



**HAL**  
open science

# Les contraintes de charge asymétriques chez l'homme moderne : étude microCT sur l'os trabéculaire

Nicolas Reina

► **To cite this version:**

Nicolas Reina. Les contraintes de charge asymétriques chez l'homme moderne : étude microCT sur l'os trabéculaire. Anthropologie biologique. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2017. Français. NNT : 2017TOU30002 . tel-01705749

**HAL Id: tel-01705749**

**<https://theses.hal.science/tel-01705749>**

Submitted on 9 Feb 2018

**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.



# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

Discipline ou spécialité : Anthropobiologie

Présentée et soutenue par Nicolas REINA  
Le 17 février 2017

Titre :

Les contraintes de charge asymétriques chez l'homme moderne  
Etude microCT sur l'os trabéculaire

Asymmetric loading on modern humans  
MicroCT study on trabecular bone

JURY

M. BRAGA José, Professeur des Universités, Toulouse  
M. MACCHIARELLI Roberto, Professeur des Universités, Poitiers  
M. MAINARD Didier, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Nancy  
Me BALARESQUE Patricia, Chercheur CNRS, Toulouse

Membres invités

M. MANSAT Pierre, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Toulouse  
M. LAFFOSSE Jean Michel, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Toulouse

Ecole Doctorale : Biologie, Santé, Biotechnologies (BSB)  
Unité de recherche : Anthropologie Moléculaire et Imagerie de Synthèse, UMR 5288

Directeur de Thèse : Pr. J. Braga

Rapporteurs : Pr. R. MACCHIARELLI, Poitiers ; Pr. D. MAINARD, Nancy

Les contraintes de charge asymétriques chez l'homme moderne

Etude microCT sur l'os trabéculaire

Asymmetric loading on modern humans

Micro-CT study on trabecular bone

Thèse en Anthropobiologie

Docteur Nicolas Reina

Directeur de Thèse

Professeur J. Braga

Laboratoire AMIS – Anthropologie Moléculaire et Imagerie de Synthèse

UMR 5288

Université Paul Sabatier - Toulouse





## Résumé en Français

L'étude de l'os est d'un intérêt majeur en Anthropologie. Constituant la charpente des vertébrés, le squelette est le reflet de l'activité motrice. En effet, chaque élément du squelette a une fonction dictée par sa forme et un rôle autorisé par sa morphologie. C'est l'illustration la plus visible de l'adaptation. Ce processus est largement étudié dans la lignée humaine et ce dogme est au cœur de nombreuses recherches en Anthropobiologie. Ces caractères sont inscrits dans la forme de l'os. Chaque courbure, apophyse ou crête témoignent au moins en partie de l'action d'un muscle ou d'une fonction dictée par un lent processus évolutif voire adaptatif. Cette évolution se fait par l'évolution de caractères externes de l'os par sa forme ou l'anatomie « visible » d'une part et par l'évolution de caractères plus internes, subtils et directement lié aux propriétés biomécaniques de l'os à savoir l'os trabéculaire.

L'os trabéculaire est un matériau plus fragile, déformable que l'os cortical. Il constitue une trace indirecte des contraintes appliquées squelette. C'est ainsi que les activités locomotrices, alimentaires ou occupationnelle seront inscrite dans l'endostructure osseuse. C'est la théorie développée par Wolff dès 1870 dans « *The law of bone remodelling* ». Il développa cette conception d'un processus actif, évolutif par l'observation macroscopique des travées de l'extrémité supérieure du fémur chez l'homme. Si la contrainte exercée sur un os en particulier augmente, il va se remodeler pour devenir plus rigide et résister à la charge dans ce segment d'os particulier et pour cette force particulière de contrainte.

Nous avons étudié cette théorie sur deux modèles chez le vivant au niveau du membre supérieur et au niveau du membre inférieur pour caractériser les contraintes asymétriques appliquées à l'os trabéculaires.

La latéralité ou préférence manuelle est un exemple d'activité asymétrique. Ses effets sur l'os sont bien connus lors de la pratique de sports intensifs ou d'activités très latéralisées.

Cependant peu de données existent sur les activités usuelles et la préférence manuelle de l'homme jeune sans activité particulière. Par une étude en microscanner avec des coupes de 41 microns, des volumes d'intérêt dans les os du squelette carpien radial ont été réalisés sur des individus d'âge jeune sans antécédent particulier de façon bilatérale. Plusieurs variables cliniques et anthropométriques ont également été recueillies. Nous avons pu mettre en évidence des caractères endostructuraux expliquant la variabilité interindividuelle en les comparant avec des éléments anthropomorphiques et la force de serrage manuelle.

Par ailleurs, les défauts d'axe en varus ou en valgus exercent des contraintes asymétriques également sur les articulations portantes. La chirurgie prothétique du genou croît ces dernières années de façon exponentielle par un effet conjoint de l'amélioration des techniques, et l'augmentation de l'incidence de l'arthrose. Cette arthrose est plurifactorielle mais le poids a un effet majeur et reconnu sur l'usure du cartilage. On sait de plus que la morphologie et la déformation des membres influent sur ce phénomène. Nous avons souhaité caractériser la réaction de l'endostructure osseuse à ces contraintes asymétriques sur le plateau tibial. Nous avons prélevé des plateaux tibiaux lors de chirurgies d'arthroplasties totales de genoux et comparé l'os sous chondral interne et externe par imagerie microCT 7,4 microns. Certains paramètres mettent en évidence le poids de l'effet et la masse corporelle majeure tel que la fraction volumique osseuse  $BV / TV$ , l'indice de modèle de structure SMI, l'espace trabéculaire  $Tb.$  et le numéro de trabéculaire  $Tb.N.$  la densification sous-chondral pendant l'arthrose est associée à une diminution de son module d'élasticité, ce qui pourrait augmenter le stress du cartilage, et d'accélérer la perte de cartilage

Les contraintes asymétriques intéressent le squelette en permanence y compris dans les activités usuelles. Les conséquences sont l'adaptation à ces contraintes, c'est le phénomène de mécanostat de Frost. Cette adaptation est liée à la fréquence et à l'intensité de la contrainte.

## **Abstract**

The study of bone is of major interest in Anthropology. The skeleton is an image of motor activity. Indeed, every element of the skeleton has a function dictated by its shape and role and then by its morphology. This illustrates the most visible adaptation of the bone. This process is widely studied in the human lineage. This theory is an important path of research in Anthropology. These characters are inscribed in the shape of the bone. Each curve, or crest reflect the action of a muscle or a function dictated by a slow evolutionary process. This change is by changing external characteristics of the bone by its form or anatomy "visible" on the one hand and by the evolution of more internal character, subtle and directly related to the biomechanical properties of bone namely trabecular bone.

Trabecular bone is a more brittle material, deformable than cortical bone. It is an indirect trace of the stresses applied to the bone. Thus locomotion, feeding or occupational activities can be analyzed into the bone endostructure. This is the theory developed by Wolff in 1870 in "The law of bone remodeling." He developed this idea of an active, evolving process by macroscopic observation of the spans of the proximal femur in humans. If the stress on a particular bone increases, it will remodel to become more rigid and withstand the load in that particular bone segment and for this particular force of constraint.

We studied this theory on two models in the living human being. One concerned the upper limb and the second the lower limb to characterize asymmetrical forces on trabecular bone.

Laterality or handedness is an example of asymmetrical activity. Its effects on bone are well known in the practice of intensive sports or very lateralized activities. However,



little data exist on the usual activities and the handedness of the young man with no particular activity. We performed a microCT study with cuts 41 microns slices. Volumes of interest in radial carpal bones were performed on both sides on young human adults without particular medical history. Several clinical and anthropometric variables were also collected. We were able to highlight endostructural patterns explaining the interindividual variability in comparison with anthropometric parameters and crush or pinch grip.

Furthermore, axis deviations in varus or valgus exert asymmetric constraints also on weight-bearing joints. The prosthetic knee surgery increases exponentially in the last decades by a combined effect of improved techniques and the increased incidence of osteoarthritis. The OA is multifactorial but the weight has a major effect on cartilage wear. We further know that the morphology and deformation of members influence this phenomenon. We wanted to characterize the response of the bone to endostructure these asymmetrical stresses on the tibial plateau. We collected tibial plateaus during total joint replacement surgeries for knee and compare the bone under chondral internal and external with microCT 7.4 micron slices. Some parameters highlight the major effect weight and body mass such as bone volume fraction BV/TV, structure model index SMI, trabecular space Tb. and trabecular number Tb.N. Subchondral densification during osteoarthritis is associated with a reduction in its elastic modulus, which could increase cartilage stress, and accelerate cartilage loss.

Asymmetric constraints relevant to the permanently skeleton including in usual activities. The consequences are adapting to these constraints, the mechanostat phenomenon of Frost. This adjustment is related to the frequency and intensity of the stress.

*Adapt or perish, now as ever, is nature's inexorable imperative.*  
– H. G. Wells



## Remerciements

La réalisation de cette thèse est le fruit du travail de plusieurs équipes. Le laboratoire AMIS de l'Université Paul Sabatier du Professeur Crubézy m'a accueilli et c'est sous l'égide du Professeur Braga que nous avons donné une approche anthropologique à ce travail. Il s'agit d'une science dont les exigences et la rigueur scientifique sont parfois éloignées des considérations d'un chirurgien Orthopédiste. Le travail clinique a en effet des nuances liées au facteur humain qui risquent de rendre son analyse subjective. Nous adressons toute ma gratitude donc à notre Maître et Directeur de thèse, le Professeur Braga de nous avoir enseigné cela et à son équipe pour son support.

Nous devons par ailleurs nous féliciter d'avoir pu échanger avec les Docteurs Tracy Kivell et Matthew Skinner qui ont largement participé à la revue de l'étude sur le carpe et à sa genèse. Notre échange au Max Planck Institute à Leipzig m'a fait apprécier la rigueur scientifique.

Le Professeur Jean Michel Laffosse a apporté son expertise clinique et l'approche biomécanique de la gonarthrose. Il a apporté le support du laboratoire de Biomécanique et la technologie  $\mu$ CT de l'IMFT, UMR 5502. Il a très largement contribué à la réalisation de cette étude et sa publication. Nous lui en sommes reconnaissants.

De façon connexe, nous remercions, le Service d'Orthopédie pour l'étude sur la gonarthrose. L'activité clinique y est dense et l'aménagement de temps pour la recherche est souvent un exercice particulier que notre Maître, le Professeur Philippe Chiron, a su nous octroyer.

Nous tenons également à remercier le centre de recherche en Médecine spatiale du Medes, le Dr Arnaud Beck et son équipe qui ont permis de réaliser les acquisitions et les hésitations méthodologiques initiales.

Nous devons remercier le Pr Jean Michel Loubes et Laurent Maubisson pour leur aide et leur expertise en Statistiques.

A Sandrine, merci pour ton soutien et ton amour,

A Raphaël, Evan et Camille,

A mes parents,

## Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Avant-propos 1

Abréviations 2

L'os, reflet de l'adaptation et de l'équilibre des contraintes 3

Latéralité manuelle : identité de l'individu 8

    Concept neurocognitif et développement moteur 8

    L'outil et le genre Homo 9

Etude de l'impact de la latéralité sur le carpe humain 12

    Sélection des patients / Les limites de la segmentation *in vivo* 15

    Manuscript 22

*Laterality and grip strength should not influence trabecular hand bone micro-architecture in modern humans*

L'arthrose et les contraintes asymétriques 40

    Manuscrit 42

*BMI-related microstructural changes in the tibial subchondral trabecular bone of patients with knee osteoarthritis*

Conclusions 63

**Liste des tableaux**

Tableau 1. Module d'élasticité du tissu osseux en fonction des contraintes (MPa)

Tableau 2. Caractéristiques technique microscanner Xtreme CT Skyscan

Tableau 3. Formulaire d'évaluation d'inclusion

Tableau 4. UCLA Activity Score

Tableau 5. Sample investigated in this study with individual parameters.

Tableau 6. Distribution of endostructural and anthropometric variables for each bone on principal component (PC 1 and 2) after statistical rotation and extraction

Tableau 7. Patients strength for crush and pinch grips (N)

Tableau 8: Clinical and radiographic preoperative data

Tableau 9: Micro-CT data for medial and lateral sides. BV/TV bone volume fraction. BS/BV specific bone surface. SMI structure model index Tb.Th trabecular thickness. Tb.N trabecular number; Tb.Sp trabecular separation. Tb.Pf trabecular pattern factor



Tableau 10: Correlations between micro-CT parameters and weight, height, BMI and age.

Correlations are expressed using Pearson or Spearman correlation coefficients ( $r$  [CI 95%],  $p$  value)

Tableau 11: Micro-CT data by weight subgroup

## Liste des figures

Figure 1. D'après les travaux de Wolff. Coupes d'extrémité supérieur de fémur montrant l'orientation des trabécules osseux.

Figure 2. D'après Encyclopédie Médico-Chirurgicale – Reina N, Laffosse JM  
Biomécanique de l'os, application au traitement des fractures – Consolidations des fractures

Figure 3. D'après Netter. Vue éclatée du squelette de la main de l'homme moderne.

Figure 4. Exemples de lacune osseuse de capitatum (a et b), trapezium (c) chez un sujet cadavérique

Figure 5. Les limites de l'étude *in vivo*. Les mouvements des patients peuvent générer des décalages lors de l'acquisition.

Figure 6. L'effet micromouvement et le décalage des coupes illustrent l'intérêt du travail sur VOI.

Figure 7. Dynamomètre Jamar pour mesure de la force pollici digitale (pinch grip) à gauche et force de serrage (crush grip) à droite

Figure 8 3D Segmentation of wrist bones prior to VOI analysis

Figure 9. VOI in Capitate (Non dominant side on left, Dominant side in right).

Figure 10. Variables correlations on PCA on PC1 (x axis) and PC2 (y axis)

Figure 11. VOI on scaphoid on a left handed patient

Figure 12. Correlation of body mass index ( $\text{kg/m}^2$ ) with bone volume fraction (BV/TV) (A), structure model index (SMI) (B), trabecular thickness (Tb.Th) (C) and trabecular pattern factor (Tb.Pf) (D) for the medial tibial plateau.

Figure 13. Micro-CT slices showing the effect of weight and BMI on the architecture of subchondral trabecular bone of the medial tibial plateau: (A) case 1, 49 year-old man with BMI of 23.5 and (B) case 19, 68-year-old woman with BMI of 35.6.

Figure 14. Box-plot for each body weight subgroup (normal, overweight, obese) for micro-CT parameters of the medial tibial plateau: bone volume fraction (BV/TV) (A), structure model index (SMI) (B), trabecular thickness (Tb.Th) (C) and trabecular pattern factor (Tb.Pf) (D).

Figure 15. Correlation of age (years) with trabecular number (Tb.N) (A) and trabecular separation (Tb.Sp) (B) in the medial tibial plateau.

Figure 16. Micro-CT slices showing the effect of age on subchondral trabecular bone microarchitecture in the medial tibial plateau: (A) case 1, 49-year-old man with BMI of 23.5 and (B) case 16, 81-year-old man with BMI of 22.8

Figure 17. Sample positioning for  $\mu$ CT assessment

Figure 18. VOI positioning. Edges exclusion (sample diameter 10 mm vs 7.5 mm VOI) avoid damaged bone analysis.

Figure 19. VOI lateral plateau (left) and medial (right) on patient 3. Trabeculae are thicker on right sample and bone volume fraction (BV/TV) is higher, highlighting intrinsic varus stress on knees



## Avant-propos

L'étude de l'os est d'un intérêt majeur en Anthropologie. Constituant la charpente des vertébrés, le squelette est le reflet de l'activité motrice. En effet, chaque élément du squelette a une fonction dictée par sa forme et un rôle autorisé par sa morphologie. C'est l'illustration la plus visible de l'adaptation. Ce processus est largement étudié dans la lignée humaine. Ce dogme est au cœur de la recherche en Anthropobiologie. Ces caractères sont inscrits dans la forme de l'os. Chaque courbure, apophyse ou crête témoignent en partie de l'action d'un muscle ou d'une fonction dictée par un lent processus évolutif et adaptatif. Cette évolution se fait par l'évolution de caractères externes de l'os par sa forme ou l'anatomie « visible » d'une part et par l'évolution de caractères plus internes, subtils et directement lié aux propriétés biomécaniques de l'os à savoir l'os trabéculaire.

L'os trabéculaire est un matériau plus fragile, déformable que l'os cortical. Il constitue une trace indirecte des contraintes appliquées squelette. C'est ainsi que les activités locomotrices, alimentaires ou occupationnelle seront inscrite dans l'endostructure osseuse. C'est la théorie développée par Wolff dès 1870 dans « *The law of bone remodelling* » (1). Il développa cette conception d'un processus actif, évolutif par l'observation macroscopique des travées de l'extrémité supérieure du fémur chez l'homme. Si la contrainte exercée sur un os en particulier augmente, il va se remodeler pour devenir plus rigide et résister à la charge dans ce segment d'os particulier et pour cette force particulière de contrainte.

## Abréviations

$\mu$ CT	Microtomographie	Degree of anisotropy	DA
VOI	Volume of Interest	Number of objects	Obj.N
Tissue volume	TV	Number of closed pores	Po.N(cl)
Bone volume	BV	Volume of closed pores	Po.V(cl)
Percent bone volume	BV/TV	Surface of closed pores	Po.S(cl)
Tissue surface	TS	Closed porosity (percent)	Po(cl)
Bone surface	BS	Open porosity (percent)	Po(op)
Intersection surface	i.S	Total volume of pore space	Po.V(tot)
Bone surface/volume ratio	BS/BV	Total porosity (percent)	Po(tot)
Bone surface density	BS/TV	Connectivity	Conn
Trabecular pattern factor	Tb.Pf	Connectivity density	Conn.Dn
Structure model index	SMI		
Trabecular thickness	Tb.Th		
Trabecular number	Tb.N		
Trabecular separation	Tb.Sp		

## **L'os, reflet de l'adaptation et de l'équilibre des contraintes**

### Quelques mots d'histoire

La loi de l'adaptation de l'os aux contraintes retient le nom de Wolff. Roesler en 1981 décrit les travaux de Meyer ayant permis à Wolf d'établir ces recherches(2). Meyer, dès 1866, évoque l'os spongieux comme ayant une structure « motivée » et connectée aux principes régissant les propriétés statiques et mécaniques de l'os. Les travaux de Culmann, un mathématicien matérialisant les lignes de forces de l'extrémité supérieure de fémur, permettent à Meyer de poser les bases de la réflexion de Wolff. Ce dernier explique 2 ans plus tard, les principes du rôle statique de l'os et de l'orientation spatiale des lignes trabéculaires. Ses travaux ont été poursuivis par Wilhelm Roux qui a précisé que le phénomène décrit, à savoir le remodelage osseux, est le résultat d'un « mécanisme d'autorégulation quantitatif ». Cela signifie que cette régulation se place au niveau cellulaire(3).



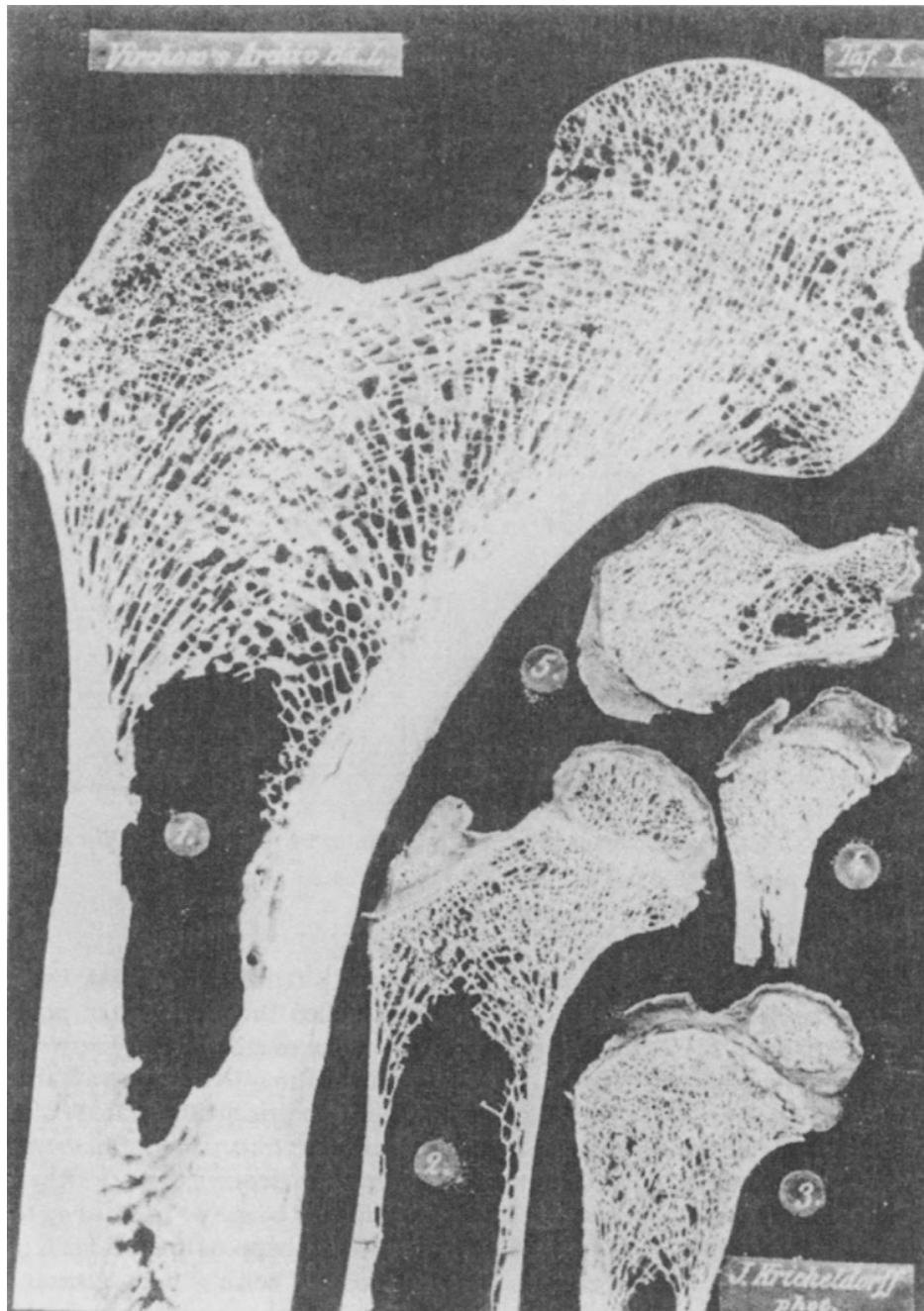


Figure 1. D'après les travaux de Wolff. Coupes d'extrémité supérieure de fémur montrant l'orientation des trabécules osseux.

## Propriétés biomécaniques, le mechanostat

L'étude de Shaw et al(4) constate qu'une augmentation de 35% d'épaisseur de l'os cortical était mesurée dans l'humérus distal du bras dominant en comparaison avec le bras non dominant chez des joueurs de cricket. Cet exemple d'asymétrie de mise en contrainte humérale est caricatural car présent chez des sujets ayant des activités très asymétriques, mais illustre l'action des forces sur l'os permettant de modifier l'os. Ces contraintes sont complexes et associent compression, flexion, cisaillement et torsion (Figure 2).

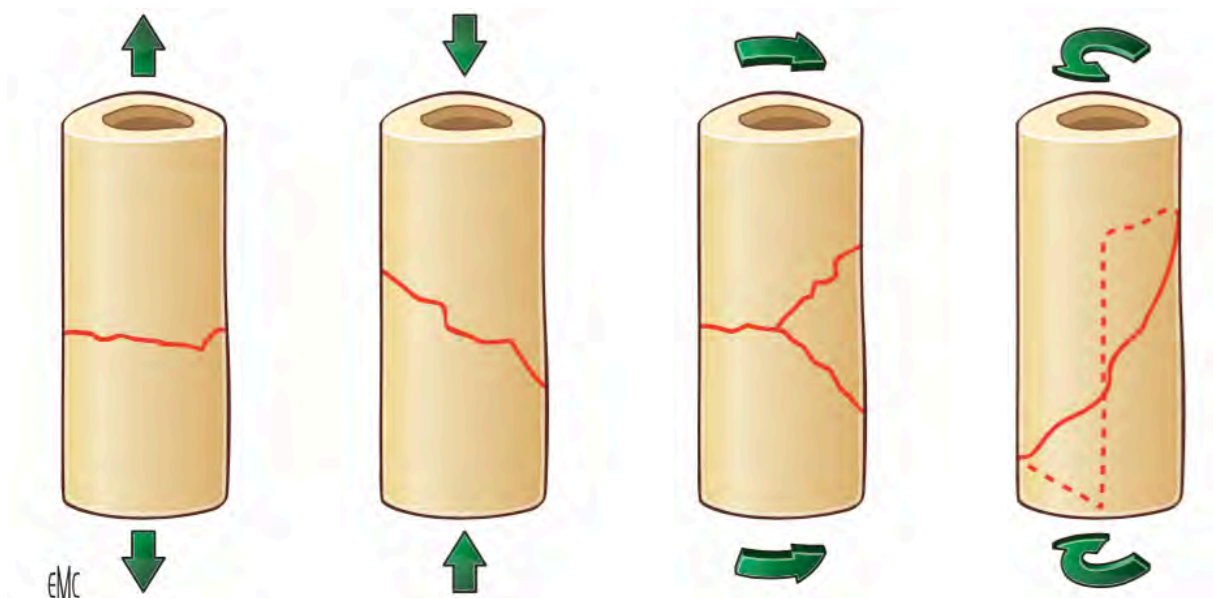


Figure 2. D'après Encyclopédie Médico-Chirurgicale – Reina N, Laffosse JM

Biomécanique de l'os, application au traitement des fractures – Consolidations des fractures

La loi de Wolff atteste en fait que la contrainte mécanique adressée à l'os crée une *pression fonctionnelle*. L'os a la capacité de réagir en augmentant ou diminuant sa masse et sa forme pour refléter la quantité de pression fonctionnelle. Forst introduit le principe de «mechanostat»(5). Il s'agit d'un système adaptatif de « *biofeedback* ». Il suppose l'existence

d'unités fonctionnelles mécaniques. Elle fait de l'os un organe vivant dont l'adaptation se fait à plusieurs échelles. D'une part, une sollicitation répétée ou spécifique rend la macrostructure différente. L'organisation des travées osseuses au niveau de l'extrémité supérieure du fémur en est un exemple très illustratif. Le bras de levier généré par le déport des contraintes axiales sur les membres inférieurs crée des contraintes prédominant en cisaillement sur le col fémoral. Ainsi, les travées s'organisent en faisceaux sur un modèle ogival. L'éventail de sustentation céphalique et les travées trochantériennes fonctionnent en traction, tout comme les réseaux arciformes. D'autre part, ce mécanisme agit sur la densité et la microstructure osseuse également. L'exercice physique et le surpoids accroissent la masse osseuse du fait de l'hypersollicitation du complexe ostéo-tendino-ligamentaire.

Sylvester et al(6) ont étudié l'influence de la pratique de l'escalade sur le squelette des doigts longs. Il existe une influence sur la morphologie et la résistance des os avec un épaississement des corticales. Cette adaptation est liée au type d'activité, à son intensité et la durée d'exposition aux contraintes. Il montre également l'adaptation de la forme a un impact sur le développement de l'arthrose chez les grimpeurs. Ce sont les conséquences de l'adaptation à une contrainte spécifique et son effet protecteur sur la survenue de ce type de pathologie.

À l'inverse, une diminution des contraintes appliquées à l'os et les expériences de microgravité illustrent la déminéralisation relative induite(7).

Skerry et al(8) montrent que les différents os du squelette doivent être soumis à des contraintes différentes et donc chaque unité fonctionnelle possède des seuils d'activation propre. Ces seuils sont modulables en fonction d'autres facteurs modifiables (e.g. activité physiques) ou non modifiables (sexe, âge, facteurs génétiques).

L'os trabéculaire présente une déformabilité et un module élastique bien en deçà de l'os cortical (Tableau 1). Ces propriétés vont le rendre plus exposé et plus sensible aux contraintes

répétées. C'est ainsi qu'il est un reflet du vécu de l'individu par son endostructure. Son étude nécessite cependant des outils adéquats parmi lesquels le microscanner qui permet une analyse quantifiée de ses paramètres.

	<u>Module élastique</u>	<u>Contrainte rupture</u>
Os Cortical		
Traction	11,4 – 19,1	107 – 146
Compression	15,1 – 19,7	156 – 212
Cisaillement		73 – 82
Os Spongieux		
Traction	0,2 – 5	3 – 20
Compression	0,1 – 3	1,5 – 50
Cisaillement	6,6 – 8	

Tableau 1. Module d'élasticité du tissu osseux en fonction des contraintes (MPa)

Cependant, la loi de Wolff est souvent utilisée largement pour justifier toutes les adaptations du squelette quand ces dernières sont d'une immense complexité. Elles sont médiées par plusieurs facteurs. Selon Pearson et Lieberman(9), la loi de Wolff ne fournit pas une description adéquate de la réponse de l'os cortical. L'âge ontogénétique, ou le remodelage de Havers, permettent de décrire la réponse osseuse totale avec plus de précision.

# Latéralité manuelle : identité de l'individu

## Concept neurocognitif et développement moteur

La latéralité est un principe neuromoteur qui attribue une préférence d'utilisation d'un organe d'un côté particulier. La préférence manuelle autrement appelé manualité applique cette préférence à l'activité motrice de la main. On parle ainsi de main dominante, de droitier, gaucher ou ambidextre si l'utilisation est indifférente.

Il s'agit d'un phénomène multifactoriel qui se précise lors de la croissance et le développement de l'enfant et est le reflet de la spécialisation des hémisphères cérébraux et du fonctionnement du corps calleux(10). Elle sera plus présente dans les activités fines alors que les activités motrices en général ne sont pas latéralisées.

Selon plusieurs articles, 90% de la population serait latéralisée à droite pour les activités motrices manuelles fines. Cette spécialisation peut être présente chez le nourrisson et s'affirmer par la suite lors des acquisitions cognitives et motrices. La succion du pouce dès la période prénatale préfigure chez l'homme des comportements latéralisés(11). Nelson et al(12) ont montré que 39% des enfants (6 à 14 mois) et 97% des enfants en bas âge (18 à 24 mois) démontre une préférence manuelle. Cette latéralité peut en outre évoluer au cours de l'enfance.

Les facteurs mis en évidence sont génétiques, familiaux (latéralité des parents) et culturels. Le caractère polygénique est à présent validé(13) mais de nombreux facteurs sont à l'étude (position du fœtus, exposition médicamenteuse).

## L'outil et le genre *Homo*

Cette latéralisation de la main peut être liée à la spécialisation du genre homo. L'ontogénèse et l'évolution de la main ont fait l'*Homo sapiens*(14-16). Sa fonction a donc évolué et l'étude de la morphologie fonctionnelle a permis de démontrer certaines activités ou comportement. L'évaluation de la force de serrage (*power grasping*) à partir de caractère de morphologie externe(17, 18) puis par des caractères endostructuraux (19). La spécialisation de la main vers l'outil est une conséquence des relations fonctionnelles des différents os du carpe et des os. Marzke considère que la main doit être analysée comme un ensemble fonctionnel(20, 21). La multiplicité des possibilités manipulatives doit être considérée ; elle influence les caractères anatomiques ou endostructuraux. Tocheri et al(22) montrent les avantages que permettent les éléments morphologiques dérivés pour l'utilisation de l'outil. En effet, la libération de la colonne du pouce et donc les relations entre le scaphoïde, le trapèze et le trapézoïde lors de l'évolution de la lignée *Homo* ont profondément modifié les surfaces articulaires. On doit ici établir des précisions lexicales. L'adaptation correspond à la modification de l'organisme qui a évolué pour une raison utilitaire. La fonction était présente mais elle s'est développée et la sélection a maintenu sa présence dans la lignée. L'anatomie de la colonne du pouce a évolué pour permettre une meilleure préhension et l'utilisation d'outil. Les modifications des surfaces articulaires(21) ou de la structure externe des doigts longs(20) s'est fait pour une meilleure performance et dont la persistance du caractère.

La notion d'aptation définit un phénotype particulier qui améliore l'aptitude de l'organisme. Le caractère doit être pris hors de son contexte de sélection naturelle ou de son origine phylogénétique. Aptations et adaptations peuvent se confondre dans un sens non-historique.

La modification de l'os trabéculaire est une adaptation de l'os pour supporter de manière la plus efficace les contraintes auxquelles il est soumis. Elle ne suppose pas un avantage, du moins immédiat. Gould et Vrba(23) définissent ces termes précisément et en démarquent l'exaptation qui suppose une évolution sans « volonté » adaptative à priori. Ce caractère est devenu adaptatif dans un autre but que celui pour lequel il a évolué. C'est la notion de préadaptation qui n'est pas applicable à notre modèle d'évolution à l'échelle intraindividuelle.

Les paramètres de l'os trabéculaires sont des marqueurs de cette adaptation pour la spécialisation manuelle(24). L'empreinte de l'activité sur la morphologie externe est cependant dépendante de l'intensité de l'activité. De nombreuses études montrent que la pratique de certains sports a une influence majeure. Shaw et al(4) montrent l'importance de cet impact sur la densité osseuse et sur l'épaisseur corticale chez des joueurs de cricket professionnels au niveau du membre supérieur mais de façon non évidente aux tibias

La persistance des caractères et de conservation d'un avantage dans l'espèce est un sujet particulier et largement étudié. Cependant, on connaît mal les mécanismes adaptatifs de long terme au niveau individuel. Erlandson et al(25) ont montré que, chez des gymnastes d'élite pré-pubères, la densité osseuse est supérieure à celle d'une population témoin sans activité sportive particulière. Cette différence subsiste même après un arrêt sportif et peut être mise en évidence 14 ans plus tard en analyse rayons X absorptiométrie (DEXA). Il met en évidence la façon dont la structure osseuse conserve les marques de pression répétitive et adaptative.

Le codage de la préférence manuelle, pour une activité peu ou pas latéralisée, dans l'endostructure osseuse est donc débattu. Frost(26) débat que le lien phylogénétique établi entre l'utilisation de l'outil et la latéralisation cérébrale repose en partie sur le fait que la

fonction première du membre supérieur chez les hominidés n'est plus la locomotion. C'est dans ce contexte que s'est développée l'asymétrie et donc la préférence pour l'utilisation de l'outil parallèlement à l'apparition de la bipédie. Les exigences fonctionnelles du membre supérieur sont intrinsèquement asymétriques. En effet, l'utilisation d'un outil se fait d'une main dans la majorité des cas et ceci a finalement conduit à l'évolution de la latéralité. Bipédie et latéralité sont donc liées. La prédominance des droitiers reste cependant en suspens mais cela doit être débattue en regard du développement du langage, ce qui n'est pas notre sujet ici.



## **Etude de l'impact de la latéralité sur le carpe humain**

Nous nous intéressons ici aux relations entre la morphométrie, l'endostructure et un type d'activité.

Notre étude initiée en Master 1 sur les différences morphométriques du capitatum chez trois espèces ayant trois locomotions différentes : le babouin, quadrupède ; l'homme, bipède ; le chimpanzé, *knuckle-walker*, a permis de maîtriser les techniques de segmentation nécessaires à une analyse pertinente des éléments de l'endostructure du carpe.

Il s'agissait de déterminer des variables architecturales en lien avec l'activité usuelle d'un individu sain et n'ayant de pratiques sportives et professionnelles particulièrement latéralisées. En effet, de nombreuses études, que nous détaillerons plus tard, s'intéressent aux paramètres trabéculaires pour des activités sportives souvent répétitives et mettant en jeu un geste asymétrique. Il n'existe pas de données, à notre connaissance, sur ces paramètres en fonction de la préférence manuelle uniquement.

Notre hypothèse était que le carpe radial et la base des 3 premiers métacarpiens (Figure 3) sont soumis à des contraintes particulières étant donné la mobilité de la colonne du pouce. Ces contraintes peuvent être mises en évidence pour des activités usuelles chez des patients latéralisés.

Grâce à l'équipe du MEDES, Institut en Médecine et Physiologie Spatiales à Toulouse, CHU Rangueil (Directeur Recherche Clinique, Dr A. Beck), nous avons pu réaliser des acquisitions en microtomographie à rayons X ( $\mu$ CT) des patients. Le scanner utilisé, dont les caractéristiques techniques sont précisées ci-dessous (Tableau 2), nous permet de réaliser une acquisition de résolution spatiale isotropique de 41  $\mu$ m.

<b>Spécifications</b>	<b>Xtreme CT</b>
Type	High-resolution peripheral quantitative CT No external shielding required
	Sealed Air-cooled
X-ray source	Maintenance-free 80 µm spot size 60 kVp / 40 keV (900 µA)
	3072 x 255 elements
Detector	Fiber-optic taper 41 µm pitch
Resolution	< 105 µm (10% MTF) 41 - 246 µm nominal isotropic (pixel size)
Image matrix	512 x 512 to 3072 x 3072 pix
Max. scan size	126 x 150 mm (ØxL)
Scan time	2.8 min. with standard protocol (9 mm/110 slices)
Effective Dose	< 5 µSv per measurement (ICRP91)
Electrical	100 - 230 V / 50 - 60 Hz / 10A 370W

Tableau 2. Caractéristiques technique microscanner Xtreme CT Skyscan

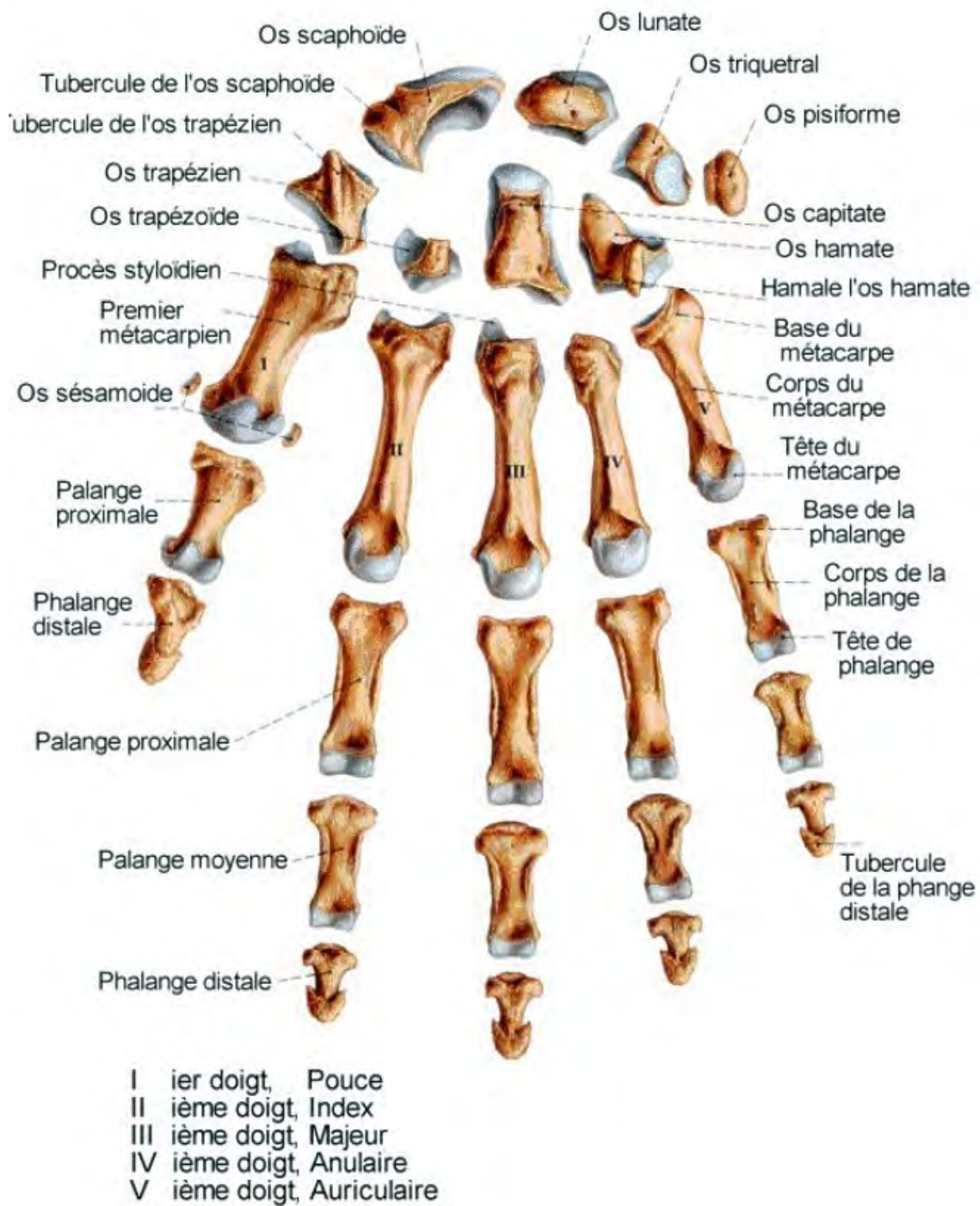


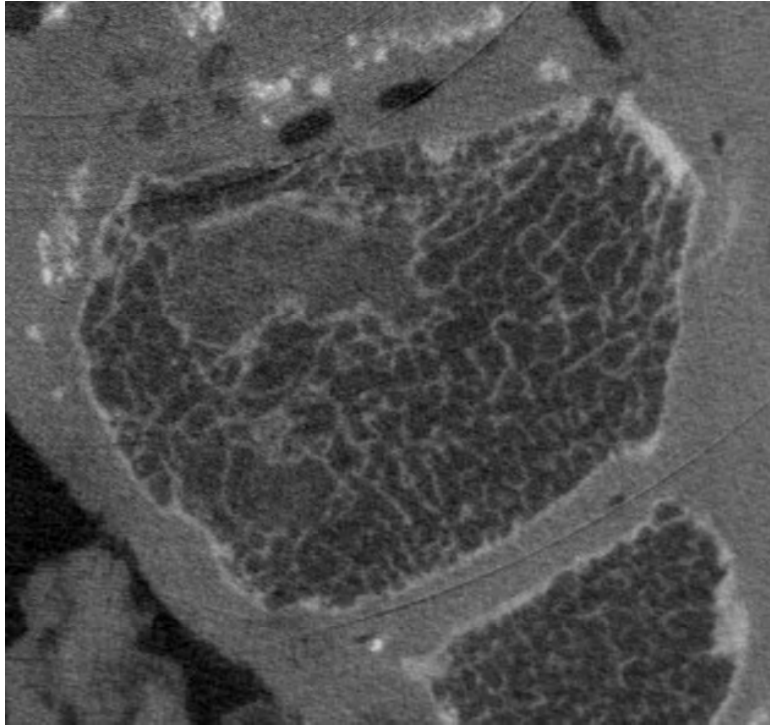
Figure 3. D'après Netter. Vue éclatée du squelette de la main de l'homme moderne.

## Sélection des patients / Les limites de la segmentation *in vivo*

Nous avons rencontré des difficultés liées au vieillissement et la raréfaction des trabécules osseux. En effet, notre projet initial consistait également à évaluer l'impact de l'âge associé à la latéralisation des activités. Des biais existaient, notamment de mémorisation et d'analyse de l'intensité de cette latéralisation au cours d'une vie.

Dans le cadre d'une étude exploratoire pilote, nous avons prélevé 20 carpes complets chez 10 sujets cadavériques (âge 67 – 88 ans). Il s'agissait de corps frais, maintenus à +4°C. Le protocole consistait à récupérer les données cliniques puis à les analyser en fonction des paramètres endostructuraux. Les échantillons étaient conservés au froid et maintenus en solution salines après prélèvement.

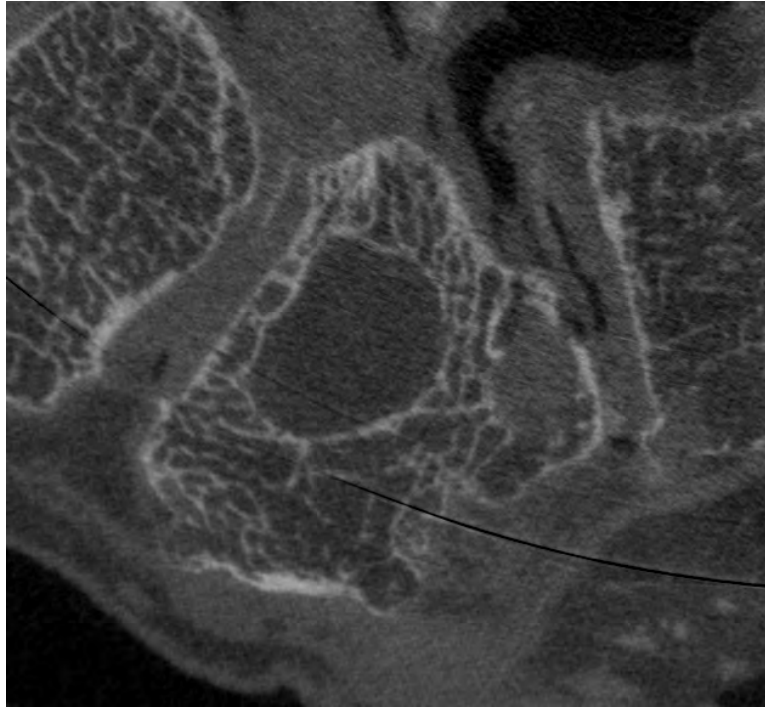
L'analyse et la segmentation des images ont montré des limites sérieuses concernant les lésions du tissu spongieux. En effet, l'âge et l'arthrose de ces patients avaient généré des irrégularités des corticales, des fusions osseuses par ankylose, des lacunes et une raréfaction évidente du tissu osseux. Ces éléments étaient en défaveur de l'utilisation de ce matériel pour analyse. Cette étude pilote a donc été abandonnée.



(a)



(b)



(c)

Figure 4. Exemples de lacune osseuse de capitatum (a et b), trapezium (c) chez un sujet cadavérique

Nous avons donc concentré notre échantillonnage sur des patients d'âge jeune mais avec un squelette mature (25 – 35 ans) pour la réalisation de l'étude. Il existe toujours des limites à l'acquisition *in vivo* pour une étude de l'endostructure notamment en raison du risque de mouvements lors de l'acquisition (Figure 5). Il s'agit d'une population avec un contingent osseux mature et mis en charge dans des conditions physiologiques optimales. Un autre élément à considérer est la difficulté de segmentation liées au contenu graisseux et liquidien ou cellulaire de l'os trabéculaire. Les fossiles analysés « secs » permettent plus aisément de visualiser les limites os / air. Le travail de segmentation détermine donc de façon critique l'analyse des paramètres endostructuraux(27). Cette étape est réalisée par un travail sur les histogrammes, image par image.

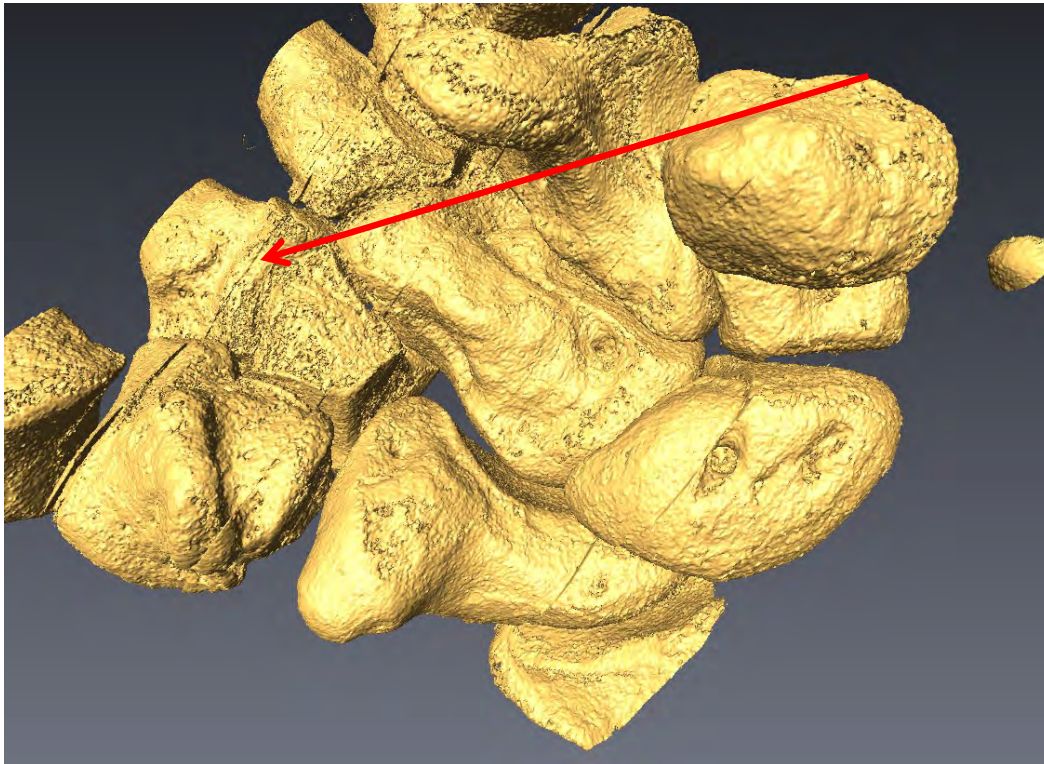


Figure 5. Les limites de l'étude *in vivo*. Les mouvements des patients peuvent générer des décalages lors de l'acquisition.

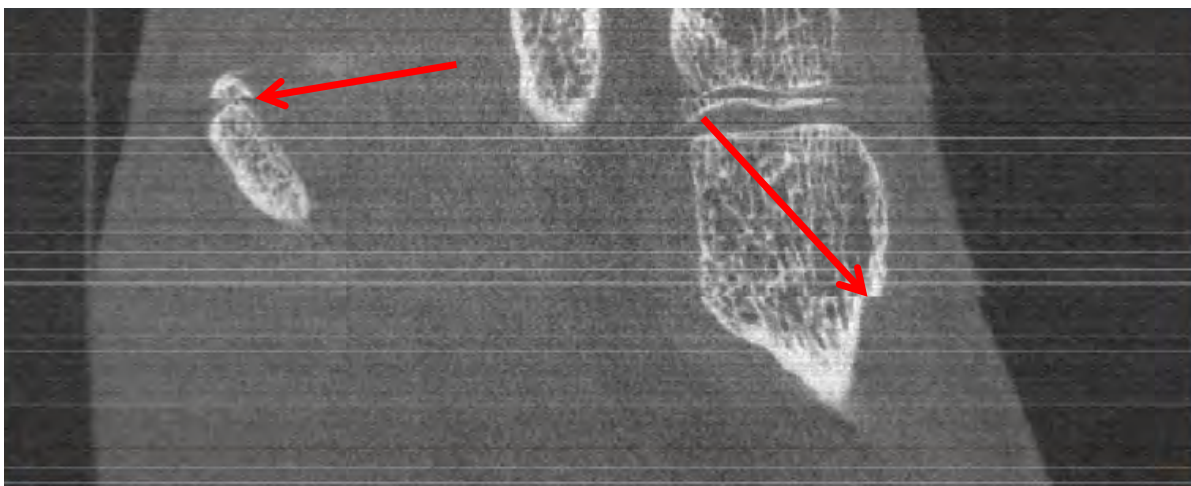


Figure 6. L'effet micromouvement et le décalage des coupes illustrent l'intérêt du travail sur VOI.

Les patients ont été inclus et évalués sur le plan clinique (Tableau 3). Cette évaluation comprenait outre les données anthropométriques du patient, ses principaux antécédents pouvant affecter les mesures, sa préférence manuelle, le type d'activité professionnelle et son activité physique selon le *UCLA activity score* (Tableau 4).

<u>Protocole TRABOS</u>					<u>Date</u>														
					<u>Fiche</u>														
Nom					TRAB														
Prénom					-----														
DDN																			
Sexe																			
<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F																			
Ménopause (si F)					<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non														
Atcd trauma Membre supérieur					<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non      Si oui, précisez:														
Main dominante					<input type="checkbox"/> Gauche <input type="checkbox"/> Droite														
Travail					<input type="checkbox"/> Manuel <input type="checkbox"/> Mixte <input type="checkbox"/> Intellectuel														
Activité sportive - UCLA					<table border="0"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td> <td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10										
<u>Examen clinique</u>																			
Poignet Gauche					Poignet Droit														
Flexion P					Flexion P														
Flexion D					Flexion D														
Kapandji 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					Kapandji 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10														
Force de serrage (N)																			
Manuelle					Main Gauche														
					Main Droite														
Polic-digitale					Main Gauche														
					Main Droite														
Remarques																			

Tableau 3. Formulaire d'évaluation d'inclusion



Tableau 4. *UCLA Activity score*

1: Wholly Inactive, dependent on others, and cannot leave residence
2: Mostly Inactive or restricted to minimum activities of daily living
3: Sometimes participates in mild activities, such as walking, limited housework and limited shopping
4: Regularly Participates in mild activities
5: Sometimes participates in moderate activities such as swimming or could do unlimited housework or shopping
6: Regularly participates in moderate activities
7: Regularly participates in active events such as bicycling
8: Regularly participates in active events, such as golf or bowling
9: Sometimes participates in impact sports such as jogging, tennis, skiing, acrobatics, ballet, heavy labor or backpacking
10: Regularly participates in impact sports

Ces paramètres permettent la recherche de facteurs favorisant l'expression de la latéralité. En effet, la préférence manuelle s'exprime fortement chez des sportifs professionnels (4) car ils utilisent de façon prédominante, et logique, leur « main dominante ». Nous avons souhaité savoir si l'activité manuelle particulière ou un activité sportive importante sensibilisait une éventuelle asymétrie.

Un examen de la force de serrage (crush grip) et pollici-digitale (pinch grip) a été réalisé à l'aide d'un dynamomètre type JAMAR (Figure 7). Un examen  $\mu$ CT était ensuite réalisé après conditionnement du patient dans des attelles à dépression.



Figure 7. Dynamomètre Jamar pour mesure de la force pollici-digitale (*pinch grip*) à gauche et force de serrage (*crush grip*) à droite

## Manuscrit

Les résultats de cette étude sont détaillés dans l'article ci-dessous.

*Laterality and grip strength should not influence trabecular hand bone micro-architecture in modern humans*

La latéralité et la force de préhension manuelle ne semblent pas modifier l'endostructure des os de la main chez l'homme moderne

Soumis au Journal of Orthopaedics Research JOR – Aout 2016

### **Résumé en Français**

L'évaluation de la relation entre la latéralité et morphologie osseuse soutient l'hypothèse que tout chargement mécanique dans la vie quotidienne a une influence sur l'endostructure des os. Les sports asymétriques ou les activités manuelles créent, par le biais des charges et des contraintes répétées, un effet à long terme sur la masse et la densité osseuse. Cependant les contraintes de faible intensité sont-elles inscrites dans l'architecture de l'os spongieux ? Le but de cette étude était de déterminer des caractères spécifiques de l'os trabéculaire reflétant la préférence manuelle chez l'homme moderne. Nous avons évalué les données morphométriques en microtomographie à rayons X des os du poignet chez 18 patients en bonne santé entre 20 et 40 ans. La force de préhension et la pince pollici-digitale ont également été enregistrées. L'analyse multivariée a indiqué que la densité osseuse, le nombre de trabécules Tb.N, la fraction de volume osseux BS.BV, le poids, la taille et la force de préhension étaient liés avec les composantes principales 1 et 2, et expliquent 62% de la variance. Certaines variables volumétrique et endostructurales (BV / TV, BS / BV ou Tb.Th,

Tb.N) expliquent mieux la variation observée que les paramètres cliniques. Une analyse de régression a montré des corrélations ( $p < 0,0001$ ) entre ces paramètres et le côté dominant pour la force de préhension au niveau du lunatum ( $r^2 = 0,640$ ), du trapèze ( $r^2 = 0,836$ ,  $p < 0,0001$ ) et du troisième métacarpien ( $r^2 = 0,763$ ). Cependant, malgré la latéralisation significative de la force de préhension chez tous les patients, la variabilité entre les côtés dominants et non dominants est très limitée par rapport aux différences interindividuelles.

Les activités modernes « non-latéralisées » semblent donc peu susceptibles de générer des variations majeures de l'endostructure osseuse dans le squelette de la main. Il semble toutefois que la force de préhension puisse être considéré pour l'analyse endostructurale de cette variabilité chez l'homme.

### **Abstract**

Assessing the relationship between handedness and bone morphology is supporting the hypothesis that all mechanical loading in daily life have an influence on the inner structure of bones. Lateralized sports or works through repeated loadings and constraints set long-lasting effects on bone mass and bone density. But how low intensity tasks affect cancellous bone? The aim of the study was to determine specific patterns in trabecular bone highlighting preferential or dominant side in modern humans. Measures of micro-CT morphometric characteristics of wrist bones in 18 healthy patients between 20 and 40 years old were determined. Crush and pinch grip were also recorded. Factorial analysis indicated that bone density, trabeculae number Tb.N, bone surface on volume ratio BS.BV, body weight, stature and crush grip were positively correlated with principal components 1 and 2 explaining 62% of the variance. Some volumetric and trabecular endostructural parameters (BV/TV, BS/BV or Tb.Th, Tb.N) explain better the observed variation than clinical parameters. Factors analysis regressions showed correlations ( $p < 0,0001$ ) between these parameters and the

dominant side for crush strength for the lunate ( $r^2=0,640$ ), the trapezium ( $r^2=0,836$ ,  $p<0,0001$ ) and the third metacarpal ( $r^2=0,763$ ). However, despite significant lateralisation in grip strength for all the patients, the variability between dominant and non-dominant sides is very limited when compared to inter-individual differences.

Modern and non-lateralized activities are unlikely to generate trabecular patterns of handedness. It appears however that crush strength can be considered for endostructural analysis in human.

## **Keywords**

Laterality; Trabecular bone; Grip Strength; Wrist; Human

Introduction

## **Background**

Bone is a particular tissue with its healing properties and functional response to mechanical strain through remodelling. Frost's mechanostat theory first established the role of mechanical loads on bones adapting their whole-strength and micro-architecture on these stimuli(5). In particular, the bone inner architecture represents an adaptive response to the repeated loads of everyday activity without microdamage or fracture. In an evolutionary context, it is interesting to investigate the possible morphological outcomes of changes in behavioral characteristics (e.g., tool use) in our human lineage. Even though intrinsic factors such as bone mineral content values and material properties, physiological hormone changes, age and sex also likely impact hand skeletal morphology, previous studies explored purported biomechanical signatures in the overall shape and the inner trabecular architecture of hand bones(21, 28). The potential effects of asymmetrical behaviors on the skeletal structure have long been debated. In particular, laterality (or "handedness"), known as the tendency to preferentially

use one hand in a variety of actions, has been argued to cause bone structural asymmetry(4). An important task is to determine whether the inner structure of bone reflects this behavior as suggested by endostructural patterns(29). Indeed, to investigate the origin of handedness in past populations, only a few researchers have relied on the inner bone morphology that can be traced in skeletal remains(29-31). Is handedness apomorphic to modern human remains as an uncertain question. Moreover, most of modern activities are lateralized but loads are lower with technology diminishing strength requirements for those activities.

The lateralization of grip strength (GS) represents an important factors characterizing handedness, often considered as a reflection of human adaptation to tool-related behaviours. GS has been described at a population level(32). Even though several factors may influence GS, a curvilinear relationship with age has been described with a peak between 25 and 50 years of age(33). In adults, GS is significantly higher in men than in women by approximately 10 % and this difference increases with age(34). However, this trend was reported only in right-handed individuals, whereas no GS asymmetry was shown in left-handed dominant ones.

Perhaps because of the unavailability of appropriate samples and analytical tools for finer-scaled investigations, few studies have gone further than simply determining the factors affecting differences in lateralization of GS and examining the effects of these variations on bone architecture. It may also be useful to examine how trabecular bone reacts to infralimbar constraints of daily life. However, reference data for standard behaviours are missing. We designed the present study combining the use of microfocus x-ray computed tomography (micro-CT) in a sample of living individuals to identify which endostructural features of the human wrist may correlate to clinical evaluation measurement of GS and handedness.

### *Objectives*

This preliminary study aimed to assess bone morphologic factors influenced by lateralized activities of daily life in healthy young human.

## **Methods**

### *Ethical statement*

Eighteen patients (6 females and 12 males) between 22 and 32 years (average: 27,6 years) were recruited to participate to our study (Table 4). The Institutional Review Board at Toulouse University Hospital approved the protocol. All participants received a verbal and written description of the protocol prior to participation. Following this, each participant provided written informed consent.

### *Study design*

Criteria for inclusion were age between 20 and 40, no medical history of bone disease which could interfere with bone metabolism, or wrist fracture. One male patient with an antecedent of wrist fracture was excluded.

### *Body and clinical measurements*

Each participant completed a questionnaire to record their medical history, biometric data (height, weight and age), handedness, activities in sport (graded by UCLA score defined in Table 4). Grip strength (GS) was recorded with a Jamar grip dynamometer (Jamar Plus+; Sammons Preston, Rolyon, Bolingbrook, IL) for crush grip (fingers flexed on palm) and pinch grip (thumb and index finger). Each measurement was repeated three times and we considered the average of those for both. Patients had a standard posture and three out of 19 were left-

handed (Table 5). None had a lateralized occupation at work or sport but they all had a self-reported handedness. Only patient 5 was considered as manual worker.

#### *Micro-CT measurements and processing*

Both the left and right wrists were analysed in nineteen patients. Patients were sit during CT scan and their forearms were placed in a rigid splint during the procedure. Each participant had four carpal bones (lunate, scaphoid, capitate and trapezium) and three metacarpals (1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup>) scanned on each side measured using a XtremeCT microCT (Scanco Medical, Switzerland) to produce isometric voxel size of 61 microns. Three-dimensional data analyses were performed using Amira 4.1 software (VSG, France). Attenuation histograms were used to determine bone/soft tissue segmentation threshold to create 3D stacks of data in a DICOM format (Figure 8).

#### *Endostructural parameters*

Morphometric analyses were conducted with the CTAn software (SkyScan, [www.bruker-microct.com](http://www.bruker-microct.com)). The following endostructural parameters were assessed using the volume of interest (VOI) method (Bone volume ratio or bone density BV/TV, Specific Bone Volume a measure for the bone surface per given bone volume BS/BV, Trabecular pattern factor Tb.Pf., Trabecular thickness Tb.Th, Trabecular number Tb.N, Trabecular separation Tb.Sp, Degree of anisotropy DA, Total porosity Po(tot)). For each bone, except for the capitate, the VOI was placed centrally in the bone volume, using three orthoslices planes scaled at 50% of the largest diameter. For the capitate, the 50% scaled VOI was measured and centered in the head. For metacarpals 1, 2 and 3, the VOIs were scaled at 50% of the largest diameter of the proximal epiphysis.



### *Statistical analyses*

Data were analysed using the R software ([www.R-project.org](http://www.R-project.org)). The various values studied were normally distributed in the global sample and the subgroups examined.

We performed principal component analyses (PCA) in order to investigate the relationships and the hierarchy among our set of variables. A factor map allowed us to identify the clinical measurements and the endostructural features which played the most significant roles in variation among our sample of living individuals. The PCA was performed to highlight the discriminating parameters for each bone taken separately or considered together. Both intrinsic patient-related variables (sex, body weight, stature, BMI) and extrinsic variables (UCLA activity level) to the explanation of the patient's endostructure patterns were assessed. Multiple regression was performed considering laterality as independent variable and bone microstructure patterns as dependant. The strongest statistical models were applied to grip strength and handedness. *p* value for significance was set at  $< 0.05$ .

## **Results**

### *Parameters explaining the observed variation among our sample*

When we considered all the bones together, the factorial analysis indicated that BV/TV, Bone Surface Density (BS/BV) and Tb.N were positively correlated with PC1 (representing 39.7 % of variance), whereas, body weight, stature and GP had the highest correlation with PC2 (representing 22.3 % of variance). Therefore, at least some endostructural parameters appear to explain better the observed variation among our sample than clinical parameters. (Figure 9)

The main results obtained for the PCAs conducted for the endostructural parameters measured in each bone considered separately or for all bones considered together, are summarized in

Table 6. The highest percentages of variances explained by the two first components were obtained for the capitate (97.4 %) and the first metacarpal (96.6 %). For both the capitate and the first metacarpal, the first PC was explained mainly by the bone volume ratio (BV/TV) and the total porosity (Po tot) (Table 6). Overall correlations of significant patterns (i.e. estimation on PC1 or PC2 >0.750) are presented on Figure 10.

### *Grip Strength*

Although no lateralized occupation was recorded, a significant difference of  $36\text{N} \pm 9,6\text{N}$  ( $p=0,002$ ) appeared when comparing dominant to non-dominant crush grip (fingers on palm). We also observed a significant difference of  $6\text{N} \pm 2,1\text{N}$  ( $p=0,012$ ) for pinch grip. The differences observed for crush grip were in favour of the dominant side except in one patient (Table 7). Average difference was 7% (-15% to 15%) between both sides. Pinch grip had a different distribution with no statistical relation to sex, laterality or occupation. Four patients had a pinch grip in favour of the non-dominant side. Average difference was 6% (-9% to 23%). The UCLA score was not correlated to the lateralization of pinch or crush strength respectively  $r^2=0,305$ ,  $p=0,769$  and  $r^2=0,366$ ,  $p=0,646$ .

When we investigated the endostructural parameters for each bone considered separately, Multiple analysis regressions indicated highly significant correlations (with  $p<0,0001$ ) between these parameters and the dominant side for GS only for the lunate ( $r^2=0,640$ ), the trapezium ( $r^2=0,836$ ,  $p<0,0001$ ) and the third metacarpal ( $r^2=0,763$ ).

### *Handedness*

We also investigated whether handedness could explain at least part of the observed variability in endostructural variability among our sample. Therefore, for each bone considered separately, we observed the distribution of dominant and non-dominant sides in

PC1 versus PC2 plots (supplementary data). As a general trend, we observe that the differences between dominant and non-dominant sides within each individual is generally very limited when compared to inter-individual differences. In other words, the dominant and non-dominant sides representing the same individual generally indicate relatively similar endostructural values, as compared to the overall amount of variability sampled in the study. For example, when we consider the endostructural values obtained for the lunate and the first metacarpal, individual 15 appears relatively distinct from all the other individuals for both its dominant and non-dominant sides. At the same time, lunate endostructural values obtained for dominant and non-dominant sides within several individuals are almost superimposed (e.g., numbers 9 and 11). Importantly, no inter-individual difference due to sex, activity or GS appear to explain the variability observed in our data. When we examine the endostructural parameters with all the bones considered together, we observe the same trends.

### **Discussion and conclusions**

Does handedness or GS explain our observed variability in hand endostructural parameters? Carpal remodeling is a central topic in bone studies because it may represent a hallmark of adaptation to tool manipulation(35). We observed that some endostructural hand parameters measured through micro-CT explain better variability. Those parameters such as bone density (BV/TV) or trabeculae patterns such as thickness Tb.Th, numbers Tb.N or Pattern Factor Tb.Pf are clearly brought to light among others. Specific bone surface (BS/BV) indicates the relationship between the surface occupied by the solid component, and its volume. It is a useful parameter for characterizing the thickness and complexity of structures. Tb.Pf is an indicator of the connection level of trabecular bone, meaning that the higher this value is, the lower the connectivity.

However, these endostructural parameters do not appear to be correlated with any

anthropometric measurements (body weight or stature), sexual or clinical feature. Therefore, our data suggest that usual tasks (e.g., writing, eating) with a preferred hand do not stimulate enough bone remodeling in the wrist. However, modern behaviors sampled in this study might not create sufficient strains on the hand skeleton and a larger sample is obviously necessary to confirm our results. Lazenby et al.(36) suggest that volumetric variables such as BV/TV and Tb.N are more sensitive to mechanical regulation and handedness. This could be explained by functional loading. They found that the influence of age is felt more on the left rather than the right metacarpal given the human propensity for a right-hand bias (handedness). This remains not obvious in our results. Our data nevertheless suggest that usual tasks (e.g., writing, eating) with a preferred hand may be considered for important inter-individual differences in endostructural parameters such as trabecular thickness and bone volume density but, at the same time, do not produce strong morphological differences between the two sides. Technical issues such as placing VOI might interfere also. Our study focused on adult extant humans and the use of scaled VOIs avoided size effects but required caution regarding interpretation of trabecular patterns connectivity (Tb.Pf), more than mass variables (BV/TV, Tb.Th, Tb.N). Ryan and Ketcham point out that geometric centre may be efficient to place the VOIs for large epiphysis(37). Kivell et al(27) expressed concerns about wrist bones. Indeed, trabeculae distribution in such small bones is heterogeneous and choice of VOIs position is essential. As a consequence, assessments of handedness in fossil samples should be cautious, even in the case of observed side differences at the micro-architectural level. Hand preference attribution may be understood more accurately in the future with the use of micro-CT but several other parameters clearly impact trabecular bone patterns.

Over the last 20 years, research has focused on how some biomechanical behaviours may affect bone structure measured in living individuals. Many data are then available on high loading. Erlandson et al(25) used dual energy X-rays absorptiometry analysis (DXA) to show

that premenarchal elite gymnasts had a higher bone mass in the femoral neck, when compared to nongymnasts. Such a difference was proven to remain unchanged 14 years later when the loading stimulus had decreased. These results highlighted how bone structure can keep its record of repetitive and adaptive behaviours long after their occurrence. Sone et al(38) also observed asymmetry in the tibia of individuals with a non-lateralized occupation but with a dominant leg for mobility and manipulation. Furthermore, Sylvester(6) using radiographs showed how hand bones can be shaped and develop pathologies (e.g., osteoarthritis) due to activities such as rock climbing. Therefore, there is little doubt that bone structure is at least in part the consequence of mechanical behaviour. However, important questions remain open and bone density is insufficient to explore the complex relationship between bone structure and mechanical behaviour. Differences in cortical bone need to be confirmed in cancellous bone. In this context, the impact of handedness on bone clearly represents one of the most challenging questions to address. Only a few studies have investigated this relationship though measurements of bone structure in living patients using micro-CT data that should be more sensitive. Unfortunately, the current literature is focused on athletes and « extreme handedness » (e.g., Ozener et al(39)) and it is essential also to investigate non-athletic individuals.

Shaw examined the humeral, ulnar and tibial shaft biomechanical properties and illustrated how a lateralized sport activity led to specific patterns in cricketers or hockey players(4). However, no significant asymmetry was observed in their control groups with a non-lateralized activity. This finding based on pQCT of 0.5 mm slices ( $\mu$ -CT) suggested that bone modelling was not sufficient to produce a significant asymmetry not only in non-professional athletes with their basic manipulative hand activities (e.g., finger typing, writing or eating) but also in runners and swimmers with no “habitual, highly intense or repetitive, unilateral upper limb activities in the loading histories of these groups”. Shaw then concluded that laterality

can produce a significant asymmetry only in the case of a marked biomechanical contrast between right and left sides. However these data analysed, polar second moment of area which is an estimate of the torsional and average bending rigidity of the diaphysis and cortical area, an indicator of a bone's mechanical performance under biomechanical loading(40) concerned only diaphysis and weren't emphasizing trabecular bone patterns. Moreover, no indication about patients' morphology, height, weight or BMI was analysed as influencing factors. In our study, we assessed correlations between anthropometric variables and endostructure and the results enhance in a way Shaw's statement that only unilateral and repetitive stress can mark bone structure in upper limb.

Other studies have reported the effect of age and sex on bone characteristics(41-44) but none have investigated laterality. Moreover, authors use pQCT to assess bone density and bone strength or cross sectional bone but studies on bone inner structure is much less common. To conclude and to the best of our knowledge, the present study newly investigates the impact of low-intensity activities and standard lateralization on the human carpal bone inner structure.

Table 5. Sample investigated in this study with individual parameters.

	Weight	Height	BMI	Sex	Laterality	UCLA
1	67	172	22,6	M	Right	8
2	48	162	18,3	F	Right	8
3	62	167	22,2	F	Left	6
4	68	176	22,0	M	Right	10
5	75	169	26,3	M	Left	9
6	60	157	24,3	F	Right	4
7	63	183	18,8	M	Right	9
8	60	174	19,8	M	Right	3
9	60	169	21,0	F	Right	8
10	66	180	20,4	M	Right	7
11	75	179	23,4	M	Right	6
12	74	182	22,3	M	Right	8
13	74	183	22,1	M	Right	9
14	67	168	23,7	F	Right	5
15	81	180	25,0	M	Right	5
16	67	182	20,2	M	Gauche	10
17	60	169	21,0	F	Right	6
Mean	66,3	173,6	22,0			
Min	48,0	157,0	18,3			3
Max	81,0	183,0	26,3			10
SD	8,0	7,8	2,2			

Table 6. Distribution of endostructural and anthropometric variables for each bone on principal component (PC 1 and 2) after statistical rotation and extraction

BONE	ALL		SCAPHOID		LUNATE		TRAPEZIUM		CAPITATE		M1		M2		M3	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
% VAR	58,7	20,0	47,9	27,2	41,1	32,3	60,0	20,2	58,5	39,0	74,2	22,3	67,7	19,0	56,2	22,3
BMI																
Height														,785		
Weight			-,410											,905		,383
BS/BV	-,933						,853	,365							,949	
BV/TV	,917	-,322			-,939		-,993		-,965		-,986		,976		-,880	,384
Tb_N	,818	-,328					-,945						,977			
Tb_Pf	-,890		,943		,850	-,338	,985								,845	-,416
Tb_Sp					,380	-,837							-,905			
Tb_Th	,870										-,953				-,826	
DA														,839		
Po_tot	-,916	,330	,980		,942		,994		,966		,986		-,976		,903	-,404



Table 7. Patients strength for crush and pinch grips (N)

Patients #	Crush Grip Dominant	Crush Grip NonDominant	Delta Crush	Pinch Grip Dominant	Pinch Grip NonDominant	Delta Pinch
1	618,0	529,7	14%	106,3	101,4	5%
2	255,1	215,8	15%	93,2	78,5	16%
3	480,7	470,9	2%	83,4	89,3	-7%
4	640,9	608,2	5%	107,9	99,7	8%
5	506,9	582,1	-15%	104,6	80,1	23%
6	320,5	294,3	8%	81,8	85,0	-4%
7	608,2	542,8	11%	139,0	147,2	-6%
8	539,6	519,9	4%	99,7	99,7	0%
9	323,7	307,4	5%	83,4	75,2	10%
10	503,6	500,3	1%	75,2	81,8	-9%
11	670,4	572,5	15%	106,3	101,4	5%
12	595,1	529,7	11%	106,3	96,5	9%
13	565,7	497,0	12%	103,0	93,2	10%
14	255,1	235,4	8%	89,9	75,2	16%
15	588,6	526,5	11%	106,3	103,0	3%
16	621,3	588,6	5%	107,9	96,5	11%
17	467,6	425,1	9%	91,6	80,1	13%



Figure 8 3D Segmentation of wrist bones prior to VOI analysis



Figure 9. VOI in Capitate (Non dominant side on left, Dominant side in right).

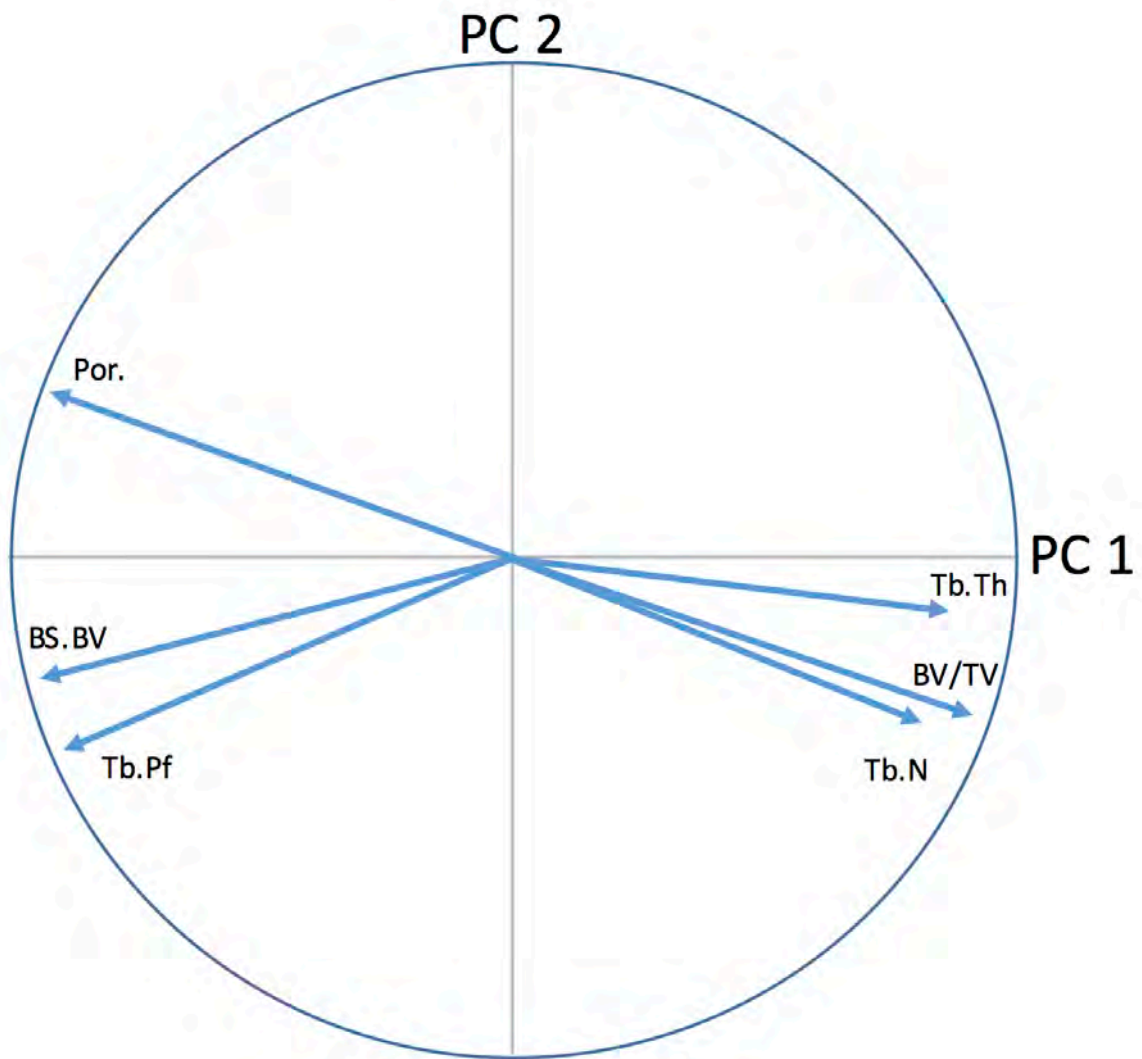


Figure 10. Variables correlations on PCA on PC1 (x axis) and PC2 (y axis)

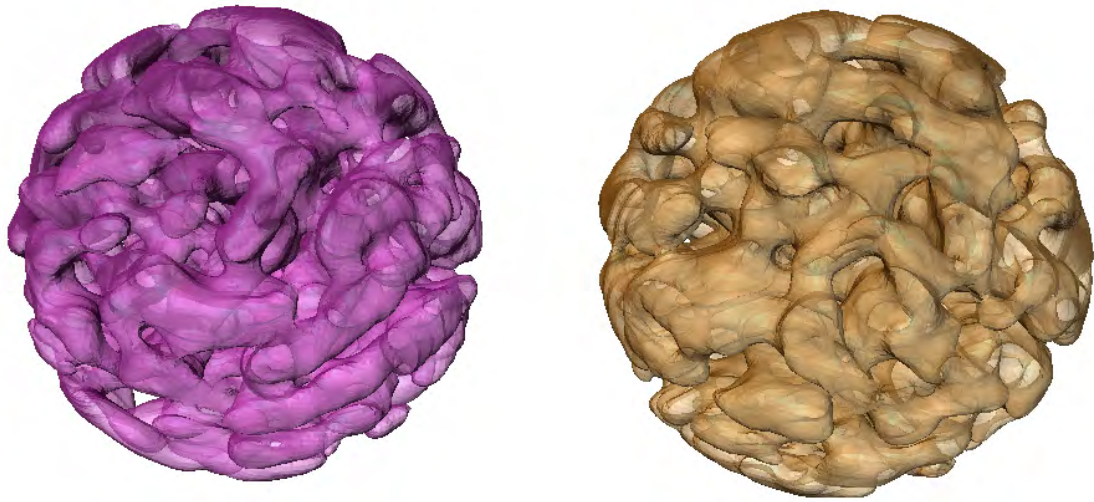


Figure 11. VOI on scaphoid on a left handed patient

## L'arthrose et les contraintes asymétriques

L'arthrose est une pathologie très répandue. La pyramide des âges et l'augmentation de l'espérance de vie en bonne santé chez les personnes âgées influence le développement de l'arthrose.

Environ 50% des adultes âgés de 65-75 ans et près de 70% de ces 75 ans souffrent de cette pathologie(45). Aux États-Unis, 15 milliards de dollars sont dépensés pour le traitement de l'arthrose par an. La part de la population traitée était de 15% en 1995 et ce chiffre pourrait atteindre 18% en 2020(46).

Bien que les facteurs influençant l'arthrose demeurent mal connus ; l'âge, le sexe, le poids et les facteurs génétiques sont établies comme influençant sa prévalence. L'érosion du cartilage articulaire entraîne des modifications radiologiques et histologiques. Parmi ces phénomènes, la densification de l'os chondral est bien décrite mais ses mécanismes restent mal connus.

Le traitement de cette pathologie dégénérative peut être l'implantation d'une prothèse qui nécessite un ancrage de l'implant dans l'os ; soit par l'intermédiaire d'un revêtement de surface qui favorisera l'*ingrowth*, i.e. l'inclusion de l'implant dans les trabécules osseux et donc son intégration, soit par la fixation de l'implant par du ciment chirurgical, qui assurera la stabilisation par la pénétration de ce dernier dans l'endostructure trabéculaire.

La compréhension approfondie et l'évaluation complète de la microarchitecture osseuse trabéculaire est donc nécessaire pour mieux appréhender les mécanismes de descellement mécanique qui peuvent survenir après plusieurs décennies. La qualité de l'os trabéculaire et les changements de la microarchitecture causée par l'arthrose, influencent donc la qualité du geste chirurgical. C'est donc un défi majeur que de quantifier l'impact de l'arthrose, et des facteurs connus comme le poids sur les différents caractères endostructuraux.

L'effet du poids sur l'os est dépendant également de paramètres mécaniques. En effet, cela est critique au niveau du genou ou le compartiment fémoro-tibial sera sollicité lors des activités physiques asymétriquement. Un patient en varus (prédominance masculine) subira des contraintes varisantes intrinsèques majeures. Cette hypersollicitation pourra aboutir à une arthrose asymétrique, appelée unicompartimentale. À l'inverse, un patient avec une morphologie en valgus sollicitera le compartiment fémoro-tibial externe pour aboutir à une arthrose prédominante externe. Cet effet est cependant plus limité en raison de facteurs varisants extrinsèques. En effet, le poids et l'oscillation à la marche lors de l'appui unipodal génère une force de compression interne, plus médiale qui vient équilibrer en partie cette déformation axiale.

Nous avons souhaité évaluer l'impact du poids et de la masse corporelle chez les patients candidats à une arthroplastie totale de genou. L'hypothèse est que les contraintes asymétriques sur le plateau tibial créent une réponse asymétrique de l'endostructure sous chondrale.

## Manuscrit

Les résultats de cette étude sont présentés dans l'article ci-dessous

BMI-related microstructural changes in the tibial subchondral trabecular bone of patients with knee osteoarthritis

Journal Orthopaedic Research JOR – Manuscrit JOR 15-0032

Soumis Janvier 2015

Accepté Septembre 2016

### **Résumé en Français**

Le surpoids est un facteur de risqué établi pour la gonarthrose. L'os trabéculaire sous chondral présente une densification qui est à une dégénérescence du cartilage. Cette étude a analysé les changements dans la microarchitecture des plateaux du tibia afin de valider l'hypothèse que le degré de remodelage est en corrélation avec le poids du patient. Vingt-et-un plateaux tibiaux ont été prélevés au cours d'une arthroplastie totale du genou chez 21 patients (15 femmes et 6 hommes). Ces patients avaient un âge moyen de 70,4 ans (49-81), un poids moyen de 74,7 kg (57-93) et un indice de masse corporelle (IMC) de 28,4 kg / m<sup>2</sup> (21,3 à 40,8). Un volume d'intérêt était déterminé dans une carotte cylindrique dans le centre de chaque plateau tibial (médial et latéral) et analysé en microtomographie à rayons X (résolution spatiale de 7.4µm) pour décrire la structure de l'os sous chondral. Sur le plateau médial, il y avait une corrélation significative entre l'IMC et la fraction volumique osseuse BV / TV ( $r = 0,595$ ,  $p = 0,004$ ), l'indice de modèle de structure SMI ( $r = -0.704$   $p = 0,0002$ ), l'espace trabéculaire Tb.Sp ( $r = 0.600$ ,  $p = 0,04$ ) et le nombre de travées Tb.N ( $r = 0,549$ ,  $p = 0,01$ ). La densification de l'os

pendant l'arthrose est associée à une diminution de son module d'élasticité, ce qui pourrait augmenter les contraintes du cartilage, et accélérer l'usure. Il a été montré que la densification sous chondral précède la dégénérescence cartilagineuse. La corrélation entre l'endostructure et l'IMC peut donc expliquer pourquoi l'arthrose du genou est plus fréquente chez les patients en surpoids ou obèses.

### **Abstract**

Overweight is a risk factor for osteoarthritis on the knees. Subchondral trabecular bone (SCTB) densification has been shown to be associated with cartilage degeneration. This study analyzed the microarchitectural changes in the SCTB of tibial plateaus to validate the hypothesis that the degree of remodeling is correlated with a patient's body weight. Twenty-one tibial plateaus were collected during total knee arthroplasty from 21 patients (15 women and 6 men). These patients had a mean age of 70.4 years (49–81), mean weight of 74.7 kg (57–93) and mean body mass index (BMI) of 28.4kg/m<sup>2</sup> (21.3–40.8). One cylindrical plug was harvested in the center of each tibial plateau (medial and lateral). Micro-CT parameters (7.4µm resolution) were determined to describe the SCTB structure. On the medial plateau, there were significant correlations between BMI and bone volume fraction BV/TV ( $r = 0.595$ ,  $p = 0.004$ ), structure model index SMI ( $r = -0.704$ ,  $p = 0.0002$ ), trabecular space Tb.Sp ( $r = 0.600$ ,  $p = 0.04$ ) and trabecular number Tb.N ( $r = 0.549$ ,  $p = 0.01$ ). SCTB densification during osteoarthritis is associated with a reduction in its elastic modulus, which could increase cartilage stress, and accelerate cartilage loss. SCTB densification has been shown to precede cartilage degeneration. The correlation of SCTB microarchitecture and body weight may explain why knee osteoarthritis is more common in overweight or obese patients.



## **Keywords**

Osteoarthritis; obesity; weight; subchondral bone; microstructure

## **Introduction**

Osteoarthritis of the knee can lead to severe functional disability. The risk of knee osteoarthritis increases greatly with age: the prevalence is 5% at age 55 but increases to 40% to 50% in those over 80 years of age(47). Many factors beyond age and physiological aging of the joint have been identified to explain the complex, multifactorial pathophysiology of knee osteoarthritis(48). A patient's body weight is one of the main predisposing factors. This has been confirmed by the statistical relationship between excess weight and early, rapid development of knee osteoarthritis(47, 49).

Being overweighted (BMI > 25)(50) places excessive mechanical loads on a person's knees(51) and contributes to degenerative arthritis of the knee. The pathophysiology of this phenomenon is not well defined. Densification of subchondral trabecular bone (SCTB) is a classic radiographic sign of osteoarthritis, no matter which joint is affected. It is very clearly visible at the proximal tibia on standard radiographs in knee osteoarthritis patients. In terms of micro-architecture, this translates to changes in microstructural parameters that can be analyzed by micro-computed tomography (micro-CT): increase in the bone volume fraction (BV/TV), increase in trabecular thickness (Tb.Th) and reduction in the structure model index (SMI) (52-54).

In parallel, studies have demonstrated that a chronological relationship or association(55, 56) exists between changes in these microarchitectural parameters and the development of osteoarthritis in animal models. Thickening of subchondral bone and increases in Tb.Th and BV/TV precede chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration.

This suggests that chondrocyte apoptosis is the result of subchondral bone remodeling(56). Microarchitectural remodeling of subchondral bone may be the link between excess weight and knee osteoarthritis.

We hypothesized that in knee osteoarthritis, the magnitude of SCTB microarchitectural changes and remodeling in the tibial plateaus are correlated with a patient's weight. The primary objective of this study was to determine if a correlation exists between tibial plateau SCTB microstructural changes and body weight. The secondary objective was to verify the correlation between microarchitectural parameters and other patient patterns.

## **Material and methods**

### **Patient selection**

After gaining approval from our institutional review board and obtaining informed consent from our patients, 21 tibial plateaus were collected during total knee arthroplasty (TKA) from 21 patients who had been diagnosed with primary knee osteoarthritis based on clinical and radiographic criteria. Any medical and surgical histories were noted. Patients were excluded if the TKA indication was something other than primary osteoarthritis (e.g. rheumatoid arthritis, osteonecrosis, posttraumatic osteoarthritis), there was a history of tibial and/or femoral osteotomy or of long-term corticosteroid therapy or bisphosphonate treatment. The patient's weight and height were recorded preoperatively and the BMI calculated, making sure that the patient's weight had not changed during the year leading up to the surgery. Patients underwent a preoperative radiographic assessment consisting of standard A/P and lateral radiographs, and schuss view of the knee (A/P view with patient standing on single leg in 30° flexion) to confirm the presence of osteoarthritis and its stage.

## **Specimen preparation**

The tibial plateaus were harvested during knee surgery cutting perpendicular to tibia axis on the proximal epiphysis. Samples were frozen for storage at  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ . One cylindrical plug was harvested by drilling the frozen bone in the center of the medial and lateral parts of the each tibial plateau. Each specimen was 10 mm in diameter to ensure that sufficient bone tissue was available to obtain reliable numerical data and avoid cutting-related artifacts. The region of interest was the central weight-bearing portion. The orientation of the cylindrical plug was carefully checked to ensure that the longitudinal axis of the tibia corresponded to that of the cylindrical specimen.

## **Microstructural Analysis**

A micro-CT system (Skyscan® 1174, Bruker micro-CT, Kontich, Belgium) was used to determine the microarchitecture of the tibial plateau's SCTB. Each specimen was placed in a cylindrical sample holder in Ringer's solution to prevent movement and changes in the micro-CT parameters due to drying during the scanning process. Each plug was scanned continuously in  $7.4\text{ }\mu\text{m}$  thick slices. The voxel size was  $7.4 \times 7.4 \times 7.4\text{ }\mu\text{m}$ . Boundaries and cartilage zones were carefully excluded to avoid artifacts. The regions of interest (ROI, 8,5 mm in diameter and 5 mm in height) were located in the center of the SCTB of the specimen under the tibial plateau's subchondral plate, which was excluded from the analysis. The same procedure was used to select all the ROIs in all plugs. The following three-dimensional parameters were used to describe the SCTB structure: bone volume fraction (BV/TV); specific bone surface (BS/BV); trabecular number (Tb.N); trabecular thickness (Tb.Th); trabecular separation (Tb.Sp); trabecular pattern factor (Tb.Pf); degree of architectural anisotropy (DA), and structure model index (SMI).

## Statistical analysis

Calculations were performed with Statview® software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Nominal variables were reported as sample sizes and percentages. Continuous variables were described by the mean, standard deviation, maximum and minimum. Normal data distribution was verified. The groups were compared with an independent Student's *t*-test if the data were normally distributed and a nonparametric test if they were not. A Chi-square test was performed on nominal variables if the expected frequencies were 5 or more; if not, a Fischer's exact test was carried out. Correlations *r* were determined using Pearson or Spearman correlation or determination coefficients  $r^2$  with 95% confidence intervals. The significance threshold was set at  $p < 0.05$ .

## Results

There were 15 women and 6 men. The mean age at the time of surgery was  $70.4 \pm 9$  years (49–81). Eleven patients were less than 70 years old (young subgroup) and 10 were more than 70 years old (old subgroup). The mean weight was  $74.7 \pm 10.8$  kg (57–93) and the mean height was  $163 \pm 9$  cm (150–184). The mean BMI was  $28.1 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup> (21.3–40.8); five patients had a normal weight (BMI  $\leq 25$ ), 11 patients were overweight ( $25 < \text{BMI} \leq 30$ ) and five were obese (BMI  $> 30$ ). The radiographs identified 14 cases of predominantly medial osteoarthritis with varus deformity and 7 cases of predominantly lateral osteoarthritis with valgus deformity. The entire set of preoperative clinical and radiological data is presented in Table 8.

The results of the micro-CT analysis of the medial and lateral plateaus are given in Table 9 (BV/TV, BS/BV, SMI, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp, Tb.Pf). There was no significant gender

difference in the mean values ( $p > 0.05$ ) for any of the microarchitectural data, either medially and laterally; therefore, the data were pooled for the remaining analyses.

Weight and BMI were significantly correlated to microarchitectural parameters in the medial plateau (BV/TV, SMI, Tb.Th, Tb.N) (Table 9). There were strong correlations between BMI and BV/TV ( $r = 0.595$ ,  $p = 0.004$ ), SMI ( $r = -0.704$ ,  $p = 0.0002$ ), Tb.Sp ( $r = 0.600$ ,  $p = 0.04$ ) and Tb.N ( $r = 0.549$ ,  $p = 0.01$ ) (Fig. 1A, 1B, 1C and 1D; Fig. 2A and 2B). Some of the microarchitectural parameters in the medial tibial plateau varied based on patient weight (Table 10 and Fig. 10A and 10B). However, none of the endostructure pattern was significantly correlated with the patient's height. None of the parameters measured in the lateral plateau samples were correlated with height, weight or BMI.

Porosity tended to increase with age ( $r = 0.558$ ,  $p = 0.016$ ) in the medial tibial plateaus. This was associated with a significant decrease in Tb.N ( $r = -0.384$ ,  $p = 0.08$ ) (Fig. 4A and 4B; Fig. 5A and 5B). In the subgroup of patients under 70 years of age, the bone network was denser (BV/TV =  $42.4 \pm 9\%$  versus  $34.8 \pm 9.8\%$ ,  $p = 0.23$ ), contained more trabeculae (Tb.N =  $1.88 \pm 0.36$  versus  $1.72 \pm 0.18$ ,  $p = 0.054$ ) than in patients above 70 years of age.

## **Discussion**

To our knowledge, this is the first study showing a significant correlation between changes in various microarchitectural parameters and the weight of patients with knee osteoarthritis. These correlations are even stronger when BMI is taken into account. Wen et al(57) evaluated the effect of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension on bone mineral density (BMD) of the subchondral plate and SCTB porosity in the medial plateau of arthritic knees. In their study, 79% of patients were overweight or obese, 63% suffered from hypertension and 30% had T2DM. Hypertension and T2DM were associated with a

significant reduction in the subchondral plate BMD and an increase in the SCTB porosity. They also found a significant decrease in subchondral plate BMD and an increase in SCTB porosity as BMI increased. These results differ from those in the current study. We found an increase in the density (BV/TV) and trabecular thickness and intertrabecular connectivity as BMI increased. Our study showed a direct relationship between remodeling of the tibial plateaus in arthritic knees and body weight; excess weight places additional demands on the bone to which it must adapt mechanically. The limits of our study were the absence of non-arthritic young or old people as witness and the little numbers of cases but our results confirm our hypothesis that a patient's weight and BMI affect the SCTB microstructure (Table 9).

While an increase in body weight is associated mainly with an increase in trabecular thickness (Tb.Th), intertrabecular connectivity (Tb.Pf) and density (BV/TV) in arthritic knees, the number of trabeculae decreases (Tb.N) and trabecular separation (Tb.Sp) increases, resulting in significantly lower bone density (BV/TV) with age. The correlation between age and these microarchitectural data has already been demonstrated(58, 59). In healthy knees, these age-related changes affect both tibial plateaus in a similar manner(60). Ding et al(59) found a reduction in trabecular thickness (Tb.Th) and an increase in the SMI (to a more rod-like structure) especially after 60 years of age. They reported no significant decrease in the number of trabeculae (Tb.N). This was associated with a significant decrease in the SCTB mechanical properties in these subjects with a reduction in stiffness and Young's modulus(61). Chen et al(62) had similar findings in an Asian population but also found this decrease to be lesser in men than women. In the current study, these differences were found only in the medial tibial plateaus, while Ding et al(58) had found this in both the medial and lateral condyles. In early osteoarthritis, these changes are mainly found in the most damaged compartment(53).

It has been shown that excess weight is a risk factor for knee osteoarthritis and that SCTB densification is associated with cartilage degeneration(63). We hypothesized that in knee osteoarthritis, the magnitude of SCTB microarchitectural changes and remodeling in the tibial plateaus are correlated to patient weight. This could explain the high prevalence of knee osteoarthritis in overweight and obese patients. This led us to analyze the SCTB microarchitectural parameters in the tibial plateaus of arthritic knees based on weight and BMI. The values were similar and consistent with those found by other groups for arthritic tibial plateaus(64). The small differences between this and certain other studies can be attributed to the higher resolution used in the current study ( $7.4\ \mu\text{m}$ ) versus  $15\ \mu\text{m}$  for Chen et al(62),  $22\ \mu\text{m}$  for Ding et al(53),  $26\ \mu\text{m}$  for Patel al(64). or  $40\ \mu\text{m}$  for Ding(59). The micro-CT system used in the current study has similar reliability to other systems(65).

Prospective studies have shown that obesity and excess weight are risk factors for knee osteoarthritis(49). They are also risk factors for abnormal lower limb alignment, as this places excessive loads on the tibial plateaus(66). These excessive loads, no matter the cause, induce premature cartilage wear, probably by direct action. However, the pathophysiology is more complex and involvement many other indirect phenomena.<sup>2</sup> Studies have already related SCTB thickening and densification with cartilage deterioration in rabbit and mouse OA models(67, 68). Mechanically, there is a decrease in the SCTB modulus of elasticity in the tibial plateau of arthritic knees(69), and some researchers have suggested that the lower SCTB modulus can increase cartilage stress and accelerate cartilage loss(70). In an animal OA model(56) it has been shown that SCTB densification precedes chondrocyte apoptosis and cartilage degradation. This suggests that chondrocyte apoptosis could be a consequence of subchondral bone remodeling, however the pathophysiology of this effect is not known. Articular cartilage and subchondral bone are a functional unit(71). Any structural and biochemical changes in one structure will affect the homeostasis of the other(72).

The current study confirms the intricacy of many phenomena in the appearance and development of osteoarthritis. The increase in the frequency of knee osteoarthritis with age in the absence of other predisposing factors shows that physiological aging processes contribute to cartilage degeneration. The higher occurrence of knee osteoarthritis in overweight and obese individuals, or those with lower limb misalignment, shows that associated mechanical phenomena are important. The role of the subchondral bone in the initiation and progression of osteoarthritis has already been demonstrated(63, 73). Burr and Gallant(48) believe that subchondral bone densification is not the initiating factor for cartilage degradation and that it does not act in isolation to allow disease progression. The correlation between SCTB microarchitectural changes and weight and the demonstrated temporal relationship, in which SCTB densification precedes cartilage degeneration, may explain the higher frequency of knee osteoarthritis in younger, overweight patients.



Table 8: Clinical and radiographic preoperative data

Case	Age (years)	Weight (kg)	Height (m)	BMI (m/kg <sup>2</sup> )	Side	OA Medial/lateral	Comorbidities
1	49	72	1.75	23.5	Right	Medial	Neither T2DM or HT
2	69	90	1.72	30.4	Right	Medial	T2DM and HT
3	67	67	1.60	26.2	Right	Medial	Neither T2DM or HT
4	62	93	1.51	40.8	Left	Medial	HT
5	66	75	1.69	26.3	Left	Medial	HT
6	79	72	1.78	22.7	Right	Lateral	HT
7	79	63	1.50	28.0	Left	Lateral	HT
8	68	73	1.67	26.2	Right	Lateral	HT
9	65	68	1.55	28.3	Left	Lateral	Neither T2DM or HT
10	80	86	1.56	35.3	Left	Medial	HT
11	80	86	1.74	28.4	Left	Medial	Neither T2DM or HT
12	73	70	1.58	28.0	Left	Medial	T2DM
13	65	92	1.64	34.2	Left	Lateral	T2DM and HT
14	70	63	1.55	26.2	Left	Medial	Neither T2DM or HT
15	79	63	1.72	21.3	Right	Medial	Neither T2DM or HT
16	81	57	1.58	22.8	Right	Lateral	HT
17	50	80	1.84	23.6	Left	Medial	Neither T2DM or HT
18	75	78	1.59	30.9	Right	Medial	Neither T2DM or HT
19	68	90	1.59	35.6	Left	Medial	Neither T2DM or HT
20	80	65	1.60	25.4	Right	Lateral	HT
21	74	65	1.55	27.1	Right	Medial	T2DM

Abbreviations: HT Hypertension, OA osteoarthritis, T2DM Type 2 diabetes mellitus

Table 9: Micro-CT data for medial and lateral sides. BV/TV bone volume fraction. BS/BV specific bone surface. SMI structure model index Tb.Th trabecular thickness. Tb.N trabecular number; Tb.Sp trabecular separation. Tb.Pf trabecular pattern factor

	BV/TV		BS/BV		SMI		Tb.Th ( $\mu\text{m}$ )		Tb.N (1/mm)		Tb.Sp ( $\mu\text{m}$ )		Tb.Pf	
	Medial	Lateral	Medial	Lateral	Medial	Lateral	Medial	Lateral	Medial	Lateral	Medial	Lateral	Medial	Lateral
Mean $\pm$ SD (min; max)	34.82 $\pm$ 10.81 (17.45; 58.97)	26.94 $\pm$ 8.85 (14.11; 43.81)	18.70 $\pm$ 3.58 (13.04; 27.09)	19.81 $\pm$ 3.88 (13.71; 31.84)	-0.33 $\pm$ 1.67 (-3.5; 2.1)	0.61 $\pm$ 1.25 (-1.60; 2.78)	228 $\pm$ 42 (128; 332)	207 $\pm$ 36 (151; 297)	1.64 $\pm$ 0.29 (1.17; 2.11)	1.41 $\pm$ 0.27 (0.86; 1.81)	456 $\pm$ 89 (283; 631)	509 $\pm$ 82 (393; 693)	-6.173 $\pm$ 6.596 (-25.49; 2; 2.780)	-1.54 $\pm$ 5.03 (-16.1; 3; 4.08)

Table 10: Correlations between micro-CT parameters and weight, height, BMI and age. Correlations are expressed using Pearson or Spearman correlation coefficients ( $r$  [CI 95%].  $p$  value)

	Weight	Height	BMI	Age
BV/TV medial	0.504 [0.163:0.796], $p = 0.02$	-0.219 [-0.605:0.220], $p = 0.34$	0.595 [0.310:0.847], $p = 0.004$	-0.295 [-0.701:0.055], $p = 0.194$
BS/BV Medial	-0.216 [-0.752:-0.054], $p = 0.347$	0.225 [-0.093:0.681], $p = 0.326$	-0.318 [-0.828:-0.252], $p = 0.160$	0.131 [-0.281:0.562], $p = 0.57$
SMI Medial	-0.340 [-0.765:-0.083], $p = 0.03$	0.342 [-0.043:0.707], $p = 0.129$	-0.704 [-0.871:-0.392] , $p = 0.0002$	0.217 [-0.237:0.593], $p = 0.36$
Tb.Th Medial	0.042 [-0.241:0.708], $p = 0.858$	-0.218 [-0.736:-0.017], $p = 0.342$	0.179 [0.275:0.836], $p = 0.436$	-0.063 [-0.505:0.352], $p = 0.786$
Tb.N Medial	0.530 [-0.029:0.714], $p = 0.014$	0.618 [-0.294:0.552], $p = 0.116$	0.549 [-0.170:0.636], $p = 0.010$	-0.384 [-0.780:-0.121], $p = 0.085$
Tb.Sp Medial	-0.440 [-0.664:0.124], $p = 0.046$	-0.296 [-0.564:0.278], $p = 0.192$	-0.600 [-0.580:0.256], $p = 0.04$	0.187 [0.096:0.770], $p = 0.416$
Porosity	-0.168. $p = 0.505$	-0.001. $p = 0.996$	-0.170. $p = 0.501$	0.558. $p = 0.016$

Table 11: Micro-CT data by weight subgroup

BMI subgroups		Mean	SD	IC 95		F	<i>p</i>
BV/TV	BMI_under25	26.16	2.89	18.12	34.19	3.184	0.065
	BMI_25to30	35.42	3.04	28.54	42.30		
	BMI_over30	41.04	4.92	28.39	53.69		
BS/BV	BMI_under25	21.44	1.50	17.28	25.59	2.135	0.147
	BMI_25to30	17.88	1.09	15.42	20.35		
	BMI_over30	17.80	1.36	14.31	21.29		
Tb Pf	BMI_under25	-6.10	3.02	-14.49	2.29	1.918	0.176
	BMI_25to30	-15.56	3.43	-23.33	-7.80		
	BMI_over30	-17.30	4.61	-29.17	-5.44		
Tb Th	BMI_under25	0.19	0.01	0.17	0.22	3.069	0.071
	BMI_25to30	0.24	0.01	0.21	0.26		
	BMI_over30	0.22	0.01	0.18	0.26		
Tb N	BMI_under25	1.37	0.18	0.87	1.86	2.390	0.120
	BMI_25to30	1.51	0.13	1.21	1.81		
	BMI_over30	1.85	0.12	1.54	2.16		
Tb Sp	BMI_under25	0.56	0.04	0.45	0.67	3.512	0.052
	BMI_25to30	0.52	0.03	0.44	0.59		
	BMI_over30	0.41	0.04	0.29	0.52		
Porosity	BMI_under25	73.84	2.89	65.81	81.88	1.719	0.213
	BMI_25to30	65.68	3.17	58.38	72.99		
	BMI_over30	64.75	4.51	50.41	79.09		

Abbreviations : BV/TV bone volume fraction, BS/BV specific bone surface, SMI structure model index; Tb.Th trabecular thickness, Tb.N trabecular number; Tb.Sp trabecular separation, Tb.Pf trabecular pattern factor

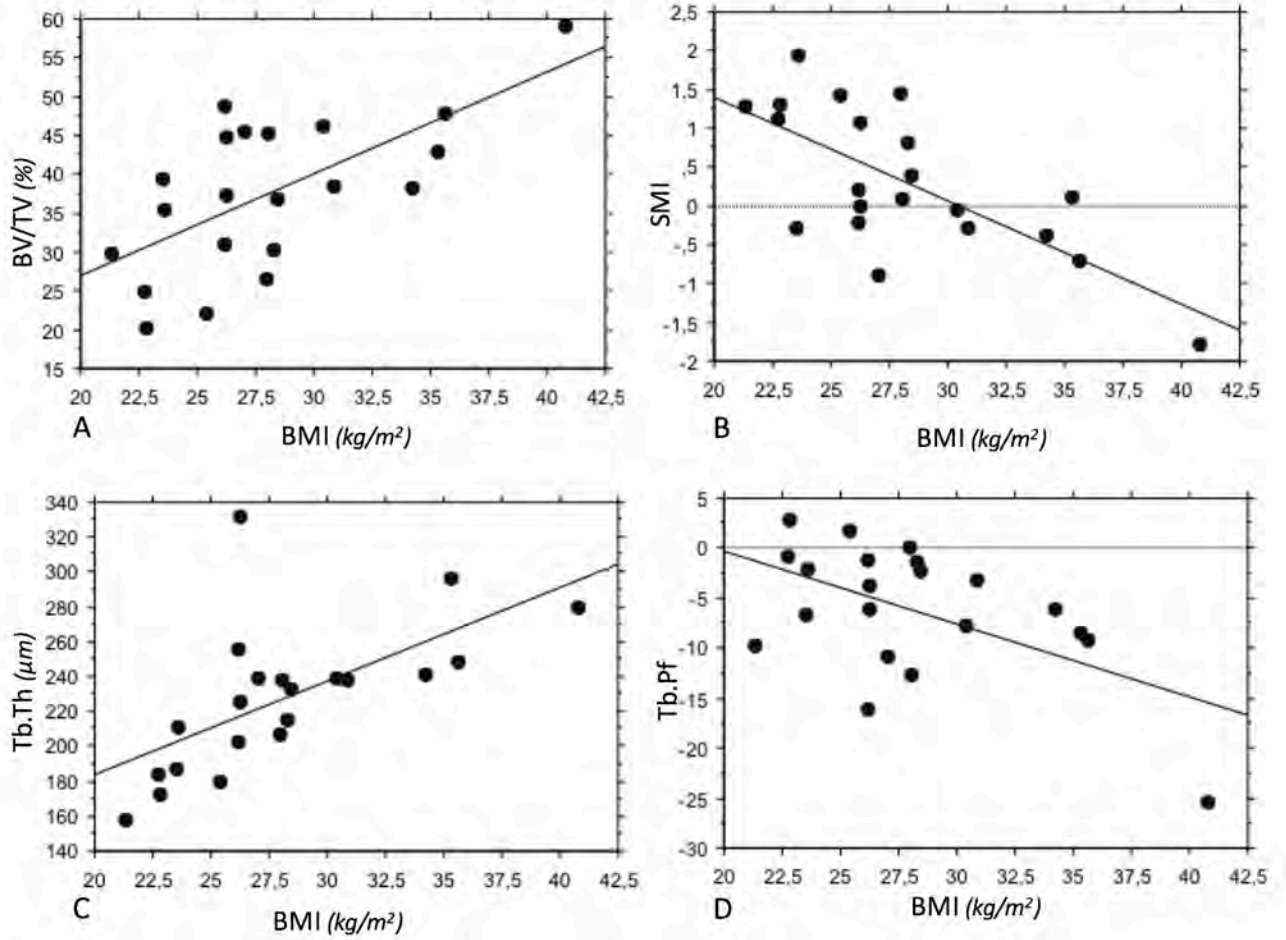


Figure 12. Correlation of body mass index (kg/m<sup>2</sup>) with bone volume fraction (BV/TV) (A), structure model index (SMI) (B), trabecular thickness (Tb.Th) (C) and trabecular pattern factor (Tb.Pf) (D) for the medial tibial plateau.

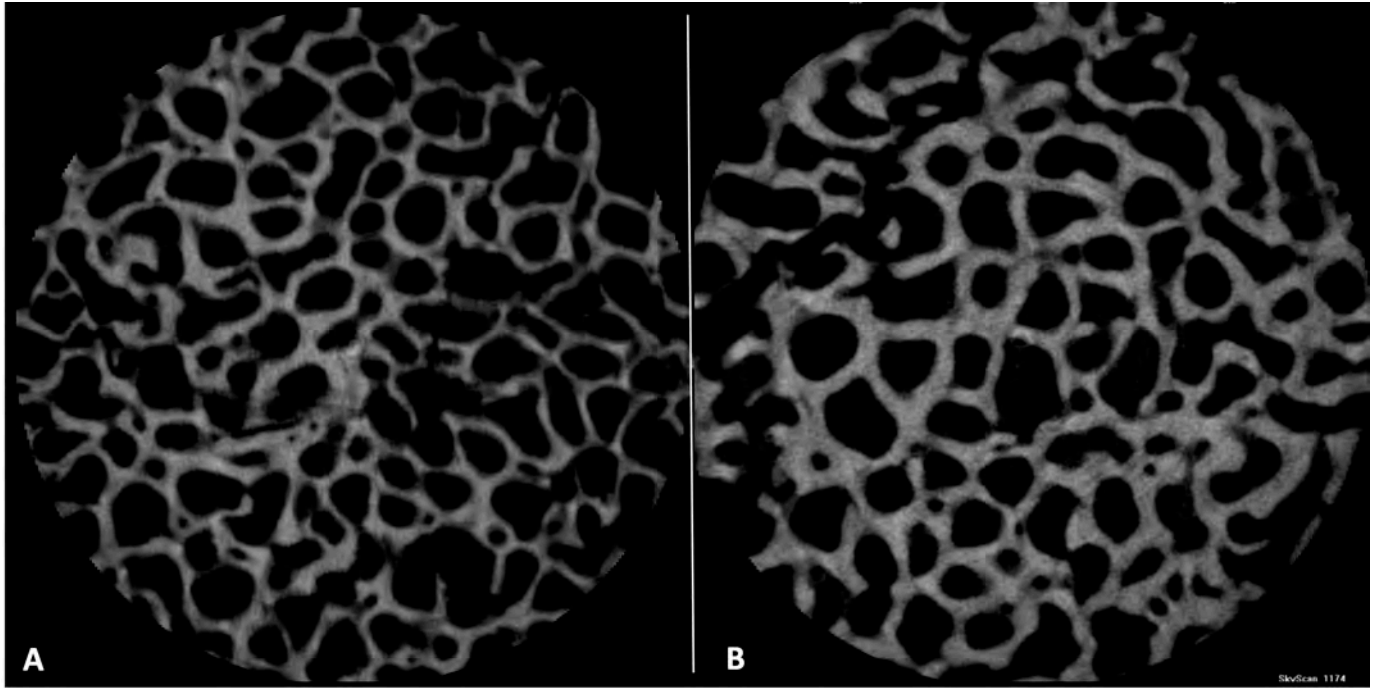


Figure 13. Micro-CT slices showing the effect of weight and BMI on the architecture of subchondral trabecular bone of the medial tibial plateau: (A) case 1, 49-year-old man with BMI of 23.5 and (B) case 19, 68-year-old woman with BMI of 35.6.

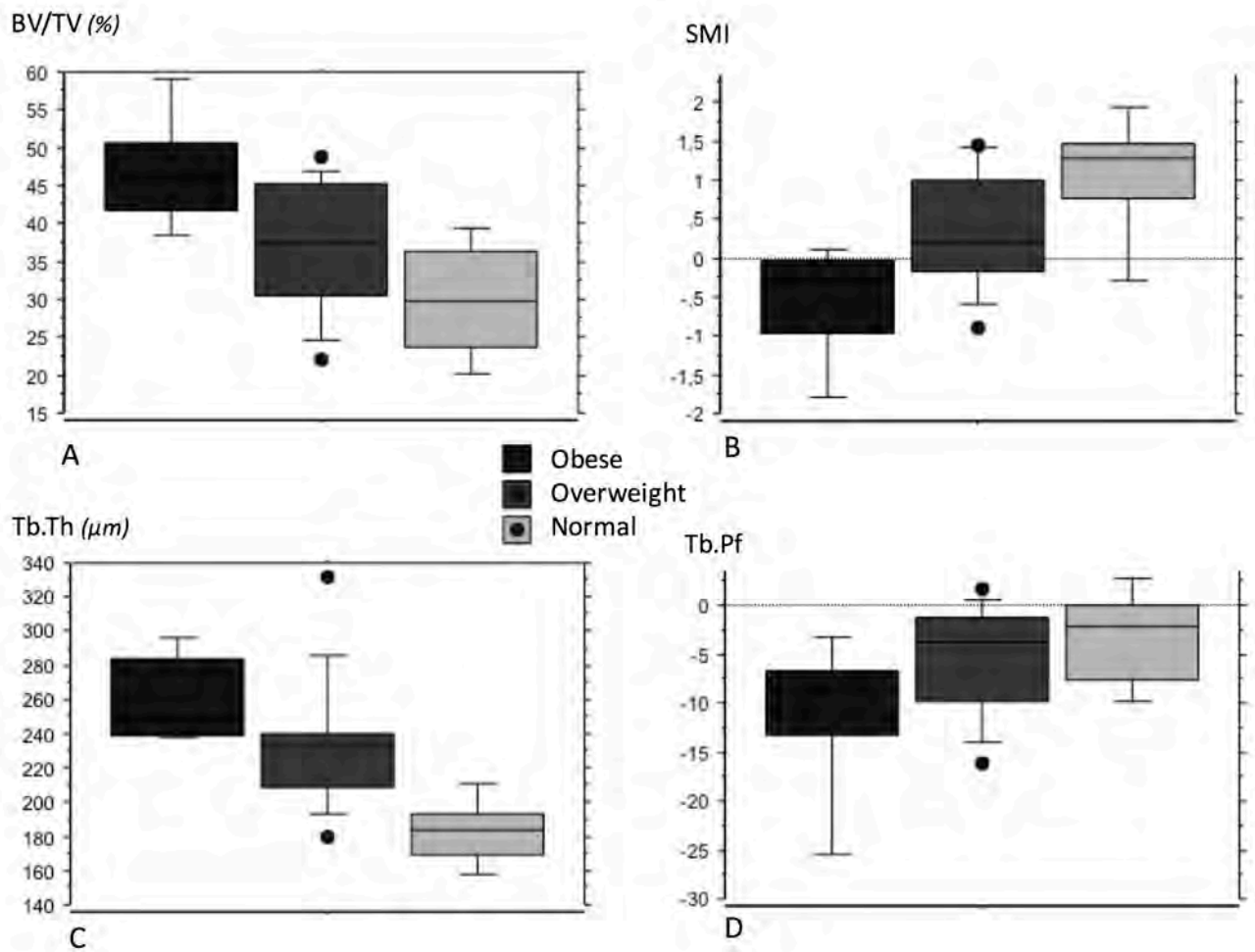


Figure 14. Box-plot for each body weight subgroup (normal, overweight, obese) for micro-CT parameters of the medial tibial plateau: bone volume fraction (BV/TV) (A), structure model index (SMI) (B), trabecular thickness (Tb.Th) (C) and trabecular pattern factor (Tb.Pf) (D).

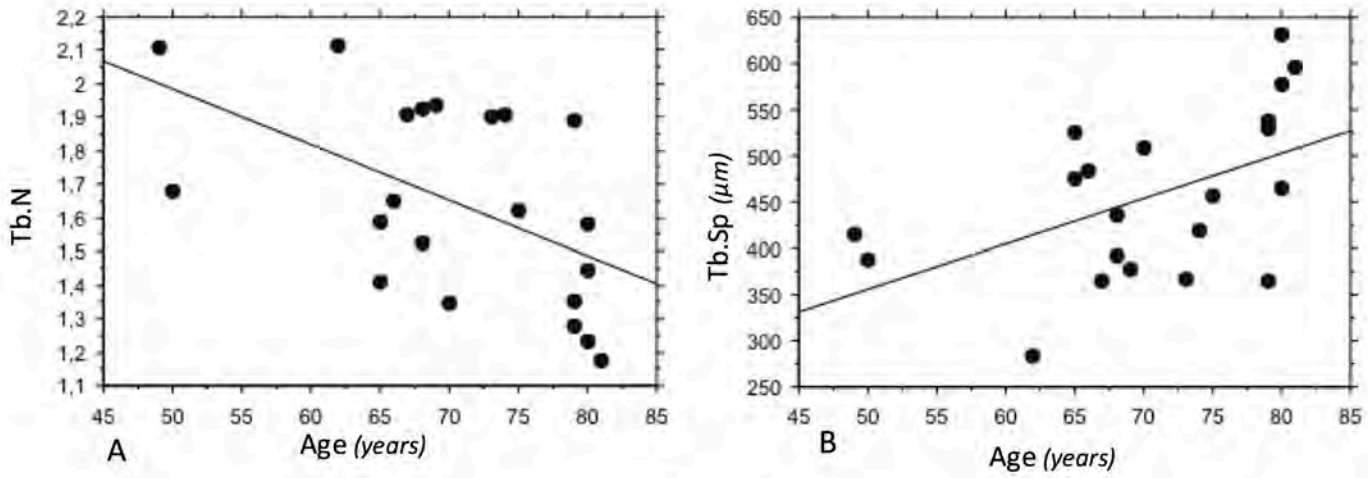


Figure 15. Correlation of age (years) with trabecular number (Tb.N) (A) and trabecular separation (Tb.Sp) (B) in the medial tibial plateau.

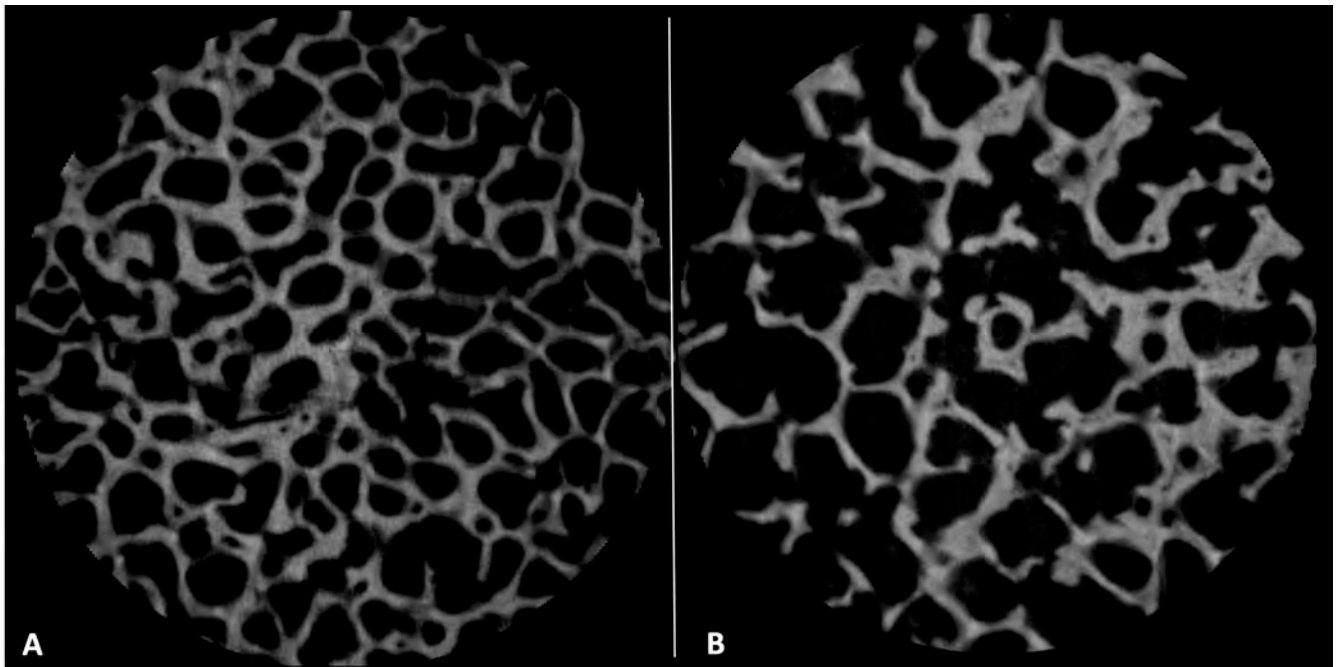


Figure 16. Micro-CT slices showing the effect of age on subchondral trabecular bone microarchitecture in the medial tibial plateau: (A) case 1, 49-year-old man with BMI of 23.5 and (B) case 16, 81-year-old man with BMI of 22.8



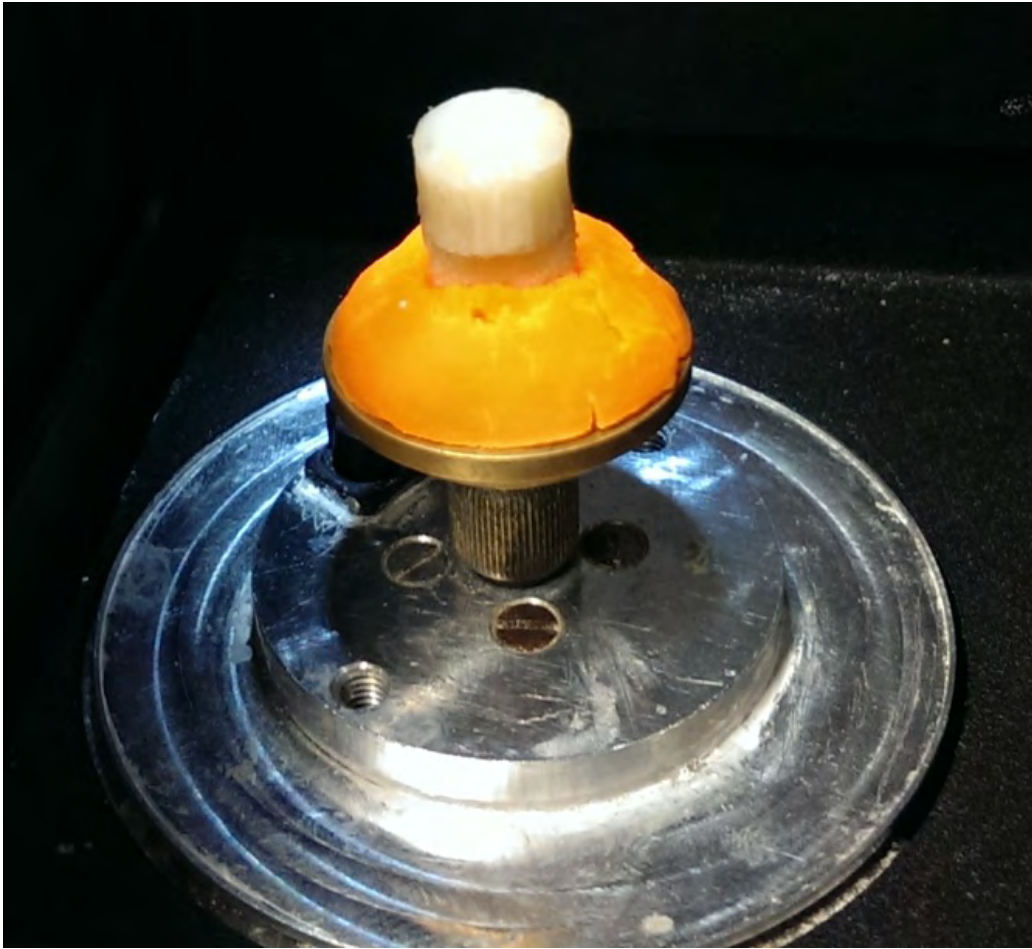


Figure 17. Sample positioning for  $\mu$ CT assessment

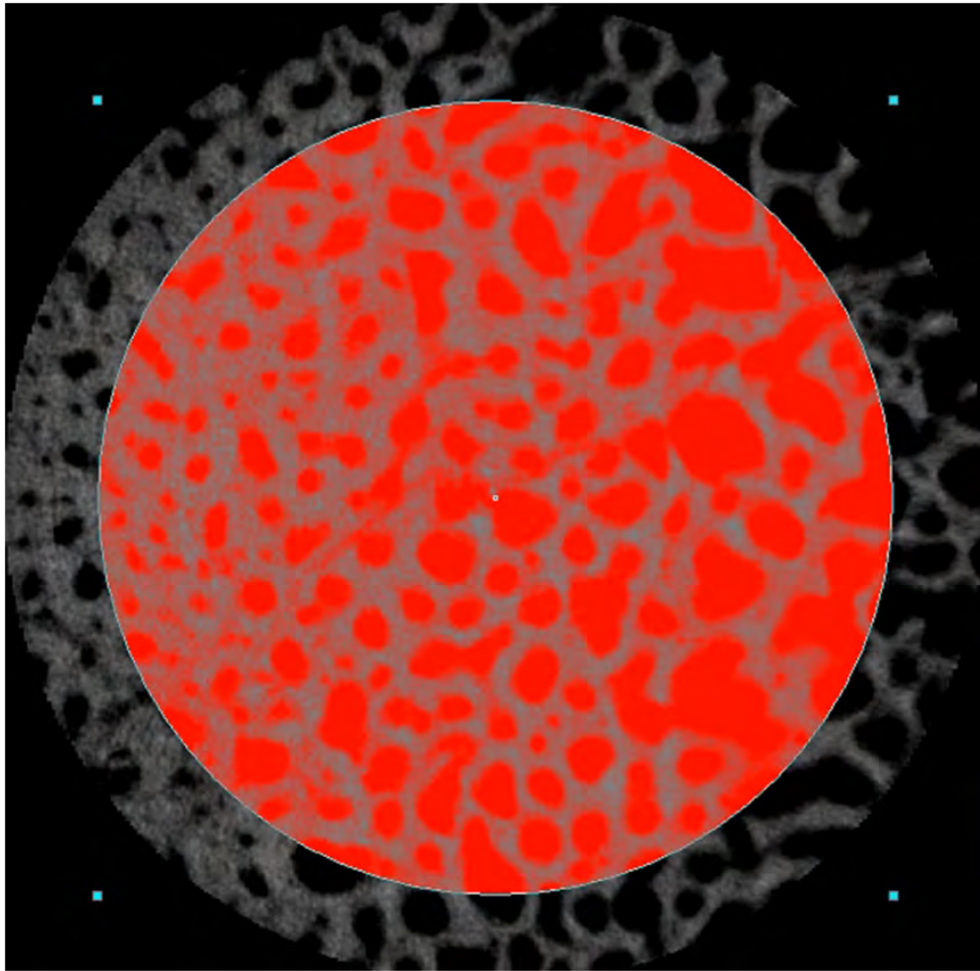


Figure 18. VOI positioning. Edges exclusion (sample diameter 10 mm vs 7.5 mm VOI) avoid damaged bone analysis.

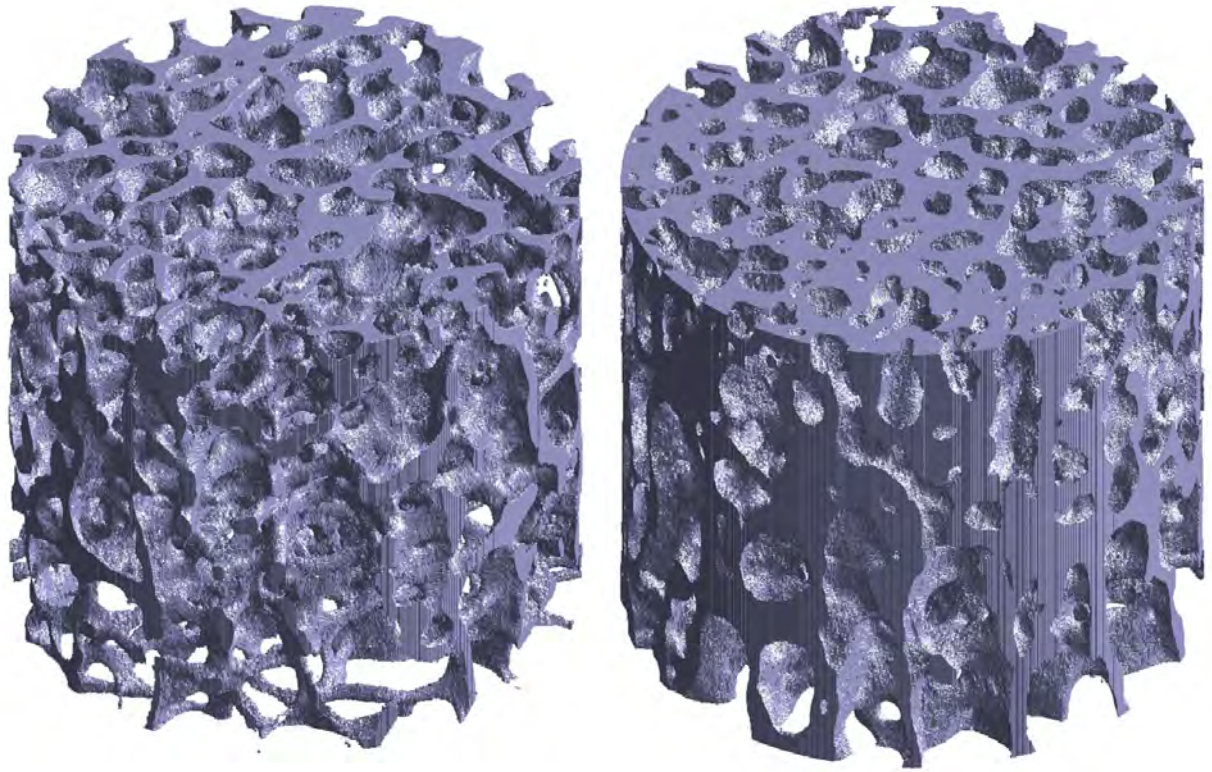


Figure 19. VOI lateral plateau (left) and medial (right) on patient 3. Trabeculae are thicker on right sample and bone volume fraction (BV/TV) is higher, highlighting intrinsic varus stress on knees.

## **Discussion et conclusions**

L'étude de l'os trabéculaire permet de déterminer de façon subtile et quantifiable les modifications de son architecture. Il s'agit d'un matériau dont les caractéristiques biomécaniques créent une susceptibilité à la déformation et à l'adaptation suite à des contraintes répétées. La mesure de ces paramètres par une analyse  $\mu$ CT sensibilise les variations anatomiques fines et permet des comparaisons interindividuelles

Nous avons étudié deux situations différentes de contraintes asymétriques. Ces situations sont très différentes sur le plan biomécanique.

La préférence manuelle est asymétrique par définition mais crée des contraintes sur un membre en suspension. Les contraintes sont donc inconstantes pendant la locomotion. De plus, les gestes non asymétriques sont fréquents dans la vie quotidienne et leur intensité varient beaucoup entre individus. Notre hypothèse reposait sur l'inscription de cette asymétrie dans l'endostructure osseuse du carpe. Nous avons pu mettre en évidence des facteurs expliquant la variabilité interindividuelle comme la densité surfacique ou le nombre de travées. Nous n'avons cependant pas pu mettre en évidence de paramètres endostructuraux liés à la préférence manuelle ou à la force de préhension. Bien que réduit, l'échantillon était homogène et cela semble indiquer un rôle faible de cette latéralité sur l'os trabéculaire en condition de contraintes habituelles, dans les limites de notre étude. Cela suggère l'existence d'un seuil de contraintes nécessaire pour que l'impact sur l'os soit visible.

A l'opposé, les contraintes auxquelles sont soumis l'articulation fémoro-tibiale lors de la locomotion bipède sont importantes. Dans la phase d'attaque du pas, le compartiment médial subit une contrainte de l'ordre de 250 N supérieure chez des patients arthrosiques comparativement à un patient sain, à corpulences comparables, non obèses {Kumar:2013hn}. Ce stress mécanique appliqué au cartilage est maintenu en permanence lors de la locomotion.

Chez le patient arthrosique le cartilage ne joue plus le rôle d'amortisseur et réciproquement la contrainte s'applique à l'os. Ce travail permet une meilleure compréhension des situations biomécaniques de l'os en situation non expérimentale. Sur le plan clinique, il y a plusieurs aspects que nous pouvons retenir. D'abord, l'intensité de la contrainte a un effet sur l'os trabéculaire. Cela est établi par de nombreuses études que nous avons citées. Notre étude sur la gonarthrose précise le lien entre le BMI et la densification osseuse. Les voies de cette densification et d'adaptation de l'os sont multiples : fraction volumique (BV / TV) mais aussi d'autres paramètres comme l'augmentation du nombre de travées et leur espacement. Cela rend la structure plus résistante aux contraintes en augmentant le module d'élasticité

Les contraintes asymétriques sur l'os ont un impact sur la microarchitecture trabéculaire. Ce sont des témoins du *mechanostat* décrit par Frost. Elles modifient la structure en densifiant l'os afin de modifier les caractéristiques biomécaniques de ce dernier. Il s'agit de répondre au mieux et de façon rapide, quelques mois à années, par un *biofeedback* encore mal défini. Ce phénomène adaptatif ou aptatif répond à des signaux d'intensité et de fréquence propres à chaque individu. Cette susceptibilité individuelle est multifactorielle avec des facteurs mécaniques et anthropométriques comme le poids ou l'alignement mécanique des membres porteurs et des facteurs intrinsèques non modifiables tels que la latéralité.

## Références

1. J. Wolff, *The law of bone remodelling*. 1986.
2. Y. C. Fung, S. C. Cowin, Biomechanics: Motion, Flow, Stress, and Growth. *Journal of Applied Mechanics*. **60**, 567 (1993).
3. H. Roesler, The history of some fundamental concepts in bone biomechanics. *J Biomech*. **20**, 1025–1034 (1987).
4. C. N. Shaw, Is “hand preference” coded in the hominin skeleton? An in-vivo study of bilateral morphological variation. *J. Hum. Evol.* **61**, 480–487 (2011).
5. H. M. Frost, Bone "mass" and the “mechanostat”: a proposal. *Anat. Rec.* **219**, 1–9 (1987).
6. A. D. Sylvester, A. M. Christensen, P. A. Kramer, Factors influencing osteological changes in the hands and fingers of rock climbers. *J. Anat.* **209**, 597–609 (2006).
7. P. Schneider, C. Reiners, Bone density in cosmonauts. *Lancet*. **356**, 1851–1852 (2000).
8. T. M. Skerry, One mechanostat or many? Modifications of the site-specific response of bone to mechanical loading by nature and nurture. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* **6**, 122–127 (2006).
9. O. M. Pearson, D. E. Lieberman, The aging of Wolff's ‘law’: ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *Am. J. Phys. Anthropol.* **Suppl 39**, 63–99 (2004).
10. D. Purves, L. E. White, T. J. Andrews, Manual asymmetry and handedness. *PNAS*. **91**, 5030–5032 (1994).
11. P. G. Hepper, D. L. Wells, C. Lynch, Prenatal thumb sucking is related to postnatal handedness. *Neuropsychologia*. **43**, 313–315 (2005).
12. E. L. Nelson, J. M. Campbell, G. F. Michel, Unimanual to bimanual: tracking the development of handedness from 6 to 24 months. *Infant Behav Dev.* **36**, 181–188 (2013).
13. I. C. McManus, A. Davison, J. A. L. Armour, Multilocus genetic models of handedness closely resemble single-locus models in explaining family data and are compatible with genome-wide association studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1288**, 48–58 (2013).
14. T. L. Kivell, J. M. Kibii, S. E. Churchill, P. Schmid, L. R. Berger, Australopithecus sediba hand demonstrates mosaic evolution of locomotor and manipulative abilities. *Science*. **333**, 1411–1417 (2011).
15. T. L. Kivell, Evidence in hand: recent discoveries and the early evolution of human manual manipulation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* **370**, 20150105 (2015).

16. T. L. Kivell, A. P. Barros, J. B. Smaers, Different evolutionary pathways underlie the morphology of wrist bones in hominoids. *BMC Evol. Biol.* **13**, 229 (2013).
17. J. R. NAPIER, The prehensile movements of the human hand. *J Bone Joint Surg Br.* **38-B**, 902–913 (1956).
18. M. W. Tocheri, C. M. Orr, M. C. Jacofsky, M. W. Marzke, The evolutionary history of the hominin hand since the last common ancestor of Pan and Homo. *J. Anat.* **212**, 544–562 (2008).
19. M. W. Marzke, Precision grips, hand morphology, and tools. *Am. J. Phys. Anthropol.* **102**, 91–110 (1997).
20. M. W. Marzke, R. F. Marzke, Evolution of the human hand: approaches to acquiring, analysing and interpreting the anatomical evidence. *J. Anat.* **197 ( Pt 1)**, 121–140 (2000).
21. M. W. Tocheri, A. Razdan, R. C. Williams, M. W. Marzke, A 3D quantitative comparison of trapezium and trapezoid relative articular and nonarticular surface areas in modern humans and great apes. *J. Hum. Evol.* **49**, 570–586 (2005).
22. M. W. Tocheri, A. Razdan, R. C. Williams, M. W. Marzke, A 3D quantitative comparison of trapezium and trapezoid relative articular and nonarticular surface areas in modern humans and great apes. *J. Hum. Evol.* **49**, 570–586 (2005).
23. S. J. Gould, E. S. Vrba, Exaptation—a Missing Term in the Science of Form. *Paleobiology.* **8**, 4–15 (1982).
24. T. L. Kivell, A review of trabecular bone functional adaptation: what have we learned from trabecular analyses in extant hominoids and what can we apply to fossils? *J. Anat.* **228**, 569–594 (2016).
25. M. C. Erlandson *et al.*, Higher premenarcheal bone mass in elite gymnasts is maintained into young adulthood after long-term retirement from sport: A 14-year follow-up. *J. Bone Miner. Res.* **27**, 104–110 (2012).
26. G. T. Frost, Tool behavior and the origins of laterality. *J. Hum. Evol.* **9**, 447–459 (1980).
27. T. L. Kivell, M. M. Skinner, R. Lazenby, J.-J. Hublin, Methodological considerations for analyzing trabecular architecture: an example from the primate hand. *J. Anat.* **218**, 209–225 (2011).
28. M. M. Skinner *et al.*, Human evolution. Human-like hand use in *Australopithecus africanus*. *Science.* **347**, 395–399 (2015).
29. Z. J. Tsegai *et al.*, Trabecular bone structure correlates with hand posture and use in hominoids. *PLoS ONE.* **8**, e78781 (2013).
30. R. A. Lazenby, D. M. L. Cooper, S. Angus, B. Hallgrímsson, Articular constraint, handedness, and directional asymmetry in the human second metacarpal. *J. Hum. Evol.* **54**, 875–885 (2008).

31. D. H. Ubelaker, K. M. Zarenko, Can handedness be determined from skeletal remains? A chronological review of the literature. *Journal of Forensic Sciences*. **57**, 1421–1426 (2012).
32. G. Mitsionis *et al.*, Normative data on hand grip strength in a Greek adult population. *Int Orthop*. **33**, 713–717 (2009).
33. V. Mathiowetz *et al.*, Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*. **66**, 69–74 (1985).
34. N. Kamide, R. Kamiya, T. Nakazono, M. Ando, Reference values for hand grip strength in Japanese community-dwelling elderly: a meta-analysis. *Environ Health Prev Med*. **20**, 441–446 (2015).
35. M. W. Marzke, Upper-limb evolution and development. *J Bone Joint Surg Am*. **91 Suppl 4**, 26–30 (2009).
36. R. A. Lazenby, S. Angus, D. M. L. Cooper, B. Hallgrímsson, A three-dimensional microcomputed tomographic study of site-specific variation in trabecular microarchitecture in the human second metacarpal. *J. Anat*. **213**, 698–705 (2008).
37. T. M. Ryan, R. A. Ketcham, Angular orientation of trabecular bone in the femoral head and its relationship to hip joint loads in leaping primates. *J. Morphol*. **265**, 249–263 (2005).
38. T. Sone *et al.*, Side-to-side differences in cortical bone mineral density of tibiae in young male athletes. *Bone*. **38**, 708–713 (2006).
39. B. Ozener, Extreme behavioral lateralization and the remodeling of the distal humerus. *Am. J. Hum. Biol*. **24**, 436–440 (2012).
40. C. Ruff, B. Holt, E. Trinkaus, Who's afraid of the big bad Wolff?: 'Wolff's law' and bone functional adaptation. *Am. J. Phys. Anthropol*. **129**, 484–498 (2006).
41. Y. Hasegawa, P. Schneider, C. Reiners, Age, sex, and grip strength determine architectural bone parameters assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) at the human radius. *J Biomech*. **34**, 497–503 (2001).
42. K. Crockett *et al.*, Bone strength and muscle properties in postmenopausal women with and without a recent distal radius fracture. *Osteoporos Int*. **26**, 2461–2469 (2015).
43. M. H. Edwards *et al.*, Muscle size, strength, and physical performance and their associations with bone structure in the Hertfordshire Cohort Study. *J. Bone Miner. Res*. **28**, 2295–2304 (2013).
44. P. Szulc *et al.*, Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: the STRAMBO study. *J. Bone Miner. Res*. **28**, 169–178 (2013).
45. D. W. Jackson, T. M. Simon, H. M. Aberman, Symptomatic articular cartilage degeneration: the impact in the new millennium. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, S14–25 (2001).



46. R. C. Lawrence *et al.*, Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* **41**, 778–799 (1998).
47. D. T. Felson *et al.*, Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. The framingham study. *Arthritis & Rheumatology.* **40**, 728–733 (1997).
48. D. B. Burr, M. A. Gallant, Bone remodelling in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology.* **8**, 665–673 (2012).
49. A. C. Gelber *et al.*, Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. Access the “Journal Club” discussion of this paper at <http://www.elsevier.com/locate/ajmselect/>. *Am. J. Med.* **107**, 542–548 (1999).
50. R. J. Kuczmarski, K. M. Flegal, Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr.* **72**, 1074–1081 (2000).
51. P. G. J. Maquet, *Biomechanics of the Knee* (Springer Science & Business Media, Berlin, Heidelberg, 2012).
52. D. Bobinac, J. Spanjol, S. Zoricic, I. Maric, Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans. *Bone.* **32**, 284–290 (2003).
53. M. Ding, A. Odgaard, I. Hvid, Changes in the three-dimensional microstructure of human tibial cancellous bone in early osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br.* **85**, 906–912 (2003).
54. L. Kamibayashi, U. P. Wyss, T. D. Cooke, B. Zee, Trabecular microstructure in the medial condyle of the proximal tibia of patients with knee osteoarthritis. *Bone.* **17**, 27–35 (1995).
55. T. Wang, C.-Y. Wen, C.-H. Yan, W.-W. Lu, K.-Y. Chiu, Spatial and temporal changes of subchondral bone proceed to microscopic articular cartilage degeneration in guinea pigs with spontaneous osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* **21**, 574–581 (2013).
56. Z. Zamli *et al.*, Subchondral bone plate thickening precedes chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in spontaneous animal models of osteoarthritis. *Biomed Res Int.* **2014**, 606870–10 (2014).
57. C.-Y. Wen *et al.*, Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Osteoarthr. Cartil.* **21**, 1716–1723 (2013).
58. M. Ding, A. Odgaard, F. Linde, I. Hvid, Age-related variations in the microstructure of human tibial cancellous bone. *J. Orthop. Res.* **20**, 615–621 (2002).
59. M. Ding, I. Hvid, Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone.* **26**, 291–295 (2000).
60. M. Ding, Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage. *Acta Orthop Scand Suppl.* **292**, 1–45 (2000).

61. M. Ding *et al.*, Age variations in the properties of human tibial trabecular bone. *J Bone Joint Surg Br.* **79**, 995–1002 (1997).
62. H. Chen, Y. Washimi, K.-Y. Kubo, M. Onozuka, Gender-related changes in three-dimensional microstructure of trabecular bone at the human proximal tibia with aging. *Histol. Histopathol.* **26**, 563–570 (2011).
63. D. B. Burr, The importance of subchondral bone in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* **10**, 256–262 (1998).
64. V. Patel *et al.*, MicroCT evaluation of normal and osteoarthritic bone structure in human knee specimens. *J. Orthop. Res.* **21**, 6–13 (2003).
65. N. Bonnet *et al.*, Assessment of trabecular bone microarchitecture by two different x-ray microcomputed tomographs: a comparative study of the rat distal tibia using Skyscan and Scanco devices. *Med Phys.* **36**, 1286–1297 (2009).
66. L. Sharma *et al.*, The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA.* **286**, 188–195 (2001).
67. J. Benske, M. Schünke, B. Tillmann, Subchondral bone formation in arthrosis. Polychrome labeling studies in mice. *Acta Orthop Scand.* **59**, 536–541 (1988).
68. D. D. Wu, D. B. Burr, R. D. Boyd, E. L. Radin, Bone and cartilage changes following experimental varus or valgus tibial angulation. *J. Orthop. Res.* **8**, 572–585 (1990).
69. J. S. Day *et al.*, A decreased subchondral trabecular bone tissue elastic modulus is associated with pre-arthritis cartilage damage. *J. Orthop. Res.* **19**, 914–918 (2001).
70. M. A. Karsdal *et al.*, Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? *Osteoarthr. Cartil.* **16**, 638–646 (2008).
71. R. J. Lories, F. P. Luyten, The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology.* **7**, 43–49 (2011).
72. S. Suri, D. A. Walsh, Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone.* **51**, 204–211 (2012).
73. E. L. Radin, R. M. Rose, Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 34–40 (1986).



**REINA Nicolas**

---

**TITRE :** Les contraintes de charge asymétriques chez l'homme moderne

Etude microCT sur l'os trabéculaire

Soutenue à Toulouse, le 17 février 2017

DISCIPLINE : ANTHROPOBIOLOGIE

**Titre en anglais :**

*Asymmetric loading on modern humans. Micro-CT study on trabecular bone.*

---

**MOTS CLES :** Laterality; Asymmetrical loading ; Trabecular bone; Grip Strength;

Osteoarthritis; Bone Adaptation

---

Directeur de Thèse : Professeur J. Braga

Laboratoire AMIS – Anthropologie Moléculaire et Imagerie de Synthèse – UMR 5288

Université Paul Sabatier - Toulouse