



HAL
open science

Innovations relatives à l'évaluation du cartilage articulaire du condyle fémoral humain par une nouvelle modalité d'imagerie optique

Régis Pailhé

► **To cite this version:**

Régis Pailhé. Innovations relatives à l'évaluation du cartilage articulaire du condyle fémoral humain par une nouvelle modalité d'imagerie optique. Ingénierie biomédicale. Université Grenoble Alpes, 2017. Français. NNT : 2017GREAS038 . tel-01725113

HAL Id: tel-01725113

<https://theses.hal.science/tel-01725113>

Submitted on 7 Mar 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

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE LA COMMUNAUTÉ UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : BIS - Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la biologie, la médecine et l'environnement

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Régis PAILHE

Thèse dirigée par **Alexandre MOREAU GAUDRY (EDISCE)**, UJF et codirigée par **Philippe CINQUIN (EDISCE)**, Professeur, UGA et CHU de Grenoble

préparée au sein du **Laboratoire Techniques de L'Ingénierie Médicale et de la Complexité - Informatique, Mathématiques et Applications.**

dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la santé la Cognition et l'Environnement**

Innovations relatives à l'évaluation du cartilage articulaire du condyle fémoral humain par une nouvelle modalité d'imagerie optique

New optical imaging modality for assessment of knee cartilage defects

Thèse soutenue publiquement le **23 octobre 2017**, devant le jury composé de :

Monsieur ERIC STINDEL

PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., CHRU DE BREST, Rapporteur

Monsieur STEPHANE BOISGARD

PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., CHU GABRIEL-MONTPIED - CLERMONT-FERRAND, Rapporteur

Monsieur DIDIER MAINARD

PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., CHRU DE NANCY, Président

Monsieur ALEXANDRE MOREAU-GAUDRY

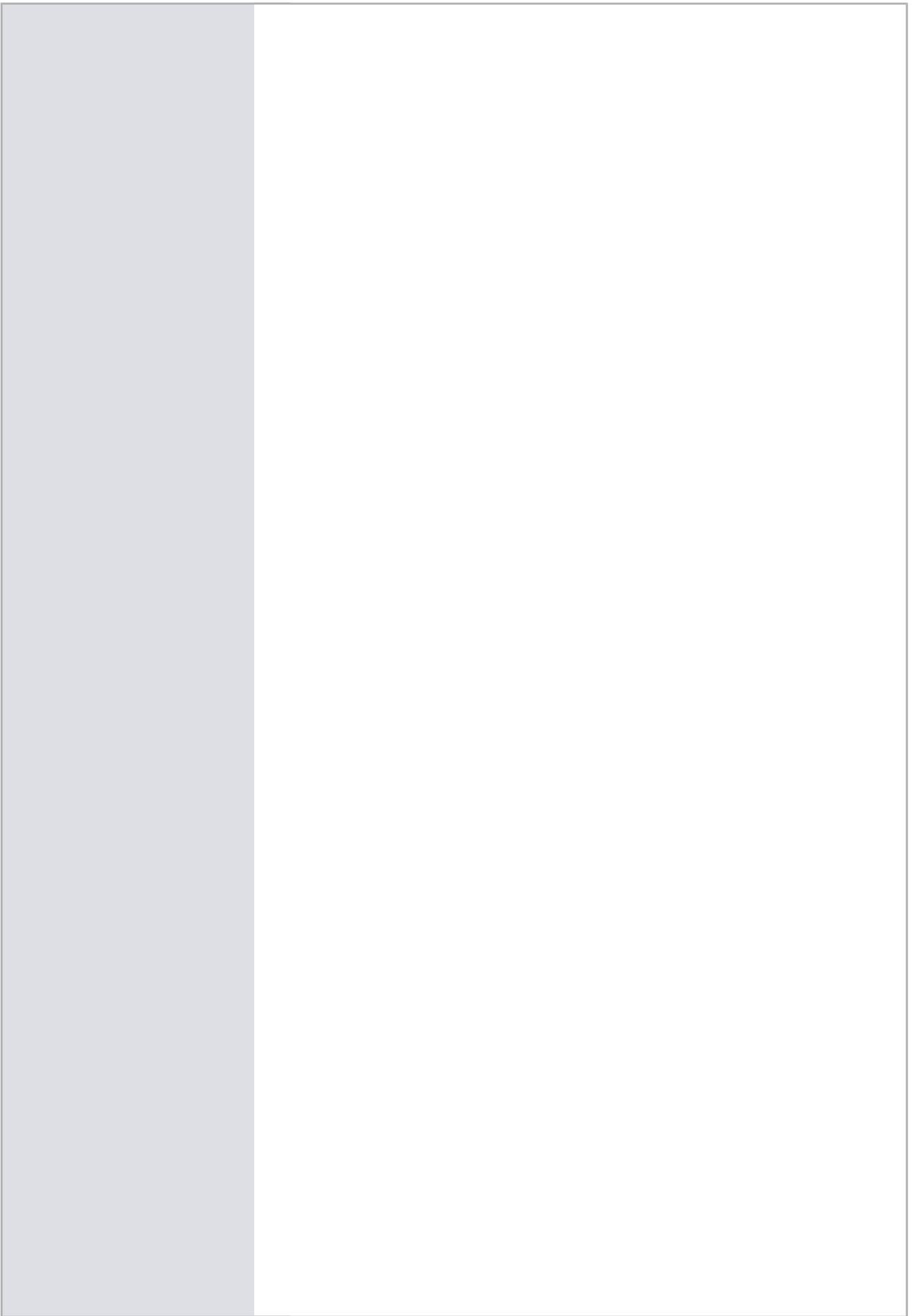
PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., CHU GRENOBLE ALPES, Directeur de thèse

Monsieur PHILIPPE CINQUIN

PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., CHU GRENOBLE ALPES, Co-directeur de thèse

Monsieur DOMINIQUE SARAGAGLIA

PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., CHU GRENOBLE ALPES, Examineur



THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Spécialité : BIS - Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la biologie, la médecine et l'environnement

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Régis PAILHE

Thèse dirigée par **Alexandre MOREAU-GAUDRY**

codirigée par **Philippe CINQUIN**

préparée au sein du **Laboratoire Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité - Informatique, Mathématiques et Applications de Grenoble/ équipe GMCAO**

dans **l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

Innovations relatives à l'évaluation du cartilage articulaire du condyle fémoral humain par une nouvelle modalité d'imagerie optique

Thèse soutenue publiquement le **23/10/2017**,
devant le jury composé de :

Monsieur Eric STINDEL

Professeur des universités, praticien hospitalier, CHU de BREST,
Rapporteur

Monsieur Stéphane BOISGARD

Professeur des universités, praticien hospitalier, CHU Clermont
Ferrand, Rapporteur

Monsieur Didier MAINARD

Professeur des universités, praticien hospitalier, CHU Nancy,
Président du Jury

Monsieur Alexandre MOREAU-GAUDRY

Professeur des universités, praticien hospitalier, CHU Grenoble,
Directeur de thèse

Monsieur Philippe CINQUIN

Professeur des universités, praticien hospitalier, CHU Grenoble,
CoDirecteur de thèse

Monsieur Dominique SARAGAGLIA

Professeur des universités, praticien hospitalier, CHU Grenoble,
Examineur





«Le progrès n'est que l'accomplissement des utopies »

Oscar Wilde (1856-1900)

A Lenore

REMERCIEMENTS

Je désire en tout premier lieu exprimer ma gratitude à mes directeurs de thèse Monsieur Philippe Cinquin, et Monsieur Alexandre Moreau-Gaudry pour m'avoir proposé ce sujet et accepté de me diriger avec bienveillance ces trois dernières années. Je ne doute pas que ce travail de thèse soit la première brique d'une longue collaboration.

Je tiens à remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mes travaux et mon mémoire de thèse. Monsieur Stéphane Boisgard et Monsieur Eric Stindel pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse. Le regard critique, juste et avisé qu'ils ont porté sur mes travaux m'a été très précieux.

Je souhaite également adresser toute ma gratitude et mon affection pour Monsieur Dominique Saragaglia qui m'accompagne, me soutiens tel un père dans mon parcours universitaire et lors des « petits accros » de la vie.

Je remercie enfin toute l'équipe GMCAO du laboratoire TIMC, en particulier Cécilia Hugues, Isabelle Boudry, Emilie Chipon, Maud Médici, Alexis Mounier, RC Junior Rouchy sans qui rien de ce travail n'eut été possible.

Je remercie également tous mes collègues, amis de l'Hôpital Sud pour leur disponibilité et leur aide indirecte au bon déroulement de ces 3 années de thèse...

INNOVATIONS RELATIVES A L'EVALUATION DU CARTILAGE
ARTICULAIRE DU CONDYLE FEMORAL HUMAIN PAR UNE
NOUVELLE MODALITE D'IMAGERIE OPTIQUE

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	11
1.1	PREAMBULE	11
1.2	LE TISSU CARTILAGINEUX.....	11
1.2.1	<i>Anatomie</i>	<i>12</i>
1.2.1.1	Composition biochimique	12
1.2.1.2	Organisation structurale	12
1.2.1.3	Propriétés biomécaniques	14
1.2.2	<i>Lésions et réparations du cartilage.....</i>	<i>16</i>
1.2.2.1	Lésion de la matrice sans interruption visible.....	16
1.2.2.2	Lésion isolée du cartilage	17
1.2.2.3	Fracture et défaut ostéochondral.....	18
1.2.2.4	Lésions dégénératives arthrosiques.....	19
1.3	INTERET DE L'ÉVALUATION PEROPERATOIRE DU TISSU CARTILAGINEUX.....	21
1.4	ORGANISATION DE LA THESE.....	24
2	EVALUATION DE LA QUALITE DU TISSU CARTILAGINEUX : REVUE DE LA LITTERATURE	25
2.1	PARAMETRES QUALITATIFS/SEMI QUANTITATIFS.....	25
2.1.1	<i>Evaluation qualitative et semi-quantitative directe</i>	<i>26</i>
2.1.1.1	Microscopique / Anatomopathologique	26
2.1.1.1.1	Classification de MANKIN.....	26
2.1.1.1.2	Classification OARSI	27
2.1.1.1.3	Classification DJD ou Degenerative Joint Disease.....	31
2.1.1.1.4	Comparaisons des classifications histologiques.....	32
2.1.1.2	Macroscopique/Arthroscopique	33
2.1.1.2.1	Classification ICRS	33
2.1.1.2.2	Classification d'OUTERBRIDGE.....	35
2.1.1.3	Relations et comparaisons entre les classifications histologiques et macroscopiques.....	37
2.1.2	<i>Evaluation qualitative et semi-quantitative indirecte.....</i>	<i>38</i>
2.1.2.2	Radiographie	39

2.1.2.2.1	Description	39
2.1.2.2.2	Evaluation des lésions cartilagineuses	40
2.1.2.3	Echographie externe de genou	42
2.1.2.3.1	Description	42
2.1.2.3.2	Evaluation des lésions cartilagineuses	43
2.1.2.4	Tomodensitométrie.....	44
2.1.2.5	Arthro-Tomodensitométrie.....	45
2.1.2.6	Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	46
2.1.2.6.1	Description	46
2.1.2.6.2	Evaluation IRM semi-quantitative.....	47
2.2	PARAMETRES QUANTITATIFS	49
2.2.1	<i>Paramètres morphométriques.....</i>	<i>50</i>
2.2.1.1	Etat de surface 2D 3D.....	50
2.2.1.1.1	Définition	50
2.2.1.1.2	Profilométrie Directe	51
2.2.1.1.3	Profilométrie indirecte.....	52
2.2.1.2	Epaisseur et volume	58
2.2.1.2.1	IRM.....	58
2.2.1.2.2	EPIC-microCT.....	60
2.2.2	<i>Paramètres structurels</i>	<i>61</i>
2.2.2.1	Propriétés biomécaniques	61
2.2.2.1.1	Définitions.....	61
2.2.2.1.2	Tests directs	63
2.2.2.1.3	Méthodes d'évaluation indirectes	67
2.2.2.2	Composition biochimique : Teneur en Glycosaminoglycanes (GAG) et en collagènes	69
2.2.2.2.1	Intérêt	69
2.2.2.2.2	IRM.....	70
2.2.2.2.3	Epic microCT	71
2.3	SYNTHESE	72

3	INNOVATION RELATIVE A L'EVALUATION DE LA QUALITE DU TISSU CARTILAGINEUX PAR L'OCT GRAND CHAMP.	75
3.1	INTRODUCTION A L'OCT GRAND CHAMP	75
3.1.1	<i>Principes de l'OCT conventionnel</i>	75
3.1.2	<i>Spécificités de l'OCT grand champ (Light CT LLTech)</i>	78
3.1.3	<i>Champ d'applications actuels</i>	80
3.1.4	<i>OCT grands champ pour l'étude du cartilage</i>	81
3.2	EVALUATION DES LESIONS DU TISSUS CARTILAGINEUX PAR L'OCT GRAND CHAMP	83
3.2.1	<i>Justification</i>	83
3.2.2	<i>Objectifs et hypothèses</i>	85
3.2.3	<i>Réalisation d'une collection d'échantillons cartilagineux</i>	86
3.2.3.1	Collection d'échantillons de cartilage	86
3.2.3.2	Collection histologique	87
3.2.3.3	Collection FFOCT	88
3.2.4	<i>Analyse descriptive du tissu cartilagineux par FFOCT</i>	90
3.2.4.1	Introduction	90
3.2.4.2	Matériel et Méthodes	90
3.2.4.2.1	Schéma de l'étude et collection d'échantillons	90
3.2.4.2.2	Analyse comparative morphométrique	90
3.2.4.3	Résultats	91
3.2.4.4	Discussion	95
3.2.4.5	Conclusion	95
3.2.5	<i>Analyse qualitative du tissu cartilagineux par FFOCT</i>	96
3.2.5.1	Introduction	96
3.2.5.2	Matériel et Méthodes	96
3.2.5.2.1	Schéma de l'étude et collection d'échantillons	96
3.2.5.2.2	Analyse comparative qualitative	96
3.2.5.2.3	Analyse statistique	97
3.2.5.3	Résultats	98
3.2.5.4	Discussion	99

3.2.5.5	Conclusion	100
3.2.6	<i>Analyse quantitative du tissu cartilagineux par FFOCT</i>	101
3.2.6.1	Introduction	101
3.2.6.2	Matériel et Méthodes	102
3.2.6.2.1	Schéma de l'étude et collection d'échantillons	102
3.2.6.2.2	Analyse quantitative semi-automatique des profils de surface.....	102
3.2.6.2.3	Analyse statistique	108
3.2.6.3	Résultats.....	109
3.2.6.3.1	Détermination de la meilleure méthode de calculs et des meilleurs paramètres	109
3.2.6.3.2	Capacité de la FFOCT à caractériser quantitativement la dégénérescence du cartilage	110
3.2.6.4	Discussion.....	113
3.2.6.4.1	Analyse des principaux résultats obtenus.....	113
3.2.6.4.2	Limitations	116
3.2.6.5	Conclusion	117
4	PERSPECTIVES	119
4.1	RECHERCHES DE NOUVEAUX PARAMETRES POUR UNE EVALUATION QUANTITATIVE DE LA QUALITE DU TISSUS CARTILAGINEUX.....	120
4.1.1	<i>Analyses du cartilage en 3D</i>	120
4.1.2	<i>Intérêt de l'évaluation de la densité cellulaire</i>	124
4.2	DEVELOPPEMENT D'OUTILS D'EVALUATION PEROPERATOIRE	128
4.2.1	<i>Sonde FFOCT endoscopique</i>	128
4.3	CONCLUSION	131
5	REFERENCES	132
6	ANNEXES	148
6.1	ANNEXE 1	148
6.2	ANNEXE 2	152
7	RESUMES :	157

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Organisation structurelle du tissu cartilagineux(4)	14
Figure 2 Orientations biomécaniques des fibres collagènes et des chondrocytes(5)	15
Figure 3 Vue arthroscopique d'une lésion type "cartilage-bruise" du plateau tibial (collection RP)	17
Figure 4 Vue arthroscopique d'une fracture articulaire du plateau tibial (collection RP).....	18
Figure 5 Vue arthroscopique d'un défaut cartilagineux du condyle fémoral (collection RP)	19
Figure 6 Organigramme des parametres qualitatifs et semi-quantitatifs	26
Figure 7 Schémas et images histologiques des différents grades OOCAS(24).....	30
Figure 8 images oct et histologiques correspondantes des différents grades DJD(26).....	31
Figure 9 Représentation schématique de la classification DJD(27).....	32
Figure 10 Classification ICRS (31)	34
Figure 11 Classification ICRS des osteochondrites (OCD) (31)	35
Figure 12 Représentation de la classification de OUTERBRIDGE (35)	36
Figure 13 Organigramme des différentes méthodes d'évaluation qualitative des lésions arthrosiques de manière indirecte.	38
Figure 14 Organigramme des paramètres quantitatifs permettant d'évaluer la qualité du tissu cartilagineux ...	49
Figure 15 Decomposition des etapes de filtre en profilométrie pour obtenir la rugosité (source ecole centrale de LILLE)	51
Figure 16 Relation linéaire entre le stade arthrosique et la rugosité de surface 3D micrométrique(95)	52
Figure 17 Schema de profilometrie realisee par echographie (57)	52
Figure 18 Exemples d'image echographique montrant une augmentation de la rugosité lorsque le stade arthrosique est plus élevé(53).....	53
Figure 19 Exemples d'images obtenues par EPIC-microCT ex vivo sur une articulation de mandibule chez l'humain.	54
Figure 20 Analyse de rugosité sur des coupes sagittales de plateau tibial medial et de reconstruction 3D de surface chez des rats(102).	55
Figure 21 Images oct et histologiques de la classification DJD(26)	56
Figure 22 Reconstruction de surface 3D oct et la coupe histologique correspondante de condyle femoral humain(28)	56
Figure 23 Exemple d'installation de sem(105)	57

Figure 24 Image de la surface cartilagineuse mettant en évidence des signes d'usure à une échelle microométrique (flèches rouges) (105).....	57
Figure 25 Reconstruction 3d de la surface cartilagineuse mettant en évidence des signes d'usure à une échelle nanométrique(105)	58
Figure 26 Coupes IRM sagittales de genou humain avec segmentation des zones de cartilage supportant le poids du corps(110)	59
Figure 27 Exemple d'image EPIC-microCT (A)	60
Figure 28 Représentation d'une installation permettant de déterminer le coefficient de perméabilité du cartilage(7)	63
Figure 29 Représentation des 3 types de tests de compression : test d'indentation, test de compression non confinée et confinée(7)	64
Figure 30 Représentations de l'orientation des forces pour les différents types de tests en compression(7)	64
Figure 31 Comparaison des stress de tension à la rupture en fonction du nombre de cycles exercé sur le cartilage en fonction de l'âge des sujets(7).....	65
Figure 32 Tests de cisaillement ex vivo et justification anatomique(7)	66
Figure 33 Relation entre la résistance aux forces de cisaillement et la concentration en collagène du cartilage(114)	66
Figure 34 Corrélation entre la résistance à la compression du cartilage et la concentration en glycosaminoglycanes(7)	70
Figure 35 Schéma d'un système d'imagerie par interférométrie (source Thèse OUADOUR-ABBAR).....	77
Figure 36 Schéma d'un système d'imagerie OCT (source Thèse OUADOUR-ABBAR).....	78
Figure 37 Représentation du système OCT grand champ LLTECH (source Iltech).....	79
Figure 38 Spécifications du système LLTech (source Iltech).....	80
Figure 39 Images d'un échantillon de cartilage Ex-vivo imagé par OCT conventionnelle à gauche et par FFOCT à droite.....	82
Figure 40 Coupes femorales distales récupérées au cours d'arthroplastie totale de genou	86
Figure 41 Préparations des échantillons pour la réalisation de lames histologiques	87
Figure 42 Photographie d'une installation FFOCT (source LLTEch).....	88
Figure 43 Image FFOCT correspondante à la coupe histologique	89
Figure 44 L'échantillon de cartilage en histologie (gauche) et FFOCT (à droite),	91
Figure 45 Surface cartilagineuse en histologie et en FFOCT (Flèche noire) et os sous-chondral (Flèche blanche)	92
Figure 46 Visualisation d'un cluster de 2 chondrocytes (flèche blanche) et de la matrice extracellulaire (flèche noire) en histologie et l'image correspondante FFOCT	92

Figure 47 Exemples de lésions arthrosiques	93
Figure 48 Image FFOCT d'un échantillon de cartilage.	94
Figure 49 Échantillon de cartilage de grade OOCAS = 2 et de grade OOCAS = 4, en histologie (colonne gauche) et FFOCT (colonne droite).	103
Figure 50 Etapes de profilométrie.....	104
Figure 51 Etapes de traitement du profil de surface pour obtenir le profil de rugosité	105
Figure 52 Exemple de décomposition de profils	106
Figure 53 Paramètres de surface quantitatifs en fonction des grades d'histologie OOCAS pour les paramètres de profil 0: 800 µm calculés à partir de l'image histologique.....	112
Figure 54 Paramètres de surface quantitatifs en fonction des grades OOCAS FFOCT pour les paramètres de profil 0: 800 µm calculés à partir de l'image FFOCT	112
Figure 55 Paramètres de surface quantitatifs en fonction des grades d'histologie OOCAS pour les paramètres de profil 0: 800 µm calculés à partir de l'image FFOCT	113
Figure 56 Reconstruction de la surface 3D en FFOCT d'un échantillon de cartilage.....	122
Figure 57 Reconstruction de la surface 3d en ffoct d'un échantillon de cartilage et une coupe axiale correspondante.....	122
Figure 58 Vue latérale d'une reconstruction 3D FFOCT avec analyse de contraste en densité du cartilage	123
Figure 59 Relation entre le score OARSI et le nombre de clusters/ 10000 µm ²	126
Figure 60 Processus de formations de clusters de >2 chondrocytes dans la dégénérescence arthrosique(181)127	
Figure 61 Sonde FFOCT endoscopique LLTECH	129
Figure 62 Image obtenue à partir de la sonde FFOCT Endoscopique (Halo Bleu) et image FFOCT conventionnelle de l'échantillon complet cartilagineux	129
Figure 63 Analyse de l'image FFOCT endoscopique avec identification des chondrocytes	130
Figure 64 Perspectives de recherche pour la caractérisation du cartilage par FFOCT	131
Figure 65 Définition de La hauteur moyenne arithmétique, R_a	152
Figure 66 Définition des paramètres, R_z (ISO) , R_z (DIN).....	153
Figure 67 Définitions des paramètres, R_p , R_{pm} , R_t , R_{vm} , R_{tm}	154
Figure 68 Définitions des paramètres R_{3z} , R_{3y}	154
Figure 69 Définitions de l'asymétrie R_{sket} de l'amplitude de la courbe de distribution	155
Figure 70 Définition du paramètre R_{ku}	156

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 Prévalences des principales maladies dans le monde et leurs coûts de santé(10)	23
Tableau 2 Classification originelle de Mankin(23).....	27
Tableau 3 Grades d'arthrose OCHAS de la classification OARSI(24).....	28
Tableau 4 Comparaison des systemes de classification OARSI et MANKIN(29).....	32
Tableau 5 Classification de OUTERBRIDGE (32)	36
Tableau 6 Comparaison des grades ICRS et OARSI.....	37
Tableau 7 Classification de Kellgren Lawrence(36,48)	41
Tableau 8 Paramètres semi-quantitatifs des scores IRM d'arthrose du genou(87)	48
Tableau 9 Synthèse des différentes modalités d'imagerie permettant de caractériser le tissu cartilagineux.....	73
Tableau 10 Comparaison des spécificités techniques d'une OCT conventionnelle et d'une OCT grand champ...	82
Tableau 11 Description des effectifs des grades histologiques à partir des coupes histologiques et FFOCT	98
Tableau 12 Corrélations intra et inter observateurs et <i>Concordance entre les grades OCHAS HISTOLOGIE et FFOCT</i>	99
Tableau 13 Définitions des 16 paramètres utilisés pour quantifier les cinq sous-profils.....	107
Tableau 14 Corrélations des résultats de profil de 0: 800 µm des 6 meilleurs paramètres de profil de surface avec un seuil de significativité corrigé selon la méthode de Bonferroni à [***].....	110
Tableau 15 Densité cellulaire et le nombre de clusters <2 ou >2 chondrocytes pour une surface standardisée de 10000 µm ² au niveau de la couche superficielle du cartilage	125
Tableau 16 Corrélations entre les grades qualitatifs OCHAS et les paramètres quantitatifs de surface sur coupes histologiques	148
Tableau 17 Corrélations entre les grades qualitatifs OCHAS et les paramètres quantitatifs de surface sur coupes FFOCT	149
Tableau 18 Corrélations entre les grades qualitatifs OCHAS histologiques et les paramètres quantitatifs de surface sur coupes FFOCT	150
Tableau 19 Corrélations entre les paramètres quantitatifs de surface histologiques et FFOCT	151

1 INTRODUCTION

1.1 PREAMBULE

Ce travail de thèse s'inscrit dans le programme de recherche de l'équipe GMCAO du laboratoire TIMC-IMAG, relatif à l'évaluation per-opératoire du cartilage, en vue de proposer de nouvelles solutions thérapeutiques. Il a été rendu possible dans le cadre d'une étroite collaboration avec l'association ECCAMI (Excellence Center for Computer Assisted Medical Intervention) qui a permis l'acquisition du microscope OCT grand champ (FFOCT= Full Field Optical Coherence Tomography) développé par la société LLTECH Imaging (*). Ce travail s'inscrit aussi dans le cadre du projet de recherche ANR NOCT (Navigated Optical Coherence Tomography) financé en réponse à l'appel d'offre TECSAN de l'ANR (référence ANR-13-TECS-0008). Le consortium de ce projet associe l'équipe GMCAO du laboratoire TIMC-IMAG, le laboratoire ESPCI, le CIC-IT du CHUGA, le service d'anatomopathologie du CHUGA, le service de Chirurgie Orthopédique de l'Hôpital Sud du CHUGA, ainsi que les industriels SQI et LLTECH Imaging, en vue du développement d'une nouvelle instrumentation peropératoire FFOCT. Ce travail s'inscrit également dans le cadre des travaux du laboratoire d'excellence CAMI (Labex CAMI).

(*) Ce microscope FFOCT est présenté page 78 du document

1.2 LE TISSU CARTILAGINEUX

L'objectif de ce chapitre est de rappeler les caractéristiques du tissu cartilagineux articulaire en tant que structure hautement organisée et aux propriétés biologiques et mécaniques complexes. Le rappel des propriétés du cartilage articulaire sera suivi par une description des différents types nosologiques de lésions cartilagineuses. Ces généralités permettront de

mieux appréhender l'intérêt que peut constituer l'évaluation du tissu cartilagineux lors d'une procédure chirurgicale. Nous décrirons ensuite l'organisation de ce travail de thèse pour permettre aux lecteurs de mieux cerner sa construction et faciliter la lecture de ce document.

1.2.1 ANATOMIE

1.2.1.1 COMPOSITION BIOCHIMIQUE

Le cartilage comprend des cellules, une matrice aqueuse appelée la phase liquide et une matrice macromoléculaire désignée phase solide. Contrairement au tissu fibreux dense, le revêtement articulaire ne comporte pas de nerfs, ni de vaisseaux sanguins ou de système lymphatique.

Le cartilage hyalin est composé de chondrocytes entourés par la matrice extracellulaire. La phase liquide comporte de l'eau, des gaz, de petites protéines, des métabolites, une concentration élevée de cations équilibrant les protéoglycanes chargés négativement. L'eau représente 80 % de la phase liquide dans la couche superficielle et 65 % dans la zone profonde. Elle se répartit dans les espaces entre protéoglycanes et collagène(1). Elle joue un rôle biomécanique pour le transport de solutés et la lubrification articulaire. La phase liquide contrôle la résistance à la pression et la déformation réversible du cartilage. Le collagène dont 90 à 92 % est de type II, est responsable de la rigidité. La concentration des protéoglycanes est variable(1).

1.2.1.2 ORGANISATION STRUCTURALE

Les chondrocytes organisent les fibres collagènes, les protéoglycanes et les protéines non collagènes en une structure unique hautement différenciée. La composition, l'organisation, les propriétés mécaniques de la matrice, la morphologie cellulaire, probablement la fonction cellulaire dépendent de la profondeur de ces éléments par rapport à la surface articulaire. Elles dépendent également de la distance par rapport aux cellules. De la surface à la profondeur, s'observe une variation de la forme, de la taille des cellules, de l'orientation des

fibres collagènes, du contenu en eau et protéoglycanes.

Les modifications morphologiques des cellules et de la matrice du cartilage articulaire identifient quatre couches histologiques, de la surface à l'os sous-chondral(2) Figure 1.

La première zone 1, dénommée tangentielle, superficielle (STZ) est composée de fibres de collagène et de cellules, chondrocytes ellipsoïdaux disposés parallèlement à la surface assurant ainsi la plus grande résistance à la pression. Cette région comprend la plus grande concentration en eau. Elle joue le rôle d'une surface de glissement. Elle assure un rôle spécifique dans le développement initial de l'arthrose.

La zone 2, transitionnelle ou intermédiaire, la plus importante en volume est composée de fibres de collagènes orientées obliquement de façon variable, accompagnant des cellules sphériques de même orientation.

La zone 3, désignée profonde ou radiaire, comprend des fibres collagènes plus larges et des chondrocytes disposées perpendiculairement à la surface articulaire. La concentration en protéoglycanes y est la plus élevée et celle de l'eau la plus basse.

La zone 4, qui représente 5 % de l'épaisseur totale est une couche de cartilage calcifié, interposée entre la troisième zone et l'os sous-chondral. Désignée « Tidemark »(3), elle correspond histologiquement à l'interface entre le cartilage et l'os sous-chondral où s'amarrent les fibres de collagène de la troisième zone, profonde.

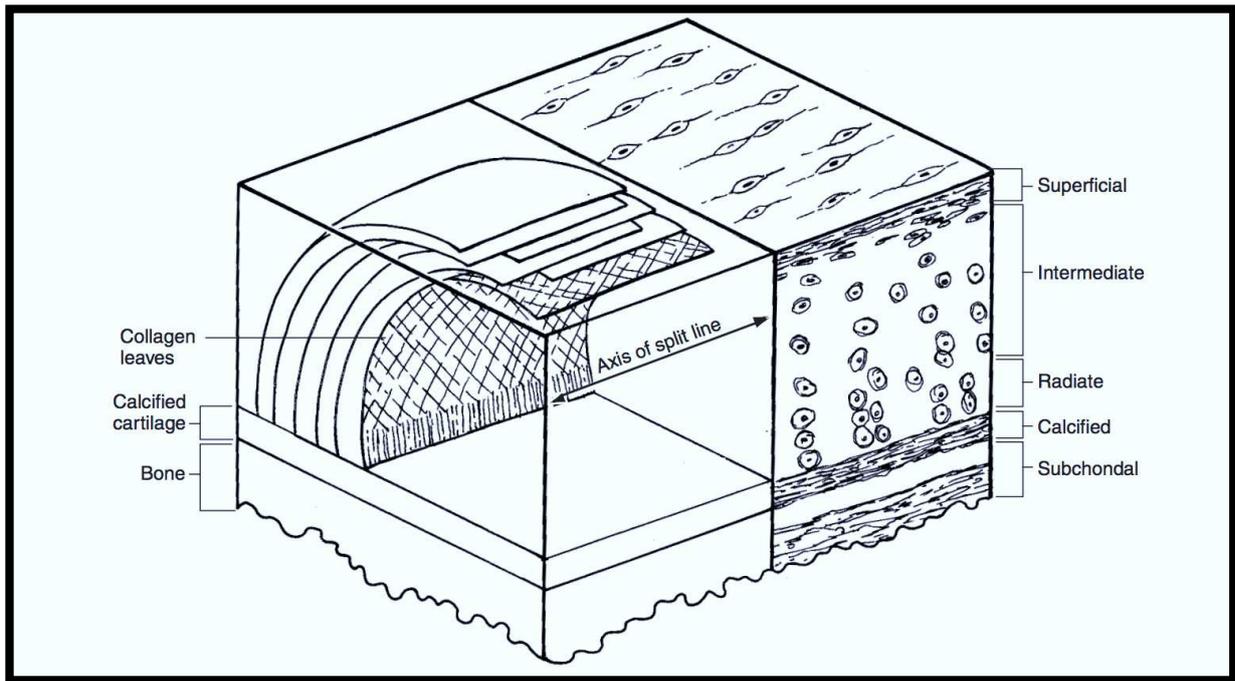


FIGURE 1 ORGANISATION STRUCTURELLE DU TISSU CARTILAGINEUX(4)

4 ZONES SONT IDENTIFIEES ET ORGANISEES DE LA SURFACE CARTILAGINEUSE VERS L'OS SOUS CHONDRALE.

1.2.1.3 PROPRIETES BIOMECANIQUES

Le rôle principal du cartilage est la répartition et la transmission des contraintes principalement en compression sous l'effet de la charge, il est le plus épais dans ces régions. Il intervient également dans l'absorption des chocs et dans le maintien de stress acceptables lors des contacts entre berges articulaires en particulier lors des mouvements de cisaillement.

L'exigence biomécanique et fonctionnelle comporte la réponse à la mise en charge et à la compression et/ou au cisaillement. La structure et l'organisation des couches résultent de leur différence de rôle fonctionnel. La propriété principale du cartilage est la résistance à la pression maximale lorsque la disposition des fibres est parallèle à son axe. L'étude biomécanique démontre que lors d'une mise en charge ou d'une compression, l'orientation des forces est parallèle à la surface du cartilage, disposée en différentes directions dans sa partie moyenne et environ à 45° dans les régions les plus profondes du collagène exprimant une parfaite adaptation à l'exigence fonctionnelle(4). Comme indiqué, la composition en protéoglycanes et en eau varie en fonction des couches cartilagineuses. La concentration en protéoglycanes est la plus élevée dans les couches les plus profondes. Celle en eau, la plus importante dans la zone transitionnelle, décroît vers la profondeur. Les protéoglycanes

enrichissent le cartilage articulaire en eau lui conférant ainsi une meilleure résistance aux forces compressives. L'eau, outre son rôle biomécanique, intervient également dans le transport des solutés contribuant ainsi à la lubrification articulaire.

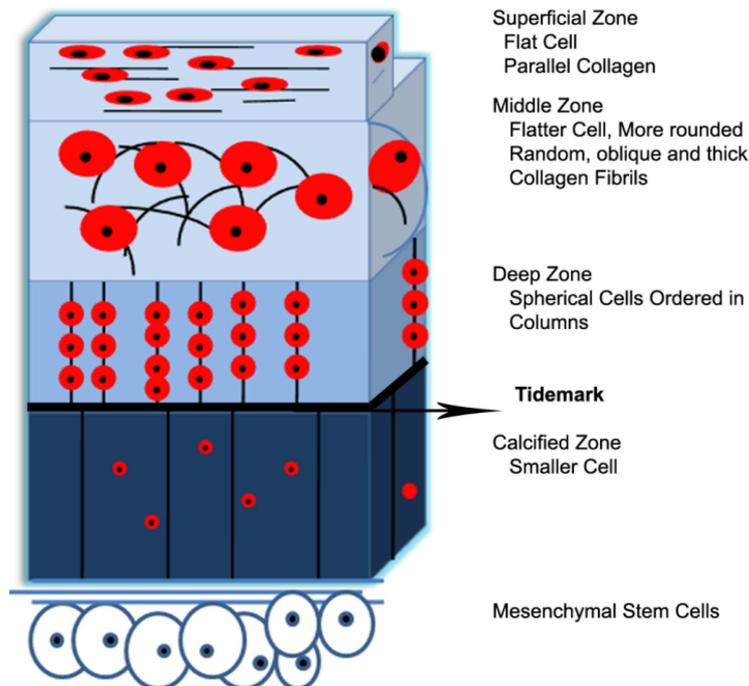


FIGURE 2 ORIENTATIONS BIOMECHANQUES DES FIBRES COLLAGENES ET DES CHONDROCYTES(5)

LES FIBRES ET LES CHONDROCYTES SUPERFICIELLES SONT PARALLELES A LA SURFACE ARTICULAIRE ; EN ZONE TRANSITIONNELLE L'ORIENTATION EST OBLIQUE EN FORME DE VOUTE ; DANS LA ZONE PROFONDE L'ORIENTATION EST VERTICALE.

Le cartilage est un matériel visco-élastique biphasique de par ses compositions solide et liquide(5). La réponse à la mise en charge ou à la compression et/ou au cisaillement combine la viscosité caractéristique des liquides et l'élasticité des solides. Une caractéristique importante est la capacité à supporter la déformation et de revenir à la présentation initiale. Cette particularité est fondamentale dans la lubrification articulaire et la circulation liquidienne, principalement en raison de la fonction de réponse aux mises en charge, et aux contraintes en l'absence de suppléance vasculaire et de système lymphatique(6). Une augmentation de la concentration en eau et une réduction de celle en protéoglycanes diminue la rigidité du cartilage et élève la perméabilité de la matrice(7,8).

Les altérations traumatiques, inflammatoires ou involutives des propriétés mécaniques du cartilage ne sont pas bien définies. La seule information fiable est une modification de ses

propriétés et la perte de l'intégrité structurale en fonction de l'âge(1). Le cartilage d'articulations en croissance est bien plus solide que celui du squelette adulte. Celui de personnes âgées est aminci, déformé par des fissurations expliquant le déficit de résistance à la compression et au cisaillement. Son épaisseur est sous la dépendance des contraintes en compression et/ou en cisaillement. Il s'amincit avec l'âge et la non-utilisation.

1.2.2 LESIONS ET REPARATIONS DU CARTILAGE

La réponse du cartilage aux agressions traumatiques et les processus de réparation dépendent du type et de la taille des lésions, ainsi que de l'atteinte associée ou non de l'os sous-chondral. Les traumatismes articulaires peuvent entraîner une fracture de la matrice accompagnant une interruption visible ou une désorganisation de celle-ci sans discontinuité. Le défaut de suppléance vasculaire et la limitation de la lésion au cartilage s'associe à une absence d'inflammation. La lésion interrompant à la fois cartilage et os sous-chondral connaît une réaction inflammatoire initiant la réparation déterminée par la présence d'une vascularisation.

La capacité de réparation du cartilage dépend de trois types de lésions aiguës, le premier comporte une perte de la matrice macromoléculaire ou une rupture du réseau de collagène sans césure visible ; le deuxième est caractérisé par une interruption mécanique du cartilage isolément et le troisième par une fracture intéressant à la fois cartilage et os sous-chondral(9).

1.2.2.1 LESION DE LA MATRICE SANS INTERRUPTION VISIBLE

L'absence de réponse inflammatoire, de structure nerveuse dans le cartilage et d'interruption perceptible de la surface rendent aléatoire la détection lésionnelle par l'examen direct arthroscopique ou l'imagerie magnétique. L'intensité et le type de contrainte à l'origine du dommage de la matrice sans interruption ne sont pas bien définis. Il est reconnu que la diminution de la concentration en protéoglycanes ou la désorganisation matricielle surviennent avant les autres signes de lésion tissulaire et sont dues, soit à une accentuation de la dégradation soit à une altération de la synthèse des molécules. La fuite de protéoglycanes affecte la résistance du cartilage et augmente la perméabilité hydraulique. Les

altérations accentuent la contrainte de la trame macromoléculaire restante incluant les fibres de collagène, accroissant le risque de vulnérabilité tissulaire et de dommage par des surcharges ultérieures. Des anomalies de la matrice autres qu'une déplétion en protéoglycanes telles qu'une rupture de la trame des fibres collagènes, ou l'interruption des relations entre les fibres collagènes et les protéoglycanes, perturbent la fonction des chondrocytes jusqu' à leur potentielle destruction.

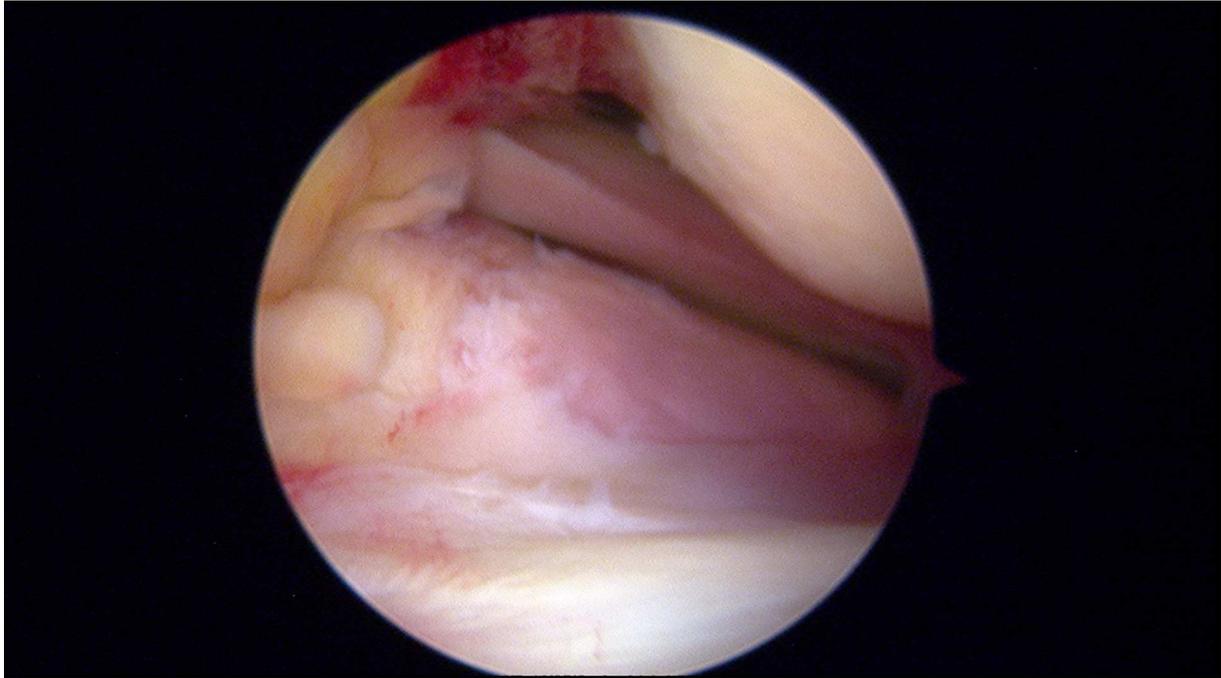


FIGURE 3 VUE ARTHROSCOPIQUE D'UNE LESION TYPE "CARTILAGE-BRUISE" DU PLATEAU TIBIAL (COLLECTION RP)

1.2.2.2 LESION ISOLEE DU CARTILAGE

Une altération isolée du cartilage correspond à une interruption ou une fracture de la matrice macromoléculaire détruisant les chondrocytes sans endommager directement l'os sous-chondral. Une compression imprévue de la surface articulaire traumatise la matrice cartilagineuse sous la forme de fissures, de fractures chondrales respectant l'os adjacent. Les études cliniques et expérimentales établissent que les lésions articulaires fermées incluant les chocs directs et les contraintes combinées avec un mécanisme de torsion sont capables d'interrompre la matrice cartilagineuse sans dommage osseux. Cela se voit fréquemment lors d'entorses graves du genou.

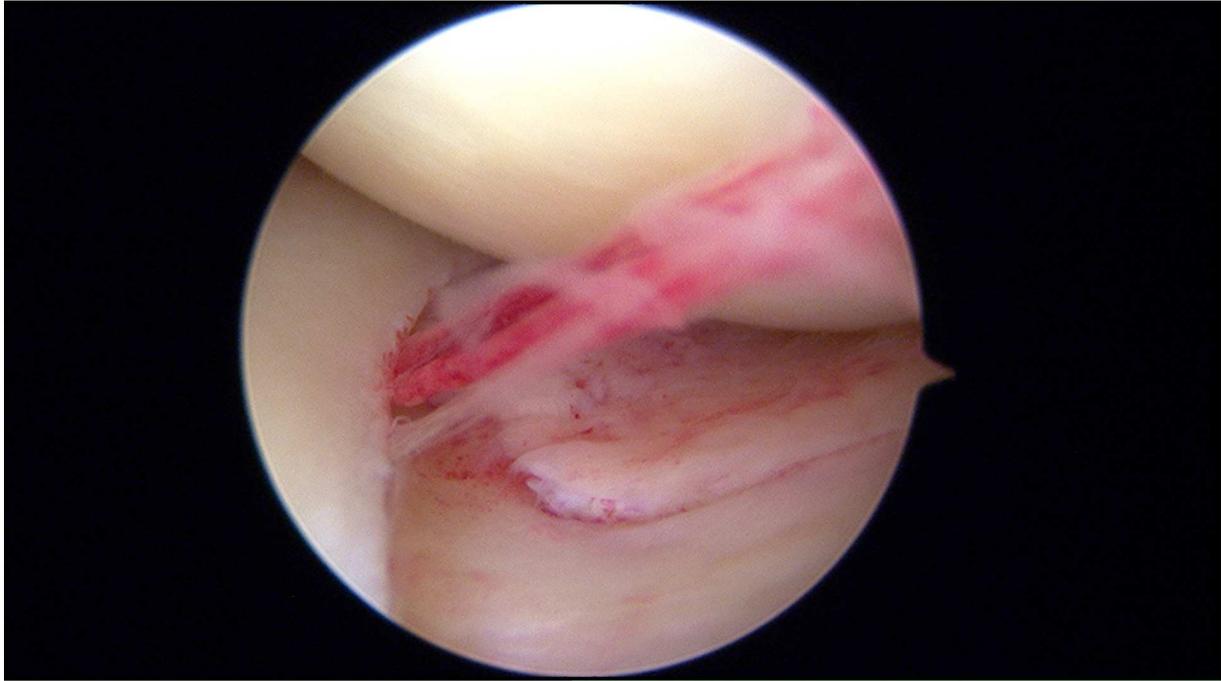


FIGURE 4 VUE ARTHROSCOPIQUE D'UNE FRACTURE ARTICULAIRE DU PLATEAU TIBIAL (COLLECTION RP)

1.2.2.3 FRACTURE ET DEFECT OSTEOCHONDRAL

La résistance du cartilage articulaire décline avec l'âge. Elle est maximale au cours de la croissance, chez les jeunes adultes et régresse à partir de la quatrième décennie. L'impact lésionnel est capable de provoquer des fractures s'étendant au travers du cartilage et de l'os sous-chondral. Les fractures ostéochondrales séquellaires détruisent un segment du recouvrement cartilagineux. Contrairement aux lésions limitées au cartilage, les fractures s'étendant à l'os sous-chondral provoquent des douleurs, une hémorragie et une réaction fibrineuse activant la réponse inflammatoire. Ce processus permet la « réparation » du cartilage. Cependant les propriétés mécaniques du tissu cartilagineux réparé sont diminuées et expliquent sa plus fréquente détérioration. Les différences de composition et d'organisation de la matrice expliquent les propriétés mécaniques inférieures du cartilage restauré que celles du cartilage normal. L'épaississement accru, l'œdème du cartilage réparé sont les reflets d'une désorganisation, et d'un affaiblissement du réseau des fibres collagènes associés à une réduction de la concentration de la matrice en protéoglycanes et en chondrocytes, responsable d'une fragmentation et fibrillation de la surface.

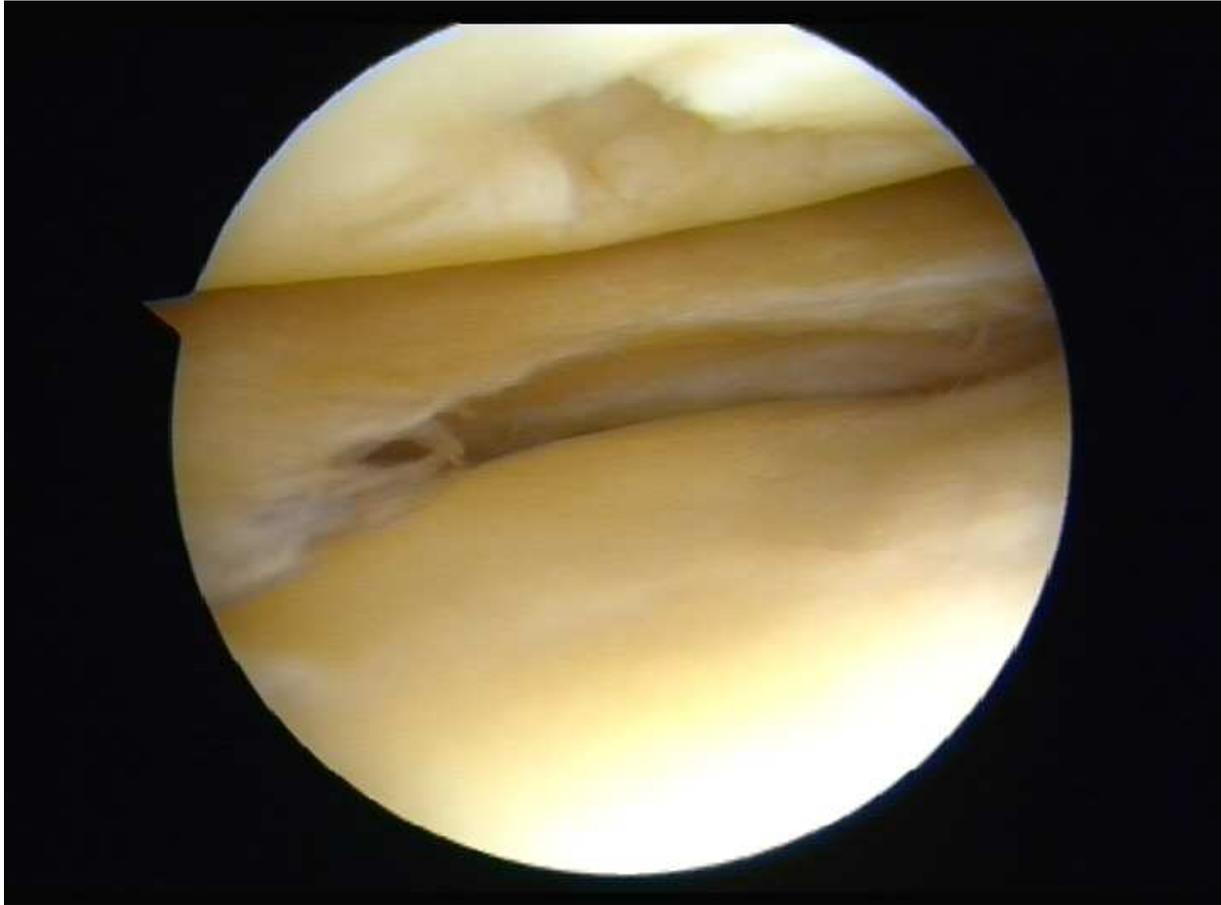


FIGURE 5 VUE ARTHROSCOPIQUE D'UN DEFECT CARTILAGINEUX DU CONDYLE FEMORAL (COLLECTION RP)

1.2.2.4 LESIONS DEGENERATIVES ARTHROSQUES

Suite à une réunion de l'OMS et de l'American Academy of Orthopaedic Surgeons en 1994, l'OMS a proposé une définition de l'arthrose qui englobe les principales facettes de la maladie(10):

« L'arthrose est la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être initié par de multiples facteurs : génétiques, congénitaux, métaboliques et traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules et de la matrice cartilagineuses conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral avec production d'ostéophytes et de kystes sous-chondraux. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale. »

L'OMS rajoute que l'arthrose n'est pas une maladie univoque mais un groupe d'affections dégénératives articulaires. En d'autres termes, elle n'est pas une maladie mais un syndrome ou encore elle est l'aboutissement ultime de diverses maladies touchant l'articulation.

L'arthrose est définie au stade précoce par une accentuation du renouvellement de la matrice, une diminution de la concentration des protéoglycanes établissant un oedème, un déficit du réseau de collagène par défaillance de la réparation. Initialement, une dégradation des fibres de collagène de type II dans les couches superficielles provoque une fibrillation de la surface et une élévation de la perméabilité à l'eau. L'eau s'échappant rapidement au travers de la surface durant la contrainte accompagne une fragmentation et une diminution des protéoglycanes de la matrice. Le mécanisme de pressurisation liquidienne et la réponse à la contrainte en compression et/ou cisaillement en sont altérés. Des modifications adaptatives de l'os sous-chondral s'expriment par une éburnation.

Les contraintes traumatiques excessives, uniques ou répétées créent un cisaillement à l'interface cartilage-os sous-chondral fissurant la couche calcifiée, séparant le cartilage et l'os sous-chondral(11,12). Cette délamination basale participe au mécanisme de dégénérescence non seulement dans le cartilage normal exposé à des contraintes mécaniques excessives (traumatisme aigu) mais également dans l'arthrose au cours de laquelle laxité articulaire et déplacement des zones de contact durant l'activité journalière créent un conflit entre les zones de cartilage anormalement affaibli. Elle stimule les modifications focales de l'os sous-chondral. Les conditions traumatiques comportent des fissurations, une microrupture de la couche calcifiée profonde, une séparation de l'os sous-chondral par cisaillement transversal.

Cette vision purement "mécaniciste" semble cependant insuffisante et ne tient compte ni des anomalies morphologiques observées, ni des données récentes de la biochimie du cartilage arthrosique. Les études anatomopathologiques d'arthroses expérimentales chez l'animal montrent en effet qu'à côté des signes de destruction déjà cités, on observe une prolifération chondrocytaire de cellules qui se groupent en grappes, perdant leur répartition normale en colonnes. En microscopie électronique, ces cellules ont tous les caractères de cellules métaboliquement hyperactives(13). Parallèlement, les études biochimiques de ces mêmes cartilages au cours des arthroses expérimentales, montrent une augmentation des synthèses

de collagène et surtout de PGs associées à une production d'enzymes dégradatives de la matrice(14,15).

On en vient donc à une théorie plus "biologique" de la physiopathologie de l'arthrose dans laquelle le chondrocyte joue un rôle central.

1.3 INTERET DE L'ÉVALUATION PEROPERATOIRE DU TISSU CARTILAGINEUX

L'arthrose est la première cause d'handicap et d'incapacité chez les personnes âgées(10). Elle constitue dans les pays développés la principale source de dépense de santé parmi les étiologies non infectieuses. La population atteinte devrait représenter selon les Nations Unies en 2050 près de 130 millions de personnes(16). L'arthrose constitue donc un enjeu médico-économique très important. L'OMS a édité ainsi en 2013 trois recommandations pour réduire l'impact de cette affection. La première consiste à réaliser de la prévention :

- Primaire, en favorisant les activités physiques, le contrôle du poids, la prévention des blessures liées au sport, etc.
- Secondaire, en réalisant le diagnostic le plus précocement possible par un dépistage.
- Tertiaire, lors de la prise en charge d'un patient présentant un traumatisme.

En effet en dehors des mesures préventives, les traitements médicaux ne permettent qu'un « contrôle » palliatif de la maladie et les traitements chirurgicaux restent la seule possibilité thérapeutique curative mais avec un coût élevé et une morbidité importante(17,18).

Devant le constat établi par l'OMS et les organes de protections sociales occidentaux, plusieurs initiatives de recherches ont vu le jour. Actuellement, le programme de recherche européen sur l'arthrose, le plus conséquent appelé Translational Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis (Treat-OA) dispose d'un budget de 12 millions d'euros. Celui-

ci est consacré principalement sur la recherche génétique et biochimique pour le dépistage biologique de l'arthrose et la mise en évidence de cibles thérapeutiques pharmacologiques (19). Malheureusement cette voie de recherche occulte complètement l'aspect mécanique et post-traumatique de cette pathologie.

Dans ce contexte l'OMS recommande le développement d'outils d'imagerie innovants pour le diagnostic précoce, le monitoring et le traitement curatif à un stade précoce de l'arthrose(10).

L'intérêt d'une imagerie peropératoire prend ainsi tout son sens. En effet lors de la prise en charge d'un patient traumatisé nécessitant une prise en charge chirurgicale par arthroscopie le patient doit pouvoir bénéficier d'un dépistage précoce de son « statut » cartilagineux. Nous sommes alors dans le cadre de la prévention tertiaire. On comprend alors le besoin de développer des outils d'imagerie permettant de réaliser ce bilan diagnostique. Il s'agit en effet de patients jeunes, le plus souvent actifs pour lesquels un dépistage précoce permettra de mettre en place une surveillance et des mesures préventives afin de repousser la date de la mise en place d'une prothèse de genou dans les décennies avenir. Le concept de « carnet de santé du cartilage » prend ainsi tout son sens. Récemment, des auteurs scandinaves ont proposé la réalisation d'un registre des chirurgies cartilagineuses permettant le suivi et la prévention d'une population à risque de dégénérescence arthrosique(20).

Concernant les outils d'évaluation, nous avons identifiés différents paramètres qui peuvent être qualitatifs ou quantitatifs. Cependant l'application des paramètres qualitatifs qui sont actuellement le gold standard en pratique clinique semblent largement insuffisant. En effet leur reproductibilité est faible (κ de 0.42 à 0.66 suivant les études) et leur sensibilité également, en particulier si on considère les stades les plus précoces d'arthrose (21,22).

TABLEAU 1 PREVALENCES DES PRINCIPALES MALADIES DANS LE MONDE ET LEURS COUTS DE SANTE(10)
L'ARTHROSE REPRESENTE LA 5EME CAUSE DE DEPENSES DE SANTE DANS LES PAYS DEVELOPPES

Low- and middle-income countries				High-income countries			
Cause	YLD (millions)	Per cent of total YLD		Cause	YLD (millions)	Per cent of total YLD	
1	Unipolar depressive disorders	55.3	10.4	1	Unipolar depressive disorders	10.0	14.6
2	Refractive errors	25.0	4.7	2	Hearing loss, adult onset	4.2	6.2
3	Hearing loss, adult onset	23.2	4.4	3	Alcohol use disorders	3.9	5.7
4	Alcohol use disorders	18.4	3.5	4	Alzheimer and other dementias	3.7	5.4
5	Cataracts	17.4	3.3	5	Osteoarthritis	2.8	4.1
6	Schizophrenia	14.8	2.8	6	Refractive errors	2.7	4.0
7	Birth asphyxia and birth trauma	12.9	2.4	7	COPD	2.4	3.5
8	Bipolar disorder	12.9	2.4	8	Diabetes mellitus	2.3	3.4
9	Osteoarthritis	12.8	2.4	9	Asthma	1.8	2.6
10	Iron-deficiency anaemia	12.6	2.4	10	Drug use disorders	1.7	2.4

1.4 ORGANISATION DE LA THESE

Conformément aux recommandations de l’OMS visant le développement d’outils innovants d’imagerie pour le diagnostic précoce et le monitoring de l’arthrose(10) l’objectif de ce travail de thèse est d’évaluer la place de l’imagerie par tomographie par cohérence optique (OCT) grand champ (Full Field Optical Coherence Tomography : FFOCT) dans la caractérisation du tissu cartilagineux.

Le prérequis à ce travail, présenté au chapitre 2 du document page 25, sera une revue de la littérature permettant de lister et de définir les paramètres qualitatifs et quantitatifs les plus pertinents pour caractériser le tissu cartilagineux. Pour chaque paramètre, les différents moyens d’obtention qu’ils soient directs ou indirects seront décrits de manière critique.

Ce travail de synthèse réalisé, nous exposerons dans le 3^{ème} chapitre du document page 75, les principes de l’OCT grand champ ainsi que les avantages et les inconvénients que présente cette technique d’imagerie en comparaison à celles listées dans notre revue de la littérature. Puis les évaluations qualitatives et quantitatives des lésions cartilagineuses arthrosiques par OCT grands champ seront successivement étudiées. Cette partie constituera le « core » expérimental de notre travail de thèse.

Enfin, au cours du 4^{ème} chapitre page 119, nous évoquerons les perspectives de développement et de recherche autour de ce travail princeps. Nous développerons en particuliers les aspects concernant la validation de nouveaux paramètres quantitatifs et le développement d’outils d’imagerie in vivo permettant la caractérisation du tissu cartilagineux au cours de procédures arthroscopiques.

2 EVALUATION DE LA QUALITE DU TISSU CARTILAGINEUX : REVUE DE LA LITTERATURE

L'évaluation de la qualité du tissu cartilagineux repose sur différents critères ; ceux-ci peuvent être qualitatifs ou quantitatifs. Ces critères peuvent être de pertinence inégale suivant le stade de dégénérescence arthrosique que l'on considère. De plus l'évaluation et la détermination de ces paramètres peuvent être réalisées à l'aide de méthodes de mesures directes ou indirectes. Enfin le caractère in vivo ou ex vivo de ces techniques d'évaluation conditionne leur applicabilité et leur diffusion en pratique clinique courante. Nous proposons dans ce chapitre une revue de ces différents paramètres à la vue des données les plus récentes de la littérature.

L'organisation de ce chapitre est la suivante :

- Dans le chapitre 2.1 du document page 25, nous développerons les paramètres qualitatifs et semi quantitatifs
- Dans le chapitre 2.2 du document page 49, nous décrirons les paramètres quantitatifs
- Enfin dans le chapitre 2.3 du document page 72, nous réaliserons une synthèse permettant de définir l'état de l'art et les pistes de recherche à développer dans la perspective d'une modalité d'imagerie optique peropératoire.

2.1 PARAMETRES QUALITATIFS/SEMI QUANTITATIFS

Les paramètres permettant de décrire l'atteinte cartilagineuse de manière qualitative peuvent être regroupés en fonction de l'échelle que l'on considère : microscopique ou macroscopique. Ils peuvent être également obtenus directement à partir d'un échantillon de cartilage ou indirectement par des outils d'imagerie.

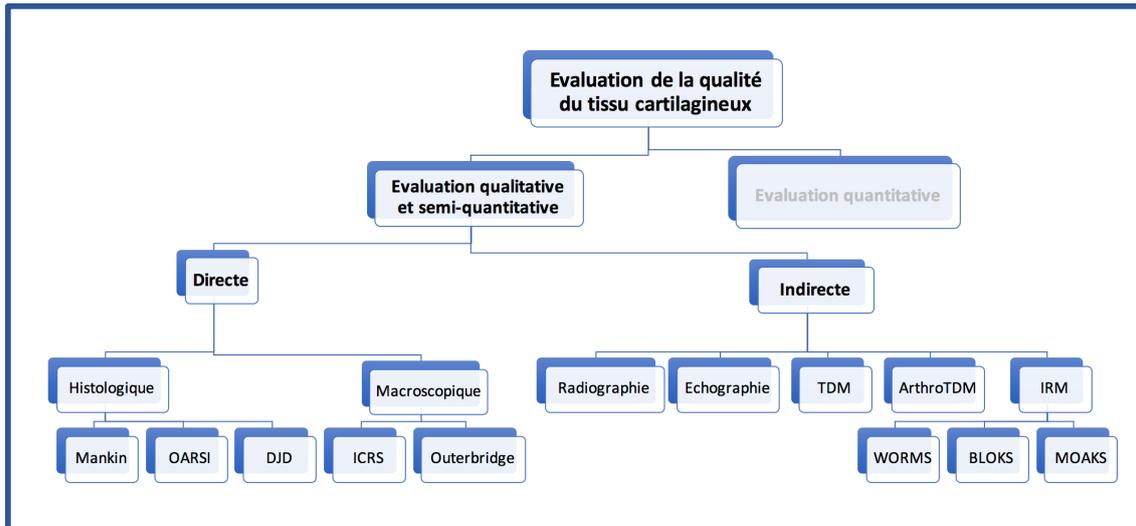


FIGURE 6 ORGANIGRAMME DES PARAMETRES QUALITATIFS ET SEMI-QUANTITATIFS

2.1.1 EVALUATION QUALITATIVE ET SEMI-QUANTITATIVE DIRECTE

2.1.1.1 MICROSCOPIQUE / ANATOMOPATHOLOGIQUE

2.1.1.1.1 CLASSIFICATION DE MANKIN

La classification de Mankin(23) est la première classification histologique à avoir été validée et répandue pour l'évaluation et le monitoring des atteintes du cartilage liées à l'arthrose. Cette classification a été publiée en 1971 dans le JBJS américain et s'intéresse en particulier à l'analyse de la surface cartilagineuse, à la densité cellulaire, à la coloration de la matrice extracellulaire, et enfin à l'intégrité de la ligne séparant la couche profonde la couche calcifiée du cartilage. L'évaluation de ces différents paramètres permet d'établir un score sur 14 points.

TABEAU 2 CLASSIFICATION ORIGINELLE DE MANKIN(23)

I Structure	
A Normal	0
B Surface irregularities	1
C Pannus and surface irregularities	2
D Clefts to transitional zone	3
E Clefts to radial zone	4
F Clefts to calcified zone	5
G Complete disorganization	6
II Cells	
A normal	0
B Diffuse hypercellularity	1
C Cloning	2
D Hypocellularity	3
III Safranin O staining	
A Normal	0
B Slight reduction	1
C Moderate reduction	2
D Severe reduction	3
E No dye noted	4
IV Tidemark integrity	
A Intact	0
B Crossed by blood vessels	1
Total score	
Minimal	0
Maximal	14

2.1.1.1.2 CLASSIFICATION OARSI

Plus récemment, la société OARSI (Osteoarthritis Research Society International) a établi une nouvelle classification basée sur des recommandations d'expert et sur les données les plus récentes de la littérature. C'est ainsi que la classification OCHAS (OARSI osteoarthritis cartilage histopathology assessment system) a vu le jour(24). La classification OCHAS (nommée aussi parfois score OARSI) est constituée de six grades, le grade étant défini comme la progression en profondeur de l'OA dans le cartilage. L'augmentation du grade indique une augmentation de la sévérité ou une progression biologique du processus arthrosique. Le système suppose donc que l'atteinte en profondeur du cartilage correspond à une maladie plus avancée et est un bon indicateur de la progression de la maladie. Le grade est évalué en

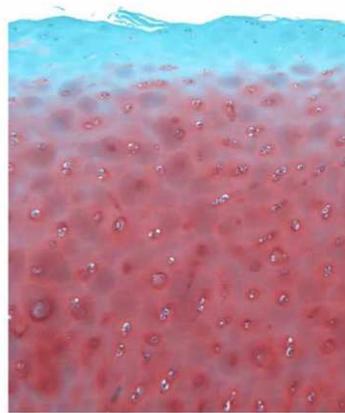
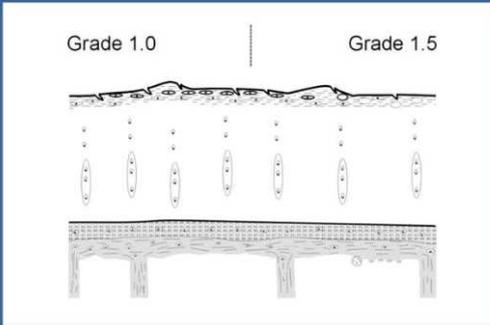
considérant les lésions les plus avancées présentes dans le cartilage, quelle que soit son étendue horizontale. Les caractéristiques clés de chaque grade sont les suivantes : OOCAS grade 1 indique que la surface du cartilage est intacte, OOCAS grade 2 indique une discontinuité de surface, OOCAS grade 3 signifie fissures verticales, OOCAS grade 4 implique l'érosion, OOCAS grade 5 indique une dénudation et OOCAS grade 6 Signifie déformation (ostéophytes).

TABEAU 3 GRADES D'ARTHROSE OOCAS DE LA CLASSIFICATION OARSI(24)

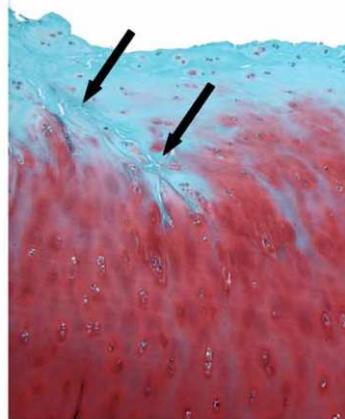
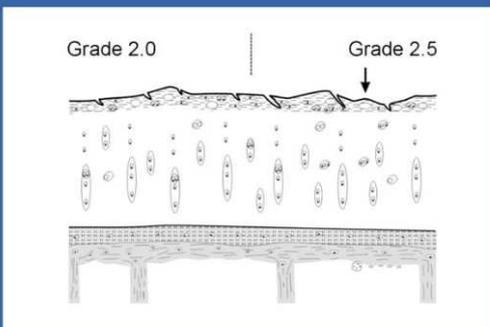
A cartilage histopathology grade assessment—grading methodology

Grade (key feature)	Associated criteria (tissue reaction)
Grade 0: surface intact, cartilage morphology intact	Matrix: normal architecture Cells: intact, appropriate orientation
Grade 1: surface intact	Matrix: superficial zone intact, oedema and/or superficial fibrillation (abrasion), focal superficial matrix condensation Cells: death, proliferation (clusters), hypertrophy, superficial zone Reaction must be more than superficial fibrillation only
Grade 2: surface discontinuity	As above + Matrix discontinuity at superficial zone (deep fibrillation) ± Cationic stain matrix depletion (Safranin O or Toluidine Blue) upper 1/3 of cartilage ± Focal perichondronal increased stain (mid zone) ± Disorientation of chondron columns Cells: death, proliferation (clusters), hypertrophy
Grade 3: vertical fissures (clefts)	As above Matrix vertical fissures into mid zone, branched fissures ± Cationic stain depletion (Safranin O or Toluidine Blue) into lower 2/3 of cartilage (deep zone) ± New collagen formation (polarized light microscopy, Picro Sirius Red stain) Cells: death, regeneration (clusters), hypertrophy, cartilage domains adjacent to fissures
Grade 4: erosion	Cartilage matrix loss: delamination of superficial layer, mid layer cyst formation Excavation: matrix loss superficial layer and mid zone
Grade 5: denudation	Surface: sclerotic bone or reparative tissue including fibrocartilage within denuded surface. Microfracture with repair limited to bone surface
Grade 6: deformation	Bone remodelling (more than osteophyte formation only). Includes: microfracture with fibrocartilaginous and osseous repair extending above the previous surface

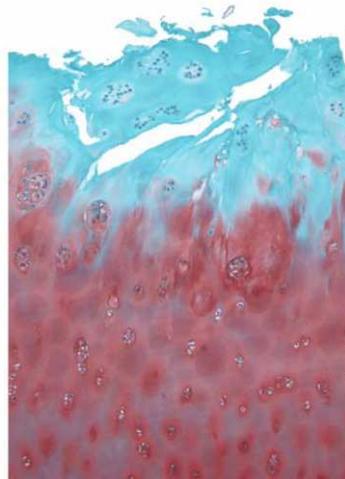
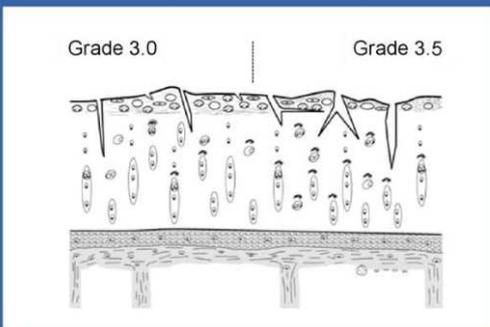
Grade 1
Surface intact



Grade 2
Surface Discontinuity



Grade 3
Vertical Fissures



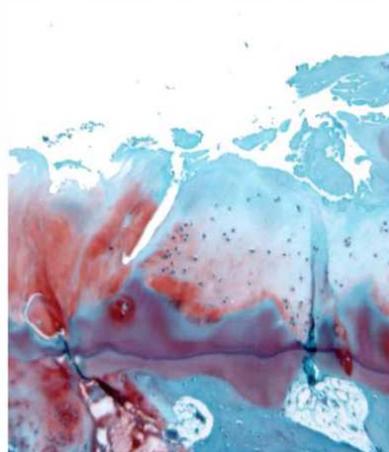
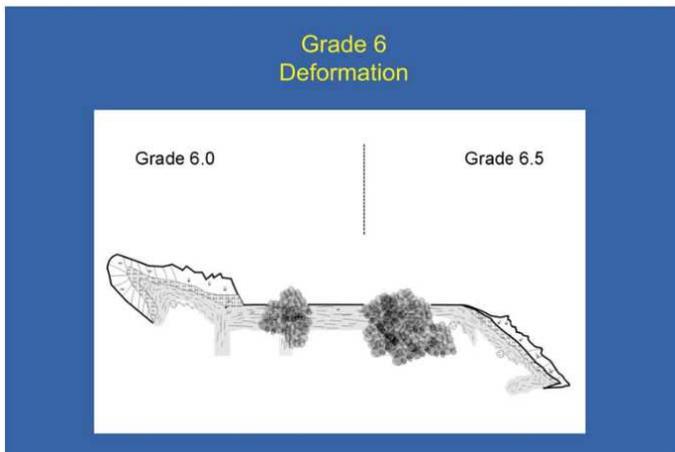
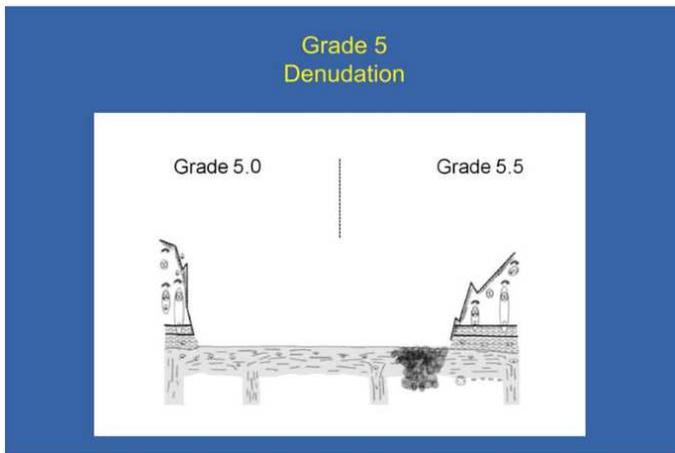
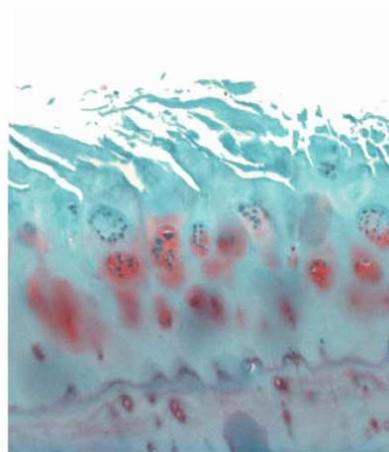
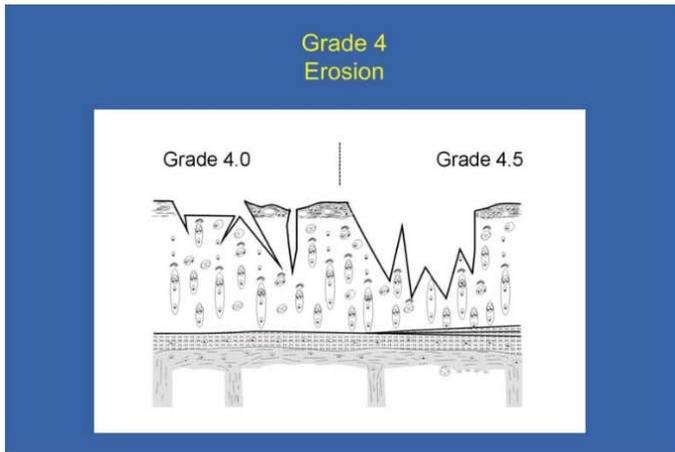


FIGURE 7 SCHEMAS ET IMAGES HISTOLOGIQUES DES DIFFERENTS GRADES OCHAS(24)

2.1.1.1.3 CLASSIFICATION DJD OU DEGENERATIVE JOINT DISEASE

En 2006, de manière concomitante à la publication de la classification OARSI, de nombreux auteurs se sont intéressés à l'imagerie cartilagineuse par OCT(25). Ils ont ainsi développé une classification dérivée de la classification de Mankin leur permettant de grader le stade arthrosique uniquement à partir de la surface cartilagineuse qui était la seule accessible avec leur technique d'imagerie. Ainsi, les lésions arthrosiques sont classées en 6 stades dépendant de la profondeur des fissures. Un stade 7 a été ajouté dans certaines publications pour décrire le cas où une érosion cartilagineuse complète est présente(26). Cette classification malgré l'absence de validation scientifique a par la suite été reprise dans beaucoup d'études traitant de l'imagerie cartilagineuse par OCT(26-28).

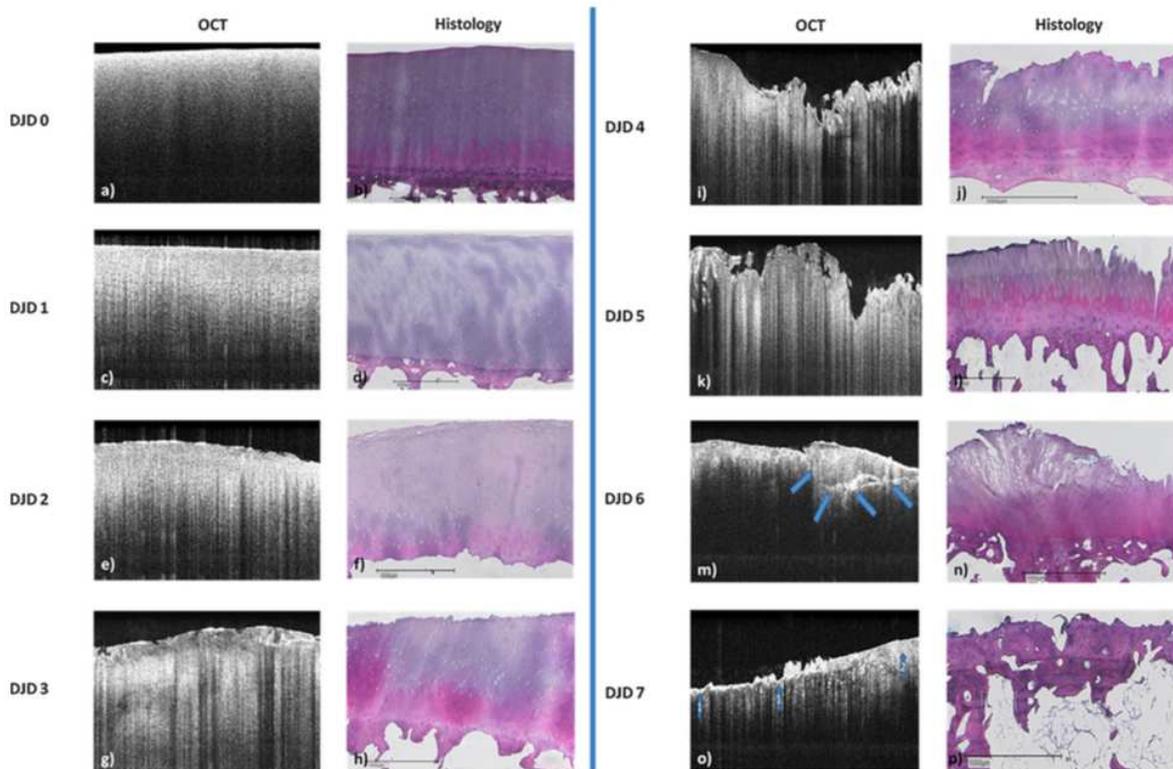


FIGURE 8 IMAGES OCT ET HISTOLOGIQUES CORRESPONDANTES DES DIFFERENTS GRADES DJD(26)

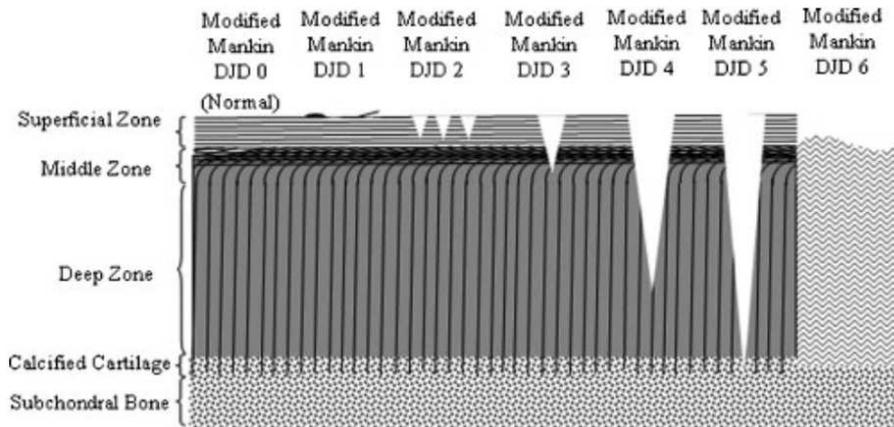


FIGURE 9 REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA CLASSIFICATION DJD(27)

2.1.1.1.4 COMPARAISONS DES CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES

Plusieurs études ont cherché à comparer ces classifications entre elles(29,30). Leur objectif commun était de tester la reproductibilité de ces classifications. Les résultats de ces études montrent une meilleure reproductibilité pour le score OOCAS. Cependant le résultat le plus important est que la validité interne appréciée par la valeur alpha de Cronbach est meilleure pour le score OOCAS (0.830 pour OOCAS vs 0.604 pour Mankin). C'est pour cette raison que les auteurs recommandent unanimement l'utilisation du score OOCAS plutôt que celle de Mankin (29,30).

TABLEAU 4 COMPARAISON DES SYSTEMES DE CLASSIFICATION OARSI ET MANKIN(29)

LE TABLEAU MET EN AVANT 2 FAITS IMPORTANTS : L'ABSENCE DE VALIDATION EN TERMES DE REPRODUCTIBILITE DE LA CLASSIFICATION DE MANKIN ET SON ABSENCE DE CORRELATION AVEC LES CLASSIFICATIONS D'IMAGERIE ET D'ARTHROSCOPIE, CONTRAIREMENT A LA CLASSIFICATION OARSI.

<i>OA cartilage histopathology grade assessment—comparison of methods</i>		
Feature	OARSI system	HHGS ⁷
1. Principle	Assumes histologic features present Grading = vertical depth Staging = surface, area or volume extent	Characteristic OA histologic features, presence and amount
2. Quantification	Grading: score is progressive with depth Staging: score is progressive with length, area or volume involved Total score: qualitative and quantitative options	Specific feature or score = combination of features Total score = sum of feature scores
3. Macroscopic assessment correlation (gross pathology)	Direct	Indirect
4. Arthroscopy correlation	Direct	Indirect
5. Imaging correlation	Direct	Indirect
6. Expandable		
6.1. Subdivide grade if required	Yes	No
6.2. Can include new features in grade	Yes	No
6.3. Morphometry for staging	Yes	No
7. Score range	0–24	0–14
8. Identify early OA	Expanded proportional score 0–12 of 24	Limited: score 0–4 of 14
9. Validity	Requires further validation	Not valid

2.1.1.2 MACROSCOPIQUE/ARTHROSCOPIQUE

2.1.1.2.1 CLASSIFICATION ICRS

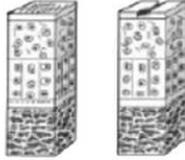
L'International Cartilage Research Society (ICRS) a publié en 2000 une classification macroscopique des lésions cartilagineuses où sont identifiés 4 grades de profondeur (Figure 10)(31).

- Le grade 1 (« nearly normal ») est :
 - un ramollissement chondral ou la présence de fibrillations (ICRS 1a) ;
 - s'il existe des lacérations ou des fissures, il s'agit du grade ICRS 1b.
- Les pertes de substance inférieures à 50 % de la hauteur chondrale sont classées ICRS 2 (« abnormal »).
- Le grade ICRS 3 des lésions dépassant 50% de la hauteur (« severely abnormal ») a quatre sous-groupes:
 - 3a : lésions respectant la couche calcifiée,
 - 3b : lésions traversant la couche calcifiée,
 - 3c : lésions jusqu'à la lame sous chondrale,
 - 3d : lésions profondes et soufflantes.
- Le grade ICRS 4 est une lésion ostéochondrale. Pour cette société scientifique, seules les lésions ICRS 3 et 4 symptomatiques méritent un traitement spécifique (stimulation de l'os sous chondral, greffes ostéochondrales multiples ou greffes de chondrocytes)

ICRS grade 0—normal



ICRS grade 1—nearly normal
Superficial lesions. Soft indentation (A)
and/or superficial fissures and cracks (B)



A B

ICRS grade 2—abnormal
Lesions extending down to <50% of cartilage depth

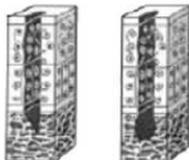


ICRS grade 3—severely abnormal
Cartilage defects extending down >50% of cartilage depth (A) as well as
down to calcified layer (B) and down to but not through the subchondral
bone (C). Blisters are included in this grade (D)



A B C D

ICRS grade 4—severely abnormal



A B

Copyright © ICRS

FIGURE 10 CLASSIFICATION ICRS (31)

Les ostéochondrites ont une classification propre (figure 11) : ICRS OCD I est une ostéochondrite stable recouverte d'un cartilage ramolli, ICRS OCD II est une lésion stable limitée par un sillon discontinu, ICRS OCD III est une lésion pédiculée donc instable, ICRS OCD IV est une niche vide (séquestre libéré) (Figure 11).

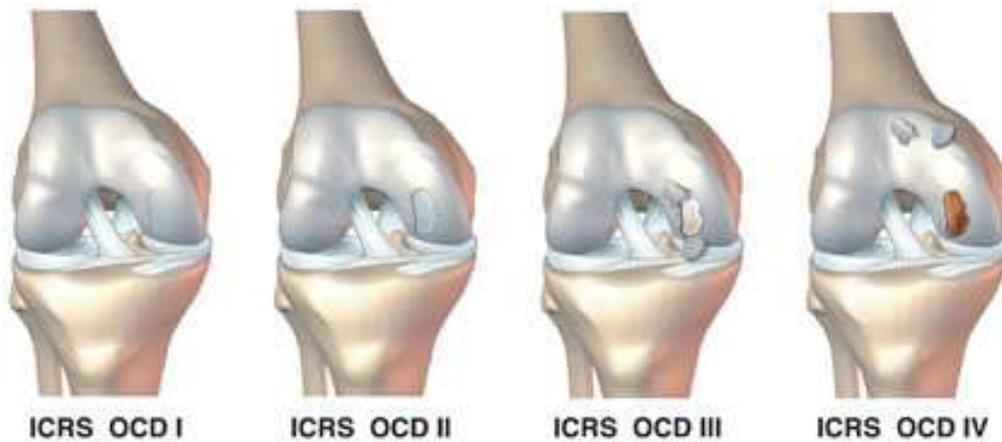


FIGURE 11 CLASSIFICATION ICRS DES OSTEOCHONDRITES (OCD) (31)

2.1.1.2.2 CLASSIFICATION D'OUTERBRIDGE

Outerbridge fut le premier en 1961 à proposer une classification en 4 stades à partir des chondromalacies rotuliennes observées lors des méniscectomies (Tableau 5)(9,32). Cette classification a ensuite été largement utilisée pour toute les atteintes chondrales du genou. La classification d'Outerbridge est fiable et reproductible au-delà de 5 ans de pratique de l'arthroscopie du genou(33). Les lésions condyliennes et rotuliennes sont mieux classées que les atteintes tibiales(34). Néanmoins d'autres travaux réalisés par des équipes de chercheurs indépendants ont montré que la reproductibilité de cette classification restait très modeste (35).

TABEAU 5 CLASSIFICATION DE OUTERBRIDGE (32)

Classification de Outerbridge en 4 stades.
Grade I : ramollissement cartilagineux.
Grade II : fragmentation, fissures chondrales de moins d'1/2 inch de diamètre.
Grade III : fragmentation, fissures de plus d'1/2 inch de diamètre.
Grade IV : exposition de l'os sous chondral.

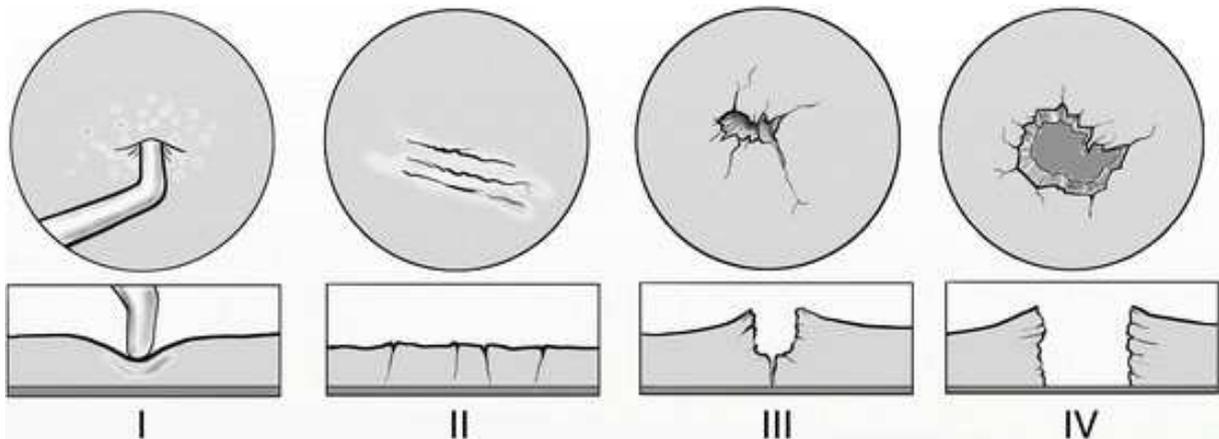


FIGURE 12 REPRESENTATION DE LA CLASSIFICATION DE OUTERBRIDGE (35)

GRADE I : RAMOLLISSEMENT CARTILAGINEUX. GRADE II : FRAGMENTATION, FISSURES CHONDRALES DE MOINS D'1/2 INCH DE DIAMETRE. GRADE III : FRAGMENTATION, FISSURES DE PLUS D'1/2 INCH DE DIAMETRE. GRADE IV : EXPOSITION DE L'OS SOUS CHONDRAL.

2.1.1.3 RELATIONS ET COMPARAISONS ENTRE LES CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES ET MACROSCOPIQUES

Les classifications actuellement retenues dans la littérature pour évaluer de manière directe les lésions cartilagineuses sont celles de l'OARSI et de l'ICRS. Il faut cependant noter que la classification OARSI est plutôt réservée à des études cliniques ex-vivo et est quasi absente des publications réalisées dans les revues de chirurgie orthopédique, à l'inverse de la classification ICRS. Aussi, les publications ayant comparés ces deux classifications entre elles sont rares. Néanmoins des travaux récents(21) ont mis en avant que les stades d'arthrose précoces ICRS correspondaient en réalité à des stades OARSI déjà avancés (Tableau 6). Cela démontre que la classification ICRS n'est pas adaptée pour étudier les stades d'arthrose précoce et que les évaluations à l'échelle histologiques sont à privilégier pour caractériser ces lésions précoces.

**TABLEAU 6 COMPARAISON DES GRADES ICRS ET OARSI
UN GRADE ICRS 1B PEUT CORRESPONDRE A UN STADE D'ARTHROSE DEJA AVANCE DU POINT DE VUE HISTOLOGIQUE OARSI 3 (21).**

ICRS grade	OARSI grade	Clinical comment
1-A	1 (1.0–1.5)	ICRS grade 1-A refers to soft indentation. OARSI grade 1 is characterised by a mild distortion (fibrillation) of the surface, together with a swelling of the articular cartilage. The distinction between OARSI grade 1.0 (with intact chondrocytes) and OARSI grade 1.5 (with cell death by apoptosis or necrosis) cannot be made via arthroscopic inspection [43]
1-B	2–3 (2.0–3.5)	ICRS grade 1-B refers to superficial fibrillations and cracks. In OARSI grade 2.0, smaller parts of the cartilage surface are lost, and cracks form that extend into the superficial zone. The depletion of cartilage-specific matrix staining commences. In OARSI grade 2.0, the surface discontinuity consists only of fibrillation. In OARSI grade 2.5, there is an additional abrasion of the surface, with a loss of a portion of the superficial cartilage. OARSI grade 3.0 reflects penetration of simple fissures or vertical fissures (clefts) into the mid-zone. In OARSI grade 3.5, fissures extend and branch at complex angles. Chondrocyte death, chondron formation containing multiple chondrocytes becomes more evident, particularly in the chondrons adjacent to the fissures [43]
2	4 (4.0–4.5)	ICRS grade 2 refers to lesions extending down to less than 50 % of the cartilage thickness in the topographical region that is affected. The key feature of OARSI grade 4 is erosion, with loss of the superficial zone in grade OARSI grade 4.0, while OARSI grade 4.5 shows excavation into the mid-zone [43]. The loss of 50 % of cartilage thickness may be considered as the macroscopic end point, after which, if more than 50 % of cartilage thickness is lost, the term 'early OA' may not be used anymore

2.1.2 EVALUATION QUALITATIVE ET SEMI-QUANTITATIVE INDIRECTE

L'objectif de cette section est de décrire les outils d'imagerie ainsi que les classifications qui permettent de qualifier la qualité du tissu cartilagineux de manière indirecte. Le terme d'indirect bien que très répandu dans la littérature ne fait pas l'objet d'une définition précise. Celui-ci désigne l'utilisation d'une technique/ d'un outils qui n'est pas directement positionné au contact du cartilage étudié.

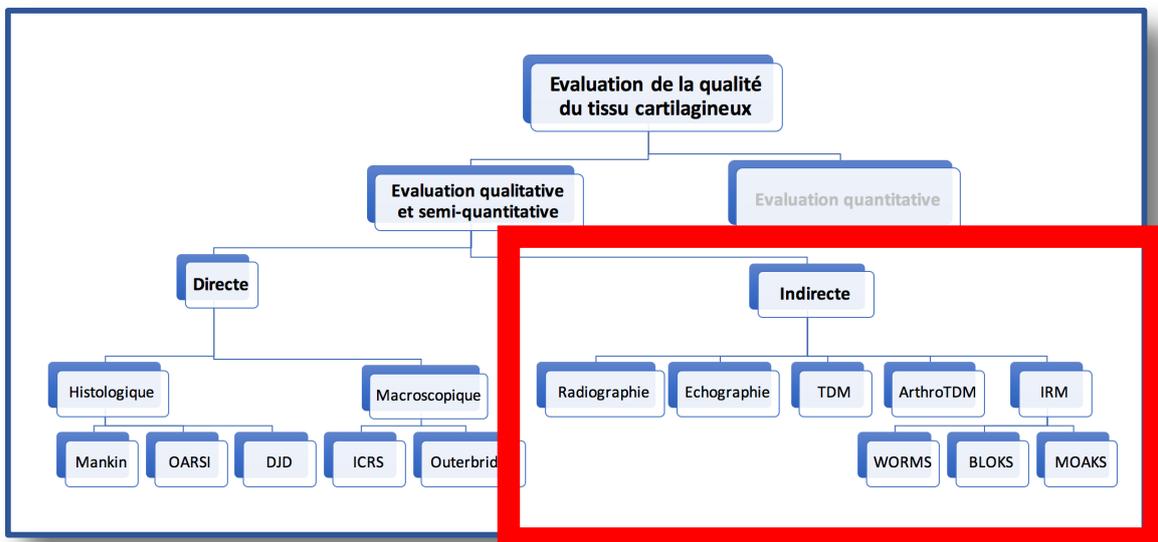


FIGURE 13 ORGANIGRAMME DES DIFFERENTES METHODES D'EVALUATION QUALITATIVE DES LESIONS ARTHROSIQUES DE MANIERE INDIRECTE.

2.1.2.2 RADIOGRAPHIE

2.1.2.2.1 DESCRIPTION

Les radiographies simples sont la modalité d'imagerie la plus utilisée pour le diagnostic de l'arthrose, la stratification du risque et la détermination des résultats des patients atteints de symptômes liés à l'arthrose.

Les principales caractéristiques de l'imagerie radiographique dans l'arthrose sont :

- le pincement de l'interligne articulaire (IL),
- la sclérose et les géodes sous-chondrales,
- ainsi que la présence d'ostéophytes(24,36,37).

Les incidences recommandées pour explorer une gonarthrose sont la radiographie comparative des deux genoux debout :

- de face : en extension et à 30° de flexion (incidence Schuss).
- de profil.
- et l'incidence axiale à 30° de flexion.

La radiographie de face est dite de bonne qualité s'il y a un bon alignement du plateau tibial interne (bords antérieur et postérieur confondus ou éloignés de moins d'un millimètre)(38,39). Elle permet d'objectiver la gonarthrose fémoro-tibiale qui peut être médiale, latérale ou totale selon le compartiment atteint. L'ostéophytose et l'ostéosclérose se développent sur les deux versants condyliens et tibiaux. La mise en charge est nécessaire pour mettre en évidence un pincement de l'interligne ou montrer sa gravité comparée au cliché couché.

L'incidence de Schuss(40,41) permet essentiellement de visualiser un pincement de l'IL postérieur ainsi qu'une ostéophytose de l'échancrure intercondylienne et même une ostéosclérose condylienne non détectables sur la radiographie de face en extension. Un pincement fémoro-tibial est retenu pour le diagnostic s'il est d'au moins 3 mm dans l'absolu ou bien d'au moins 1 mm de différence sur un cliché comparatif. La mesure de l'interligne reste cependant difficile et peu reproductible car dépendante du : - Centrage et inclinaison des rayons. - Degré de flexion des genoux. - Degré de rotation des pieds. - Agrandissement

radiologique. - Situation fonctionnelle du patient. - Association d'une exclusion méniscale qui aggrave le pincement.

Les géodes sous-chondrales de la gonarthrose fémoro-tibiale sont rares et siègent le plus souvent sur le tibia. Ailleurs, on peut noter une désaxation dans le plan sagittal à type de genu-valgum ou genu-varum pouvant être la cause ou la conséquence de la gonarthrose.

Pour la gonarthrose fémoro-patellaire, l'otéophytose peut siéger à l'extrémité supérieure et/ou inférieure de la patella sur le cliché de profil et aux bords latéraux de la rotule et de la trochlée sur les incidences axiales ; l'ostéosclérose siège sur le versant postérieur de la patella sur le cliché de profil. Une petite géode sous-chondrale de la rotule n'est pas rare.

Un pincement fémoro-patellaire se recherche sur la vue axiale à 30° de flexion ; le pincement externe se recherche en décubitus dorsal quadriceps décontracté ; le pincement interne se recherche en contraction quadricipitale, éventuellement obtenue chez un patient debout.

2.1.2.2.2 EVALUATION DES LESIONS CARTILAGINEUSES

Des paramètres sont définis pour le diagnostic et le classement de l'ostéoarthrose sur la radiographie. L'utilisation de systèmes de notation semi-quantitative comme le score de Kellgren-Lawrence (KL)(36), permet la caractérisation de sous-ensembles homogènes pour des études cliniques et épidémiologiques (Tableau 6). Comme décrit précédemment, il est souvent nécessaire d'acquérir plusieurs images (port de poids par rapport à l'absence de poids) et d'acquérir des radiographies dans plus d'une vue pour décrire correctement la présence d'arthrose et l'étendue de sa participation.

Il existe souvent une mauvaise concordance entre la présence de douleur au genou et la présence d'arthrose à la radiographie. La présence d'arthrose radiographique du genou chez les personnes souffrant de douleurs fréquentes au genou varient de 15% à 76% (42). L'ajout des incidences radiographique de profil et en défilé aide à fournir des preuves supplémentaires des changements radiographiques présents avec l'arthrose du genou.

Le pincement de l'IL est un paramètre établi de la gravité de l'arthrose et de son aggravation. La perte complète de l'IL articulaire (aspect os-sur-os) est l'un des indicateurs pour définir le stade ultime d'arthrose dont le seul traitement sera constitué par le remplacement de

l'articulation du genou. En plus de la perte de cartilage, les dommages structuraux et fonctionnels associés au ménisque, tels que l'extrusion méniscale et la perte de substance méniscale, contribuent au pincement de l'IL(43). La présence d'un pincement de l'IL dans les composants fémoro-tibiaux médial et latéral est également associée à une déformation concomitante en varus(44) et valgus (45), respectivement.

La détection de ces défauts d'alignements associés et leur réductibilité plus ou moins complète peuvent avoir un impact potentiel sur une intervention thérapeutique axée sur des mécanismes biomécaniques, tels que les procédures d'ostéotomie correctrice d'alignement des membres. Étant donné l'absence de normalisation suffisante des éléments requis pour un positionnement correct du genou, afin de prévenir les variations de mesure et les erreurs dans la mesure de la hauteur de l'interligne tibio-fémorale, des techniques de fluoroscopie ont été utilisées pour normaliser la position radio-anatomique du genou lors d'une radiographie simple dans des études cliniques et épidémiologiques. Cela permettrait une mesure plus précise de la hauteur de l'interligne fémoro-tibial médial que celle qui peut être dérivée des techniques classiques d'imagerie(46). En plus des mesures simples, il existe également des mesures informatiques semi-automatisées, nouvelles et reproductibles du pincement de l'interligne articulaire radiographique pour l'évaluation de l'arthrose du compartiment médial(47).

TABLEAU 7 CLASSIFICATION DE KELLGREN LAWRENCE(36,48)

Kellgren and Lawrence grading of osteoarthritis	
Grade	Findings
0	None
1	Possible JSN and osteophytic lipping
2	Definite osteophytes with possible JSN
3	Multiple osteophytes, JSN, sclerosis with possible deformity of bone contours
4	Large osteophytes, JSN, sclerosis, and bone deformity

Bien que le système de notation KL, résumé dans le tableau 1, soit un pilier des études cliniques et épidémiologiques, il n'est pas facilement applicable en milieu clinique. Un score KL supérieur ou égal à 2(48) est généralement accepté comme indicateur d'arthrose établie, car elle comprend 1 à 2 marqueurs traditionnels de l'arthrose, c'est-à-dire présence d'ostéophytes définitifs (KL grade 2) et / ou pincement de l'IL (KL grade 3 et 4)(49-51).

L'aggravation des scores KL et du pincement de l'IL a été utilisé comme un marqueur des lésions cartilagineuses et de la progression structurelle de l'arthrose dans les études de suivi à long terme. Les limites de la radiographie incluent l'incapacité d'évaluer directement les dommages associés aux structures articulaires non osseuses et son insensibilité à détecter des changements dans les multiples tissus articulaires(52). Au début de l'arthrose, la radiographie peut être normale car les dommages dans le cartilage et/ou des autres structures non-osseuses ne sont pas visualisés. Les changements dans le positionnement du genou dans l'évaluation longitudinale peuvent être problématiques et affecter les paramètres quantitatifs utilisés pour évaluer la progression structurelle de l'arthrose, comme le pincement de l'interligne articulaire.

La radiographie est donc un examen insuffisant pour détecter des lésions cartilagineuses débutantes ou isolées.

2.1.2.3 ECHOGRAPHIE EXTERNE DE GENOU

2.1.2.3.1 DESCRIPTION

L'échographie est une imagerie dynamique en temps réel, multiplanaire, des tissus mous à faible coût, ce qui en fait une modalité attrayante pour évaluer les anomalies structurelles et la présence d'inflammation. Elle n'implique pas l'administration de contraste ou d'exposition au rayonnement. C'est une technique opérateur-dépendante, et les ondes ultrasonores sont limitées par leur incapacité à pénétrer dans les structures articulaires profondes et l'os sous-chondral. Un système de notation basé sur l'échographie a été validé pour évaluer l'arthrose articulaire périphérique avec une reproductibilité d'observation élevée sur les caractéristiques de l'arthrose et une reproductibilité modérée sur le classement semi-quantitatif(53). L'échographie a été davantage étudiée comme prédicteur du remplacement articulaire dans l'arthrose du genou. Dans une étude portant sur une cohorte de 600 patients, les chercheurs ont conclu que l'épanchement articulaire détecté par ultrasons était un prédicteur significatif du remplacement prothétique du genou(54). L'échographie a également été étudiée en tant que complément d'imagerie aux radiographies pour la détection et la quantification des caractéristiques inflammatoires de l'arthrose dans le genou, en particulier l'épanchement suprapatellaire et la synovite du compartiment medial(55). Le diagnostic de l'arthrose a été facilité par des caractéristiques radiologiques et l'échographie a fourni des informations sur la synovite comme indicateur important de la douleur articulaire.

2.1.2.3.2 EVALUATION DES LESIONS CARTILAGINEUSES

Seules quelques études ont été publiées sur l'échographie et deux d'entre elles illustrent les avantages et les lacunes de cette méthode dans un cadre de recherche(56). Saarakkala et ses collègues ont évalué la performance diagnostique de l'échographie du genou pour détecter les changements dégénératifs du cartilage articulaire en utilisant le classement arthroscopique comme gold standard(57). Les auteurs ont conclu que des résultats positifs à l'échographie sont des indicateurs forts de changements dégénératifs du cartilage mais que des résultats négatifs n'excluent pas la présence d'altérations cartilagineuses. Ces résultats sont expliqués par la portée anatomique limitée de l'échographie dans les parties centrales de l'articulation tibio-fémorale qui supportent la plus grande partie du poids du corps. Une étude de Kawaguchi et al(58) utilisant l'échographie pour examiner le déplacement radial du ménisque médial dans les positions de décubitus dorsal et en charge, a montré que le ménisque médial a été déplacé de façon significative radialement lors de la mise en charge que ce soit dans les genoux sains ou dans les genoux avec arthrose Kellgren Lawrence de grades 1 à 3. Des différences significatives ont été observées entre les genoux sains et les genoux Kellgren Lawrence de grade 2 ou plus en position couchée et en position debout. Le déplacement a augmenté chez tous les genoux en charge à un an de suivi, sauf chez les genoux Kellgren Lawrence grade 4. L'utilisation de l'échographie avec des conditions dynamiques et de mise en charge est l'une des forces inhérentes à cette technique et justifie une exploration plus poussée(41).

2.1.2.4 TOMODENSITOMETRIE

La tomodensitométrie (TDM) est une excellente modalité pour représenter la micro-architecture osseuse corticale et médullaire. Comparé à l'IRM, la TDM a démontré un rôle prépondérant dans l'évaluation de l'arthrose dans les petites articulations, comme l'articulation zygapophysaire et l'articulation atlanto-odontoïdienne(59,60). La TDM a récemment été étudiée pour évaluer le changement microarchitectural de l'os sous-chondral durant le développement et la progression de l'arthrose, y compris le remodelage trabéculaire osseux, les kystes sous-chondraux et la sclérose osseuse sous-chondrale(61). De plus, Il s'agit d'un examen précieux pour la compréhension de la physiopathologie de l'OA du genou en mesurant la densité osseuse et en identifiant les structures minéralisées sous-chondrales(62). La TDM est également un outil utile et fiable pour décrire les dépôts de cristaux de calcium dans le cartilage articulaire. Cependant l'exposition au rayonnement et l'incapacité d'évaluer avec précision des tissus mous aussi importants que les ménisques, les ligaments et les tendons, sont des limites majeures pour l'utilisation systématique du scanner dans l'imagerie de la gonarthrose. Des recherches supplémentaires doivent être menées pour préciser les indications spécifiques de la TDM dans la prise en charge clinique de l'arthrose, compte tenu des plus sensibles et sûres, comme l'IRM.

Un scanner « Cone-beam » musculosquelettique (CBCT) des extrémités a été récemment développé et testé pour l'imagerie des extrémités(56,63).Les articulations du genou peuvent être imagées en utilisant cette modalité aussi bien lorsque l'articulation est mise en charge ou lorsque les genoux ne supportent pas de poids(64). Thawait et al ont démontré que la qualité d'image était "excellent" pour les os et "bon / adéquat" pour la visualisation des tissus mous(65). Le CBCT tridimensionnel à haute résolution permet d'évaluer l'extrusion méniscale lors de la mise en charge du genou et la morphologie 3-D de l'espace articulaire à une dose de rayonnement réduite par rapport à la TDM conventionnelle(66). L'imagerie en charge permettrait de détecter par exemple une instabilité articulaire subtile et pourrait fournir des preuves pour prédire le développement et la progression de l'arthrose. En plus du CBCT, les TDM 4-D sont capables d'obtenir des modèles de mouvements dynamiques des articulations périphériques telles que le genou(67), le poignet, (68,69)et le coude(70). Les récentes observations de Demehri et al, ont démontré la valeur des mesures obtenus à partir de

données statiques et cinématiques pour dépister des signes précoces d'arthrose de l'articulation fémoro-patellaire(71).

2.1.2.5 ARTHRO-TOMODENSITOMETRIE

L'arthroTDM consiste à la réalisation d'une tomodensitométrie osseuse au préalable de laquelle un agent de contraste a été injecté à l'intérieur de la cavité articulaire à étudier. Cela permet de mettre en évidence les irrégularités et les zones de défauts cartilagineux ainsi que de potentielle lésions méniscales. Cette technique est probablement la plus sensible dans la détection des défauts de petite taille de la surface cartilagineuse. Elle reste la technique de référence dans cette exploration, les études comparatives avec l'IRM simple montrant des performances équivalentes voire supérieures(72-74). En effet plusieurs travaux de Vande Berg et al. et Gagliardi et al. ont démontré que l'arthroTDM présentait une sensibilité et une spécificité supérieure à l'IRM dans la détection morphométrique des lésions chondrales de l'articulation du genou(74-76). Ces résultats ont été affinés dans une étude récente de Michalik et al(77). Ces auteurs ont mis en évidence que lors d'une arthroTDM la différence moyenne de la taille des défauts cartilagineux était de 3% par rapport à l'échantillon. De plus, l'examen de chaque genou avec l'arthroTDM a été approximativement 20 minutes plus court que la réalisation d'une IRM. En outre les limitations habituelles de l'IRM comme le matériel implanté ferromagnétique ou des dispositifs électroniques et la claustrophobie ne sont pas une contre-indication à l'arthroTDM. Elle constitue néanmoins une technique invasive par la nécessité de la ponction articulaire et de l'irradiation qui contre-indique son utilisation durant la grossesse et chez les enfants(78,79).

2.1.2.6 IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE (IRM)

2.1.2.6.1 DESCRIPTION

L'IRM est la modalité d'imagerie avancée la plus couramment utilisée pour le diagnostic et la caractérisation de l'arthrose dans le cadre de la recherche(80). Malgré sa résolution de contraste, l'IRM n'est pas systématiquement utilisée chez les patients atteints d'arthrose compte tenu de son coût élevé et du manque de disponibilité immédiate dans les soins primaires. Il est devenu un outil de recherche très important en raison de sa capacité à évaluer les structures non-osseuses, non visibles à la radiographie, y compris le cartilage articulaire, les ménisques, les ligaments, la synovie, les structures capsulaires, les collections de fluides et la moelle osseuse(81). De plus l'IRM permet de visualiser les structures adjacentes extra articulaire telles que la capsule articulaire, les tendons, les ligaments extra-articulaires ou les corps musculaires. L'IRM a montré la présence d'une forte prévalence d'anomalies articulaires même chez les individus sans signe radiologique d'arthrose du genou (c.-à-d. KL 0) et sans douleur au genou(82). Les études de l'arthrose, basées sur l'imagerie sont difficiles à normaliser et ainsi à comparer en raison des différentes séquences disponibles plus ou moins spécifique de l'étude de différentes structures de l'articulation. Par exemple, la séquence Double Echo Steady State (DESS) avec suppression de la graisse est maintenant spécifiquement utilisée pour la segmentation et la quantification volumétrique du cartilage articulaire(83). L'IRM retardée du cartilage améliorée par le gadolinium (DGEMRIC pour Delayed Gadolinium-Enhanced MRI of Cartilage)(84), a été développée et validée pour caractériser les atteintes de la composition du cartilage associées à l'arthrose. La technique et la séquence spécifiques d'IRM utilisée dans toute étude sur l'arthrose doit être soigneusement adaptée aux objectifs de cette étude. L'analyse IRM des lésions arthrosiques des articulations est généralement classée en 3 catégories : techniques semi-quantitatives, quantitatives et compositionnelles. En plus de ces techniques d'imagerie par IRM, l'IRM à contraste amélioré (CE pour contrast-enhanced) peut évaluer avec précision l'étendue de l'inflammation synoviale(85). Bien que l'évaluation de la synovite devrait idéalement être effectuée sur le CE-IRM, il a été montré que les changements de signal du ligament adipeux de Hoffa détecté sur l'IRM non-CE sont des signes sensibles mais non spécifiques de la synovite patellaire par rapport à l'IRM CE(85). De plus, il a été récemment montré que la synovite de Hoffa détectée dans l'IRM est un signe précurseur de l'arthrose radiographique(86). Ces éléments constituent

des pistes de recherche importantes afin d'établir le rôle de l'inflammation synoviale dans la pathogénie de l'arthrose et aider au développement de thérapies préventives ciblant la progression de l'arthrose du genou.

2.1.2.6.2 EVALUATION IRM SEMI-QUANTITATIVE

Une revue exhaustive des systèmes de score semi-quantitatifs par IRM a récemment été publiée(87). Le système de d'évaluation WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance iMaging Score) correspond à la mise au point d'un système de notation unique qui regroupe en une évaluation globale cumulée l'ensemble des scores d'évaluations existants(88). Ce système d'évaluation WORMS a montré une excellente reproductibilité inter observateurs pour chacune de ses composantes. Le KOSS (Knee Osteoarthritis Scoring System)(89) et le score Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score (BLOKS) (90) sont deux autres systèmes d'évaluation par IRM de l'arthrose du genou qui ont été introduits par la suite. Ils sont tous deux très fiables et plus sophistiqués que le WORMS. Plus récemment, un nouveau système de notation appelé le score d'arthrose du genou IRM (MOAKS pour MRI Osteoarthritis Knee Score) a été décrit et validé. MOAKS fournit un système d'évaluation précis et robuste pour l'évaluation semi-quantitative transversale et longitudinale de l'IRM du genou arthrosique(87) qui est conçu en fonction des expériences antérieures de BLOKS et d'autres outils de notation semi-quantitatifs. Il a permis d'optimiser la notation des lésions de la moelle osseuse et du cartilage (y compris l'évaluation sous-chondrale), d'affiner les éléments de la morphologie méniscale (ajout de l'hypertrophie méniscale) et d'évaluer l'extrusion méniscale. Le système MOAKS a ainsi démontré une fiabilité jugée de «très bonne» à «excellente» pour une grande majorité des caractéristiques incluses dans l'évaluation(91) et a été de plus en plus utilisé comme outil prédictif de la progression de l'arthrose et pour le remplacement prothétique du genou (92).

TABLEAU 8 PARAMETRES SEMI-QUANTITATIFS DES SCORES IRM D'ARTHROSE DU GENOU(87)

Components of semiquantitative MRI scoring systems of knee osteoarthritis		
	Component	MOAKS (Compared with BLOKS/WORMS)
BML	Size	Present with changes in scoring
	Percentage area	Omitted
	Percentage lesion rather than cyst	Present unchanged
Cartilage	Size and percentage of full-thickness loss	Present with further subscoring
	Extent of any cartilage loss	Omitted
Inflammation/edema	Synovitis	Present renamed as Hoffa synovitis
	Effusion	Present renamed as effusion synovitis
Meniscus	Extrusion	Present unchanged
	Signal change	Present unchanged
	Tear and degenerative process	Present with further subscoring
Ligaments	Tear	Present unchanged
Osteophytes		Present unchanged
Periarticular features		Present unchanged

2.2 PARAMETRES QUANTITATIFS

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que l'évaluation de la dégénérescence arthrosique quelle que soit la modalité d'imagerie faisait appel à une analyse qualitative ou semi quantitative de plusieurs paramètres morphologiques de la structure cartilagineuse. Malgré l'intérêt de ces systèmes d'évaluation, ils demeurent imparfaits en termes de reproductibilité intra et inter-observateurs. De plus ils ne permettent pas de différencier précisément les stades les plus précoces d'arthrose.

L'objet de ce chapitre sera de lister et d'analyser les différents paramètres quantitatifs permettant de caractériser la dégénérescence arthrosique. Ces paramètres quantitatifs peuvent être regroupés de la manière suivante : des paramètres morphométriques (rugosité, surface, épaisseur, volume...), des paramètres structurels (propriétés biomécaniques, composition biochimique, etc...).

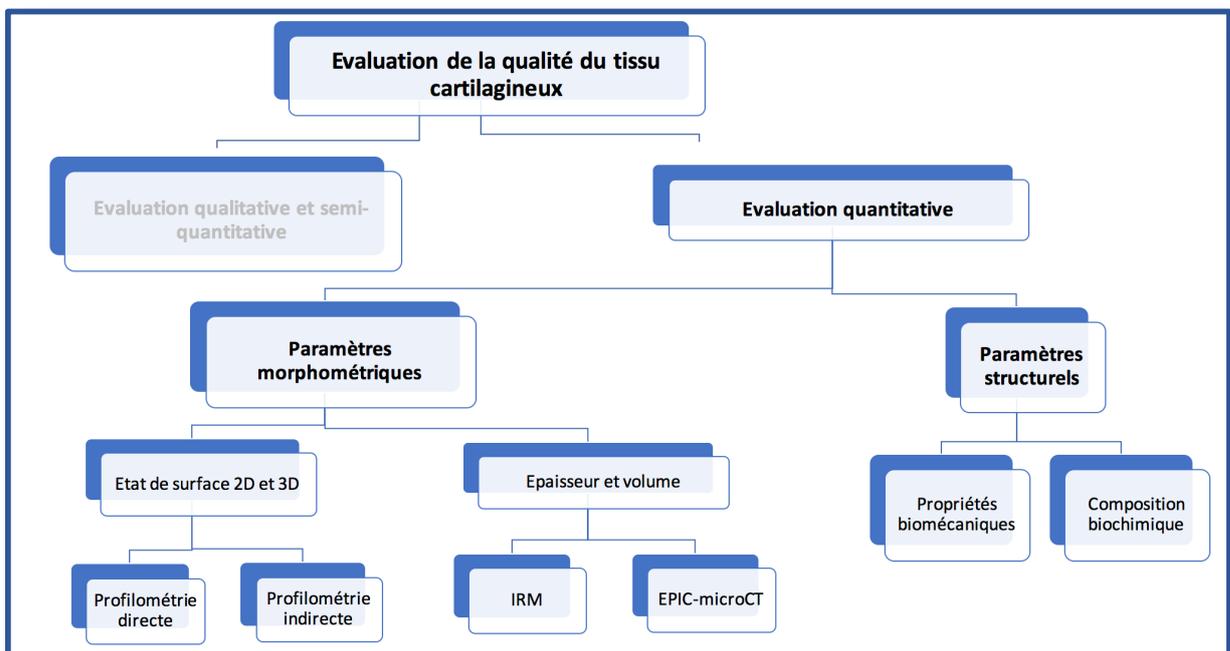


FIGURE 14 ORGANIGRAMME DES PARAMETRES QUANTITATIFS PERMETTANT D'EVALUER LA QUALITE DU TISSU CARTILAGINEUX

2.2.1 PARAMETRES MORPHOMETRIQUES

2.2.1.1 ETAT DE SURFACE 2D 3D

2.2.1.1.1 DEFINITION

L'analyse de la « rugosité » est sans nul doute le paramètre morphométrique le plus pertinent. En effet, à la vue des classifications histologiques qui constituent la référence pour la graduation du stade arthrosique, l'analyse de la surface demeure le principal critère permettant à l'historien de déterminer le grade arthrosique. Ceci explique que de nombreux auteurs aient tenté de déterminer la rugosité avec différents types d'imagerie ou de méthodes directes.

Cependant, au terme de rugosité qui est un terme qui relève de la mécanique, on doit préférer le terme d'état de surface. En effet la rugosité en mécanique peut se définir comme « les défauts micro géométriques de la surface ». Ils sont évalués après filtrage de la surface réelle à l'aide d'un filtre passe-haut ne retenant que les longueurs d'onde latérales les plus courtes. Les paramètres de rugosité en profilométrie commencent par la lettre majuscule R suivie d'une ou plusieurs lettres déterminant le type de paramètre. Complémentaire à la rugosité, l'ondulation regroupe les composantes de l'état de surface à plus grande longueur d'onde. L'ondulation est obtenue par filtrage passe-bas et est parfois appelée ligne moyenne du profil. Les paramètres d'ondulation commencent par la lettre W.

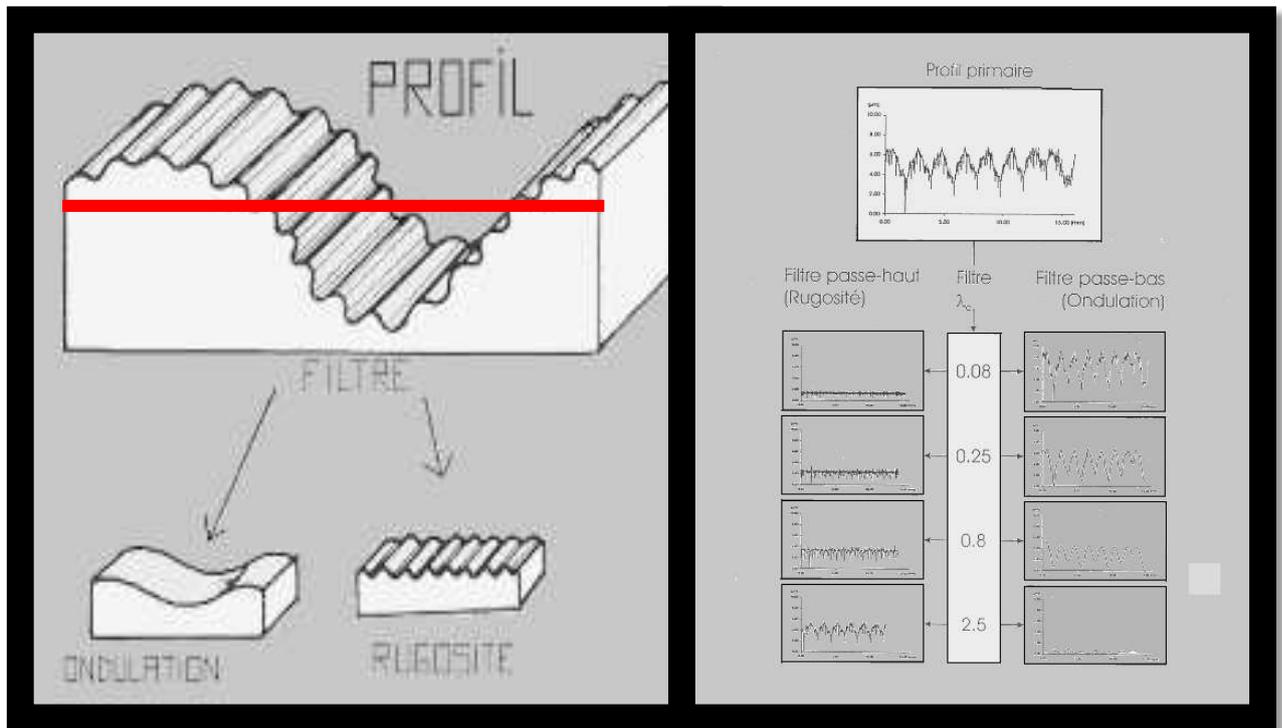


FIGURE 15 DECOMPOSITION DES ETAPES DE FILTRE EN PROFILOMETRIE POUR OBTENIR LA RUGOSITE (SOURCE ECOLE CENTRALE DE LILLE)

2.2.1.1.2 PROFILOMETRIE DIRECTE

La méthode d'analyse gold-standard est bien sûr la micro et nano profilométrie au stylet.

Smyth et al(93) ont ainsi analysé par profilométrie le profil de surface du cartilage de différentes articulation et mis en évidence différentes rugosités suivant les articulations en dehors de toute pathologie. Bien sûr cette méthode a également permis de constater que le profil de surface était modifié en fonction du stade arthrosique. Ceci était déjà connu grâce à la microscopie de force atomique bien que cette technique exposait à une possible altération des échantillons lors de leur préparation(94).

Ces méthodes de mesures directes ou semi-directes confirmant une relation linéaire entre l'altération de la surface et le stade arthrosique, de nombreux auteurs ont recherché à évaluer la capacité de modalités d'imagerie indirectes à déterminer le profil de surface cartilagineux à l'échelle micrométrique(95).

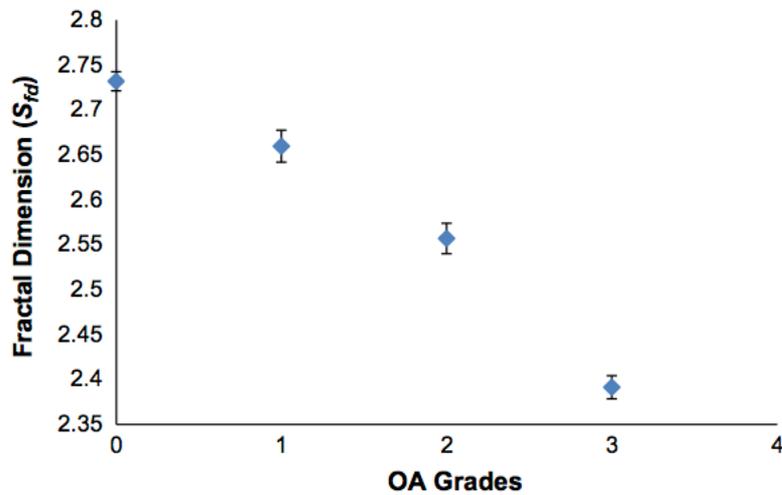


FIGURE 16 RELATION LINEAIRE ENTRE LE STADE ARTHROSIQUE ET LA RUGOSITE DE SURFACE 3D MICROMETRIQUE(95)

2.2.1.1.3 PROFILOMETRIE INDIRECTE

2.2.1.1.3.1 ULTRASONS

Parmi ces modalités, nous retrouvons l'imagerie par ultrasons. Le travail le plus important dans ce domaine est celui de Saarakkala et al(96). Ces auteurs ont établi que la rugosité du cartilage était significativement ($p < 0.005$) augmentée dans les échantillons de cartilage arthrosique. Ces résultats ont pu être confirmés par les travaux de Hai-jun Niu et al (97). Cependant la référence utilisée pour évaluer le stade d'arthrose dans ces études était une échelle macroscopique.

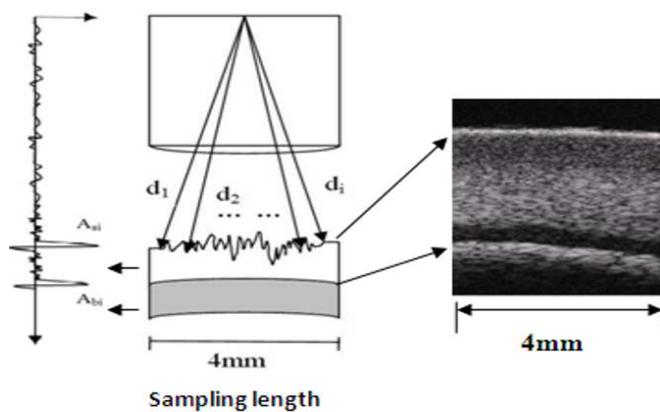


FIGURE 17 SCHEMA DE PROFILOMETRIE REALISEE PAR ECHOGRAPHIE (57)

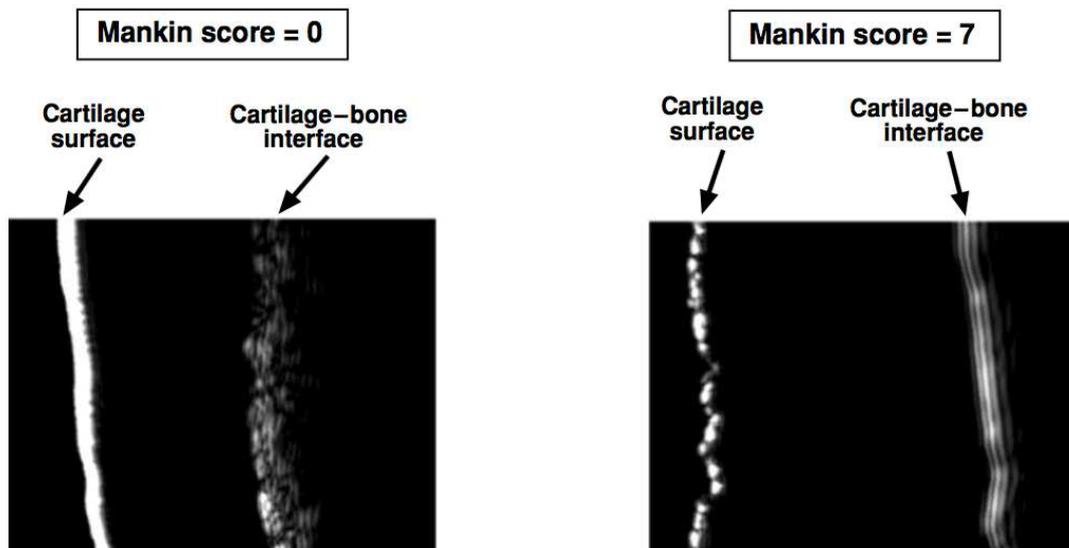


FIGURE 18 EXEMPLES D'IMAGE ECHOGRAPHIQUE MONTRANT UNE AUGMENTATION DE LA RUGOSITE LORSQUE LE STADE ARTHROSIQUE EST PLUS ELEVE(53)

2.2.1.1.3.2 MICRO-TOMODENSITOMETRIE AVEC AGENT DE CONTRASTE INONIQUE (EPIC-MICROCT)

Depuis 2006, l'étude du profil de surface peut être réalisé grâce au microCT scan avec contraste augmenté (Equilibrium partitioning of an ionic contrast agent via mCT (EPIC-mCT) (98). Cette technique consiste à immerger un échantillon dans un produit de contraste ionique chargé négativement. Les GAG présents dans le cartilage articulaire sont chargés négativement et constituent ce que l'on appelle la « densité de charge fixe » (FCD). Ainsi la distribution du produit de contraste est inversement liée à la densité de charges négatives de GAG. Lorsque l'équilibre de répartition est atteint les échantillons sont passés dans un microCT.

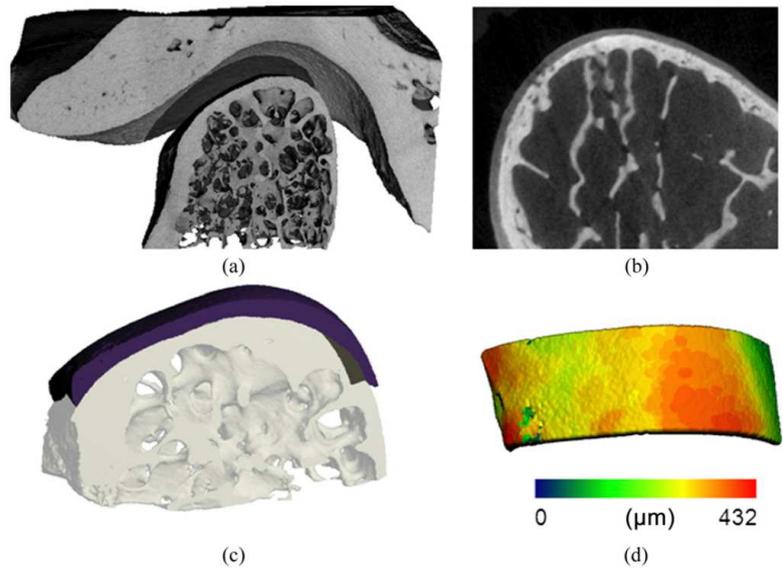


FIGURE 19 EXEMPLES D'IMAGES OBTENUES PAR EPIC-MICROCT EX VIVO SUR UNE ARTICULATION DE MANDIBULE CHEZ L'HUMAIN.

L'IMAGE A) CORRESPOND A UNE COUPE SAGITTALE AVEC SA RECONSTRUCTION 3D B).LE TRAITEMENT DE CES IMAGES PERMET D'OBTENIR UNE RECONSTRUCTION 3D DU CARTILAGE C) ET UNE CARTE D'ÉPAISSEUR DU CARTILAGE D) (101).

De nombreuses études, ont évalués l'EPIC-microCT pour son aptitude à évaluer quantitativement l'atteinte du cartilage articulaire sur des modèles animaux(14,99,100,101). Reece et al(102), ont ainsi étudié la capacité de cette technologie à quantifier la rugosité de surface sur des modèles animaux.

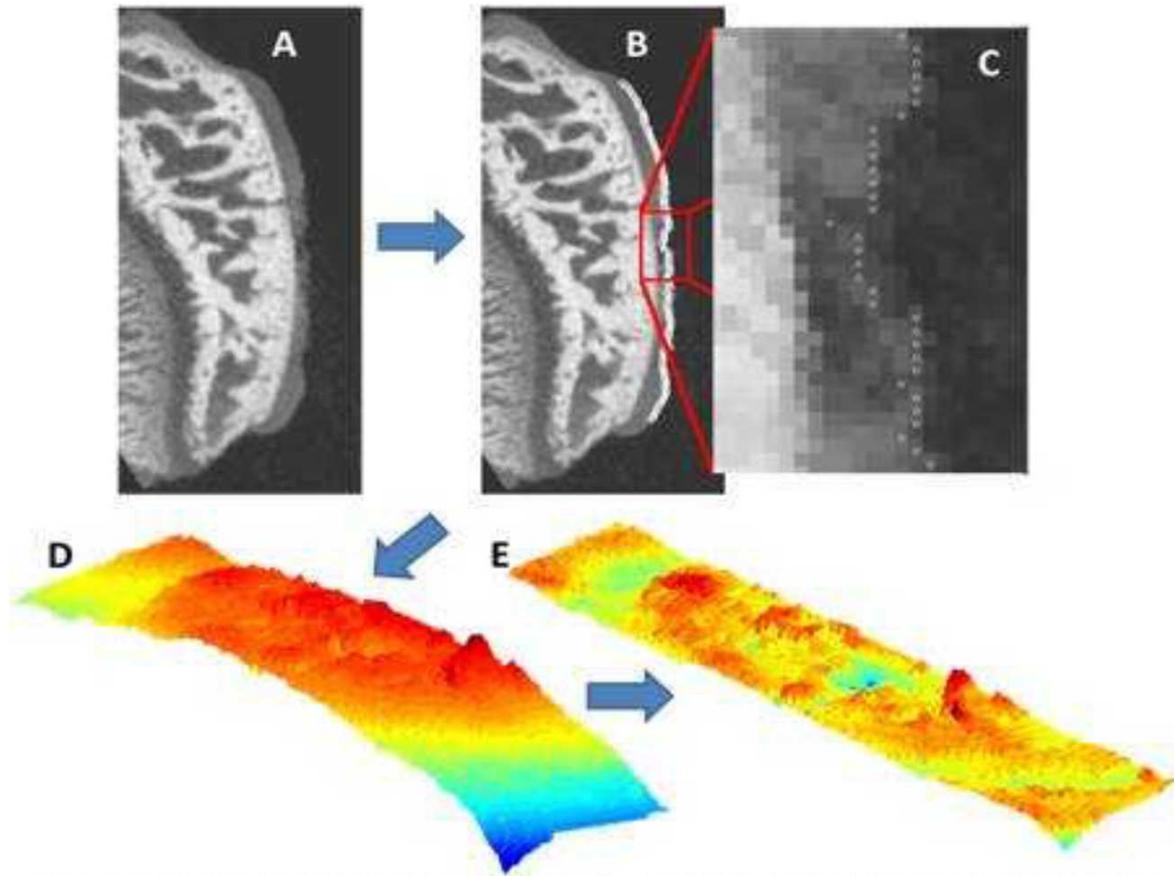


FIGURE 20 ANALYSE DE RUGOSITE SUR DES COUPES SAGITTALES DE PLATEAU TIBIAL MEDIAL ET DE RECONSTRUCTION 3D DE SURFACE CHEZ DES RATS(102).

Les résultats de leur travail montrent une rugosité augmentée de manière significative pour les échantillons pathologiques. Néanmoins la résolution de cette technique reste limitée avec un maximum de 16 microns de résolution par voxel. Cette limite exclut donc une comparaison de cette technique à l'analyse histologique (résolution au micron).

2.2.1.1.3.3 TOMOGRAPHIE PAR COHERENCE OPTIQUE (OCT)

L'imagerie par OCT (optical coherence tomography) permet d'apprécier les paramètres d'état de surface à une échelle microscopique. Les travaux de l'équipe de Nebelung ont en effet démontré une bonne corrélation entre les grades arthrosiques histologiques et les profils de surface 2D et 3D OCT(26,28,103,104). Mais comme pour l'EPIC-microCT, la résolution de l'OCT ne permet pas sa comparaison à l'analyse histologique.

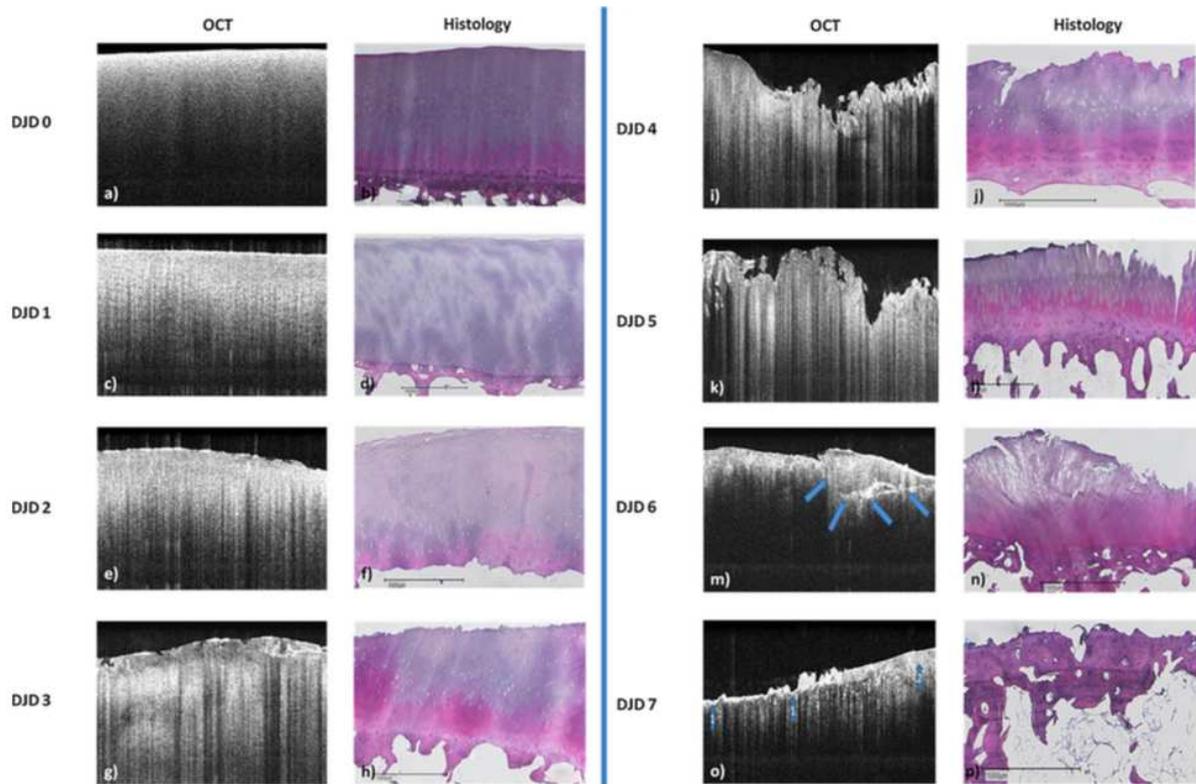


FIGURE 21 IMAGES OCT ET HISTOLOGIQUES DE LA CLASSIFICATION DJD(26)

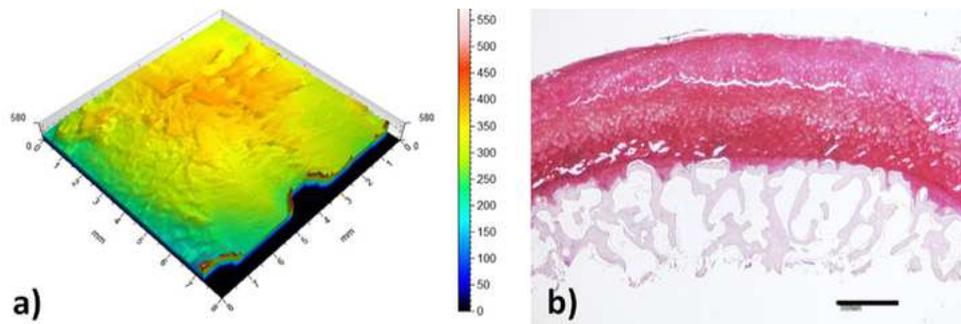


FIGURE 22 RECONSTRUCTION DE SURFACE 3D OCT ET LA COUPE HISTOLOGIQUE CORRESPONDANTE DE CONDYLE FEMORAL HUMAIN(28)

2.2.1.1.3.4 MICROSCOPIE ELECTRONIQUE (SEM)

Parmi les systèmes d'imagerie, permettant d'étudier la rugosité du cartilage on retrouve la microscopie électronique. Ces systèmes d'imagerie permettent à présent la réalisation d'image en coupe et de reconstruction 3D. Gosh et al,(105,106) ont ainsi caractérisé la rugosité du cartilage à l'aide de cette technologie à une échelle nanométrique. Cependant l'échelle nanométrique s'éloigne des critères d'évaluation du stade arthrosique qui sont définis à une échelle micrométrique en pratique clinique.

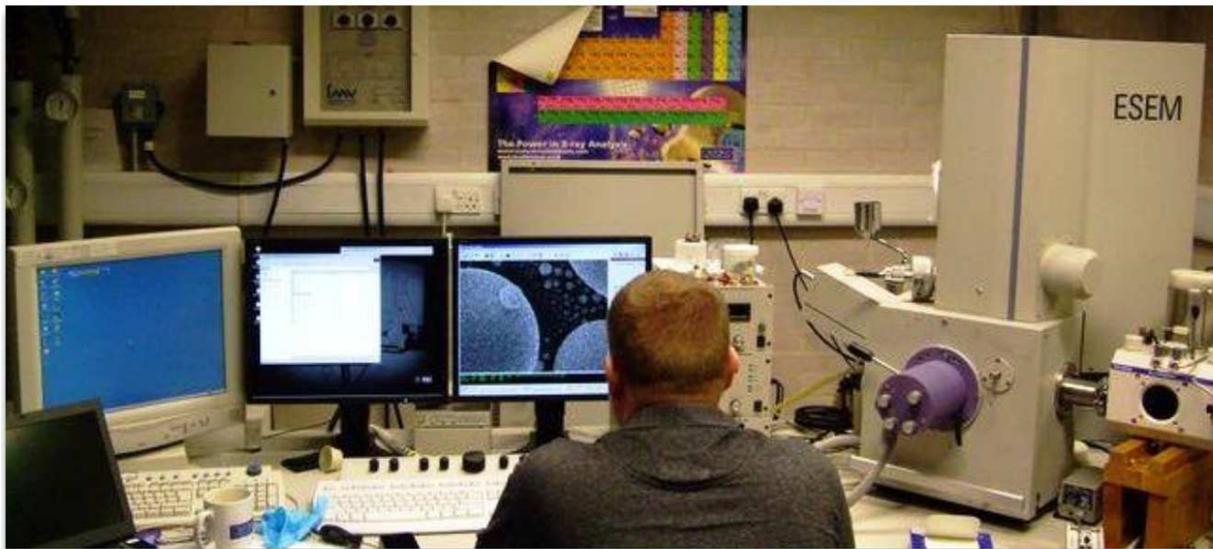


FIGURE 23 EXEMPLE D'INSTALLATION DE SEM(105)

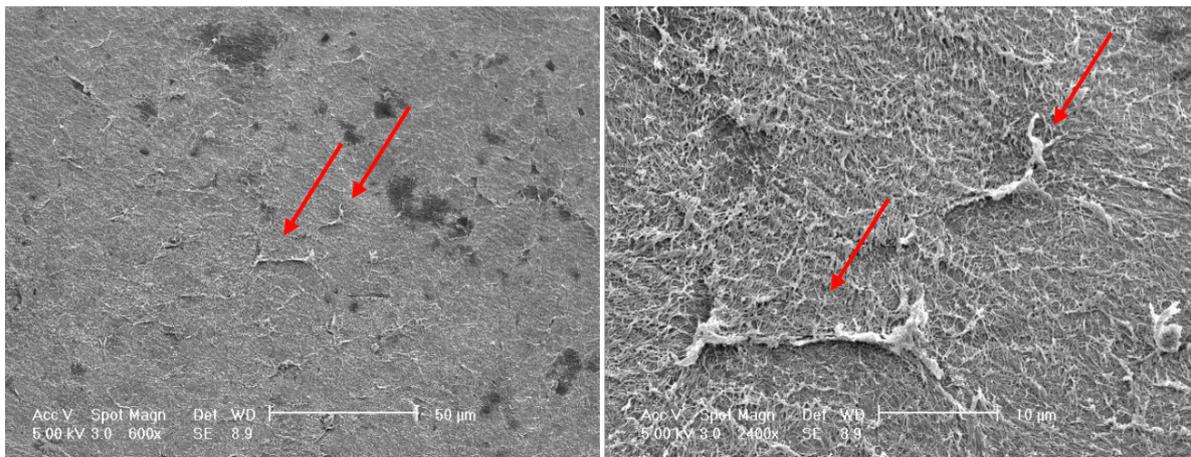


FIGURE 24 IMAGE DE LA SURFACE CARTILAGINEUSE METTANT EN EVIDENCE DES SIGNES D'USURE A UNE ECHELLE MICROMETRIQUE (FLECHES ROUGES) (105)

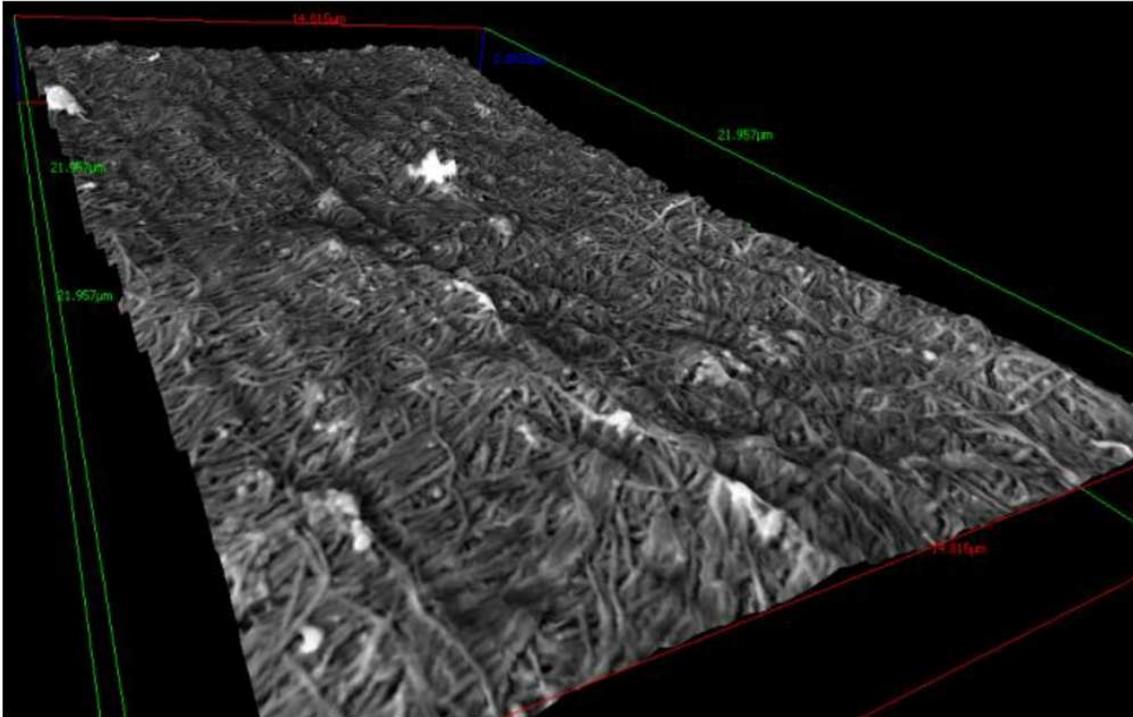


FIGURE 25 RECONSTRUCTION 3D DE LA SURFACE CARTILAGINEUSE METTANT EN EVIDENCE DES SIGNES D'USURE A UNE ECHELLE NANOMETRIQUE(105)

2.2.1.2 EPAISSEUR ET VOLUME

2.2.1.2.1 IRM

La mesure quantitative de la morphologie du cartilage en recherche clinique utilise principalement les données de l'IRM 3-D pour évaluer les dimensions des tissus (comme l'épaisseur et le volume) ou le signal en tant que variables continues. De nouveaux biomarqueurs d'imagerie quantitative basés sur l'IRM (qMRI), tels que le volume et l'épaisseur du cartilage, ont été mis au point pour remplacer les mesures conventionnelles de la progression de l'arthrose, comme la réduction radiographique de l'interligne articulaire par exemple(107-109). L'analyse quantitative IRM du volume du cartilage articulaire du genou à l'aide de la séquence DESS et de plans rapides à faible angle est précise et fiable sur les IRM à 3 tesla(110) (figure 26). En plus de l'évaluation du cartilage articulaire, une méthodologie de mesure a été adoptée pour effectuer une évaluation quantitative des autres tissus articulaires, tels que la synovie ou les ménisques, et a considérablement amélioré la compréhension de la

physiopathologie de l'arthrose. Ces potentiels nouveaux marqueurs sont actuellement en cours de validation avec des tests associant des marqueurs moléculaires obtenus à partir de sérum et d'urine(15,111) pour déterminer s'ils sont sensibles et/ou prédictifs de la progression radiologique et symptomatique de l'arthrose du genou. Grâce à ces efforts, il est de plus en plus évident que des mesures quantitatives IRM des lésions structurelles progressives dans l'arthrose du genou pourront être efficacement intégrées dans des études multicentriques et permettront de prédire des résultats cliniques importants(111). Ainsi l'IRM quantitative a montré que la perte de volume du cartilage articulaire du genou était plus élevée, en particulier au centre du condyle tibial médial, au cours des deux années précédant le remplacement prothétique du genou(112). Les évaluations volumétriques quantitatives du cartilage ont été utilisées dans les grandes cohortes prospectives et ont montrés leur supériorité par rapport aux techniques de suivi radiographiques conventionnelles(113). Malgré ces résultats encourageant aucune étude n'a mis en évidence une corrélation entre l'épaisseur/volume et le stade arthrosique.

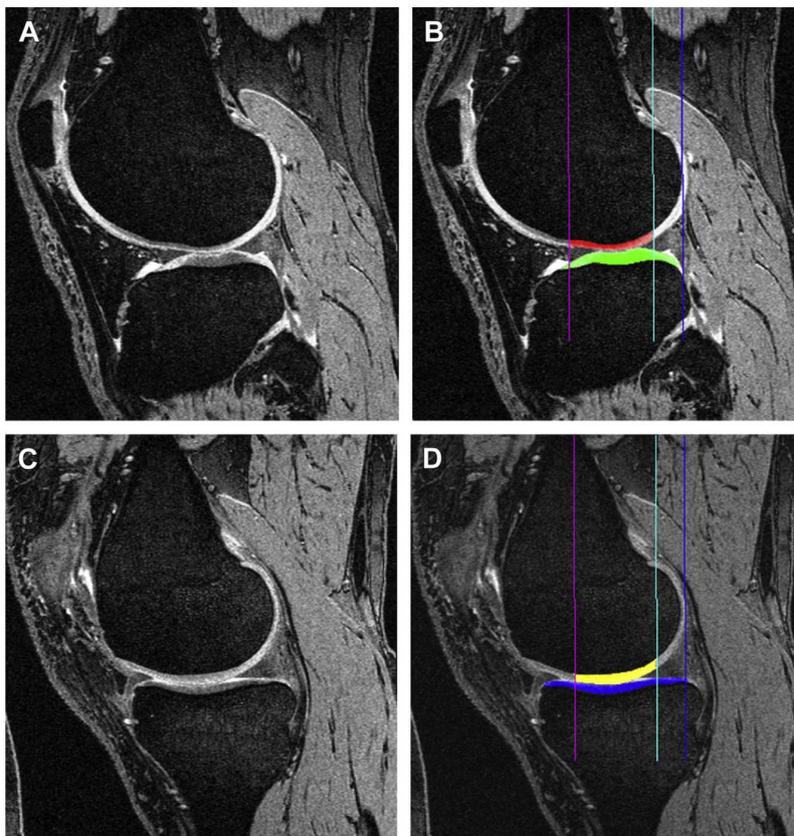


FIGURE 26 COUPES IRM SAGITTALES DE GENOU HUMAIN AVEC SEGMENTATION DES ZONES DE CARTILAGE SUPPORTANT LE POIDS DU CORPS(110)

2.2.1.2.2 EPIC-MICROCT

Le micro CT contrasté est avec l'IRM 3D l'une des rares techniques d'imagerie permettant l'évaluation de l'épaisseur et du volume du cartilage. Les travaux de Xie et al(99) ont permis de valider la précision de cette technique en comparaison au gold standard histologique. Cependant comme pour l'IRM aucune étude n'a permis d'établir une relation entre le volume ou l'épaisseur du cartilage et le stade arthrosique.

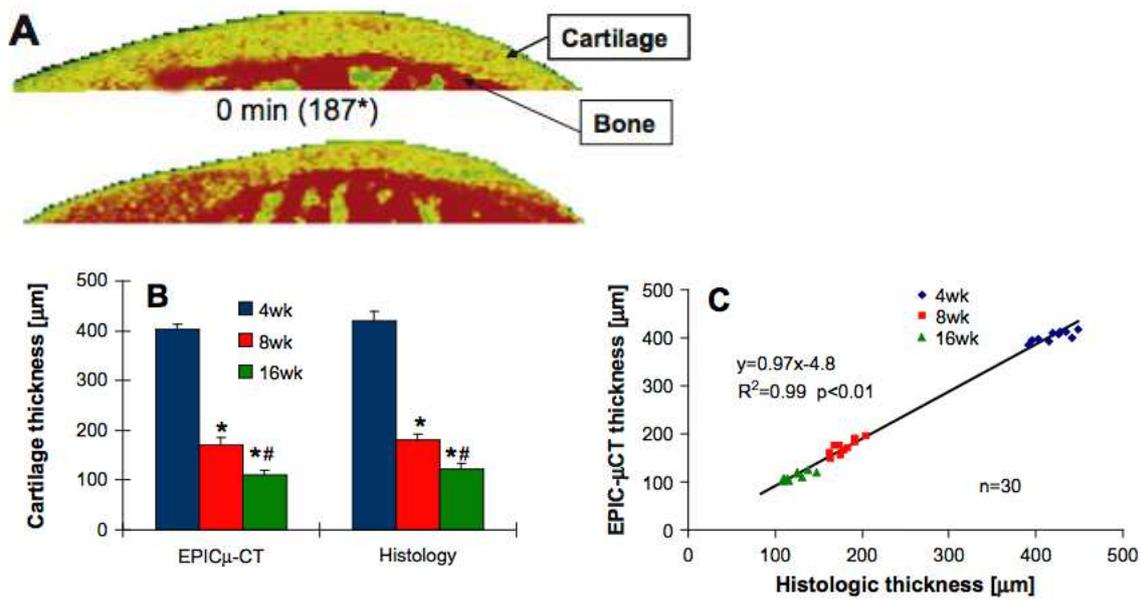


FIGURE 27 EXEMPLE D'IMAGE EPIC-MICROCT (A)

COMPARAISONS DE L'ÉPAISSEUR MESURÉE PAR EPIC-MICROCT ET HISTOLOGIE (B ET C) (99)

2.2.2 PARAMETRES STRUCTURELS

2.2.2.1 PROPRIETES BIOMECHANIQUES

2.2.2.1.1 DEFINITIONS

Le cartilage articulaire est une couche de tissus mou qui recouvre les épiphyses osseuses et qui présente des propriétés de faible frottement et qui supporte les charges. Il permet ainsi aux articulations d'assurer les fonctions biomécaniques de résistance à l'usure, de support de charge et d'absorption des chocs. Du point de vue biomécanique, ses caractéristiques reposent sur sa nature multiphasique. En effet ce tissu peut être considéré comme un matériau poreux, viscoélastique formé de 3 phases principales (une phase correspond aux composants chimiques de propriétés physiques identiques) :

- Une phase solide composé principalement d'un réseau fibrillaire dense de collagène de type 2 (15-20% du poids) entrelacé avec des macromolécules de protéoglycanes (PG, 4-7% du poids)
- Une phase liquide constitué d'eau (<80% du poids)
- Une phase ionique composé de différents électrolytes chargés positivement et négativement (Na⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻, etc ; << 1%)

Ces 3 phases constituent un tissu remarquable car capable de résister à d'énormes charges en compression (>3 fois le poids du corps) et aux forces combinées de cisaillement et de frottement. Il a été ainsi démontré qu'au niveau de l'articulation de la hanche, les forces de compression peuvent atteindre plus de 20MPa soit approximativement 210 kg/cm².

Afin de connaître les propriétés d'un matériau il faut déterminer son comportement mécanique. La relation entre le stress que subit un matériau et la déformation engendrée est connu sous le nom de loi constitutive. La loi constitutive la plus simple est la loi d'élasticité linéaire où la constante de proportionnalité entre la déformation et le stress est connu sous le nom de module (ex, Module de Young, coefficient de Poisson, etc.) Le coefficient de Poisson correspond au rapport entre la déformation transverse et la déformation axiale lorsqu'un spécimen subit une compression axiale. Cependant pour la plupart des tissus « orthopédiques » (cartilage, tendons, ligaments...) qui contiennent une part importante

d'eau, la relation stress-déformation n'est pas linéaire. Lors de la mise en compression la composante liquidienne du tissu sort à travers le tissu, comme l'eau d'une éponge que l'on écrase. La facilité qu'a le liquide à sortir de la matrice solide correspond à sa perméabilité. Le fluide traversant la matrice solide poreuse génère une résistance frictionnelle très élevée et est donc le mécanisme primaire donnant lieu à la dissipation par friction responsable du comportement viscoélastique du cartilage articulaire en compression. À ce jour, la théorie la plus aboutie pour les comportements viscoélastiques compressifs du cartilage est la théorie biphasique développée par Mow et al(5).

Le cartilage est ainsi considéré comme un matériau composite constitué d'une phase solide et d'une phase liquide.

Par conséquent, seules trois propriétés de matériau sont nécessaires pour caractériser le matériau biphasique linéaire, le **module de Young E**, le **coefficient de Poisson** et la **perméabilité hydraulique k**. Le module Young de la matrice solide peut être facilement déterminé à partir d'un test de compression non confiné (Figure 29) (5,114). Le coefficient de Poisson peut être obtenu en utilisant une méthode optique pour mesurer l'expansion latérale d'équilibre sous compression non confinée(115). Dans la biomécanique du cartilage, au lieu du module de Young, le module global est souvent utilisé pour décrire le tissu, car il peut être calculé directement à partir des données d'équilibre dans un test de compression confinée (c.-à-d. La pression de charge divisée par la contrainte d'équilibre en compression). Dans un test de relaxation de stress ou de fluage (Figure 28) de compression confinée ou non confinée, la perméabilité hydraulique k peut être déterminée en ajustant la courbe de fluage ou de relaxation générée dans le test(114,116).

L'étude de la composition biochimique du cartilage a vu naître la théorie biomécanique triphasique. En effet les GAG présent dans la matrice cartilagineuses sont porteurs d'ions sulfates SO_3^- et carboxyl COO^- chargés négativement. Ces ions (appelés aussi densité de charges fixes, FCD) sont responsables d'un excès de pression liquidienne à l'intérieur du tissu connu sous le nom de pression osmotique de Donnan(116,117). Les propriétés viscoélastiques apparentes de la phase solide du cartilage seraient selon les travaux de recherche les plus récents dus à 40% à la pression osmotique de Donnan et pour le reste aux propriétés intrinsèque de la matrice solide(118).

Afin d'apprécier les propriétés biomécaniques du cartilage et leurs modifications en cas d'arthrose, plusieurs tests peuvent être réalisés. Ces méthodes d'évaluation peuvent être directes ou indirectes ; nous vous proposons de vous les décrire dans les chapitres suivants.

2.2.2.1.2 TESTS DIRECTS

2.2.2.1.2.1 PERMEABILITE

La perméabilité est déterminée en appliquant la loi de DARCY : le débit par unité d'aire est égal au gradient de pression multiplié par le coefficient de perméabilité hydraulique du tissu.

La perméabilité est diminuée dans les couches profondes et dépend de la composition de la phase liquide et de la déformation du cartilage. Celle-ci est en moyenne de 10^{15} à 10^{16} m^4/Ns

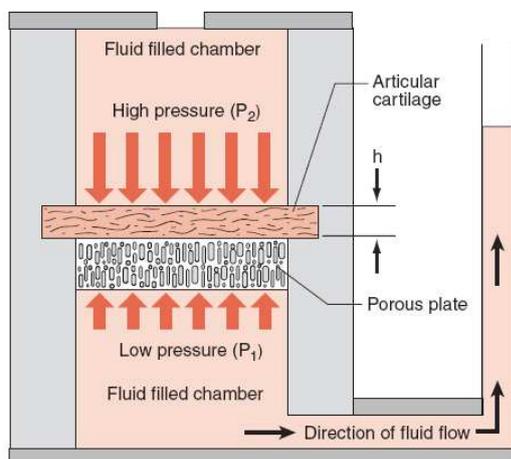


FIGURE 28 REPRESENTATION D'UNE INSTALLATION PERMETTANT DE DETERMINER LE COEFFICIENT DE PERMEABILITE DU CARTILAGE(7)

2.2.2.1.2.2 TESTS DE COMPRESSION

Les tests de compression peuvent être réalisés de 3 manières : test d'indentation, test en compression non confinée ou confinée.

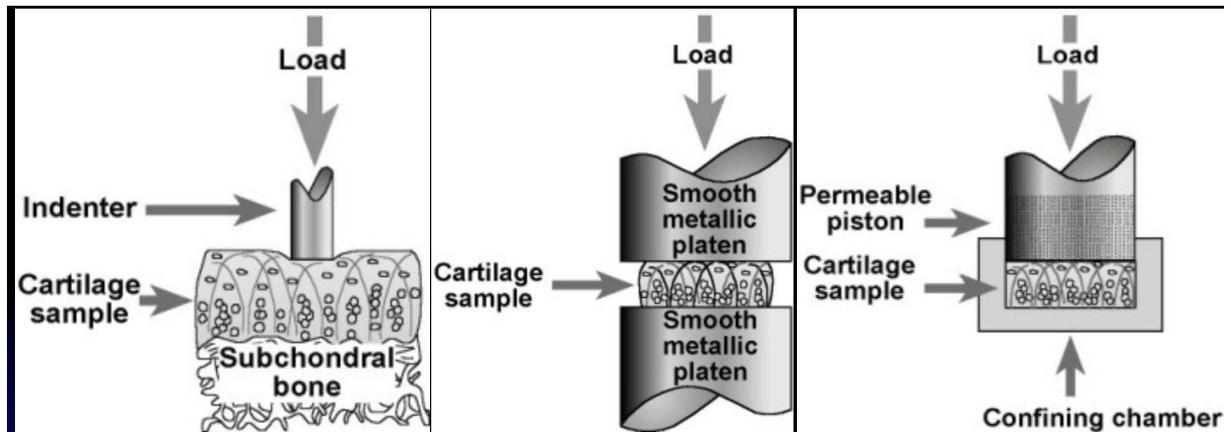


FIGURE 29 REPRESENTATION DES 3 TYPES DE TESTS DE COMPRESSION : TEST D'INDENTATION, TEST DE COMPRESSION NON CONFINEE ET CONFINEE(7)

De plus la compression exercée peut être statique, dynamique et combinée ou pas à du cisaillement.

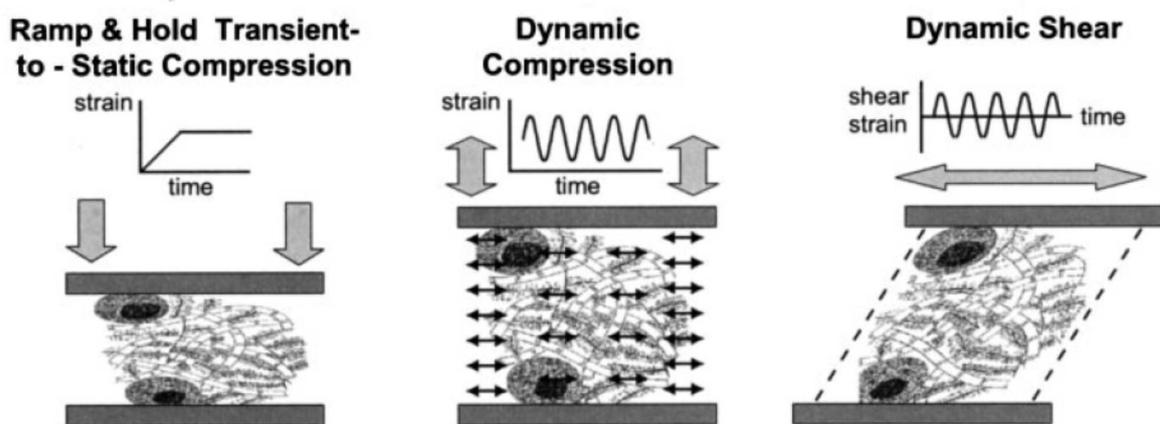


FIGURE 30 REPRESENTATIONS DE L'ORIENTATION DES FORCES POUR LES DIFFERENTS TYPES DE TESTS EN COMPRESSION(7)

Ces tests en compression permettent de caractériser la raideur du cartilage à partir du module de Young par exemple. Il est intéressant de noter que la raideur du cartilage augmente avec la concentration en GAG mais est indépendante de celle en collagène. A l'inverse lorsque la concentration en eau augmente le cartilage devient moins raide et plus perméable. Par ailleurs le module de Young dépend de la vitesse à laquelle s'exerce la compression. Plus la vitesse est élevée plus le module est élevé. Autrement dit lors de mise en charge lente le cartilage est capable de s'adapter et de résister alors que lors de mise en charge rapide le cartilage ne peut pas s'adapter à la compression et devient vulnérable à des lésions.

2.2.2.1.2.3 TEST DE TENSION

Les tests de tension permettent de déterminer le module de tension du cartilage. Ces tests mettent en avant que plus le cartilage est soumis à des stress en tension important moins de cycles sont nécessaires pour observer la faillite du cartilage. Et ces propriétés de résistance diminuent avec l'âge.

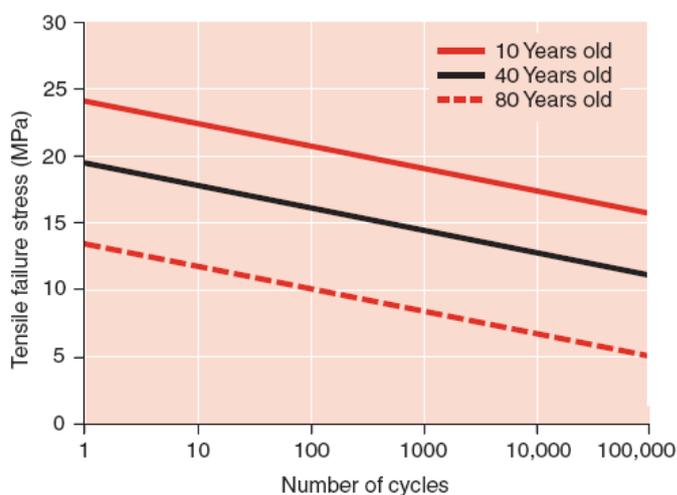


FIGURE 31 COMPARAISON DES STRESS DE TENSION A LA RUPTURE EN FONCTION DU NOMBRE DE CYCLES EXERCE SUR LE CARTILAGE EN FONCTION DE L'AGE DES SUJETS(7)

2.2.2.1.2.4 TEST DE CISAILLEMENT

Les tests en cisaillement combinés à de la compression correspondent aux conditions biomécaniques in vivo. Ces tests sont réalisés comme sur le schéma où le cartilage est pris entre 2 plateformes fixes se déplaçant transversalement.

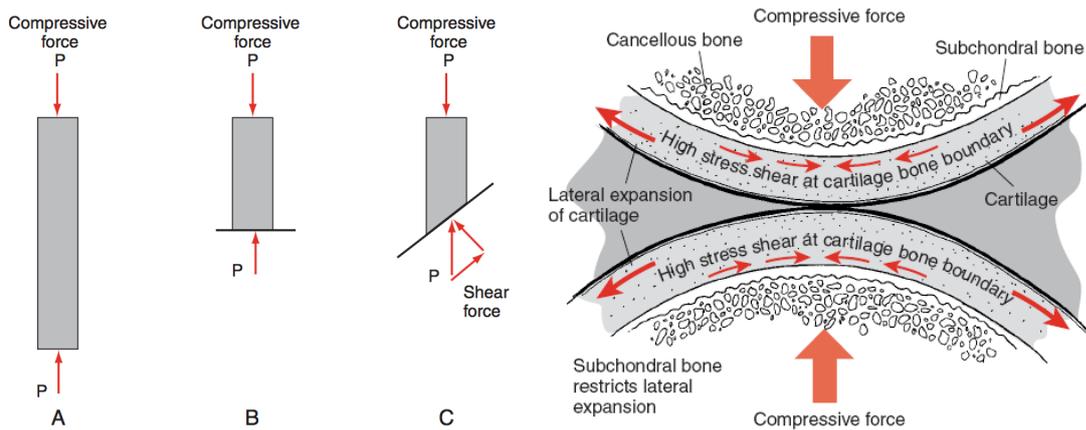


FIGURE 32 TESTS DE CISAILLEMENT EX VIVO ET JUSTIFICATION ANATOMIQUE(7)

Les études biomécaniques sur l'effet du cisaillement sur le cartilage mettent en avant le rôle essentiel de la concentration en collagène pour pouvoir résister aux forces de cisaillement.

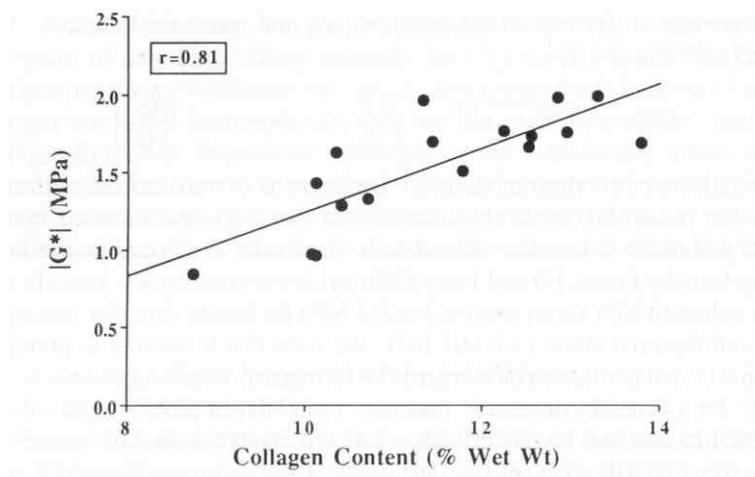


FIGURE 33 RELATION ENTRE LA RESISTANCE AUX FORCES DE CISAILLEMENT ET LA CONCENTRATION EN COLLAGENE DU CARTILAGE(114)

2.2.2.1.3 METHODES D'EVALUATION INDIRECTES

2.2.2.1.3.1 HISTOLOGIE

Comme les propriétés mécaniques du cartilage sont intrinsèquement liées à sa structure et à sa composition, il est possible de procéder à des évaluations indirectes de la mécanique du cartilage en examinant histologiquement la structure tissulaire et les volumes constitutifs. En particulier, l'architecture du réseau de collagène et la concentration de protéoglycanes peuvent être utilisées pour fournir une mesure approximative des propriétés élastiques (119-121). Des modèles mécaniques ont ainsi été combinés avec des méthodes histologiques permettant de déterminer la teneur en protéoglycane, ainsi que la densité et l'orientation des fibrilles de collagène(122,123). Le volume relatif de protéoglycanes dans un échantillon peut être déterminé en colorant le tissu en utilisant du Safarin O et ensuite en analysant les résultats avec la densitométrie numérique(119,123). L'information de densité et d'orientation des fibrilles de collagène peut être extraite à l'aide d'une microscopie optique polarisée(122,123). L'architecture du collagène du cartilage articulaire est particulièrement intéressante pour les chercheurs en raison de ses effets sur le comportement matériel sous charge.

2.2.2.1.3.2 ECHOGRAPHIE

L'échographie a été utilisée pour évaluer indirectement les propriétés mécaniques du tissu de cartilage in vivo (sous arthroscopie) et in vitro. La vitesse du son, l'énergie rétrodiffusée et son atténuation dans des échantillons de cartilage dépendent toutes des propriétés mécaniques du tissu(124-128).

Les réflexions des ultrasons pour le tissu cartilagineux in vivo, enregistrées à l'aide d'un transducteur planaire de fréquence centrale 10 MHz, ont été traitées par une série de transformées des ondulations pour fournir des informations concernant le module approximatif de Young et l'intégrité structurelle du cartilage(129). Une corrélation a été constatée entre l'amplitude de la carte d'ondulation du module de Young et le module agrégé (module déterminé par les protéoglycanes) du cartilage(129). Une réduction de l'amplitude et une augmentation de la durée des échos sur la carte des ondulations correspondaient à une dégénérescence du cartilage compatible avec les indications de qualité de l'échelle de

Outerbridge(129). Récemment les travaux de (130) ont montré une corrélation entre la combinaison de plusieurs paramètres échographiques (paramètres de surface et d'énergie rétrodiffusée) et la classification de Mankin. La corrélation n'était élevée que pour les stades précoces d'arthrose sans que les auteurs ne puissent en expliquer la raison.

Bien que des liens entre les paramètres ultrasoniques et les propriétés mécaniques globales et superficielles du tissu cartilagineux aient été trouvés, les mesures ne sont pas suffisamment cohérentes pour en extraire des valeurs d'élasticité. L'information fournie par ces méthodes ultrasoniques est de nature globale et limitée, en particulier aux fréquences plus élevées (55 MHz) utilisées, à une application in vitro ou sous arthroscopie in vivo(131).

2.2.2.1.3.3 ELASTOMETRIE

L'élastographie est une technique combinant le suivi des signaux ultrasonores enregistrés à partir de réflecteurs identifiés, dans un échantillon avant et après qu'il soit soumis à un déplacement(132). Elle a été largement utilisée, aux fréquences d'échographie médicale conventionnelle (par exemple à 5,5 MHz pour la prostate), comme méthode de détection du cancer pour remplacer la palpation manuelle (133).

Des tests d'élastographie à ultrasons quasi-statiques ont été effectués (à la fois confinés et non confinés) sur des échantillons de cartilage in vitro(125,134). L'élastographie a été adaptée pour être appliquée à des matériaux tels que le cartilage articulaire et la peau en augmentant la fréquence et donc la résolution axiale. On pense que les réflexions de la matrice du cartilage proviennent principalement des groupes de chondrocytes et des fibrilles de collagène(126,135). Le problème principal avec l'application de signaux de fréquence plus élevée est l'augmentation de l'atténuation du signal, entraînant une diminution de la profondeur de propagation. Ceci limite l'intérêt de l'élastométrie à un usage de recherche(136) en particulier dans le monitoring de l'élaboration de tissu cartilagineux de synthèse.

2.2.2.1.3.4 IRM

Pour les études in vitro du cartilage, l'imagerie par résonance magnétique offre une résolution extrêmement élevée des caractéristiques structurelles(122,137,138). La capacité de ne réaliser que des mesures mécaniques indirectes, le coût financier élevé des mesures sont des facteurs limitants pour les techniques de résonance magnétique. Les images détaillées de résonance magnétique nécessitent un long temps d'acquisition, ce qui peut entraîner des mouvements de patients involontaires réduisant la qualité des résultats.

Dans les travaux suivants (122,137,138), les informations obtenues à partir des temps de relaxation mesurés à l'aide de T1 (liées aux propriétés mécaniques spécifiques des protéoglycanes) et T2 (liées aux propriétés mécaniques spécifiques du collagène) ont été combinées, avec des données mécaniques obtenues en utilisant un test de compression non confinée. Ils ont conclu que, pour l'imagerie fonctionnelle du cartilage utilisant l'IRM, l'information T1 pourrait être utilisée pour estimer les propriétés de la matrice non fibrillaire (principalement les caractéristiques des protéoglycanes) et T2 pour étudier l'architecture du collagène. Cependant T2 n'était pas fiable pour déterminer l'élasticité tissulaire.

L'IRM a également été utilisée pour effectuer des techniques d'élastographie car les positions et les mouvements des structures internes peuvent être cartographiés sous des excitations dynamiques à haute fréquence (139,140). L'élastographie par résonance magnétique (MRE) n'a cependant fait la preuve d'un intérêt que pour l'évaluation in vitro des propriétés des tissus cartilagineux de synthèse, notamment leur résistance aux forces de cisaillement(139).

2.2.2.2 COMPOSITION BIOCHIMIQUE : TENEUR EN GLYCOSAMINOGLYCANES (GAG) ET EN COLLAGENES

2.2.2.2.1 INTERET

Nous l'avons vu précédemment, la composition biochimique du cartilage est un élément fondamental pour expliquer les propriétés biomécaniques de viscoélasticité et de porosité du cartilage. Par exemple, la résistance à la compression du cartilage dépend de sa concentration en GAG(7,8). Ainsi l'homéostasie de ces composants biochimiques lorsqu'elle est perturbée

est le témoin indirect et précoce du processus pathologique dégénératif arthrosique(82,84,87). Différentes techniques d'imagerie haute résolution permettent une évaluation indirecte de la composition biochimique du cartilage articulaire.

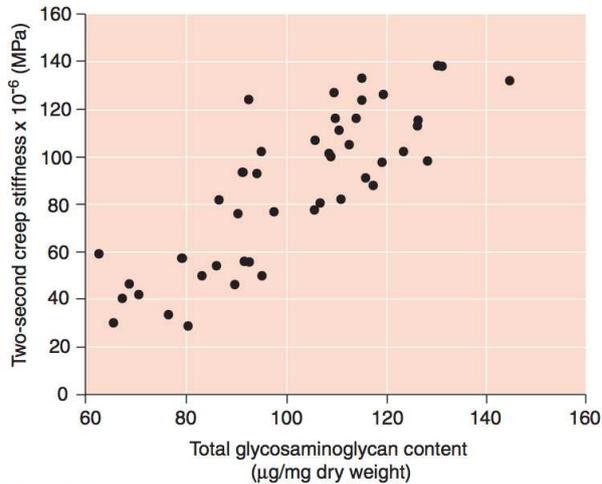


FIGURE 34 CORRELATION ENTRE LA RESISTANCE A LA COMPRESSION DU CARTILAGE ET LA CONCENTRATION EN GLYCOSAMINOGLYCANES(7)

2.2.2.2.2 IRM

L'IRM compositionnelle (dGEMRIC et T1rho) permet de visualiser les propriétés biochimiques de différents tissus articulaires. Elle a le potentiel de détecter des changements biochimiques précoces dans la matrice extracellulaire du cartilage qui précèdent les changements morphologiques(141). En raison de l'importance bien documentée du collagène et des glycosaminoglycanes (GAG) sur l'intégrité structurelle et fonctionnelle du cartilage, les efforts visant à développer des techniques d'IRM pouvant interagir avec les macromolécules du cartilage ont mis l'accent sur le collagène et les GAG(142). Les techniques avancées d'IRM, telles que dGEMRIC et T1rho, tirent avantage de la concentration élevée de GAG dans le cartilage hyalin sain et peuvent ainsi détecter toute perte de GAG au sein du tissu.

La technique de cartographie T2 est sensible aux concentrations de combinaison complexe d'orientation du collagène et d'hydratation du cartilage. Récemment, il a été démontré que la cartographie T2 chez les patients présentant une douleur antérieure du genou présente des valeurs élevées de T2 au niveau du cartilage. Cela peut refléter une altération du collagène

due à une chondromalacie précoce (ramollissement) ou une augmentation de la teneur en eau liée à des pressions de contact altérées(143). Les valeurs de relaxation T2 sont mesurées en utilisant l'intensité du signal de chaque temps d'écho pour chaque voxel, dans des régions de cartilage présélectionnées d'intérêt. Le cartilage normal peut présenter des valeurs T2 plus élevées dans la zone superficielle dans une analyse multicouche. Cependant, une fois la couche superficielle perdue en raison de la progression de l'arthrose, seules les fibres profondes denses restent. Cela rend l'analyse laminaire peu fiable dans les cas d'arthrose (141) avancée. T1rho est semblable à la cartographie T2, sauf qu'elle contient une impulsion de radiofréquence supplémentaire, qui est généralement appliquée après la bascule de l'aimantation dans un plan transversal. L'appauvrissement de la teneur en protéoglycanes du cartilage articulaire entraîne une altération des valeurs T1rho. Des études récentes tendent à montrer que la cartographie T1rho pourrait être prometteuse en tant que marqueur sensible et quantitatif de la teneur macromoléculaire dans l'arthrose débutante(141).

D'autres nouvelles séquences d'IRM de composition, telles que l'imagerie sodique et l'imagerie par diffusion, ont été développées plus récemment(142,144) et elles sont encore en cours d'évaluation.

2.2.2.2.3 EPIC MICROCT

Dans les chapitres précédents nous avons vu l'intérêt de l'EPIC-microCT pour l'évaluation quantitative de l'atteinte du cartilage articulaire sur des modèles animaux(14,99-101). Les travaux de Xie et al (14) ont en particuliers démontré que l'Epic-microCT permettait de déterminer la concentration en GAG avec une très grande sensibilité et une excellente résolution spatiale. Cependant cette imagerie n'a pas encore fait l'objet d'étude in vitro ou in vivo sur des échantillons de cartilage humain. Il n'a pas été ainsi possible d'en déterminer l'intérêt dans le diagnostic d'arthrose précoce.

2.3 SYNTHÈSE

Cette revue de la littérature, sans prétendre à l'exhaustivité, a permis de lister les principaux paramètres actuellement identifiés pour permettre de qualifier la qualité du tissu cartilagineux.

Il est intéressant de noter que l'histologie avec la classification **OARSI reste la référence** pour grader le stade d'arthrose. En effet, nous avons vu précédemment que les classifications arthroscopiques (ICRS, Outerbridge) ne sont pas adaptées pour étudier les stades d'arthrose précoce et que les évaluations à l'échelle histologique sont à privilégier pour caractériser ces lésions(21). La classification OARSI repose principalement sur l'analyse de l'état de surface à une échelle de l'ordre du micron. On constate que peu d'outil d'imagerie permettent de répondre à ce cahier des charges. En effet les techniques d'IRM apportent essentiellement des informations sur la structure cartilagineuse voire son volume. L'échographie, la tomodensitométrie, l'OCT quant à elles ne bénéficient pas d'une résolution suffisante pour pouvoir répondre aux exigences des classifications histologiques. A l'opposé la microscopie électronique présente une résolution nanométrique qui va bien au-delà des critères de pertinence clinique.

Un autre aspect concerne les paramètres quantitatifs, autres que ceux utiles pour l'étude de l'état de surface. Il faut noter que ces différents critères (propriétés biomécaniques, volume, teneur en GAG, etc...) sont très rarement confrontés au gold standard histologique. Il est donc très difficile d'apprécier leur intérêt dans le cadre d'une utilisation clinique et de pouvoir comparer leur pertinence entre eux. Par ailleurs l'intérêt vis à vis de certains paramètres quantitatifs (concentrations en GAG ; épaisseur ; propriétés viscoélastiques) semble être limité à des expériences in vitro tant la variabilité au sein d'une même structure anatomique non pathologique est naturellement importante.

L'objectif du prochain chapitre sera de déterminer si l'OCT grand champ trouve une place parmi ces outils d'évaluation en se basant sur les critères qualitatifs OARSI et quantitatifs d'état de surface qui semblent du point de vue clinique les plus pertinents.

TABEAU 9 SYNTHÈSE DES DIFFÉRENTES MODALITÉS D'IMAGERIE PERMETTANT DE CARACTÉRISER LE TISSU CARTILAGINEUX

Modalités d'imagerie	Paramètres de caractérisations du tissu cartilagineux				Résolution	Application clinique	Invasif ?
	Morphométriques		Structurels				
	Etat de surface	Volume/ épaisseur	Paramètres biomécaniques	Composition biochimique			
Radiographie	non	oui	non	non	1mm	oui	non
Echographie	oui	oui	oui	non	30µm à 1.5mm	oui	oui (méthode dépendant)
Tomodensitométrie					8 à 625 µm		oui minime (infiltration)
EPIC-MicroCT	oui	oui	non	oui	16 µm	non	oui
ArthroTDM	oui	oui	non	non	625 µm	oui	oui minime (infiltration)
CBCT	non	non	non	non	625 µm	oui	non
IRM					13.7 à 540 µm		
T1,T2	non	oui	non	oui (collagènes)		oui	non
T2*	non	oui	oui	oui (collagènes)		essais limités	non
T1ρ	non	oui	oui	oui (GAG)		essais limités	non
dGEMRIC	oui	oui	non	oui (GAG)		oui	oui minime (infiltration)
OCT	oui	non	non	non	10 µm	oui	oui
Microscopie électronique	oui	non	non	non	1nm	laboratoire	oui

3 INNOVATION RELATIVE A L'EVALUATION DE LA QUALITE DU TISSU CARTILAGINEUX PAR L'OCT GRAND CHAMP.

Ce chapitre constitue le « core » expérimental de ce travail de thèse sur l'utilisation et l'évaluation de l'intérêt du système d'imagerie optique OCT grand champ pour l'étude du tissu cartilagineux.

Le chapitre sera organisé comme suit :

- Dans la première partie, chapitre 3.1 page 75, nous présenterons la technologie OCT et ses principes. Les spécificités de l'OCT grand champ seront également mises en avant et les différences par rapport à l'OCT conventionnelles explicitées.
- Dans la deuxième partie, chapitre 3.2 page 83, les travaux expérimentaux seront développés. Les évaluations descriptives, qualitatives puis quantitatives seront successivement rapportées.

3.1 INTRODUCTION A L'OCT GRAND CHAMP

3.1.1 PRINCIPES DE L'OCT CONVENTIONNEL

La tomographie en cohérence optique (OCT) est une technique relativement récente, en pleine expansion dans le domaine de l'imagerie microscopique des tissus biologiques. Le premier système OCT est apparu en 1991. Il a été réalisé par les chercheurs du Massachusetts Institute of Technology(145).

Il existe également d'autres systèmes d'imagerie optique tels que la microscopie confocale et la microscopie non linéaire. Cependant l'OCT offre certains avantages par rapport à ces techniques existantes : c'est une méthode non invasive et non destructrice, facile à utiliser, c'est une technique de très haute résolution et d'une haute sensibilité. Cette technique (résolution 10 μm , pénétration 200-400 μm) se situe ainsi à mi-chemin entre l'échographie

par ultrasons (résolution 150 μm , pénétration 10 cm) et la microscopie confocale (résolution 0,5 μm , pénétration 200 μm).

L'OCT est basée sur une technique d'interférométrie qui implique l'utilisation de sources de faible cohérence temporelle. Elle est en fait l'extension d'une autre technique d'imagerie du tissu biologique : LCI (low time-coherence interferometry) (146,147). L'imagerie LCI est une méthode permettant d'obtenir des images à une dimension (1D) des tissus par la mesure du profil en profondeur de la réflectance lumineuse. Les principes de cette méthode sont illustrés Figure 35 page 77. L'échantillon est placé dans le bras de mesure d'un interféromètre de Michelson. La distribution en profondeur de la réflectivité de l'échantillon est déterminée par une corrélation entre le faisceau issu des différentes interfaces constituant l'échantillon et le faisceau réfléchi par le miroir de référence en translation. En modifiant la longueur du bras référence, un profil en profondeur est obtenu en fonction de la différence entre les longueurs des deux bras ou en fonction du retard temporel entre l'impulsion issue du bras référence en translation et les différentes impulsions réfléchies par les interfaces du bras échantillon(148). Cette technique a été appliquée à la mesure de l'épaisseur de la cornée(149) et de la profondeur de l'oeil(150).

L'OCT en revanche fournit des images bidimensionnelles de l'échantillon étudié par l'addition d'un dispositif déplaçant latéralement l'échantillon ou balayant le faisceau lumineux. On accède ainsi à des reconstructions d'images 2D (145) ou 3D(151,152). Les systèmes OCT sont essentiellement des interféromètres utilisant des sources de lumière à faible cohérence. Le miroir du bras échantillon de l'interféromètre de Michelson est remplacé par un échantillon biologique qui devient la cible à imager. Le bras référence contient un dispositif qui change la différence de chemin optique dans l'interféromètre pour faire un scan en profondeur de la cible. D'autre part des dispositifs pour un scan transversal sont installés dans le bras de l'échantillon pour imager point par point une zone de la cible et réaliser des tomogrammes en 2D et 3D. Un schéma d'un instrument OCT fibré est montré sur la Figure 36.

Le système OCT sonde la profondeur de l'échantillon et permet d'enregistrer des signaux d'interférence au cours du temps par le détecteur. A l'aide de la translation du miroir de référence, on modifie la différence de chemin optique entre les deux bras de l'interféromètre. Un signal d'interférence défile sur le détecteur à chaque différence de chemin optique nulle

ou inférieure à la longueur de cohérence de la source entre le miroir de référence et une interface de l'échantillon. En d'autres termes, pendant la translation du miroir de référence, à chaque fois qu'un signal d'interférence apparaît sur le détecteur, on sait qu'une interface de l'échantillon (située à la même distance que le miroir de référence en translation) réfléchit une impulsion corrélée à l'impulsion issue du miroir de référence. On dresse ainsi au cours du temps, un profil de réflectivité en profondeur (au fur et à mesure que le bras référence se déplace) de toutes les couches qui constituent l'échantillon.

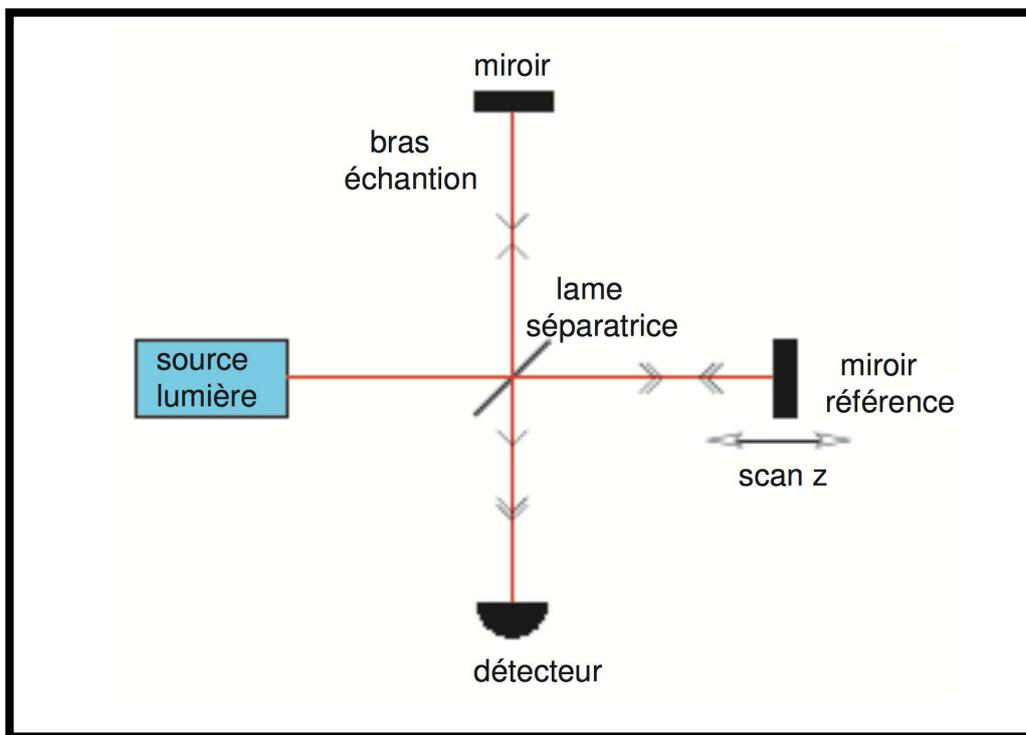


FIGURE 35 SCHEMA D'UN SYSTEME D'IMAGERIE PAR INTERFEROMETRIE (SOURCE THESE OUADOUR-ABBAR)

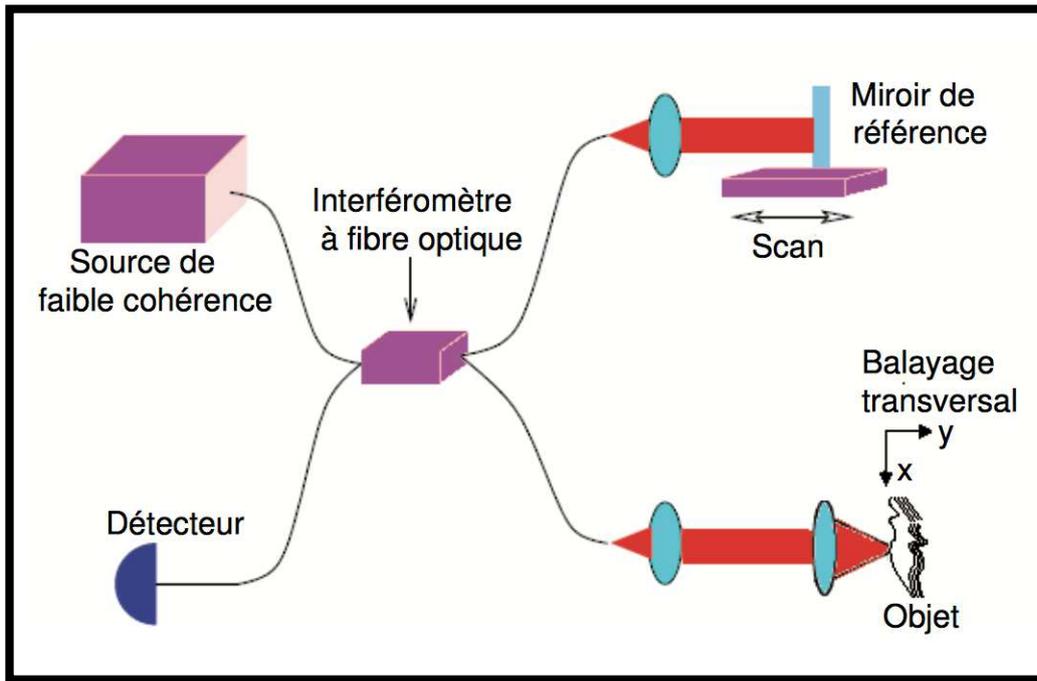


FIGURE 36 SCHEMA D'UN SYSTEME D'IMAGERIE OCT (SOURCE THESE OUADOUR-ABBAR)

3.1.2 SPECIFICITES DE L'OCT GRAND CHAMP (LIGHT CT LLTECH)

L'OCT grand champ est un interféromètre de Michelson dans lequel un objectif microscope est placé dans chaque bras. L'OCT grand champ Light-CT LLTech, développée par la société LLTech Imaging, et utilisée dans le cadre de ce travail, capture des images « en face » directement grâce à une caméra megapixel et une paire d'objectifs microscopes. Le terme « en face » signifie que la dimension axiale a été remplacée par l'addition d'intensité de voxels permettant d'obtenir directement une image comme vue par un œil « en face » de l'objet, similaire aux techniques d'imagerie 2D. Par ailleurs, l'interféromètre peut être déplacé pour passer le plan focal à travers différentes profondeurs sous la surface pour créer une image tomographique 3D. La capture "En face" permet à Light-CT de fonctionner avec une résolution latérale élevée (typiquement $\sim 1\mu\text{m}$) en utilisant des objectifs de microscope à ouverture moyenne ou grande. Une source lumineuse incohérente illumine tout le champ des objectifs des microscopes. En raison de la faible cohérence temporelle de la source, l'interférence ne

se produit que lorsque les longueurs de chemin optique des deux bras de l'interféromètre sont identiques à $1 \mu\text{m}$. Lorsqu'un échantillon biologique est placé sous l'objectif du microscope dans le bras échantillon, la lumière réfléchiée par le miroir de référence interfère avec la lumière réfléchiée ou rétrodiffusée par les structures d'échantillon contenues dans un volume limité. Le traitement du signal en temps réel est appliqué lors de l'exploration en profondeur de l'échantillon. La pile d'images est ainsi optimisée pour permettre l'imagerie 3D. Les caractéristiques techniques de l'OCT grand champ Light-CT Scanner LLTEch sont résumées dans le tableau présenté Figure 38. Ainsi, les spécifications de ce système OCT de source à balayage à 35 Hz (Light-CT Scanner LLT) sont une résolution de profondeur optique (axe z) de $1 \mu\text{m}$, une résolution latérale (axe x et y) de $1,5 \mu\text{m}$, et une profondeur de pénétration maximale de 1mm.

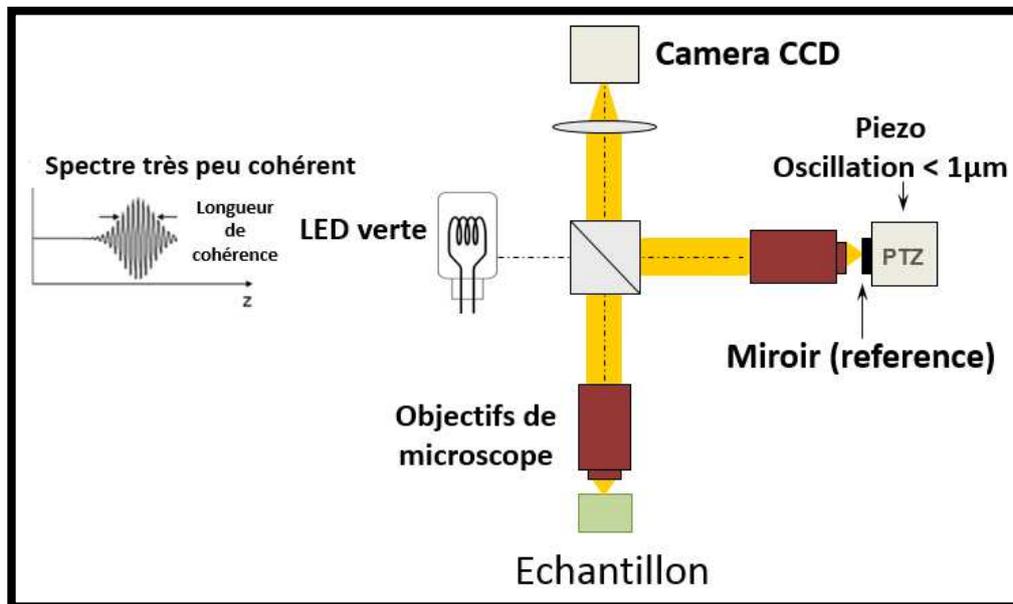


FIGURE 37 REPRESENTATION DU SYSTEME OCT GRAND CHAMP LLTECH (SOURCE LLTECH)

Light-CT Scanner technical data

Dimensions	310 x 360 x 700 mm
Weight	20 kg
Main input voltage, frequency and current	100 to 240 V ~AC, 50 to 60 Hz, 3A
Compliance to international standards	OC IEC 61010-1
	OC IEC 61326-1
	CE – Research Use Only
Axial resolution	1 μm
Transverse resolution	1.5 μm
Field of view	0.8 mm x 0.8 mm
Maximum Field of view (with mosaicing)	25 mm diameter
Maximum sample size	27 mm diameter x 5 mm height
Penetration depth	200 μm to 1 mm
Frame rate	35 Hz
Snapshot camera resolution (widefield sample image)	50 μm
Image formats	DICOM; export JPG, TIFF, PNG
Included in package	Light-CT Scanner unit
	PC
	High-end screen
	Acquisition and viewing software

FIGURE 38 SPECIFICATIONS DU SYSTEME LLTECH (SOURCE LLTECH)

3.1.3 CHAMP D'APPLICATIONS ACTUELS

L'OCT grand champ est un système d'imagerie haute résolution permettant une imagerie des tissus biologiques au niveau cellulaire. Ils permettent de réaliser des biopsies virtuelles en temps réel de manière non invasive et non destructrice. Les premiers cadres d'application cliniques de ces systèmes ont été les diagnostics rapides ex-vivo en oncologie gynécologique et en oncodermatologie(153-155). En 2016, les OCT grands champ ont été également utilisés dans le domaine de l'imagerie rétinienne(156,157). Des applications cliniques prometteuses en urologie notamment pour le diagnostic de cancer de la prostate ont vu le jour(158).

3.1.4 OCT GRANDS CHAMP POUR L'ETUDE DU CARTILAGE

Durant les cinq dernières années, l'imagerie par cohérence optique tomographique (OCT) est apparue comme un outil d'imagerie innovant intéressant pour l'évaluation cartilagineuse. De nombreuses études ont démontré son intérêt dans le « grading » des lésions arthrosiques. Sa pertinence est proche de l'analyse histologique qui demeure malgré tout le gold standard dans le classement des lésions cartilagineuses. Néanmoins, même si l'OCT semble très intéressante pour évaluer la surface cartilagineuse, sa résolution (15 μm en moyenne) demeure insuffisante pour fournir des informations qualitatives sur la cellularité cartilagineuse ou sur son organisation structurale.

Dès lors, nous sommes en droit de nous poser la question de l'utilisation de l'OCT grand champ qui permettrait potentiellement de réaliser une imagerie cartilagineuse, idéalement in vivo, avec une résolution de l'ordre du micron. Cela pourrait permettre d'obtenir des informations structurales et cellulaires, non accessibles par OCT conventionnelle. Les systèmes d'imagerie non-invasif actuellement utilisés ne permettent pas de réaliser un grading de l'arthrose. L'arthroscopie, souvent considérée comme le gold standard pour l'évaluation du cartilage, présente une faible reproductibilité inter-observateur. C'est ainsi que les chirurgiens orthopédiques, entre autres, souhaitent maintenant disposer de nouveaux outils d'évaluation peropératoire, non seulement qualitative ou semi-quantitative, mais réellement quantitative, objective et reproductible.

Dans ce but, l'OCT grand champ pourrait apporter des données intéressantes. A notre connaissance, il n'y a aucune étude dans ce domaine concernant l'évaluation du cartilage. Nous supposons que le cartilage peut être difficile à étudier avec l'OCT grand champ, car il présente une forte densité comparée aux tissus mous. D'autre part, son évaluation nécessite généralement une surface plus importante à analyser.

TABEAU 10 COMPARAISON DES SPECIFICITES TECHNIQUES D'UNE OCT CONVENTIONNELLE ET D'UNE OCT GRAND CHAMP

	OCT Conventionnel	OCT Grand Champ
Résolution axiale	15 μm	1 μm
Résolution transverse	15 μm	1.5 μm
Champ de vue	10 mm X 10 mm	0.8 mm x 0.8 mm
Champ de vue Maximum	850 mm x 1350 mm	25 mm de diamètre
Pénétration maximale	2.5 mm	200 μm à 1 mm
Fréquence	28 Hz	35 Hz

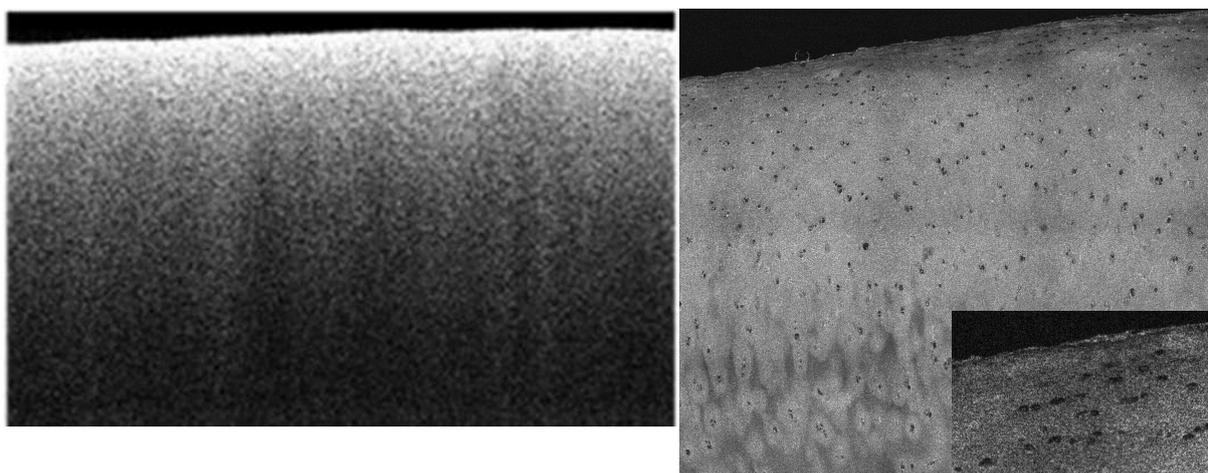


FIGURE 39 IMAGES D'UN ECHANTILLON DE CARTILAGE EX-VIVO IMAGE PAR OCT CONVENTIONNELLE A GAUCHE ET PAR FFOCT A DROITE
 COMPARAISON QUALITATIVE DE 2 TYPES D'IMAGES OCT D'UN ECHANTILLON EX-VIVO DE CARTILAGE. A GAUCHE, UNE IMAGE OCT ET A DROITE UNE IMAGE FFOCT. L'IMAGERIE FFOCT PERMET, ENTRE AUTRES, DE DISTINGUER DES VACUOLES QUI REPRESENTENT LA LOCALISATION DES CELLULES DU CARTILAGE.

3.2 EVALUATION DES LESIONS DU TISSUS CARTILAGINEUX PAR L'OCT GRAND CHAMP.

3.2.1 JUSTIFICATION

La dégénérescence précoce du cartilage peut être réversible, mais il est actuellement difficile d'identifier la maladie cartilagineuse avant le développement de changements irréversibles. Cela signifie que le diagnostic d'arthrose est généralement établi tard dans le processus de la maladie, lorsque le cartilage a atteint un point où il ne peut pas être réparé et le traitement est donc limité à celui d'une maladie relativement avancée(159-161). Le développement d'une technique capable de détecter et de surveiller de façon précoce la dégénérescence cartilagineuse est donc crucial pour le diagnostic clinique et l'évaluation du stade de l'arthrose et pour développer, évaluer et employer des traitements « modificateurs » de la maladie et des stratégies préventives.

Malgré les progrès récents dans le domaine de l'arthrose et de l'imagerie du cartilage, aucune modalité d'imagerie clinique couramment utilisée n'a la capacité d'évaluer précisément et de surveiller les changements dans la dégénérescence du cartilage. Actuellement, la radiographie est le gold standard pour établir un diagnostic d'arthrose basé sur l'imagerie. La gravité est estimée à l'aide de systèmes de notation semi-quantitatifs, le plus largement accepté étant le système de notation de Kellgren et Lawrence(36). Cependant, la technique souffre d'un manque de spécificité et de sensibilité(81). La tomodensitométrie (CT) apporte l'avantage de l'imagerie 3D, mais l'inconvénient, comme pour la radiographie, est l'exposition aux rayonnements(162). L'échographie externe permet une imagerie multiplanaire en temps réel à un coût relativement faible, mais la technique est dépendante de l'opérateur et la profondeur à laquelle le signal peut pénétrer est limitée(81). L'IRM fournit une évaluation quantitative objective de la morphologie et de l'intégrité du cartilage articulaire, mais des limitations importantes existent et incluent le coût et le temps d'acquisition(161).

Pour l'évaluation in vivo du cartilage, l'arthroscopie est le gold standard clinique actuel. Il permet l'inspection visuelle directe et le sondage mécanique de la surface du cartilage. Cependant, le classement des lésions cartilagineuses dépend de l'interprétation subjective du chirurgien, ce qui entraîne une mauvaise reproductibilité inter-observateur(163,164). Afin de fournir des informations quantitatives, différentes techniques guidées par arthroscopie ont

été introduites ces dernières années, y compris des dispositifs d'indentation pour mesurer la rigidité du cartilage(165) ou l'intégration d'un transducteur à ultrasons miniature à la pointe de l'instrument d'indentation pour mesurer l'épaisseur du cartilage. Cependant, ces deux techniques sont limitées par leur fiabilité et leur résolution (166).

La tomographie par cohérence optique (OCT) a été proposée comme un moyen de surmonter les limites de l'imagerie arthroscopique conventionnelle et la classification du cartilage (166,167). La faisabilité d'utiliser l'OCT pour évaluer le cartilage a d'abord été étudiée par Herrmann et al, qui ont signalé que des fibrilles et fibres peuvent être identifiées dans les images OCT (168). La valeur de l'OCT pour le diagnostic d'arthrose du cartilage a depuis été évaluée avec de bons résultats en utilisant le cartilage du genou humain ex vivo (103,104,169), in situ (169) et in vivo à la fois arthroscopiquement (170,171) et en chirurgie à ciel ouvert(172). En outre, une forte corrélation entre les images OCT et l'histologie du genou humain a été démontrée (169,172). En raison de la nature opérateur dépendante de l'évaluation qualitative, les activités de recherche récentes se sont concentrées sur l'analyse quantitative d'images basée sur l'OCT afin d'obtenir une évaluation plus objective et plus fiable de la dégénérescence du cartilage (28,171,173-175).

Une évaluation plus précise du cartilage est possible grâce à la tomographie par cohérence optique grand champ (FFOCT). La FFOCT est basée sur le principe de la microscopie à interférence de lumière blanche, avec un arrangement optique basé sur un interféromètre de type Linnik éclairé par une lampe halogène de tungstène. Les images tomographiques « en face » (transversales) d'un échantillon sont générées par une combinaison d'images interférentielles enregistrées par une caméra CMOS (*complementary métal-oxide-semiconductor*). Une résolution axiale et transversale plus élevée est obtenue par rapport aux systèmes OCT traditionnels (176) et des résultats prometteurs ont été publiés dans un large éventail de domaines médicaux, notamment en dermatologie, gynécologie, ophtalmologie et oncologie (153-155,177).

La classification de l'arthrose à partir de coupes histologiques prend en compte les changements cellulaires, compositionnels et structurels. L'OCT a une résolution axiale de l'ordre de 10 à 20 μm , ce qui est comparable à une histologie de faible puissance. L'OCT n'est donc pas en mesure de fournir le même niveau d'évaluation tissulaire que l'histologie (173).

La FFOCT offre cependant une résolution axiale ($\approx 1 \mu\text{m}$) qui est beaucoup plus proche de celle utilisée pour l'analyse histologique. En outre, une étude réalisée par Peng et al, a démontré que bien que les altérations superficielles du cartilage du genou humain commencent à l'échelle nanométrique, l'échelle micrométrique était plus adaptée à l'évaluation de l'arthrose, avec des avantages évidents pour la caractérisation de la surface du cartilage (95).

3.2.2 OBJECTIFS ET HYPOTHESES

Dans ce travail de thèse, nous proposons d'utiliser la FFOCT pour étudier des échantillons de cartilage de condyles fémoraux humains.

À notre connaissance, c'est la première fois que la FFOCT est utilisé dans le domaine de l'ostéoarthrose, et plus généralement dans l'évaluation de l'intégrité du cartilage.

Le premier volet de ce travail, chapitre 3.2.4 page 90, a pour objet d'évaluer si les changements cellulaires, de composition et de structure visibles sur des coupes histologiques et utilisés pour classer l'arthrose peuvent être identifiés sur les images FFOCT.

Le deuxième volet, chapitre 3.2.5 page 96, concernera la capacité de la FFOCT à classer qualitativement la dégénérescence du cartilage du genou humain en utilisant un système de notation histologique établi.

Le troisième volet, chapitre 3.2.6 page 101, rapporte les travaux réalisés pour évaluer la capacité de la FFOCT à caractériser quantitativement la dégénérescence du cartilage du genou humain en utilisant des méthodes semi-automatiques de traitement d'image basées sur des algorithmes d'analyse de surface 2D inspirés par des standards industriels ou normés ISO.

Nous avons émis l'hypothèse que la FFOCT pouvait « challenger » l'histopathologie dans l'évaluation de l'arthrose du cartilage de condyle fémoraux humains aussi bien pour une analyse morphométrique que quantitative.

Avant de présenter les trois volets de ce travail, nous décrivons ci-après le travail initial réalisé pour constituer les collections nécessaires à la réalisation des travaux précédemment évoqués.

3.2.3 REALISATION D'UNE COLLECTION D'ECHANTILLONS CARTILAGINEUX

Comme indiqué précédemment, nous présentons la méthodologie utilisée pour la réalisation de trois collections nécessaires à la réalisation de ce travail expérimental : une collection d'échantillons de cartilage, une collection histologique et une collection d'images FFOCT.

3.2.3.1 COLLECTION D'ECHANTILLONS DE CARTILAGE

Cette collection a été constituée dans le cadre d'une étude pilote non interventionnelle, monocentrique et prospective, réalisée en étroite collaboration avec le département d'orthopédie de l'Hôpital Sud du CHUGA, le service d'anatomopathologie du CHUGA, le CIC-IT de Grenoble et le laboratoire TIMC-IMAG (équipe GMCAO). Nous avons obtenu l'accord du comité d'éthique (Comité de Protection des Personnes, Sud-Est V, France, 16-RNI-07 and 16-RNI-08, 07/12/2016). Les échantillons de cartilage ont été prélevés sur 18 patients (âge moyen 67.8 ± 5.4 , min-max : 54-79 ans) ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de genou. Après obtention du consentement des patients, les déchets opératoires correspondant aux différentes coupes osseuses réalisées pour la mise en place de l'implant prothétique fémoral ont été collectés. Au total, 33 échantillons de cartilage, d'usure variable ont été prélevés à partir des coupes de condyles fémoraux à l'aide d'un trocart. Ainsi les échantillons calibrés, mesuraient 8 mm de diamètre pour 5 mm de haut et ont été conservés dans une solution saline isotonique à 4°C.

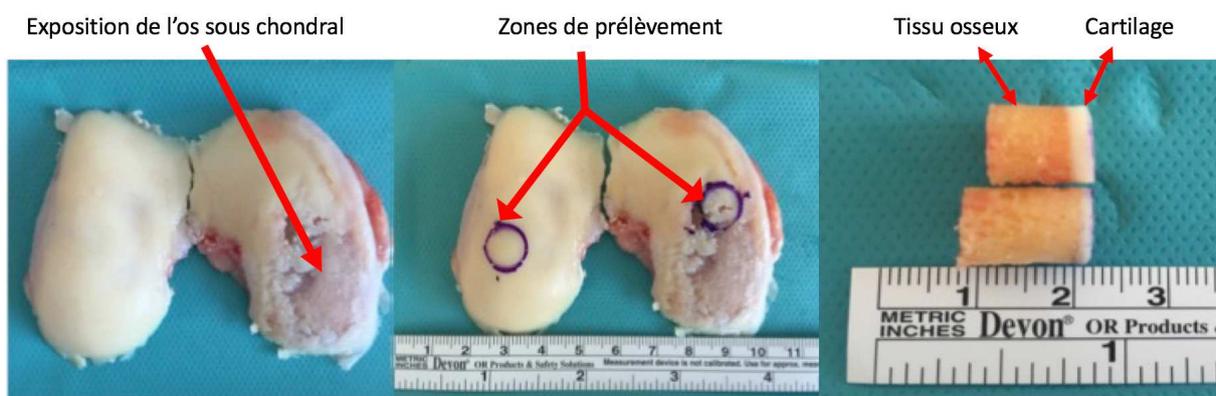


FIGURE 40 COUPES FEMORALES DISTALES RECUPEREES AU COURS D'ARTHROPLASTIE TOTALE DE GENOU
MARQUAGE ET PRELEVEMENTS DES ECHANTILLONS CYLINDRIQUES ; NOTER LA DIFFERENCE D'EPAISSEUR MACROSCOPIQUE DU TISSU CARTILAGINEUX (COULEUR BLANCHE) ENTRE LES 2 ECHANTILLONS : POUR L'ECHANTILLON « SAIN » L'EPAISSEUR EST DE L'ORDRE DE 3 MM CONTRE 0.9 MM POUR L'ECHANTILLON « PATHOLOGIQUE »

3.2.3.2 COLLECTION HISTOLOGIQUE

Les échantillons ont été fixés dans de la formaline neutre à 4%, puis décalcifiés en utilisant la solution de Luthra (3,2% 11,7 M HCL et 10,0% d'acide formique) pendant 48 h, déshydratés avec de l'éthanol à 70-100% et rincés avec du xylene. Les échantillons ont été coupés en deux le long du diamètre et une moitié de chaque échantillon a été incorporée dans de la paraffine, (voir la figure ci-dessous). A partir des échantillons de cartilage enrobés de paraffine, une section histologique de 3 μm d'épaisseur a été réalisée et colorée, en utilisant de la Safranine_O et du Fast Green. Les sections d'histologie ont été numérisées à l'aide d'un scanner de diapositives digitales Leica Biosystems Aperio (Wetzlar, Allemagne) et enregistrées au format JPEG avec une résolution de pixel de 1,0 x 1,0 μm .

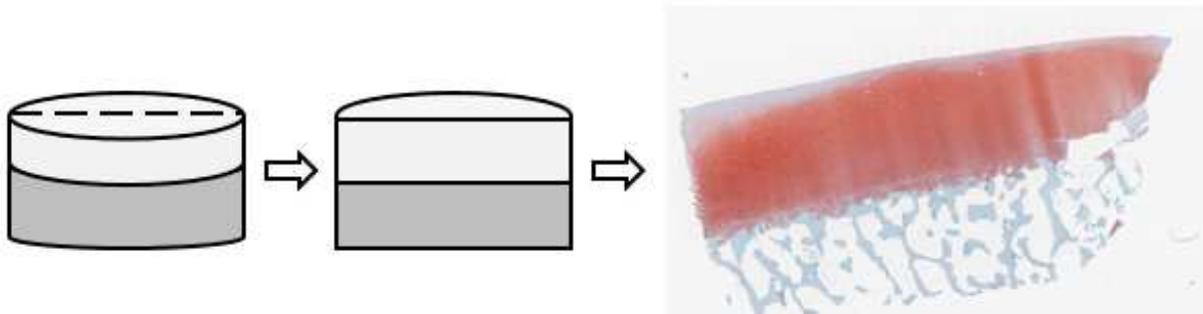


FIGURE 41 PREPARATIONS DES ECHANTILLONS POUR LA REALISATION DE LAMES HISTOLOGIQUES

LE CYLINDRE PRELEVE SUR LE CONDYLE FEMORAL EST DECOUPE SELON LA LIGNE POINTILLEE CORRESPONDANT AU DIAMETRE DU CYLINDRE. A PARTIR DE L'HEMISECTION, UNE COUPE DE 3 μm EST ENSUITE REALISEE ET COLOREE, AVANT D'ETRE NUMERISEE.

3.2.3.3 COLLECTION FFOCT

L'imagerie FFOCT a été réalisée à l'aide d'un système commercial FFOCT (Light-CT Scanner, LLTech, France) qui permet de générer des images tomographiques en face (transversale) d'un échantillon avec une résolution axiale de $0,78 \mu\text{m}$ (voir la figure 42).

Le système utilise :

- Une source lumineuse à faible puissance à incohérence spatiale et temporelle image spatiale et source d'éclairage temporairement incohérente (halogène quartz Schott KL 1500 Compact, Mainz, Allemagne)
- Deux objectifs 10x / 0.3 à ouverture numérique (NA) d'immersion. Le champ de vision natif mesure $0,8 \text{ mm} \times 0,8 \text{ mm}$, mais un étage transversal motorisé permet d'assembler plusieurs champs d'image individuels, ce qui permet d'imager une zone de 27 mm de diamètre.

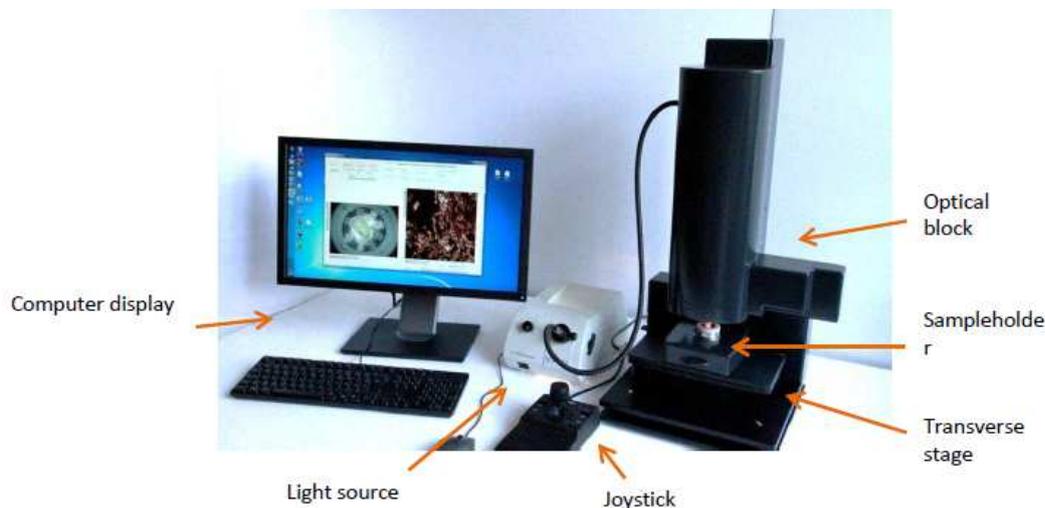


FIGURE 42 PHOTOGRAPHIE D'UNE INSTALLATION FFOCT (SOURCE LLTECH)

L'ÉCHANTILLON EST POSITIONNÉ SUR LE PORTE ÉCHANTILLON DE LA COLONNE MICROSCOPE ; LA FFOCT EST RELIÉE À LA SOURCE DE LUMIÈRE (BLOC BLANC) ; LA FFOCT EST PILOTÉE PAR UN ORDINATEUR QUI PERMET DE CONTRÔLER AUTOMATIQUÉMENT LES DÉPLACEMENTS DU PORTE ÉCHANTILLON (SAMPLE HOLDER) TRANSVERSALEMENT OU DU MICROSCOPE (OPTICAL BLOCK) VERTICALEMENT ; UN JOYSTICK EST FOURNI POUR RÉALISER CES MANŒUVRES MANUELLEMENT SI BESOIN.

Une image FFOCT de chaque échantillon de cartilage, incorporé en paraffine, était acquise après que la coupe histologique ait été coupée. Tout d'abord, la paraffine était légèrement fondue pour s'assurer que la paraffine était retirée de la surface. L'échantillon était ensuite placé dans le porte-échantillon dédié, un verre de couverture est placé sur le dessus et fixé afin d'aplatir doucement l'échantillon. Le support d'échantillon était placé dans la plate-forme d'imagerie et un fluide optique était ajouté à la surface du verre de couverture pour s'assurer que l'objectif est immergé. Une image FFOCT de la surface de chaque échantillon a été acquise, la zone d'acquisition étant définie pour inclure l'ensemble de l'échantillon de cartilage, (voir la figure 43). Le temps d'acquisition était d'environ 7 minutes par échantillon. Les images FFOCT ont été exportées au format DICOM.

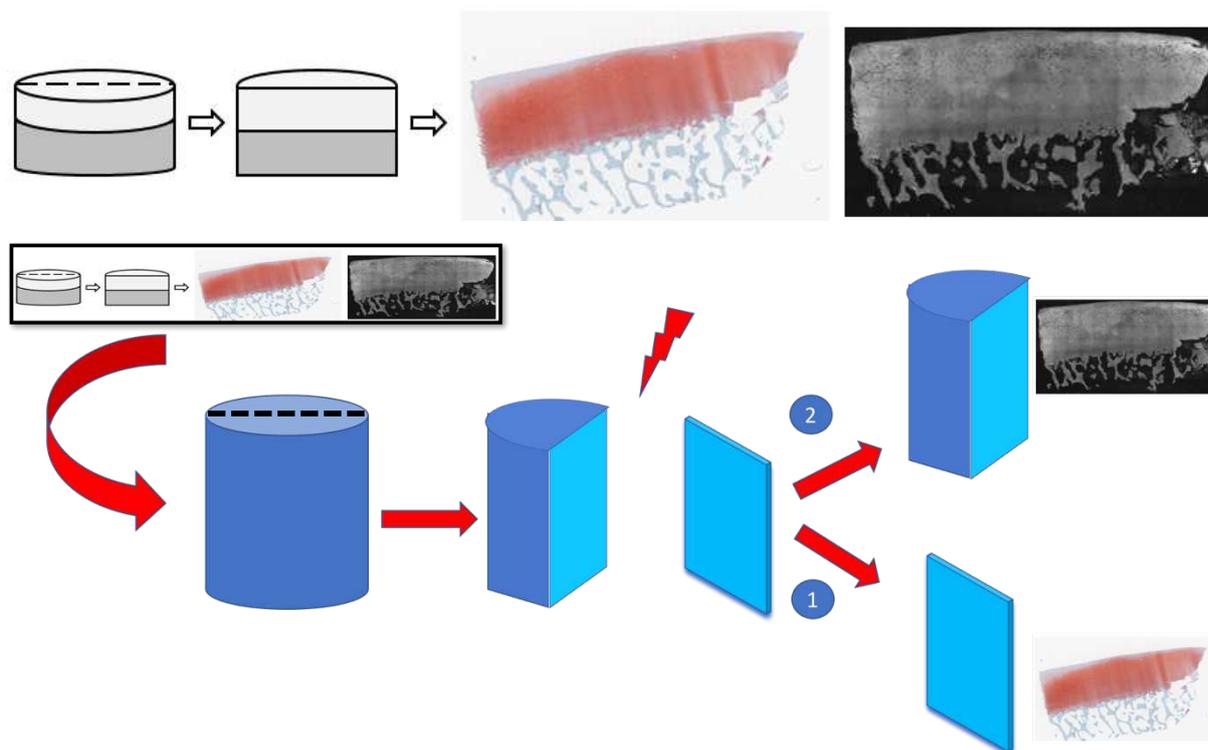


FIGURE 43 IMAGE FFOCT CORRESPONDANTE A LA COUPE HISTOLOGIQUE

LE CYLINDRE PRELEVE SUR LE CONDYLE FEMORAL EST DECOUPE SELON LA LIGNE POINTILLEE CORRESPONDANT AU DIAMETRE DU CYLINDRE. A PARTIR DE L'HEMISECTION, UNE COUPE DE 3 μm EST ENSUITE REALISEE ET COLOREE, AVANT D'ETRE NUMERISEE POUR L'ANALYSE HISTOLOGIQUE. 1) LE BLOC DE COUPE CORRESPONDANT RESTANT EST UTILISÉ POUR RÉALISER L'IMAGE FFOCT. 2) LES IMAGES HISTOLOGIQUES ET FFOCT SE CORRESPONDENT AVEC UNE PRECISION DE L'ORDRE DE 3 μm .

3.2.4 ANALYSE DESCRIPTIVE DU TISSU CARTILAGINEUX PAR FFOCT

3.2.4.1 INTRODUCTION

Précédemment nous avons mis en évidence que l'OCT conventionnel n'était pas en mesure de fournir le même niveau d'évaluation tissulaire que l'histologie (26). Or la FFOCT offre une résolution axiale ($\approx 1 \mu\text{m}$) qui est beaucoup plus proche de celle utilisée pour l'analyse histologique. Notre hypothèse est donc que la FFOCT pourrait permettre une analyse morphométrique comparable à l'histologie pour évaluer la dégénérescence arthrosique du cartilage.

Ainsi le premier objectif de notre travail était d'évaluer si les changements cellulaires, de composition et de structure visibles sur des coupes histologiques et utilisés pour classer l'arthrose à l'aide de la classification OARSI peuvent être identifiés sur les images FFOCT.

3.2.4.2 MATERIEL ET METHODES

3.2.4.2.1 SCHEMA DE L'ETUDE ET COLLECTION D'ECHANTILLONS

La collection biologique ainsi que les coupes histologiques et les images FFOCT réalisées ont été utilisées pour cette étude. Au total les 33 échantillons de la collection ont été analysés. Pour chaque échantillon de cartilage, l'image FFOCT et la section histologique correspondante ont été comparées et les différentes structures de cartilage visibles dans les deux modalités d'image ont été identifiées et « annotées ».

3.2.4.2.2 ANALYSE COMPARATIVE MORPHOMETRIQUE

L'évaluation morphométrique consistait à l'identification des structures composant le tissu cartilagineux et visible en microscopie. Ainsi les chondrocytes, les clusters (amas de chondrocytes), la matrice extracellulaire, l'os sous chondral et la surface cartilagineuse étaient recherchés.

Trois observateurs en aveugles ayant une expérience en histopathologie musculo-squelettique (RP, BB et AM) ont réalisés cette analyse de la section histologique et de l'image FFOCT de chaque échantillon de cartilage. Pour l'analyse histologique, les sections ont d'abord été examinées à un grossissement de 40x afin d'obtenir des informations sur l'ensemble de la coupe. La coupe a ensuite été examinée à un grossissement de 100 fois pour évaluer l'aspect cellulaire du cartilage. Une méthodologie similaire a été appliquée pour les images FFOCT.

3.2.4.3 RESULTATS

Tous les observateurs ont pu identifier les éléments suivant sur toutes les images FFOCT: chondrocytes, clusters, matrice extracellulaire, os sous chondral et surface cartilagineuse. L'ensemble de ces éléments est illustré par les Figures 44-48 .

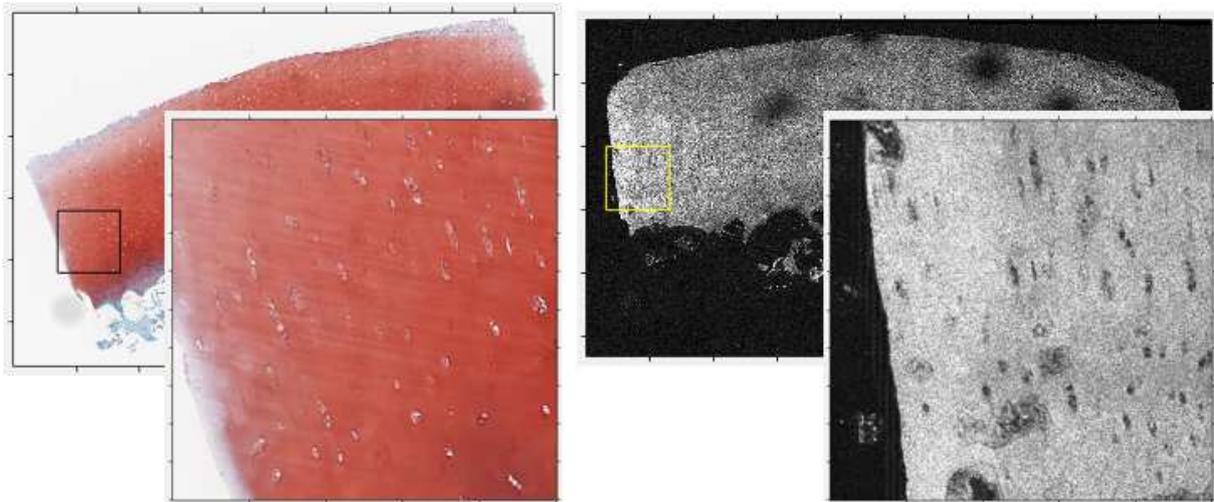


FIGURE 44 L'ECHANTILLON DE CARTILAGE EN HISTOLOGIE (GAUCHE) ET FFOCT (A DROITE), AVEC LE ZOOM D'UNE ZONE 1000 MM X 1000 MM (RECTANGLE, NOIR EN HISTOLOGIE ET JAUNE EN FFOCT) DANS CHAQUE IMAGE, MONTRANT LES CHONDROCYTES ET LA MATRICE EXTRACELLULAIRE VISIBLE A LA FOIS EN HISTOLOGIE ET EN FFOCT

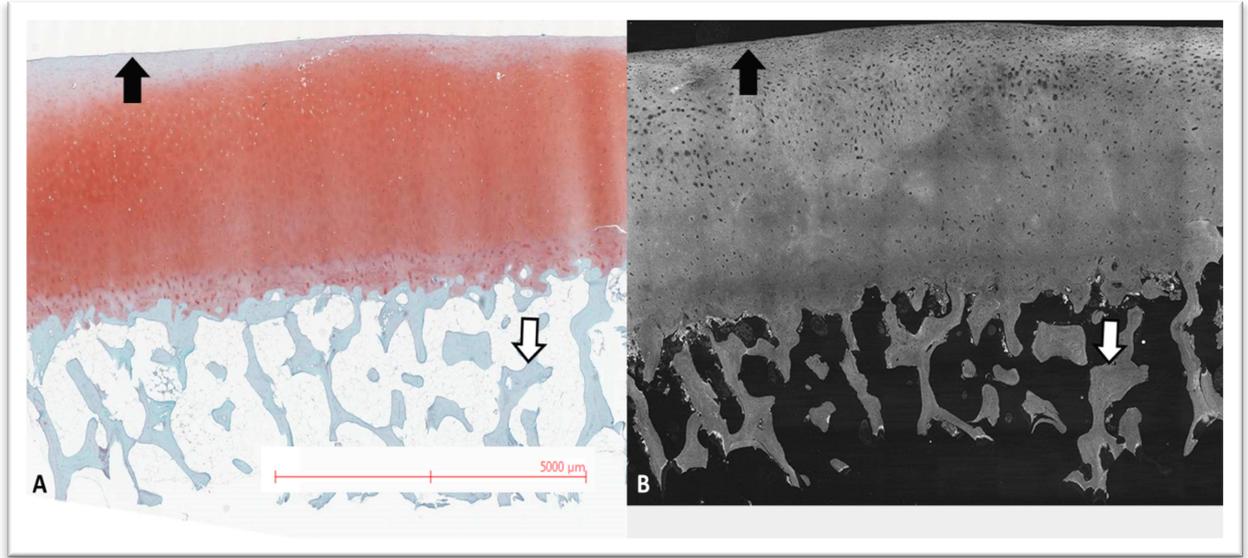


FIGURE 45 SURFACE CARTILAGINEUSE EN HISTOLOGIE ET EN FFOCT (FLECHE NOIRE) ET OS SOUS-CHONDRAL (FLECHE BLANCHE)

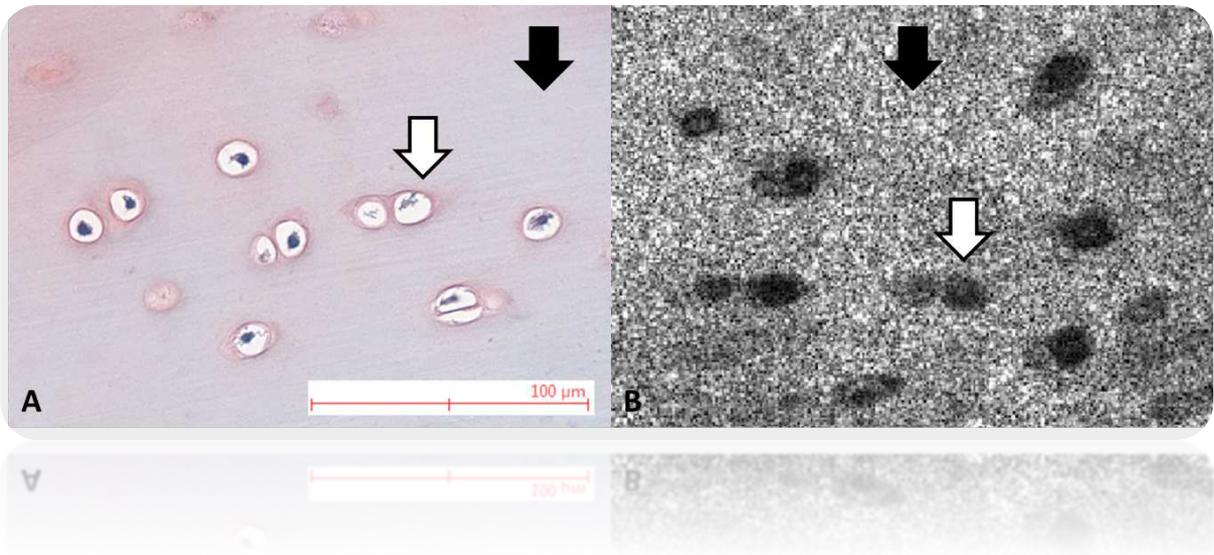


FIGURE 46 VISUALISATION D'UN CLUSTER DE 2 CHONDROCYTES (FLECHE BLANCHE) ET DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE (FLECHE NOIRE) EN HISTOLOGIE ET L'IMAGE CORRESPONDANTE FFOCT

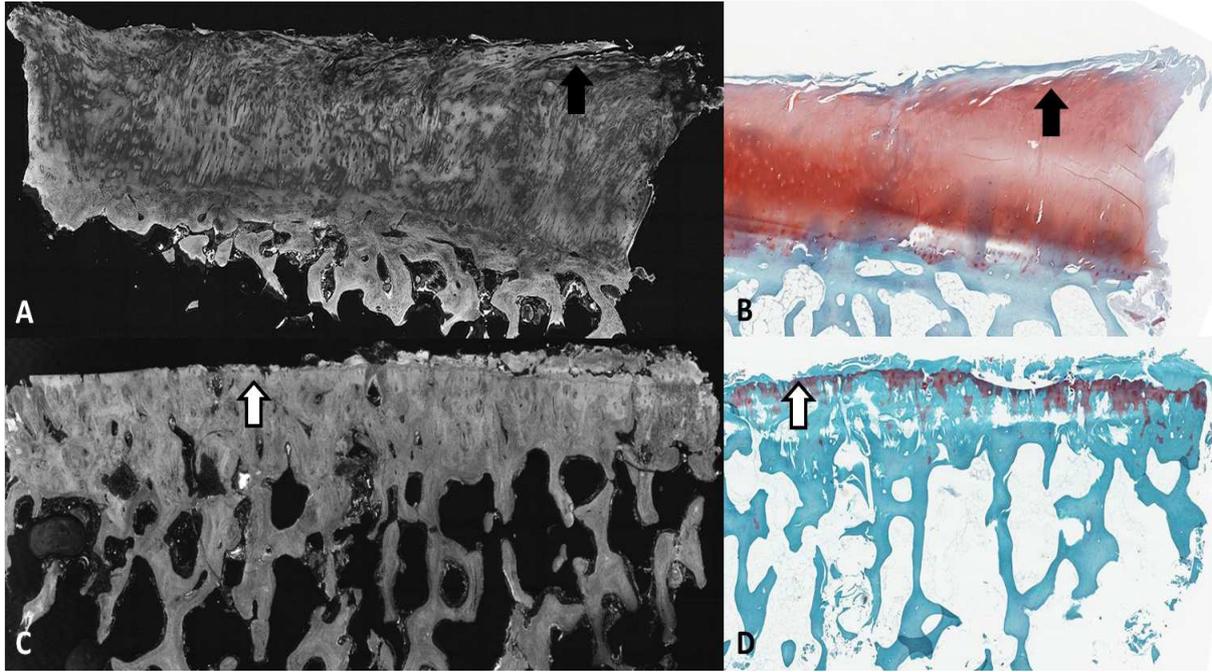


FIGURE 47 EXEMPLES DE LESIONS ARTHROSQUES

LES IMAGES A ET B MONTRENT DES LESIONS DE STADE 3 OCHAS AVEC DES FISSURES VERTICALES PROFONDES (FLECHES NOIRES). LES IMAGES C ET D METTENT EN EVIDENCE UNE DENUDATION COMPLETE AVEC EXPOSITION DE L'OS SOUS CHONDRAL (FLECHES BLANCHES) CORRESPONDANT A UN STADE 5 OCHAS.

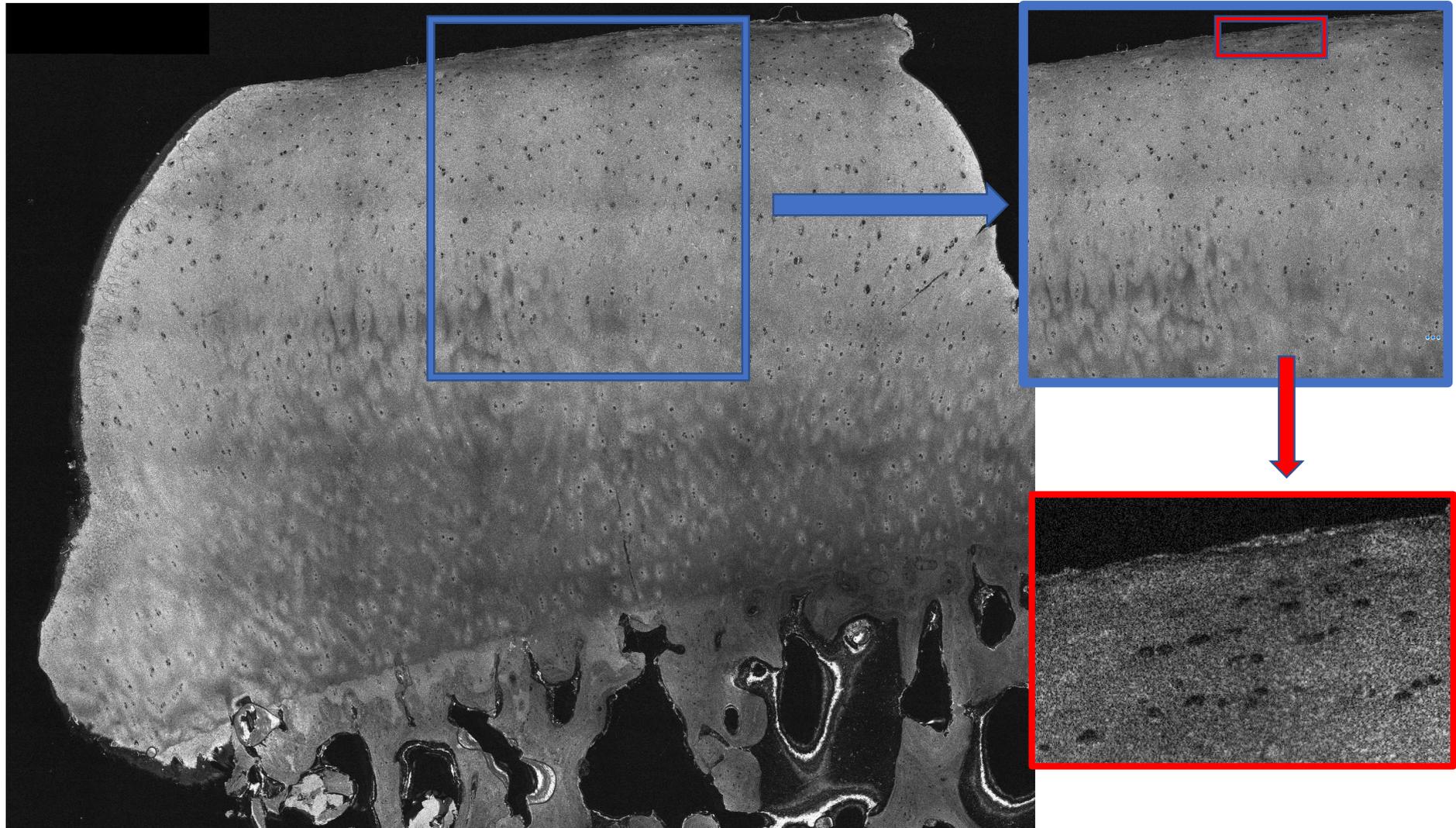


FIGURE 48 IMAGE FFOCT D'UN ECHANTILLON DE CARTILAGE.

L'ENCADRE BLEU MONTRE UN AGRANDISSEMENT DES COUCHES SUPERFICIELLES DU CARTILAGE PERMETTANT UNE ANALYSE DE LA SURFACE. L'ENCADRE ROUGE MONTRE UN GROSSISEMENT PERMETTANT DE CLAIREMENT IDENTIFIER DES CHONDROCYTES DE FORMES ELLIPSOÏDES AVEC UNE ORGANISATION HORIZONTALE. CES IMAGES FFOCT PEUVENT ETRE MISES EN CORRESPONDANCE AVEC LA DESCRIPTION DE L'ORGANISATION DU TISSU CARTILAGINEUX PRESENTEE A LA FIGURE 2 PAGE 15 DU DOCUMENT.

3.2.4.4 DISCUSSION

Une coupe histologique presque parfaite en termes d'appariement avec l'image FFOCT réalisée, a été préparée pour chaque échantillon, ce qui a permis d'effectuer une analyse directe comparative à 3 μm près (épaisseur de la coupe histologique) de la FFOCT à l'histologie. Les éléments constitutifs du cartilage retrouvés lors d'une analyse histologique ont pu être identifiés de la même manière sur les coupes histologiques que sur les coupes FFOCT.

Les images FFOCT acquises ont une résolution axiale de 0,78 μm , ce qui est proche de la résolution utilisée pour l'analyse histologique. L'analyse comparative des images FFOCT et histologiques a permis de démontrer que les chondrocytes, la matrice extracellulaire, l'os sous-chondral et la surface cartilagineuse peuvent tous être identifiés dans les images FFOCT du cartilage. Cela a permis de se convaincre et de démontrer que la FFOCT, avec une capacité quasi histologique de détection des structures, est une technique prometteuse pour l'évaluation de la dégénérescence du cartilage.

La principale limitation identifiée à ce jour dans cette première évaluation, réside sur le manque d'informations données par l'analyse des images FFOCT sur les chondrocytes, en particulier sur la vitalité de ces derniers (chondrocyte actif ou en mort cellulaire). Il n'a pas encore été déterminé si de telles informations peuvent être extraites des images FFOCT.

3.2.4.5 CONCLUSION

Au cours de ce chapitre, nous avons montré la possibilité d'identifier clairement les éléments constitutifs du tissu cartilagineux. Ce travail permet donc de valider la pertinence qualitative de l'utilisation de l'OCT grand champ pour imager et analyser à une échelle histologique le cartilage articulaire humain.

3.2.5 ANALYSE QUALITATIVE DU TISSU CARTILAGINEUX PAR FFOCT

3.2.5.1 INTRODUCTION

Précédemment nous avons mis en évidence que la FFOCT permettait une analyse morphométrique des constituants du tissu cartilagineux comparable à l'histologie pour évaluer la dégénérescence arthrosique du cartilage.

Ainsi Le deuxième volet de ce travail concernera la capacité de la FFOCT à classer qualitativement la dégénérescence du cartilage du genou humain en utilisant un système de notation histologique établi.

3.2.5.2 MATERIEL ET METHODES

3.2.5.2.1 SCHEMA DE L'ETUDE ET COLLECTION D'ECHANTILLONS

La collection biologique ainsi que les coupes histologiques et les images histologiques et FFOCT réalisées ont été utilisées pour cette étude. Au total les 33 échantillons de la collection ont été analysés.

3.2.5.2.2 ANALYSE COMPARATIVE QUALITATIVE

L'évaluation qualitative de la dégénérescence cartilagineuse des coupes histologiques et des images FFOCT de chaque échantillon de cartilage a été réalisée à l'aide du Système d'évaluation de l'histopathologie du cartilage de l'arthrose (OOCHAS) de l'OARSI (Osteoarthritis Research Society International)(24). L'OOCHAS est basé sur six grades, le grade étant défini comme la progression en profondeur de l'OA dans le cartilage. L'augmentation du grade indique une augmentation de la sévérité ou une progression biologique du processus ostéoarthritique. Le système suppose donc que l'atteinte en profondeur du cartilage correspond à une maladie plus avancée et est un bon indicateur de la progression de la maladie.

Le grade est évalué en considérant les lésions les plus avancées présentes dans le cartilage, quelle que soit son étendue horizontale. Les caractéristiques clés de chaque grade sont les suivantes :

- OCHAS grade 1 indique que la surface du cartilage est intacte,
- OCHAS grade 2 indique une discontinuité de surface,
- OCHAS grade 3 signifie fissures verticales,
- OCHAS grade 4 implique l'érosion,
- OCHAS grade 5 indique une dénudation,
- OCHAS grade 6 signifie déformation (ostéophytes)(24).

Trois observateurs en aveugles ayant une expérience en histopathologie musculo-squelettique (RP, BB et AM) ont appliqué l'OOCHAS à la section histologique et à l'image FFOCT de chaque échantillon de cartilage. La gradation a été répétée une deuxième fois après un intervalle minimum d'un mois. Pour le classement histologique, les sections ont d'abord été examinées à un grossissement de 40x afin d'obtenir des informations sur l'ensemble de la section et de déterminer l'étendue des lésions présentes. La section a ensuite été examinée à un grossissement de 100 fois pour évaluer l'aspect cellulaire du cartilage. Une méthodologie similaire a été appliquée pour classer les images FFOCT.

3.2.5.2.3 ANALYSE STATISTIQUE

La reproductibilité intra et inter-observateur de la gradation OCHAS histologique et à la FFOCT a été déterminée à l'aide du coefficient de kappa (κ) pondéré, exprimé avec un intervalle de confiance (IC) de 95%. Les valeurs κ ont été interprétées selon les recommandations Landis et Koch de la manière suivante :

- $\kappa < 0$ aucune concordance,
- $0.00 < \kappa < 0.20$ concordance légère,
- $0.21 < \kappa < 0.40$ concordance acceptable,
- $0.41 < \kappa < 0.60$ concordance modérée,
- $0.61 < \kappa < 0.80$ concordance forte,
- $0.81 < \kappa < 1.00$ concordance presque parfaite (164,178).

Le coefficient de Kendall (W) a été utilisé pour quantifier la concordance entre les grades OCHAS attribués sur les coupes histologiques et ceux attribués sur les images FFOCT de chaque échantillon cartilagineux. Le coefficient de Kendall variant entre $0 \leq W \leq 1$, avec une augmentation de sa valeur correspondant à une concordance plus grande. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative.

3.2.5.3 RESULTATS

La reproductibilité intra-observateur pour les 3 observateurs RP, BB et AM, représentée par [IC 95%], était respectivement :

- pour les sections histologiques, de 0,92 [0,86; 0,97], 0,96 [0,91; 0,99] et 0,95 [0,89; 0,98]
- pour les images FFOCT, de 0,97 [0,91; 0,99], 0,97 [0,90; 0,99] et 0,97 [0,90; 1,00]

La reproductibilité inter-observateur, représentée par [IC 95%] était :

- pour les sections histologiques était de 0,96 [0,92; 0,99] et
- pour les images FFOCT est de 0,93 [0,89; 0,96].

De plus, un degré élevé et statistiquement significatif de concordance a été mesuré entre les grades histologiques OCHAS et les grades OCHAS FFOCT : $W = 0,8$, $p = 0,02 < 0,05$.

La médiane des trois observateurs en deuxième lecture a été considérée comme la référence du grade OCHAS pour les deux échantillons d'histologie et les images FFOCT.

TABLEAU 11 DESCRIPTION DES EFFECTIFS DES GRADES HISTOLOGIQUES A PARTIR DES COUPES HISTOLOGIQUES ET FFOCT

Grade OCHAS	Histologie (n=)	FFOCT (n=)
1	19	17
2	3	5
3	5	8
4	5	2
5	1	1

TABEAU 12 CORRELATIONS INTRA ET INTER OBSERVATEURS ET CONCORDANCE ENTRE LES GRADES OCHAS HISTOLOGIE ET FFOCT

HISTOLOGIE		FFOCT	
Corrélation intra observateur : κ [95% CI]			
RP	0,92 [0,86; 0,97]	RP	0,97 [0,91; 0,99]
BB	0,96 [0,91; 0,99]	BB	0,97 [0,90; 0,99]
AM	0,95 [0,89; 0,98]	A M	0,97 [0,90; 1,00]
Corrélation inter observateur : κ [95% CI]			
0,96 [0,92; 0,99]		0,93 [0,89; 0,96]	
Concordance entre les grades OCHAS HISTOLOGIE et FFOCT			
$W = 0,8, p < 0,05$			

3.2.5.4 DISCUSSION

Des échantillons de cartilages humains sains ou gravement dégradés (grade OCHAS 1 à 5) ont été imagés avec succès par FFOCT.

Pour l'analyse qualitative, 33 échantillons de cartilage ont été évalués. Un accord presque parfait ($0,81 < \kappa \text{ observé} < 1,00$) a été atteint pour la reproductibilité intra et inter-observateur, tant pour les coupes histologiques que pour les images FFOCT. De plus, on a mesuré un degré élevé et statistiquement significatif de concordance ($W = 0,8, p < 0,05$) entre les grades OCHAS attribués aux sections histologiques et les grades OCHAS attribués aux images FFOCT des échantillons de cartilage. Ceci indique que même les images FFOCT sont capables d'approcher la capacité diagnostique du gold standard actuel histologique.

Il y a un certain nombre de limitations associées à notre étude. La taille de l'échantillon est limitée ($n = 33$ pour l'analyse qualitative) et nous espérons l'augmenter dans un proche avenir.

De plus, la répartition des grades OOCAS dans le groupe d'échantillons était hétérogène, avec un nombre beaucoup plus élevé de dégradation de bas niveau (OOCAS grade 1-2, n = 22) que de niveau élevé (OOCAS grade 3-5, n = 11). Néanmoins, la taille de l'échantillon a été suffisante pour permettre d'obtenir des résultats ayant un niveau statistiquement significatif.

Pour l'évaluation qualitative des échantillons de cartilage, il a été décidé d'utiliser les grades OOCAS, qui ont été jugés fiables, reproductibles et à la fois faciles et rapides à utiliser(30,179). Ce système a été choisi par rapport à d'autres systèmes de classement, par exemple l'échelle de classement Mankin modifiée, le système de classification ICRS (International Cartilage Repair Society) ou le système de classification DJD (Degenerative Joint Disease). Il était hors de portée de cette étude d'appliquer et de comparer les différents systèmes de classement, mais une telle comparaison est une perspective intéressante. Un autre point concernant l'évaluation qualitative est que la méthodologie de classement avancé d'OOCAS(24) n'a pas été utilisée. La méthodologie avancée étend et subdivise les grades pour un examen plus détaillé (en ajoutant 0,5 à la note). Cette classification est réservée pour des recherches spécifiques. Cependant, nous avons choisi de ne pas utiliser la méthodologie avancée car elle n'est pas utilisée dans la pratique clinique standard. Entre autres, dans cette première approche, il semble difficile d'appliquer aux images FFOCT cette classification. En effet, elle nécessite des informations sur les chondrocytes, en particulier sur le fait qu'ils soient intacts ou en mort cellulaire. Il n'a pas encore été déterminé si de telles informations peuvent être extraites des images FFOCT.

3.2.5.5 CONCLUSION

Ce travail a permis de valider l'utilisation de l'OCT grand champ pour l'analyse qualitative des lésions cartilagineuses selon la classification « gold standard histologique » OARSI. L'analyse qualitative est non seulement possible mais reproductible et fortement corrélée aux résultats des analyses sur lames anatomopathologiques.

3.2.6 ANALYSE QUANTITATIVE DU TISSU CARTILAGINEUX PAR FFOCT

3.2.6.1 INTRODUCTION

Dans le chapitre précédent, nous avons démontré la possibilité et l'intérêt de réaliser de l'imagerie de cartilage par FFOCT. En effet pour la première fois, des images FFOCT de cartilage ont permis de mettre en évidence l'ensemble des éléments constitutifs du cartilage qui sont analysés lors d'une analyse histologique conventionnelle. De plus, ce travail a mis en évidence la capacité du FFOCT à réaliser des images permettant une gradation morphométrique du stade arthrosique à l'aide du grade OOCAS. Il existait une concordance élevée avec le gold standard histologique. Néanmoins cette concordance demeure imparfaite et probablement plus encore si on considère les grades les plus faibles.

Ainsi il convient de pouvoir palier à cet écueil, à l'aide de système d'analyse permettant, même pour des stades précoces, de caractériser et de grader le stade OOCAS de manière automatique ou semi-automatique.

Dans ce premier travail, il nous est apparu que le paramètre le plus pertinent était l'analyse du profil de surface du cartilage qui est l'élément fondamental de la classification OOCAS. Plusieurs publications sur l'OCT conventionnel ont en effet montré l'intérêt du profil de surface comme paramètre d'analyse quantitatif de la dégénérescence arthrosique. Cependant les résultats de ces travaux montrent une concordance imparfaite avec le gold standard histologique et n'ont permis de valider ni une méthode, ni les paramètres exacts de profil de surface à utiliser. En effet, dans leurs travaux, Pritzker et al(24), utilisent des paramètres de profil de surface normalisés ISO avec des filtres choisis de manière arbitraire et ne correspondant pas à ceux des normes ISO établies dans le domaine. Le choix des auteurs de ne présenter leurs résultats qu'avec un seul type de filtre non validé répond sûrement à des travaux préliminaires non publiés et réalisés préalablement.

L'objectif principal de cette étude sera d'évaluer la capacité de la FFOCT à caractériser quantitativement la dégénérescence du cartilage du genou humain en utilisant des méthodes de traitement d'image semi-automatique basées sur des algorithmes de surface 2D industriels standardisés et normalisés ISO.

Les objectifs secondaires seront de définir la meilleure méthode de calcul et les meilleurs paramètres de surface pour qualifier la dégénérescence arthrosique.

3.2.6.2 MATERIEL ET METHODES

3.2.6.2.1 SCHEMA DE L'ETUDE ET COLLECTION D'ECHANTILLONS

La collection biologique ainsi que les coupes histologiques et les images FFOCT réalisées précédemment ont été utilisées. Au total 32 échantillons de la collection ont été analysés. Cette étude repose sur les gradations OOCAS histologiques et FFOCT réalisées dans le travail précédent. L'analyse d'un échantillon dont le grade OOCAS était de 5, autrement dit le cartilage était complètement érodé, a été exclu dans la mesure où l'analyse de la surface cartilagineuse n'était pas réalisable.

3.2.6.2.2 ANALYSE QUANTITATIVE SEMI-AUTOMATIQUE DES PROFILS DE SURFACE

3.2.6.2.2.1 PREPARATIONS ET CALIBRAGE DES IMAGES

Les images FFOCT ont d'abord été redimensionnées à la même échelle que les images histologiques (résolution native FFOCT = $0,78 \times 0,78 \mu\text{m}$, résolution histologique = $1,0 \times 1,0 \mu\text{m}$). Les zones os-cartilage de chaque image FFOCT et histologique ont ensuite été segmentées automatiquement : une image binaire a été générée pour la première fois en classant chaque pixel comme (i) os-cartilage ou (ii) arrière-plan. Pour les images FFOCT, une dilatation morphologique a alors été appliquée, en utilisant un élément structurant carré de largeur = 4 pixels. Pour toutes les images, les pixels d'arrière-plan entourés par des pixels os-cartilage ont alors été « remplis » en pixels os-cartilage et les frontières de tous les objets de l'image ont été détectées et tracées (voir la Figure 49).

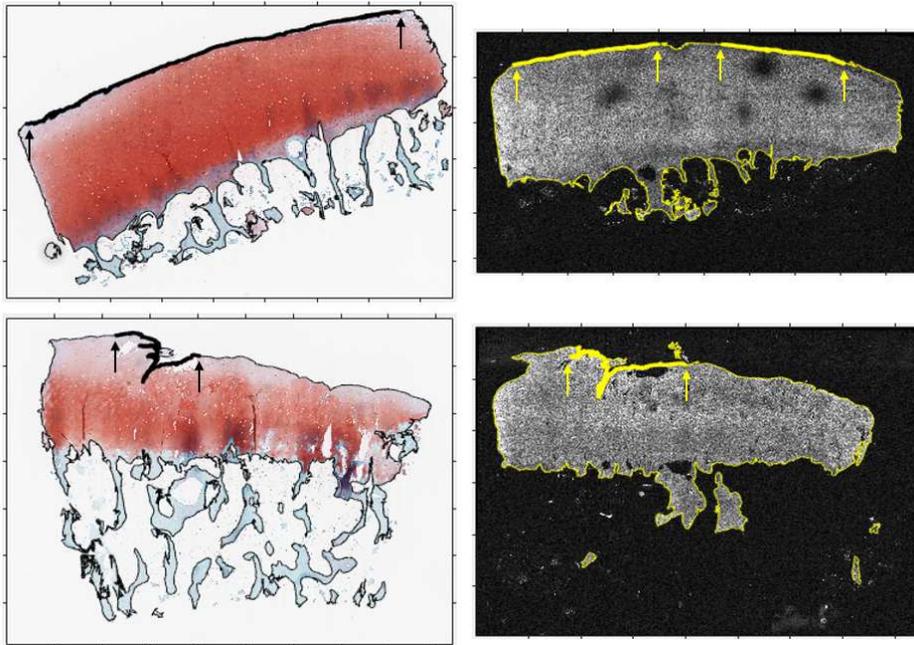


FIGURE 49 ÉCHANTILLON DE CARTILAGE DE GRADE OCHAS = 2 ET DE GRADE OCHAS = 4, EN HISTOLOGIE (COLONNE GAUCHE) ET FFOCT (COLONNE DROITE).

LE RESULTAT DE LA SEGMENTATION AUTOMATIQUE EST DECRIT EN NOIR (HISTOLOGIE) ET JAUNE (FFOCT) AVEC LES POINTS DE DEBUT ET DE FIN DEFINIS MANUELLEMENT PAR LES FLECHES ET LE CONTOUR DEDUIT EN GRAS.

3.2.6.2.2.2 DEFINITION DES CONTOURS

A partir du contour segmenté, l'un des observateurs (RP) qui avaient précédemment effectué le classement qualitatif OCHAS a identifié manuellement le début et la fin du contour air-cartilage dans chaque image, indiquée par les flèches de la Figure 49. Si le contour était fragmenté, de multiples segments ont été identifiés et ensuite attachés ensemble pour former le contour (cf. image FFOCT sur la rangée supérieure de la Figure 49). Considérant, conformément à la littérature, que le grade OCHAS est évalué en notant le grade le plus avancé présent dans le cartilage, indépendamment de son étendue horizontale(24), la personne chargée de l'identification manuelle du contour a été chargée d'identifier tout ou partie du contour représentatif du grade qu'il estime pour le cartilage de l'image (cf. échantillon sur la rangée inférieure de la Figure 49). L'identification manuelle du contour a été effectuée environ 6 mois après le classement qualitatif, et l'observateur était en aveugle par rapport à la référence de l'échantillon et aux grades OCHAS attribués précédemment à l'échantillon.

3.2.6.2.2.3 DEFINITION DES PROFILS DE CONTOUR

A partir du contour défini du cartilage, le profil brut est généré en ajustant d'abord une ligne au contour en utilisant la méthode des moindres carrés. Le contour est alors tourné de telle sorte que la pente de la ligne est égale à zéro et le contour est centré à (0,0). L'échantillonnage est alors réalisé de telle sorte que le contour se compose de valeurs équidistantes (1 μm) (x, y). Le contour est alors «profilé» comme si un profilomètre de stylet était exécuté perpendiculairement et le long du contour: pour chaque valeur de x, la valeur y correspondante maximale est sauvegardée, voir la Figure 50. La différence de hauteur absolue entre les valeurs séquentielles ($\Delta y_i = |y_{i+1} - y_i|$) est calculée et les valeurs éloignées sont détectées à l'aide du test généralisé de déviations extrême studentisée (ESD) avec un niveau de signification $\alpha = 0,0001$. Pour les valeurs de différence de hauteur en dehors, Δy_i est mis à zéro, c'est-à-dire $y_{i+1} = y_i$, et le contour est ajusté. Le contour résultant est appelé profil brut.

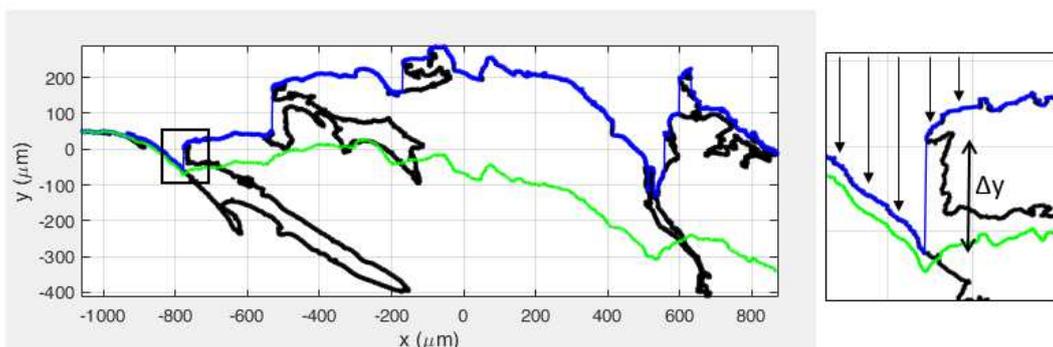


FIGURE 50 ETAPES DE PROFILOMETRIE.

À GAUCHE: LE CONTOUR DU CARTILAGE (NOIR), LE PROFIL DU CONTOUR (BLEU) ET LE PROFIL APRES SUPPRESSION DES VALEURS ABERRANTES = PROFIL BRUT (VERT). À DROITE: ZOOM DE LA ZONE ENCADREE, LE PROFIL EST LA VALEUR Y MAXIMALE POUR CHAQUE VALEUR DE X. LES VALEURS Δy CLASSEES COMME OUTLIERS SONT DEFINIES SUR ZERO ET LE PROFIL EST AJUSTE (LIGNE VERTE).

Le profil brut est décomposé en profils primaire, d'ondulation et de rugosité selon la méthode décrite dans une série de normes ISO (en particulier ISO 3272, 4284, 4288, 12085, 16610). La transformée de Fourier rapide (FFT) du profil brut est calculée et un filtre gaussien avec une longueur d'onde de coupure = 250 μm est appliqué afin de séparer le profil brut en profil primaire (composant haute fréquence) et profil de forme (composante basse

fréquence). Le premier et le dernier 5% du profil primaire sont supprimés pour minimiser les effets finaux. Le profil primaire est ensuite filtré à l'aide d'un filtre gaussien avec une longueur d'onde de coupure = $80 \mu\text{m}$ pour séparer le profil primaire en profil de rugosité (composant haute fréquence) et profil d'ondulation (composante basse fréquence). De nouveau, le premier et le dernier 5% des profils de rugosité et d'ondulation sont enlevés pour minimiser les effets finaux. Deux autres profils non ISO ont également été calculés :

- (i) un filtre gaussien passe-haut avec une longueur d'onde de coupure = $150 \mu\text{m}$ a été appliqué au profil brut, la composante haute fréquence a été enregistrée et est appelée 0: $150 \mu\text{m}$,
- (ii) un filtre gaussien passe-haut avec une longueur d'onde de coupure = $800 \mu\text{m}$ a été appliqué au profil brut, la composante haute fréquence a été enregistrée et est appelée profil 0: $800 \mu\text{m}$. Les profils décomposés sont illustrés à la Figure 51.

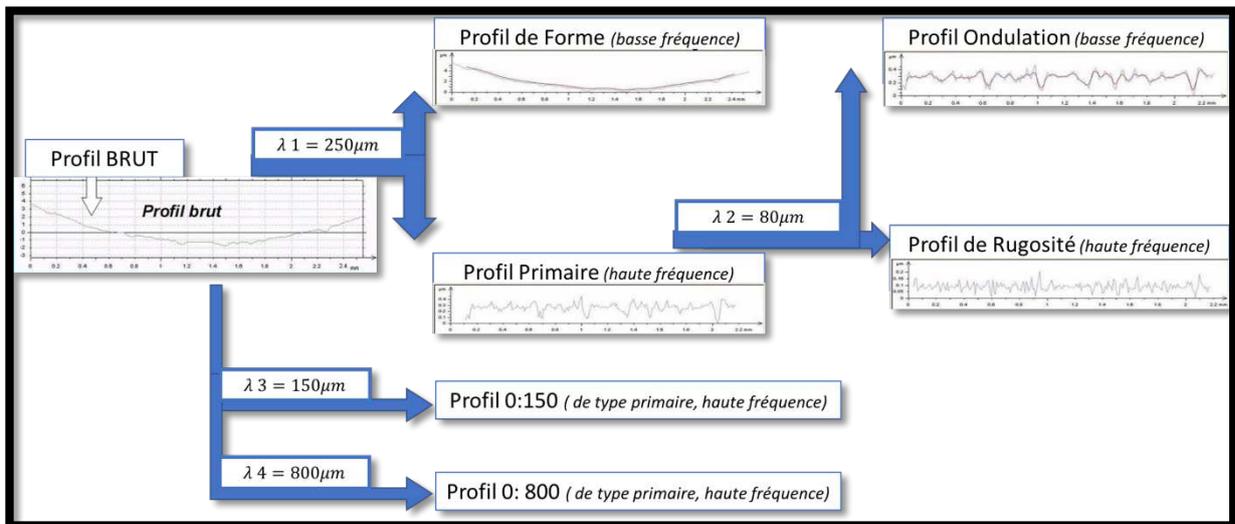


FIGURE 51 ETAPES DE TRAITEMENT DU PROFIL DE SURFACE POUR OBTENIR LE PROFIL DE RUGOSITE

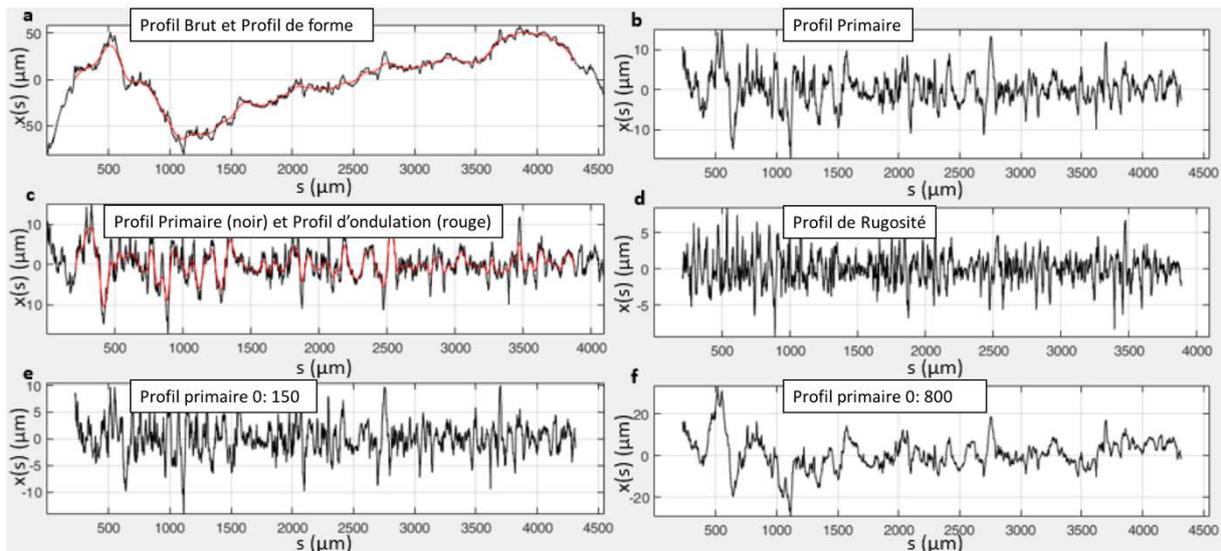


FIGURE 52 EXEMPLE DE DECOMPOSITION DE PROFILS

A) LE PROFIL BRUT (NOIR) EST DECOMPOSE DANS LE COMPOSANT DE BASSE FREQUENCE - PROFIL DE FORME (ROUGE), ET **(B)** LE COMPOSANT A HAUTE FREQUENCE - PROFIL PRIMAIRE (NOIR). **(C)** LE PROFIL PRIMAIRE (NOIR) EST ENSUITE DECOMPOSE DANS LE COMPOSANT BASSE FREQUENCE - PROFIL D'ONDULATION (ROUGE), ET **(D)** LE COMPOSANT HAUTE FREQUENCE - PROFIL DE RUGOSITE (NOIR). LES PROFILS NON ISO: 0: 150 MM ET 0: 800 MM SONT RESPECTIVEMENT INDIGUES DANS **(E)** ET **(F)**.

3.2.6.2.2.4 DEFINITIONS DES PARAMETRES DE SURFACE (CF. ANNEXE 2)

Les cinq profils (primaire, ondulation, rugosité, 0: 150 µm, 0: 800 µm) ont été quantifiés en utilisant 16 paramètres de surface standard, définis ci-dessous(180). Certains paramètres sont définis et calculés sur la longueur du profil. Les autres paramètres sont calculés sur les longueurs d'échantillonnage, puis calculés en fonction du nombre de longueurs d'échantillonnage contenues dans le profil. Pour la rugosité et le profil d'ondulation, la longueur d'échantillonnage est définie comme la longueur de coupure du filtre utilisé pour séparer la rugosité et l'ondulation (= 80 µm). Pour le profil primaire, la longueur d'échantillonnage est définie comme cinq fois la longueur d'échantillonnage de la rugosité (5 x 80 = 400 µm). Les longueurs d'échantillonnage du profil 0: 150 µm et du profil 0: 800 µm ont été définies respectivement comme 150 µm et 800 µm. Pour les définitions des paramètres, n est le nombre de longueurs d'échantillonnage contenues dans le profil et N le nombre de points dans le profil. Les paramètres de profil sont définis en détail en Annexe 2 page 152 et résumé dans le Tableau 13.

TABLEAU 13 DEFINITIONS DES 16 PARAMETRES UTILISES POUR QUANTIFIER LES CINQ SOUS-PROFILS

LE PARAMETRE EST CALCULE SELON LA LONGUEUR DU SOUS-PROFIL (LONGUEUR DE CALCUL = SOUS-PROFIL) OU EST CALCULE SUR LES LONGUEURS D'ECHANTILLONNAGE PUIS CALCULE EN MOYENNE SUR LE NOMBRE DE LONGUEURS D'ECHANTILLONNAGE CONTENUES DANS LE SOUS-PROFIL (LONGUEUR DE CALCUL = LONGUEUR D'ECHANTILLONNAGE). n = NOMBRE DE LONGUEURS D'ECHANTILLONNAGE CONTENUES DANS LE SOUS-PROFIL ET N = NOMBRE DE POINTS DANS LE SOUS-PROFIL

Paramètres	Definition	Longueur de calcul
Arithmetic average height	$R_a = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n y_i \right)$	Longueur d'échantillonnage
Root mean square height	$R_q = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i^2}$	Longueur d'échantillonnage
ISO n-point height	$R_{z(ISO)} = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n p_i - \sum_{i=1}^n v_i \right)$	Sous-profil
DIN n-point height	$R_{z(DIN)} = \frac{1}{2n} \left(\sum_{i=1}^n p_i + \sum_{i=1}^n v_i \right)$	Sous-profil
Max. height of peaks	R_p	Sous-profil
Mean height of peaks	$R_{pm} = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n R_{pi} \right)$	Longueur d'échantillonnage
Max. valley depth	R_v	Sous-profil
Mean valley depth	$R_{vm} = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n R_{vi} \right)$	Longueur d'échantillonnage
Max. profile height	$R_t = R_p + R_v$	Sous-profil
Mean max. peak to valley height	$R_{tm} = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n R_{ti} \right)$	Longueur d'échantillonnage
Largest max. peak to valley height	$R_y = \max_{1 \leq i \leq n} (R_{ti})$	Longueur d'échantillonnage
Mean third point height	$R_{3z} = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n R_{3yi} \right)$	Longueur d'échantillonnage
Max. third point height	$R_{3y} = \max_{1 \leq i \leq n} (R_{3yi})$	Longueur d'échantillonnage
Profile solidity factor	$k = \frac{R_v}{R_t}$	Sous-profil
Skewness	$R_{sk} = \frac{1}{NR_q^3} \left(\sum_{i=1}^N y_i^3 \right)$	Sous-profil
Kurtosis	$R_{ku} = \frac{1}{NR_q^4} \left(\sum_{i=1}^N y_i^4 \right)$	Sous-profil

3.2.6.2.3 ANALYSE STATISTIQUE

Le coefficient de corrélation non-paramétrique (ρ) de Spearman a été utilisé pour quantifier la corrélation entre :

(i) les grades OCHAS histologie et chacun des 16 paramètres quantitatifs évalués pour chacun des 5 profils calculés à partir de l'image histologique (histologie qualitative versus histologie quantitative),

(ii) les grades OCHAS FFOCT et chacun des 16 paramètres quantitatifs évalués pour chacun des 5 profils calculés à partir de l'image FFOCT (FFOCT qualitative versus FFOCT quantitatif),

(iii) les grades histologiques OCHAS et chacun des 16 paramètres quantitatifs évalués pour chacun des 5 profils calculés à partir de l'image FFOCT (histologie qualitative versus FFOCT quantitatif), et

(iv) chacun des 16 paramètres quantitatifs évalués pour chacun des 5 profils calculés à partir de l'image histologique et chacun des 16 paramètres quantitatifs Paramètres évalués pour chacun des 5 profils calculés à partir de l'image FFOCT (histologie quantitative vs FFOCT quantitative).

Les valeurs de ρ ont été interprétées comme suit :

- $\rho < 0,2$ indique une corrélation négligeable,
- $0,2 \leq \rho < 0,4$ indique une corrélation faible,
- $0,4 \leq \rho < 0,6$ indique une corrélation marquée,
- $0,6 \leq \rho < 0,8$ indique une corrélation forte et
- $0,8 \leq \rho \leq 1,0$ indique une très forte corrélation.

La méthode de correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples a été utilisée pour évaluer le seuil de significativité :

- [***] indique $p < 0.001/(16 \times 4)$,
- [**] indique $p < 0.01/(16 \times 4)$,
- [*] indique $p < 0.05/(16 \times 4)$

La distribution normale des variables mesurées a été vérifiée par une distribution symétrique dans leur représentation graphique. En cas de distribution normale, la moyenne et l'écart type ont été utilisés. Sinon, la médiane et les 25e et 75e percentiles ont été utilisés. L'analyse quantitative a été réalisée à l'aide d'un logiciel interne MATLAB (Mathworks, MA, USA).

3.2.6.3 RESULTATS

Pour l'analyse quantitative, le contour air-cartilage est identifié et utilisé pour calculer les cinq profils différents à évaluer, qui sont évalués à l'aide de 16 paramètres de surface standard. Un échantillon de cartilage a été classé OOCAS 5 (à la fois dans la section histologique et FFOCT image), ce qui signifie que le cartilage avait été complètement érodé et l'os était maintenant à la surface. Cet échantillon a été exclu pour l'analyse quantitative, car il n'était pas possible d'appliquer l'algorithme développé à l'échantillon. L'analyse quantitative a donc été réalisée sur 32 échantillons de cartilage.

3.2.6.3.1 DETERMINATION DE LA MEILLEURE METHODE DE CALCULS ET DES MEILLEURS PARAMETRES

Les corrélations entre les grades qualitatifs OOCAS et les paramètres quantitatifs de surface, ainsi que la corrélation entre les paramètres histologiques et les paramètres superficiels quantitatifs FFOCT ont été calculés pour chacun des 5 profils différents : primaire, ondulation, rugosité, 0: 150 μm , 0: 800 μm . L'ensemble de ces résultats sont présentés en détails en Annexe 1 page 148.

De manière synthétique, les résultats ont montré que les corrélations les plus élevées et les plus significatives, évaluées à travers les 4 séries de comparaisons décrites, ont été obtenues à partir du profil 0: 800 μm , suivi, en ordre décroissant, du profil primaire, du profil d'ondulation, 150 μm et enfin le profil de rugosité. Les résultats montrent également que les corrélations les plus élevées et les plus significatives, évaluées à travers les 4 séries de comparaisons décrites, ont été obtenues en utilisant les 6 paramètres de surface suivants : R_a , R_q , R_{pm} , R_{tm} , R_y et R_t (dans l'ordre décroissant). Suivie, dans l'ordre décroissant par R_{vm} , R_z (DIN), R_p et R_v . Six paramètres (R_z , R_{3y} , R_{3z} , k , R_{3k} et R_{ku}) n'ont pas montré de corrélations statistiquement significatives avec les grades OCHAS.

3.2.6.3.2 CAPACITE DE LA FFOCT A CARACTERISER QUANTITATIVEMENT LA DEGENERESCENCE DU CARTILAGE

Afin de clarifier l'exposé, seuls les résultats de profil de 0: 800 μm des 6 meilleurs paramètres seront présentés pour l'analyse complète.

TABLEAU 14 CORRELATIONS DES RESULTATS DE PROFIL DE 0: 800 μm DES 6 MEILLEURS PARAMETRES DE PROFIL DE SURFACE AVEC UN SEUIL DE SIGNIFICATIVITE CORRIGE SELON LA METHODE DE BONFERRONI A [*]**

	R_a	R_q	R_{pm}	R_t	R_{tm}	R_y
OOCHAS histologie vs quantitatif histologie	0.8260	0.8153	0.7958	0.8182	0.8128	0.8302
OOCHAS FFOCT vs quantitatif FFOCT	0.7774	0.7730	0.7871	0.7696	0.7710	0.7595
OOCHAS histologie vs quantitatif FFOCT	0.7722	0.7743	0.7879	0.7805	0.7813	0.7859
quantitatif histologie vs quantitatif FFOCT	0.8295	0.8317	0.7328	0.7287	0.8046	0.7577

Le Tableau 14 détaille les résultats obtenus à partir du profil 0: 800 μm :

- (ligne 1) la corrélation entre les grades d'histologie OCHAS et les paramètres calculés à partir de l'image histologique,
- (ligne 2) la corrélation entre les grades OCHAS FFOCT et les paramètres calculés à partir de l'image FFOCT,
- (ligne 3) la corrélation entre les grades d'histologie OCHAS et les paramètres calculés à partir de l'image FFOCT et
- (ligne 4) la corrélation entre les paramètres histologiques et les paramètres calculés à partir de l'image FFOCT.

Les résultats de corrélation sont exprimés en utilisant le coefficient de corrélation de rang de Spearman et le niveau de signification associé après correction de Bonferroni était dans tous les cas, significatif [***].

Les Figure 53 à Figure 55 montrent les box-plots des paramètres de surface quantitatifs :

- en fonction des grades d'histologie OCHAS pour les paramètres de profil 0: 800 μm calculés à partir de l'image histologique (Figure 53),
- en fonction des grades OCHAS FFOCT pour les paramètres de profil 0: 800 μm calculés à partir de l'image FFOCT (Figure 54) et
- en fonction des grades d'histologie OCHAS pour les paramètres de profil 0: 800 μm calculés à partir de l'image FFOCT (Figure 55).

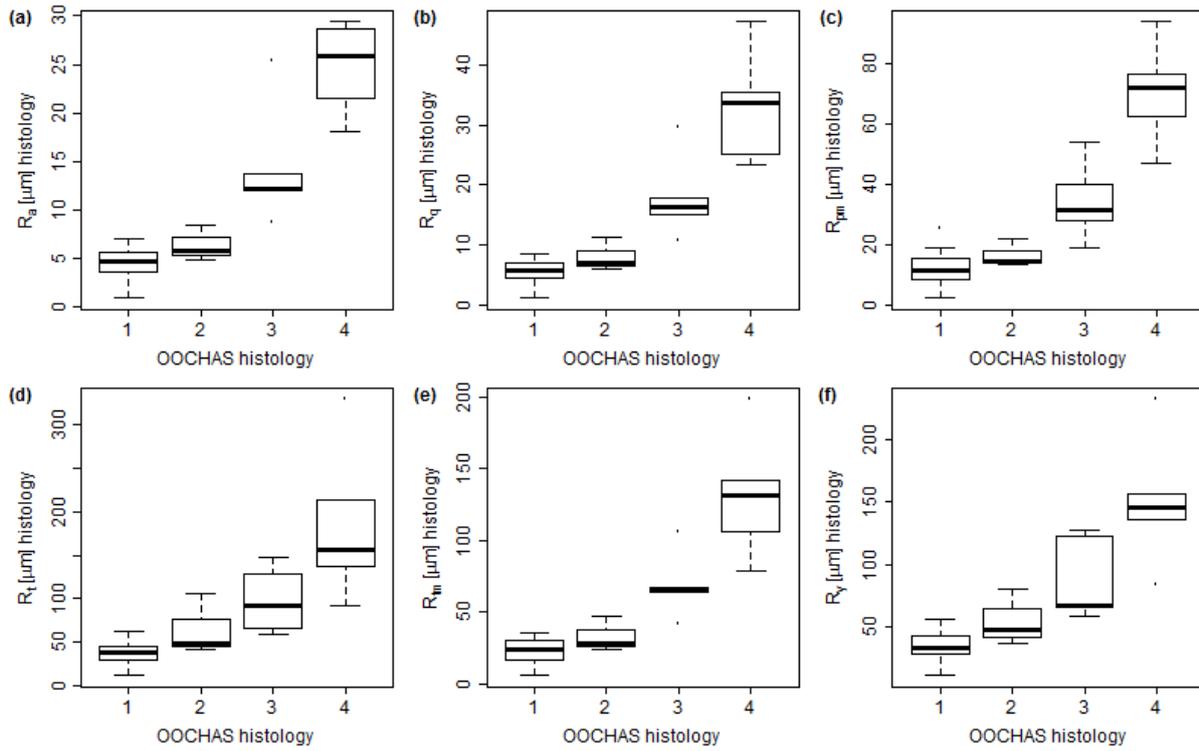


FIGURE 53 PARAMETRES DE SURFACE QUANTITATIFS EN FONCTION DES GRADES D'HISTOLOGIE OCHAS POUR LES PARAMETRES DE PROFIL 0: 800 MM CALCULES A PARTIR DE L'IMAGE HISTOLOGIQUE

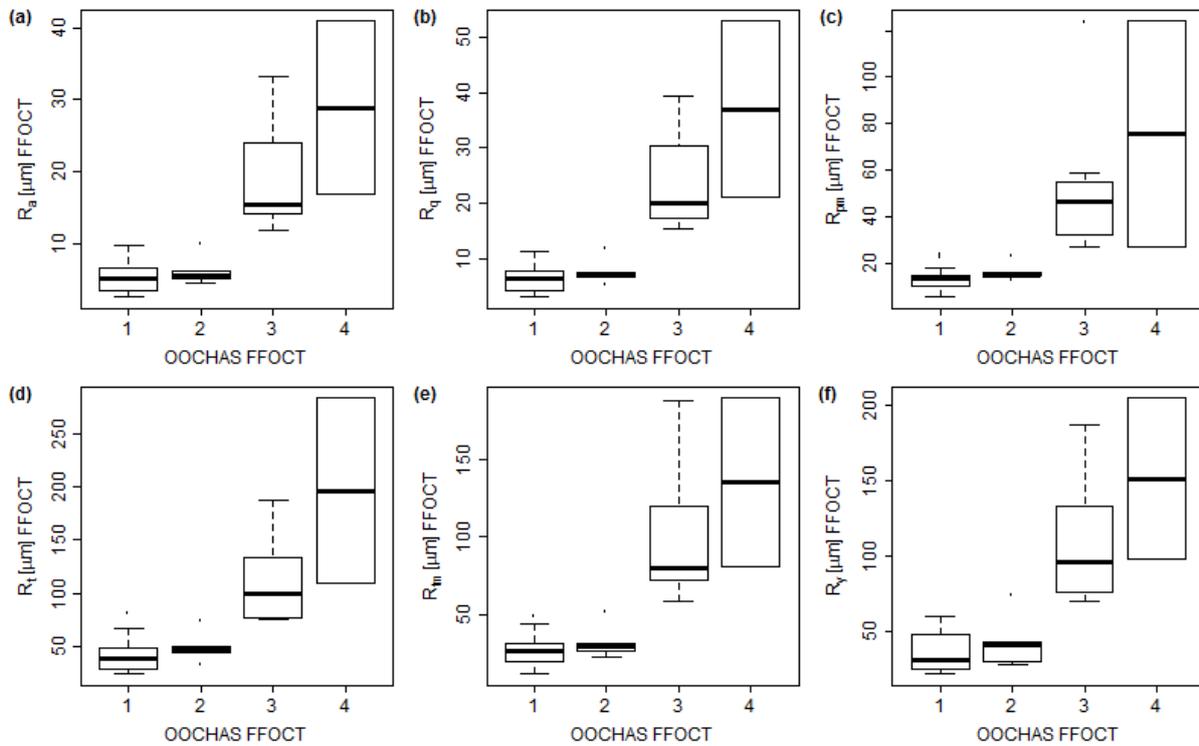


FIGURE 54 PARAMETRES DE SURFACE QUANTITATIFS EN FONCTION DES GRADES OCHAS FFOCT POUR LES PARAMETRES DE PROFIL 0: 800 MM CALCULES A PARTIR DE L'IMAGE FFOCT

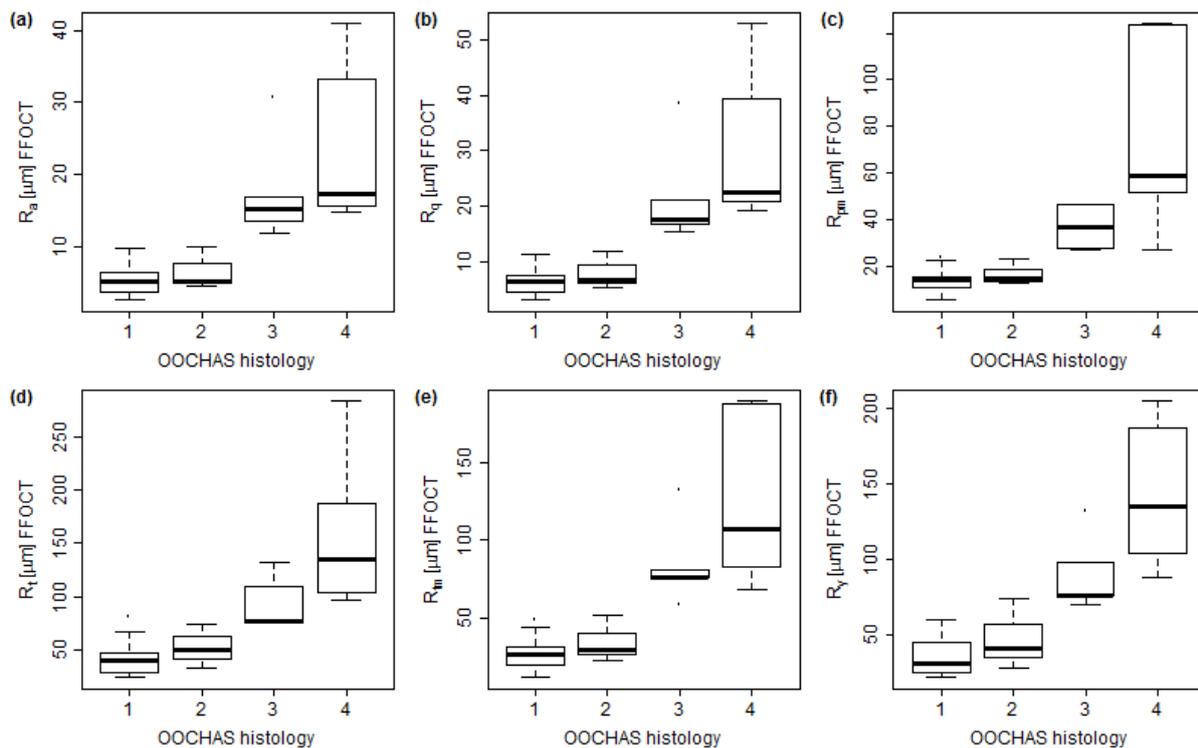


FIGURE 55 PARAMETRES DE SURFACE QUANTITATIFS EN FONCTION DES GRADES D'HISTOLOGIE OOHAS POUR LES PARAMETRES DE PROFIL 0: 800 MM CALCULES A PARTIR DE L'IMAGE FFOCT

3.2.6.4 DISCUSSION

3.2.6.4.1 ANALYSE DES PRINCIPAUX RESULTATS OBTENUS

Cette étude a permis de répondre l'objectif principal qui était d'évaluer la capacité de la FFOCT à caractériser quantitativement la dégénérescence du cartilage du genou humain en utilisant des méthodes de traitement d'image semi-automatique basées sur des algorithmes de surface 2D inspirés de standards industriels. En effet un algorithme quasi automatique a été développé pour évaluer quantitativement la dégénérescence du cartilage dans les images FFOCT. Ainsi, après avoir déterminé le meilleur profil à analyser, 6 paramètres de surface ont pu être identifiés car ils montraient une corrélation très forte et significative avec le gold-standard histologique.

Pour l'analyse quantitative, 32 échantillons de cartilage ont été évalués. Le contour air-cartilage a été identifié manuellement à partir du contour segmenté automatiquement de chaque échantillon. Le profil brut de chaque contour d'air-cartilage a ensuite été décomposé en 5 profils différents : primaire, ondulation, rugosité, 0: 150 μm et 0: 800 μm , quantifiés à l'aide de 16 paramètres de surface standard. Les trois premiers profils sont des profils ISO normalisés et représentent respectivement la surface dans le domaine 0: 250 μm , 80: 250 μm et 0:80 μm . Nous avons évalué deux autres profils: le premier, 0: 150 μm , car il a été rapporté que les fibrillations \sim 20-150 μm de hauteur sont parmi les premiers changements dans le cartilage articulaire(160), et le second, 0: 800 μm , afin de pouvoir comparer notre travail aux résultats publiés par(104). Ce dernier filtre présente également comme intérêt de tenir compte non seulement des fibrillations, retrouvées aux stades précoces d'arthrose, mais également des fissures plus profondes, présentes aux stades plus avancées. Ces auteurs ont utilisé certains des mêmes paramètres de surface quantitatifs afin de quantifier le cartilage humain en utilisant des images OCT. Leur profil de rugosité a été obtenu en appliquant un filtre passe-haut ($\lambda = 800 \mu\text{m}$) au profil de surface.

La corrélation et la signification statistique ont été calculées entre :

- (i) les grades d'histologie d'OCHAS et chacun des 16 paramètres de surface évalués pour chacun des 5 profils calculés à partir de l'image histologique,
- (ii) les grades OCHAS FFOCT et chacun des 16 paramètres de surface évalués pour chacun des 5 profils calculés à partir de l'image FFOCT,

Autrement dit, les résultats histologiques qualitatifs ont été comparés aux résultats histologiques quantitatifs et les résultats qualitatifs FFOCT ont été comparés aux résultats quantitatifs FFOCT.

- (iii) De plus, un troisième ensemble de corrélations a été évalué entre les grades d'histologie OCHAS et chacun des 16 paramètres de surface évalués pour chacun des 5 profils calculés à partir de l'image FFOCT, c'est-à-dire que les résultats histologiques qualitatifs ont été comparés aux résultats quantitatifs FFOCT résultats.

Ces corrélations ont été évaluées car l'histologie est actuellement considérée comme le gold standard pour l'évaluation de la dégénérescence cartilagineuse et est la procédure standard dans laquelle les observateurs avaient une expérience antérieure. En outre, il a permis de comparer les résultats de notre étude avec ceux obtenus par Mow et al(104), qui a comparé les aspects qualitatifs de l'histologie avec les paramètres quantitatifs de surface OCT.

(iv) L'ensemble final de corrélations a été évalué entre les 16 paramètres de surface évalués pour chacun des 5 profils calculés à partir de l'image histologique et les 16 paramètres de surface évalués pour chacun des 5 profils calculés à partir de l'image FFOCT, c'est-à-dire les résultats histologiques quantitatifs ont été comparés aux résultats quantitatifs FFOCT.

Les corrélations les plus élevées et les plus significatives ont été obtenues à partir du profil 0: 800 μm en utilisant les paramètres de surface: Ra, Rq, Rpm, Rtm, Ry et Rt. Les corrélations obtenues sont soit fortes ($0,6 \leq \rho < 0,8$) soit très fortes ($0,8 \leq \rho \leq 1,0$), avec une signification statistique élevée après correction de Bonferroni ($p <$). Les meilleurs résultats ont été obtenus à partir de l'histologie qualitative versus l'histologie quantitative, suivie de l'histologie quantitative par rapport au FFOCT quantitatif, puis à l'histologie qualitative par rapport au FFOCT quantitatif et enfin au FFOCT qualitatif par rapport au FFOCT quantitatif.

Afin d'apprécier les résultats obtenus par rapport aux travaux récents réalisés à l'aide d'images OCT, les résultats de corrélation ont été comparés à ceux obtenus à partir de l'étude réalisée par Brill et al(104). Leur étude a utilisé certains des mêmes paramètres de surface pour quantifier le profil de 0: 800 μm qu'ils ont dérivé des images d'OCT, et a corrélé les résultats avec les grades histologiques qualitatifs (en utilisant un système de classement différent, mais néanmoins similaire). En comparant leurs résultats aux résultats « histologie qualitatif versus FFOCT quantitatif » (tableau 12 - troisième ligne), on constate que nos résultats de corrélation sont en moyenne $20,8 \pm 10,8\%$ plus élevés (comparant les mêmes paramètres). L'amélioration peut être expliquée par la résolution accrue offerte par la FFOCT (résolution axiale de 0,78 μm) par rapport à l'OCT (résolution axiale de 7,5 μm dans l'article de Brill et al(104)). De plus, il a été rapporté par Brill et al(104) que la correspondance appropriée des images OCT et des

coupes d'histologie était difficile et peut avoir introduit une imprécision. Grâce à une conception soignée du protocole, notre étude a permis d'acquérir des images FFOCT avec une adaptation presque parfaite à la section histologique correspondante (à 3 µm près).

Les box-plots des paramètres de surface quantitatifs en fonction des grades OCHAS (figure 59-61) montrent que pour chacun des 3 ensembles de comparaisons, les paramètres augmentent de façon continue à l'échelle µm avec les classes OCHAS croissantes. Cependant, l'analyse statistique a révélé que les changements n'étaient pas assez significatifs pour différencier un certain nombre de grades OCHAS voisins, en particulier dans les 3 séries de comparaisons, OCHAS grade 1-2, 2-4 et 3-4. De plus, on peut voir en particulier dans les box-plots des paramètres de surface FFOCT en fonction des grades FFOCT OCHAS (figure 57), qu'il existe une différence significative dans les valeurs des paramètres entre OCHAS grade 1-2 et OCHAS Grade 3-4. La tendance est moins visible dans les autres box-plots (histologie qualitative versus histologie quantitative et histologie qualitative versus FFOCT quantitatif), ce qui pourrait impliquer qu'il est plus difficile d'attribuer correctement le grade OCHAS dans les images FFOCT que dans les sections histologiques, en raison de la faible résolution, l'absence de contraste de couleur (par exemple, un œdème est identifié en histologie par un changement de couleur). Enfin, la moins bonne expérience pour le classement des images FFOCT que celle des sections histologiques pourrait être également une explication.

3.2.6.4.2 LIMITATIONS

Il y a un certain nombre de limitations associées à notre étude. La taille de l'échantillon est limitée (n = 32 pour l'analyse quantitative) et nous espérons l'augmenter dans un proche avenir. De plus, la répartition des grades OCHAS dans le groupe d'échantillons était hétérogène, avec un nombre beaucoup plus élevé de gradations de niveau bas (OCHAS grade 1-2, n = 22) que de niveau élevé (OCHAS grade 3-5, n = 11). Néanmoins, la taille de l'échantillon et l'ensemble d'échantillons ont été suffisants pour permettre d'obtenir des résultats ayant un niveau statistiquement significatif.

À partir du jeu d'échantillons, un échantillon a été exclu de l'analyse quantitative car l'algorithme développé nécessite un contour de la surface cartilagineuse en entrée. L'échantillon exclu a été classé OCHAS 5 (à la fois en histologie et FFOCT), ce qui signifie que

le cartilage avait été complètement érodé et l'os était à nu. Une limitation de notre algorithme développé est donc que seul le cartilage d'OOCHAS grade 1-4 peut être actuellement analysé. Une autre limitation de l'algorithme est que, bien que la quantification de surface soit presque automatique, il est actuellement nécessaire qu'un observateur identifie manuellement le début et la fin du contour d'air-cartilage à partir du contour segmenté de l'échantillon. En outre, l'observateur est chargé d'identifier tout ou partie du contour qui est représentatif de la note qu'il estime pour le cartilage dans l'image, afin d'imiter la procédure de classement qualitatif. Cette étape manuelle dans l'algorithme introduit donc la subjectivité dans les résultats. En conséquence, des travaux sont actuellement entrepris pour développer davantage l'algorithme de sorte que (i) des échantillons de cartilage d'OOCHAS grade 5 et 6 puissent être analysés et (ii) la définition du contour d'air-cartilage soit automatique.

3.2.6.5 CONCLUSION

En conclusion, cette étude est à notre connaissance la première à avoir développé un algorithme semi-automatique pour évaluer la dégénérescence cartilagineuse à partir d'image FFOCT. Six paramètres de surface ont pu être identifiés comme fortement corrélés au stade arthrosique histologique OARSI. Les perspectives autour de ce travail incluent la réalisation d'une étude permettant l'amélioration des résultats obtenus en testant des combinaisons des différents paramètres de rugosité, voire en incluant d'autres paramètres quantitatifs structurels.

4 PERSPECTIVES

Le chapitre précédent nous a permis de valider l'intérêt de la FFOCT pour l'évaluation quantitative du cartilage à partir de son profil de surface. Néanmoins cette évaluation ex vivo reste insuffisante, en l'état, pour trouver un intérêt clinique. En effet, l'objectif d'une prévention secondaire des lésions arthrosiques cartilagineuses, selon les recommandations de l'OMS est de pouvoir fournir au clinicien un outil d'imagerie peropératoire permettant de réaliser un « état des lieux » du statut cartilagineux de manière automatique afin de permettre la mise en place de mesures de prévention si nécessaire.

Le cahier des charges pour établir un tel « carnet de santé du cartilage » passe par plusieurs étapes.

La première est la recherche et la validation de plusieurs paramètres quantitatifs présentant une forte corrélation avec la dégénérescence arthrosique à un stade précoce. Pour ce faire, les évaluations à l'échelle histologiques seront à privilégier pour caractériser ces lésions précoces (21). La combinaison de ces paramètres entre eux devra permettre d'en augmenter la puissance.

La deuxième étape sera de développer des outils d'imagerie in vivo capable de fournir les paramètres quantitatifs développés précédemment.

Enfin le recueil de ces données épidémiologiques devra permettre d'établir des niveaux de risque de dégénérescence arthrosique pour les patients permettant de justifier des mesures thérapeutiques de prévention.

Ainsi dans ce chapitre, nous vous présenterons les différents axes de recherche que nous avons mis en place pour répondre à ces problématiques.

4.1 RECHERCHES DE NOUVEAUX PARAMETRES POUR UNE EVALUATION QUANTITATIVE DE LA QUALITE DU TISSUS CARTILAGINEUX

La FFOCT nous a permis de réaliser des images à partir de coupes histologiques. Néanmoins, la profondeur maximale d'analyse de la FFOCT dans le cartilage est limitée à environ 600 micromètres. Cela limite donc son utilisation potentielle in vivo, à une analyse de la couche superficielle du tissu cartilagineux. La recherche de paramètres quantitatifs permettant de caractériser la dégénérescence arthrosique grâce cette technologie FFOCT devra ainsi concerner l'analyse de la surface ou de la couche superficielle. Les paramètres structurels ou morphométriques intéressant l'ensemble du volume cartilagineux nécessiteront une approche multimodale pour pouvoir être évalués.

4.1.1 ANALYSES DU CARTILAGE EN 3D

L'imagerie FFOCT est limitée par un manque de pénétration. En raison de sa nature stratifiée, le cartilage articulaire présente une rétrodiffusion lumineuse dépendant de la profondeur et des propriétés d'atténuation.

C'est pourquoi récemment Puhakka et al(181) ont proposé une estimation des propriétés du cartilage articulaire à l'aide d'une analyse multivariée (paramètres de rugosité) du signal de tomographie de cohérence optique. L'analyse multivariée du signal OCT a fourni de bonnes estimations pour la structure, la composition et les propriétés mécaniques des tissus. Cette technique peut améliorer de manière significative l'évaluation OCT de l'intégrité du cartilage articulaire et pourrait être appliquée, par exemple, dans la délimitation des zones dégénérées autour du cartilage

Des études antérieures ont démontré une corrélation élevée entre les images OCT et les histologies de référence(27,169,182). Jusqu'à présent, l'applicabilité in vivo d'OCT a été démontrée dans le contexte de la chirurgie ouverte du genou(172) et de l'arthroscopie(170). D'autres études ont évalué le potentiel des OCT dans la détection de la dégénérescence précoce du cartilage. Brill et al ont démontré une corrélation étroite-linéaire entre les paramètres de rugosité et la dégénérescence du cartilage(104). Nebelung et al, identifient et

valident les paramètres pertinents et leur contribution au classement objectif, normalisé et reproductible de la dégénérescence du cartilage(26). Ils ont également étudié la valeur diagnostique de l'OCT 3-D en temps réel par rapport aux OCT conventionnels 2-D dans le classement complet de la dégénérescence du cartilage humain(103). L'imagerie OCT a été effectuée en obtenant une seule image en deux dimensions (2-D OCT) ou en collectant 100 images simultanées parallèles 2-D OCT pour générer un ensemble de données volumétriques de 8 mm X 8 mm (3-D OCT). Cette étude a démontré que l'imagerie OCT et l'analyse d'image 3-D sont appropriées pour une évaluation objective, reproductible et cohérente du cartilage. Les ensembles de données en volume 3-D permettent la génération de représentations en 3D, de topographie de surface, de paramétrage et d'image en coupe 2D qui ont été démontrées comme étant potentiellement utiles pour la quantification et la caractérisation de modifications dégénératives. Néanmoins, la résolution de leur appareil était d'environ 80 microns. Il leur a permis de comparer l'OCT à une image histologique à un grossissement de 40X. Par conséquent, contrairement à nous, il leur était impossible d'évaluer l'architecture cellulaire des couches de cartilage qui pourraient être essentielles pour analyser l'arthrose précoce. En outre, Brill et al(28) ont récemment démontré que la majorité des paramètres du profil de surface 3D présentaient des différences significatives et des corrélations dépendantes de la dégénérescence arthrosique (à l'exception du stade arthrosique le plus sévère) et étaient d'un intérêt diagnostique certain dans l'évaluation de l'intégrité de la surface. Néanmoins, aucun des paramètres du profil de surface 3D étudiés ne permettait de différencier de manière fiable le cartilage sain et dégénératif précoce, alors que la taille des zones de balayage affectait considérablement les valeurs des paramètres.

Ces travaux nous encouragent à nous poser la question de l'intérêt de l'imagerie 3D pour la FFOCT. Nous avons réalisé plusieurs essais, dont nous vous présentons les images recueillies. Plusieurs problèmes nous limitent encore pour pouvoir mener une étude sur la FFOCT 3D. Premièrement, l'analyse en profondeur est limitée, ce qui limite l'étude à une analyse de surface ou des couches superficielles du cartilage. Or, lors de la réalisation de la FFOCT l'échantillon est plaqué contre la surface vitrée. Cela rend l'interprétation des paramètres de surface biaisée à priori. Deuxièmement la reconstruction 3D est limitée en termes de taille. Compte tenu de la taille informatique des images acquises l'analyse et la reconstruction 3D ne peut se limiter qu'à une surface d'échantillon n'excédant pas quelques millimètres. Il est

certaines qu'avec des ordinateurs plus puissants, grâce aux prochaines améliorations technologiques, cela ne devrait plus être un frein.

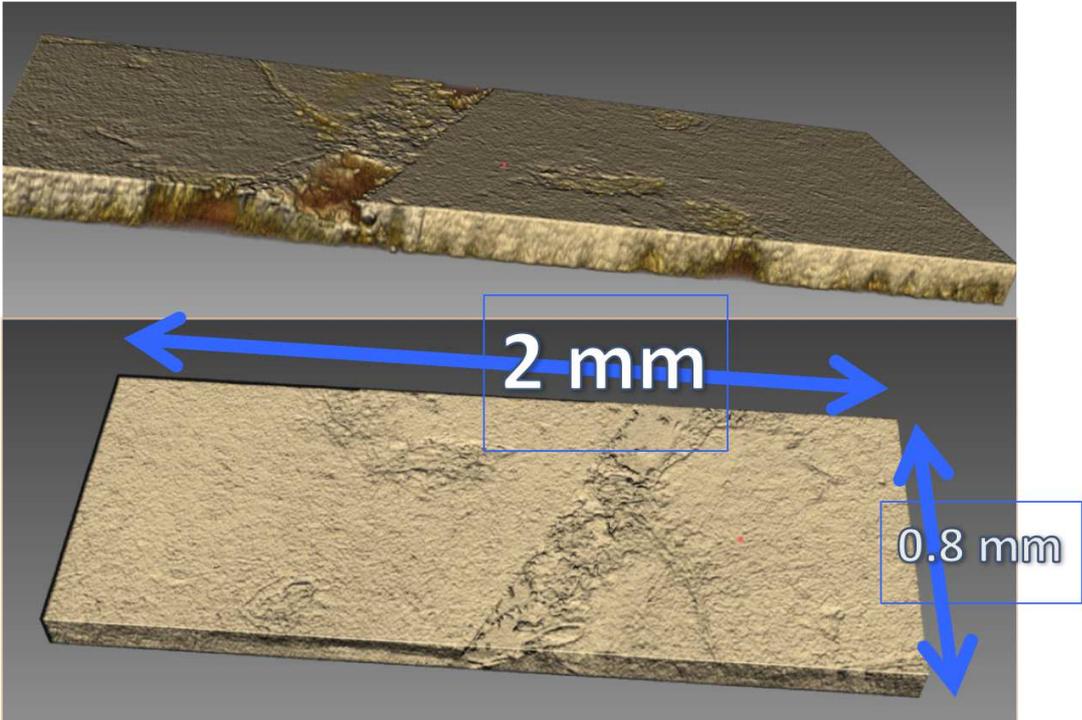


FIGURE 56 RECONSTRUCTION DE LA SURFACE 3D EN FFOCT D'UN ECHANTILLON DE CARTILAGE

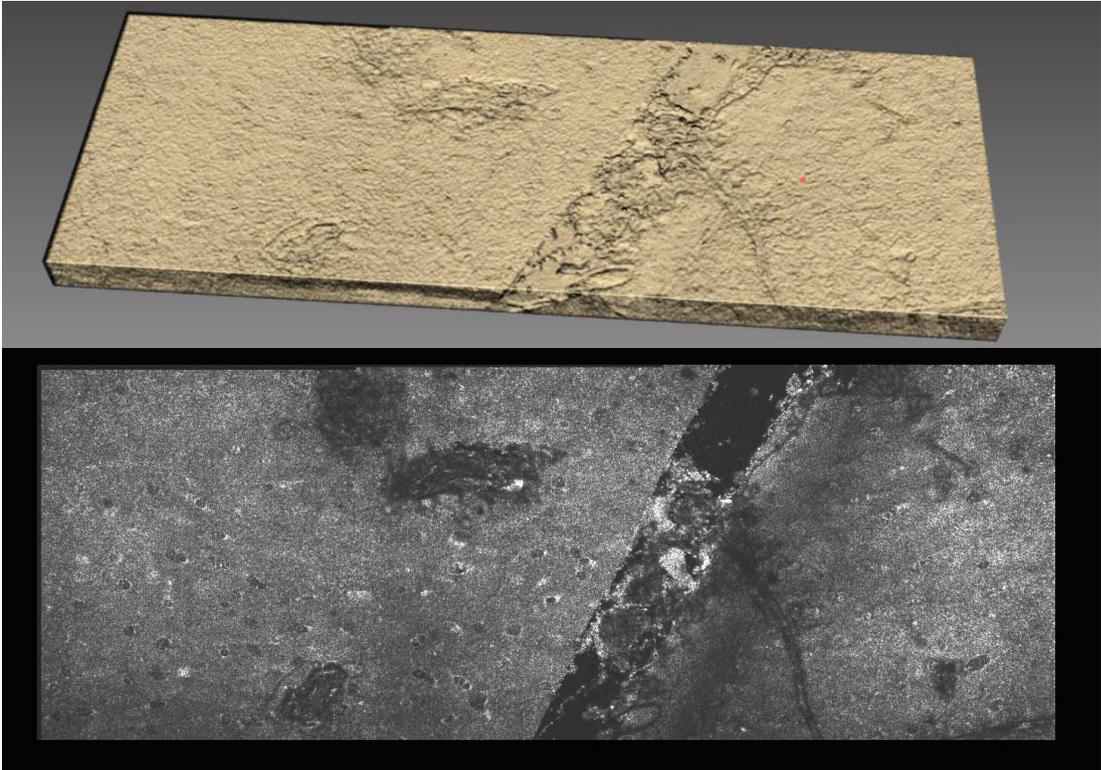


FIGURE 57 RECONSTRUCTION DE LA SURFACE 3D EN FFOCT D'UN ECHANTILLON DE CARTILAGE ET UNE COUPE AXIALE CORRESPONDANTE

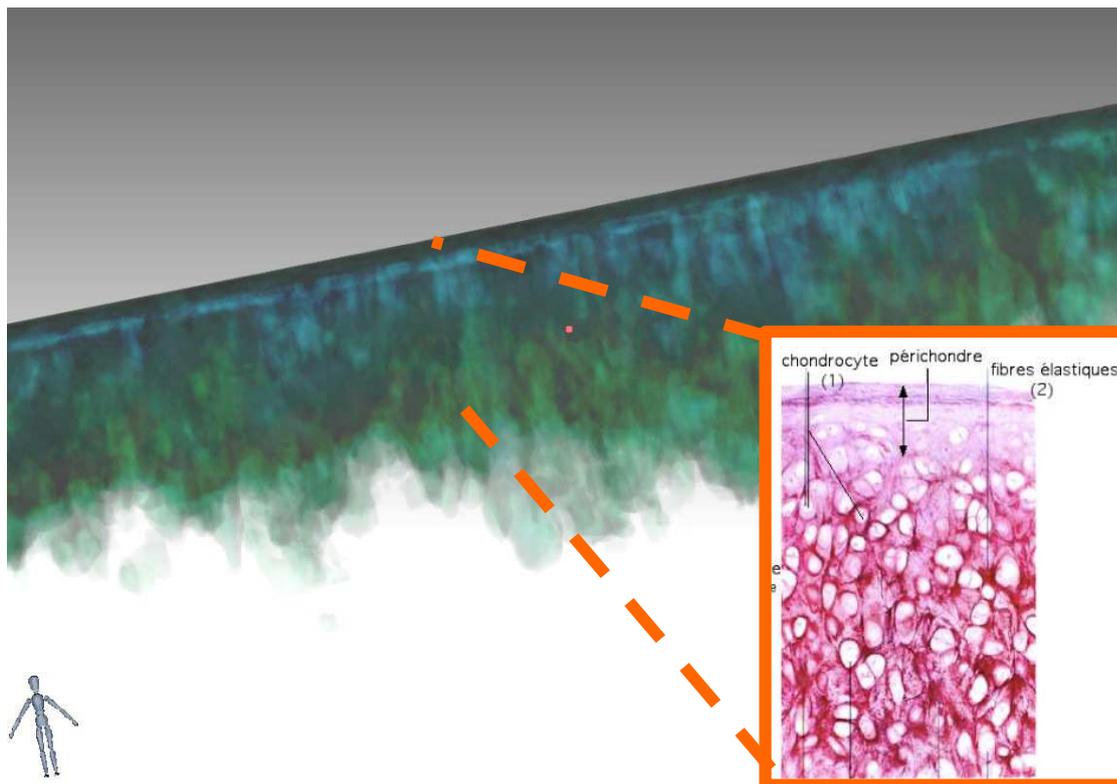


FIGURE 58 VUE LATÉRALE D'UNE RECONSTRUCTION 3D FFOCT AVEC ANALYSE DE CONTRASTE EN DENSITÉ DU CARTILAGE ON OBSERVE UNE ARCHITECTURE SIMILAIRE À CELLE DES DIFFÉRENTES COUCHES DU CARTILAGE OBSERVÉES EN HISTOLOGIE

4.1.2 INTERET DE L'ÉVALUATION DE LA DENSITÉ CELLULAIRE

De nombreuses recherches sont menées pour comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'arthrose. La majorité de ces études essaie d'évaluer à l'échelle cellulaire et génétique les facteurs de risques et les mécanismes du processus arthrosique. En parallèle de ces travaux dont l'objectif final serait la création de nouvelles voies thérapeutiques, d'autres études s'intéressent aux conséquences cellulaires du processus arthrosique en vue d'établir un diagnostic précoce. Cela semble d'autant plus pertinent que les travaux de recherche les plus récents tendent à montrer que le processus d'arthrose post traumatique s'enclencherait très rapidement à la suite de la contusion cartilagineuse(183). Ainsi parmi ces signes précoces la diminution de la densité cellulaire en chondrocyte des couches superficielles du cartilage serait le reflet d'une dérégulation du processus d'apoptose témoignant d'une arthrose débutante(184-186). La prochaine étape pourrait donc être de déterminer un seuil de cellularité de chondrocytes au niveau de la couche superficielle en deçà duquel le diagnostic d'arthrose précoce pourrait être porté. L'OCT grand champ combinée à des outils d'analyse automatique de la densité cellulaire pourrait être un outil intéressant pour répondre à cette problématique.

Afin d'explorer cette nouvelle approche quantitative, nous conduisons des travaux sur la relation entre la densité cellulaire et le stade d'arthrose OARSI sur des coupes histologiques. Pour ce faire, nous essayons d'établir dans un premier temps la relation entre la densité cellulaire, le nombre de clusters (amas cellulaire) <2 chondrocytes, le nombre de clusters >2 chondrocytes avec le score OARSI. En effet il semblerait que les clusters de moins de 2 cellules soient normalement présents dans le cartilage et témoins de son intégrité alors que des amas plus importants seraient clairement un processus d'adaptation à la dégénérescence arthrosique(187).

Nous vous présentons ici les résultats préliminaires de ces travaux.

Le Tableau ci-dessous vous présente la densité cellulaire et le nombre de clusters <2 ou >2 chondrocytes pour une surface standardisée de 10000 μm^2 au niveau de la couche superficielle du cartilage.

TABLEAU 15 DENSITE CELLULAIRE ET LE NOMBRE DE CLUSTERS <2 OU >2 CHONDROCYTES POUR UNE SURFACE STANDARDISEE DE 10000 μM^2 AU NIVEAU DE LA COUCHE SUPERFICIELLE DU CARTILAGE

Référence		Aire μm^2	nb chond /sample	nb chond/ 10000 μm^2	OARSI histo	nb clusters ≤ 2	nb clusters > 2	nb clusters $\leq 2/ 10000\mu\text{m}^2$	nb clusters $> 2/ 10000\mu\text{m}^2$
15D29-B		516360	78	1,511	1	48	4	0,930	0,077
15D29-D		590221	128	2,169	1	96	2	1,627	0,034
15D32-A		458054	98	2,139	1	69	4	1,506	0,087
15D32-D	a1	378305	348	4,453	4	2	30	0,026	0,384
	a2	181351							
	a3	221863							
15D114-A		1886199	154	0,816	1	130	2	0,689	0,011
15D125-B		677059	158	2,334	3	12	21	0,177	0,310
15D125-E		564169	82	1,453	1	73	0	1,294	0,000
15D125-G		663220	76	1,146	1	47	4	0,709	0,060
15D137-A		668919	150	2,242	1	101	8	1,510	0,120
15D137-C		594189	110	1,851	1	50	12	0,841	0,202
15D151-A		638856	76	1,190	1	51	3	0,798	0,047
15D151-C		549977	91	1,655	3	4	15	0,073	0,273
15D152-A		642357	97	1,510	1	84	1	1,308	0,016
15D152-C	a1	233273	62	2,196	3	8	9	0,283	0,319
	a2	49040							
15D154-B		538927	78	1,447	4	17	12	0,315	0,223
15D154-D	a1	288121	207	2,519	3	25	31	0,304	0,377
	a2	235266							
	a3	184759							
	a4	113523							

L'analyse des coefficients de corrélations de Spearman entre ces « densités » de chondrocytes ou de clusters avec le score OARSI retrouve :

- L'absence de corrélation entre le nombre des chondrocytes et le score OARSI
- Une forte corrélation ($\rho = -0.752$, $p < 0.001$) entre le nombre des clusters avec un ou deux chondrocytes et le score OARSI (i.e. le nombre des clusters avec 1 ou 2 chondrocytes diminue quand le score OARSI augmente)
- Une forte corrélation ($\rho = 0.820$, $p < 0.001$) entre le nombre des clusters de >2 chondrocytes et le score OARSI (i.e. le nombre des clusters avec >2 chondrocytes augmente quand le score OARSI augmente)

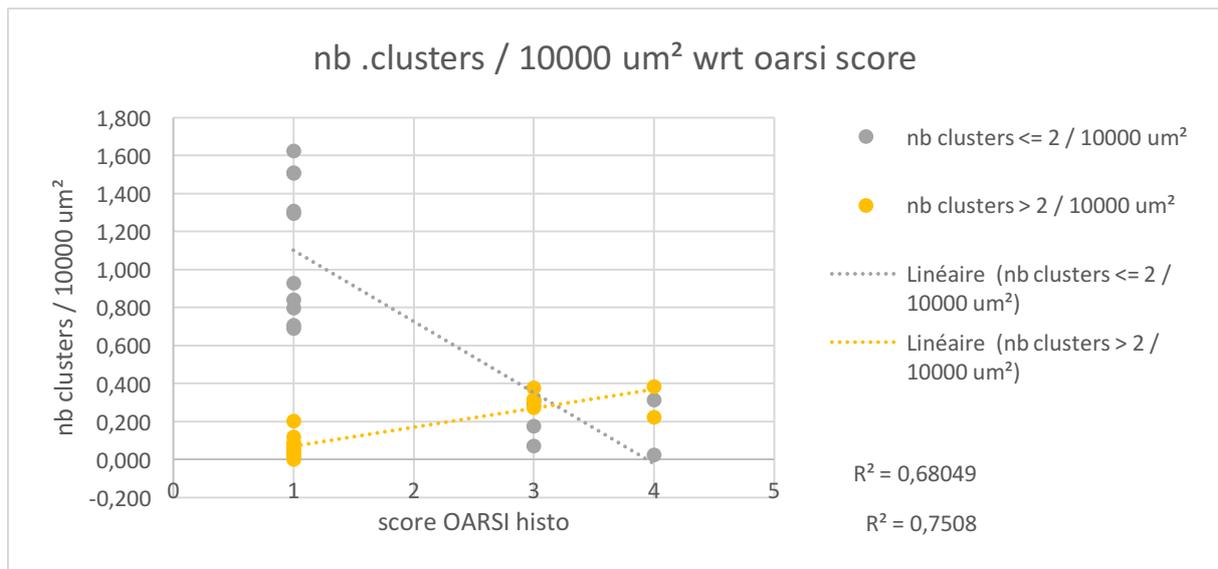


FIGURE 59 RELATION ENTRE LE SCORE OARSI ET LE NOMBRE DE CLUSTERS/ 10000 μm^2

LE NOMBRE DES CLUSTERS AVEC >2 CHONDROCYTES AUGMENTE QUAND LE SCORE OARSI AUGMENTE ; LE NOMBRE DES CLUSTERS AVEC 1 OU 2 CHONDROCYTES DIMINUE QUAND LE SCORE OARSI AUGMENTE

Ces résultats préliminaires sont intéressants car ils préfigurent la possibilité d'utiliser la densité en clusters <2 chondrocytes comme paramètre quantitatif de l'évaluation des stades précoce d'arthrose. D'autre part il confirme les publications les plus récentes sur l'augmentation de la densité des volumineux clusters dans les stades élevés d'arthrose(187,188). Il s'agissait jusqu'à présent d'études ayant observé le phénomène chez l'homme et l'animal sans toutefois l'avoir quantifié ni corrélé à un grading d'arthrose histologique précis.

Bien sûr, il s'agit de résultats préliminaires dans la mesure où ces travaux présentent certaines limitations. En effet, le nombre d'échantillon est limité bien que les résultats obtenus soient significatifs. Il sera donc nécessaire d'augmenter le volume des échantillons pour aboutir à des abaques fiables. Deuxièmement les analyses histologiques ont été réalisées manuellement par un anatomopathologiste expérimenté (Dr B.Boisson). Elles sont le prérequis nécessaire au développement d'outils d'analyse informatique automatisés permettant d'obtenir ces densités de clusters de manière automatique. Enfin, lorsque ces paramètres quantitatifs auront été validés pour l'analyse de coupes histologiques, nous essaieront d'évaluer la capacité de l'OCT grand champ à « challenger » l'analyse histologique.

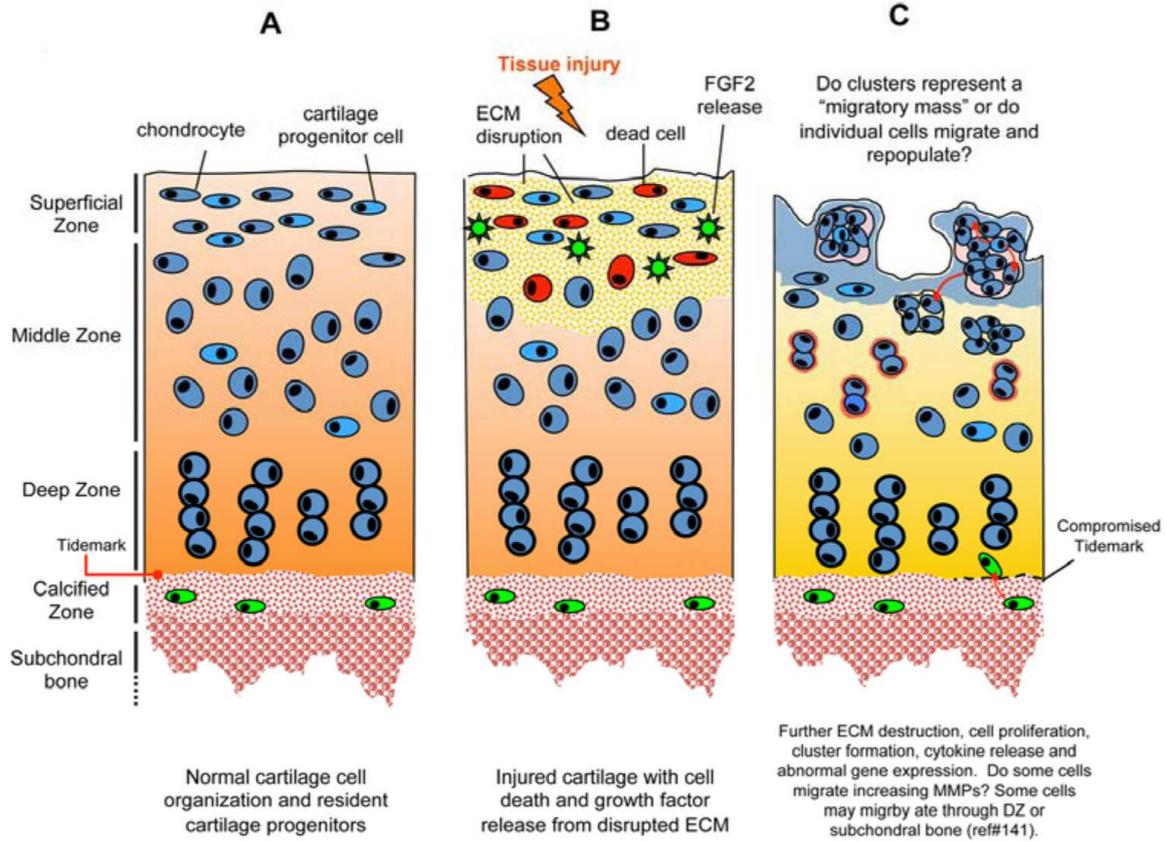


FIGURE 60 PROCESSUS DE FORMATIONS DE CLUSTERS DE >2 CHONDROCYTES DANS LA DEGENERESCE ARTHROSIQUE(181)

4.2 DEVELOPPEMENT D'OUTILS D'EVALUATION PEROPERATOIRE

L'OMS recommande le développement d'outils d'imagerie innovants pour le diagnostic précoce, le monitoring et le traitement curatif à un stade précoce de l'arthrose(10). L'intérêt d'une imagerie peropératoire prend ainsi tout son sens. Or tous les outils d'imagerie présentés précédemment sont, en l'état, réservés à une utilisation de recherche in vitro. Cela rend donc les perspectives d'évaluation quantitative multimodale des lésions cartilagineuses précoces inaccessibles à la pratique clinique.

Pour répondre à cette problématique, le laboratoire TIMC-IMAG travaille au développement de techniques d'imagerie peropératoire lors de chirurgies arthroscopiques du genou.

4.2.1 SONDE FFOCT ENDOSCOPIQUE

L'autre modalité d'imagerie développée au sein du laboratoire TIMC-IMAG est l'utilisation d'une sonde endomicroscope FFOCT dans le cadre du projet ANR NOCT (référence ANR-13-TECS-0008). Le développement de cette sonde a pour objectif in fine de pouvoir amener au bloc opératoire les informations sur la caractérisation quantitative des lésions dégénératives cartilagineuses que nous avons développées dans les chapitres précédents. Nous vous présentons dans les figures ci-dessous des exemples d'imagerie obtenues avec cette sonde en comparaison avec les images FFOCT conventionnelles, sur des échantillons de cartilage identiques. Nous espérons que cette technique d'imagerie puisse aboutir prochainement à des essais in vivo. Le développement de cette sonde devra répondre à plusieurs impératifs cliniques. L'obtention des mesures quantitatives et leur production devra être automatisée afin de ne pas générer une dégradation de la durée et de la facilité de la procédure chirurgicale. Enfin un élément intéressant dans le développement de cette sonde FFOCT endoscopique pourrait-être le développement d'un environnement navigué. Cela permettrait de réaliser une cartographie précise des mesures réalisées, avec un enrichissement par d'autres modalités (échographie peropératoire, IRM) sur un même référentiel anatomique et leur éventuelle surveillance dans le temps.

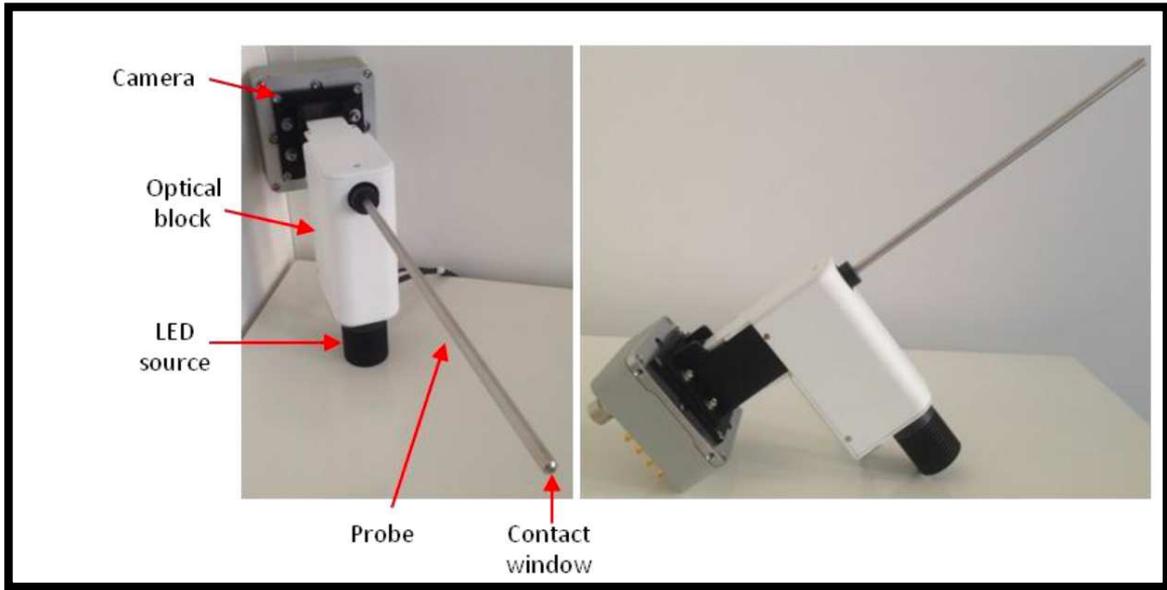


FIGURE 61 SONDE FFOCT ENDOSCOPIQUE LLTECH

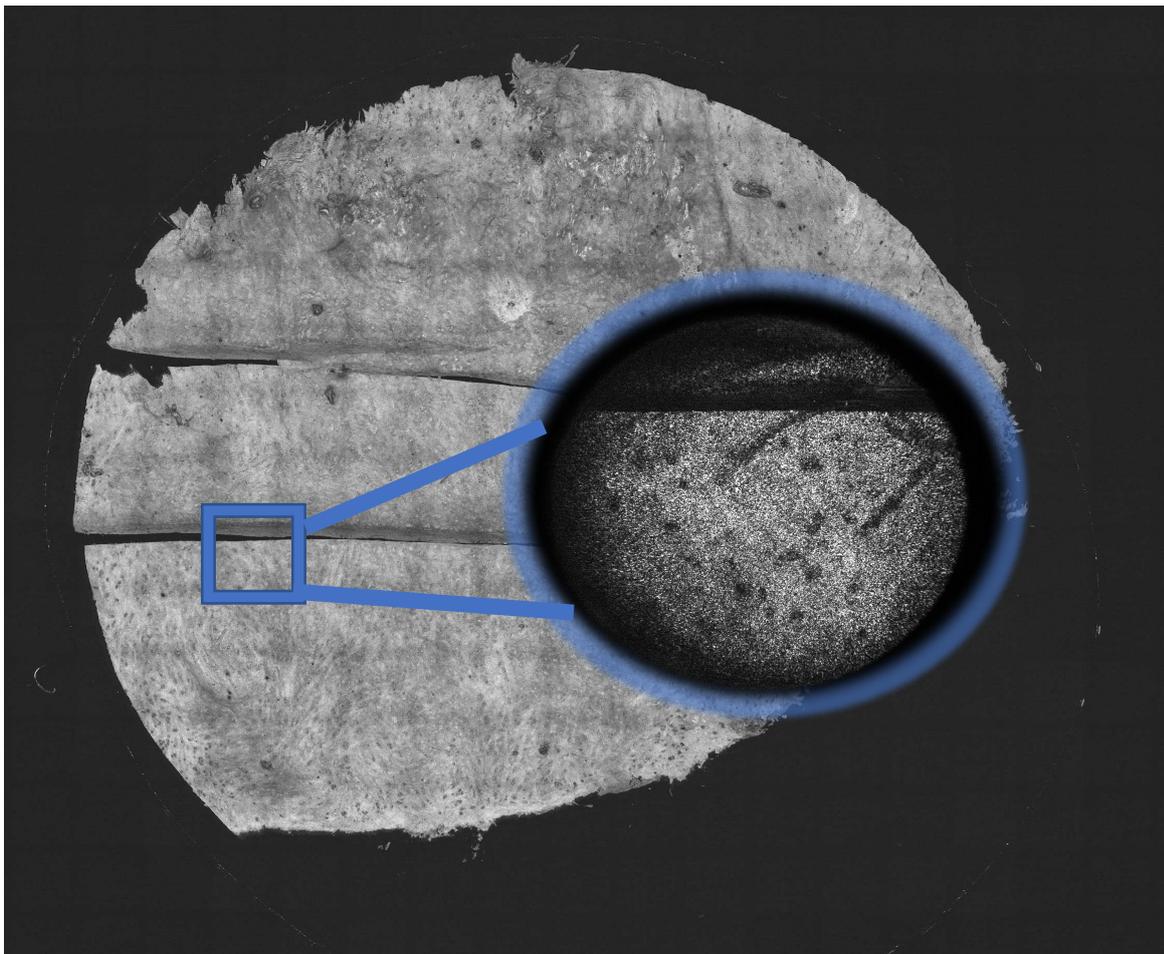


FIGURE 62 IMAGE OBTENUE A PARTIR DE LA SONDE FFOCT ENDOSCOPIQUE (HALO BLEU) ET IMAGE FFOCT CONVENTIONNELLE DE L'ECHANTILLON COMPLET CARTILAGINEUX

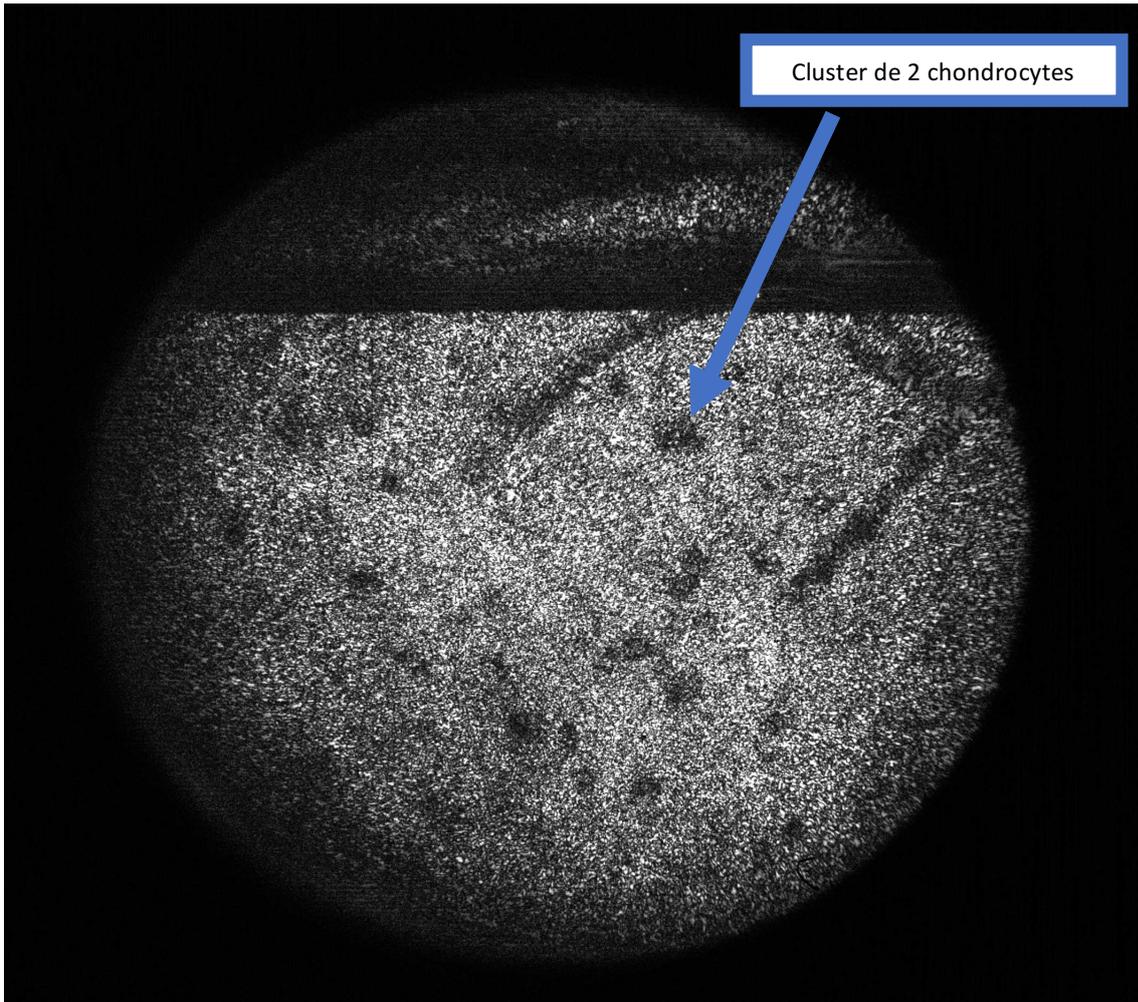


FIGURE 63 ANALYSE DE L'IMAGE FFOCT ENDOSCOPIQUE AVEC IDENTIFICATION DES CHONDROCYTES

4.3 CONCLUSION

Les pistes de recherche présentées devraient permettre l'évaluation multimodale du tissu cartilagineux en peropératoire. Nous pensons que la caractérisation des lésions cartilagineuses, par plusieurs paramètres quantitatifs combinés, et de manière automatique sera à l'avenir accessible en peropératoire. Néanmoins la pertinence clinique ne pourra être vérifiée que si ces données peuvent être comparées à des données épidémiologiques établies à grande échelle, afin d'établir des niveaux de risque de dégénérescence arthrosique pour des groupes de patients similaires, permettant ainsi de justifier des mesures thérapeutiques de prévention.

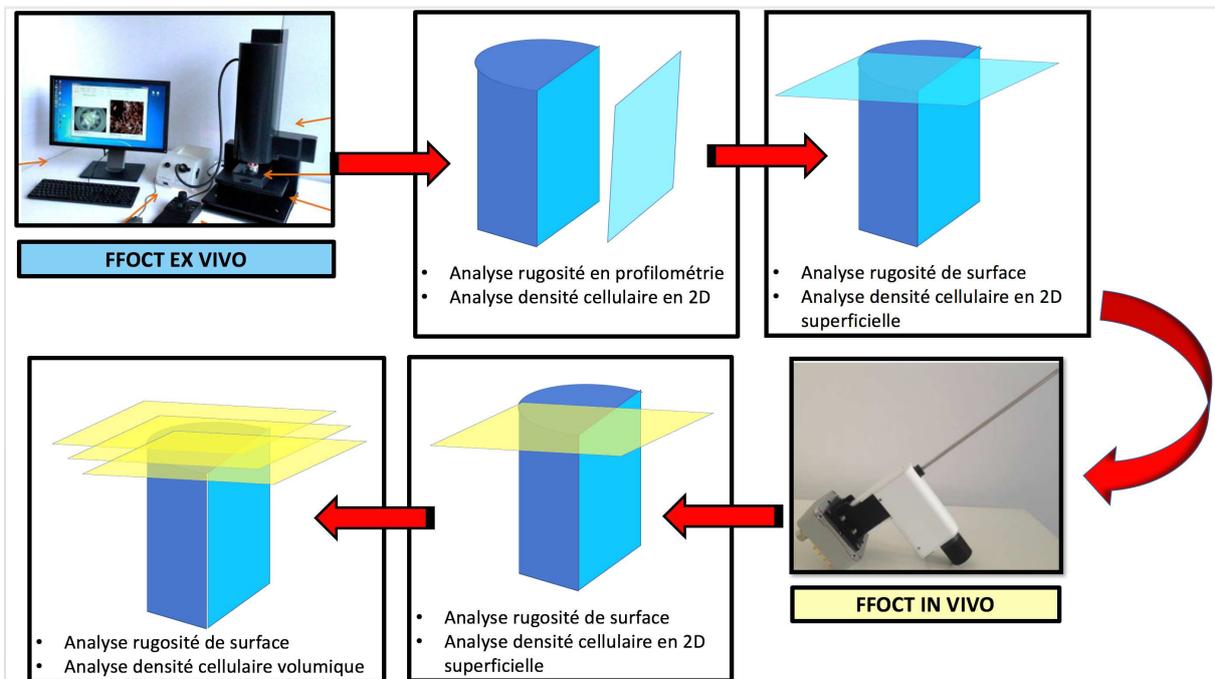


FIGURE 64 PERSPECTIVES DE RECHERCHE POUR LA CARACTERISATION DU CARTILAGE PAR FFOCT

5 REFERENCES

1. Armstrong CG, Mow VC. Variations in the intrinsic mechanical properties of human articular cartilage with age, degeneration, and water content. *J Bone Joint Surg Am*; 1982.
2. Broom ND. Further insights into the structural principles governing the function of articular cartilage. *J Anat. Wiley-Blackwell*; sept 1984;139 (Pt 2)(Pt 2):275-94.
3. REDLER I, MOW VC, ZIMNY ML, MANSELL J. The Ultrastructure and Biomechanical Significance of the Tidemark of Articular Cartilage. *Clin Orthop Relat Res*. 1 oct 1975;112:357.
4. Dijkgraaf LC, de Bont LGM, Boering G, Liem RSB. The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: A review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. oct 1995;53(10):1182-92.
5. Mow VC, Kuei SC, Lai WM, Armstrong CG. Biphasic Creep and Stress Relaxation of Articular Cartilage in Compression: Theory and Experiments. *J Biomech Eng. American Society of Mechanical Engineers*; 1980;102(1):73-84.
6. Dowson D. Lubrication and wear of joints. *Physiotherapy. Physiotherapy*; avr 1973;59(4):104-6.
7. Mansour JM. Biomechanics of cartilage. ... : the mechanics and pathomechanics of human ...; 2003.
8. Chung C-Y, Mansour JM. Using regression models to determine the poroelastic properties of cartilage. *J Biomech. Elsevier*; juill 2013;46(11):1921-7.
9. Robert H. Évaluation arthroscopique des lésions chondrales du genou. *Maitrise Orthopedique*; 2007.
10. Wittenauer R, Smith L, Aden K. Background Paper 6.12 Osteoarthritis. *Priority Medicines for Europe and the World 2013*.
11. Radin EL, Parker HG, Pugh JW, Steinberg RS, Paul IL, Rose RM. Response of joints to impact loading — III. *J Biomech*. janv 1973;6(1):51-7.
12. Maher S, Wang H, Koff MF, Belkin N, Potter HG, Rodeo S. A clinical platform for understanding the relationship between joint contact mechanics & articular cartilage changes after meniscal surgery. *Journal of Orthopaedic Research*. 13 juill 2016.
13. Oinas J, Rieppo L, Finnilä MAJ, Valkealahti M, Lehenkari P, Saarakkala S. Imaging of Osteoarthritic Human Articular Cartilage using Fourier Transform Infrared Microspectroscopy Combined with Multivariate and Univariate Analysis. *Sci Rep*.

Nature Publishing Group; 21 juill 2016;6:30008.

14. Xie L, Lin ASP, Guldborg RE, Levenston ME. Nondestructive assessment of sGAG content and distribution in normal and degraded rat articular cartilage via EPIC-microCT. *Osteoarthr Cartil.* Elsevier; janv 2010;18(1):65–72.
15. Nepple JJ, Thomason KM, An TW, Harris Hayes M, Clohisy JC. What is the utility of biomarkers for assessing the pathophysiology of hip osteoarthritis? A systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* Springer US; mai 2015;473(5):1683–701.
16. Lim K, Lau CS. Perception is everything: OA is exciting. *International journal of rheumatic diseases.* 2011.
17. Hunter DJ. Lower extremity osteoarthritis management needs a paradigm shift. *Br J Sports Med.* British Association of Sport and Exercise Medicine; 1 févr 2011;45(4):bjsports81117–288.
18. Hunter DJ, Neogi T, Hochberg MC. Quality of osteoarthritis management and the need for reform in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken).* John Wiley & Sons, Inc; 1 janv 2011;63(1):31–8.
19. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U. Translation Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis (TreatOA). Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a *Ann Rheum Dis;* 2011.
20. Engen CN, Årøen A, Engebretsen L. Development of a pilot cartilage surgery register. *BMC Musculoskelet Disord.* BioMed Central; 30 juin 2017;18(1):282.
21. Madry H, Kon E, Condello V, Peretti GM, Steinwachs M, Seil R, et al. Early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Springer Berlin Heidelberg; juin 2016;24(6):1753–62.
22. Brismar BH, Wredmark T, Movin T, Leandersson J, Svensson O. Observer reliability in the arthroscopic classification of osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* janv 2002;84(1):42–7.
23. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am.* avr 1971;53(3):523–37.
24. Pritzker KPH, Gay S, Jimenez SA, Ostergaard K, Pelletier J-P, Revell PA, et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthr Cartil.* Elsevier; janv 2006;14(1):13–29.
25. Xie T, Guo S, Zhang J, Chen Z, Peavy GM. Determination of characteristics of degenerative joint disease using optical coherence tomography and polarization sensitive optical coherence tomography. *Lasers Surg Med.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; oct 2006;38(9):852–65.

26. Nebelung S, Marx U, Brill N, Arbab D, Quack V, Jahr H, et al. Morphometric grading of osteoarthritis by optical coherence tomography--an ex vivo study. *Journal of Orthopaedic Research*. oct 2014;32(10):1381-8.
27. Xie T, Guo S, Zhang J, Chen Z, Peavy GM. Use of polarization-sensitive optical coherence tomography to determine the directional polarization sensitivity of articular cartilage and meniscus. *J Biomed Opt. International Society for Optics and Photonics*; 2006;11(6):064001-064001-8.
28. Brill N, Riedel J, Schmitt R, Tingart M, Truhn D, Pufe T, et al. 3D Human cartilage surface characterization by optical coherence tomography. *Phys Med Biol*. 7 oct 2015;60(19):7747-62.
29. Pearson RG, Kurien T, Shu KSS, Scammell BE. Histopathology grading systems for characterisation of human knee osteoarthritis--reproducibility, variability, reliability, correlation, and validity. *Osteoarthr Cartil. Elsevier*; mars 2011;19(3):324-31.
30. Custers RJH, Creemers LB, Verbout AJ, van Rijen MHP, Dhert WJA, Saris DBF. Reliability, reproducibility and variability of the traditional Histologic/Histochemical Grading System vs the new OARSI Osteoarthritis Cartilage Histopathology Assessment System. *Osteoarthr Cartil. Elsevier*; nov 2007;15(11):1241-8.
31. Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg Am*; 2003.
32. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br*. 1961.
33. Cameron ML, Briggs KK, Steadman JR. Reproducibility and Reliability of the Outerbridge Classification for Grading Chondral Lesions of the Knee Arthroscopically. *Am J Sports Med*. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 20 nov 2016.
34. Marx RG, Connor J, Lyman S, Amendola A, Andrish JT, Kaeding C, et al. Multirater Agreement of Arthroscopic Grading of Knee Articular Cartilage. *Am J Sports Med*. SAGE PublicationsSage CA: Thousand Oaks, CA; 17 nov 2016;33(11):1654-7.
35. Lasmar NP, Lasmar RCP, Vieira RB, Oliveira JR de, Scarpa AC. Avaliação da reprodutibilidade das classificações de Outerbridge e da SFA para lesões condrais do joelho. *Rev bras ortop*. 2011;:266-9.
36. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. déc 1957;16(4):494-502.
37. Ahlbäck S. Osteoarthritis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1968;:Suppl277:7-72.
38. Mazzuca SA, Brandt KD, Dieppe PA, Doherty M, Katz BP, Lane KA. Effect of alignment of the medial tibial plateau and x-ray beam on apparent progression of osteoarthritis in the standing anteroposterior knee radiograph. *Arthritis Rheum*. John Wiley & Sons, Inc; août 2001;44(8):1786-94.

39. Botha-Scheepers S, Dougados M, Ravaud P, Hellio Le Graverand MP, Watt I, Breedveld FC, et al. Effect of medial tibial plateau alignment on serial radiographs on the capacity to predict progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* Elsevier; févr 2008;16(2):272-6.
40. Railhac JJ, Fournie A, Gay R, Mansat M, Putois J. [A radiologic study of the knee in an antero-posterior incidence with light flexion and standing up position. Its interest in the diagnosis of femoro-tibial osteoarthrosis (author's transl)]. *J Radiol.* mars 1981;62(3):157-66.
41. Roemer FW, Jarraya M, Niu J, Silva J-R, Frobell R, Guermazi A. Increased risk for radiographic osteoarthritis features in young active athletes: a cross-sectional matched case-control study. *Osteoarthr Cartil.* Elsevier; févr 2015;23(2):239-43.
42. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* Fourth. BioMed Central; 2 sept 2008;9(1):116.
43. Bloecker K, Wirth W, Guermazi A, Hunter DJ, Resch H, Hochreiter J, et al. Relationship Between Medial Meniscal Extrusion and Cartilage Loss in Specific Femorotibial Subregions: Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* nov 2015;67(11):1545-52.
44. Teichtahl AJ, Cicuttini FM, Janakiraman N, Davis SR, Wluka AE. Static knee alignment and its association with radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* Elsevier; sept 2006;14(9):958-62.
45. Felson DT, Niu J, Gross KD, Englund M, Sharma L, Cooke TDV, et al. Valgus malalignment is a risk factor for lateral knee osteoarthritis incidence and progression: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheum.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; févr 2013;65(2):355-62.
46. Mazuca SA, Brandt KD. Plain radiography as an outcome measure in clinical trials involving patients with knee osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* mai 1999;25(2):467-80-ix.
47. Neumann G, Hunter D, Nevitt M, Chibnik LB, Kwoh K, Chen H, et al. Location specific radiographic joint space width for osteoarthritis progression. *Osteoarthr Cartil.* Elsevier; juin 2009;17(6):761-5.
48. Felson DT, Niu J, Guermazi A, Sack B, Aliabadi P. Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale. *Ann Rheum Dis.* BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; nov 2011;70(11):1884-6.
49. Hayashi D, Roemer FW, Dhina Z, Kwoh CK, Hannon MJ, Moore C, et al. Longitudinal assessment of cyst-like lesions of the knee and their relation to radiographic osteoarthritis and MRI-detected effusion and synovitis in patients with knee pain.

Arthritis Res Ther. BioMed Central; 2010;12(5):R172.

50. Eckstein F, Wirth W, Hudelmaier M, Stein V, Lengfelder V, Cahue S, et al. Patterns of femorotibial cartilage loss in knees with neutral, varus, and valgus alignment. *Arthritis Rheum.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 15 nov 2008;59(11):1563-70.
51. Nevitt MC, Peterfy C, Guermazi A, Felson DT, Duryea J, Woodworth T, et al. Longitudinal performance evaluation and validation of fixed-flexion radiography of the knee for detection of joint space loss. *Arthritis Rheum.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; mai 2007;56(5):1512-20.
52. Saragaglia D, Chaussard C, Rubens-Duval B. Navigation as a predictor of soft tissue release during 90 cases of computer-assisted total knee arthroplasty. *Orthopedics.* oct 2006;29(10 Suppl):S137-8.
53. Keen HI, Lavie F, Wakefield RJ, D'Agostino M-A, Hammer HB, Hensor E, et al. The development of a preliminary ultrasonographic scoring system for features of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* mai 2008;67(5):651-5.
54. Conaghan PG, D'Agostino M-A, Le Bars M, Baron G, Schmidely N, Wakefield R, et al. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study. *Ann Rheum Dis.* avr 2010;69(4):644-7.
55. Wu P-T, Shao C-J, Wu K-C, Wu T-T, Chern T-C, Kuo L-C, et al. Pain in patients with equal radiographic grades of osteoarthritis in both knees: the value of gray scale ultrasound. *Osteoarthr Cartil.* Elsevier; déc 2012;20(12):1507-13.
56. Demehri S, Guermazi A, Kwok CK. Diagnosis and Longitudinal Assessment of Osteoarthritis: Review of Available Imaging Techniques. *Rheum Dis Clin North Am.* Elsevier; nov 2016;42(4):607-20.
57. Saarakkala S, Waris P, Waris V, Tarkiainen I, Karvanen E, Aarnio J, et al. Diagnostic performance of knee ultrasonography for detecting degenerative changes of articular cartilage. *Osteoarthr Cartil.* Elsevier; mai 2012;20(5):376-81.
58. Kawaguchi K, Enokida M, Otsuki R, Teshima R. Ultrasonographic evaluation of medial radial displacement of the medial meniscus in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; janv 2012;64(1):173-80.
59. Liu K, Lü Y, Cheng D, Guo L, Liu C, Song H, et al. The prevalence of osteoarthritis of the atlanto-odontoid joint in adults using multidetector computed tomography. *Acta Radiol.* SAGE PublicationsSage UK: London, England; févr 2014;55(1):95-100.
60. Suri P, Miyakoshi A, Hunter DJ, Jarvik JG, Rainville J, Guermazi A, et al. Does lumbar spinal degeneration begin with the anterior structures? A study of the observed epidemiology in a community-based population. *BMC Musculoskelet Disord.* 3rd éd. BioMed Central; 13 sept 2011;12(1):257.

61. Reina N, Cavaignac E, Pailhé R, Pailliser A, Bonneville N, Swider P, et al. BMI-related microstructural changes in the tibial subchondral trabecular bone of patients with knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*. 17 oct 2016.
62. Bousson V, Lowitz T, Laouisset L, Engelke K, Laredo JD. CT imaging for the investigation of subchondral bone in knee osteoarthritis. *Osteoporos Int*. Springer-Verlag; 22 nov 2012;23(S8):861-5.
63. Carrino JA, Muhit AI A, Zbijewski W, Thawait GK, Stayman JW, Packard N, et al. Dedicated cone-beam CT system for extremity imaging. *Radiology*. Radiological Society of North America; mars 2014;270(3):816-24.
64. Prakash P, Zbijewski W, Gang GJ, Ding Y, Stayman JW, Yorkston J, et al. Task-based modeling and optimization of a cone-beam CT scanner for musculoskeletal imaging. *Medical Physics*. American Association of Physicists in Medicine; 2011;38(10):5612-29.
65. Thawait GK, Demehri S, AlMuhit A, Zbijewski W, Yorkston J, Del Grande F, et al. Extremity cone-beam CT for evaluation of medial tibiofemoral osteoarthritis: Initial experience in imaging of the weight-bearing and non-weight-bearing knee. *European Journal of Radiology*. Elsevier; déc 2015;84(12):2564-70.
66. Cao Q, Thawait G, Gang GJ, Zbijewski W, Reigel T, Brown T, et al. Characterization of 3D joint space morphology using an electrostatic model (with application to osteoarthritis). *Phys Med Biol*. 7 févr 2015;60(3):947-60.
67. Williams AA, Elias JJ, Tanaka MJ, Thawait GK, Demehri S, Carrino JA, et al. The Relationship Between Tibial Tuberosity–Trochlear Groove Distance and Abnormal Patellar Tracking in Patients With Unilateral Patellar Instability. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. Elsevier; janv 2016;32(1):55–61.
68. Demehri S, Wadhwa V, Thawait GK, Fattahi N, Means KR, Carrino JA, et al. Dynamic evaluation of pisotriquetral instability using 4-dimensional computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. juill 2014;38(4):507-12.
69. Demehri S, Hafezi-Nejad N, Thakur U, Morelli JN, Lifchez SD, Means KR, et al. Evaluation of pisotriquetral motion pattern using four-dimensional CT: initial clinical experience in asymptomatic wrists. *Clin Radiol*. Elsevier; déc 2015;70(12):1362-9.
70. Yamamoto M, Murakami Y, Iwatsuki K, Kurimoto S, Hirata H. Feasibility of four-dimensional preoperative simulation for elbow debridement arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 4 éd. BioMed Central; 2 avr 2016;17(1):1043.
71. Demehri S, Thawait GK, Williams AA, Kompel A, Elias JJ, Carrino JA, et al. Imaging Characteristics of Contralateral Asymptomatic Patellofemoral Joints in Patients with Unilateral Instability. *Radiology*. Radiological Society of North America; déc 2014;273(3):821-30.
72. De Filippo M, Bertellini A, Pogliacomi F, Sverzellati N, Corradi D, Garlaschi G, et al.

- Multidetector computed tomography arthrography of the knee: diagnostic accuracy and indications. *European Journal of Radiology*. Elsevier; mai 2009;70(2):342-51.
73. De Filippo M, Bertellini A, Pogliacomi F, Sverzellati N, Corradi D, Garlaschi G, et al. Multidetector computed tomography arthrography of the knee: diagnostic accuracy and indications. *Clinical Imaging*. Elsevier; nov 2009;33(6):493.
 74. Omoumi P, Rubini A, Dubuc J-E, Vande Berg BC, Lecouvet FE. Diagnostic performance of CT-arthrography and 1.5T MR-arthrography for the assessment of glenohumeral joint cartilage: a comparative study with arthroscopic correlation. *Eur Radiol*. Springer Berlin Heidelberg; avr 2015;25(4):961-9.
 75. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Poilvache P, Jamart J, Materne R, Lengele B, et al. Assessment of knee cartilage in cadavers with dual-detector spiral CT arthrography and MR imaging. *Radiology*. févr 2002;222(2):430-6.
 76. Gagliardi JA, Chung EM, Chandnani VP, Kesling KL, Christensen KP, Null RN, et al. Detection and staging of chondromalacia patellae: relative efficacies of conventional MR imaging, MR arthrography, and CT arthrography. *American Journal of Roentgenology*. American Public Health Association; sept 1994;163(3):629-36.
 77. Michalik R, Schradling S, Dirrachs T, Prescher A, Kuhl CK, Tingart M, et al. New approach for predictive measurement of knee cartilage defects with three-dimensional printing based on CT-arthrography: A feasibility study. *Journal of Orthopaedics*. mars 2017;14(1):95-103.
 78. Lowe SA. Diagnostic radiography in pregnancy: risks and reality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Blackwell Science Pty; juin 2004;44(3):191-6.
 79. Spycher BD, Lupatsch JE, Zwahlen M, Rössli M, Niggli F, Grotzer MA, et al. Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study. *Environ Health Perspect*. juin 2015;123(6):622-8.
 80. Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging for osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. juin 2016;59(3):161-9.
 81. Roemer FW, Crema MD, Trattnig S, Guermazi A. Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology*. Radiological Society of North America, Inc; août 2011;260(2):332-54.
 82. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ*. 29 août 2012;345(aug29 1):e5339-9.
 83. Roemer FW, Kwok CK, Hannon MJ, Crema MD, Moore CE, Jakicic JM, et al. Semiquantitative assessment of focal cartilage damage at 3T MRI: a comparative study of dual echo at steady state (DESS) and intermediate-weighted (IW) fat suppressed fast spin echo sequences. *European Journal of Radiology*. Elsevier; nov

2011;80(2):e126-31.

84. Crema MD, Hunter DJ, Burstein D, Roemer FW, Li L, Krishnan N, et al. Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Medial Tibiofemoral Cartilage and Its Relationship With Meniscal Pathology: A Longitudinal Study Using 3.0T Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis & Rheumatology*. 27 mai 2014;66(6):1517-24.
85. Crema MD, Felson DT, Roemer FW, Niu J, Marra MD, Zhang Y, et al. Peripatellar synovitis: comparison between non-contrast-enhanced and contrast-enhanced MRI and association with pain. The MOST study. *Osteoarthritis and Cartilage*. Elsevier; mars 2013;21(3):413-8.
86. Atukorala I, Kwok CK, Guermazi A, Roemer FW, Boudreau RM, Hannon MJ, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 11 janv 2016;75(2):390-5.
87. Guermazi A, Roemer FW, Haugen IK, Crema MD, Hayashi D. MRI-based semiquantitative scoring of joint pathology in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 15 janv 2013;9(4):236-51.
88. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PFJ, Miaux Y, White D, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. Elsevier; mars 2004;12(3):177-90.
89. Kornaat PR, Ceulemans RYT, Kroon HM, Riyazi N, Kloppenburg M, Carter WO, et al. MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)? inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system. *Skeletal Radiol*. Springer-Verlag; 8 oct 2004;34(2):95-102.
90. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis*. 1 févr 2008;67(2):206-11.
91. Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, Grainger AJ, Conaghan PG, Boudreau RM, et al. Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthr Cartil*. Elsevier; août 2011;19(8):990-1002.
92. Roemer FW, Kwok CK, Hannon MJ, Hunter DJ, Eckstein F, Wang Z, et al. Can Structural Joint Damage Measured with MR Imaging Be Used to Predict Knee Replacement in the Following Year? *Radiology*. Radiological Society of North America; mars 2015;274(3):810-20.
93. Smyth PA, Rifkin RE, Jackson RL, Hanson RR. A surface roughness comparison of cartilage in different types of synovial joints. *J Biomech Eng*. American Society of Mechanical Engineers; févr 2012;134(2):021006.
94. Moa-Anderson BJ, Costa KD, Hung CT. Bovine articular cartilage surface topography

and roughness in fresh versus frozen tissue samples using atomic force microscopy. Dans: 2003.

95. Peng Z, Wang M. Three dimensional surface characterization of human cartilages at a micron and nanometre scale. *Wear*. avr 2013;301(1-2):210-7.
96. Saarakkala S, Laasanen MS, Jurvelin JS, Töyräs J. Quantitative ultrasound imaging detects degenerative changes in articular cartilage surface and subchondral bone. *Phys Med Biol*. 21 oct 2006;51(20):5333-46.
97. Niu H-J, Wang Q, Wang Y-X, Li D-Y, Fan Y-B, Chen W-F. Ultrasonic reflection coefficient and surface roughness index of OA articular cartilage: relation to pathological assessment. *BMC Musculoskelet Disord*. 3rd éd. BioMed Central; 10 mars 2012;13(1):34.
98. Palmer AW, Guldberg RE, Levenston ME. Analysis of cartilage matrix fixed charge density and three-dimensional morphology via contrast-enhanced microcomputed tomography. *Proc Natl Acad Sci USA*. 19 déc 2006;103(51):19255-60.
99. Xie L, Lin ASP, Levenston ME, Guldberg RE. Quantitative assessment of articular cartilage morphology via EPIC-microCT. *Osteoarthr Cartil*. Elsevier; mars 2009;17(3):313-20.
100. Thote T, Lin ASP, Raji Y, Moran S, Stevens HY, Hart M, et al. Localized 3D analysis of cartilage composition and morphology in small animal models of joint degeneration. *Osteoarthr Cartil*. Elsevier; août 2013;21(8):1132-41.
101. Renders GAP, Mulder L, Lin AS, Langenbach GEJ, Koolstra JH, Guldberg RE, et al. Contrast-enhanced microCT (EPIC- μ CT) ex vivo applied to the mouse and human jaw joint. *Dentomaxillofac Radiol*. The British Institute of Radiology; 2014;43(2):20130098.
102. Reece D. Novel method of evaluating cartilage surface roughness in a rat OA model using contrast based CT imaging. Dans: 2014.
103. Nebelung S, Brill N, Marx U, Quack V, Tingart M, Schmitt R, et al. Three-dimensional Imaging and Analysis of Human Cartilage Degeneration Using Optical Coherence Tomography. *Journal of Orthopaedic Research*. 31 janv 2015;:n/a-n/a.
104. Brill N, Riedel J, Rath B, Tingart M, Jahr H, Betsch M, et al. Optical coherence tomography-based parameterization and quantification of articular cartilage surface integrity. *Biomed Opt Express*. Optical Society of America; 1 juill 2015;6(7):2398-411.
105. Ghosh S, Bowen J, Jiang K, Espino DM, Shepherd DET. Investigation of techniques for the measurement of articular cartilage surface roughness. *Micron*. janv 2013;44:179-84.
106. Ghosh S. Investigation of techniques for the surface roughness characterisation of

bovine articular cartilage. 1 déc 2012.

107. Eckstein F, Wirth W, Hudelmaier MI, Maschek S, Hitzl W, Wyman BT, et al. Relationship of compartment-specific structural knee status at baseline with change in cartilage morphology: a prospective observational study using data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Res Ther. BioMed Central*; 2009;11(3):R90.
108. Demares MJ. Membrane-associated complement factor H on lymphoblastoid cell lines Raji expresses a co-factor activity for the factor I-mediated cleavage of C3b. *Immunology. Wiley-Blackwell*; août 1989;67(4):553-6.
109. Guermazi A, Roemer FW, Felson DT, Brandt KD. Unresolved Questions in Rheumatology: Motion for Debate: Osteoarthritis Clinical Trials Have Not Identified Efficacious Therapies Because Traditional Imaging Outcome Measures Are Inadequate. *Arthritis Rheum.* 28 oct 2013;65(11):2748-58.
110. Eckstein F. Double echo steady state magnetic resonance imaging of knee articular cartilage at 3 Tesla: a pilot study for the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2006;65(4):433-41.
111. Eckstein F, Peterfy C. A 20 years of progress and future of quantitative magnetic resonance imaging (qMRI) of cartilage and articular tissues-personal perspective. *Seminars in Arthritis and Rheumatism. Elsevier*; juin 2016;45(6):639-47.
112. Eckstein F, Boudreau RM, Wang Z, Hannon MJ, Wirth W, Cotofana S, et al. Trajectory of cartilage loss within 4 years of knee replacement--a nested case-control study from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthr Cartil. Elsevier*; oct 2014;22(10):1542-9.
113. Bennell KL, Bowles KA, Wang Y, Cicuttini F, Davies-Tuck M, Hinman RS. Higher dynamic medial knee load predicts greater cartilage loss over 12 months in medial knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 5 sept 2011;70(10):1770-4.
114. Armstrong CG, Lai WM, Mow VC. An analysis of the unconfined compression of articular cartilage. *J Biomech Eng.* mai 1984;106(2):165-73.
115. Jurvelin JS, Buschmann MD, Hunziker EB. Optical and mechanical determination of poisson's ratio of adult bovine humeral articular cartilage. *J Biomech. Elsevier*; mars 1997;30(3):235-41.
116. Mow VC, Ateshian GA, Lai WM, Gu WY. Effects of fixed charges on the stress-relaxation behavior of hydrated soft tissues in a confined compression problem. *International Journal of Solids and Structures.* déc 1998;35(34-35):4945-62.
117. Donnan FG. The Theory of Membrane Equilibria. *Chemical Reviews. American Chemical Society*; avr 1924;1(1):73-90.
118. Flahiff CM, Narmoneva DA, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F, Setton LA. Osmotic loading to determine the intrinsic material properties of guinea pig knee cartilage. *J*

Biomech. sept 2002;35(9):1285-90.

119. Huckle J, Dootson G, Medcalf N, McTaggart S, Wright E, Carter A, et al. Differentiated Chondrocytes for Cartilage Tissue Engineering. Dans: Tissue Engineering of Cartilage and Bone. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd; 2003. p. 103-17. (Novartis Foundation Symposia; vol. 249).
120. Lindahl A, Brittberg M, Peterson L. Cartilage Repair with Chondrocytes: Clinical and Cellular Aspects. Dans: Tissue Engineering of Cartilage and Bone. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd; 2003. p. 175-89. (Novartis Foundation Symposia; vol. 249).
121. Pavesio A, Abatangelo G, Borriero A, Brocchetta D, Hollander AP, Kon E, et al. Hyaluronan-Based Scaffolds (Hyalograft® C) in the Treatment of Knee Cartilage Defects: Preliminary Clinical Findings. Dans: Tissue Engineering of Cartilage and Bone. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd; 2003. p. 203-17. (Novartis Foundation Symposia; vol. 249).
122. Julkunen P, Kiviranta P, Wilson W, Jurvelin JS, Korhonen RK. Characterization of articular cartilage by combining microscopic analysis with a fibril-reinforced finite-element model. J Biomech. Elsevier; 2007;40(8):1862-70.
123. Rieppo J, Töyräs J, Nieminen MT, Kovanen V, Hyttinen MM, Korhonen RK, et al. Structure-function relationships in enzymatically modified articular cartilage. Cells Tissues Organs (Print). 2003;175(3):121-32.
124. Töyräs J, Rieppo J, Nieminen MT, Helminen HJ, Jurvelin JS. Characterization of enzymatically induced degradation of articular cartilage using high frequency ultrasound. Phys Med Biol. nov 1999;44(11):2723-33.
125. Zheng YP, Bridal SL, Shi J, Saied A, Lu MH, Jaffre B, et al. High resolution ultrasound elastomicroscopy imaging of soft tissues: system development and feasibility. Phys Med Biol. 7 sept 2004;49(17):3925-38.
126. Pellaumail B, Loeuille D, Watrin A, Netter P, Berger G, Saied A. Correlation of high frequency ultrasound backscatter with cartilage matrix constituents. Dans: IEEE; p. 1463-6.
127. Pellaumail B, Dewailly V, Watrin A, Loeuille D, Netter P, Berger G, et al. Attenuation coefficient and speed of sound in immature and mature rat cartilage: a study in the 30-70 MHz frequency range. Dans: IEEE; p. 1361-4.
128. Pellaumail B, Watrin A, Loeuille D, Netter P, Berger G, Laugier P, et al. Effect of articular cartilage proteoglycan depletion on high frequency ultrasound backscatter. Osteoarthritis and Cartilage. juill 2002;10(7):535-41.
129. Hattori K, Mori K, Habata T, Takakura Y, Ikeuchi K. Measurement of the mechanical condition of articular cartilage with an ultrasonic probe: quantitative evaluation using wavelet transformation. JCLB. juill 2003;18(6):553-7.

130. Männicke N, Schöne M, Oelze M, Raum K. Articular cartilage degeneration classification by means of high-frequency ultrasound. *Osteoarthr Cartil.* Elsevier; oct 2014;22(10):1577-82.
131. White D, Evans JA, Truscott JG, Chivers RA. Can ultrasound propagate in the joint space of a human knee? *Ultrasound Med Biol.* Elsevier; juill 2007;33(7):1104-11.
132. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; avr 1991;13(2):111-34.
133. Konofagou EE. Quo vadis elasticity imaging? *Ultrasonics.* avr 2004;42(1-9):331-6.
134. Fortin M, Soulhat J, Shirazi-Adl A, Hunziker EB, Buschmann MD. Unconfined compression of articular cartilage: nonlinear behavior and comparison with a fibril-reinforced biphasic model. *J Biomech Eng.* avr 2000;122(2):189-95.
135. McCredie AJ, Stride E, Saffari N. Ultrasound elastography to determine the layered mechanical properties of articular cartilage and the importance of such structural characteristics under load. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. IEEE;* 2009;2009:4262-5.
136. McCredie AJ, Stride E, Saffari N. Quasi-static elastography comparison of hyaline cartilage structures. *Journal of Physics: Conference Series.* IOP Publishing; 23 nov 2009;195(1):012004.
137. Julkunen P, Korhonen RK, Nissi MJ, Jurvelin JS. Mechanical characterization of articular cartilage by combining magnetic resonance imaging and finite-element analysis: a potential functional imaging technique. *Phys Med Biol.* 7 mai 2008;53(9):2425-38.
138. Julkunen P, Wilson W, Jurvelin JS, Rieppo J, Qu C-J, Lammi MJ, et al. Stress-relaxation of human patellar articular cartilage in unconfined compression: prediction of mechanical response by tissue composition and structure. *J Biomech.* Elsevier; 2008;41(9):1978-86.
139. Yin Z, Schmid TM, Yasar TK, Liu Y, Royston TJ, Magin RL. Mechanical Characterization of Tissue-Engineered Cartilage Using Microscopic Magnetic Resonance Elastography. *Tissue Engineering Part C: Methods.* Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; août 2014;20(8):611-9.
140. Lopez O, Amrami KK, Manduca A, Ehman RL. Characterization of the dynamic shear properties of hyaline cartilage using high-frequency dynamic MR elastography. *Magn Reson Med.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; févr 2008;59(2):356-64.
141. Guerhazi A, Alizai H, Crema MD, Trattng S, Regatte RR, Roemer FW. Compositional MRI techniques for evaluation of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* Elsevier; oct 2015;23(10):1639-53.

142. Crema MD, Roemer FW, Marra MD, Burstein D, Gold GE, Eckstein F, et al. Articular Cartilage in the Knee: Current MR Imaging Techniques and Applications in Clinical Practice and Research. *RadioGraphics*. Radiological Society of North America; janv 2011;31(1):37–61.
143. Subhawong TK, Thakkar RS, Padua A, Flammang A, Chhabra A, Carrino JA. Patellofemoral Friction Syndrome. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(2):308–12.
144. Madelin G, Babb JS, Xia D, Chang G, Jerschow A, Regatte RR. Reproducibility and repeatability of quantitative sodium magnetic resonance imaging in vivo in articular cartilage at 3 T and 7 T. *Magn Reson Med*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; sept 2012;68(3):841–9.
145. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 22 nov 1991;254(5035):1178–81.
146. Hitzenberger CK. Optical measurement of the axial eye length by laser Doppler interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mars 1991;32(3):616–24.
147. Masters BR. Early development of optical low-coherence reflectometry and some recent biomedical applications. *J Biomed Opt*. International Society for Optics and Photonics; avr 1999;4(2):236–47.
148. Ouadour M. Principe de tomographie et spectro-tomographie optique de cohérence par intercorrelation sans balayage basée sur un réseau de diffraction. Université de Franche-Comté; 27 mai 2009.
149. Hitzenberger CK. Measurement of corneal thickness by low-coherence interferometry. *Appl Opt, AO*. Optical Society of America; 1 nov 1992;31(31):6637–42.
150. Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett*. 1 mars 1988;13(3):186–8.
151. Podoleanu A, Rogers J, Jackson D, Dunne S. Three dimensional OCT images from retina and skin. *Opt Express*. 23 oct 2000;7(9):292–8.
152. Rogers J, Podoleanu A, Dobre G, Jackson D, Fitzke F. Topography and volume measurements of the optic nerve using en-face optical coherence tomography. *Opt Express*. 5 nov 2001;9(10):533–45.
153. Grieve K, Mouslim K, Assayag O, Dalimier E, Harms F, Bruhat A, et al. Assessment of Sentinel Node Biopsies With Full-Field Optical Coherence Tomography. *Technology in Cancer Research & Treatment*. SAGE Publications; 24 mars 2015;:1533034615575817.
154. Dalimier E, Bruhat A, Grieve K, Harms F, Martins F, Boccara C. High resolution in-vivo imaging of skin with full field optical coherence tomography. Dans: Choi B, Kollias N, Zeng H, Kang HW, Wong BJB, Ilgner JF, et al., rédacteurs. *SPIE*; 2014. p. 89260P–

89260P-8.

155. Bruhat A, Combrinck M, Dalimier E, Harms F, Fine JL. Full-field optical coherence tomography (FFOCT) for evaluation of endometrial cancer. Dans: Choi B, Kollias N, Zeng H, Kang HW, Wong BJF, Ilgner JF, et al., rédacteurs. SPIE; 2015. p. 93032Y-93032Y-8.
156. Grieve K, Georgeon C, Andreiuolo F, Borderie M, Ghoubay D, Rault J, et al. Imaging Microscopic Features of Keratoconic Corneal Morphology. *Cornea*. Wolters Kluwer Health; 1 déc 2016;35(12):1621-30.
157. Mazlin V, Dalimier E, Grieve K, Irsch K, Sahel J, Fink M, et al. Non-Contact Full-Field Optical Coherence Tomography: A Step Towards *In-Vivo* Cellular-Level Imaging of the Human Cornea. *Imaging and Applied Optics 2016 (2016)*, paper IM3F3. Washington, D.C. : Optical Society of America; 25 juill 2016;:IM3F.3.
158. Yang C, Ricco R, Sisk A, Duc A, Sibony M, Beuvon F, et al. High efficiency for prostate biopsy qualification with full-field OCT after training. Choi B, Kollias N, Zeng H, Kang HW, Wong BJF, Ilgner JF, et al., rédacteurs. SPIE BiOS. International Society for Optics and Photonics; 1 mars 2016;9689:96891J-96891J-6.
159. Bay-Jensen A-C, Hoegh-Madsen S, Dam E, Henriksen K, Sondergaard BC, Pastoureau P, et al. Which elements are involved in reversible and irreversible cartilage degradation in osteoarthritis? *Rheumatol Int*. Springer-Verlag; févr 2010;30(4):435-42.
160. Adler RS, Dedrick DK, Laing TJ, Chiang EH, Meyer CR, Bland PH, et al. Quantitative assessment of cartilage surface roughness in osteoarthritis using high frequency ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1992;18(1):51-8.
161. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lefeber FPJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. Elsevier; 18 juin 2011;377(9783):2115-26.
162. Roemer FW, Guermazi A. Osteoarthritis year in review 2014: imaging. *Osteoarthr Cartil*. Elsevier; déc 2014;22(12):2003-12.
163. Spahn G, Klinger HM, Hofmann GO. How valid is the arthroscopic diagnosis of cartilage lesions? Results of an opinion survey among highly experienced arthroscopic surgeons. *Arch Orthop Trauma Surg*. Springer-Verlag; août 2009;129(8):1117-21.
164. Spahn G, Klinger HM, Baums M, Pinkepank U, Hofmann GO. Reliability in arthroscopic grading of cartilage lesions: results of a prospective blinded study for evaluation of inter-observer reliability. *Arch Orthop Trauma Surg*. mars 2011;131(3):377-81.
165. Kleemann RU, Krockner D, Cedraro A, Tuischer J, Duda GN. Altered cartilage mechanics and histology in knee osteoarthritis: relation to clinical assessment (ICRS Grade). *Osteoarthritis and Cartilage*. nov 2005;13(11):958-63.

166. Moller te NCR, Brommer H, Liukkonen J, Virén T, Timonen M, Puhakka PH, et al. Arthroscopic optical coherence tomography provides detailed information on articular cartilage lesions in horses. *Vet J.* sept 2013;197(3):589-95.
167. Matcher SJ. What can biophotonics tell us about the 3D microstructure of articular cartilage? *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery.* AME Publications; févr 2015;5(1):143-58.
168. Herrmann JM, Pitris C, Bouma BE, Boppart SA, Jesser CA, Stamper DL, et al. High resolution imaging of normal and osteoarthritic cartilage with optical coherence tomography. *J Rheumatol.* mars 1999;26(3):627-35.
169. Chu CR, Lin D, Geisler JL, Chu CT, Fu FH, Pan Y. Arthroscopic microscopy of articular cartilage using optical coherence tomography. *Am J Sports Med.* avr 2004;32(3):699-709.
170. Chu CR, Izzo NJ, Irrgang JJ, Ferretti M, Studer RK. Clinical diagnosis of potentially treatable early articular cartilage degeneration using optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* International Society for Optics and Photonics; sept 2007;12(5):051703-051703-6.
171. Chu CR, Williams A, Tolliver D, Kwok CK, Bruno S, Irrgang JJ. Clinical optical coherence tomography of early articular cartilage degeneration in patients with degenerative meniscal tears. *Arthritis Rheum.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; mai 2010;62(5):1412-20.
172. Li X, Martin S, Pitris C, Ghanta R, Stamper DL, Harman M, et al. High-resolution optical coherence tomographic imaging of osteoarthritic cartilage during open knee surgery. *Arthritis Res Ther.* BioMed Central Ltd; 2005;7(2):R318-23.
173. Nebelung S, Brill N, Tingart M, Pufe T, Kuhl C, Jahr H, et al. Quantitative OCT and MRI biomarkers for the differentiation of cartilage degeneration. *Skeletal Radiol.* Springer Berlin Heidelberg; avr 2016;45(4):505-16.
174. Nebelung S, Brill N, Müller F, Tingart M, Pufe T, Merhof D, et al. Towards Optical Coherence Tomography-based elastographic evaluation of human cartilage. *J Mech Behav Biomed Mater.* mars 2016;56:106-19.
175. Saarakkala S, Wang S-Z, Huang Y-P, Zheng Y-P. Quantification of the optical surface reflection and surface roughness of articular cartilage using optical coherence tomography. *Phys Med Biol.* 21 nov 2009;54(22):6837-52.
176. Dubois A, Grieve K, Moneron G, Lecaque R, Vabre L, Boccarda C. Ultrahigh-resolution full-field optical coherence tomography. *Appl Opt, AO.* Optical Society of America; 2004;43(14):2874-83.
177. Lopater J, Colin P, Beuvon F, Sibony M, Dalimier E, Cornud F, et al. Real-time cancer diagnosis during prostate biopsy: ex vivo evaluation of full-field optical coherence tomography (FFOCT) imaging on biopsy cores. *World J Urol.* févr 2016;34(2):237-43.

178. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. mars 1977;33(1):159-74.
179. Rout R, McDonnell S, Benson R, Athanasou N, Carr A, Doll H, et al. The histological features of anteromedial gonarthrosis--the comparison of two grading systems in a human phenotype of osteoarthritis. *The Knee*. Elsevier; juin 2011;18(3):172-6.
180. Gadelmawla ES, Koura MM, Maksoud TMA, Elewa IM, Soliman HH. Roughness parameters. *Journal of Materials Processing Technology*. avr 2002;123(1):133-45.
181. Puhakka PH, Moller te NCR, Afara IO, Mäkelä JTA, Tiitu V, Korhonen RK, et al. Estimation of articular cartilage properties using multivariate analysis of optical coherence tomography signal. *Osteoarthr Cartil*. Elsevier; déc 2015;23(12):2206-13.
182. Han CW, Chu CR, Adachi N, Usas A, Fu FH, Huard J, et al. Analysis of rabbit articular cartilage repair after chondrocyte implantation using optical coherence tomography. *Osteoarthr Cartil*. févr 2003;11(2):111-21.
183. David MA, Smith MK, Pilachowski RN, White AT, Locke RC, Price C. Early, focal changes in cartilage cellularity and structure following surgically induced meniscal destabilization in the mouse. *Rodeo S, Buckwalter JA, Lotz M, rédacteurs. Journal of Orthopaedic Research*. 1 mars 2017;35(3):537-47.
184. Karamchedu NP, Tofte JN, Waller KA, Zhang LX, Patel TK, Jay GD. Superficial zone cellularity is deficient in mice lacking lubricin: a stereoscopic analysis. *Arthritis Res Ther*. BioMed Central; 14 mars 2016;18(1):64.
185. Zamli Z, Adams M, Tarlton J, Sharif M. Increased Chondrocyte Apoptosis Is Associated with Progression of Osteoarthritis in Spontaneous Guinea Pig Models of the Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2013, Vol 14, Pages 17729-17743. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 29 août 2013;14(9):17729-43.
186. Caramés B, Olmer M, Kiosses WB, Lotz MK. The Relationship of Autophagy Defects to Cartilage Damage During Joint Aging in a Mouse Model. *Arthritis & Rheumatology*. 1 juin 2015;67(6):1568-76.
187. Lotz MK, Otsuki S, Grogan SP, Sah R, Terkeltaub R, D'Lima D. Cartilage cell clusters. *Arthritis Rheum*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; août 2010;62(8):2206-18.
188. Schumacher BL, Su J-L, Lindley KM, Kuettner KE, Cole AA. Horizontally oriented clusters of multiple chondrons in the superficial zone of ankle, but not knee articular cartilage. *Anat Rec*. 1 avr 2002;266(4):241-8.

6 ANNEXES

6.1 ANNEXE 1

TABLEAU 16 CORRELATIONS ENTRE LES GRADES QUALITATIFS OCHAS ET LES PARAMETRES QUANTITATIFS DE SURFACE SUR COUPES HISTOLOGIQUES

Corrélations OCHAS histo vs paramètres quantitatifs du profil histo ; outliers retirés avec la méthode ESD (alpha = 0,0001)																	
		Ra	Rq	Rz	Rzbis	Rp	Rv	Rpm	Rvm	Rt	Rtm	Ry	R3y	R3z	kFactor	Rsk	Rku
Primaire	R2	0,78	0,79	0,72	0,75	0,75	0,76	0,76	0,81	0,79	0,81	0,74	0,48	0,65	0,11	0,02	0,03
	rho	0,80	0,80	-0,76	0,79	0,79	0,79	0,78	0,81	0,81	0,78	0,80	0,66	0,74	0,30	-0,09	-0,09
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,090	0,641
Ondulation	R2	0,75	0,75	0,03	0,72	0,67	0,65	0,74	0,74	0,73	0,74	0,66			0,05	0,02	0,03
	rho	0,80	0,80	-0,17	0,80	0,78	0,78	0,79	0,80	0,81	0,81	0,81			0,15	0,01	-0,04
	p-value	0,000	0,000	0,364	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000			0,411	0,943	0,808
Rugosité	R2	0,71	0,71	0,72	0,67	0,53	0,73	0,64	0,73	0,67	0,70	0,61	0,38	0,51	0,23	0,01	0,04
	rho	0,76	0,77	-0,80	0,75	0,69	0,80	0,73	0,77	0,77	0,76	0,73	0,61	0,69	0,47	-0,07	-0,21
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,006	0,687	0,260
0 : 150 um	R2	0,75	0,77	0,72	0,74	0,62	0,74	0,68	0,80	0,72	0,76	0,70	0,16	0,42	0,24	0,02	0,04
	rho	0,78	0,79	-0,79	0,77	0,68	0,79	0,76	0,80	0,77	0,77	0,77	0,34	0,64	0,53	-0,09	-0,18
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,056	0,000	0,002	0,617	0,326
0 : 800um	R2	0,81	0,78			0,65	0,52	0,77	0,62	0,63	0,75	0,71			0,05	0,05	0,03
	rho	0,83	0,82			0,80	0,67	0,80	0,75	0,82	0,81	0,83			-0,15	0,12	0,09

	p-value	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,414	0,514	0,638
--	----------------	-------	-------	--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

TABLEAU 17 CORRELATIONS ENTRE LES GRADES QUALITATIFS OCHAS ET LES PARAMETRES QUANTITATIFS DE SURFACE SUR COUPES FFOCT

Corrélations OCHAS FFOCT vs paramètres quantitatifs du profil FFOCT ; outliers retirés avec la méthode ESD (alpha = 0,0001)																	
		Ra	Rq	Rz	Rzbis	Rp	Rv	Rpm	Rvm	Rt	Rtm	Ry	R3y	R3z	kFactor	Rsk	Rku
Primaire	R2	0,67	0,69	0,34	0,68	0,66	0,60	0,68	0,63	0,65	0,66	0,63	0,48	0,49	0,00	0,01	0,00
	rho	0,77	0,77	-0,60	0,78	0,73	0,68	0,75	0,74	0,72	0,77	0,74	0,64	0,64	-0,07	0,09	0,08
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,708	0,633
Ondulation	R2	0,68	0,68	0,21	0,70	0,72	0,62	0,71	0,68	0,68	0,70	0,68			0,07	0,02	0,02
	rho	0,74	0,75	-0,33	0,77	0,80	0,75	0,78	0,75	0,77	0,76	0,77			0,25	0,09	0,06
	p-value	0,000	0,000	0,061	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		0,176	0,605	0,736
Rugosité	R2	0,51	0,51	0,37	0,48	0,40	0,46	0,48	0,48	0,45	0,48	0,51	0,13	0,23	0,03	0,01	0,01
	rho	0,68	0,68	-0,54	0,66	0,59	0,60	0,65	0,65	0,64	0,67	0,66	0,33	0,45	0,26	-0,04	-0,03
	p-value	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,066	0,010	0,149	0,830
0 : 150 um	R2	0,64	0,65	0,45	0,61	0,62	0,58	0,63	0,59	0,64	0,62	0,63	0,31	0,33	0,01	0,00	0,00
	rho	0,74	0,75	-0,62	0,73	0,71	0,70	0,73	0,71	0,74	0,73	0,75	0,46	0,51	0,10	-0,09	-0,10
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,008	0,003	0,595	0,637
0 : 800um	R2	0,62	0,63			0,42	0,62	0,48	0,64	0,58	0,62	0,63			0,00	0,01	0,01
	rho	0,78	0,77			0,68	0,71	0,79	0,77	0,77	0,77	0,76			0,01	0,12	0,16
	p-value	0,000	0,000			0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000			0,975	0,508	0,384

TABLEAU 18 CORRELATIONS ENTRE LES GRADES QUALITATIFS OCHAS HISTOLOGIQUES ET LES PARAMETRES QUANTITATIFS DE SURFACE SUR COUPES FFOCT

Corrélations OCHAS histo vs paramètres quantitatifs du profil FFOCT ; outliers retirés avec la méthode ESD (alpha = 0,0001)																	
		Ra	Rq	Rz	Rzbis	Rp	Rv	Rpm	Rvm	Rt	Rtm	Ry	R3y	R3z	kFactor	Rsk	Rku
Primaire	R2	0,72	0,74	0,55	0,75	0,70	0,69	0,72	0,75	0,72	0,75	0,69	0,49	0,49	0,00	0,01	0,00
	rho	0,77	0,76	-0,69	0,78	0,74	0,72	0,75	0,77	0,76	0,78	0,75	0,65	0,63	-0,02	0,05	0,07
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,934	0,770
Ondulation	R2	0,74	0,75	0,28	0,78	0,68	0,72	0,73	0,74	0,72	0,74	0,66			0,19	0,04	0,03
	rho	0,76	0,76	-0,36	0,77	0,77	0,76	0,77	0,75	0,77	0,76	0,74			0,36	0,06	0,02
	p-value	0,000	0,000	0,045	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		0,043	0,729	0,910
Rugosité	R2	0,53	0,53	0,43	0,52	0,41	0,46	0,50	0,51	0,46	0,51	0,50	0,14	0,23	0,03	0,02	0,02
	rho	0,67	0,68	-0,59	0,67	0,58	0,64	0,65	0,68	0,66	0,67	0,67	0,37	0,48	0,31	-0,12	-0,10
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,035	0,005	0,082	0,515	0,595
0 : 150 um	R2	0,68	0,69	0,52	0,66	0,61	0,68	0,68	0,65	0,69	0,67	0,67	0,26	0,32	0,03	0,01	0,00
	rho	0,74	0,75	-0,64	0,74	0,70	0,75	0,74	0,74	0,76	0,75	0,74	0,45	0,51	0,21	-0,04	-0,05
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,009	0,003	0,259	0,832	0,777
0 : 800um	R2	0,64	0,65			0,49	0,58	0,59	0,63	0,61	0,69	0,71			0,01	0,02	0,01
	rho	0,77	0,77			0,68	0,72	0,79	0,77	0,78	0,78	0,79			-0,01	0,09	0,13
	p-value	0,000	0,000			0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000			0,961	0,634	0,475

TABLEAU 19 CORRELATIONS ENTRE LES PARAMETRES QUANTITATIFS DE SURFACE HISTOLOGIQUES ET FFOCT

Corrélations paramètres quantitatifs du profil histo vs paramètres quantitatifs du profil FFOCT ; outliers retirés avec la méthode ESD (alpha = 0,0001)																	
		Ra	Rq	Rz	Rzbis	Rp	Rv	Rpm	Rvm	Rt	Rtm	Ry	R3y	R3z	kFactor	Rsk	Rku
Primaire	R2	0,83	0,85	0,58	0,84	0,56	0,80	0,72	0,85	0,77	0,81	0,65	0,46	0,58	0,03	0,02	0,00
	rho	0,78	0,77	0,66	0,80	0,63	0,78	0,77	0,79	0,77	0,77	0,76	0,70	0,70	0,21	-0,15	-0,14
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,247	0,402
Ondulation	R2	0,85	0,85	0,05	0,81	0,53	0,73	0,80	0,81	0,72	0,82	0,62			0,11	0,03	0,02
	rho	0,81	0,79	0,18	0,81	0,71	0,79	0,74	0,79	0,78	0,76	0,71			0,30	-0,27	-0,29
	p-value	0,000	0,000	0,317	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		0,100	0,142	0,102
Rugosité	R2	0,58	0,59	0,56	0,53	0,39	0,45	0,52	0,57	0,46	0,55	0,52	0,08	0,17	0,00	0,00	0,01
	rho	0,67	0,68	0,60	0,65	0,51	0,61	0,66	0,63	0,65	0,67	0,64	0,37	0,50	0,08	0,09	0,08
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,040	0,004	0,658	0,611
0 : 150 um	R2	0,80	0,81	0,65	0,74	0,56	0,70	0,69	0,74	0,69	0,74	0,67	0,15	0,32	0,04	0,00	0,00
	rho	0,76	0,78	0,66	0,73	0,63	0,71	0,74	0,76	0,70	0,75	0,67	0,51	0,59	0,15	-0,01	-0,07
	p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000	0,411	0,969
0 : 800um	R2	0,78	0,69			0,33	0,64	0,55	0,61	0,47	0,62	0,54			0,17	0,04	0,03
	rho	0,83	0,83			0,64	0,71	0,76	0,77	0,73	0,80	0,76			0,36	-0,07	-0,06
	p-value	0,000	0,000			0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000			0,043	0,708	0,761

6.2 ANNEXE 2

Les paramètres de surface sont définis comme suit : La hauteur moyenne arithmétique, R_a , est définie comme l'écart absolu moyen des irrégularités de profil par rapport à la ligne moyenne, calculée sur chaque longueur d'échantillonnage puis moyennée sur le profil :

$$R_a = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n |y_i| \right)$$

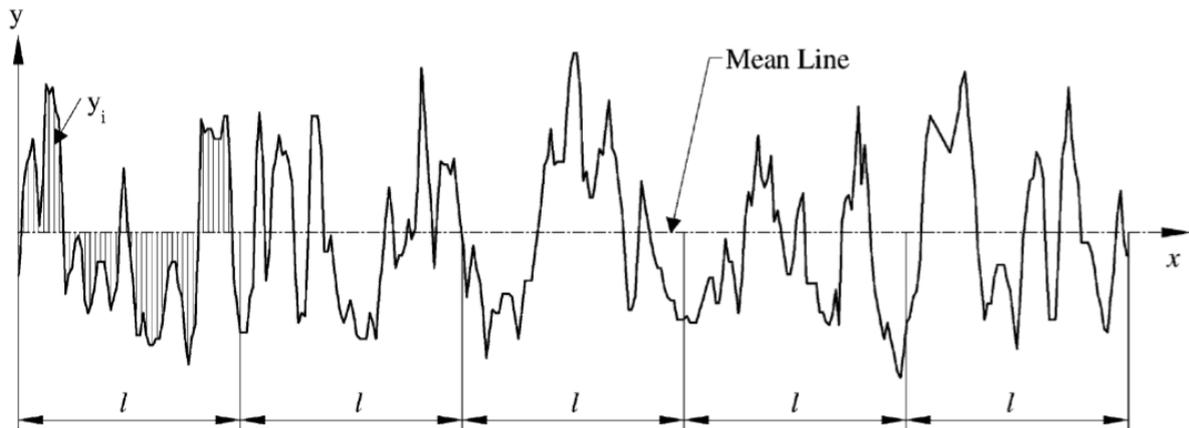


FIGURE 65 DEFINITION DE LA HAUTEUR MOYENNE ARITHMETIQUE, R_a

La rugosité moyenne quadratique, R_q , représente l'écart-type de la distribution des hauteurs de surface, calculée sur chaque longueur d'échantillonnage puis moyennée sur le profil :

$$R_q = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i^2}$$

Le système ISO international définit la hauteur en n points, $R_z(ISO)$, comme la différence de hauteur entre la moyenne des n sommets les plus élevés et les n creux les plus bas le long du profil :

$$R_z(ISO) = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n p_i - \sum_{i=1}^n v_i \right)$$

Le système DIN allemand définit la hauteur en n points, $R_z(DIN)$, comme la moyenne de la sommation des n pics les plus élevés et des n vallées les plus basses le long du profil :

$$R_z(DIN) = \frac{1}{2n} \left(\sum_{i=1}^n p_i + \sum_{i=1}^n v_i \right)$$

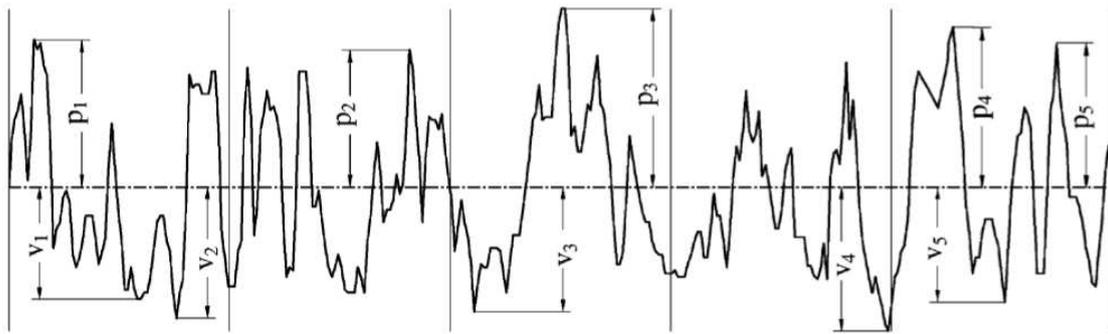


FIGURE 66 DEFINITION DES PARAMETRES, $R_z(ISO)$, $R_z(DIN)$

La hauteur maximale des pics, R_p , est définie comme la hauteur maximale du profil au-dessus de la ligne moyenne, calculée le long du profil. La hauteur moyenne des pics, R_{pm} , est définie comme la moyenne de la hauteur maximale des pics obtenus pour chaque longueur d'échantillonnage le long du profil :

$$R_{pm} = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n R_{pi} \right)$$

La profondeur maximale des vallées, R_v , est définie comme la profondeur maximale du profil sous la ligne moyenne, calculée le long du profil. La profondeur moyenne des vallées, R_{vm} , est définie comme la moyenne de la profondeur maximale des vallées obtenue pour chaque longueur d'échantillonnage le long du profil :

$$R_{vm} = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n R_{vi} \right)$$

La hauteur maximale du profil, R_t , est définie comme la distance verticale entre le pic le plus haut et le plus bas, calculé le long du profil :

$$R_t = R_p + R_v$$

La moyenne de la hauteur maximale de crête à vallée, R_{tm} , est définie comme la moyenne des hauteurs de crête maximale à vallée (distance verticale entre le sommet le plus élevé et la vallée la plus basse) obtenues pour chaque longueur d'échantillonnage le long du profil :

$$R_{tm} = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n R_{ti} \right)$$

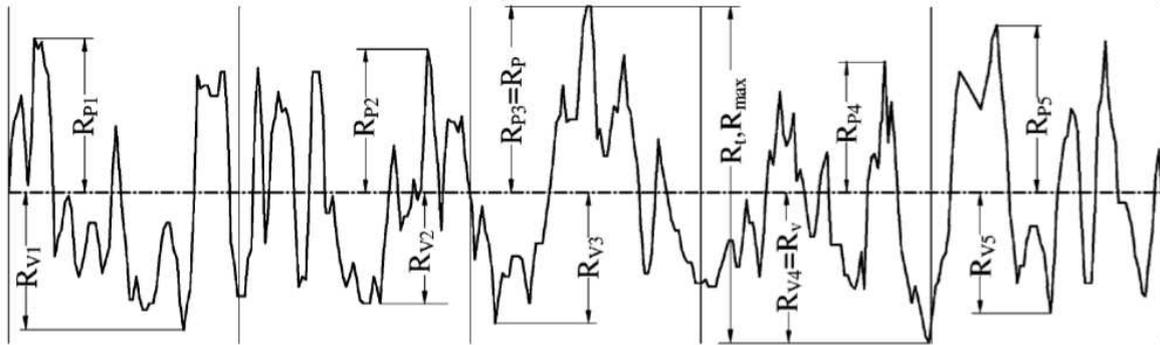


FIGURE 67 DEFINITIONS DES PARAMETRES, R_p , R_{pm} , R_t , R_{vm} , R_{tm}

Le plus grand pic à la hauteur de la vallée, R_y , est défini comme la plus grande valeur des hauteurs maximales de crête à vallée obtenues pour chaque longueur d'échantillonnage le long du profil :

$$R_y = \max_{1 \leq i \leq n} (R_{ti})$$

La moyenne de la troisième hauteur de point, R_{3z} , est définie comme la moyenne des troisièmes hauteurs de point (distance entre le troisième pic le plus haut et le troisième plus bas) obtenues pour chaque longueur d'échantillonnage le long du profil :

$$R_{3z} = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n R_{3yi} \right)$$

La troisième hauteur de point, R_{3y} , est définie comme la valeur la plus grande des troisièmes hauteurs de point obtenues pour chaque longueur d'échantillonnage le long du profil :

$$R_{3y} = \max_{1 \leq i \leq n} (R_{3yi})$$

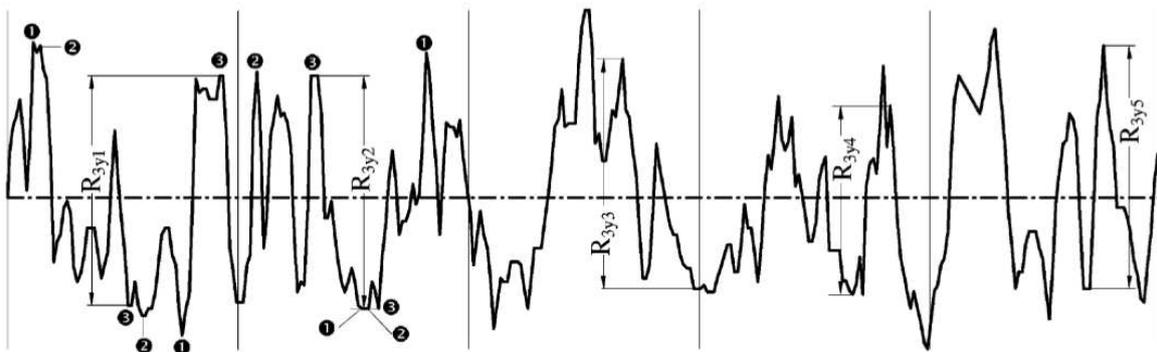


FIGURE 68 DEFINITIONS DES PARAMETRES R_{3z} , R_{3y}

Le facteur de solidité du profil, k , est défini comme le rapport entre la profondeur maximale des vallées et la hauteur maximale du profil :

$$k = \frac{R_v}{R_t}$$

L'asymétrie, R_{3k} , est le troisième moment central de la fonction de densité de probabilité d'amplitude du profil, calculée le long du profil :

$$R_{sk} = \frac{1}{NR_q^3} \left(\sum_{i=1}^N y_i^3 \right)$$

Le kurtosis, R_{ku} , est le quatrième moment central de la fonction de densité de probabilité d'amplitude du profil, calculé le long du profil :

$$R_{ku} = \frac{1}{NR_q^4} \left(\sum_{i=1}^N y_i^4 \right)$$

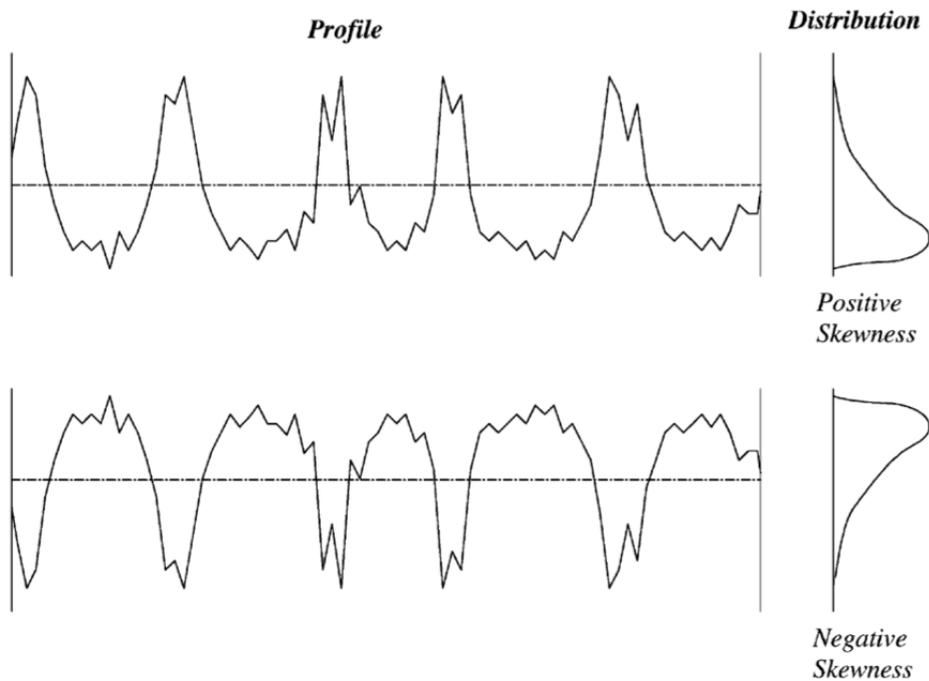


FIGURE 69 DEFINITIONS DE L'ASYMETRIE R_{sk} ET DE L'AMPLITUDE DE LA COURBE DE DISTRIBUTION

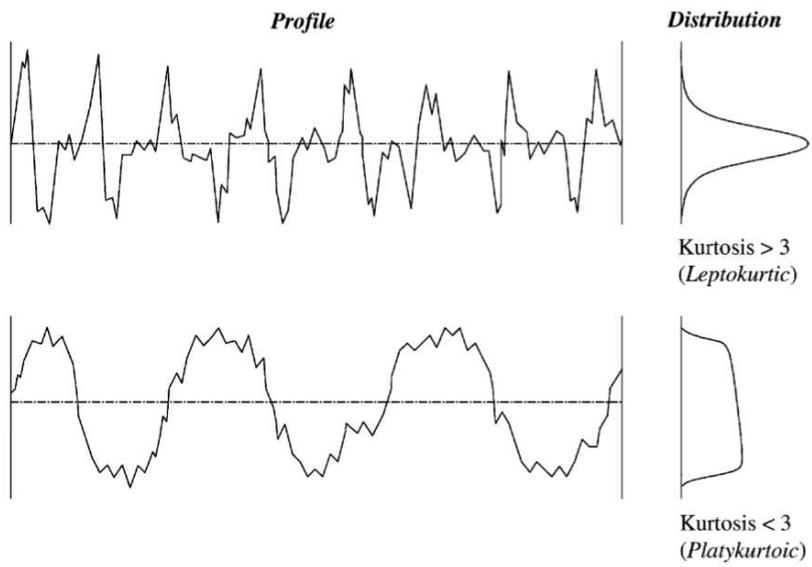


FIGURE 70 DEFINITION DU PARAMETRE R_{KU}

7 RESUMES :

Résumé :

L'Organisation Mondiale de la Santé recommande le développement d'outils innovants d'imagerie pour le diagnostic précoce et le monitoring de l'arthrose dans le cadre d'une prévention secondaire(10). L'objectif de ce travail de thèse était d'établir l'intérêt de l'imagerie par OCT grand champ pour réaliser une évaluation du tissu cartilagineux peropératoire.

La première partie de notre travail a consisté à définir à partir des données les plus récentes de la littérature les paramètres qualitatifs et quantitatifs les plus pertinents pour évaluer les lésions cartilagineuses arthrosiques. Ce travail de synthèse nous a semblé être le prérequis indispensable pour pouvoir développer des stratégies d'évaluation automatisé du cartilage en peropératoire. En effet, il n'existe pas en l'état une technique d'imagerie combinant toutes les qualités nécessaires pour caractériser le tissu cartilagineux. Les données actuelles montrent que parmi les paramètres quantitatifs, l'évaluation de l'état de surface, à une échelle micrométrique apparaît comme l'un des paramètres les mieux corrélés aux grades histologiques d'arthrose qui demeurent le gold-standard. Cette revue de la littérature a également mis en avant que les paramètres structurels, aussi bien biomécaniques que biochimiques, souffrent en l'état de ne pas avoir fait l'objet d'une corrélation avec les stades arthrosiques histologiques, limitant ainsi leur intérêt à des travaux de recherche fondamentale. Enfin, nous avons constaté que les systèmes d'imagerie les plus intéressants (IRM, SEM, etc...) pour caractériser le cartilage, et de fait les plus étudiés n'étaient accessibles qu'à un usage peropératoire et que très rarement à un usage in vivo.

Dans la deuxième partie de notre travail de thèse, nous avons évalué la place de l'imagerie par tomographie par cohérence optique grand champ (Full Field Optical Coherence Tomography : FFOCT) pour la caractérisation du tissu cartilagineux. Nous avons exposé les principes de l'OCT grand champ ainsi que les avantages et les inconvénients que présente cette technique d'imagerie en comparaison à celles listées dans notre revue de la littérature. Puis nous avons présenté les résultats des évaluations descriptives, qualitatives et

quantitatives des lésions cartilagineuses arthrosiques par OCT grands champ. Ces travaux expérimentaux sont, à notre connaissance, les premiers à avoir permis de développer un algorithme semi-automatique pour évaluer la dégénérescence cartilagineuse à partir d'images FFOCT. Six paramètres de surface ont pu être ainsi identifiés comme fortement corrélés au stade arthrosique histologique OARSI.

Dans la troisième partie de cette thèse, nous essayons de répondre à la question de l'applicabilité clinique de ces travaux, en présentant les perspectives et les travaux de recherche que nous conduisons. En effet, même si les paramètres de surfaces sont fortement corrélés aux grades arthrosiques histologiques, il semble indispensable de développer et de valider de nouveaux paramètres quantitatifs, accessible à terme en peropératoire, qui pourront être combinés à ces premiers. Nous développons actuellement une thématique de recherche avec l'étude de deux paramètres structurels : la densité cellulaire des couches superficielles du cartilage et l'analyse de la rugosité de surface du cartilage. En parallèle de ces travaux, le développement d'un système d'imagerie accessible au bloc opératoire et à la chirurgie endoscopique mini-invasive est poursuivi. La sonde endoscopique FFOCT-NOCT développée en collaboration avec la société LLTech pourrait être le futur système d'imagerie peropératoire permettant d'obtenir les paramètres de caractérisation des lésions cartilagineuses que nous avons validés lors des expérimentations ex-vivo.

Abstract :

The World Health Organization recommends as part of secondary prevention, the development of innovative imaging tools allowing early diagnosis and assessment of osteoarthritis (10). The objective of this thesis was to study full-field OCT imaging and determine its ability to evaluate intraoperative cartilage tissue.

The first part of our work consisted in defining the most accurate qualitative and quantitative parameters to evaluate osteoarthritis-induced cartilage lesions according to the latest literature. This preliminary part seemed necessary to further develop peroperative cartilage evaluation strategies. Indeed, to our knowledge, no existing technique allowed cartilaginous tissue characterization. Among the quantitative parameters, the assessment of the cartilage surface on a micrometric scale appeared to be best correlated to the histological grades of osteoarthritis which are the gold standard. This review of the literature also revealed that the structural parameters, both biomechanical and biochemical, lacked of actual correlation with histological arthrosis stages, which limits their interest in fundamental research. Finally, we noticed the most appropriate imaging systems for cartilage characterization (MRI, SEM, etc.) were unusable peroperatively and were very rarely used in vivo.

In the second part of our work, we evaluated the ability of full field optical coherence tomography (FFOCT) imaging to characterize cartilaginous tissue. We described the principle of full field OCT, its advantages and disadvantages compared to the other existing imaging techniques listed in our review of literature. We then displayed the results of the descriptive, qualitative and quantitative evaluations of osteoarthritic cartilage lesions by full field OCT. This experimental work is, to our knowledge, the first to develop a semi-automatic algorithm in order to assess cartilage degeneration on FFOCT images. This allowed us to identify six surface parameters strongly correlated with OARSI histological arthrosis.

In the third part of the thesis, we tried to determine the clinical applicability of this work, exposed further perspectives and explained the research work that we lead. Indeed, although the surface parameters were strongly correlated with the osteoarthritis grades, it seems essential to develop and validate new quantitative parameters that can be combined with

these first ones. We are currently working on two structural parameters: the cell density of the superficial layers of the cartilage and the analysis of the surface roughness of the cartilage. At the same time we are working on the development of a peroperative and minimally invasive imaging system for endoscopic surgery. The endoscopic probe FFOCT-NOCT developed with the LLTech company could in the future allow to characterize cartilage lesions with the parameters we validated during the ex-vivo experiments.