frac{1}{\epsilon})} \quad (3.3)$$

avec $N(\epsilon)$ le nombre de sous ensembles de diamètre ϵ nécessaire à recouvrir l'ensemble.

Prenons le cas d'un objet fractal classique : la côte de Grande-Bretagne (Figure 3.9). Pour mesurer sa dimension fractale, on va compter le nombre minimum de boules de diamètre ϵ jointes nécessaires pour couvrir la côte. En utilisant différentes valeurs pour ϵ on peut remonter à la valeur de D_{box} par dérivation de la courbe $\log N(\epsilon)$ -vs- $\log(\epsilon)$.

3.3.2 Méthodes d'analyse

Il existe un très large panel de méthodes de calcul de la dimension fractale [Coeurjolly, 2000, Taqqu et al., 1995, Harrar et al., 2013]. Toutes ces méthodes découlent des définitions vues précédemment et on limitera leurs présentations aux méthodes utilisées dans la littérature pour caractériser la texture de l'os trabéculaire.

La méthode du box-counting est l'approche la plus répandue pour le calcul de la dimension fractale et également la plus simple. Basée sur la mesure de la dimension de Minkowski, elle consiste à couvrir une image binarisée par une grille de taille variable et à compter pour chaque dimension de la maille le nombre de cellules occupées par l'image. Cependant cette



Figure 3.9 – Illustration de la mesure de la dimension fractale de la côte de Grande-Bretagne.
Source : www.wikipedia.org

approche ne s'applique qu'à des images binarisées, or cette binarisation a un impact non négligeable sur le résultat de la mesure. On s'intéressera ainsi aux variantes applicables aux images en niveaux de gris.

Méthodes morphologiques

D'après les travaux de Mandelbrot, on peut montrer que la longueur d'une côte peut être définie comme :

$$L(\epsilon) \simeq F \cdot \epsilon^{1-D} \quad (3.4)$$

avec F et D des constantes spécifiques à une côte, et D la dimension fractale.

En 1984 Peleg propose une extension de cette formulation pour des images 2D [Peleg et al., 1984], considérant l'image comme un objet à 3 dimensions où les deux premières dimensions sont définies par le plan de l'image et la troisième est représentée par l'intensité des pixels. Sa méthode appelée méthode des couvertures — Blankets method en anglais, consiste à « couvrir » artificiellement l'image avec des couvertures d'épaisseur croissante pour mesurer le volume occupé par la surface 3D de l'image.

Concrètement on calcule le volume v_ϵ contenu entre l'érosion b_ϵ et la dilatation u_ϵ de l'image I pour des éléments structurants δ_ϵ de taille ϵ variable. A partir de ce volume on calcule l'aire $A(\epsilon)$ de l'image dont les variations en fonction de l'échelle de mesure ϵ sont régies par la dimension

fractale D comme pour la définition de Mandelbrot (3.4) :

$$A(\epsilon) = F \cdot \epsilon^{2-D} \quad (3.5)$$

avec

$$A(\epsilon) = \frac{v_\epsilon - v_{\epsilon-1}}{2}$$

et

$$v_\epsilon = u_\epsilon - b_\epsilon \quad \begin{cases} b_\epsilon = I \ominus \delta_\epsilon \\ u_\epsilon = I \oplus \delta_\epsilon \end{cases}$$

Ainsi la dimension fractale peut être calculée par régression linéaire de la courbe $A_\epsilon - vs - \epsilon$ en échelle logarithmique et dont la pente sera proportionnelle à $2 - D$. Une variante de cette méthode très utilisée est la régression linéaire par parties de cette courbe $A_\epsilon - vs - \epsilon$ pour analyser un profil de dimensions fractales nommé signature fractale — Fractal Signature Analysis (FSA) [Lynch et al., 1991b, Lynch et al., 1993].

Le mouvement Brownien fractionnaire

Le mouvement Brownien fractionnaire — Fractional Brownian motion (fBm) [Mandelbrot et al., 1968] est un processus qui à l'avantage d'être gouverné par un unique paramètre : le coefficient de Hurst — Hurst exponent (H), avec $H \in]0; 1[$ (Figure 3.10) et lié aux dimensions fractale D et topologique E par :

$$D = E + (1 - H) \quad (3.6)$$

Bien que non dérivable, le fBm est défini par son processus incrémental, appelé bruit gaussien fractionnaire — Fractional Gaussian noise (fGn), qui lui est stationnaire. Ces deux modèles ont été utilisés en 1D pour caractériser différents signaux comme des séries économiques [Granger, 1966] ou des trafics internet [Abry and Veitch, 1998]. En 2D l'utilisation de H permet de quantifier la rugosité d'une image [Pentland, 1984] dans le cadre d'une analyse de surface [Zabat et al., 1997] ou de texture [Harrar et al., 2013].

Les propriétés du fBm continu ont été décrites par Mandelbrot [Mandelbrot et al., 1968]. Dans le domaine discret Lundahl [Lundahl et al., 1986] a également étudié un certain nombre de ses propriétés. La définition générale du fBm noté B_H est donnée par (3.7) :

$$B_H(t) - B_H(0) = \frac{1}{\Gamma(H + \frac{1}{2})} \left[\int_{-\infty}^0 \left((t-s)^{H-\frac{1}{2}} - s^{H-\frac{1}{2}} \right) dB(s) + \int_0^t (t-s)^{H-\frac{1}{2}} dB(s) \right] \quad (3.7)$$

En pratique c'est un processus gaussien, continu, centré et non-stationnaire au deuxième ordre. Sous condition de fixer $B_H(0) = 0$, on peut décrire totalement B_H par sa fonction d'autocorrélation r_B :

$$r_{B_H}(i, j) = a^2 \frac{V_H}{2} (|i|^{2H} + |j|^{2H} - |i - j|^{2H}) \quad (3.8)$$

avec a une constante d'échelle et V_H donnée par Barton [Barton and Poor, 1988] (3.9) :

$$V_H = \Gamma(1 - 2H) \frac{\cos(\pi H)}{\pi H} \quad (3.9)$$

De même la fonction d'autocorrélation des incréments r_G pour un pas k :

$$r_{G_k}(\tau) = \frac{\sigma_k^2}{2|k|^{2H}} (|\tau + k|^{2H} - 2|\tau|^{2H} + |\tau - k|^{2H}) \quad (3.10)$$

avec $\sigma_k^2 = a^2 V_H |k|^{2H}$ la variance de G_k .

La non stationnarité du fBm en fait un modèle parfaitement adapté pour l'analyse d'images médicales sujettes à des variations de contraste et d'intensité importantes.

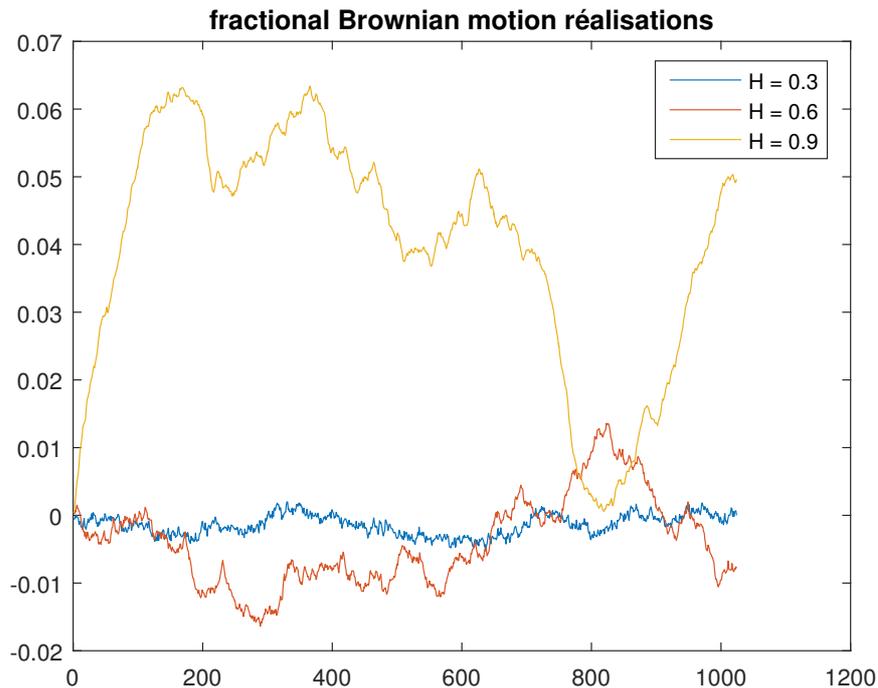


Figure 3.10 – Illustration de réalisations 1D de type fBm pour différentes valeurs de H.

Méthodes des variations quadratiques

Les méthodes basées sur les variations quadratiques permettent de quantifier la rugosité du

signal en se basant sur les variations quadratiques des pixels voisins. Une manière simple de visualiser ce phénomène est d'imaginer la texture comme une image de canopée prise d'un hélicoptère. On pourra ainsi juger de l'homogénéité de la forêt d'après la densité des cimes. Dans une forêt clairsemée on pourra voir une image avec des pixels clairs correspondant aux cimes environnés de pixels sombres correspondant au sol apparent. Dans le cas d'une forêt dense, les cimes se recouvrent pour masquer le sol et l'image produite sera alors plus claire et homogène.

De manière plus formelle [Soille and Rivest, 1996] on peut utiliser la propriété du fBm qui dit que l'espérance de la différence entre deux points est nulle mais que le carré de cette différence est proportionnel à la distance entre ces points à la puissance $2H$ [Mandelbrot et al., 1968]. On obtient alors :

$$\begin{aligned} E[B_H(x) - B_H(y)] &= 0 \\ E[(B_H(x) - B_H(y))^2] &\propto \|x - y\|^{2H} \end{aligned} \quad (3.11)$$

Soit une fonction f quelconque, l'expression de son semi-variogramme γ est définie par :

$$\gamma_f(k) = \frac{1}{2} E \left[(f(x) - f(x+k))^2 \right] \quad (3.12)$$

avec k un vecteur de déplacement ou pas de variation dans le domaine de f . Si f est un fBm, alors d'après (3.11) on peut écrire :

$$\gamma_{B_H}(k) \propto \|k\|^{2H} \quad (3.13)$$

Là encore H peut être calculé par régression linéaire de la courbe $\gamma_{B_H} - vs - k$ en échelle logarithmique.

Cette technique se rapproche de la méthode de calcul originale du TBS comme présentée par Pothuaud [Pothuaud et al., 2009] et c'est sur cette base et en considérant la texture osseuse comme une surface Brownienne que l'on peut ainsi parler de TBS comme d'un descripteur fractal.

Méthodes fréquentielles

Les méthodes fréquentielles sont essentiellement basées sur les propriétés théoriques du fBm. Un premier exemple de méthode fréquentielle est l'analyse de la Densité Spectrale de Puissance (DSP). Même si le fBm n'est pas un processus stationnaire, Flandrin a montré que le calcul de sa DSP à un sens pour un signal suffisamment long [Flandrin, 1989]. Il utilise ainsi

le spectre de Wigner-Ville [Martin and Flandrin, 1985] du fBm noté B_H :

$$W_{B_H}(t, \omega) = (1 - 2^{1-2H} \cos(2\omega t)) \frac{1}{|\omega|^{2H+1}} \quad (3.14)$$

pour calculer la DSP moyenne sur un temps T :

$$S_{B_H}(\omega, T) = \frac{1}{T} \int_0^T W_{B_H}(t, \omega) dt \quad (3.15)$$

$$= \left[1 - 2^{1-2H} \frac{\sin(2\omega T)}{2\omega T} \right] \frac{1}{|\omega|^{2H+1}} \quad (3.16)$$

et la DSP théorique pour un temps infini :

$$S_{B_H}(\omega) = \lim_{T \rightarrow \infty} S_{B_H}(\omega, T) = \frac{1}{|\omega|^{2H+1}} \quad (3.17)$$

De la même manière, on peut analyser le spectre non plus du fBm mais de ses incréments, le fGn noté G_H :

$$W_{G_H, \delta}(t, \omega) = \frac{1}{|\omega|^{2H-1}} \quad (3.18)$$

et ainsi :

$$S_{G_H}(\omega) = \frac{1}{|\omega|^{2H-1}} \quad (3.19)$$

En calculant la DSP d'un signal comme le module au carré de sa transformée de Fourier, on peut ainsi remonter au coefficient de Hurst par régression linéaire des courbes $S_{B_H} - vs - \omega$ ou $S_{G_H} - vs - \omega$ en échelle logarithmique.

Une autre approche se base sur la maximisation de la vraisemblance entre la DSP théorique du fBm et celle mesurée sur le signal.

Chapitre 4

L'OsteoArthritis Initiative (OAI)

Lors de ces travaux de thèse et dans l'attente du recrutement des patients pour le projet ANR-12-TECS-0016-01 nous avons souhaité tester nos descripteurs de texture sur une base de données libre. L'université de San Francisco (Floride, USA) mène depuis 2004 une vaste étude longitudinale et multicentrique avec pour but l'identification des paramètres caractéristiques de l'initiation et de la progression de la gonarthrose. Cette étude nommée OsteoArthritis Initiative (OAI) a enrôlé 4796 hommes et femmes de 45 à 79 ans avec soit une gonarthrose préexistante soit un risque élevé de déclarer une gonarthrose à court terme. Chaque patient est suivi annuellement sur sept ans, avec chaque année une radiographie bilatérale des genoux en semi-flexion ainsi qu'une IRM. Toutes ces données sont accessibles librement sur demande à l'équipe coordinatrice (<http://www.oai.ucsf.edu/>).

4.1 Sujets, patients et démographie

L'OAI est une cohorte d'étude mixte, multicentrique, longitudinale et observatoire focalisée sur l'arthrose du genou. La [Figure 4.1](#) reprend la répartition des caractéristiques principales des sujets de la cohorte. Les 5000 sujets initialement recrutés sont répartis selon deux groupes bien déterminés [[Nevitt et al., 2006](#)] :

- Sous-cohorte progressive : les patients souffrant d'une gonarthrose cliniquement significative qui sont à risque de progression (30% des patients inclus)
- Sous-cohorte incidente : les sujets avec un risque élevé d'initier une gonarthrose (70% des patients inclus)

Ces groupes sont définis par la visite initiale de dépistage permettant de diagnostiquer la présence ou non d'une gonarthrose sur au moins l'un des deux genoux. Le critère retenu pour le diagnostic de l'arthrose est la présence certaine d'ostéophytes (grade OARSI > 0 , correspondant à un grade KL ≥ 2). De plus, les patients diagnostiqués comme arthrosiques

4.2. MODALITÉS D'ACQUISITION

ont normalement connu une poussée douloureuse d'un mois sur la dernière année afin d'être enrôlés dans l'étude. Ceci, afin de maximiser les proportions de patients avec une progression nette sur 4 ans.

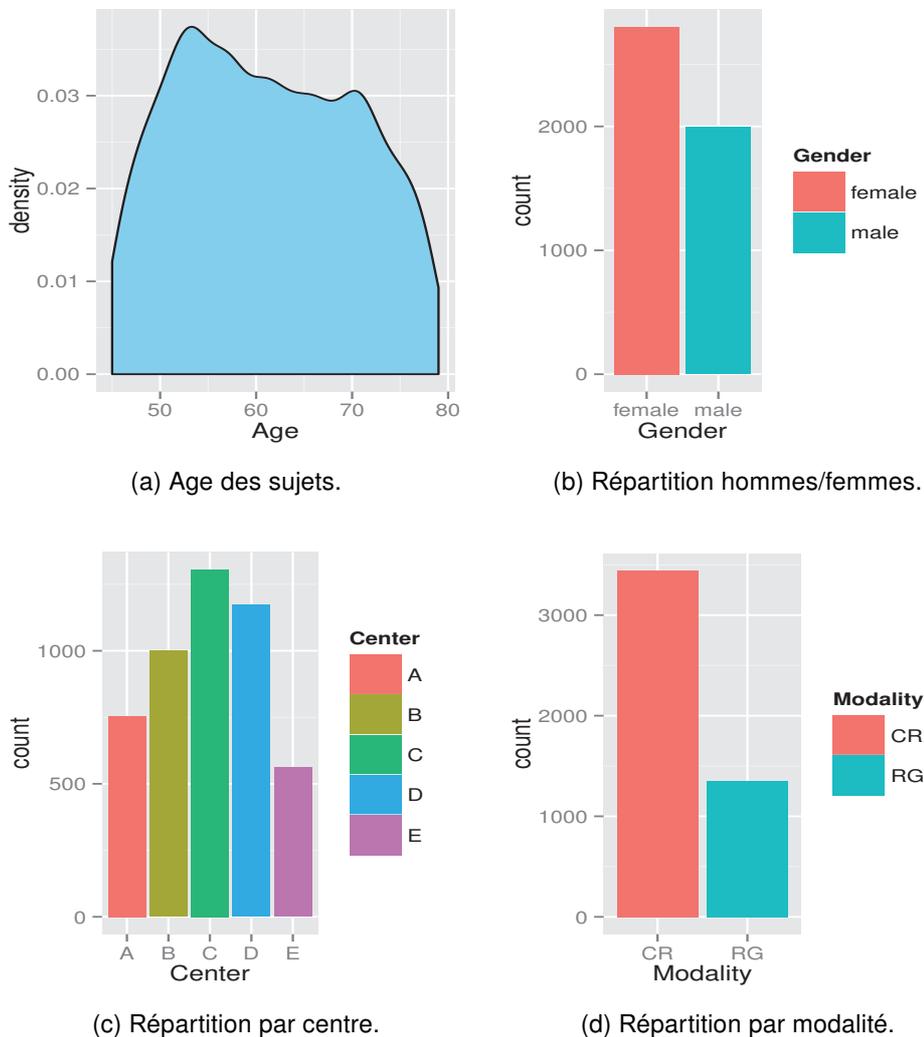


Figure 4.1 – Caractéristiques des sujets de la cohorte OAI. Ces valeurs sont celles à baseline, les modalités sont susceptible de varier d'une année a l'autre.

4.2 Modalités d'acquisition

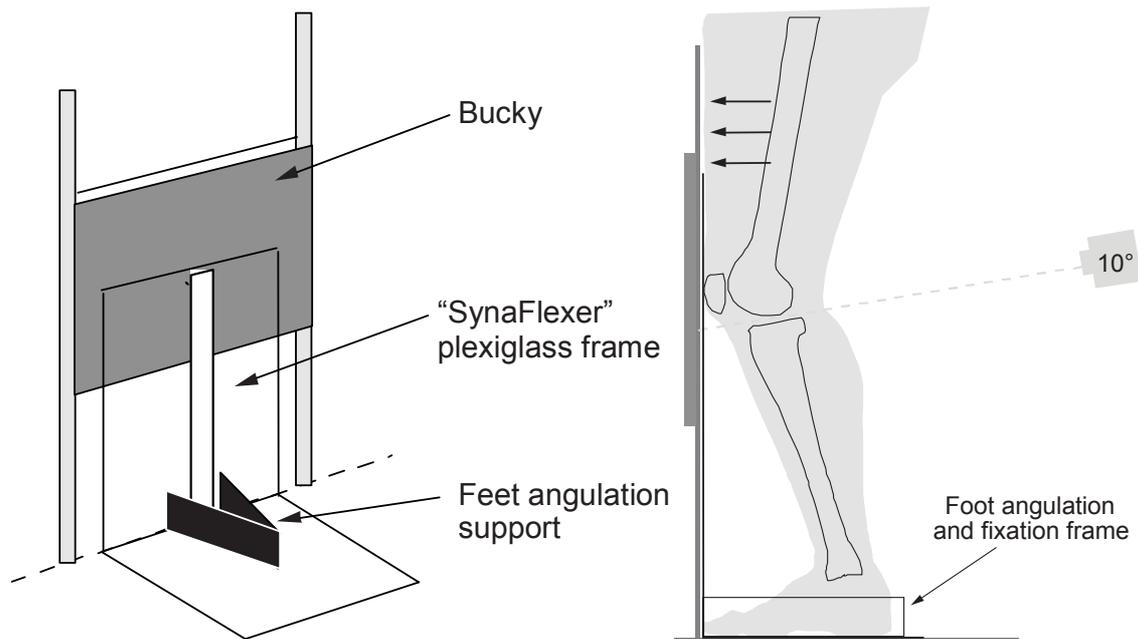
Les évaluations initiales consistent en une première évaluation de l'admissibilité selon les critères de l'OAI par téléphone, puis en une visite de dépistage et d'inscription à la clinique de rattachement. Ensuite, les sujets passeront quatre visites de suivi annuelles au cours desquelles les examens et mesures réalisés à l'enrôlement seront répétés. Ces examens incluent une IRM et une radiographie bilatérale standard ainsi que des prélèvements de sang et d'urine.

L'OAI assure une uniformité de l'imagerie IRM puisque tous les centres sont équipés d'un IRM

4.3. ÉVALUATION RADIOGRAPHIQUE DES CLICHÉS

3.0 T (Siemens Trio). En revanche, la radiographie, elle, n'est pas standardisée du point de vue de l'équipement puisque la seule notion imposée aux centres d'acquisition est de « disposer d'un service de radiologie pour l'obtention des clichés bilatéraux ». Cependant le protocole d'acquisition des clichés radiographiques [Osteoarthritis Initiative, 2006] est suffisamment restrictif pour assurer des images homogènes et ainsi évoquer une utilisation des données multicentriques et multi-équipements. Ainsi les radiographies sont effectuées en semi-flexion (Figure 4.2) assurée par le positionneur Synaflexer™ (Synarc Inc.) [Kothari et al., 2004]. L'OAI définit un certain nombre de critères de validité des clichés réalisés dont un parallélisme satisfaisant du rayon et du plateau tibial, traduit par l'alignement des arrêtes antérieures et postérieures du plateau tibial.

Concernant les modalités d'acquisition radiographique, les différents centres de l'OAI utilisent différents équipements dont la radiographie standard sur films — Radiographic imaging (RG), la Computed Radiography (CR) et la radiographie numérique directe — Radiographic imaging (DX) produisant des clichés de qualité variable pour des résolutions allant de 100 µm à 200 µm. Cependant la modalité DX n'apparaît que sur la visite des 24 mois ne laissant que des radiographies RG et CR à baseline (Figure 4.1).



4.3 Évaluation radiographique des clichés

Afin de classer les sujets et patients dans les différentes sous-cohortes et pour identifier les cas et contrôles, nous avons utilisé les grades radiographiques fournis par l'université de Bos-

ton (Boston University Clinical Epidemiology Research and Training Unit, USA). Ces scores incluent les grades individuels de l'OARSI pour le pincement articulaire, la caractérisation des ostéophytes et de la condensation de l'os dans les compartiments tibio-fémoraux latéraux et médians, ainsi que le grade KL global de chaque genou.

L'évaluation a été réalisée par 2 cliniciens de l'université de Boston, chaque cliché ayant été gradé par ces mêmes cliniciens en aveugle de la date du cliché, du nom/numéro de patient et du score attribué par son pair. En cas de conflit sur l'appréciation d'un grade, un troisième lecteur tranche sur le grade à attribuer pour le marqueur considéré.

4.4 Extraction des caractéristiques de la cohorte

Les sections précédentes résument les différentes étapes de collecte des données de l'OAI. Les données propres aux radiographies (résolution, modalité) ont été directement extraites des méta-données des fichiers DICOM. Les informations à propos des sujets (age, genre, Indice de Masse Corporelle (IMC)) sont elles issues des fichiers fournis par l'OAI. Enfin, les scores radiographiques ont été extraits des rapports de l'université de Boston. Toutes ces informations ont été extraites automatiquement des différents fichiers puis croisées en utilisant les identifiants de patients.

Le [Tableau 4.1](#) reprend les différentes étapes d'analyse des données associées aux sujets de la cohorte. Ce processus de sélection nous amène à un ensemble exploitable de 1818 sujets soit 38% de l'intégralité de la cohorte initiale. Enfin, toutes ces radiographies ont été segmentées de manière semi-automatique par un logiciel développé par nos soins.

4.5. SEGMENTATION DES RADIOGRAPHIES

	Clichés	Covariables cliniques	Grades	Cov. C & Grades	Suivi sur 48 mois
Baseline	4795	4710	2776	2722	2722
	(9590)	(9420)	(5506)	(5398)	(5398)
12 mois	4220	4188	2594	2574	2526
	(8440)	(8376)	(5131)	(5091)	(4996)
24 mois	3981	3886	2445	2380	2244
	(7962)	(7772)	(4803)	(4676)	(4413)
36 mois	3816	3800	2337	2326	2030
	(7632)	(7600)	(4552)	(4530)	(3959)
48 mois	3700	3601	2203	2145	1818
	(7400)	(7202)	(4265)	(4153)	(3517)
72 mois	3086	3072	0	0	0
	(6172)	(6144)	(0)	(0)	(0)

Table 4.1 – Illustration du nombre de clichés exploitables sur l'ensemble des radiographies de l'OAI. Les nombres en noir représentent le nombre de sujets et les nombres entre parenthèse en bleu le nombre de genoux correspondants. La case mise en évidence indique le nombre de radiographies exploitées dans les études présentées dans ce manuscrit. Cette étude étant toujours en cours, les valeurs présentées ici sont vouées à évoluer.

4.5 Segmentation des radiographies

Les clichés nous ont été fournis par l'OAI sous la forme d'images numériques codées sur 16 bits au format DICOM et anonymisées. C'est à partir de ces images et des méta-données liées que nous avons extrait les informations de résolution et de modalité ainsi que la date d'acquisition des clichés. Les radiographies étant bilatérales, les deux genoux sont présents sur chaque cliché. Cependant, chaque cliché a été traité indépendamment, chaque image ayant simplement été ouverte et traitée deux fois. D'après des travaux préparatoire d'étude de l'influence des Region Of Interest (ROI) en termes de taille et position présentés lors de congrès internationaux [Janvier et al., 2014, Janvier et al., 2015] et inspirés des travaux de Shamir et de Woloszynski [Shamir et al., 2009, Woloszynski et al., 2010], nous avons choisi d'utiliser un patchwork de ROIs couvrant toute l'épiphyse proximale du tibia (Figure 4.3).

La base extraite de l'OAI et traitée dans ce travail de thèse inclue un très grand nombre de clichés radiographiques, issus de différentes modalités d'imagerie. Par conséquent, les clichés sont potentiellement différents en terme de résolution, contraste, exposition, etc. Afin de simplifier le positionnement des ROIs, l'extraction de celles-ci sera semi-automatisée.

1. Dans un premier temps les repères anatomiques suivants ont été positionnés manuellement sur chaque cliché (marqueurs circulaires oranges sur la Figure 4.4) :

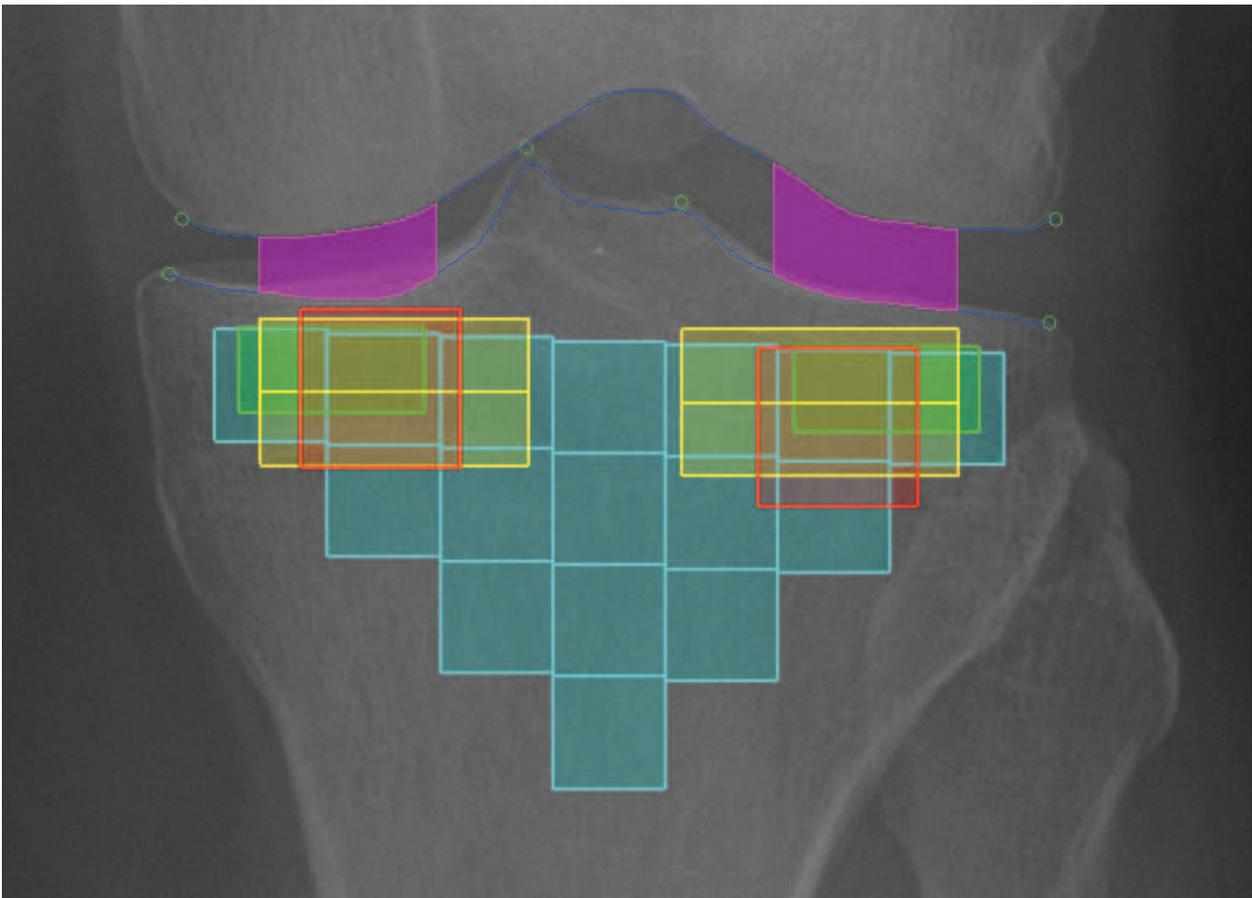


Figure 4.3 – Illustration des différentes ROIs utilisées dans la littérature pour l’analyse la gonarthrose. En vert les ROIs de Hulet [Hulet et al., 2002], en jaune les ROIs du KneeAnalyzer (Optasia Medical) [Kraus et al., 2009, Messent et al., 2005a], en rouge les ROIs de Podsiadlo [Podsiadlo et al., 2008] et enfin en cyan notre patchwork.

- les épines tibiales
 - les extrémités médiale et latérale du plateau tibial
 - les extrémités médiale et latérale des condyles fémoraux
2. Un algorithme sépare le tibia et le fémur pour limiter la recherche des plateaux tibio-fémoraux. Cette séparation est basée sur la recherche des chemins croisés d’intensité cumulée minimale entre les extrémités tibiale-médiale/fémorale-latérale et tibiale-latérale/fémorale-médiale.
 3. Un second algorithme calcul le chemin d’intensité cumulée maximale entre les extrémités tibiales passant par les deux épines tibiales. Ce chemin est lissé afin d’estimer la position du plateau tibial (ligne turquoise sur la Figure 4.4).
 4. La dernière étape consiste à placer le patchwork de ROIs par rapport aux marqueurs ainsi qu’au plateau tibial (voir Figure 4.4). Ce positionnement est effectué automatiquement, la matrice de 4-par-3 ROIs dont la bordure supérieure est alignée sur la direction donnée par les points (médial & latéral) les plus bas du plateau tibial. Un ajustement vertical inspiré des travaux de Podsiadlo [Podsiadlo et al., 2008] est appliqué pour éviter

4.5. SEGMENTATION DES RADIOGRAPHIES

la plaque sous-chondral. La taille des ROIs est proportionnelle à la largeur du genou (W) calculée comme la distance entre les extrémités tibiales moins un offset de 10%. Cet offset horizontal est appliqué pour compenser la géométrie du tibia et éviter la zone péri-articulaire sujette aux ostéophyte et parfois sur-exposée. Les ROIs sont définies carrées pour des raison calculatoires, et leur coté est donc de 13% de W ($\frac{1}{7} \cdot \frac{90}{100} W$) soit des ROIs d'environ 1 cm de côté (selon le genou et la résolution du cliché, de 8 mm à 12 mm sur les genoux retenus pour nos analyses).

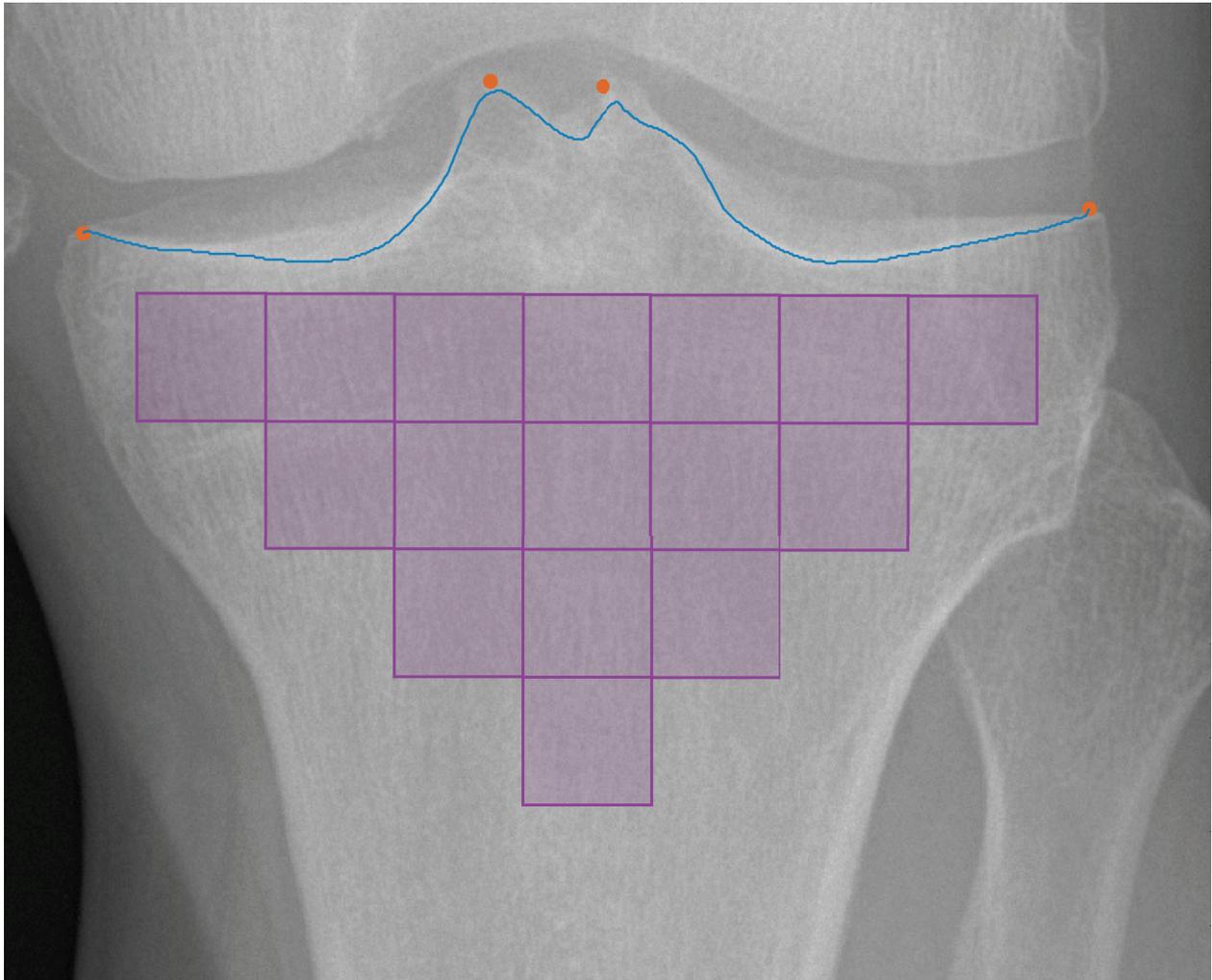


Figure 4.4 – Illustration du patchwork de ROIs extraites sur l'ensemble des radiographies de la base OAI.

Conclusion

L'analyse de texture est un domaine extrêmement vaste qui comporte un très large nombre d'approches. Nous avons dressé une liste non-exhaustive des méthodes standard d'analyse de texture. Il en ressort une dépendance aux niveaux d'intensité ainsi qu'aux niveaux de quantification retenus pour la plupart des méthodes. Dans le cadre de notre objectif, nous serons amenés à travailler sur des radiographies provenant de différents centres cliniques et de différents équipements. Cette contrainte implique des clichés aux contrastes changeants avec des variations de résolutions. Afin d'éviter une étape de pré-traitement et la perte d'information associée, nous avons fait le choix d'une méthode fractale robuste à ces variations [[Lynch et al., 1991a](#)]. De plus les méthodes fractales ont déjà fait leurs preuves sur des applications similaires [[Messent et al., 2005a](#)] et des algorithmes originaux ont été développés au sein du laboratoire dans le cadre de l'ostéoporose [[Lemineur et al., 2004](#), [Lespessailles and Jennane, 2012](#), [Harrar et al., 2013](#)].

La base de données utilisée dans ces travaux provient d'une vaste étude américaine dont le contenu est accessible sur simple demande. Les points forts de cette base sont à la fois le très grand nombre de sujets inclus et la quantités de données annexes disponible. Les images seront ainsi exploitées de paire avec les données cliniques et les grades d'atteinte radiologiques fournis par des cliniciens.

Les clichés radiographiques sont segmentés de manière semi-automatique ; les variations des paramètres d'acquisition et le très grand nombre d'image ayant mis à mal les algorithmes totalement automatiques disponibles dans la littérature. De cette segmentation on extrait un ensemble de 16 ROIs permettant de caractériser l'ensemble de l'os trabéculaire visible sur l'épiphyse et la métaphyse du tibia proximal.

Troisième partie

Applications & Résultats

Chapitre 5

Prédiction de la progression de la gonarthrose

5.1 Introduction

Dans cette première étude, nous nous intéressons aux patients déjà atteints et diagnostiqués arthrosiques. En effet, il est connu que l'épaisseur de l'interligne en début d'étude est un facteur de risque majeur dans la prédiction de la progression de l'arthrose [Buckland-Wright, 2006]. Cette mesure de l'interligne est d'ailleurs la seule mesure quantitative recommandée par la Food and Drug Administration (FDA) pour les études cliniques avec suivi de la progression de la gonarthrose. Cependant, il existe un débat autour de la définition la plus pertinente pour la progression de la gonarthrose [Arden et al., 2015, LaValley et al., 2001], ainsi que sur l'usage de la radiographie standard comme modalité de contrôle de l'arthrose [Buckland-Wright, 2006, Lories and Luyten, 2010].

De plus, les récents travaux sur la globalité des atteintes de l'articulation dues au processus arthrosique [Loeser et al., 2012] ont démontré qu'il faut chercher de nouveaux marqueurs potentiellement antérieurs à la destruction des cartilages et ménisques. Il a également été montré que l'identification de différents phénotypes d'arthroses avec différents profils de DMO pourraient améliorer la prise en charge des patients [Arden et al., 2015, Kinds et al., 2013].

En lien avec ces travaux, on observe un regain d'intérêt pour la caractérisation de l'os sous-chondral via l'analyse de la texture sur des clichés radiographiques standards [Lespessailles and Jennane, 2012]. Cette texture de l'os trabéculaire — Trabecular Bone Texture (TBT) en anglais, a été étudiée selon différentes approches :

- la mesure de dissemblance [Woloszynski et al., 2010, Woloszynski et al., 2012]
- la mesure de la dimension fractale [Podsiadlo et al., 2014]
- la mesure de la signature fractale [Kraus et al., 2009, Lynch et al., 1991b,

[Kraus et al., 2013](#)]

L'analyse fractale pour la caractérisation de l'arthrose a été introduite dans les années 1990 par Lynch et al. [[Lynch et al., 1991a](#), [Lynch et al., 1991b](#)]. Cette approche est particulièrement populaire et prometteuse du fait de sa robustesse aux problèmes inhérents à l'acquisition des clichés radiographiques comme les variations de contraste, d'exposition ou de taille de pixel [[Lynch et al., 1991a](#)].

Des travaux antérieurs ont déjà utilisé des paramètres de TBT pour prédire la progression de la gonarthrose [[Woloszynski et al., 2012](#), [Kraus et al., 2009](#), [Messent et al., 2005b](#)]. Cependant ces études ont toutes été menées sur des populations réduites et monocentriques. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à ces travaux sur une large cohorte multicentrique accessible à tous comme préconisé par ces même études. Nous avons également enrichi ce travail de validation par une comparaison de différentes méthodes d'analyse fractale ainsi que par la prise en compte de l'ensemble des ROIs utilisées pour l'analyse.

5.2 Matériel & Méthodes

5.2.1 Patients

Dans cette première étude, nous nous intéressons aux patients déjà atteints et diagnostiqués arthrosiques issus de la cohorte présentée précédemment ([chapitre 4](#)). A partir de cette cohorte et des données disponibles nous avons identifié les patients à inclure suivant le processus suivant ([Figure 5.1](#)) :

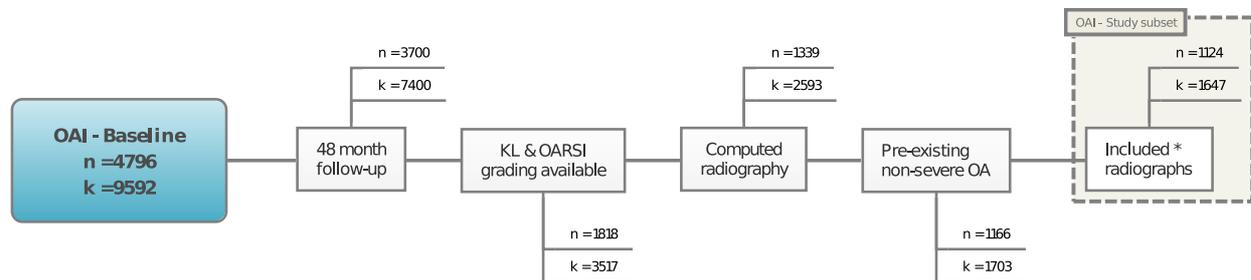
1. le patient a été suivi pendant 48 mois
2. les clichés à baseline et à 48 mois ont été évalués
3. les clichés radiographiques à baseline sont numériques
4. le patient a été diagnostiqué arthrosique (non-sévère) à baseline
5. le cliché à baseline a pu être correctement segmenté

Cet élagage de la cohorte d'origine nous amène à une population exploitable de 1547 genoux — 1124 patients arthrosiques. Les caractéristiques de cet échantillon sont présentées dans le [Tableau 5.1](#).

Le choix de ne retenir que les clichés numériques a été motivé par plusieurs points. Premièrement, l'OAI ne fournit aucun standard concernant la numérisation des clichés sur film aussi bien en termes d'équipement que de processus de réalisation, conduisant à des macro-radiographies aux résolutions très variées. Deuxièmement, ces clichés ont pour la plupart été annotés manuellement avec notamment des symboles recouvrant certaines zones de l'os sous-chondral.

5.2. MATÉRIEL & MÉTHODES

Les patients atteints d'une arthrose sévère ont été exclus afin de pouvoir cibler uniquement ceux avec un potentiel de progression arthrosique. Ces cas sévères sont définis par un grade KL = 4 correspondant à des articulations ayant atteint un stade de détérioration avancé.



* Excluding radiographs with materials, poor positioning or acquisition artifacts

Figure 5.1 – Diagramme illustrant le processus de sélection des patients/genoux inclus dans cette première étude (n représente le nombre de patients et k le nombre de genoux correspondants). Les patients inclus correspondent aux cas arthrosiques non-sévères (grade KL $\in [2, 3]$) avec un scoring complet (KL & OARSI) qui ont été radiographiés par CR.

5.2.2 Définition de l'arthrose progressive

Dans la population retenue, nous avons séparé les cas — progressseurs, et les contrôles — stables, tous les patients ayant une arthrose préexistante (KL grade ≥ 2). Afin de pouvoir comparer nos résultats, nous avons fait le choix de définir la progression arthrosique selon le critère retenu par [Messent et al., 2005b, Woloszynski et al., 2012, Kraus et al., 2013], à savoir un pincement de l'interligne mesuré par une augmentation du grade OARSI sur 48 mois dans le compartiment médial ($\Delta \geq 1$). Ce choix est justifié dans ces études par la vaste majorité des cas d'arthrose médiale, les arthroses latérales étant principalement liées a des défaut d'axe, et dans un but de comparaison aux études antérieures. Le [Tableau 5.1](#) montre les caractéristiques des groupes cas/contrôles.

5.2.3 Analyse de texture

Les clichés radiographiques utilisés dans cette première étude ont tous été segmentés selon le procédé décrit dans le [section 4.5](#). L'analyse de la TBT a été réalisée de manière indépendante sur chacune des ROIs présentées sur la [Figure 4.4](#). La sélection des patients selon les critères définis ci-dessus nous amène à un ensemble de radiographies numériques (CR), dont la résolution varie entre 150 μm et 200 μm .

L'analyse fractale de la TBT est particulièrement adaptée du fait de sa robustesse aux variations propres aux clichés radiographiques comme évoqué précédemment

5.2. MATÉRIEL & MÉTHODES

	Baseline			48 Month			p-values
	Controls (k = 1419)	Progressors (k = 228)	Total (k = 1647)	Controls (k = 1419)	Progressors (k = 228)	Total (k = 1647)	
Age (years)	62.7 ± 9.0	62.7 ± 8.2	62.7 ± 8.9	66.7 ± 9.0	66.7 ± 8.2	66.7 ± 8.9	0.995
BMI (Kg/m²)	29.3 ± 4.6	30.4 ± 4.6	29.5 ± 4.6	29.3 ± 4.8	30.7 ± 4.9	29.5 ± 4.8	0.002
Gender (no. knees)							< 0.001
F	838	108	946	-	-	-	
M	581	120	701	-	-	-	
Medial JSN grade (no. Knees)							< 0.001
0	620	31	651	620	0	620	
1	496	90	586	496	16	512	
2	303	107	410	303	128	431	
3	0	0	0	0	84	84	
Center (no. Knees)							0.583
A	319	41	360	-	-	-	
C	580	92	672	-	-	-	
D	468	84	552	-	-	-	
E	52	11	63	-	-	-	

k: the number of knees

"-" means no changes compared to baseline

Table 5.1 – Caractéristiques des 1124 patients — 1647 genoux inclus dans l'étude. Les p-values représentent le niveau de significativité statistique de la capacité de chaque variable mesurée à la visite d'enrôlement, à séparer les cas et les contrôles.

[Lynch et al., 1991a], mais également de par la corrélation entre ces paramètres apparents et les paramètres histomorphométriques [Jennane et al., 2007, Pothuau et al., 2008, Hirvasniemi et al., 2016]. Différentes méthodes ont déjà été appliquées pour l'analyse de la texture osseuse sur radiographies dans la littérature [Messent et al., 2005a, Kraus et al., 2009, Lespessailles et al., 2007, Woloszynski et al., 2010, Roemer and Guermazi, 2014], et même comparée dans le cadre de l'ostéoporose [Harrar et al., 2013] au calcaneum, mais jamais dans le cadre de l'arthrose sur une même population. Nous avons ainsi utilisé 3 méthodes présentées dans la sous-section 3.3.2 et implémentées ainsi :

Méthode de la signature fractale (FSA)

Cette méthode est basée sur l'approche homonyme proposée par Lynch [Lynch et al., 1991a], basée sur le travail de Peleg et sa méthode des manteaux [Peleg et al., 1984]. Pour rappel, on calcule l'aire entre l'érosion et la dilatation d'une image que l'on met en opposition à l'échelle de l'Élément Structurant (ES) utilisé sur une échelle logarithmique. En pratique, nous avons utilisé des ES de type poutre/ligne, d'épaisseur un pixel, orientés à 0°, 45° 90° et 135°. Les calculs d'aires ont été effectués pour chaque taille de poutre comprise entre 3 pixels et la moitié

de la largeur des ROI ($k \in [150 \mu\text{m}; 5 \text{mm}]$). Ensuite le calcul de régression a été réalisé sur tout le domaine de définition de la courbe obtenue.

Méthode du variogramme (Var)

Cette méthode est basée sur l'approche homonyme proposée par Soille [Soille and Rivest, 1996], et adaptée pour correspondre à la mesure de TBS telle que fournie par Bousson [Bousson et al., 2012]. En pratique on établit le variogramme empirique γ de chaque ROI I calculé pour un pas donné k et pour une orientation θ :

$$\gamma(k) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \left(\frac{1}{N-k} \sum_{i=k}^N (I_{\theta}(i-k) - I_{\theta}(i))^2 \right)$$

où i et j sont les indices des pixels de la ROI de taille $N \times N$ à laquelle on a appliqué une rotation de $\theta^\circ = \{0^\circ; 45^\circ; 90^\circ; 135^\circ\}$. Dans les différentes applications de cette méthode à l'os trabéculaire, on calcule la pente à l'origine du variogramme. Pour des raisons d'optimisation du calcul, nous avons mesuré le coefficient directeur à partir d'un couple de points $k = \{1; 2\}$.

Méthode de l'estimateur de Whittle (WhE)

Cette méthode est basée sur l'approche de maximisation de la vraisemblance proposée par Lundahl [Lundahl et al., 1986], et l'optimisation par passage dans le domaine fréquentiel proposé par Whittle [Whittle, 1953]. Il s'agit d'estimer le modèle, piloté par le paramètre H maximisant la vraisemblance au sens de Whittle avec le signal empirique :

$$H_{\theta} = \underset{0 < H < 1}{\text{ArgMin}} \sum_{\lambda=1}^{N/2} \left[\frac{P_{\theta}(\lambda)}{cT(\lambda; H)} + \log(cT(\lambda; H)) \right]$$

où P_{θ} est le périodogramme moyen des lignes de la ROI selon les directions $\theta = \{0^\circ; 45^\circ; 90^\circ; 135^\circ\}$, $T(\lambda; H)$ l'expression théorique de la DSP calculée à partir de la fonction d'autocorrélation du fGn (cf. section 3.3, Équation 3.10) et c une constante de mise à l'échelle.

Anisotropie et mesure orientée

Comme détaillé ci-dessus, nous avons effectué nos mesures de manière unidimensionnelle en moyennant les résultats sur l'ensemble des lignes de l'image. Ce choix s'est fait naturellement de par la nature anisotrope de l'os trabéculaire [Woloszynski et al., 2012, Messent et al., 2005b], permettant ainsi une étude orientée des différents paramètres de texture. Ainsi nous considérerons ici le paramètre H lié à la FD par (3.6) mais indépendant de la

dimension topologique du signal d'origine. Les valeurs descriptives de la TBT retenues sont donc H_{0° , H_{90° et H_{mean} décrivant respectivement les valeurs de rugosité de la texture obtenues pour les directions horizontale, verticale et moyenne (H_{mean} correspond à la moyenne des valeurs de H obtenues pour 0° , 45° , 90° et 135°).

Toutes ces méthodes ont été implémentées en C++/MATLAB et testées sur des images synthétiques de type mouvement Brownien fractionnaire avant application aux ROIs.

5.2.4 Analyses statistiques

Dans un premier temps, la distinction entre les cas et les contrôles par les Covariables Cliniques (CC) — age, genre et IMC, a été testée par les tests non-paramétriques de Mann & Whitney [Mann and Whitney, 1947] pour les données numériques et du Chi-carré [Greenwood and Nikulin, 1996] pour les données nominales. Les résultats de ces premiers tests sont présentés dans le [Tableau 5.1](#).

Dans un second temps, les valeurs de H ont été ajustées pour le genre et l'IMC considérés ici comme facteurs confondants ([Figure 5.2](#)). Pour cela une analyse de covariance — ANCOVA a été utilisée, sur un modèle linéaire du type :

$$\text{Groupe} \sim H + \text{Genre} + \text{IMC}$$

avec $H = \{H_{0^\circ}; H_{90^\circ}; H_{mean}\}$ pour chaque ROI et chaque méthode.

Dans un troisième temps, nous avons considéré la prédiction de la progression à partir des informations à baseline uniquement. Pour ce faire, nous avons utilisé des modèles de régression logistique incluant les CC, l'information centre, le grade JSN initial et les différentes valeurs de H en séparant les méthodes les unes des autres. Six modèles ont ainsi été testés :

- **Modèle 1** : les CC seules : $\text{Groupe} \sim \text{Age} + \text{Genre} + \text{IMC} + \text{Centre}$
- **Modèle 2** : les CC + H_{FSA} : $\text{Groupe} \sim H_{FSA} + \text{Age} + \text{Genre} + \text{IMC} + \text{Centre}$
- **Modèle 3** : les CC + H_{Var} : $\text{Groupe} \sim H_{Var} + \text{Age} + \text{Genre} + \text{IMC} + \text{Centre}$
- **Modèle 4** : les CC + H_{WhE} : $\text{Groupe} \sim H_{WhE} + \text{Age} + \text{Genre} + \text{IMC} + \text{Centre}$
- **Modèle 5** : les CC + JSN : $\text{Groupe} \sim \text{JSN} + \text{Age} + \text{Genre} + \text{IMC} + \text{Centre}$
- **Modèle 6** : les CC + JSN + H_{WhE} : $\text{Groupe} \sim \text{JSN} + H_{WhE} + \text{Age} + \text{Genre} + \text{IMC} + \text{Centre}$

H représente les trois valeurs H_{0° , H_{90° et H_{mean} calculées sur chacune des 16 ROIs, soit un vecteur de 48 paramètres par méthode. Ce grand nombre de paramètres peut potentiellement fausser les résultats prédictifs par l'effet de l'entropie. Aussi nous avons choisi d'étudier le comportement de ces 6 modèles sous différentes conditions :

- (a) **Modèle complet** : inclut les 48 paramètres de texture et toutes les CC.

- (b) **Modèle partiel** : n'inclut que les valeurs H_{90° calculées sur la ligne supérieure du patchwork (7 ROIs supérieures sur la [Figure 4.4](#)).
- (c) **Modèle optimisé** : incluant les paramètres sélectionnés par un algorithme itératif basé sur l'Akaike Information Criterion (AIC) [[Akaike, 1973](#)] (7, 10 et 15 valeurs de H pour les méthodes *WhE*, *Var* et *FSA*, repérées sur la [Figure 5.2](#)).

L'AIC est un critère basé sur le principe du rasoir d'Ockham, pénalisant les modèles complexes en calculant le rapport entre la vraisemblance et l'entropie du modèle. L'algorithme supprime de manière itérative des paramètres au modèle complet et teste si le critère d'AIC diminue jusqu'à obtenir le modèle avec la plus petite AIC. Plus de détails sont fournis en annexe ([section B.4](#)).

Chaque modèle est évalué en utilisant une validation croisée à 10 plis répétée 300 fois afin de construire les courbes caractéristiques de performance — Receiver Operating Characteristic (ROC). Le critère de performance retenu sera l'aire sous la courbe — Area Under the Curve (AUC), et les courbes ROC seront comparées entre elles par la méthode de DeLong [[DeLong et al., 1988](#)].

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en R (<https://www.r-project.org>, version 3.2.2) à l'aide des packages MASS (version 7.3 — pour l'optimisation itérative), Caret (version 6.0 — pour la validation croisée) et pROC (version 1.8 — pour l'analyse des courbes ROC). La documentation relative à ces packages est disponible en ligne (<https://cran.r-project.org/web/packages>).

5.3 Résultats

5.3.1 Covariables cliniques

Les CC sont présentées dans le [Tableau 5.1](#) où les valeurs- p présentées sont le résultat d'un test non-paramétrique avec pour hypothèse nulle l'homogénéité des groupes cas et contrôle. En considérant un seuil de signification à 5%, alors le genre ($p < 0,001$) et l'IMC ($p = 0,002$) semblent être des facteurs de progression de la gonarthrose. De même, le score de JSN initial est bien différent entre nos patients stables et progressseurs ($p < 0,001$). En revanche aucune différence n'est statistiquement observable entre l'âge des patients des groupes cas et contrôle ($p = 0,5$).

5.3.2 Paramètres de texture

La [Figure 5.2](#) présente les valeurs- p ajustées pour les facteurs confondants identifiés (genre et IMC) de chacun des paramètres de texture calculés sur chacune des ROIs pour chaque

5.3. RÉSULTATS

méthode.

H_{0° n'est pas statistiquement différent chez les cas et les contrôles sauf si mesuré par la méthode de la *FSA* dans la région médiale du patchwork.

H_{90° calculé dans la région médiale permet de différencier les cas et les contrôles pour les 3 méthodes testées. Cependant, cette séparation est plus nette avec la méthode de *WhE*, bien que la méthode du *Var* fournisse des résultats similaires mais légèrement moins significatifs. La *FSA* à 90° permet une meilleure distinction entre les cas et contrôles dans la partie inférieure du patchwork.

H_{mean} ne montre pas de véritable capacité statistique à séparer les cas des contrôles, et ce quelle que soit la ROI ou la méthode utilisée.

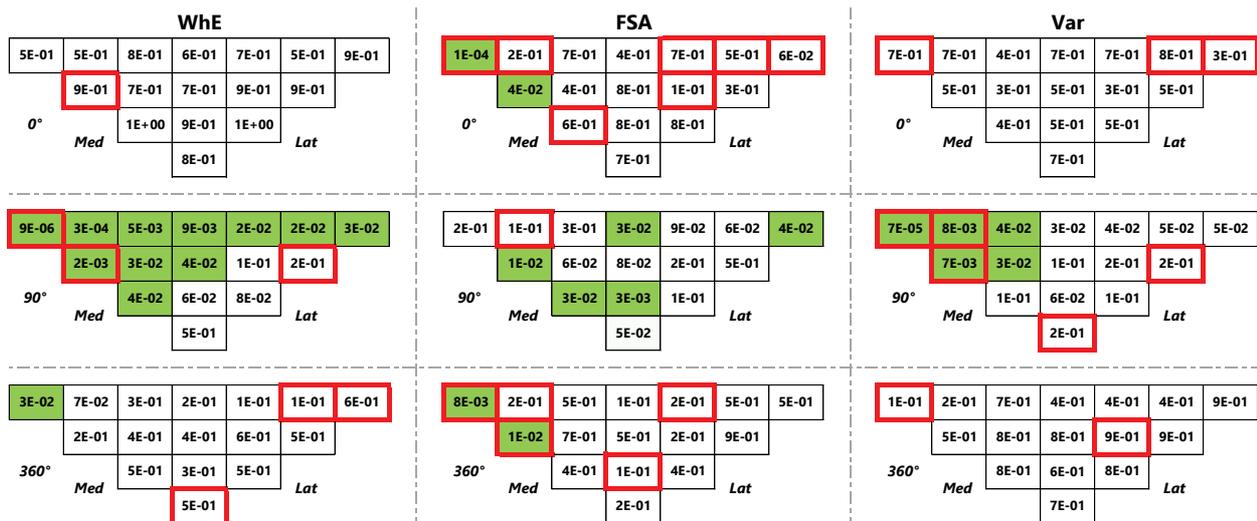


Figure 5.2 – valeurs-p obtenues pour les tests de Mann-Whitney ou χ^2 pour séparer les cas et contrôles à l'aide des paramètres de texture. Les valeurs indiquées dans chaque ROI sont les valeurs-p individuelles of format scientifique (*i.e.* 5E-02 représente 0,05). Les valeurs significatives sont mises en évidence. Les cadres rouges symbolisent les ROIs retenues par la sélection automatique des descripteurs basée sur l'AIC. Les colonnes représentent les 3 méthodes utilisées et les lignes les différentes orientations d'analyse.

5.3.3 Prédiction de la progression

La Figure 5.3 présente graphiquement sous la forme de courbes ROC les performances de chacun des modèles testés.

Les modèles complets (5.3a) : montrent des résultats quasi-identiques pour toutes les méthodes fractales utilisées (les courbes des modèles 2, 3 et 4 ne sont pas statistiquement différents, $p > 0,5$). Chaque méthode prédit de manière aussi performante la progression que le standard actuel qu'est le grade JSN initial (les modèles 2, 3 et 4 ne sont pas statistiquement différent du modèle 5, $p > 0,5$). La combinaison des paramètres H_{WhE} et du JSN dans le modèle 6 fournit les meilleurs résultats en terme de prédiction avec une AUC de 0,76 significativement supérieure aux autres AUC ($p < 0,001$).

Les modèles partiels (5.3b) : montrent des résultats nettement différents des modèles complets. La méthode de la *FSA* perd en capacité prédictive et n'est plus statistiquement équivalente aux méthodes du *WhE* et du *Var* ($p < 0,001$ pour le test de non homogénéité des modèles 2,3 et 4) et peut être assimilée au modèle 1 ($p > 0,1$ pour le test de différenciation). Le meilleur modèle reste le 6 avec une AUC de 0,73 et toujours significativement supérieure aux autres modèles ($p < 0,001$).

Les modèles optimisés (5.3c) : montrent des résultats très proches de ceux des modèles complets, diminuant les écarts entre les modèles 2, 3, 4 et 5. Là encore, le modèle 6 reste le plus prédictif avec une AUC de 0,74

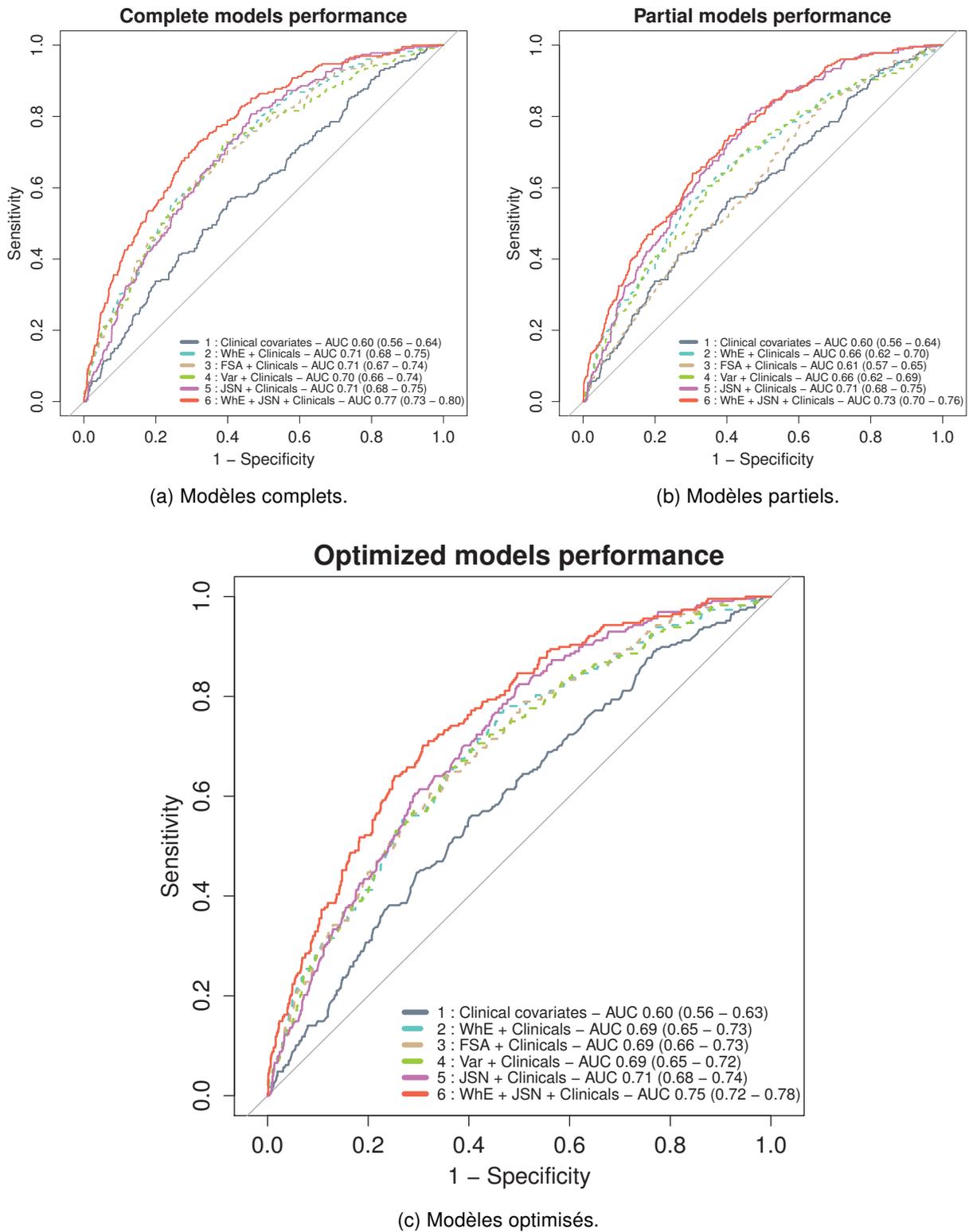


Figure 5.3 – Courbes ROC obtenues pour la prédiction de la progression de la gonarthrose en utilisant une validation croisée à 10 plis répétée 300 fois (les courbes présentées sont moyennées sur les 300 répétitions).

5.4 Discussion

Dans cette première étude, nous avons validé la possibilité de prédire le pincement articulaire à 48 mois chez des patients atteints d'une gonarthrose. Cette validation a été faite sur une cohorte initiale de près de 5000 sujets dont 1124 retenus pour le calcul de la prédiction. Il s'agit de la plus vaste population testée dans ce contexte et à notre connaissance de la première étude multi-centrique de prédiction de la gonarthrose. De plus, les trois méthodes d'analyse utilisées ont montré des résultats globalement consistants et tous positifs au sens prédictif. Ce dernier point tend à corroborer les précédents travaux d'analyse de la TBT pour la distinction des patients à tendance progressive des patients stables [Woloszynski et al., 2012, Kraus et al., 2009, Messent et al., 2005b].

Messent et al. [Messent et al., 2005b] ont analysé les changements des paramètres de la TBT à 24 mois sur des macro-radiographies (RG) sur 40 patients avec une arthrose médiale à baseline. Ils ont testé la capacité de la méthode de la FSA à séparer statistiquement les patients progresseurs et stables sur deux ans. Leur étude a montré une diminution de la FD mesurée dans les directions verticale et horizontale sur tous les genoux analysés. Cependant, cette diminution était plus sévère chez les patients avec un pincement plus rapide de leur articulation ($JSN > 0.2$ mm/an).

Comparé aux travaux de Messent, Kraus et al. [Kraus et al., 2009] ont ajouté les valeurs des covariables cliniques aux paramètres de texture pour construire des modèles prédictifs de la progression arthrosique. Leur population de travail comptait 138 patients et la durée d'étude était de 36 mois. Leurs résultats concordent avec ceux de Messent, montrant la capacité prédictive des paramètres de texture. Cependant, leur modèle le plus prédictif est celui incluant une combinaison de la FSA, des CC et de l'angle d'alignement du genou (AUC 0,79).

Plus récemment, Woloszynski et al. [Woloszynski et al., 2012] ont étudié la capacité des paramètres de la TBT à prédire la progression arthrosique sur une période de quatre ans. Leur étude a été menée sur 105 patients et pour la première fois les clichés utilisés sont numériques (CR). De même, ils ont introduit de nouveaux descripteurs de la TBT définis comme des paramètres de rugosité basés sur une décomposition par noyaux Gaussiens, et mesurant un indice d'anisotropie pour cette rugosité. La combinaison de tous leurs descripteurs permet d'obtenir une AUC de 0,77 pour leur meilleur modèle basé sur les paramètres mesurés dans le compartiment médial.

5.4.1 Effets de la méthode d'analyse

La consistance de nos résultats selon les différentes méthodes testées (WhE , FSA , Var) indique que l'algorithme utilisé n'a que peu d'effet sur les résultats de la prédiction. Cette

observation est soutenue par la cohérence des résultats de Kraus [Kraus et al., 2009] et Wołoszynski [Wołoszynski et al., 2012] qui ont travaillé sur la même problématique avec deux méthodes d'analyse différentes.

Cependant, ce constat n'est vrai que dans l'hypothèse où l'on mesure ces paramètres sur la totalité de l'os sous-chondral. La Figure 5.2 montre ainsi des différences de sensibilité statistique entre les méthodes selon les ROIs considérées. Ces différences sont gommées par l'utilisation de l'information globale. Néanmoins, l'analyse des différents modèles sur la Figure 5.3 et particulièrement sur la sous-figure 5.3c montrent que certaines méthodes, ici *WhE* et *Var*, nécessitent moins de variables pour fournir une prédiction robuste (7 couples paramètre/ROI pour *WhE*, 10 pour *Var* et 15 pour *FSA*).

Ces différences pourraient être le reflet de différents facteurs. Premièrement, d'un point de vue théorique ces méthodes ne sont pas toutes exactes en terme de biais et de variance [Coeurjolly, 2000, Taqqu et al., 1995]. Un second facteur à prendre en compte est l'implémentation de ces méthodes, *WhE* et *FSA* calculent ici une valeur de FD unique moyennée sur l'ensemble de la gamme d'échelles possibles tandis que *Var* ne prend en compte que l'échelle minimale disponible. Un troisième facteur est liée à ce second point au sens où la TBT n'est pas purement mono-fractale comme suggéré dans les travaux de Harrar [Harrar et al., 2013].

5.4.2 Effets de la ROI considérée

Les études précédentes [Wołoszynski et al., 2012, Kraus et al., 2009, Messent et al., 2005b] ont toutes travaillé sur un couple unique de ROIs, délaissant la région latérale. Lors de travaux préliminaires [Janvier et al., 2014, Janvier et al., 2015], nous avons déjà montré que la zone de mesure pouvait jouer un rôle dans la significativité des résultats de séparation des patients progressseurs/stables. Cette constatation nous a amené à utiliser ici un patchwork couvrant l'ensemble de l'épiphysse proximale du tibia.

Même s'il est vrai que les régions médiales fournissent de meilleurs résultats bruts en terme de séparabilité, l'absence de significativité statistique pour les régions latérales ne doit pas être un motif d'abandon de celles-ci. Les modèles testés ici on montré que la prédiction basée uniquement sur les régions « significativement intéressantes » (modèles partiels) peut être drastiquement améliorée par l'ajout de l'information portée par les régions latérales ou profondes (modèles complets). Cette observation est confirmée par l'algorithme d'élagage automatique des modèles qui va supprimer les paramètres fortement corrélés pour limiter la complexité du modèle. Cet algorithme à ainsi préservé les ROIs latérales et profondes que l'on aurait intuitivement supprimées des modèles à l'image de Wołoszynski et al.

La profondeur des régions analysées est également un point de questionnement très rarement abordé dans la littérature. La latéralité de l'analyse est principalement mise en relation avec la latéralité de l'affection, mais la profondeur d'analyse qui serait liée avec la profondeur des

modifications de la microarchitecture n'est que peu traité. Par exemple on peut voir sur la [Figure 5.2](#) que les méthodes *WhE* et *FSA* mettent en évidence des modifications de texture entre les patients progresseurs et stables sur des ROIs situées jusqu'à 3 cm en dessous de la plaque sous-chondrale.

Ces observations suggèrent que le processus de remodelage en action lors de la progression de la gonarthrose ne serait pas limité à l'os directement sous-chondral ni uniquement dans le compartiment touché. Ces points devraient permettre d'étayer les théories visant à considérer l'arthrose comme un phénomène global d'atteinte de l'articulation du genou.

5.4.3 Effets de l'orientation de l'analyse

La décomposition de nos paramètres selon l'orientation d'observation (ici horizontale ou verticale) ainsi que l'utilisation de la moyenne des valeurs mesurées sur 180° par pas de 45° permet une analyse plus fine de ces changements dans l'organisation de la TBT. La [Figure 5.2](#) confirme ainsi les résultats de Woloszynski qui insistait sur la nature anisotrope de la TBT. On voit ainsi que les principales différences portent sur une analyse verticale avec une FD plus grande chez les progresseurs. Cette tendance s'inverse si l'analyse est faite horizontalement, traduisant une modification des travées dépendante de leur orientation.

Comme suggéré par [[Kraus et al., 2009](#)], nos résultats indiquent une augmentation de la rugosité verticale, reflet de la complexification de la microarchitecture dans l'axe de compression chez les patients atteints d'arthrose progressive. Cette complexification peut se traduire par une augmentation de l'espace inter-trabéculaire ou une diminution de l'épaisseur voir une perforation des travées horizontales, reflétant un processus de remodelage non-homogène. Au contraire, la diminution de la FD de l'axe horizontal chez les progresseurs montre un lissage de la texture pouvant refléter une densification et un épaississement des travées verticales.

5.4.4 Comparaison au standard (JSN)

Les résultats présentés dans la [Figure 5.3](#) montrent la capacité des paramètres de la TBT à prédire la progression d'une gonarthrose pré-existante avec la même certitude que le standard actuel à savoir le JSN initial. Un autre point très intéressant à noter est l'absence de corrélation entre nos paramètres de texture et le grade JSN initial. Ceci semble indiquer que ces deux paramètres capturent des informations de nature différentes sur l'état de dégradation de l'articulation. L'amélioration de la prédiction quand on combine ces deux informations et leur conservation par l'optimisation de l'AIC tend à confirmer cette hypothèse.

Il faut cependant nuancer cette observation par les résultats de Woloszynski [[Woloszynski et al., 2012](#)] et Kraus [[Kraus et al., 2009](#)] qui montrent pour l'un pas d'amé-

lioration de la prédiction des paramètres de la TBT si ajout du JSN et pour l'autre une absence de capacité prédictive pour le JSN seul. Ces exemples penchent pour la nécessité de trouver un marqueur stable pour la prédiction de la progression de la gonarthrose, et semble indiquer une meilleure stabilité des résultats pour l'analyse de la texture. L'absence de capacité prédictive du JSN dans leurs études respectives pourrait néanmoins être expliquée par le fait qu'ils incluent un grand nombre de patients avec un faible JSN à baseline (90% de JSN < 2 dans le travail de Woloszynski et inclusion des KL = 1 dans le travail de Kraus). Au regard de ces chiffres, il semblerait que JSN soit plus prédictif dans le cas d'une OA déjà avancée tandis que les paramètres de la TBT seraient plus utiles pour un pronostic sur une arthrose précoce.

5.4.5 Forces et limitations de l'étude

Premièrement, le JSN utilisé est un score discret représentant une mesure continue, et il serait plus juste d'utiliser la mesure directe du JSW dans la mesure où la décomposition en 3 grades n'est probablement pas optimale.

Deuxièmement, la progression de l'arthrose est définie ici comme une augmentation du grade JSN dans le compartiment médial. Ce choix a été réalisé dans un objectif de comparaison de nos résultats avec ceux des études précédentes, et il serait intéressant d'étudier plus en détail l'influence de cette définition sur le comportement prédictif des modèles, notamment pour ce qui est de l'influence des ROIs. Une autre variante de ce travail pourrait être de clarifier les « liens » entre les paramètres de la TBT et JSN en stratifiant les progressseurs selon leur JSN initial.

Troisièmement, nous nous sommes essentiellement focalisés sur les clichés numériques (CR) et il aurait été intéressant de comparer différentes modalités d'acquisition.

Cependant ce travail comporte un certain nombre de points forts qu'il convient de souligner. Nous avons par exemple utilisé une très large base de données (plus de 1000 patients) publique dans laquelle le processus de sélection des patients décrit est transparent. De plus dans cette base de données, les équipement de radiographie n'ont pas été calibrés et ni les variations des paramètres d'acquisition ni les mesures de diffusion n'ont été prises en compte pour l'ajustement des résultats obtenus. Ceci peut apparaître comme une limitation cependant notre objectif était de montrer le potentiel prédictif de la TBT dans une étude multi-centrique sans ajustements. Pour vérifier que nos résultats ne sont pas la conséquence de cet aspect multi-centrique, nous avons testé un potentiel lien entre le centre et la progression de l'arthrose sans résultats significatifs. Cette absence d'effet centre couplée aux capacités prédictives incluant la TBT soulignent la robustesse de l'approche par analyse fractale et globale. Le dernier point concerne l'approche statistique qui montre la fiabilité de nos analyses avec des résultats cohérents sur des modèles réduits en complexité tandis que la validation croisée permet de

s'affranchir des problèmes de sur-apprentissage.

5.4.6 Conclusion

En résumé, nos résultats suggèrent que l'analyse de la texture de l'os trabéculaire permet la prédiction de la progression de la gonarthrose à 4 ans. Cette prédiction peut être encore améliorée en combinant le paramètre standard du JSN aux descripteurs de la texture. Les résultats comparatifs entre les paramètres de la TBT et le JSN tendent à montrer une dé-corrélation entre ces deux marqueurs qui pourrait être exploitée notamment dans les stades précoces de la pathologie pour améliorer le suivi des patients.

Chapitre 6

Prédiction de l'initiation de la gonarthrose

6.1 Introduction

Dans le [chapitre 5](#) nous avons validé nos méthodes d'analyse en confirmant les résultats de différentes études antérieures portant sur l'évolution d'une OA pré-existante. Cette validation étant faite, dans ce chapitre, nous nous proposons d'étudier la prédiction de l'initiation de l'arthrose.

En effet la gonarthrose est une pathologie globale touchant toute l'articulation du genou [[Loeser et al., 2012](#)]. Cependant, la conséquence ultime de cette pathologie est la destruction des cartilages et ménisques conduisant à la pose de prothèse. Il n'existe malheureusement pas de traitement réparateur pour ces tissus et la pose de prothèses, intervention à la fois coûteuse pour le système de santé et lourde pour le patient, reste la seule alternative. De nombreuses solutions sont à l'essai pour tenter d'enrayer ce processus destructif des cartilages voir l'inverser [[Bruyère et al., 2014](#)]. Afin de pouvoir valider ces solutions, il faut pouvoir caractériser l'évolution naturelle de cette dégradation. Il en va de même pour les méthodes précoces permettant de limiter les risques d'apparition de la maladie, or si l'on connaît quelques facteurs de risque (les problèmes d'axe [[Lequesne and Morvan, 2002](#)], ruptures des ligaments croisés [[Nordenvall et al., 2014](#), [Alford, 2005](#)], *etc.*) on ne sait pas encore prédire son apparition. Le critère standard de caractérisation de la gonarthrose est le JSN qui n'est qu'une mesure tardive des séquelles, impropre à sa prédiction précoce.

Pour toutes ces raisons et dans l'éventualité d'un traitement préventif, il serait utile de définir des marqueurs précoces de l'apparition de la gonarthrose. Dans cette optique nous avons décidé d'appliquer les méthodes d'analyse de la TBT déjà éprouvées dans la littérature pour caractériser la progression de la gonarthrose pré-existante. Un autre objectif de cette étude

est d'apporter un nouvel éclairage aux études tentant de comprendre les mécanismes intrinsèques de l'arthrose [Hunter and Felson, 2006, Loeser et al., 2012]. Une étude récente sur 7 ans [Podsiadlo et al., 2016] a montré des différences de texture entre des sujets sains ayant déclaré ou non une arthrose.

6.2 Matériel & Méthodes

6.2.1 Sujets

Dans cette seconde étude, nous avons ciblé les patients définis comme non arthrosiques à baseline, correspondant à la sous-cohorte incidente de l'OAI (chapitre 4) et identifiés selon le protocole suivant (Figure 6.1) :

1. le patient a été suivi pendant 48 mois
2. les clichés à baseline et à 48 mois ont été évalués
3. les clichés radiographiques à baseline sont numériques
4. le patient a été diagnostiqué non-arthrosique à baseline
5. le cliché à baseline a pu être correctement segmenté

Ces contraintes sur la cohorte d'origine réduise la population exploitable à 344 genoux chez 319 patients. Tous les clichés sélectionnés ont pu être correctement segmentés, d'où l'absence de l'étape 5 sur la Figure 6.1. Les caractéristiques de cet échantillon sont présentées dans le Tableau 6.1.

Comme pour le chapitre 5, le choix de ne retenir que les clichés numériques découle à la fois de la non-standardisation du procédé de numérisation et des annotations des clichés sur film.

Les patients atteints d'une arthrose douteuse ont été exclus afin de pouvoir cibler uniquement ceux avec une initiation arthrosique nette et sans appel. Ces cas douteux sont définis par la définition même du grade KL = 1 correspondant à des articulations pour lesquelles il existe un doute sur la présence d'ostéophytes, sans modification de l'interligne.

6.2.2 Définitions de l'incident arthrosique

Dans cet échantillon, nous avons séparé les cas — initiateurs, et les contrôles — sains, tous les patients étant sains à baseline avec un score KL = 0 (correspondant à des grades OARSI 0 pour le JSN et les ostéophytes dans les deux compartiments). La notion d'initiation de l'arthrose est intuitivement liée à l'échelle de KL qui sert de référentiel pour le diagnostic des sujets à baseline. Cependant, dans le cadre de la progression on considère le JSN comme

6.2. MATÉRIEL & MÉTHODES

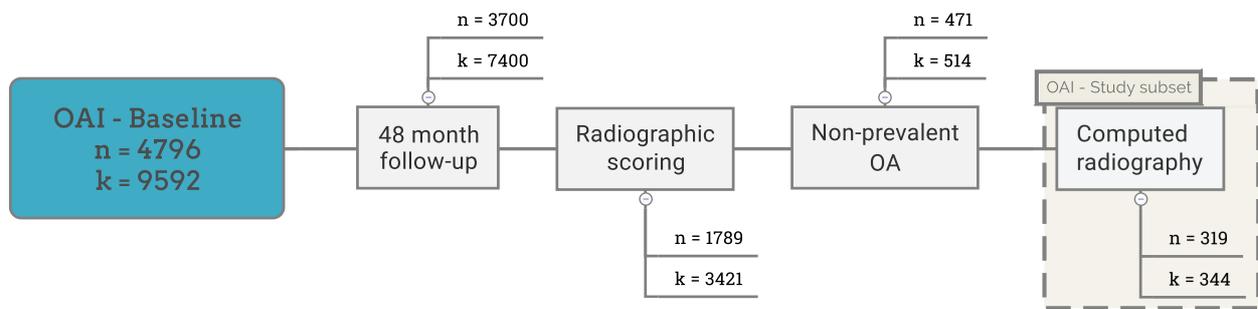


Figure 6.1 – Diagramme illustrant le processus de sélection des sujets/genoux inclus dans cette seconde étude (n représente le nombre de patients et k le nombre de genoux pour chaque étape de l'élagage). Les patients inclus correspondent aux cas non-arthrosiques (grade KL = 0) avec une évaluation complète (KL & OARSI) radiographiés par CR.

marqueur de suivi. Sur la base de cette constatation, nous avons choisi de confronter ces deux définitions lors de nos analyses, ainsi les cas et les contrôles ont été déterminés selon les critères suivants :

- Δ KL : Une initiation certaine de la gonarthrose définie par un grade KL ≥ 2 après 48 mois.
- Δ JSN : Un pincement significatif de l'interligne définit par un grade JSN ≥ 1 après 48 mois. Ce pincement peut apparaître dans le compartiment médial ou latéral, seul le compartiment présentant le plus fort pincement est pris en compte.

Une analyse a été menée sur le lien entre Δ KL et Δ JSN, lorsque l'on considère uniquement les cas sévères — Severe Cases (SC), à savoir un Δ JSN ≥ 2 ou un Δ KL ≥ 3 , on retrouve les mêmes patients. Ces SC sont les patients qui vont en 48 mois passer d'un état sain à un état arthrosique avancé. Ils représentent potentiellement un phénotype particulier d'arthrose « rapide » plus à risque que les autres. La distribution de ces sous-populations est détaillée sur la Figure 6.2, et les caractéristiques associées à ces sous-groupes sont présentées dans le Tableau 6.1.

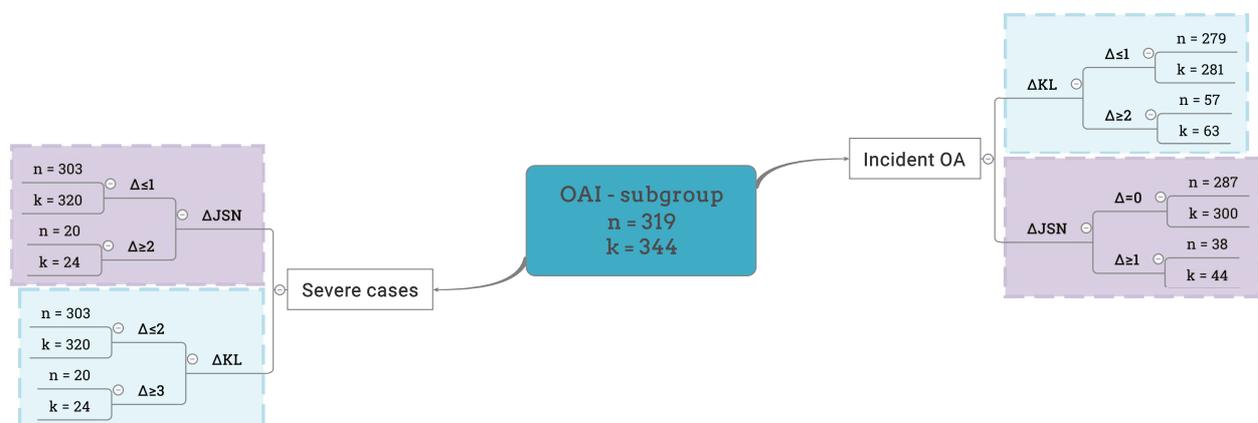


Figure 6.2 – Diagramme illustrant le processus de sélection des cas et contrôles pour chaque définition de l'initiation dans les cas d'une initiation globale ou sévère (n représente le nombre de patients et k le nombre de genoux correspondants).

6.2. MATÉRIEL & MÉTHODES

	Baseline	48 Month	P - Δ JSN		
			Δ JSN	Δ KL	Severe
Age (years)	61.9±8.8	66.7±9.0	5E-01	7E-01	8E-01
BMI (Kg/m ²)	28.0±4.1	29.3±4.8	9E-02	1E-01	2E-03
Sex (no, knees)					
♀	174	-	6E-02	1E-01	2E-01
♂	170	-			
Center (no, Knees)					
A	61	-			
C	171	-	2E-01	2E-01	2E-01
D	103	-			
E	9	-			
Worst JSN grade (no, Knees)					
0	344	300	Δ JSN was medial in 80% cases and for 75% with severe JSN ($\Delta > 1$)		
1	-	20			
2	-	20			
3	-	4			
KL grade (no, Knees)			Δ JSN and Δ KL were highly correlated ($r = 0.82, P < 0.001$)		
0	344	265			
1	-	16			
2	-	39			
3	-	22			
4	-	2			

Table 6.1 – Caractéristiques des 319 patients — 344 genoux inclus dans l'étude. Les valeurs-p représentent le niveau de signification statistique de la capacité de chaque variable mesurée lors de la visite d'enrôlement pour séparer les cas et les contrôles.

6.2.3 Analyse de texture

Les clichés radiographiques utilisés dans cette première étude ont été segmentés selon le procédé décrit dans le [section 4.5](#). L'analyse de la TBT a été réalisée de manière indépendante sur chacune des ROIs présentées sur la [Figure 4.4](#). La sélection des patients selon les critères définis ci-dessus nous conduit à des radiographies numériques (CR) dont la résolution varie entre 150 μ m et 200 μ m.

Au vu de notre objectif de tester la capacité des paramètres de texture à prédire l'initiation de la gonarthrose et conformément aux résultats du [chapitre 5](#) nous avons choisi de réutiliser l'analyse fractale. Pour le choix de la méthode, nous avons choisi la méthode du variogramme (Var) plus simple à mettre en oeuvre et surtout plus accessible aux praticiens puisque liée aux variations locales indépendamment du modèle fBm. De plus cette méthode nous permet d'analyser la texture pour une gamme d'échelles réduites, ce que ne permet pas la méthode de Whittle. Toutefois, une implémentation différente des variations quadratiques a été utilisée ici afin de tenir compte de l'aspect bifractal de la TBT [[Harrar et al., 2013](#)].

Dans [[Harrar et al., 2013](#)], Harrar et al. ont montré que le périodogramme de la TBT du calcaneum présente en réalité deux régimes linéaires, indiquant ainsi l'aspect bifractal de cette texture. D'après ce travail et dans le but d'étudier nos propres descripteurs pour caractériser au mieux le processus arthrosique, nous avons extrait les variogrammes de la TBT sur les

clichés utilisés dans cette étude. Le résultat de cette analyse est visible sur la [Figure 6.3](#) présentant les variogrammes calculés dans les directions verticale (compression) et horizontale (tension). Sur cette figure on distingue bien deux régimes compris entre $[150 \mu\text{m}; 400 \mu\text{m}]$ (H_μ) et $[0.6 \text{ mm}; 2 \text{ mm}]$ (H_m). De plus, on note que les variogrammes en tension et en compression ont des profils différents. Ainsi, pour la suite de cette étude, nous conserverons une analyse selon ces deux directions.

Ainsi 4 paramètres seront calculés sur chaque ROI :

$$H_{TBT} = \{H_{\mu|90^\circ}; H_{m|90^\circ}; H_{\mu|0^\circ}; H_{m|0^\circ}\}$$

correspondant respectivement aux valeurs de H mesurées par régression linéaire sur l'intervalle $[150 \mu\text{m}; 400 \mu\text{m}]$ (H_μ) ou $[0.6 \text{ mm}; 2 \text{ mm}]$ des variogrammes extraits pour 0° ou 90° .

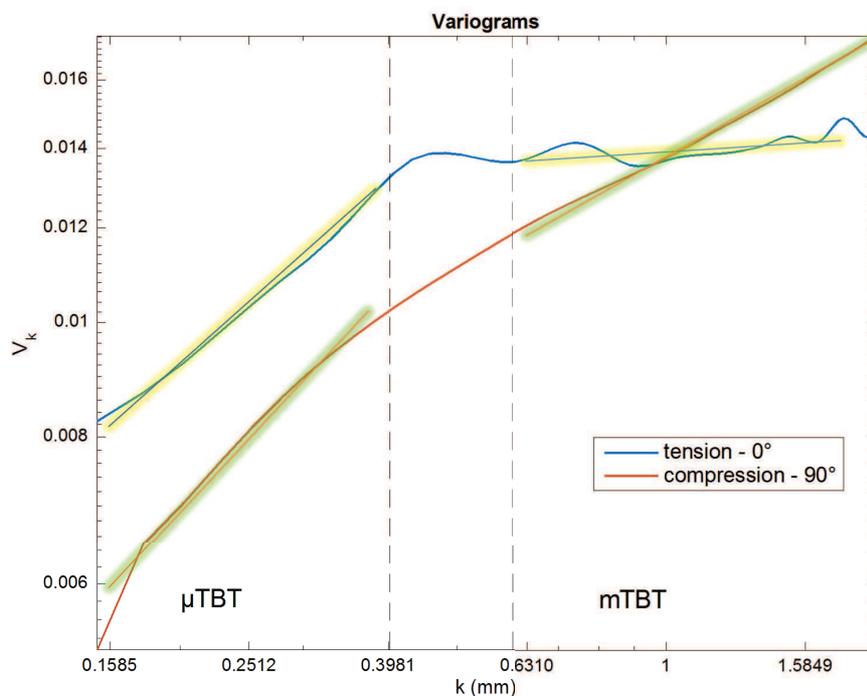


Figure 6.3 – Variogrammes de la texture osseuse obtenus selon les 2 principales directions (0° et 90° , respectivement les lignes et les colonnes de l'image). Ces courbes sont obtenues en moyennant les variogrammes extraits sur toutes les ROIs du patchwork. Les zones μTBT et $m\text{TBT}$ correspondent respectivement aux échelles comprises entre $[150 \mu\text{m}; 400 \mu\text{m}]$ et $[0.6 \text{ mm}; 2 \text{ mm}]$.

6.2.4 Analyse statistique

Nous avons étudié la possibilité de distinguer les cas des contrôles par leurs données cliniques standard au moyen d'un test de Mann-Whitney pour les données numériques (age et IMC) et d'un test du Chi^2 pour les données nominales (genre). La capacité prédictive de H_{TBT}

a été évaluée par des modèles de régression logistique incluant des combinaisons des CC et de H_{TBT} :

- **Modèle 1** : Groupe Genre + Age + IMC
- **Modèle 2** : Groupe $H_{\mu|90^\circ}$ + Genre + Age + IMC
- **Modèle 3** : Groupe $H_{m|90^\circ}$ + Genre + Age + IMC
- **Modèle 4** : Groupe $H_{\mu|0^\circ}$ + Genre + Age + IMC
- **Modèle 5** : Groupe $H_{m|0^\circ}$ + Genre + Age + IMC
- **Modèle 6** : Groupe H_{TBT} + Genre + Age + IMC

Dans le cas présent, H_{TBT} représente un vecteur de 64 scalaires (4 descripteurs — $H_{\mu|90^\circ}$; $H_{m|90^\circ}$; $H_{\mu|0^\circ}$; $H_{m|0^\circ}$, eux-mêmes appliqués sur 16 ROIs). Ainsi, comme pour le [chapitre 5](#) une sélection automatisée des marqueurs basée sur l'AIC est appliquée afin de réduire la complexité des modèles. La validation-croisée à 10 plis pour la mesure des performances de ces modèles sera également utilisée afin d'éviter le sur-apprentissage.

Les courbes ROC seront ici caractérisées par leurs AUC, mais on introduira également un nouvel estimateur, le Diagnostic Odds Ratio (DOR) [[Glas et al., 2003](#)]. Cet indicateur vient en complément de l'AUC qui offre une vue globale de la performance. Le DOR permet de quantifier le rapport des chances pour un patient d'avoir été classifié comme cas avec raison contre les chances d'avoir été classifié comme cas à tort. Concrètement, le DOR ne concerne que les cas détectés et indique s'ils ont plus de chance d'être des vrais positifs ($DOR > 1$) ou des faux-positifs ($DOR < 1$). Ainsi un $DOR < 1$ doublé d'une forte AUC indiquera un test plus pertinent pour la détection des contrôles que des cas. Un dernier point fort du DOR est son insensibilité à la prévalence des cas qui le rend ici très pertinent (entre 7% et 20% selon les définitions).

Comme pour le [chapitre 5](#), toutes les analyses statistiques ont été réalisées en R (<https://www.r-project.org>, version 3.2.2) à l'aide des packages MASS (version 7.3 — pour l'optimisation itérative), Caret (version 6.0 — pour la validation croisée) et pROC (version 1.8 — pour l'analyse des courbes ROC). La documentation relative à ces packages est disponible en ligne (<https://cran.r-project.org/web/packages>).

6.3 Résultats

Le [Tableau 6.1](#) montre les associations de l'âge, du genre et de l'IMC avec le groupe (cas/contrôle) pour chaque définition de l'incidence arthrosique (ΔKL et ΔJSN).

La [Figure 6.4](#) présente les courbes ROC moyennées pour 300 réalisations avec validation croisée à 10 plis. Les figures [6.4a](#) et [6.4b](#) correspondent respectivement à la définition ΔKL et

Δ JSN de l'initiation de l'arthrose. La figure 6.4c correspond elle, aux cas sévères d'initiation. Chacune des figures comporte les 6 courbes correspondant aux 6 modèles présentés précédemment. On comparera dans un premier temps les définitions Δ KL et Δ JSN entre elles avant de s'intéresser aux cas sévères -vs- sujets sains & initiateurs modérés.

Ces courbes ROC sont complétées par le Tableau 6.2 qui présente le détail des intervalles de confiance à 95% (95%CI) pour les valeurs d'AUC (Tableau 6.2a) et de DOR (Tableau 6.2b).

6.3.1 Associations des covariables cliniques

Un test de Mann et Whitney ou du Chi^2 n'a pas permis de détecter de différences statistiques entre l'âge et l'IMC à baseline ou le genre des sujets qui vont initier ou non une gonarthrose, et ce aussi bien pour Δ KL que Δ JSN. En revanche l'IMC des sujets développant une arthrose sévère sur 48 mois est plus élevé que celui des sujets sains ou développant une arthrose modérée ($p < 0,05$).

6.3.2 Prédiction de l'initiation de la gonarthrose

Covariables cliniques : Les CC seules présentent un potentiel prédictif plutôt réduit avec des AUC de 0,57 et 0,59 respectivement pour Δ KL et Δ JSN. Les valeurs du DOR mettent en évidence le problème majeur de ces indicateurs : dans certains cas, tous les patients sont considérés comme contrôles, montrant les limites de ces modèles.

Paramètres verticaux : Pris individuellement en combinaison avec les CC, $\{H_{\mu|90^\circ}; H_{m|90^\circ}\}$ augmentent de manière non significative l'AUC du modèle 1. Les DORs restent < 1 montrant que ces paramètres sont inefficaces pour le diagnostic des patients à risque.

Paramètres horizontaux : Pris individuellement en combinaison avec les CC, $\{H_{\mu|0^\circ}; H_{m|0^\circ}\}$ ces derniers augmentent significativement les valeurs des AUC des modèles (de 0,57 à 0,69). Les DORs s'inversent avec des valeurs globalement > 1 (sauf pour $H_{\mu|0^\circ}$). Néanmoins, ces améliorations sont d'autant plus visibles à l'échelle macroscopique avec des DORs > 3 et maximums pour les deux définitions.

Combinaison des paramètres de texture : D'un point de vue global, la performance prédictive des modèles est améliorée par la combinaison de tous les descripteurs de texture. Les valeurs des AUC respectivement de 0,73 et 0,69 pour Δ JSN et Δ KL sont les plus élevées pour chaque définition. En revanche, les valeurs du DOR sont moins élevées que pour $H_{m|0^\circ}$, indiquant certes une meilleure sensibilité du modèle au détriment de la spécificité.

6.3.3 Prédiction des cas d'initiation sévère

Covariables cliniques : Les CC donnent de bons résultats en termes de performance globale avec une AUC de 0,68. Cependant la valeur du DOR $\in [0,5; 1,5]$ indique une instabilité de la prédiction.

Paramètres verticaux : Comme pour l'initiation simple, les paramètres des colonnes de la TBT n'améliorent pas significativement la prédiction globale. En revanche, à l'échelle microscopique ($[150 \mu\text{m}; 400 \mu\text{m}]$) on améliore la spécificité du modèle avec un DOR > 1 .

Paramètres horizontaux : les paramètres des lignes de la TBT à l'échelle macroscopique ($H_{m|0^\circ}$) constitue ici encore le meilleur descripteur avec une AUC de 0,74 et un DOR de 13,03. $H_{\mu|0^\circ}$ présente également des résultats prédictifs mais dans une moindre mesure (AUC 0,69, DOR 5,53).

Combinaison des paramètres de texture : Le constat est ici encore le même que pour l'initiation simple, l'ensemble des paramètres de la TBT améliore l'AUC. Cependant, cette amélioration des performances globales se paye par une baisse de la spécificité avec un DOR toujours > 1 mais inférieur à celui obtenu avec $H_{m|0^\circ}$.

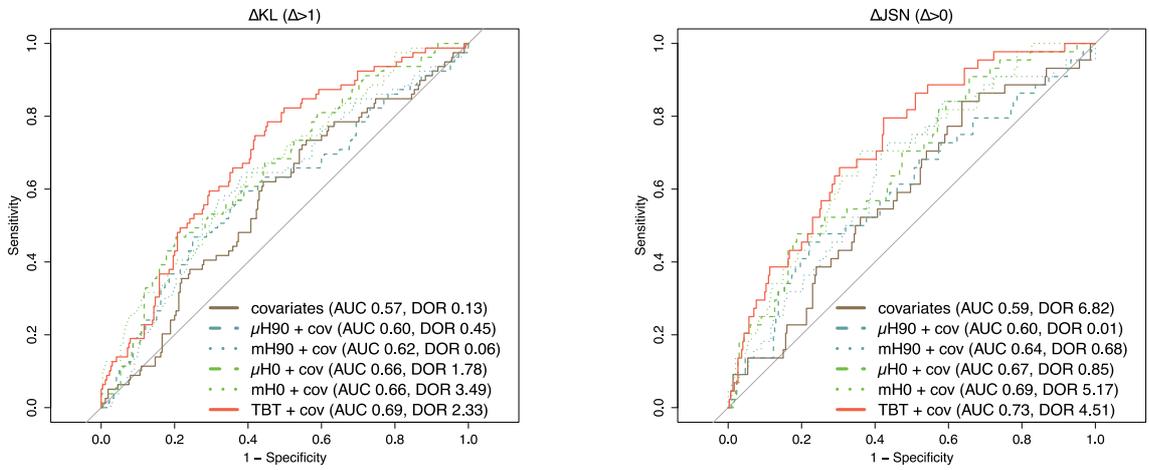
AUC	ΔJSN	ΔKL	SC
<i>Cov</i>	0.59 (0.50-0.68)	0.57 (0.50-0.64)	0.68 (0.57-0.80)
$H_{\mu 90^\circ} + Cov$	0.60 (0.51-0.70)	0.60 (0.52-0.67)	0.73 (0.62-0.85)
$H_{m 90^\circ} + Cov$	0.64 (0.55-0.73)	0.62 (0.54-0.69)	0.66 (0.54-0.79)
$H_{\mu 0^\circ} + Cov$	0.67 (0.59-0.75)	0.66 (0.59-0.72)	0.69 (0.58-0.80)
$H_{m 0^\circ} + Cov$	0.69 (0.61-0.77)	0.66 (0.59-0.72)	0.74 (0.64-0.84)
<i>TBTp + Cov</i>	0.73 (0.66-0.80)	0.69 (0.63-0.76)	0.79 (0.70-0.88)

(a) Détail des AUC.

DOR	ΔJSN	ΔKL	SC
<i>Cov</i>	NS	NS	0.84 (0.45-1.56)
$H_{\mu 90^\circ} + Cov$	0.01 (0.00-0.19)	0.45 (0.36-0.56)	5.56 (4.88-6.34)
$H_{m 90^\circ} + Cov$	0.68 (0.51-0.90)	0.06 (0.04-0.09)	1.15 (0.61-2.17)
$H_{\mu 0^\circ} + Cov$	0.85 (0.68-1.04)	1.78 (1.66-1.91)	5.53 (4.75-6.45)
$H_{m 0^\circ} + Cov$	5.17 (4.72-5.68)	3.49 (3.32-3.67)	13.03 (11.79-14.39)
<i>TBTp + Cov</i>	4.51 (4.27-4.77)	2.33 (2.24-2.43)	5.18 (4.86-5.51)

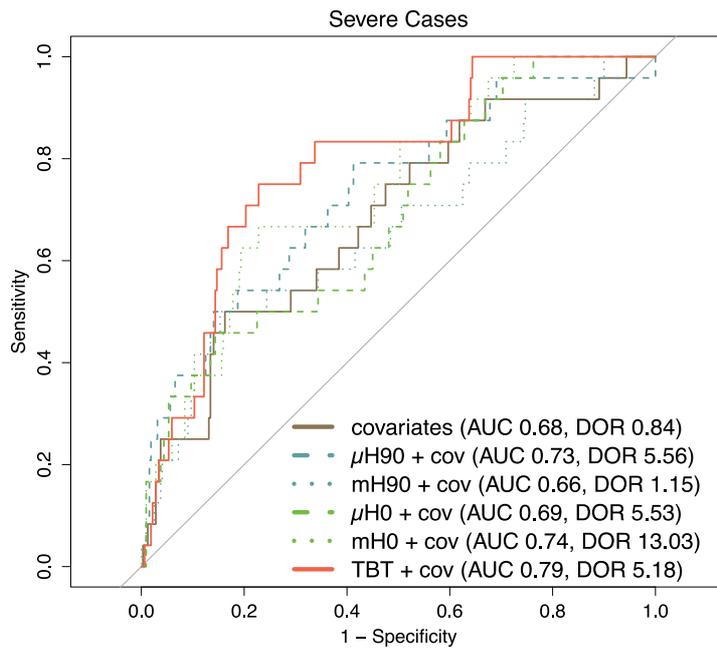
(b) Détail des DOR.

Table 6.2 – Tableaux détaillant les valeurs d'AUC et du DOR avec intervalles de confiance pour un niveau de signification de 5%.



(a) Définition basée KL.

(b) Définition basée JSN.



(c) Cas sévères -vs- contrôles & cas modérés.

Figure 6.4 – Courbes ROC obtenues pour la prédiction de l'initiation de la gonarthrose en utilisant une validation croisée à 10 plis répétée 300 fois (les courbes présentées sont moyennées sur les 300 répétitions).

6.4 Discussion

Dans cette étude nous avons étendu l'utilisation des caractéristiques de la TBT, initialement utilisées comme substitut ou complément au JSN pour la prédiction de la gonarthrose [Woloszynski et al., 2012, Kraus et al., 2009, Janvier et al., 2016], à la notion plus précoce d'initiation de la pathologie. Dans le même temps nous avons testé trois définitions de cette initiation basées sur les critères radiologiques avec une nuance pour les cas dits sévères ou avancés, tout en précisant l'impact des différents critères mis en jeu.

Cette idée a été initiée par l'équipe de l'université de Curtin (Australie) au travers du travail de Woloszynski [Woloszynski et al., 2012] qui a travaillé sur une cohorte mono-centrique de 135 genoux définis comme « progressseurs précoces » et identifiés par un grade $KL \leq 1$ à baseline. Plus récemment, cette même équipe a effectuée une analyse similaire sur la vaste base de donnée MOST [Podsiadlo et al., 2016], analysant 2052 genoux toujours avec un grade $KL \leq 1$ venant de 2 centres différents utilisant chacun une modalité différente. Dans ces deux études les auteurs se sont intéressés à une seule paire de ROIs utilisant des descripteurs issus de l'analyse fractale orientée. Cependant, ils ont inclus dans leur étude des sujets présentant des signes d'une possible gonarthrose (KL grade 1) dans leur étude. Ceci pourrait induire un biais au sens où l'initiation stricte ne concerne que les patients initialement sains.

Dans le travail présenté ici, nous avons fait le choix d'exclure les patients « douteux » afin de travailler uniquement sur l'initiation comme définie par l'OAI [Nevitt et al., 2006]. Notre approche a été la même que pour l'investigation de la progression, à savoir l'utilisation de toute l'épiphyse proximale en exploitant toute la zone avec un patchwork de 16 ROIs en lien avec les observations de Loeser [Loeser et al., 2012] qui défend l'idée que l'arthrose est un processus global. Le premier travail [Woloszynski et al., 2012] a utilisé un modèle complexe incluant les interactions de premier et second ordre entre les paramètres de texture. Le second travail [Podsiadlo et al., 2016] n'a montré que des odds ratio sans faire de prédiction sur l'incidence de l'arthrose.

Nous avons préféré utiliser des modèles simples, sans interactions. Ceci dans le but de pouvoir utiliser ces modèles comme base pour l'explication des phénomènes sous-jacents à l'initiation du processus arthrosique.

Un dernier point important de notre travail a été la confrontation de plusieurs définitions de l'incidence arthrosique. Cela nous a permis de mieux cibler la nature des changements décelés par l'analyse de texture. L'analyse des cas sévères a été menée avec deux idées sous-jacentes. La première était de pouvoir lier les deux définitions précédentes et la seconde était de pouvoir tester l'identification des patients à fort besoin de prise en charge.

6.4.1 Un indicateur de risque arthrosique valide

Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les valeurs des variables cliniques à baseline des patients qui ont développé une arthrose sur les 4 années suivantes, excepté pour les cas sévères présentant un IMC supérieur aux autres. Un fort IMC est connu comme étant un facteur de risque dans le contexte de l'arthrose, notamment du genou. Cependant, même si des liens entre l'IMC et la gonarthrose ont été montrés dans le passé [Manek et al., 2003], il semblerait être lié avec les douleurs arthrosiques plus qu'avec leurs symptômes radiologiques [Rogers and Wilder, 2008]. De même, bien que l'obésité ait été démontrée comme un facteur d'incidence et de progression arthrosique [King et al., 2013], d'autres équipes ont montré qu'une augmentation de l'IMC n'était pas corrélée avec un pincement articulaire [Le Graverand et al., 2009]. Toutes ces études ont tendance à valider nos résultats indiquant effectivement une association de l'arthrose et de l'IMC mais pas forcément une dépendance des deux facteurs dans un contexte prédictif.

L'étude des deux définitions Δ JSN et Δ KL a montré de meilleurs résultats en termes de prédiction du pincement de l'interligne pour les paramètres de texture. Ces observations sont confirmées par l'étude des cas sévères pour lesquels on élimine les patients qui n'ont pas pincé leur articulation (condition nécessaire pour un grade KL 3, mais pas pour un grade 2) améliorant les résultats de la prédiction. Ceci semblerait indiquer que les mécanismes pathophysiologiques quantifiés par l'analyse de la TBT seraient liés au JSN et diffèreraient de ceux à l'origine de la formation d'ostéophytes.

6.4.2 Détails de l'analyse de la TBT

L'observation des détails fournis par les modèles partiels permet de définir les descripteurs individuels les plus à même de prédire l'initiation de l'arthrose. On peut ainsi dire au regard de nos résultats que l'orientation horizontale est la direction d'analyse à privilégier dans le cadre de la caractérisation de l'initiation de l'arthrose. La rugosité des lignes, reflet de la densité, de l'épaisseur et de la séparation des travées verticales serait ainsi un indicateur de l'initiation de la gonarthrose. Une analyse plus fine des échelles mises en jeu montre que l'échelle « macroscopique » (ici définie entre 0.6 mm et 2 mm) serait plus apte à quantifier cette prédiction que l'échelle « microscopique » (ici définie entre 150 μ m et 400 μ m) produisant plus de faux positifs. Ceci tend à montrer que la fenestration des travées serait un signe précurseur de l'arthrose à plus juste titre que leur simple amincissement.

L'analyse verticale de la texture n'a pas montré de marqueur véritablement auto-suffisant. Cependant, l'accent mis sur les SC a montré une amélioration de l'AUC et du DOR lors d'une analyse orientée à 90°, particulièrement à l'échelle microscopique. Ceci indiquerait alors un amincissement des plaques horizontales, consécutif au pincement de l'interligne. Ces résul-

tats pourraient aller dans le sens des observations réalisées dans la mesure de la progression au [chapitre 5](#). En effet, lors de l'étude de la progression, la direction verticale a donné les meilleurs résultats, et il est naturel de voir les SC comme des patients qui vont d'abord initier une OA puis la voir progresser.

Ainsi on pourrait imaginer le processus arthrosique en deux temps. Un premier temps de fenestration des travées verticales provoquant un début de pincement de l'interligne. Dans un second temps le pincement serait conditionné par l'amincissement des travées horizontales. Ces affirmations pourraient servir de base pour une étude histomorphométrique avec analyse 3D fine de la microarchitecture osseuse des plateaux tibiaux à différents stades.

6.4.3 Forces et limites de l'étude

Dans ce travail, nous avons utilisé une vaste base de données (319 sujets retenus sur un total de 5000). Ces patients ont été sélectionnés pour présenter des risques d'arthrose, et il est ainsi probable que la forte proportion de faux positifs soit due à la période d'observation considérée puisque l'on sait qu'une forte proportion des sujets ici « contrôles » développeront à plus ou moins long terme une gonarthrose. Ainsi, il aurait été utile de refaire cette même analyse sur différentes périodes de temps pour valider ces résultats, ou à défaut les faire valider sur des populations non ciblées pour leur potentielle incidence arthrosique.

Un autre point à noter concerne l'étude des cas sévères, nous avons ici choisi de séparer les SC et de les confronter à tous les autres patients (sains et initiateurs modérés) afin de pouvoir appliquer une prédiction binaire. Il serait judicieux de stratifier les différentes atteintes (modérées et sévères) pour voir la capacité réelle de distinction de ces populations.

Il s'agit cependant, à notre connaissance, de la première étude sur l'initiation de l'arthrose basée sur une analyse non invasive de la texture osseuse, de patients certes à risque, mais encore non-atteints (du moins pas sur des critères radiographiques).

Pour cela, nous avons utilisé une base de données libre d'accès avec des critères d'inclusion transparents permettant la reproductibilité de nos mesures. Nous n'avons pas accès au matériel d'acquisition des clichés radiographiques (pas d'ajustement des descripteurs sur les paramètres d'acquisition) qui ont été réalisés sans à priori sur leur utilisation future (pas de calibration des équipements). Ces derniers points peuvent être vus comme une faiblesse, les résultats étant peut-être le fruit de ces mêmes paramètres d'acquisition. Cependant, la répartition des populations cas/contrôles a été étudiée en amont et aucun effet centre n'a pu être constaté.

La décomposition des paramètres de la TBT en indicateurs individuels est également une pratique assez peu répandue, elle permettrait de mieux discerner les nuances entre les études et de déterminer les paramètres susceptibles d'être évalués en routine clinique pour la prévention de l'arthrose.

Conclusion générale

Bilan

Le travail présenté dans ce manuscrit de thèse sur la caractérisation de la gonarthrose balaye ainsi l'évolution de la pathologie de son initiation à son stade le plus avancé par le prisme de l'analyse de la texture apparente de l'os trabéculaire sur des clichés de radiographie conventionnelle.

La première partie reprend les éléments généraux et contextuels avec notamment une analyse de la gonarthrose et de ses caractéristiques. Cette pathologie pèse sur l'économie de la santé aussi bien que sur la qualité de vie des patients atteints, pourtant les mécanismes sous-jacents à son initiation et à son évolution restent méconnus. Il y a également un fort besoin de descripteurs quantitatifs robustes pour la caractérisation précoce de cette pathologie. L'imagerie initialement utilisée pour caractériser l'état macro-structurel du système osseux permet aujourd'hui de visualiser de manière non vulnérante la microstructure des tissus osseux. Cependant, l'appréciation de cette microarchitecture est dépendante de la modalité d'acquisition et l'analyse des clichés requiert une adaptation des méthodes générales de traitement d'image pour chaque domaine d'application.

Dans une première étude applicative nous avons comparé les capacités prédictives de la mesure standard de l'interligne et de différentes méthodes d'analyse fractale. Ce comparatif a permis de mettre en évidence la complémentarité de ces deux approches avec des résultats similaires en termes de performance globale de la prédiction. De plus, nous avons pu montrer une amélioration du pronostic pour une utilisation conjointe de l'analyse de texture et du JSN initial.

Un second point mis en évidence par cette première étude est l'importance de l'utilisation de l'information de la texture osseuse sur l'ensemble de l'articulation et pas seulement sur la zone atteinte. En effet, les différentes méthodes testées ont abouti à des résultats similaires, avec néanmoins un nombre minimum de mesures variable selon les implémentations. La méthode basée sur la morphologie mathématique nécessite par exemple 15 descripteurs (au sens couple {paramètre;ROI}) contre 10 pour la technique des variations quadratiques et 7 pour l'estimation par maximum de vraisemblance.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans un journal spécialisé dans l'arthrose [Janvier et al., 2016].

Une fois l'analyse de texture validée sur la prédiction de la progression, nous avons étendu cette approche à la prédiction de l'initiation de la gonarthrose. En effet, actuellement aucun marqueur quantitatif ne permet de prédire l'apparition de la pathologie. Cette seconde étude a montré le potentiel de l'analyse de texture pour la quantification du risque d'incidence arthrosique. Ces résultats sont prometteurs dans le sens où ils permettent d'atteindre une spécificité très forte, mais nécessitent néanmoins des analyses complémentaires. Le nombre de faux négatifs laisse penser que la texture telle qu'analysée ici ne permet d'identifier qu'une sous-population des patients à risque. Cette observation peut laisser entendre que différents phénotypes distincts pourraient être discriminés par cette analyse de la texture.

Ainsi, ce travail rend compte dans un premier temps, d'une étude comparative des méthodes d'analyse fractale de texture pour la prédiction de la progression de l'arthrose du genou. Dans un second temps, d'une étude de la capacité prédictive de cette méthode d'analyse pour l'initiation de la gonarthrose.

Discussion

La texture comme marqueur de progression. Différentes études ont déjà montré l'intérêt de l'analyse de texture pour la prédiction de l'évolution de l'arthrose. Cependant ces travaux sont difficilement comparables puisqu'ils utilisent des techniques différentes sur des populations restreintes et non libres. Notre travail fournit une étude comparative de plusieurs techniques utilisées dans ces études sur une population libre d'accès. Il permet ainsi de démontrer la validité de l'analyse de texture comme alternative à la mesure de l'interligne, à grande échelle et sur des données provenant de centres et équipements multiples. Néanmoins, cette comparaison de méthodes montre également l'importance de garder un maximum de surface d'analyse et non pas de sélectionner une ROI bien particulière pour obtenir des résultats comparables.

La synergie interligne/texture. La mesure de l'interligne reste la mesure standard de diagnostic et de suivi de la gonarthrose. Nous avons montré la complémentarité de la texture et de la mesure de l'interligne, ce qui pourrait amener à une utilisation conjointe de ces deux critères. Par exemple, dans le cadre de l'ostéoporose, un indicateur de texture (TBS) est utilisé en complément de la densité minérale osseuse pour affiner les estimations du risque fracturaire. Il serait également intéressant d'étudier la synergie de ces deux paramètres notamment dans le cadre de la pose de prothèse. Cependant, les études antérieures n'ont pas toute démontré de valeur ajoutée lors de la combinaison de la texture et du JSN. Il faut ainsi nuancer

nos résultats qui demandent des validations complémentaires.

L'arthrose, l'os sous-chondral et la texture. Notre première étude a montré un lien entre la texture apparente de l'os sous-chondral et la dégradation de l'articulation. Cependant, il semblerait que ces changements soient antérieurs au pincement de l'articulation puisqu'ils permettent de le prédire. De même, l'analyse de texture et par extension, la microarchitecture de l'os trabéculaire, permet de prédire l'initiation de l'arthrose. Ceci appuierait donc le fait que les modifications de l'articulation induites par le processus arthrosique se produiraient dans un premier temps à l'échelle microscopique avec une modification de la microarchitecture osseuse. Enfin, cette réorganisation des travées entrainerait un pincement de l'interligne. Ce dernier point va à l'encontre de l'idée longtemps admise que l'arthrose est dans un premier temps une usure des cartilages qui entraîne une modification des composantes de l'articulation. Il semblerait ainsi que ce processus soit inverse avec des modifications aux origines encore méconnues, intervenant à petite échelle qui elle-même entraînent la destruction de l'articulation à l'échelle macroscopique. Nous avons pu montrer que pour la gonarthrose, les modifications structurelles (le pincement de l'interligne) peuvent être prédites par une observation de la microstructure du tibia proximal. Il reste cependant à expliquer l'origine de ces modifications de la microarchitecture osseuse pour comprendre l'origine de l'arthrose.

Perspectives

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse ouvrent la voie pour de futures études :

Nous avons ici travaillé sur la prédiction de la gonarthrose, or il serait intéressant d'étudier la prédiction de la pose de prothèse de genoux qui constitue la conséquence ultime de la gonarthrose et la réelle source de handicap et de coût. Cette problématique a fait l'objet d'un bref rapport de l'équipe australienne travaillant sur le sujet [[Podsiadlo et al., 2014](#)]. Cependant, ce rapport ne présente que des différences statistiques entre les cas et les contrôles sans faire d'analyse prédictive. Une étude plus poussée avec notamment une analyse longitudinale des paramètres de texture et une mise en relation avec la sévérité de l'atteinte et la pose de prothèse permettrait de répondre aux questions d'utilisation des paramètres de TBT dans le suivi de l'arthrose et la pose ou non de prothèse.

Une répartition des patients en amont de l'étude par grade radiologique, en début et en fin d'étude, permettrait potentiellement d'affiner la compréhension des liens entre la dégradation de la microarchitecture osseuse et l'évolution de la pathologie avec une sensibilité différente pour chaque « catégorie » de patients. De plus, utiliser une notion de vitesse de pincement comme Messent [[Messent et al., 2005b](#)] plutôt qu'un changement de grade sur une période donnée pourrait éviter le biais induit par l'ajout de patients ciblés à risque (cf. Discussion

chapitre 6). Ainsi on s'affranchirait de la durée totale de l'étude pour se focaliser sur une vitesse de pincement.

Dans la vaste majorité des études, les paramètres de texture sont calculés localement dans des ROIs, et ainsi moyennés sur des zones plus ou moins larges. Etant donné les résultats obtenus dans la seconde étude où l'on a détaillé les paramètres sur différentes plages d'échelles, il serait intéressant de calculer leurs valeurs pour chaque pixel de l'image comme lors d'un filtrage. Ceci reviendrait à appliquer une transformation au cliché comme présenté dans la [Figure 3.6](#) afin de mieux percevoir la nature de l'information fournie par chaque descripteur. On pourrait ainsi s'appuyer sur les travaux de Wolski et de sa méthode HVOT [[Wolski et al., 2014](#)] appliquée comme un filtre glissant.

Enfin, les études concernant les corrélations entre les paramètres de la texture apparente de l'os trabéculaire et les paramètres histomorphométriques de la microarchitecture osseuse [[Pothuaud et al., 2008](#), [Jennane et al., 2007](#), [Winzenrieth et al., 2013](#), [Hans et al., 2011a](#)] ne considèrent pas l'échelle d'analyse. Ces études montrent généralement une corrélation entre un descripteur 2D et un ou plusieurs paramètres 3D. Or nous avons montré dans le [chapitre 6](#) que le comportement des descripteurs pouvait varier en fonction de l'échelle d'observation. Il serait intéressant de voir si la prise en compte de l'échelle d'analyse permettrait d'expliquer chaque descripteur 2D par un paramètre 3D.

Bibliographie

- [NIH, 2001] (2001). Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, 285(6) :785–795.
- [Abry and Veitch, 1998] Abry, P. and Veitch, D. (1998). Wavelet analysis of long-range-dependent traffic. *IEEE Trans. Inf. Theory*, 44(1) :2–15.
- [Akaike, 1973] Akaike, H. (1973). Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In *Int. Symp. Inf. Theory*, pages 267–281.
- [Alford, 2005] Alford, J. W. (2005). Cartilage Restoration, Part 2 : Techniques, Outcomes, and Future Directions. *Am. J. Sports Med.*, 33(3) :443–460.
- [Altman and Gold, 2007] Altman, R. and Gold, G. (2007). Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthr. Cartil.*, 15(SUPPL. 1) :A1–A56.
- [Arden et al., 2015] Arden, N., Richette, P., Cooper, C., Bruyère, O., Abadie, E., Branco, J., Brandi, M. L., Berenbaum, F., Clerc, C., Dennison, E., Devogelaer, J.-P., Hochberg, M., D’Hooghe, P., Herrero-Beaumont, G., Kanis, J. A., Laslop, A., Leblanc, V., Maggi, S., Mau-tonne, G., Pelletier, J.-P., Petit-Dop, F., Reiter-Niesert, S., Rizzoli, R., Rovati, L., Tajana Messi, E., Tsouderos, Y., Martel-Pelletier, J., and Reginster, J.-Y. (2015). Can We Identify Patients with High Risk of Osteoarthritis Progression Who Will Respond to Treatment? A Focus on Biomarkers and Frailty. *Drugs Aging*, 32(7) :525–535.
- [Aufort, 2008] Aufort, G. (2008). *Caractérisation morphologique et mécanique de milieux poreux 3D. Application a la microarchitecture osseuse*. PhD thesis.
- [Aufort et al., 2006] Aufort, G., Jennane, R., Harba, R., and Benhamou, C. (2006). Hybrid Skeleton Graph Analysis of Disordered Porous Media. Application to Trabecular Bone. In *2006 IEEE Int. Conf. Acoust. Speed Signal Process. Proc.*, volume 2, pages II–781–II–784. IEEE.
- [Barton and Poor, 1988] Barton, R. and Poor, H. (1988). Signal detection in fractional Gaussian noise. *IEEE Trans. Inf. Theory*, 34(5) :943–959.
- [Benhamou et al., 1994] Benhamou, C., Lespessailles, E., Jacquet, G., Harba, R., Jennane, R., Lousot, T., Tourliere, D., and Ohley, W. (1994). Fractal organization of trabecular bone images on calcaneus radiographs. *J. Bone Miner. Res.*, 9(12) :1909–1918.
- [Berry and Lewis, 1980] Berry, M. V. and Lewis, Z. V. (1980). On the Weierstrass-Mandelbrot Fractal Function. *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.*, 370(1743) :459–484.
- [Bitton, 2009] Bitton, R. (2009). The economic burden of osteoarthritis. *Am. J. Manag. Care*, 15(8 Suppl) :S230–S235.
- [Bousson et al., 2012] Bousson, V., Bergot, C., Sutter, B., Levitz, P., and Cortet, B. (2012). Trabecular bone score (TBS) : available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos. Int.*, 23(5) :1489–1501.

- [Boutroy et al., 2005] Boutroy, S., Bouxsein, M. L., Munoz, F., and Delmas, P. D. (2005). In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90(12) :6508–6515.
- [Boutroy et al., 2016] Boutroy, S., Khosla, S., Sornay-Rendu, E., Zanchetta, M. B., McMahon, D. J., Zhang, C. A., Chapurlat, R. D., Zanchetta, J., Stein, E. M., Bogado, C., Majumdar, S., Burghardt, A. J., and Shane, E. (2016). Microarchitecture and Peripheral BMD are Impaired in Postmenopausal White Women With Fracture Independently of Total Hip T -Score : An International Multicenter Study. *J. Bone Miner. Res.*, 31(6) :1158–1166.
- [Boutroy et al., 2007] Boutroy, S., Van Rietbergen, B., Sornay-Rendu, E., Munoz, F., Bouxsein, M. L., and Delmas, P. D. (2007). Finite Element Analysis Based on In Vivo HR-pQCT Images of the Distal Radius Is Associated With Wrist Fracture in Postmenopausal Women. *J. Bone Miner. Res.*, 23(3) :392–399.
- [Boutroy et al., 2011] Boutroy, S., Vilayphiou, N., Roux, J. P., Delmas, P. D., Blain, H., Chapurlat, R. D., and Chavassieux, P. (2011). Comparison of 2D and 3D bone microarchitecture evaluation at the femoral neck, among postmenopausal women with hip fracture or hip osteoarthritis. *Bone*, 49(5) :1055–1061.
- [Bruyère et al., 2014] Bruyère, O., Cooper, C., Pelletier, J. P., Branco, J., Luisa Brandi, M., Guillemin, F., Hochberg, M. C., Kanis, J. A., Kvien, T. K., Martel-Pelletier, J., Rizzoli, R., Silverman, S., and Reginster, J. Y. (2014). An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally : A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.*, 44(3) :253–263.
- [Buckland-Wright, 2006] Buckland-Wright, C. (2006). Review of the anatomical and radiological differences between fluoroscopic and non-fluoroscopic positioning of osteoarthritic knees. *Osteoarthr. Cartil.*, 14(SUPPL. 1) :19–31.
- [Buckland-Wright et al., 1996] Buckland-Wright, J. C., Lynch, J. a., and Macfarlane, D. G. (1996). Fractal signature analysis measures cancellous bone organisation in macroradiographs of patients with knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 55(10) :749–755.
- [Burghardt et al., 2010] Burghardt, A. J., Buie, H. R., Laib, A., Majumdar, S., and Boyd, S. K. (2010). Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone*, 47(3) :519–528.
- [Chang et al., 2014] Chang, G., Deniz, C. M., Honig, S., Egol, K., Regatte, R. R., Zhu, Y., Sodickson, D. K., and Brown, R. (2014). MRI of the hip at 7T : feasibility of bone microarchitecture, high-resolution cartilage, and clinical imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*, 39(6) :1384–93.
- [Chang et al., 2015] Chang, G., Honig, S., Liu, Y., Chen, C., Chu, K. K., Rajapakse, C. S., Egol, K., Xia, D., Saha, P. K., and Regatte, R. R. (2015). 7 Tesla MRI of bone microarchitecture discriminates between women without and with fragility fractures who do not differ by bone mineral density. *J. Bone Miner. Metab.*, 33(3) :285–293.
- [Chung et al., 1995] Chung, H. W., Wehrl, F. W., Williams, J. L., and Wehrl, S. L. (1995). Three-dimensional nuclear magnetic resonance microimaging of trabecular bone. *J Bone Min. Res.*, 10(10) :1452–1461.
- [Clarke, 2008] Clarke, B. (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 3 Suppl 3(Supplement 3) :S131–9.
- [Coerjolly, 2000] Coerjolly, J.-F. (2000). Simulation and identification of the fractional Brownian motion : a bibliographical and comparative study.

- [Cox, 1958] Cox, D. R. (1958). The Regression Analysis of Binary Sequences. *J. R. Stat. Soc. Ser. B*, 20(2) :215–242.
- [Cummings et al., 2002] Cummings, S. R., Bates, D., and Black, D. M. (2002). Clinical Use of Bone Densitometry. *JAMA*, 288(15) :1889.
- [Dalzell et al., 2009] Dalzell, N., Kaptoge, S., Morris, N., Berthier, A., Koller, B., Braak, L., van Rietbergen, B., and Reeve, J. (2009). Bone micro-architecture and determinants of strength in the radius and tibia : age-related changes in a population-based study of normal adults measured with high-resolution pQCT. *Osteoporos. Int.*, 20(10) :1683–1694.
- [Daniel and Roudot, 2007] Daniel, C. and Roudot, A.-C. (2007). La terminologie de la texture des aliments. *Meta J. des traducteurs*, 52(2) :342.
- [DeLong et al., 1988] DeLong, E. R., DeLong, D. M., and Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves : a nonparametric approach. *Biometrics*, 44(3) :837–845.
- [Dietrich and Newsam, 1997] Dietrich, C. R. and Newsam, G. N. (1997). Fast and Exact Simulation of Stationary Gaussian Processes through Circulant Embedding of the Covariance Matrix. *SIAM J. Sci. Comput.*, 18(4) :1088–1107.
- [Flandrin, 1989] Flandrin, P. (1989). On the spectrum of fractional Brownian motions. *IEEE Trans. Inform. Theory*, 35(1) :197–199.
- [Fogelman et al., 2012] Fogelman, I., Gnanasegaran, G., and van der Wall, H., editors (2012). *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [Folkesson et al., 2011] Folkesson, J., Goldenstein, J., Carballido-Gamio, J., Kazakia, G., Burghardt, A. J., Rodriguez, A., Krug, R., de Papp, A. E., Link, T. M., and Majumdar, S. (2011). Longitudinal evaluation of the effects of alendronate on MRI bone microarchitecture in postmenopausal osteopenic women. *Bone*, 48(3) :611–621.
- [Fonseca et al., 2014] Fonseca, H., Moreira-Gonçalves, D., Coriolano, H.-J. A., and Duarte, J. A. (2014). Bone Quality : The Determinants of Bone Strength and Fragility. *Sport. Med.*, 44(1) :37–53.
- [Galloway, 1975] Galloway, M. M. (1975). Texture analysis using gray level run lengths. *Comput. Graph. Image Process.*, 4(2) :172–179.
- [Geusens et al., 2014] Geusens, P., Chapurlat, R., Schett, G., Ghasem-Zadeh, A., Seeman, E., de Jong, J., and van den Bergh, J. (2014). High-resolution in vivo imaging of bone and joints : a window to microarchitecture. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 10(5) :304–13.
- [Glas et al., 2003] Glas, A. S., Lijmer, J. G., Prins, M. H., Bonsel, G. J., and Bossuyt, P. M. (2003). The diagnostic odds ratio : a single indicator of test performance. *J. Clin. Epidemiol.*, 56(11) :1129–1135.
- [Granger, 1966] Granger, C. (1966). The Typical Spectral Shape of an Economic Variable. *Econometrica*, 34(1) :150–161.
- [Greenwood and Nikulin, 1996] Greenwood, P. E. and Nikulin, M. S. M. S. (1996). *A guide to chi-squared testing*. Wiley.
- [Griffith and Genant, 2008] Griffith, J. F. and Genant, H. K. (2008). Bone mass and architecture determination : state of the art.
- [Guenoun et al., 2013] Guenoun, D., Le Corroller, T., Acid, S., Pithioux, M., Pauly, V., Arieu-Bonnet, D., Chabrand, P., and Champsaur, P. (2013). Radiographical texture analysis improves the prediction of vertebral fracture : an ex vivo biomechanical study. *Spine (Phila. Pa. 1976)*, 38(21) :E1320–6.

- [Guillemin et al., 2011] Guillemin, F., Rat, A. C., Mazieres, B., Pouchot, J., Fautrel, B., Euler-Ziegler, L., Fardellone, P., Morvan, J., Roux, C. H., Verrouil, E., Saraux, A., and Coste, J. (2011). Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis : A two-phase population-based survey1. *Osteoarthr. Cartil.*, 19(11) :1314–1322.
- [Gupta et al., 2005] Gupta, S., Hawker, G. A., Laporte, A., Croxford, R., and Coyte, P. C. (2005). The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology*, 44(12) :1531–1537.
- [Hans et al., 2011a] Hans, D., Barthe, N., Boutroy, S., Pothuau, L., Winzenrieth, R., and Krieg, M. A. (2011a). Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture : An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. *J. Clin. Densitom.*, 14(3) :302–312.
- [Hans et al., 2011b] Hans, D., Goertzen, A. L., Krieg, M.-a. A., and Leslie, W. D. (2011b). Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density : The manitoba study. *J. Bone Miner. Res.*, 26(11) :2762–2769.
- [Haralick and Dinstein, 1973] Haralick, R. M. and Dinstein, I. (1973). Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans. Syst. Man, Cybern.*, 3(6) :610–621.
- [Harrar et al., 2013] Harrar, K., Hamami, L., Lespessailles, E., and Jennane, R. (2013). Piecewise Whittle estimator for trabecular bone radiograph characterization. *Biomed. Signal Process. Control*, 8(6) :657–666.
- [Harvey et al., 2015] Harvey, N., Glüer, C., Binkley, N., McCloskey, E., Brandi, M.-L., Cooper, C., Kendler, D., Lamy, O., Laslop, A., Camargos, B., Reginster, J.-Y., Rizzoli, R., and Kanis, J. (2015). Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*, 78 :216–224.
- [Hildebrand et al., 1999] Hildebrand, T., Laib, A., Müller, R., Dequeker, J., and Rüdiger, P. (1999). Direct Three-Dimensional Morphometric Analysis of Human Cancellous Bone : Microstructural Data from Spine, Femur, Iliac Crest, and Calcaneus. *J. Bone Miner. Res.*, 14(7) :1167–1174.
- [Hirvasniemi et al., 2016] Hirvasniemi, J., Thevenot, J., Kokkonen, H. T., Finnilä, M. A., Venäläinen, M. S., Jämsä, T., Korhonen, R. K., Töyräs, J., and Saarakkala, S. (2016). Correlation of Subchondral Bone Density and Structure from Plain Radiographs with Micro Computed Tomography Ex Vivo. *Ann. Biomed. Eng.*, 44(5) :1698–1709.
- [Hulet et al., 2002] Hulet, C., Sabatier, J. P., Souquet, D., Locker, B., Marcelli, C., and Vielpeau, C. (2002). Distribution of bone mineral density at the proximal tibia in knee osteoarthritis. *Calcif. Tissue Int.*, 71(4) :315–322.
- [Hunter and Felson, 2006] Hunter, D. J. and Felson, D. T. (2006). Osteoarthritis. *BMJ*, 332(7542) :639–42.
- [Iki et al., 2014] Iki, M., Tamaki, J., Kadowaki, E., Sato, Y., Dongmei, N., Winzenrieth, R., Kagamimori, S., Kagawa, Y., and Yoneshima, H. (2014). Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity : The japanese population-based osteoporosis (JPOS) Cohort study. *J. Bone Miner. Res.*, 29(2) :399–407.
- [Janvier et al., 2016] Janvier, T., Jennane, R., Valery, A., Harrar, K., Delplanque, M., Lelong, C., Loeuille, D., Toumi, H., and Lespessailles, E. (2016). Subchondral tibial bone texture analysis predicts knee osteoarthritis progression : data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthr. Cartil.*, In Press.

- [Janvier et al., 2015] Janvier, T., Toumi, H., Harrar, K., Lespessailles, E., and Jennane, R. (2015). ROI impact on the characterization of knee osteoarthritis using fractal analysis. In *2015 Int. Conf. Image Process. Theory, Tools Appl.*, pages 304–308, Orléans, France. IEEE.
- [Janvier et al., 2014] Janvier, T., Toumi, H., Tounekti, S., Lespessailles, E., and Jennane, R. (2014). Influence Des Regions D'Interet Dans L'Analyse De Texture Pour Le Diagnostic De La Gonarthrose. In *Appl. Médicales l'Informatique Nouv. Approch.*, Monastir, Tunisie.
- [Jennane et al., 1996] Jennane, R., Harba, R., and Jacquet, G. (1996). Estimation de la qualité des méthodes de synthèse du mouvement brownien fractionnaire Quality Estimation of Synthesis Methods of Fractional Brownian Motion. *Trait. du Signal*, 4.
- [Jennane et al., 2007] Jennane, R., Harba, R., Lemineur, G., Bretteit, S., Estrade, A., and Benhamou, C. L. (2007). Estimation of the 3D self-similarity parameter of trabecular bone from its 2D projection. *Med. Image Anal.*, 11(1) :91–98.
- [Jennane et al., 2001] Jennane, R., Ohley, W. J., Majumdar, S., and Lemineur, G. (2001). Fractal analysis of bone X-ray tomographic microscopy projections. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 20(5) :443–449.
- [Kalpakcioglu et al., 2011] Kalpakcioglu, B. B., Engelke, K., and Genant, H. K. (2011). Advanced imaging assessment of bone fragility in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*, 48(6) :1221–1231.
- [Kanis, 2002] Kanis, J. A. (2002). Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 359(9321) :1929–1936.
- [Kellgren and Lawrence, 1957] Kellgren, J. H. and Lawrence, J. S. (1957). Radiological Assessment of. *Ann. Rheum. Dis.*, 16(April 2009) :494–502.
- [Khosla et al., 2005] Khosla, S., Riggs, B. L., Atkinson, E. J., Oberg, A. L., McDaniel, L. J., Holets, M., Peterson, J. M., and Melton, L. J. (2005). Effects of Sex and Age on Bone Microstructure at the Ultradistal Radius : A Population-Based Noninvasive In Vivo Assessment. *J. Bone Miner. Res.*, 21(1) :124–131.
- [Kijowski et al., 2012] Kijowski, R., Tuite, M., Kruger, D., Munoz Del Rio, A., Kleerekoper, M., and Binkley, N. (2012). Evaluation of trabecular microarchitecture in nonosteoporotic postmenopausal women with and without fracture. *J. Bone Miner. Res.*, 27(7) :1494–1500.
- [Kinds et al., 2013] Kinds, M. B., Marijnissen, A. C. A., Viergever, M. A., Emans, P. J., Lafeber, F. P. J. G., and Welsing, P. M. J. (2013). Identifying Phenotypes of Knee Osteoarthritis by Separate Quantitative Radiographic Features May Improve Patient Selection for More Targeted Treatment. *J. Rheumatol.*, 40(6) :891–902.
- [King et al., 2013] King, L. K., March, L., and Anandacoomarasamy, A. (2013). Obesity & osteoarthritis.
- [Kothari et al., 2004] Kothari, M., Guerhazi, A., von Ingersleben, G., Miaux, Y., Sieffert, M., Block, J. E., Stevens, R., and Peterfy, C. G. (2004). Fixed-flexion radiography of the knee provides reproducible joint space width measurements in osteoarthritis. *Eur. Radiol.*, 14(9) :1568–1573.
- [Kraus et al., 2009] Kraus, V. B., Feng, S., Wang, S., White, S., Ainslie, M., Brett, A., Holmes, A., and Charles, H. C. (2009). Trabecular morphometry by fractal signature analysis is a novel marker of osteoarthritis progression. *Arthritis Rheum.*, 60(12) :3711–3722.
- [Kraus et al., 2013] Kraus, V. B., Feng, S., Wang, S., White, S., Ainslie, M., Le Graverand, M. P. H., Brett, A., Eckstein, F., Hunter, D. J., Lane, N. E., Taljanovic, M. S., Schnitzer, T., and

- Charles, H. C. (2013). Subchondral bone trabecular integrity predicts and changes concurrently with radiographic and magnetic resonance imaging-determined knee osteoarthritis progression. *Arthritis Rheum.*, 65(7) :1812–1821.
- [Krug et al., 2005] Krug, R., Banerjee, S., Han, E. T., Newitt, D. C., Link, T. M., and Majumdar, S. (2005). Feasibility of in vivo structural analysis of high-resolution magnetic resonance images of the proximal femur. *Osteoporos. Int.*, 16(11) :1307–14.
- [Ladinsky et al., 2008] Ladinsky, G. A., Vasilic, B., Popescu, A. M., Wald, M., Zemel, B. S., Snyder, P. J., Loh, L., Song, H. K., Saha, P. K., Wright, A. C., and Wehrli, F. W. (2008). Trabecular structure quantified with the MRI-based virtual bone biopsy in postmenopausal women contributes to vertebral deformity burden independent of areal vertebral BMD. *J. Bone Miner. Res.*, 23(1) :64–74.
- [Laib et al., 1998] Laib, A., Häuselmann, H. J., and Rüeegsegger, P. (1998). In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol. Health Care*, 6(5-6) :329–37.
- [Lamy et al., 2012] Lamy, O., Krieg, M. A., Stoll, D., Aubry-Rozier, B., Metzger, M., Hans, D., and Others (2012). The OsteoLaus Cohort Study. *Osteologie*, 21(2) :77–82.
- [LaValley et al., 2001] LaValley, M. P., McAlindon, T. E., Chaisson, C. E., Levy, D., and Felson, D. T. (2001). The validity of different definitions of radiographic worsening for longitudinal studies of knee osteoarthritis. *J. Clin. Epidemiol.*, 54(1) :30–39.
- [Le Corroller et al., 2012] Le Corroller, T., Halgrin, J., Pithioux, M., Guenoun, D., Chabrand, P., and Champsaur, P. (2012). Combination of texture analysis and bone mineral density improves the prediction of fracture load in human femurs. *Osteoporos. Int.*, 23(1) :163–169.
- [Le Graverand et al., 2009] Le Graverand, M.-P. H., Brandt, K., Mazzuca, S. A., Raunig, D., and Vignon, E. (2009). Progressive increase in body mass index is not associated with a progressive increase in joint space narrowing in obese women with osteoarthritis of the knee. *Ann. Rheum. Dis.*, 68(11) :1734–1738.
- [Le Pen et al., 2006] Le Pen, C., Reygrobelle, C., and Gérentes, I. (2006). Erratum de l'article : « Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France. Étude COART France » [Rev. Rhum. 12 (2005) 1326–1330]. *Rev. Rhum.*, 73(3) :322.
- [Lemineur et al., 2004] Lemineur, G., Harba, R., Jennane, R., Estrade, A., and Benhamou, L. (2004). Fractal anisotropy measurement of bone texture radiographs. In *First Int. Symp. Control. Commun. Signal Process. 2004.*, pages 275–278. IEEE.
- [Lequesne and Morvan, 2002] Lequesne, M. and Morvan, G. (2002). Description des possibilités d'un arthromètre pour radiographies standard et réduites appliquée à la mesure des angles et segments de la hanche, du genou, du pied et des interlignes articulaires. *Rev. Rhum.*, 69(5) :506–517.
- [Lespessailles et al., 2008] Lespessailles, E., Gadois, C., Kousignian, I., Neveu, J. P., Fardellone, P., Kolta, S., Roux, C., Do-Huu, J. P., and Benhamou, C. L. (2008). Clinical interest of bone texture analysis in osteoporosis : A case control multicenter study. *Osteoporos. Int.*, 19(7) :1019–1028.
- [Lespessailles et al., 2007] Lespessailles, E., Gadois, C., Lemineur, G., Do-Huu, J. P., and Benhamou, L. (2007). Bone Texture Analysis on Direct Digital Radiographic Images : Precision Study and Relationship with Bone Mineral Density at the Os Calcis. *Calcif. Tissue Int.*, 80(2) :97–102.
- [Lespessailles et al., 2016] Lespessailles, E., Hambli, R., and Ferrari, S. (2016). Osteoporosis drug effects on cortical and trabecular bone microstructure : a review of HR-pQCT analyses. *Bonekey Rep.*, 5.

- [Lespessailles and Jennane, 2012] Lespessailles, E. and Jennane, R. (2012). Assessment of bone mineral density and radiographic texture analysis at the tibial subchondral bone. *Osteoporos. Int.*, 23(8) :871–876.
- [Lin et al., 1999] Lin, J. C., Grampp, S., Link, T., Kothari, M., Newitt, D. C., Felsenberg, D., and Majumdar, S. (1999). Fractal analysis of proximal femur radiographs : correlation with biomechanical properties and bone mineral density. *Osteoporos. Int.*, 9(6) :516–24.
- [Link et al., 1998] Link, T. M., Majumdar, S., Augat, P., Lin, J. C., Newitt, D., Lu, Y., Lane, N. E., and Genant, H. K. (1998). In vivo high resolution MRI of the calcaneus : differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J. Bone Miner. Res.*, 13(7) :1175–82.
- [Loeser et al., 2012] Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R., and Goldring, M. B. (2012). Osteoarthritis : A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.*, 64(6) :1697–1707.
- [Lopes and Betrouni, 2009] Lopes, R. and Betrouni, N. (2009). Fractal and multifractal analysis : A review. *Med. Image Anal.*, 13(4) :634–649.
- [Lories and Luyten, 2010] Lories, R. J. and Luyten, F. P. (2010). the Bone–Cartilage Unit in Osteoarthritis. *Nat. Publ. Gr.*, 7(10) :43–49.
- [Lundahl et al., 1986] Lundahl, T., Ohley, W. J., Kay, S. M., and Siffert, R. (1986). Fractional Brownian Motion : A Maximum Likelihood Estimator and Its Application to Image Texture. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 5(3) :152–161.
- [Lynch et al., 1993] Lynch, J. A., Buckland-Wright, J. C., and Macfarlane, D. G. (1993). Precision of joint space width measurement in knee osteoarthritis from digital image analysis of high definition macroradiographs. *Osteoarthr. Cartil.*, 1(4) :209–218.
- [Lynch et al., 1991a] Lynch, J. A., Hawkes, D. J., and Buckland-Wright, J. C. (1991a). A robust and accurate method for calculating the fractal signature of texture in macroradiographs of osteoarthritic knees. *Med. Informatics*, 16(2) :241–251.
- [Lynch et al., 1991b] Lynch, J. A., Hawkes, D. J., and Buckland-Wright, J. C. (1991b). Analysis of texture in macroradiographs of osteoarthritic knees, using the fractal signature. *Phys. Med. Biol.*, 36(6) :709–722.
- [Macdonald et al., 2011] Macdonald, H. M., Nishiyama, K. K., Kang, J., Hanley, D. A., and Boyd, S. K. (2011). Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites : A population-based HR-pQCT study. *J. Bone Miner. Res.*, 26(1) :50–62.
- [Majumdar, 2002] Majumdar, S. (2002). Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure. *Top. Magn. Reson. Imaging*, 13(5) :323–34.
- [Mallard et al., 2013] Mallard, F., Bouvard, B., Mercier, P., Bizot, P., Cronier, P., and Chappard, D. (2013). Trabecular microarchitecture in established osteoporosis : Relationship between vertebrae, Distal radius and calcaneus by X-ray imaging texture analysis. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, 99(1) :52–59.
- [Mallat, 1989] Mallat, S. G. (1989). A Theory for Multiresolution Signal Decomposition : The Wavelet Representation. *IEEE Trans. PATTERN Anal. Mach. Intell. VOL. II*, (7).
- [Mandelbrot, 1983] Mandelbrot, B. B. (1983). The Fractal Geometry of Nature. *Am. J. Phys.*, 51(3) :286.
- [Mandelbrot et al., 1968] Mandelbrot, B. B., Van Ness, J. W., and Ness, J. W. V. (1968). Fractional Brownian Motions, Fractional Noises and Applications. *SIAM Rev.*, 10(4) :pp. 422–437.

- [Manek et al., 2003] Manek, N. J., Hart, D., Spector, T. D., and MacGregor, A. J. (2003). The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint : An examination of genetic and environmental influences. *Arthritis Rheum.*, 48(4) :1024–1029.
- [Mann and Whitney, 1947] Mann, H. B. and Whitney, D. R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann. Math. Stat.*, 18(1) :50–60.
- [Maquer et al., 2016] Maquer, G., Lu, Y., Dall’Ara, E., Chevalier, Y., Krause, M., Yang, L., Eastell, R., Lippuner, K., and Zysset, P. K. (2016). The Initial Slope of the Variogram, Foundation of the Trabecular Bone Score, Is Not or Is Poorly Associated With Vertebral Strength. *J. Bone Miner. Res.*, 31(2) :341–6.
- [Martin and Flandrin, 1985] Martin, W. and Flandrin, P. (1985). Wigner-Ville Spectral Analysis of Nonstationary Processes. *IEEE Trans. Acoust.*, (6).
- [Mccreadie and Goldstein, 2000] Mccreadie, B. R. and Goldstein, S. A. (2000). Biomechanics of Fracture : Is Bone Mineral Density Sufficient to Assess Risk? *J. Bone Miner. Res.*, 15(12) :2305–2308.
- [Messent et al., 2005a] Messent, E. A., Buckland-Wright, J. C., and Blake, G. M. (2005a). Fractal analysis of trabecular bone in knee osteoarthritis (OA) is a more sensitive marker of disease status than bone mineral density (BMD). *Calcif. Tissue Int.*, 76(6) :419–425.
- [Messent et al., 2005b] Messent, E. a., Ward, R. J., Tonkin, C. J., and Buckland-Wright, C. (2005b). Tibial cancellous bone changes in patients with knee osteoarthritis. A short-term longitudinal study using Fractal Signature Analysis. *Osteoarthr. Cartil.*, 13(6) :463–470.
- [Meyrueis et al., 2004] Meyrueis, P., Cazenave, A., and Zimmermann, R. (2004). Biomécanique de l’os. Application au traitement des fractures. *EMC - Rhumatol.*, 1(1) :64–93.
- [Mirmehdi et al., 2008] Mirmehdi, M., Xie, X., and Suri, J. S. (2008). *Handbook of texture analysis*. Imperial College Press.
- [Nevitt et al., 2006] Nevitt, M., Felson, D., and Lester, G. (2006). The osteoarthritis initiative : protocol for the cohort study. Technical report.
- [Newitt et al., 2002] Newitt, D. C., Majumdar, S., van Rietbergen, B., von Ingersleben, G., Chesnut, C., MacDonald, B., Genant, H. K., Harris, S. T., and Garnero, P. (2002). In Vivo Assessment of Architecture and Micro-Finite Element Analysis Derived Indices of Mechanical Properties of Trabecular Bone in the Radius. *Osteoporos. Int.*, 13(1) :6–17.
- [Nishiyama and Shane, 2013] Nishiyama, K. K. and Shane, E. (2013). Clinical imaging of bone microarchitecture with HR-pQCT. *Curr. Osteoporos. Rep.*, 11(2) :147–155.
- [Nordenvall et al., 2014] Nordenvall, R., Bahmanyar, S., Adami, J., Mattila, V. M., and Felländer-Tsai, L. (2014). Cruciate Ligament Reconstruction and Risk of Knee Osteoarthritis : The Association between Cruciate Ligament Injury and Post-Traumatic Osteoarthritis. A Population Based Nationwide Study in Sweden, 1987–2009. *PLoS One*, 9(8) :e104681.
- [Ojala et al., 2002] Ojala, T., Pietikainen, M., and Maenpaa, T. (2002). Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 24(7) :971–987.
- [Osteoarthritis Initiative, 2006] Osteoarthritis Initiative (2006). Radiographic Procedure Manual for Examinations of the Knee , Hand , Pelvis and Lower Limbs.
- [Parfitt et al., 1987] Parfitt, A. M., Drezner, M. K., Glorieux, F. H., Kanis, J. A., Malluche, H., Meunier, P. J., Ott, S. M., and Recker, R. R. (1987). Bone histomorphometry : standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J. Bone Miner. Res.*, 2(6) :595–610.

- [Peck et al., 1993] Peck, W., Burckhardt, P., and Christiansen, C. (1993). Consensus development conference : Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.*, 94(6) :646–650.
- [Peleg et al., 1984] Peleg, S., Naor, J., Hartley, R., and Avnir, D. (1984). Multiple Resolution Texture Analysis and Classification. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, PAMI-6(4) :518–523.
- [Pentland, 1984] Pentland, A. P. (1984). Fractal-Based Description of Natural Scenes. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, PAMI-6(6) :661–674.
- [Peterfy et al., 2003] Peterfy, C., Li, J., Zaim, S., Duryea, J., Lynch, J., Miaux, Y., Yu, W., and Genant, H. K. (2003). Comparison of fixed-flexion positioning with fluoroscopic semi-flexed positioning for quantifying radiographic joint-space width in the knee : test-retest reproducibility. *Skeletal Radiol.*, 32(3) :128–32.
- [Podsiadlo et al., 2014] Podsiadlo, P., Cicuttini, F. M., Wolski, M., Stachowiak, G. W., and Wluka, A. E. (2014). Trabecular bone texture detected by plain radiography is associated with an increased risk of knee replacement in patients with osteoarthritis : A 6 year prospective follow up study. *Osteoarthr. Cartil.*, 22(1) :71–75.
- [Podsiadlo et al., 2016] Podsiadlo, P., Nevitt, M., Wolski, M., Stachowiak, G., Lynch, J., Tolstykh, I., Felson, D., Segal, N., Lewis, C., and Englund, M. (2016). Baseline trabecular bone and its relation to incident radiographic knee osteoarthritis and increase in joint space narrowing score : directional fractal signature analysis in the MOST study. *Osteoarthr. Cartil.*
- [Podsiadlo et al., 2008] Podsiadlo, P., Wolski, M., and Stachowiak, G. W. (2008). Automated selection of trabecular bone regions in knee radiographs. *Med. Phys.*, 35(September 2007) :1870–1883.
- [Pothuaud et al., 2009] Pothuaud, L., Barthe, N., Krieg, M. A., Mehse, N., Carceller, P., and Hans, D. (2009). Evaluation of the Potential Use of Trabecular Bone Score to Complement Bone Mineral Density in the Diagnosis of Osteoporosis : A Preliminary Spine BMD-Matched, Case-Control Study. *J. Clin. Densitom.*, 12(2) :170–176.
- [Pothuaud et al., 2000a] Pothuaud, L., Benhamou, C. L., Porion, P., Lespessailles, E., Harba, R., and Levitz, P. (2000a). Fractal Dimension of Trabecular Bone Projection Texture Is Related to Three-Dimensional Microarchitecture. *J. Bone Miner. Res.*, 15(4) :691–699.
- [Pothuaud et al., 2008] Pothuaud, L., Carceller, P., and Hans, D. (2008). Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture : Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone*, 42(4) :775–787.
- [Pothuaud et al., 2000b] Pothuaud, L., Porion, P., Lespessailles, E., Benhamou, C. L., and Levitz, P. (2000b). A new method for three-dimensional skeleton graph analysis of porous media : application to trabecular bone microarchitecture. *J. Microsc.*, 199(2) :149–161.
- [Pritchard et al., 2013] Pritchard, J. M., Giangregorio, L. M., Atkinson, S. A., Beattie, K. A., Inglis, D., Ioannidis, G., Gerstein, H., Punthakee, Z., Adachi, J. D., and Papaioannou, A. (2013). Changes in trabecular bone microarchitecture in postmenopausal women with and without type 2 diabetes : a two year longitudinal study. *BMC Musculoskelet Disord*, 14(1) :114.
- [Roemer and Guermazi, 2014] Roemer, F. W. and Guermazi, A. (2014). Osteoarthritis Year in Review 2014 : Imaging. *Osteoarthr. Cartil.*, 22(12) :2003–2012.
- [Rogers and Wilder, 2008] Rogers, M. W. and Wilder, F. V. (2008). The association of BMI and knee pain among persons with radiographic knee osteoarthritis : A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 9(1) :163.

- [Roux et al., 2013] Roux, J. P., Wegrzyn, J., Boutroy, S., Bouxsein, M. L., Hans, D., and Chapurlat, R. (2013). The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics : An ex vivo study. *Osteoporos. Int.*, 24(9) :2455–2460.
- [Shamir et al., 2009] Shamir, L., Ling, S. M., Scott, W., Hochberg, M., Ferrucci, L., and Goldberg, I. G. (2009). Early detection of radiographic knee osteoarthritis using computer-aided analysis. *Osteoarthr. Cartil.*, 17(10) :1307–1312.
- [Shapiro and Stockman, 2001] Shapiro, L. and Stockman, G. (2001). *Computer Vision*, volume 2004. Prentice Hall PTR, Upper Saddle River, NJ, USA, 1st edition.
- [Silva et al., 2015] Silva, B. C., Broy, S. B., Boutroy, S., Schousboe, J. T., Shepherd, J. A., and Leslie, W. D. (2015). Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures : the 2015 ISCD Official Positions Part 2 : Trabecular Bone Score. *J. Clin. Densitom.*, 18(3) :309–330.
- [Silva et al., 2014] Silva, B. C., Leslie, W. D., Resch, H., Lamy, O., Lesnyak, O., Binkley, N., McCloskey, E. V., Kanis, J. A., and Bilezikian, J. P. (2014). Trabecular bone score : A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J. Bone Miner. Res.*, 29(3) :518–530.
- [Silva et al., 2013] Silva, B. C., Walker, M. D., Abraham, A., Boutroy, S., Zhang, C., McMahon, D. J., Liu, G., Hans, D., and Bilezikian, J. P. (2013). Trabecular Bone Score Is Associated With Volumetric Bone Density and Microarchitecture as Assessed by Central QCT and HRpQCT in Chinese American and White Women. *J. Clin. Densitom.*, 16(4) :554–561.
- [Soille and Rivest, 1996] Soille, P. and Rivest, J.-F. (1996). On the Validity of Fractal Dimension Measurements in Image Analysis. *J. Vis. Commun. Image Represent.*, 7(3) :217–229.
- [Sornay-Rendu et al., 2007] Sornay-Rendu, E., Boutroy, S., Munoz, F., and Delmas, P. D. (2007). Alterations of Cortical and Trabecular Architecture Are Associated With Fractures in Postmenopausal Women, Partially Independent of Decreased BMD Measured by DXA : The OFELY Study. *J. Bone Miner. Res.*, 22(3) :425–433.
- [Sornay-Rendu et al., 2009] Sornay-Rendu, E., Cabrera-Bravo, J.-L., Boutroy, S., Munoz, F., and Delmas, P. D. (2009). Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, 24(4) :737–43.
- [Stein, 2002] Stein, M. L. (2002). Fast and Exact Simulation of Fractional Brownian Surfaces. *J. Comput. Graph. Stat.*, 11(March 2015) :587–599.
- [Stone et al., 2003] Stone, K. L., Seeley, D. G., Lui, L.-Y., Cauley, J. A., Ensrud, K., Browner, W. S., Nevitt, M. C., and Cummings, S. R. (2003). BMD at Multiple Sites and Risk of Fracture of Multiple Types : Long-Term Results From the Study of Osteoporotic Fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 18(11) :1947–1954.
- [Taqqu et al., 1995] Taqqu, M. S., Teverovsky, V., and Walter, W. (1995). Estimators for long-range dependence : an empirical study. *Fractals*, 03(04) :785–798.
- [Touvier et al., 2015] Touvier, J., Winzenrieth, R., Johansson, H., Roux, J. P., Chaintreuil, J., Toumi, H., Jennane, R., Hans, D., and Lespessailles, E. (2015). Fracture Discrimination by Combined Bone Mineral Density (BMD) and Microarchitectural Texture Analysis. *Calcif. Tissue Int.*, 96(4) :274–283.
- [Unser, 1995] Unser, M. (1995). Texture classification and segmentation using wavelet frames. *IEEE Trans. Image Process.*, 4(11) :1549–1560.
- [Van Gool et al., 1985] Van Gool, L., Dewaele, P., and Oosterlinck, A. (1985). Texture analysis Anno 1983. *Comput. Vision, Graph. Image Process.*, 29(3) :336–357.

- [Vilayphiou et al., 2010] Vilayphiou, N., Boutroy, S., Sornay-rendu, E., Van rietbergen, B., Munoz, F., Delmas, P. D., and Chapurlat, R. (2010). Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in postmenopausal women. *Bone*, 46(4) :1030–1037.
- [Vilayphiou et al., 2011] Vilayphiou, N., Boutroy, S., Szulc, P., Van Rietbergen, B., Munoz, F., Delmas, P. D., and Chapurlat, R. (2011). Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in men. *J. Bone Miner. Res.*, 26(5) :965–973.
- [Wehrli, 2007] Wehrli, F. W. (2007). Structural and functional assessment of trabecular and cortical bone by micro magnetic resonance imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*, 25(2) :390–409.
- [Wehrli et al., 1998] Wehrli, F. W., Hwang, S. N., Ma, J., Song, H. K., Ford, J. C., and Haddad, J. G. (1998). Cancellous bone volume and structure in the forearm : noninvasive assessment with MR microimaging and image processing. *Radiology*, 206(2) :347–357.
- [Wehrli et al., 2002] Wehrli, F. W., Saha, P. K., Gomberg, B. R., Song, H. K., Snyder, P. J., Benito, M., Wright, A., and Weening, R. (2002). Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Top. Magn. Reson. Imaging*, 13(5) :335–355.
- [Whitehouse, 1974] Whitehouse, W. J. (1974). The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. *J. Microsc.*, 101(2) :153–168.
- [Whittle, 1953] Whittle, P. (1953). Estimation and information in stationary time series. *Ark. för Mat.*, 2(5) :423–434.
- [Winzenrieth et al., 2013] Winzenrieth, R., Michelet, F., and Hans, D. (2013). Three-Dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2d projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions : Effects of resolution and noise. *J. Clin. Densitom.*, 16(3) :287–296.
- [Woloszynski et al., 2010] Woloszynski, T., Podsiadlo, P., Stachowiak, G. W., and Kurzynski, M. (2010). A signature dissimilarity measure for trabecular bone texture in knee radiographs. *Med. Phys.*, 37(5) :2030–2042.
- [Woloszynski et al., 2012] Woloszynski, T., Podsiadlo, P., Stachowiak, G. W., Kurzynski, M., Lohmander, L. S., and Englund, M. (2012). Prediction of progression of radiographic knee osteoarthritis using tibial trabecular bone texture. *Arthritis Rheum.*, 64(3) :688–695.
- [Wolski et al., 2014] Wolski, M., Podsiadlo, P., and Stachowiak, G. W. (2014). Directional fractal signature methods for trabecular bone texture in hand radiographs : Data from the Osteoarthritis Initiative. *Med. Phys.*, 41(8) :081914.
- [Zabat et al., 1997] Zabat, M., Vayer-Besançon, M., Harba, R., Bonnamy, S., and Van Damme, H. (1997). Surface topography and mechanical properties of smectite films. *Prog. Colloid Polym. Sci.*, 105(1) :96–102.
- [Zebaze and Seeman, 2015] Zebaze, R. and Seeman, E. (2015). Cortical bone : A challenging geography.

Index

Table des matières

Préambule	3
Sommaire	7
Introduction	13
Contexte	13
Objectifs	14
Plan du mémoire	14
I Contexte & État de l’art	17
1 La gonarthrose	19
1.1 L’arthrose et son contexte socio-économique	19
1.1.1 Prévalence et épidémiologie	20
1.2 Cas de la gonarthrose	21
1.2.1 Diagnostic radiologique et suivi	22
1.3 Structure et composition de l’os	24
1.3.1 Structure de l’os	25
1.3.2 Le remodelage osseux	26
2 L’imagerie de la microarchitecture osseuse	29
2.1 Enjeux	30
2.2 Prérequis	30
2.3 Paramètres de microarchitecture	31
2.4 Imagerie bidimensionnelle	33
2.4.1 Radiographie X conventionnelle	33
2.4.2 Absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA)	34
2.5 Imagerie tridimensionnelle	35
2.5.1 Tomodensitométrie périphérique haute résolution (HRpQCT)	35
2.5.2 Imagerie par résonance magnétique haute résolution (HR-MRI)	38
2.6 Discussion	39
Conclusion	41
II Matériel & Méthodes	43
3 L’analyse de texture	45
3.1 Définition de la texture	45

3.1.1	Classification des textures	46
3.2	Outils standards de caractérisation	47
3.2.1	Longueurs de plages	47
3.2.2	Cooccurrences	48
3.2.3	Motifs binaires locaux	48
3.2.4	Statistiques de premier ordre	49
3.2.5	Analyse fractale	50
3.2.6	Trabecular Bone Score (TBS)	50
3.2.7	Anisotropie	51
3.3	L'analyse fractale	52
3.3.1	Introduction aux fractales	52
3.3.2	Méthodes d'analyse	54
4	L'OsteoArthritis Initiative (OAI)	61
4.1	Sujets, patients et démographie	61
4.2	Modalités d'acquisition	62
4.3	Évaluation radiographique des clichés	63
4.4	Extraction des caractéristiques de la cohorte	64
4.5	Segmentation des radiographies	65
	Conclusion	69
III	Applications & Résultats	71
5	Prédiction de la progression de la gonarthrose	73
5.1	Introduction	73
5.2	Matériel & Méthodes	74
5.2.1	Patients	74
5.2.2	Définition de l'arthrose progressive	75
5.2.3	Analyse de texture	75
5.2.4	Analyses statistiques	78
5.3	Résultats	79
5.3.1	Covariables cliniques	79
5.3.2	Paramètres de texture	79
5.3.3	Prédiction de la progression	80
5.4	Discussion	83
5.4.1	Effets de la méthode d'analyse	83
5.4.2	Effets de la ROI considérée	84
5.4.3	Effets de l'orientation de l'analyse	85
5.4.4	Comparaison au standard (JSN)	85
5.4.5	Forces et limitations de l'étude	86
5.4.6	Conclusion	87
6	Prédiction de l'initiation de la gonarthrose	89
6.1	Introduction	89
6.2	Matériel & Méthodes	90
6.2.1	Sujets	90
6.2.2	Définitions de l'incident arthrosique	90
6.2.3	Analyse de texture	92

6.2.4	Analyse statistique	93
6.3	Résultats	94
6.3.1	Associations des covariables cliniques	95
6.3.2	Prédiction de l'initiation de la gonarthrose	95
6.3.3	Prédiction des cas d'initiation sévère	96
6.4	Discussion	99
6.4.1	Un indicateur de risque arthrosique valide	100
6.4.2	Détails de l'analyse de la TBT	100
6.4.3	Forces et limites de l'étude	101
Conclusion générale		103
	Bilan	103
	Discussion	104
	Perspectives	105
Bibliographie		107
Index		121
Table des matières		123
Table des figures		125
Liste des tableaux		129
Annexes		133
A Comparatif de différentes méthodes d'analyse fractale		133
A.1	Implémentation des méthodes	133
A.1.1	Estimateur des manteaux (FSA)	133
A.1.2	Estimateur des variations quadratiques (Var)	133
A.1.3	Estimateurs de spectre du fBm (BSE), et du fGn (GSE)	134
A.1.4	Estimateur de Whittle (WhE)	134
A.2	Synthèse de surfaces Browniennes fractionnaires	134
A.3	Résultats comparatifs	135
A.3.1	Dimension fractale	135
A.3.2	Signature fractale	135
B Outils statistiques de prédiction		137
B.1	Régression logistique	137
B.2	Courbes ROC	138
B.3	Le DOR	139
B.4	Optimisation et AIC	140

Table des figures

1.1	Illustration des dégradations de l'articulation induites par l'arthrose. <i>Source</i> : www.medicalnewstoday.com	20
1.2	Illustration des anomalies d'axe des genoux prédisposant à la gonarthrose. <i>Source</i> : www.dreamstime.com	21
1.3	Illustration des différences entre l'arthrose (côté gauche) et l'arthrite rhumatoïde (côté droit). <i>Source</i> : www.medicalnewstoday.com	22
1.4	Illustration des grades radiologiques de l'arthrose selon l'échelle de Kellgren et Lawrence.	24
1.5	Illustration de la structure interne des grands os. <i>Source</i> : <i>Pearson Education Inc.</i>	25
1.6	Illustration du processus de remodelage osseux. <i>Source</i> : <i>Encyclopedia Britannica, Inc.</i>	27
2.1	Illustration de la méthode du MIL pour le calcul des paramètres de Parfitt. Cette méthode consiste à compter le nombre d'intersections entre des lignes virtuelles parallèles tracées selon différentes orientations et l'interface os-espace médullaire (intersections repérées par les points). On détermine ensuite le nombre de travées Tb.N comme le nombre d'intersections rapporté à la longueur totale des lignes (l'ellipse représente le profil angulaire du Tb.N). Finalement Tb.N couplé au volume total os-espace médullaire sert à calculer les autres paramètres de Parfitt.	32
2.2	Illustration de la squelettisation : (a) volume original, (b) squelettisation filaire Line Skeleton Graph Analysis (LSGA), (c) squelettisation hybride Hybrid Skeleton Graph Analysis (HSGA), (d) volume segmenté, (e) carte d'épaisseur trabéculaire, (f) fusion squelette HSGA & carte d'épaisseur. <i>Source</i> : [Aufort, 2008]	33
2.3	Illustration de la texture osseuse, visible sur les images 3D du HRpQCT.	36
3.1	Illustration de différentes textures visuelles. <i>Source</i> : www.seamlesstextures.net	46
3.2	Illustration de la construction des matrices de longueur de plages. Ici 10 plages de longueurs variable de 1 à 3 pixels réparties sur 4 niveaux.	48
3.3	Illustration de la construction des matrices de cooccurrences. Ici horizontalement sur une image à 4 niveaux.	49
3.4	Illustration du codage d'un pixel par son motif binaire local. <i>Source</i> : www.wikipedia.org	50
3.5	Illustration de la texture osseuse. La microarchitecture osseuse est visible sur les images 3D du HRpQCT et la texture apparente 2D est schématisée pour les ROI sélectionnées. Plus la texture est aléatoire ou rugueuse et plus la FD sera grande.	51

3.6	Illustration du TBS sur clichés DXA. TBS est une mesure de l'homogénéité locale des travées osseuses ; dans le cas d'un os pathologique, ces travées se raréfient créant un fenêtrage de la texture osseuse traduit par une baisse du score de qualité. <i>Source : www.medimapsgroup.com</i>	51
3.7	Illustration d'objets auto-similaires pour lesquels il est impossible de donner une échelle aux images sans point de repère extérieur.	53
3.8	Illustration des premières itérations de la construction d'une courbe de Koch quadratique. <i>Source : www.wikipedia.org</i>	54
3.9	Illustration de la mesure de la dimension fractale de la côte de Grande-Bretagne. <i>Source : www.wikipedia.org</i>	55
3.10	Illustration de réalisations 1D de type fBm pour différentes valeurs de H.	57
4.1	Caractéristiques des sujets de la cohorte OAI. Ces valeurs sont celles à base-line, les modalités sont susceptible de varier d'une année a l'autre.	62
4.2	Illustration du positionneur Synaflexer™ (Synarc Inc.) utilisé par l'OAI pour la radiographie conventionnelle des sujets. <i>Source : [Osteoarthritis Initiative, 2006]</i>	63
4.3	Illustration des différentes ROIs utilisées dans la littérature pour l'analyse la gonarthrose. En vert les ROIs de Hulet [Hulet et al., 2002], en jaune les ROIs du KneeAnalyzer (Optasia Medical) [Kraus et al., 2009, Messent et al., 2005a], en rouge les ROIs de Podsiadlo [Podsiadlo et al., 2008] et enfin en cyan notre patchwork.	66
4.4	Illustration du patchwork de ROIs extraites sur l'ensemble des radiographies de la base OAI.	67
5.1	Diagramme illustrant le processus de sélection des patients/genoux inclus dans cette première étude (n représente le nombre de patients et k le nombre de genoux correspondants). Les patients inclus correspondent aux cas arthrosiques non-sévères (grade KL $\in [2, 3]$) avec un scorage complet (KL & OARSI) qui ont été radiographiés par CR.	75
5.2	valeurs-p obtenues pour les tests de Mann-Whitney ou Chi ² pour séparer les cas et contrôles à l'aide des paramètres de texture. Les valeurs indiquées dans chaque ROI sont les valeurs-p individuelles of format scientifique (<i>i.e.</i> 5E-02 représente 0,05). Les valeurs significatives sont mises en évidence. Les cadres rouges symbolisent les ROIs retenues par la sélection automatique des descripteurs basée sur l'AIC. Les colonnes représentent les 3 méthodes utilisées et les lignes les différentes orientations d'analyse.	80
5.3	Courbes ROC obtenues pour la prédiction de la progression de la gonarthrose en utilisant une validation croisée à 10 plis répétée 300 fois (les courbes présentées sont moyennées sur les 300 répétitions).	82
6.1	Diagramme illustrant le processus de sélection des sujets/genoux inclus dans cette seconde étude (n représente le nombre de patients et k le nombre de genoux pour chaque étape de l'élagage). Les patients inclus correspondent aux cas non-arthrosiques (grade KL = 0) avec une évaluation complète (KL & OARSI) radiographiés par CR.	91
6.2	Diagramme illustrant le processus de sélection des cas et contrôles pour chaque définition de l'initiation dans les cas d'une initiation globale ou sévère (n représente le nombre de patients et k le nombre de genoux correspondants).	91

6.3	Variogrammes de la texture osseuse obtenus selon les 2 principales directions (0° et 90°, respectivement les lignes et les colonnes de l'image). Ces courbes sont obtenues en moyennant les variogrammes extraits sur toutes les ROIs du patchwork. Les zones μ TBT et m TBT correspondent respectivement aux échelles comprises entre [150 μ m; 400 μ m] et [0.6 mm; 2 mm].	93
6.4	Courbes ROC obtenues pour la prédiction de l'initiation de la gonarthrose en utilisant une validation croisée à 10 plis répétée 300 fois (les courbes présentées sont moyennées sur les 300 répétitions).	98
B.1	Exemple de courbe ROC. La ligne en pointillé bleue correspond à la courbe idéale avec une sensibilité et une spécificité égales à 1. L'aire grisée symbolise l'aire sous la courbe (AUC).	139

Liste des tableaux

4.1	Illustration du nombre de clichés exploitables sur l'ensemble des radiographies de l'OAI. Les nombres en noir représentent le nombre de sujets et les nombres entre parenthèse en bleu le nombre de genoux correspondants. La case mise en évidence indique le nombre de radiographies exploitées dans les études présentées dans ce manuscrit. Cette étude étant toujours en cours, les valeurs présentées ici sont vouées à évoluer.	65
5.1	Caractéristiques des 1124 patients — 1647 genoux inclus dans l'étude. Les p-values représentent le niveau de significativité statistique de la capacité de chaque variable mesurée à la visite d'enrôlement, à séparer les cas et les contrôles.	76
6.1	Caractéristiques des 319 patients — 344 genoux inclus dans l'étude. Les valeurs-p représentent le niveau de signification statistique de la capacité de chaque variable mesurée lors de la visite d'enrôlement pour séparer les cas et les contrôles.	92
6.2	Tableaux détaillant les valeurs d'AUC et du DOR avec intervalles de confiance pour un niveau de signification de 5%.	97
A.1	Résultats comparatifs des différentes méthodes d'extraction de H pour différentes valeurs de consigne. Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne \pm écart type. Ces moyennes sont réalisées sur 100 images de 512×512 pixels. Les estimations les plus stables en terme de biais et de variance pour chaque valeur de consigne sont mises en évidence.	135
A.2	Résultat comparatif des différentes méthodes d'extraction de la signature de H pour différentes valeurs de consigne. Les résultats sont présentés sous la forme moyenne \pm écart type. Ces moyennes sont réalisées sur 100 images de 512×512 pixels. Les estimations les plus stables en terme de biais et de variance pour chaque valeur de consigne sont mises en évidence.	136
B.1	Matrice de confusion. VP : vrai positifs, FN : faux négatifs, VN : vrai négatifs et FP : faux positifs.	139

Annexes

Annexe A

Comparatif de différentes méthodes d'analyse fractale

A.1 Implémentation des méthodes

Un premier travail a été d'implémenter ces différentes méthodes afin de pouvoir les comparer et caractériser leurs différences. Les méthodes d'analyse fractale détaillées dans la section 3.3.2 ont été implémentées comme suit :

A.1.1 Estimateur des manteaux (FSA)

Cet estimateur est issu de la technique de comptage des boîtes adaptée aux images en niveaux de gris par des méthodes morphologiques. Il est basé sur le calcul d'aire entre la dilatation et l'érosion du signal pour des éléments structurants de taille variable (Équation 3.5). On calcule la régression linéaire en échelle logarithmique de cette aire mesurée contre la taille de l'élément structurant dont le coefficient directeur $\alpha = H$.

A.1.2 Estimateur des variations quadratiques (Var)

Cet estimateur découle des propriétés intrinsèques du fBm. Il est basé sur l'analyse du variogramme du fGn et à partir de l'Équation 3.13. On calcule la régression linéaire de la représentation logarithmique du variogramme expérimental dont le coefficient directeur $\alpha = 2H$.

A.1.3 Estimateurs de spectre du fBm (BSE), et du fGn (GSE)

Ces estimateurs tendent à modéliser la densité spectrale de puissance du fBm et de ses incréments, le fGn. Ils sont basés sur les équations 3.17 et 3.19. On calcule la régression linéaire de la représentation logarithmique de la DSP du signal dont le coefficient directeur $\alpha = -2H - 1$ dans le cas de BSE. Dans le cas du GSE, on calcule la régression linéaire de la représentation logarithmique de la DSP des incréments du signal dont le coefficient directeur $\alpha = -2H + 1$.

A.1.4 Estimateur de Whittle (WhE)

Cet estimateur est basé sur la maximisation de la fonction de vraisemblance q dans le domaine fréquentiel tel que proposé par Whittle [Whittle, 1953]. Dans le cas discret, cette maximisation s'écrit :

$$H = \underset{0 < H < 1}{\text{ArgMin}} \sum_{\lambda=1}^{N/2} \left[\frac{P(\lambda)}{cT(\lambda; H)} + \log(cT(\lambda; H)) \right]$$

où P est le périodogramme des incréments du signal. $T(\lambda; H)$ l'expression théorique de la DSP calculée à partir de la fonction d'autocorrélation du fGn (cf. section 3.3, Équation 3.10) et c une constante de mise à l'échelle.

A.2 Synthèse de surfaces Browniennes fractionnaires

Afin de tester nos implémentations, nous avons été confronté au problème de la synthèse de fBm. Dans la littérature un certain nombre de méthodes ont été proposées [Berry and Lewis, 1980, Lundahl et al., 1986, Mallat, 1989, Dietrich and Newsam, 1997, Stein, 2002] en 1D et 2D. Cependant, plusieurs études comparatives [Coeurjolly, 2000, Jennane et al., 1996] ont montré la supériorité des méthodes basées sur la décomposition de Cholesky et sur la matrice circulante. Cette dernière [Dietrich and Newsam, 1997, Stein, 2002] ayant l'avantage de la rapidité de synthèse nous l'utiliserons pour la synthèse de vecteurs de test.

La comparaison des méthodes d'analyse sera donc réalisée sur des images de synthèse 2D pour lesquelles on moyennera les aires/variogrammes/périodogrammes de chaque ligne. En effet dans le cadre de l'analyse de la texture osseuse, la littérature montre une anisotropie de la rugosité, réclamant ainsi une analyse directionnelle. Les 100 vecteurs tests sont ainsi synthétisés en utilisant la méthode de Stein [Stein, 2002] pour des tailles de 512×512 pixels.

A.3 Résultats comparatifs

Ce travail comparatif a été réalisé en deux temps. Une première partie compare les descripteurs sur un calcul de la dimension fractale, mesure propre à la caractérisation de signaux purement fractals. Une seconde étape mesure leur stabilité lors de la décomposition multi-échelle (ou signature fractale) du calcul de cette dimension fractale (ici estimée à travers le paramètre H indépendant de la dimension topologique, [Équation 3.6](#)).

A.3.1 Dimension fractale

Le [Tableau A.1](#) présente les valeurs de H estimées par les différentes méthodes présentées plus haut. On note que l'estimateur de Whittle fournit les résultats les plus proches de la valeur de consigne pour la synthèse pour toute la gamme testée. Pour des valeurs de H faibles, ou un signal très agité, l'estimateur de la variance fournit des valeurs moins biaisées, mais avec une variance plus élevée.

H	0.1	0.3	0.5	0.7
FSA	0.229 ±0.010	0.362 ±0.024	0.505 ±0.042	0.656 ±0.064
VAR	0.104 ±0.025	0.289 ±0.057	0.482 ±0.076	0.658 ±0.094
BSE	-0.146 ±0.008	0.173 ±0.019	0.392 ±0.006	0.441 ±0.039
GSE	-0.041 ±0.005	0.258 ±0.007	0.495 ±0.007	0.719 ±0.008
WhE	0.080 ±0.004	0.299 ±0.005	0.498 ±0.006	0.701 ±0.008

Table A.1 – Résultats comparatifs des différentes méthodes d'extraction de H pour différentes valeurs de consigne. Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne \pm écart type. Ces moyennes sont réalisées sur 100 images de 512×512 pixels. Les estimations les plus stables en terme de biais et de variance pour chaque valeur de consigne sont mises en évidence.

A.3.2 Signature fractale

Dans cette seconde partie de la validation de nos algorithmes, nous avons testé la stabilité des estimateurs sur la gamme des échelles d'observation des images. En d'autres termes, H est estimé non pas par régression linéaire sur l'ensemble des aires/variations/DSP mais par une estimation locale du coefficient directeur obtenue par dérivation de ces courbes. Plus simplement, les valeurs des coefficient directeurs α sont estimés comme le gradient du $\log(Q) - vs - \lg(k)$ avec Q la quantité (aire/variations/DSP) et k l'échelle d'observation.

Les méthodes basées sur le spectre (BSE et GSE) n'ont pas permis de fournir une estimation de la signature correcte. En effet, la DSP estimée des images est trop fluctuante pour fournir

A.3. RÉSULTATS COMPARATIFS

une estimation locale correcte. De même, pour l'estimateur de Whittle, le maximum de vraisemblance ne peut pas être calculé pour chaque échelle prise individuellement.

Ces méthodes sont ainsi limitées à des analyses par plages de fréquences plus larges. Il faudrait alors effectuer l'estimation sur une gamme d'échelles. Dans la pratique, la stabilité des valeurs de H (écart type < 20% de la moyenne) requière un minimum de 16 points. Ces méthodes ont ainsi été délaissées pour ce cas particulier.

Le [Tableau A.2](#) présente les valeurs de H estimé par les différentes méthodes présentées plus haut. On note une amélioration des estimations pour la méthode FSA qui reste cependant statistiquement moins précise que la méthode des variations quadratiques.

H	0.1	0.3	0.5	0.7
FSA	0.185 ±0.046	0.310 ±0.056	0.451 ±0.060	0.583 ±0.087
VAR	0.101 ±0.017	0.271 ±0.025	0.465 ±0.021	0.606 ±0.067

Table A.2 – Résultat comparatif des différentes méthodes d'extraction de la signature de H pour différentes valeurs de consigne. Les résultats sont présentés sous la forme moyenne ± écart type. Ces moyennes sont réalisées sur 100 images de 512 × 512 pixels. Les estimations les plus stables en terme de biais et de variance pour chaque valeur de consigne sont mises en évidence.

Annexe B

Outils statistiques de prédiction

B.1 Régression logistique

La régression logistique est une méthode d'analyse de données très utilisée dans le domaine médical pour trouver des caractéristiques propres à une pathologie. Ce modèle d'analyse est également utilisé dans d'autres domaines comme l'assurance ou l'économétrie pour l'explication de variables discrètes. Cette méthode a été proposée en 1958 par Cox [Cox, 1958].

Comme son nom l'indique il s'agit d'un modèle de régression binomiale, utilisée pour estimer la probabilité d'une réponse binaire en fonction d'un ensemble de variables qualitatives ou quantitatives indépendantes. En d'autres termes, on mesure l'association d'une variable qualitative à deux niveaux, dite dépendante, avec une ou plusieurs variables explicatives via une fonction logistique.

Pour la suite on notera Y la variable à prédire et $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$ l'ensembles des variables prédictives. Par convention on notera Y_j les observations de Y pour $j = 1, \dots, n$ et X_{ij} les observations de X pour $i = 1, \dots, p$.

La fonction logit d'une probabilité $Pr(1|X)$ est donnée par :

$$\ln\left(\frac{Pr(1|X)}{1 - Pr(1|X)}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_j x_j$$

Le modèle logistique s'écrit donc :

$$\ln\left(\frac{Pr(Y_j = 1|X_{ij})}{Pr(1 - Y_j = 1|X_{ij})}\right) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_{ij} \quad , \quad \forall j = 1, \dots, n$$

Les paramètres β du modèle sont alors estimés par maximisation de la vraisemblance L

donnée par :

$$\begin{aligned} L(\beta) &= \prod_{j=1}^n Pr(Y_j = 1|X_{ij})^{Y_j} \times Pr(Y_j = 0|X_{ij})^{1-Y_j} \\ &= \prod_{j=1}^n Pr(Y_j = 1|X_{ij})^{Y_j} \times [1 - Pr(Y_j = 1|X_{ij})^{1-Y_j}] \end{aligned}$$

L'estimation du maximum de vraisemblance se fait par un algorithme d'optimisation itérative basé sur la méthode de Newton-Raphson :

$$\beta^{i+1} = \beta^i - \left(\frac{\partial^2 L}{\partial \beta \partial \beta'} \right)^{-1} \times \frac{\partial L}{\partial \beta}$$

Chaque itération affinant les valeurs de β , jusqu'à la convergence vers les valeurs optimales, traduit par une stabilité des paramètres β d'une itération à l'autre.

B.2 Courbes ROC

Les courbes ROC aussi appelées courbes caractéristiques de performance ou courbes de sensibilité/spécificité sont des indicateurs visuels de la performance d'un classificateur binaire. Pour construire ces courbes on trace la sensibilité (Se) d'un classificateur contre sa spécificité (Sp) pour des seuils de probabilité différents. La sensibilité est la probabilité d'obtenir une prédiction positive pour une observation positive. La spécificité mesure la probabilité d'obtenir une prédiction négative pour une observation négative.

Dans le cas d'une régression logistique, on récupère pour chaque échantillon la probabilité $Pr(Y_j = 1|X_{ij}) \in [0; 1]$. En faisant varier le seuil de décision $\delta \in [0; 1]$, on construit différentes matrices de confusion ou tables de contingences ([Tableau B.1](#)). À partir des ces matrices de confusion on calcule les sensibilité/spécificité associées à ce seuil δ selon :

$$Se(\delta) = \frac{VP}{VP + FN} \quad Sp(\delta) = \frac{VN}{VN + FP}$$

avec :

- VP : vrai positifs, le nombre d'observations vraies classées vraies.
- FN : faux négatifs, le nombre d'observations vraies classées fausses.
- VN : vrai négatifs, le nombre d'observations fausses classées fausses.
- FP : faux positifs, le nombre d'observations fausses classées vraies.

On peut ainsi voir la courbe ROC ([Figure B.1](#)) comme la visualisation du compromis entre sensibilité et spécificité pour un seuillage de la probabilité associée à chaque observation. À partir

		Observation	
		1	0
Prédiction	1	VP	FP
	0	FN	VN

Table B.1 – Matrice de confusion. VP : vrai positifs, FN : faux négatifs, VN : vrai négatifs et FP : faux positifs.

de cette courbe on calcule l'aire sous la courbe (AUC) qui sert d'indicateur de performance :

$$AUC = \int_0^1 Se(\delta)(1 - Sp(\delta))$$

L'AUC est donc comprise entre 0 et 1 ($AUC \in [0; 1]$). Une prédiction effectuée au hasard aura une AUC de 0.5, alors qu'un classificateur parfait aura une AUC de 1. On admet couramment qu'un modèle est acceptable s'il produit une $AUC > 0.7$.

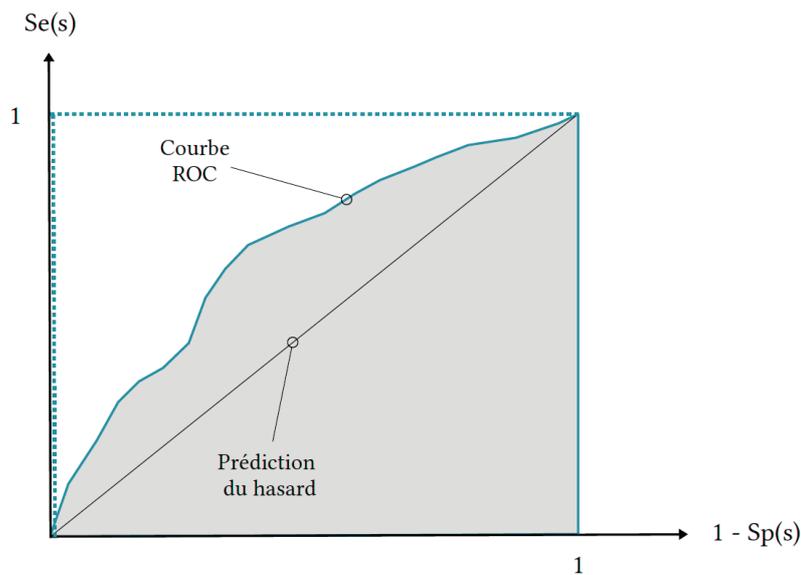


Figure B.1 – Exemple de courbe ROC. La ligne en pointillé bleue correspond à la courbe idéale avec une sensibilité et une spécificité égales à 1. L'aire grisée symbolise l'aire sous la courbe (AUC).

B.3 Le DOR

Un indicateur largement utilisé dans le domaine médical est l'odds ratio (OR). Il représente le rapport des chances d'un événement à se produire pour un groupe par rapport à un autre, par exemple la proportion de risques d'un groupe de patients à tomber malade par rapport à un

autre groupe.

Le diagnostic odds ratio (DOR) reprend ce principe de rapport des chances pour le résultat d'une classification. Il va quantifier le rapport des chances entre les taux de vrais positifs et les taux de faux positifs d'un test. Dans un contexte de diagnostic d'une pathologie, le DOR quantifie le rapport des chances pour un patient d'avoir été classifié comme malade avec raison contre les chances d'avoir été classifié comme malade à tort.

Introduit en 2003 par Glas [Glas et al., 2003], cet indicateur permet de ne se focaliser que sur les individus diagnostiqués positifs à un test. Une valeur de DOR sera ainsi > 1 dans le cas où le test a plus de chance de fournir un vrai positif, et < 1 si le taux de faux positif sera supérieur. Contrairement au l'AUC d'une courbe ROC, il ne donne pas une indication de performance globale mais véritablement une indication sur la pertinence clinique du test.

Plus formellement, le DOR se calcul comme :

$$DOR = \frac{TP/FP}{FN/TN} = \frac{sensitivity \times specificity}{(1 - sensitivity) \times (1 - specificity)}$$

B.4 Optimisation et AIC

Le critère d'information d'Akaike (AIC) est un critère de qualité d'un modèle proposé par Akaike [Akaike, 1973]. Il se base sur le fait qu'en ajoutant des variables à un modèle statistique on augmente forcément sa vraisemblance. Ainsi pour obtenir un modèle optimal il suffirait d'ajouter une infinité de variables explicatives ou non. Ainsi l'AIC pénalise les modèles en fonction du nombre de variables explicatives, respectant le critère de parcimonie. Ce critère se calcule ainsi :

$$AIC = 2k - 2 \ln(L)$$

avec k le nombre de variables et L le maximum de la fonction de vraisemblance du modèle.

Une valeur d'AIC élevée indique ainsi un modèle comportant beaucoup de variables au regard de sa vraisemblance. On cherche donc à minimiser ce critère en retirant des variables au modèle.

Les algorithmes d'optimisation de modèles basés sur ce critère vont ainsi tester un modèle de départ et calculer son AIC. Ensuite ils vont itérativement ajouter, ou supprimer des variables (selon le sens de l'optimisation) et refaire cette mesure de l'AIC. Si la valeur diminue alors l'algorithme valide le modèle et recommence la même opération avec une autre variable. On définit le modèle comme optimal lorsque l'ajout ou la suppression des variables restantes ne permet pas de diminuer la valeur d'AIC.

Caractérisation de la gonarthrose sur radiographie X par analyse de la texture de l'os trabéculaire

Résumé :

Cette thèse présente l'apport d'une analyse fractale de la texture de l'os trabéculaire sur des clichés de radiographie du genou pour la caractérisation de la gonarthrose. Dans un premier temps cette analyse de texture à été confrontée aux méthodes actuelles de suivi de la pathologie afin de valider leur intérêt dans le suivi clinique des patients. Un second temps a été consacré à la prédiction de l'initiation de la pathologie où aucun marqueur ne fait référence. L'analyse de texture a été menée en utilisant des approches fractales permettant de s'affranchir des problèmes de variation d'acquisition entre différents centres cliniques tout en comparant différentes méthodes de calcul. La texture osseuse trabéculaire a été analysée à différentes plages d'échelle afin de caractériser les mécanismes sous-jacents de modification de la microarchitecture osseuse induits par la gonarthrose. Nous avons pu mettre en évidence l'intérêt prédictif de cette analyse peu coûteuse et largement accessible dans le cadre aussi bien de l'initiation que de la progression de l'arthrose du genou.

Mots clés : analyse fractale, texture osseuse trabéculaire, micro-architecture osseuse, gonarthrose, radiographie

Characterization of radiographic knee osteoarthritis using trabecular bone texture

Abstract :

This thesis presents the contribution of the trabecular bone texture fractal analysis on knee radiographs for the knee osteoarthritis characterization. Firstly, this texture analysis was confronted to the actual methods of the pathology clinical monitoring in order to validate their interest in the patients monitoring. Secondly, the prediction of the knee osteoarthritis initiation was investigated, domain in which there are still no markers defined. The texture analysis was performed using fractal approaches avoiding the problems of the variations in the acquisition among different clinical centers and comparing different computing methods. Trabecular bone texture was analyzed at different ranges of scale in order to characterize the underlying mechanisms of the microarchitecture modification induced by the knee osteoarthritis. Thus, we highlighted the predictive interest of this cheap and largely available analysis for both the initiation and the progression of the knee osteoarthritis.

Keywords : fractal analysis, trabecular bone texture, bone microarchitecture, knee osteoarthritis, radiography