

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 1er décembre 2021 par

Gaetan Aüllo-Rasser

Gonarthrose précoce et exo-prothèse de genou :
analyses biomécaniques et développement d'un prototype.

Discipline

Sciences du Mouvement Humain

Spécialité

Biomécanique

École doctorale

ED 463 : Sciences du Mouvement Humain

Laboratoire/Partenaires de recherche

Institut des Sciences du Mouvement
Institut du Mouvement et de la Locomotion
RLC Systems & Research

Composition du jury

•	Arnaud GERMANEAU	Rapporteur
•	Université de Poitiers	
•	Sébastien LAPORTE	Rapporteur
•	ENSAM Paris	
•	Caroline RICHARD	Examinatrice
•	Université de Tours	
•	Hassan ZAHOUANI	Examineur
•	LTDS (Lyon)	
•	Roger LECURIEUX	Invité
•	RLC Systems & Research	
•	Patrick CHABRAND	Directeur de thèse
•	ISM (Marseille)	
•	Jean-Noël ARGENSON	Co-directeur de thèse
•	AP-HM & ISM (Marseille)	

Je soussigné, Gaetan Aüllo-Rasser, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique des professeurs Patrick Chabrand et Jean-Noël Argenson dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisées dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Saint Cyr sur mer, le 09 octobre 2021.



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Résumé

L'exo-prothèse de genou (EPG) est un dispositif médical implantable innovant pour la prise en charge de l'arthrose modérée chez des patients trop jeunes pour se voir proposer un remplacement des surfaces articulaires par une prothèse. Initialement breveté par le docteur Roger Lecurieux-Clerville au sein de sa société RLC Systems & Research, l'EPG est un concept ambitieux et prometteur. L'ensemble des travaux présentés dans ce manuscrit de thèse vise à établir une base de connaissance scientifique sur la prise en charge de l'arthrose modérée par un dispositif tel que l'EPG, ainsi qu'à développer un prototype.

Deux campagnes expérimentales animales ont été conduites afin de mettre en évidence la réponse biologique des cartilages de genou arthrosique murin. La première consistait à explorer deux approches différentes d'induction, l'une chimique et l'autre mécanique. Bien que les stades finaux de l'arthrose induite soient assimilables (destruction totale du cartilage), nous avons pu mettre en évidence que les premiers temps de chaque méthode d'induction étaient différents et ainsi souligner l'importance du choix de la méthode lorsque l'étude vise à discuter les premiers stades de l'arthrose. La seconde expérimentation nous a conduit à concevoir une EPG adaptée au rat, afin de comparer l'évolution de l'arthrose avec et sans EPG. Les résultats prouvent que l'EPG est une solution pertinente pour la conservation du cartilage dans le processus arthrosique.

Après plusieurs itérations, un prototype répondant au cahier des charges a pu être fabriqué et testé l'EPG, implantée sur sujet humain post mortem, sur un banc de chargement mécanique. Cette étude a permis d'évaluer la capacité de l'EPG à fournir une décharge du compartiment médial, et à améliorer le prototype d'EPG, pour donner lieu à un nouveau brevet.

Pour résumer, ces travaux ont permis la conception et la fabrication d'un prototype d'EPG fonctionnel, validé tant sur le plan mécanique (analyses numériques et expérimentales) que sur le plan biologique (analyses expérimentales). Cette EPG permet la décharge du compartiment médial sur anatomie humaine. Un dispositif analogue sur rat a permis la protection du cartilage durant un processus arthrosique. Ces premiers éléments de preuves permettent aujourd'hui à la société RLC Systems & Research de se diriger vers des processus réglementaires de normalisation européenne, ainsi que la préparation d'une étude clinique.

Mots clés : genou, arthrose, cartilage, dispositif médical implantable, décharge.

Abstract

The knee exo-prosthesis (KEP) is an innovative implantable medical device for the management of moderate osteoarthritis in patients who are too young in patients too young to be offered joint surface replacement by a prosthesis. Initially patented by Roger Lecurieux-Clerville M.D. at his company RLC Systems & Research, the KEP is an ambitious and promising concept. The work presented in this thesis manuscript aims to establish a scientific knowledge base on the management of moderate osteoarthritis by a device such as the KEP, and to develop a prototype.

Two experimental animal campaigns were conducted in order to highlight the biological response of the cartilage of murine osteoarthrotic knee cartilage. The first consisted in exploring two different induction approaches, one chemical and the other mechanical. Although the final stages of induced osteoarthritis can be assimilated (total destruction of cartilage), we were able to show that the early stages of each induction method were different, thus underlining the importance of the choice of method when the study aims to discuss the early stages of osteoarthritis. The second experiment led us to design an KEP adapted to the rat, in order to compare the evolution of osteoarthritis with and without KEP. The results prove that the KEP is an effective solution for the conservation of cartilage in the osteoarthrotic process.

After several iterations, a prototype meeting the specifications could be manufactured and the KEP, implanted on a post-mortem human subject, tested on a mechanical loading bench. This study assessed the ability of the KEP to provide medial compartment unloading, and improved the prototype KEP, leading to a new patent.

To summarise, this work has enabled the design and manufacture of a functional KEP prototype, validated both mechanically (numerical and experimental analyses) and biologically (experimental analyses). This KEP allows the discharge of the medial compartment on human anatomy. An analogous device on rats allowed the protection of cartilage during an arthrotic process. These first elements of proof now allow RLC Systems & Research to move towards the regulatory process of European standardisation, as well as the preparation of a clinical study.

Keywords: knee, osteoarthritis, cartilage, implantable medical device, unloading.

Remerciements

Les remerciements.... Je crois qu'il ne s'est pas passé une seule semaine de ma thèse sans que je pense à cette page, tant ce travail proposé aujourd'hui est le fruit de si nombreuses discussions.

J'aimerais commencer par remercier dans un tout premier lieu mon excellent directeur de thèse Patrick Chabrand, sans qui tout ce travail n'aurait pu voir le jour. L'histoire ne raconte pas si le fait d'avoir grandi près des vignes de Bandol, capitale locale du bon vin, a joué dans ta décision de me choisir pour ce sujet de thèse. Merci de l'opportunité que tu m'as offerte, et du courage que tu as eu de recruter un numéricien en mécanique des fluides pour un sujet très expérimental du côté des solides. Ta compétence scientifique, mais surtout ton écoute, ta disponibilité, ta bienveillance, ton soutien et ta sympathie sans faille m'ont toujours poussé à avancer, d'autant plus dans les moments difficiles. Une chose que j'ai apprise à ton contact et que j'ai essayé de transmettre à tous les futurs jeunes chercheurs que j'ai pu croiser, c'est que choisir et faire une thèse, c'est un sujet, mais c'est aussi (voire surtout) un directeur. Merci pour tout.

Une attention particulière pour mon co-directeur de thèse, Jean-Noël Argenson, qui a, au travers de nos discussions, su faire avancer le projet de façon significative, en me ramenant toujours à l'essentiel, le patient. Merci pour cette vision du terrain et ce sens humain.

Je souhaiterais ensuite remercier les rapporteurs de mes travaux de thèse, MM. Arnaud Germaneau et Sébastien Laporte. J'espère avoir rendu ce manuscrit aussi intéressant, didactique mais surtout digeste que possible. Merci aussi à mes examinateurs, Mme Caroline Richard et M. Hassan Zahouani pour m'offrir l'opportunité de défendre mes travaux face à vous.

Un remerciement très amical à Roger et Charles Lecurieux-Clerville, c'est une fierté et un honneur de travailler avec vous au sein de cette toute petite société, dans laquelle on s'arrache les cheveux pour faire de grandes choses. Toujours chaleureux et enthousiastes, jamais avare d'encouragements, vous m'avez maintes fois prouvé que le secteur industriel peut avoir une dimension très humaine sans laquelle je n'aurais jamais pu m'épanouir. La confiance et le plaisir de travailler que vous m'accordez est d'or, et je suis certain que notre collaboration a encore beaucoup de belles choses à offrir.

Je souhaiterais remercier Olivier Boiron, qui a su gérer mon instance à devenir biomécanicien malgré un premier diplôme de master très "mécanique fondamentale", en m'offrant l'opportunité de travailler sur la dégénérescence du disque intervertébral au sein de l'Institut de Recherche sur les Phénomènes Hors Equilibre.

Une mention toute particulière pour Fabien Candelier, tu es l'enseignant qui m'a fait découvrir et aimer la recherche au premier instant. Tu es une inspiration pour ta patience, ton calme, ta sympathie et ta pédagogie, merci pour ça.

Un grand merci à tous mes autres collaborateurs "seniors" (Erick, Hassan, Sandrine, Jean-Louis) pour m'avoir guidé et pour avoir challenger à la fois les idées et les méthodes.

Un immeeeeeeeense merci à ma #TeamGenou, Mathias et JB. À la grande époque où nous étions tous les trois dans ce bureau, j'étais ce petit nouveau qui arrivait pour mettre le feu dans votre organisation, avec toutes mes questions et ma manie à retourner dans tous les sens toutes vos questions, quitte à les rendre ridiculement compliquées. J'ai adoré tous ces moments d'effusions de cerveaux avec vous, autant que tous les moments où on a pris le temps de laisser le cerveau au labo. Vous m'avez montré la voie par l'exemple, et je travaille tous les jours pour me hisser à vos côtés. C'est un honneur de vous avoir eu en tant que collègues hier, comme amis aujourd'hui.

Une pensée commune pour Barth et Déborah, vous ne m'en voudrez pas! Réunis autour de ce sujet brûlant qui est "faire un doctorat", on en a passé des heures à débriefer nos vies, celle du labo et celle autour. Merci beaucoup les amis!

Un petit paragraphe dédié à Flavy, avec qui on a fait un sacré bout de chemin ensemble! Assis sur le même banc d'école puis dans le même bureau depuis 2015, tu es déjà doc' depuis un moment, mais je savais que, depuis que tu avais deux écrans à l'époque où on était stagiaire, tu avais une longueur d'avance. Tout le meilleur pour la suite de ta brillante carrière!

Une pensée pour Viktoria et Chloé, doctorante de l'équipe mais pas trop, merci pour ces moments de réunification autour d'une bonne calzone chez Gepetto!

Une mention très spéciale pour l'incroyable Sophie, sans qui le monde de la recherche, au moins à notre petite échelle, ne tournerait pas aussi rond. On vient demander un conseil pour de la paperasse et on repart avec une amie.

Un mot pour tous les (post-)doctorants que j'ai eu la chance de croiser (Victoria, Ian, Maxime, Maryama, Claire, Sandra, Meysam, ainsi que la relève Seb, Thomas, Hugo) et mes anciens collègues de master, avec une pensée particulière pour quelques-uns, Julie F. et Thomas R., j'ai adoré me creuser la tête sur vos stages quand je patinais sur le mien!

A tous mes stagiaires (et vous êtes un certain nombre, sacrebleu!), j'ai appris auprès de chacun d'entre vous, scientifiquement et humainement! Enormément de temps passé à apprendre correctement pour mieux vous transmettre, cela fait partie de mes meilleurs souvenirs de thèse. Une pensée bien sûr pour mes classes d'étudiants, avec un grand bravo à tous les "OUI SI" qui se sont accrochés. A coeur vaillant, rien d'impossible!

A tous les enseignants-chercheurs (Jean-Louis, Sandrine, Christian, Jean-Marie, Virginie, Cécile, ...) que j'ai eu la chance de côtoyer, merci pour la bonne humeur dans les couloirs et dans les repas, et l'accessibilité dont vous faites preuve.

Merci à tous les chirurgiens, senior (Matthieu, Maxime, Alex) et internes (JB, Pauline, Corentin, Jean-Charles, etc.) avec qui j'ai eu le plaisir de travailler. Etre au contact des

"gens du terrain" permet de se souvenir que le patient doit toujours être la priorité.

Une pensée émue pour tous mes petits cobayes qui ont servi pour la science, et un supplément de noix de cajou pour nos 4 rescapés Razmo, Rapido, Ben et Jerry, qui ont pu savourer paisiblement leur retraite de scientifique. Un immense merci à Erick et Mathilde pour m'avoir accompagné dans tout ça, avec beaucoup de respect, quelques jeux de mots, et un ou deux Falcon d'autodérision.

Un mot concernant cette folle aventure qu'a été DynAMU, le réseau des doctorants et des docteurs d'Aix-Marseille Université. La directrice avant moi Rym Ibrahim, qui m'a fait confiance malgré mon inexpérience avérée du milieu associatif, et les directeurs.rices d'après, Lola Duprat et Pierre Martin-Dussaud, pour avoir repris le flambeau à ma suite pour continuer à faire vivre ce beau projet. Une pensée particulière bien sûr pour mon bureau et tous les adhérents que j'ai croisé, avec une mention spéciale pour Céline Desmoulin, pour aller prêcher la bonne parole dans toutes les ED, et toutes ses heures à débriefer et à râler que les choses n'avancent pas (et pour les bons petits plats aussi!). Le doctorat mérite d'être porté haut et fort.

Enfin, évidemment, plus d'un mot sur ma famille version étendue. Merci Maman et Rémi, Papa et Sab, mon frère Coco, Eve, Michel, mamie Monique et bien sûr à toute ma famille Aüllo pour la force que chacun d'entre vous a su m'apporter à sa manière, pour avoir écouté les "Alors, comment expliquer ça simplement" alors que tout était compliqué dans ma tête, pour les mots qui rassurent, et pour avoir supporté mon manque évident de disponibilité tant physique que mentale.

Merci infiniment à mes animaux hors-du-commun : mon chien Sydney et mes chats Lucky & Léïa, les balades en forêts et les ronrons sur les genoux, de vrais moments de simplicité, en famille. Je n'oublie évidemment pas Exelle, Milo, Dolly, Pacha, Cooper, Liloo, Tigrou, Calisson, Maoui. Vous êtes une belle opportunité de s'ancrer et de profiter de l'instant.

La meilleure pour la fin évidemment, le plus grand des "merci" à Manon, toi qui partages ma vie depuis 8 ans. Tu as tout vécu de ma vie professionnelle, surtout les "quand?", les "où?", les "Et après on fait quoi?". Tu as fait preuve d'un courage sans limite pour me pousser à réaliser mon rêve sans cesse, tu as été présente et aimante et tu as su m'aider à devenir la meilleure version de moi-même, et toujours me rappeler de faire les choses pour les bonnes raisons. Merci pour ta patience, ta présence, et pour tout le reste.

A Alain, qui y a cru sans failles avant tout le monde, et à mes papis Yvan et Robert.

Pour les quelques copains geeks que ça intéresse, j'ai tenté l'aventure d'écrire ce manuscrit de thèse sur un iPad. Pour ce faire, j'ai utilisé l'utilitaire de texte Kodex, associé au gestionnaire de versionnage Working Copy, me permettant de travailler sur le projet GitHub du manuscrit, lui-même écrit en \LaTeX . Le setup était quasiment autonome, mais un ordinateur aura été nécessaire pour la compilation des fichiers sources \LaTeX .

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Remerciements	7
Table des matières	8
Table des figures	11
Liste des tableaux	14
Liste des acronymes	15
Introduction	18
1 Anatomie et physiologie du genou	18
1.1 Système de référence	18
1.2 Ostéologie	19
1.3 Cartilage articulaire hyalin	19
1.3.1 Approche biologique	19
1.3.2 Approche mécanique	22
1.3.3 Approche biomécanique	24
1.4 Autres tissus	26
1.4.1 Capsule articulaire	26
1.4.2 Ménisques	26
1.4.3 Ligaments	26
1.4.4 Myologie	27
1.4.5 Angiologie	28
2 Biomécanique du genou	29
2.1 Amplitude articulaire physiologique	29
2.2 Axes anatomiques et mécaniques du membre inférieur	30
2.3 Angles articulaires durant la marche	31
2.4 Contraintes articulaires	31
3 Gonarthrose	33

3.1	Arthrose : définition, épidémiologie, facteurs de risques, symptômes .	33
3.1.1	Définition de l'arthrose	33
3.1.2	Épidémiologie	34
3.1.3	Facteurs de risques et symptômes	35
3.2	Evaluation et prise en charge de la gonarthrose	35
3.2.1	Evaluation	35
3.2.2	Prise en charge	36
4	Contexte et problématique	43
4.1	Problématique	43
4.2	Contexte industriel	44
	Travaux de thèse	47
1	Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique	47
1.1	Introduction	47
1.2	Méthode	49
1.2.1	Approbation éthique de l'expérience	49
1.2.2	Protocole expérimental	49
1.2.3	Méthodes d'études	50
1.2.4	Analyse statistique	58
1.3	Résultats	58
1.3.1	Analyse histologique	58
1.3.2	Topologie de surface	60
1.4	Discussion	62
1.5	Conclusion	62
2	Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'exo- prothèse de genou (EPG) sur modèle murin	64
2.1	Introduction	64
2.2	Méthodes	65
2.2.1	Approbation éthique de l'expérience	65
2.2.2	Conception et fabrication de l'EPG adaptée au rat	65
2.2.3	Méthodes d'analyses	67
2.2.4	Protocole expérimental	70
2.2.5	Protocole chirurgical	72
2.2.6	Analyse statistique	73
2.3	Résultats	74
2.3.1	Suivi post-opératoire, complications	74
2.3.2	Static Weight Bearing	74
2.3.3	Analyse cinématique	76
2.3.4	Coloration au bleu de Toluidine	77

2.3.5	Coloration au rouge Sirius	79
2.4	Discussion	81
2.5	Conclusion	83
3	Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem	85
3.1	Introduction	85
3.2	Méthode	85
3.2.1	Préparation des échantillons	85
3.2.2	Technique opératoire prévisionnelle	85
3.2.3	Montage expérimental	87
3.2.4	Analyse des données et statistiques	89
3.3	Résultats	89
3.4	Discussion	94
3.5	Conclusion	94
	Conclusion et perspectives	97
	Bibliographie	100
	Annexes	113
A	Données brutes	113
A.1	Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin	113
A.2	Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem	116

Table des figures

1.1	Plans anatomiques	18
1.2	Ostéologie du genou (côté droit)	19
1.3	Visualisation des fibres de collagène du cartilage du genou par microscopie électronique à balayage (extrait de Gottardi et al. 2016, échelle = 100 nm).	20
1.4	Schéma des couches du cartilage (extrait de www.orthobullets.com). La représentation schématique sur la gauche est complétée d'une visualisation histologique à droite.	21
1.5	Phénomène d'osmose	24
2.1	Rayons de courbure [mm] du compartiment médial du genou, dans le plan sagittal. Le centre de rotation varie tout au long du mouvement de flexion. La section utile de la courbure fémorale participant à l'articulation fémoro-tibiale est située postérieurement au repère t (ici, vers la gauche).	29
2.2	Genu varum, genou normo-axé, genu valgum. Les zones en rouge représentent les compartiments articulaires sur-contraints lorsque l'alignement du membre inférieur s'éloigne de sa normale.	30
2.3	Angles explorés par le genou lors de la marche, dans les trois plans (adapté de la publication [Fukuchi et al. 2018]). Les différentes courbes, d'intensité croissante, représentent respectivement une vitesse de marche croissante comprise entre 1 et 8 ms^{-1}	31
3.1	Radiographie pré-opératoire (step 1), planification pré-opératoire (step 2) et radiographie post-opératoire d'un ostéotomie tibiale de valgisation. On distingue sur l'image de droite la plaque de fixation permettant le maintien en place du tibia ré-axé (extrait de www.cosm.net.au).	38
3.2	Photographie et schéma explicatif d'une distraction de genou. Deux distracteurs sont placés de part et d'autres du genou afin de le placer en décharge totale.	39
3.3	Schéma d'un dispositif KineSpring.	40
3.4	Schéma et radiographies d'une prothèse unicompartmentale. L'élément prothétique permet de remplacer un seul compartiment articulaire, ici le compartiment fémoro-tibial médial (CFTM).	41
1.1	Plan expérimental de l'expérience	50

1.2	Radiographies de contrôle des échantillons permettant de suivre l'évolution du processus de décalcification. Après 6 semaines, les échantillons ont effectivement été décalcifiés, les rendant radio-transparent (cf figure de droite).	51
1.3	Sections frontales colorées au bleu de Toluidine. Les flèches indiquent les défauts du cartilage induits par MIA et MMT. Grossissement x100. .	52
1.4	Sections frontales colorées au Rouge Sirius, observées sous lumière blanche et polarisée. Les flèches indiquent les défauts du cartilage induits par MIA et MMT. Grossissement x100. mm	53
1.5	Méthode de segmentation des coupes colorées au rouge Sirius, analysées sous lumière polarisées. Grossissement x100.	54
1.6	a,b) Deux exemples de reconstruction de surface du cartilage, respectivement MIA et MMT, générés directement à partir de l'imagerie (taille des échantillons : 512 μm * 512 μm). Les longueurs d'onde moyennes $\overline{\lambda}_x$ and $\overline{\lambda}_y$ dans toute l'étude varient entre 8 entre 28 μm . c) Décomposition en fréquence spatiale des gradients de la morphologie du cartilage.	55
1.7	Décomposition spectrale des gradients de morphologie du cartilage. .	57
1.8	Comparaison de la cellularité de chaque cartilage en fonction du groupe expérimental.	60
1.9	Comparaison des intensités des fibres du réseau de collagène vertes, jaunes et rouges des coupes colorées au rouge Sirius	60
2.1	a) Rendu réaliste CAO de l'ancillaire. b) L'ancillaire placée en regard du genou dans l'intervention chirurgicale. Les trous sur l'ancillaire servent de guide de perçage permettant un alignement correct des implants. c) Rendu réaliste de l'EPG. d) L'EPG implanté autour du genou arthrosique de l'animal. Le ressort de décharge n'est pas présent.	67
2.2	Illustration de la plateforme SWB.	68
2.3	Un rat au départ du tunnel transparent. La patte a été rasée et les centres articulaires de la hanche, du genou, de la cheville et le 5 ^e métatarse ont été marqués au feutre noir.	69
2.4	Plan expérimental de l'expérience	71
2.5	Évolution relative du pourcentage de chargement du poids du corps sur la patte postérieure gauche selon les groupes expérimentaux.	75
2.6	Évolution relative des angles articulaires de la patte postérieure gauche selon les groupes expérimentaux (angle de genou, angle de cheville) .	76
2.7	Analyse statistique des résultats du Mankin Score modifié. Les résultats sont présentés par groupe et selon chaque cartilage.	78
2.8	Analyse statistique des résultats de la quantification au rouge Sirius sous lumière polarisée, au travers des trois couleurs principales obtenues (vert, jaune, rouge). Les résultats sont présentés par couleur de fibre, par groupe et selon chaque cartilage.	80

2.9	Coupes histologiques colorées au Bleu de Toluidine du compartiment médial arthrosique. (a) Rat #13, (b) Rat #20.	82
3.1	Vue de face (a), de profil (b) et isométrique (c) de l'EPG implantée sur sujet humain post mortem. L'EPG est implantée en médial, ici sur un genou droit. Les images sont floutées dans l'attente de l'obtention du brevet. Echelle = 1cm	86
3.2	Vue du montage expérimental	88
3.3	Effet de l'EPG sur la cartographie des pressions [MPa] dans les compartiments articulaires médial et latéral. Les valeurs négatives traduisent une décharge locale induite par l'EPG, et réciproquement. [1/3]	90
3.3	Effet de l'EPG sur la cartographie des pressions [MPa] dans les compartiments articulaires médial et latéral. Les valeurs négatives traduisent une décharge locale induite par l'EPG, et réciproquement. [2/3]	91
3.3	Effet de l'EPG sur la cartographie des pressions [MPa] dans les compartiments articulaires médial et latéral. Les valeurs négatives traduisent une décharge locale induite par l'EPG, et réciproquement. [3/3]	92
3.4	Pression moyenne, maximale, force et aire de contact au sein des compartiments médial et latéral, exprimés en pourcentage de variation de l'état avec EPG par rapport à l'état initial sans EPG.	93
.1	Coupes histologiques colorées au Bleu de Toluidine du CFTM par groupe expérimental.	114
.2	Coupes histologiques colorées au Bleu de Toluidine du compartiment fémoro-tibial latéral (CFTL) par groupe expérimental.	115

Liste des tableaux

3.1	Score de Kellgren et Lawrence pour la classification de la gonarthrose [Kellgren et al. 1957]	36
3.2	Score de Albach pour la classification de la gonarthrose [Galli et al. 2003].	36
1.1	Moyenne (et écart-type) des quantifications au bleu de Toluidine - score de Mankin-modifié et profil d'intensité de coloration - pour chaque groupe. Les mesures d'intensité ont été effectuées au niveau des défauts principaux.	58
1.2	Moyenne (et écart-type) des paramètres micro (ratio de déformation ϵ et indice de cohésion I) selon les axes x et y pour chaque groupe expérimental. Du fait de la construction du ratio de déformation, il n'y a pas de valeurs pour les échantillons sains.	61
2.1	Valeurs pour le dimensionnement du ressort de décharge. N'ayant aucune source permettant de déterminer la répartition médio-latérale exacte des charges au sein du genou, une valeur moyenne a été arbitrairement choisie.	66
2.2	Suivi post-opératoire	74
2.3	Mankin Score modifié moyen, calculé sur chaque cartilage des compartiments fémoro-tibiaux, au sein de chaque groupe. Les valeurs entre parenthèses précisent l'étendue des données.	79
.1	Pression moyenne [MPa] avant et après pose de l'EPG, par compartiment articulaire (n = 9).	116
.2	Pression maximale [MPa] avant et après pose de l'EPG, par compartiment articulaire (n = 9).	116
.3	Force [N] avant et après pose de l'EPG, par compartiment articulaire (n = 9).	116
.4	Aire de contact [mm ²] avant et après pose de l'EPG, par compartiment articulaire (n = 9).	117

Liste des acronymes

BW

poids du corps. 31, 32

CFTL

compartiment fémoro-tibial latéral. 19, 37, 115

CFTM

compartiment fémoro-tibial médial. 11, 19, 37, 38, 40, 41, 44, 64, 83, 85, 94, 98, 114

CSM

cellules souches mésenchymateuses. 19, 20, 42

DMI

dispositif médical implantable. 64

EPG

exo-prothèse de genou. 9, 12, 13, 44, 64–87, 89–95, 97–99, 113

HA

acide hyaluronique. 37, 70, 71, 75, 77, 81, 83, 97

KJD

Knee Joint Distraction. 39

LCA

ligament croisé antérieur. 26, 27, 35

LCF

ligament collatéral fibulaire. 27

LCP

ligament croisé postérieur. 27

LCT

ligament collatéral tibial. 27

MEC

matrice extra-cellulaire. 20, 22, 23, 25, 33, 42, 62

MIA

Monoiodoacétate. 97

MMT

Medial Meniscal Transection. 70, 77, 97

OA

arthrose. 33–38, 40–44, 94

PG

protéoglycannes. 20–25, 48, 51, 59, 62, 63, 97

PPG

patte postérieure gauche. 70, 75

PTG

prothèse totale de genou. 41, 85

PUC

prothèse uni-compartmentale. 40, 41

SHPM

sujet humain post-mortem. 98

Introduction

1. Anatomie et physiologie du genou

1.1. Système de référence

La position anatomique de référence (figure 1.1) représente le corps humain en position debout, de face, en appui bipodal, les bras tendus, paumes de mains vers l'avant, regard vers l'avant.

L'anatomie définit trois plans d'études :

- Plan transverse : sépare l'objet d'étude en deux parties crâniale (supérieure) et caudale (inférieure).
- Plan frontal (ou coronal) : sépare l'objet d'étude en deux parties antérieure (ventrale) et postérieure (dorsale).
- Plan sagittal : sépare l'objet d'étude en deux parties droite et gauche.

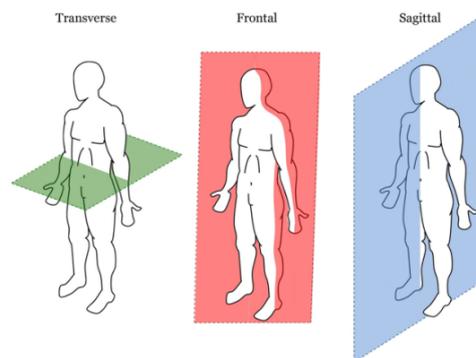


FIGURE 1.1. – Plans anatomiques

Les adjectifs *médial* (anciennement *interne*) et *latéral* (anciennement *externe*) permettent de comparer des parties de l'objet d'étude qui sont respectivement plus proches ou plus éloignées du plan sagittal médian (l'oeil est médial par rapport à l'oreille). Les adjectifs *proximal* et *distal* permettant de comparer des parties de l'objet d'étude qui sont respectivement plus proches ou plus éloignées de la racine du membre concerné (le genou est proximal par rapport à la cheville).

1.2. Ostéologie

Le genou est une articulation composée de 3 os, deux longs (fémur et tibia) et un os sésamoïde (patella). Comme on peut le voir dans la figure 1.2 :

- L'épiphyse distale du fémur est constituée de deux condyles, qui définissent trois compartiments articulaires : CFTM, CFTL et fémoro-patellaire.
- L'épiphyse proximale du tibia prend la forme d'un plateau au centre duquel se trouve les épines tibiales, qui viennent se placer entre les deux condyles du fémur. Cette forme caractéristique permet au tibia de soutenir efficacement le poids du corps, transmis par le fémur.
- La patella, ou "rotule", est un os sésamoïde. Elle s'articule avec le fémur en avant des condyles distaux du fémur. Cet os effectue un travail de "poulie", en transmettant les efforts du muscle quadriceps (loge antérieure de la cuisse) au tibia par l'intermédiaire du tendon patellaire. Cette structure joue un rôle majeur dans la stabilité active de la posture debout ainsi que dans la locomotion.

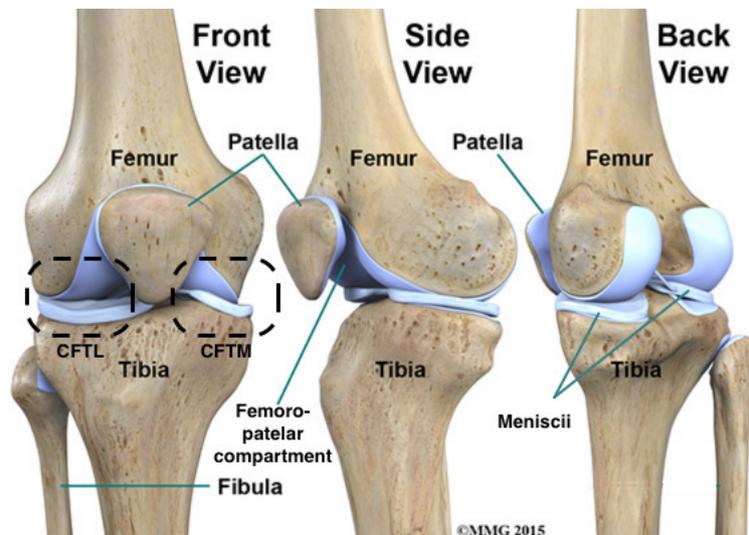


FIGURE 1.2. – Ostéologie du genou (côté droit)

1.3. Cartilage articulaire hyalin

1.3.1. Approche biologique

1.3.1.1. Echelle cellulaire - Unité fonctionnelle

Chondrocyte Le chondrocyte est l'unique représentant cellulaire du cartilage. C'est une cellule issue de la lignée des cellules souches mésenchymateuses (CSM), tout comme les cellules graisseuses (adipocytes) ou osseuses (ostéocytes). Une CSM se différencie en chondroblaste, puis en chondrocyte. Le chondrocyte a une taille caractéris-

1. Anatomie et physiologie du genou – 1.3. Cartilage articulaire hyalin

tique d'environ 10 μm , de forme sphérique ou ovoïde. Les chondrocytes représentent en moyenne 10% du volume total du cartilage articulaire [Hannouche 2008].

Le chondrocyte a une activité métabolique essentiellement anaérobie. Il ne possède donc qu'une très faible activité de division, ce qui explique le faible pouvoir de régénération du cartilage articulaire. Il est responsable de la synthèse et de l'homéostasie de la matrice extra-cellulaire (MEC). L'eau est le composant majoritaire de la MEC et représente 70 à 80 % du poids du cartilage *in vivo*. La MEC est composée de deux parties : la matrice territoriale et la matrice inter-territoriale.

Matrice territoriale La matrice territoriale est aussi appelée espace péri-cellulaire. Il s'agit d'une matrice de transition, permettant le lien entre les chondrocytes et la matrice inter-territoriale. Elle est constituée essentiellement de collagène de type VI et assure une transition continue de propriétés mécaniques entre les chondrocytes et la matrice inter-territoriale [Alexopoulos et al. 2005].

Matrice inter-territoriale On distingue deux types de constituants entremêlés dans la matrice inter-territoriale.

1. La matrice fibrillaire représente environ 60% du poids sec du cartilage articulaire. Elle est constituée pour l'essentiel de collagène, de type II en grande majorité (90%), mais aussi de type IX, XI, XVI et d'autres protéines permettant l'interconnexion entre les chondrocytes, les collagènes et la matrice non-fibrillaire. Le collagène est une protéine structurale fibrillaire d'environ 18 nm de diamètre, qui assure l'intégrité du tissu (figure 1.3).

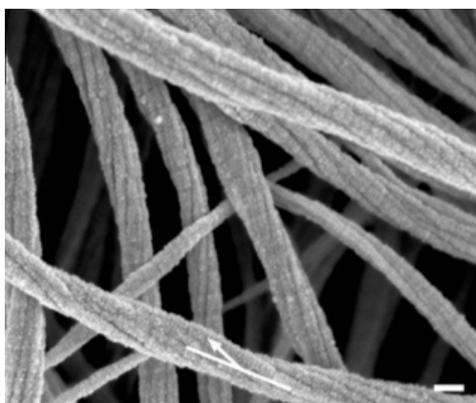


FIGURE 1.3. – Visualisation des fibres de collagène du cartilage du genou par microscopie électronique à balayage (extrait de Gottardi et al. 2016, échelle = 100 nm).

2. La matrice non-fibrillaire regroupe un ensemble de protéoglycannes (PG). Les PG forment une superfamille de grosses molécules fortement hydrophiles. Elles sont constituées d'une grande protéine centrale sur laquelle sont ramifiés de

1. Anatomie et physiologie du genou – 1.3. Cartilage articulaire hyalin

façon covalente des glycosaminoglycannes, des glucides complexes. Ces derniers étant fortement polaires, ils permettent de capter et retenir les molécules d'eau, ce qui confère au cartilage son potentiel d'hydratation. Certaines PG peuvent avoir des propriétés spécifiques, telles qu'un fort pouvoir lubrifiant (SZP) ou de remplissage de l'espace (aggrécanes).

1.3.1.2. Echelle tissulaire

Le cartilage est un tissu organisé en couches selon sa profondeur. On distingue principalement 3 couches depuis sa surface : couche superficielle, couche intermédiaire et couche profonde. Plus profondément encore, une couche calcifiée assure la transition avec l'os sous-chondral.

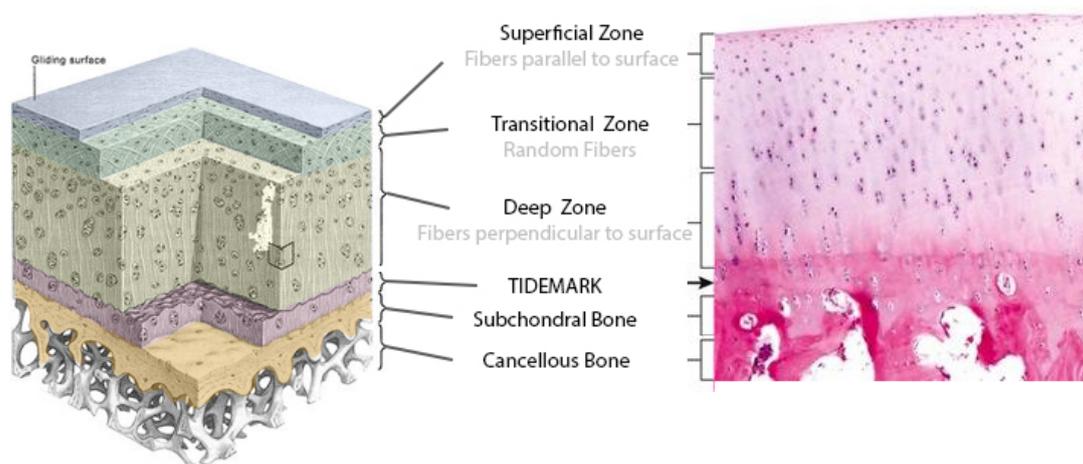


FIGURE 1.4. – Schéma des couches du cartilage (extrait de www.orthobullets.com). La représentation schématique sur la gauche est complétée d'une visualisation histologique à droite.

Couche superficielle La couche superficielle représente environ 10% de la hauteur totale du cartilage. Il s'agit de la couche la plus hydratée du cartilage, elle présente la plus forte porosité (environ 80% d'eau). Les fibres de collagènes y sont orientées parallèlement à la surface. Le diamètre des fibres est plus réduit que dans les autres couches. Les chondrocytes sont de forme discoïdale. La quantité de PG est réduite. La concentration en PG lubrifiants de type SZP (superficial zone protein) est plus forte que dans le reste du cartilage [Flannery et al. 1999].

Couche intermédiaire Cette couche représente entre 40 et 60 % de la hauteur totale du cartilage. C'est dans cette couche que l'on trouve la plus grande concentration de PG. La porosité, et par conséquent la teneur en eau, y est intermédiaire (comprise

1. Anatomie et physiologie du genou – 1.3. Cartilage articulaire hyalin

entre 65 et 80 %). Les fibres de collagènes sont orientées plutôt en arches ou de façon aléatoire, faisant la jonction entre les couches superficielle et profonde.

Couche profonde La couche profonde représente environ 30% à 50% de la hauteur totale. La teneur en eau y est moindre (de l'ordre de 65% d'eau). Les fibres de collagènes sont orientées perpendiculairement à la surface. C'est dans cette couche que les fibres de collagène ont le plus gros diamètre. Les cellules ont un profil arrondi. La famille de PG la plus représentée dans la couche profonde est la famille des agrécanes [Flannery et al. 1999].

1.3.1.3. Echelle macroscopique

Le cartilage articulaire est un cartilage hyalin. C'est un tissu conjonctif souple d'apparence blanche. Situé au niveau des épiphyses des os longs, c'est une surface mince destinée à réduire le frottement et à transmettre les contraintes d'un os à l'autre. Au niveau du genou, le cartilage présente une épaisseur moyenne comprise entre 1 et 5 mm selon l'articulation. Dans le genou, son épaisseur est variable. Le cartilage du compartiment latéral y est plus épais que le cartilage médial [Andriacchi et al. 2006]. C'est un tissu ni innervé ni vascularisé, ce qui explique d'une part le caractère asymptomatique dans les premiers stades des affections cartilagineuses, mais aussi une capacité faible à la cicatrisation.

1.3.2. Approche mécanique

1.3.2.1. Propriétés mécaniques du cartilage

Propriétés à l'échelle tissulaire Le module d'équilibre (= module mesuré lorsque la relaxation d'un matériau viscoélastique atteint sa phase plateau lors d'un essai à déformation constante) de la MEC est très supérieur à celui du chondrocyte, ce qui signifie que toute déformation de la MEC est immédiatement transmise aux cellules [Lee et al. 2006], induisant ainsi des phénomènes de mécanotransduction évoqués ultérieurement dans ce chapitre.

Propriétés à l'échelle macroscopique Le cartilage possède un module d'Young de l'ordre de 10 MPa, pour un coefficient de Poisson de 0.47 [Richard et al. 2013]. Cependant, de nombreuses variations autour de cette valeur moyenne sont observées. Jurvelin et al. [Jurvelin et al. 2000] décrivent une adaptation locale de la rigidité à l'intensité du chargement perçu. Cependant, cette tendance ne suffit pas à expliquer les variations de propriétés mécaniques puisque deux cartilages qui se font face n'ont pas les mêmes propriétés [Bergmann et al. 1993].

1.3.2.2. Loi de comportement

Du point de vue de l'ingénieur, le cartilage est un matériau complexe, formé d'une phase solide de type polymère, et d'une phase fluide de type suspension aqueuse, chacune de ces phases comportant des unités polarisées, voire des charges fixes ou mobiles. On attribue au cartilage un comportement mécanique globalement poro-viscoélastique. On distingue 3 sources de viscoélasticité dans le cartilage :

- Viscoélasticité intrinsèque : suite à la formation et la rupture de liaisons temporaires entre molécules similaires au sein de chacun des composants de la MEC.
- Viscoélasticité écoulement-indépendante : c'est la dissipation d'énergie intrinsèque entre les différents constituants de la matrice solide (matrice fibrillaire vs matrice non-fibrillaire) [Hayes et al. 1978, Mak 1986].
- Viscoélasticité écoulement-dépendant : elle est issue de la dissipation de l'énergie par friction des phases solides et liquides [Mow et al. 1980, Zarek et al. 1963].

1.3.2.3. Régime de lubrification

Le cartilage est un matériau d'interface. Il possède des performances tribologiques importantes, avec un coefficient de frottement variable entre 0.01 et 0.1 selon les conditions de chargement et de bon fonctionnement du cartilage (hydratation, température, surface non dégradée, etc.), performance que nous n'atteignons pas dans les éléments prothétiques [Stachowiak et al. 1994]. Le cartilage possède cependant un régime de fonctionnement optimal, en dehors duquel le coefficient de frottement augmente drastiquement.

De telles performances sont notamment atteintes par les spécificités de la couche supérieure du cartilage (PG de type ZSP) mais aussi par la lubrification par un film fluide : le liquide synovial. Ce liquide est une suspension aqueuse optimisée pour réduire le frottement. Il est pressurisé au sein de la capsule articulaire lors de l'appui pour permettre une répartition efficace de la charge sur toute la surface articulaire, évitant ainsi de localiser toutes les contraintes au niveau des éventuelles aspérités [Ateshian 2009].

1.3.2.4. Gonflement du cartilage

Le cartilage a un comportement physiologique passif de gonflement, lié au phénomène d'osmose. L'osmose est un phénomène diffusif qui naît lorsque deux solutions liquides de molarité différentes sont séparées par une membrane semi-perméable. Cette membrane semi-perméable permet le passage du solvant, mais est imperméable aux solutés. Expliqué par la deuxième loi de la thermodynamique, les concentrations cherchent à s'homogénéiser (entropie maximale). Les solutés ne pouvant migrer d'un compartiment à l'autre, c'est le solvant qui va se déplacer de la zone la plus concentrée (dite "hypertonique", indiquée 1 ci-après) vers la zone la moins concentrée (dite "hypotonique", indiquée 2 ci-après).

1. Anatomie et physiologie du genou – 1.3. Cartilage articulaire hyalin

À $t = 0$, les volumes V_1 et V_2 sont égaux. À $t > 0$, $V_1 < V_2$ car une part du solvant du compartiment 1 a gagné le compartiment 2. Il en résulte immédiatement que $P_1 < P_2$.

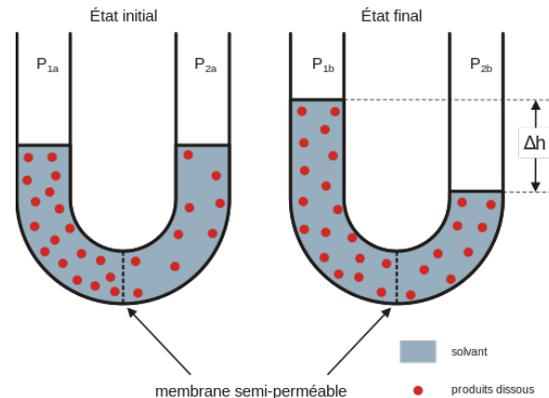


FIGURE 1.5. – Phénomène d'osmose

La membrane subit un différentiel de pression. Si elle est déformable et ses points d'ancrage fixes, cela se traduit par un *gonflement* de la membrane vers le compartiment le moins pressurisé.

Bien que décrire précisément le gonflement du cartilage demanderait à la fois d'introduire l'équilibre des espèces chargées fixes (PG, chargées négativement) et mobiles (cations du liquide synovial), la température, le comportement mécanique non linéaire en tension-compression du collagène [Soltz et al. 2000], et le forçage mécanique extérieur (mouvement de l'articulation), le phénomène d'osmose permet une première approche du phénomène principal qui régit le gonflement du cartilage.

1.3.3. Approche biomécanique

1.3.3.1. Processus de nutrition cellulaire

En l'absence de vascularisation, la nutrition des cellules du cartilage se fait principalement par des phénomènes strictement passifs de diffusion-convection.

La diffusion est un phénomène physique qui apparaît spontanément lors de l'apparition d'un gradient de n'importe quel scalaire. Par exemple, c'est le phénomène qui fait les molécules de thé se dispersent spontanément dans l'eau chaude, depuis la zone la plus concentrée vers la moins concentrée. Ici, l'espèce qui diffuse sont les métabolites cellulaires¹. La consommation de glucose et d'oxygène par la cellule dans son environnement proche va créer un déficit, entraînant un flux diffusif de ces métabolites vers la cellule, tandis que les déchets cellulaires sont évacués par la

1. "Un métabolite est un composé organique intermédiaire ou issu du métabolisme. On réserve ce terme en général aux petites molécules et aux monomères, par opposition aux macromolécules." [<https://fr.wikipedia.org/wiki/Métabolite>].

1. Anatomie et physiologie du genou – 1.3. Cartilage articulaire hyalin

cellule, produisant une accumulation locale, qui tend à se dissiper, toujours par diffusion. C'est un phénomène de transport très lent, ce qui conditionne le métabolisme majoritairement anaérobie des chondrocytes.

Cependant, l'apport des nutriments et l'évacuation des déchets cellulaires peut aussi être effectué par convection. La convection est un phénomène d'entraînement de particules par un fluide en mouvement. Dans l'exemple du thé, lorsque je remue la cuillère dans la tasse, je déplace l'eau, et les molécules de thé sont emportées, plus vite que par diffusion, pour tendre vers une concentration homogène. Dans le cas des articulations synoviales, le fluide synovial de la capsule articulaire, elle-même vascularisée, va être pompé dans et hors du cartilage (le gonflement précédemment évoqué) au cours de la sollicitation de l'articulation. Les métabolites sont entraînés à chaque déplacement fluide, permettant de renouveler l'environnement métabolique autour des cellules, facilitant ainsi les échanges, d'où l'importance du chargement mécanique du genou par le mouvement (et a fortiori de l'activité physique) dans la physiologie normale et saine du cartilage.

1.3.3.2. Effet du chargement mécanique sur l'activité sécrétoire des chondrocytes

Les chargements compressifs ont un impact direct sur la viabilité des chondrocytes, sur l'expression de certains gènes ainsi que sur la biosynthèse de diverses molécules constitutives de la MEC [Steinmeyer; Ackermann et al. 1997, Steinmeyer; Knue 1997, Sah et al. 1989]. De façon générale, même si elle augmente le nombre de molécules de la MEC relâchées dans l'espace inter-articulaire, la compression dynamique promeut la différenciation chondrogénique. Dans le cas d'un chargement cisailant, on constate que, identiquement au chargement compressif, cela peut être positif ou négatif sur le métabolisme chondrocytaire, selon les intensités appliquées. Durant une expérimentation *in vitro*, Jin et al. [Jin et al. 2001] constatent qu'un chargement cisailant de fréquence comprise entre 0.01 et 1 Hz, induisant une déformation de 1 à 3 %, stimulait la synthèse de collagène de +50% et la synthèse de PG de +25%. De plus, un chargement en compression ou en cisaillement induit deux schémas de synthèse différents [Sah et al. 1989]. On peut en déduire que les constituants de la MEC ne sont pas affectés identiquement entre compression et cisaillement et on peut supposer que les chondrocytes synthétisent en priorité les types de molécules les plus dégradés. D'ailleurs, les PG synthétisés dans les zones surcontraintes ont tendance à être plus courts et plus nombreux [Schneiderman et al. 1986]. De façon synthétique, le cartilage est sensible au type, à l'intensité et à la fréquence du chargement qu'il subit. Ainsi, une décharge totale du cartilage articulaire pourrait être délétère pour son activité cellulaire.

1.4. Autres tissus

1.4.1. Capsule articulaire

Comme les autres articulations synoviales, le genou est entouré d'une capsule articulaire, constituée de deux feuillets : un feuillet interne appelé membrane synoviale, et un feuillet externe fibreux. Ces deux feuillets sont globalement séparés par des amas graisseux. Quelques organes, tels que les ligaments croisés, peuvent être intracapsulaires mais extra-synoviaux. Cette capsule articulaire sert à définir un espace clos, rempli par un liquide synovial. La capsule est un lieu d'échange métabolique avec le milieu extérieur au genou.

Contenu au sein de la capsule articulaire, le liquide synovial a des propriétés lubrifiantes et permet la répartition des contraintes dans l'articulation et le transport des nutriments au cartilage.

1.4.2. Ménisques

Les ménisques sont des organes fibro-cartilagineux, présents au nombre de deux dans le genou, entre les condyles fémoraux et le plateau tibial. Les ménisques sont mobiles dans l'articulation et suivent les mouvements du genou activement (déplacés par des ligaments) et passivement ("chassés" par le mouvement des os). De section triangulaire, les ménisques permettent une meilleure répartition des contraintes dans l'articulation en augmentant la surface de contact. Les extrémités des ménisques sont appelées "cornes" antérieure et postérieure. Conformément aux caractéristiques géométriques des compartiments articulaires médial et latéral, les ménisques médial et latéral ont des formes différentes (médial en forme de "C", latéral en forme de "O").

1.4.3. Ligaments

Dans cette partie, sont seulement présentés les quatre ligaments majeurs du genou.

1.4.3.1. Ligaments croisés

Les ligaments croisés forme le pivot du genou. Au nombre de deux (antérieur et postérieur), ils sont intra-capsulaires mais extra-synoviaux. Ils permettent la stabilisation antéro-postérieure lors de la flexion-extension.

Le ligament croisé antérieur (LCA) prend son origine sur la face médiale du condyle fémoral latéral, dans l'échancrure intercondylienne. Il est constitué de deux faisceaux antéromédial et postérolatéral, nommés ainsi en fonction de leur insertion distale sur le plateau tibial, en avant de l'éminence intercondylienne (anciennement appelées épines tibiales). Cette insertion distale est directement liée à la corne antérieure du ménisque médial. Il est tendu lorsque le membre inférieur est en extension et relâché au cours de la flexion.

1. Anatomie et physiologie du genou – 1.4. Autres tissus

Le ligament croisé postérieur (LCP) prend son origine sur la face latérale du condyle médial fémoral et vient s'attacher sur la zone intercondylienne postérieure du tibia. Il est lui aussi constitué de deux faisceaux antérieur et postérieur. Il est postérieur au LCA. Son insertion distale est directement rattachée à la corne postérieure du ménisque latéral. Il est relâché en extension et tendu lors de la flexion, avec un maximum de tension entre 90° et 120°.

1.4.3.2. Ligaments collatéraux

Les ligaments collatéraux sont aussi au nombre de deux : ligament collatéral tibial et ligament collatéral fibulaire (respectivement ligament latéral interne et ligament latéral externe dans l'ancienne nomenclature). Ils permettent la stabilisation du genou dans le plan frontal.

Le ligament collatéral tibial (LCT) s'insère en proximal sur la face médiale de l'épiphyse distale du fémur et sur la face médiale de l'épiphyse proximale du tibia. On distingue deux ensembles de faisceaux : des faisceaux profonds, liés au ménisque médial et des faisceaux superficiels, confondus avec le tendon distal du muscle grand adducteur.

Le ligament collatéral fibulaire (LCF) s'insère sur la face latérale de l'épiphyse distale du fémur et joint distalement la tête de la fibula.

Les ligaments collatéraux sont tendus en extension et détendus en flexion (sauf le faisceau superficiel du LCT)

1.4.3.3. Synergie des ligaments principaux du genou

Le LCA et le LCT participent conjointement au patinage du condyle médial fémoral en se mettant en tension lors de la flexion. Réciproquement, le LCP et le LCF participent conjointement à freiner l'avancée condyle fémoral latéral au cours de l'extension.

1.4.4. Myologie

Le muscle principal responsable de l'extension de la jambe est le muscle quadriceps, dans la loge antérieure de la cuisse. Il est constitué de quatre chefs (vaste médial, vaste intermédiaire, vaste latéral, droit fémoral). L'insertion distale des trois vastes se fait sur la face supérieure de la patella, tandis que le droit fémoral suit le tendon patellaire jusqu'à la face antérieure du tibia. Les efforts du quadriceps sont transmis au tibia par la patella puis le tendon patellaire. Le muscle tenseur du fascia lata apporte une contribution mineure au mouvement d'extension.

Les muscles principaux responsables de la flexion de la jambe sont les muscles ischio-jambiers, dans la loge postérieure de la cuisse, regroupant le muscle semi-membraneux, le muscle semi-tendineux (insertions distales médiales au genou) et le biceps fémoral (insertion distale latérale au genou). De façon secondaire, les muscles sartorius (loge antérieure de la cuisse, insertion distale médiale au genou), gracile

1. Anatomie et physiologie du genou – 1.4. Autres tissus

(loge postérieure de la cuisse, insertion distale médiale au genou), poplité (loge postérieure de la jambe, insertion proximale latérale au genou) et gastrocnémiens (loge postérieure de la jambe, insertion proximale du chef médial, médial au genou et du chef latéral, latéral au genou) participent aussi à la flexion.

Les muscles permettant la rotation médiale ou latérale de la jambe fléchie sont ceux présentant des insertions respectivement médiales ou latérales. Il est facile d'imager leur action par celle des rênes sur la tête d'un cheval.

L'insertion distale des muscles semi-tendineux, gracile et sartorius sur la face médiale de l'épiphyse proximale du tibia forment ce que l'on appelle communément *la patte d'oie*.

1.4.5. Angiologie

L'artère poplitée est l'artère principale du genou. Elle est issue de l'artère fémorale. Elle passe postérieurement au genou, dans le creux poplité. Elle donne plusieurs branches autour du genou (artères géniculées supéro-médiale et -latérale, artère géniculée médiane, deux artères pour les gastrocnémiens et enfin deux artères géniculées inférieures médiale et latérale). L'artère poplitée se divise en trois branches en caudal du genou, au niveau de l'arcade du muscle soléaire (artère tibiale antérieure, artère fibulaire et artère tibiale postérieure).

Le réseau profond veineux au niveau du genou est assez simple, puisque toutes les veines tibiales profondes antérieures et postérieures se jettent dans la veine poplitée, elle aussi située dans le creux poplité, pour devenir la veine fémorale en crânial du genou. Le réseau superficiel est constitué des veines petite et grande saphènes. La grande saphène passe en postéro-médial du genou tandis que la petite saphène se jette dans la veine poplitée avant d'atteindre le creux poplité.

2. Biomécanique du genou

2.1. Amplitude articulaire physiologique

L'amplitude de mouvement normale active du genou est de 120 à 150° en flexion, 10° en rotation interne avec le genou fléchi et 30 à 40° en rotation externe avec le genou fléchi. Le mouvement principal du genou est la flexion-extension. L'interface de ce mouvement est localisée entre le cartilage fémoral et les ménisques. Il est également possible de mobiliser passivement l'articulation du genou avec une plus grande amplitude en flexion, en rotation interne et externe, mais aussi en abduction/adduction et en glissement antéro-postérieur (appelé tiroir).

Du fait d'une courbure décroissante des condyles fémoraux, il n'est pas possible de décrire un axe de rotation unique pour le mouvement de flexion [figure 2.1, Smith et al. 2003]. Cet axe se déplace vers l'arrière et vers le bas au cours de la flexion (trajectoire $m' - m$ sur la figure 2.1. Cela se traduit par un glissement du fémur sur le tibia, antérieur à la flexion, postérieur à l'extension.

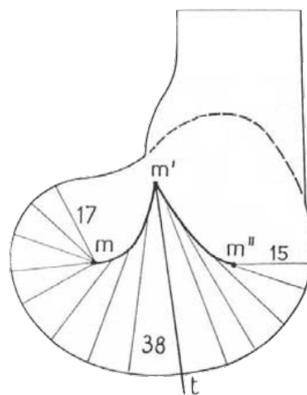


FIGURE 2.1. – Rayons de courbure [mm] du compartiment médial du genou, dans le plan sagittal. Le centre de rotation varie tout au long du mouvement de flexion. La section utile de la courbure fémorale participant à l'articulation fémoro-tibiale est située postérieurement au repère t (ici, vers la gauche).

De plus, la flexion fait intervenir un degré de liberté en rotation, dite rotation conjointe. Il apparaît une rotation au cours des 30 premiers degrés de flexion :

2. Biomécanique du genou – 2.2. Axes anatomiques et mécaniques du membre inférieur

- en chaîne fermée, c'est-à-dire lorsque le pied est au sol, la rotation est latérale et fémorale.
- en chaîne ouverte, c'est-à-dire lorsque le pied n'est pas au sol, la rotation est médiale et tibiale.

Cette rotation en fin d'extension permet le verrouillage du genou.

2.2. Axes anatomiques et mécaniques du membre inférieur

On nomme axe anatomique l'axe principal de la diaphyse d'un os long. On nomme axe mécanique d'un os ou d'un membre l'axe qui passe par le centre de ses articulations proximale et distale. Ainsi, pour le membre inférieur, on définit l'axe mécanique comme la droite passant par le centre de la tête fémorale et le centre de la cheville. Physiologiquement, cette droite passe par le centre du genou. Si ce dernier n'appartient pas à la droite, on distingue deux cas pathologiques, qualifiés de *défauts d'axe*. Ils induisent une modification de la répartition des contraintes entre les compartiments fémoro-tibiaux (cf figure 2.2).

- Lorsque l'axe mécanique passe *en dedans* du centre du genou, on parle de genu varum. La répartition des contraintes dans le genou est accentuée du côté médial.
- Lorsque l'axe mécanique passe *en dehors* du centre du genou : on parle de genu valgum. La répartition des contraintes dans le genou est accentuée du côté latéral.

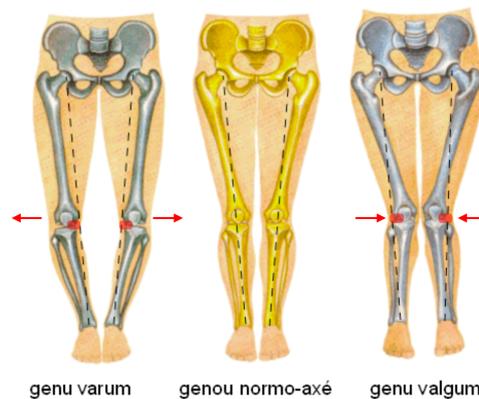


FIGURE 2.2. – Genu varum, genou normo-axé, genu valgum. Les zones en rouge représentent les compartiments articulaires sur-contraints lorsque l'alignement du membre inférieur s'éloigne de sa normale.

2.3. Angles articulaires durant la marche

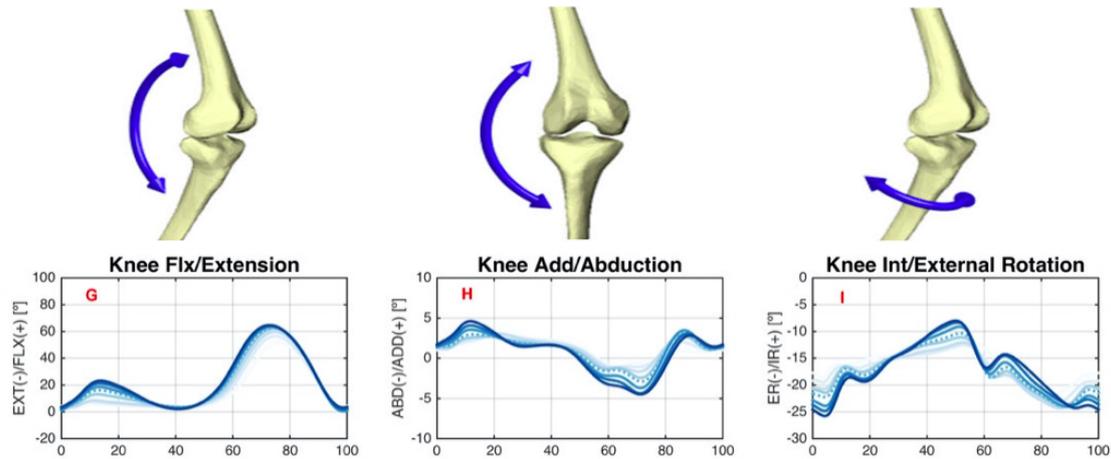


FIGURE 2.3. – Angles explorés par le genou lors de la marche, dans les trois plans (adapté de la publication [Fukuchi et al. 2018]). Les différentes courbes, d'intensité croissante, représentent respectivement une vitesse de marche croissante comprise entre 1 et 8 ms⁻¹.

La figure 2.3, extraite de la publication de Fukuchi [Fukuchi et al. 2018] présente les angles articulaires du genou, dans tous les plans, durant la marche sur tapis, à différentes vitesses. Si le mouvement principal du genou est la flexion/extension (0°- 70°), dans le plan sagittal, il existe aussi deux autres rotations concourantes : abduction/adduction (-5°- 5°), dans le plan frontal, et la rotation interne/externe (-25°- -7°), dans le plan transverse. Les trois angles évoluent simultanément au cours de la marche.

2.4. Contraintes articulaires

Le genou, en tant qu'articulation portante, et pouvant atteindre de grands bras de levier par rapport au centre de masse du corps humain, subit des contraintes importantes au cours des activités quotidiennes. Kutzner et al. [I. Kutzner et al. 2010], ont évalués, à l'aide de prothèses totales de genou instrumentées, les forces et les moments dans le genou au cours d'activités quotidiennes communes. Classées par ordre décroissante, les intensités maximales, en pourcentage du poids du corps (BW), sont évaluées en moyenne à :

- descente d'un escalier = 346% BW
- montée d'un escalier = 316% BW
- marche (à plat) = 261% BW

2. Biomécanique du genou – 2.4. Contraintes articulaires

- position sur une seule jambe = 259% BW
- flexion de genoux statique type squat = 253% BW
- levée depuis la position assise = 246% BW
- assise depuis la position debout = 225% BW
- position debout sur deux jambes = 107% BW

Il est important de noter que l'essentiel de ces intensités sont issues des forces axiales, qui agissent selon la perpendiculaire au plan principal du plateau tibial. Des trois moments, c'est le moment d'abduction/adduction qui présente les intensités les plus importantes. Ce moment induit une modification de la répartition de la quantité de charge entre les compartiments médial et latéral. Bien que patient-dépendant, le compartiment médial reçoit, au cours d'un cycle de marche, environ 73% du poids du corps lors du premier pic de charge (décollage orteils controlatéraux) et 65% du poids du corps lors du second (appui-talon controlatéral) [Halder et al. 2012]. Il existe une forte corrélation entre la répartition médio-latérale du poids du corps dans le genou et l'angle de varus associé [Halder et al. 2012].

3. Gonarthrose

3.1. Arthrose : définition, épidémiologie, facteurs de risques, symptômes

3.1.1. Définition de l'arthrose

La définition de l'arthrose (OA) demeure aujourd'hui une question ouverte, souvent reformulée au fil des découvertes. Initialement définie comme une pathologie d'usure mécanique ou dégénérative du cartilage, les deux définitions proposées ci-dessous permettent d'appréhender les différentes facettes de l'OA.

"L'OA est un trouble impliquant des articulations mobiles caractérisé par un stress cellulaire et une dégradation de la matrice extracellulaire initiés par des micro et macro blessures qui activent des réponses de réparation mal adaptées, dont notamment des voies pro-inflammatoires de l'immunité innée. La maladie se manifeste d'abord par un dérèglement moléculaire (métabolisme anormal des tissus articulaires) suivi de dérèglements anatomiques et/ou physiologiques (caractérisés par la dégradation du cartilage, le remodelage osseux, la formation d'ostéophytes, l'inflammation des articulations et la perte de la fonction articulaire normale), qui peuvent aboutir à la maladie." [Kraus et al. 2015]

"L'OA est un ensemble de maladies distinctes qui se chevauchent et qui peuvent avoir des étiologies différentes, mais dont les caractéristiques biologiques, morphologiques et cliniques sont similaires. Les processus pathologiques n'affectent pas seulement le cartilage articulaire, mais impliquent l'ensemble de l'articulation, y compris l'os sous-chondral, les ligaments, la capsule, la membrane synoviale et les muscles périarticulaires. Le cartilage articulaire dégénère avec une fibrillation, des fissures, une ulcération et une perte de l'épaisseur totale de la surface articulaire. Les maladies de l'OA sont le résultat d'événements mécaniques et biologiques qui déstabilisent le couplage normal de la dégradation et de la synthèse du cartilage articulaire des chondrocytes et de la MEC, et de l'os sous-chondral. Bien qu'elles puissent être déclenchées par de multiples facteurs, notamment génétiques, développementaux, métaboliques et traumatiques, les tissus de l'OA impliquent tous les tissus de l'articulation diarthrosique. En fin de compte, les maladies de l'OA se manifestent par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules et de la matrice qui

3. Gonarthrose – 3.1. Arthrose : définition, épidémiologie, facteurs de risques, symptômes

entraînent un ramollissement, une fibrillation, une ulcération, une perte de cartilage articulaire, une sclérose et une éburnation de l'os sous-chondral, des ostéophytes et des kystes sous-chondraux. Lorsqu'elles sont cliniquement évidentes, les maladies de l'OA se caractérisent par des douleurs articulaires, une sensibilité, une limitation des mouvements, des craquements, des épanchements occasionnels et des degrés variables d'inflammation sans effets systémiques." [Kuettner et Goldberg, chapitre introductif du livre "Osteoarthritis disorders", American Academy of Orthopaedic Surgeons 1995]

Ces deux définitions nous permettent de souligner que l'OA peut revêtir différentes formes et différents symptômes, mais de façon générale se caractérise par des phénomènes inflammatoires et des dérèglements du remodelage tissulaire de l'articulation synoviale, menant à un handicap majeur chez les patients touchés. En cela, l'OA n'est pas une pathologie du cartilage seulement, ou de l'os, mais de l'articulation entière. Elle est dite secondaire lorsqu'une causalité traumatique ou physiopathologique peut être mise en évidence. Idiopathique, elle est dite primaire. Elle est classifiée comme maladie chronique, et sur des stades avancés, génère un handicap moteur majeur.

3.1.2. Épidémiologie

L'OA est un problème de santé publique majeur. Elle touche entre 9 et 10 millions de français [Le Pen et al. 2005]. C'est la première cause de consultations après les maladies cardiovasculaires dans les pays développés. Elle apparaît en moyenne après 40 ans et se généralise après 65 ans. L'OMS estime que 10 à 15 % de tous les adultes de plus de 60 ans souffrent d'un certain degré d'OA, la prévalence étant plus élevée chez les femmes que chez les hommes. La prévalence de l'OA augmente en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des facteurs connexes tels que l'obésité. Selon les Nations Unies, d'ici 2050, les personnes âgées de plus de 60 ans représenteront plus de 20 % de la population mondiale. Sur ces 20 %, une estimation prudente de 15 % présentera une OA symptomatique, et un tiers de ces personnes sera gravement handicapé. Cela signifie que d'ici 2050, 130 millions de personnes souffriront d'OA dans le monde, dont 40 millions seront gravement handicapées par la maladie. [Rapport des Nations Unies sur la population mondiale, <https://frama.link/UNworldpop>, accédé le 8/01/2021]

L'OA est la cause la plus fréquente d'invalidité chez les personnes âgées [Laupattarakasem et al. 2008]. L'étude de 2010 sur la morbidité mondiale indique que la part des troubles musculo-squelettiques est beaucoup plus importante que ce qui avait été estimé dans les évaluations précédentes et représente 6,8% des DALY dans le monde [Lozano et al. 2012]. L'indicateur DALY, pour *Disability Adjusted Life Years*, ou espérance de vie corrigée de l'incapacité, représente le nombre d'années en bonne santé perdues à cause de la maladie pour une population donnée. Cet indicateur regroupe dans son calcul à la fois le nombre d'année perdues et la quantité de personnes touchées.

3. Gonarthrose – 3.2. Evaluation et prise en charge de la gonarthrose

La maladie affecte le plus souvent les articulations des genoux, des mains, des pieds et de la colonne vertébrale et est relativement courante dans les articulations des épaules et des hanches. La gonarthrose constitue à elle-seule 40% des cas d'OA, faisant du genou l'articulation la plus touchée par l'OA. Cela représente en France 4.7% des hommes et 6.6% des femmes touchés au cours de la vie par la gonarthrose [Mazières 2011]. Sa prévalence augmente avec l'âge : jusqu'à 80% des personnes ayant plus de 65 ans souffrent d'OA dans les pays riches [Fernandes et al. 2013]. Plus précisément, c'est l'OA du compartiment médial qui est la plus fréquente par rapport aux deux autres compartiments individuellement ou aux arthroses bi- ou tri-compartimentales [Stoddart et al. 2020].

Un défaut d'axe en varus augmente l'incidence de l'OA médiale, ce qui ne se vérifie pas sur l'OA latérale en valgus [Sharma et al. 2010]. Cela pourrait s'expliquer mécaniquement par une répartition du poids du corps au sein du genou naturellement en défaveur du compartiment médial.

3.1.3. Facteurs de risques et symptômes

L'OA est une pathologie avec un fonctionnement en *cercle vicieux* : une large part de ses symptômes constituent eux-mêmes des facteurs de risque. L'OA est impactée par des facteurs de risques modifiables et non modifiables. Parmi les facteurs de risques modifiables, on peut relever des facteurs mécaniques tels que le surpoids et l'obésité, l'activité physique insuffisante, inadaptée ou excessive. L'obésité constitue à la fois un risque mécanique mais aussi métabolique, par l'état inflammatoire généralisé, pro-arthrosique. Parmi les facteurs de risques non modifiables, on trouve la prédisposition génétique (familles arthrosiques), le sexe (les femmes sont plus sujettes à l'arthrose), l'âge, les événements traumatologiques impactant la stabilité du genou (notamment rupture du LCA, atteintes méniscales), le genu varus [Matsumoto et al. 2015], la densité osseuse. Chacun des facteurs cités pris indépendamment ne permet pas d'expliquer ni de prédire le risque d'OA.

Cliniquement, l'OA se traduit par des douleurs à l'utilisation de l'articulation, des poussées inflammatoires, des ostéophytes (excroissances osseuses résultantes d'un remodelage osseux inadapté), une densification de l'os sous-chondral (= baisse de l'élasticité + baisse du potentiel de nutrition), usure du cartilage, etc. Mécaniquement, la hausse du grade d'OA est fortement corrélée avec une dégradation des propriétés mécaniques du cartilage [Peters et al. 2018].

3.2. Evaluation et prise en charge de la gonarthrose

3.2.1. Evaluation

L'OA est actuellement diagnostiquée par un examen physique et, si nécessaire, par des radiographies, des IRM et des arthroscopies. Toutefois, ces outils de diagnostic

3. Gonarthrose – 3.2. Evaluation et prise en charge de la gonarthrose

Grade 0	Radiographie normale
Grade 1	Ostéophyte de signification douteuse
Grade 2	Ostéophyte net sans modification de l'interligne articulaire
Grade 3	Ostéophyte net et diminution de l'interligne articulaire
Grade 4	Pincement sévère de l'interligne articulaire, sclérose de l'os sous-chondral

TABEAU 3.1. – Score de Kellgren et Lawrence pour la classification de la gonarthrose [Kellgren et al. 1957]

Grade 0	Radiographie normale
Grade 1	Rétrécissement de l'espace articulaire (moins de 3 mm), avec ou sans sclérose sous-chondrale.
Grade 2	Oblitération de l'espace articulaire
Grade 3	Défaut/perte osseuse < 5 mm
Grade 4	Défaut/perte osseuse entre 5 et 10 mm
Grade 5	Défaut/perte osseuse > 10 mm, souvent accompagné(e) d'une subluxation et d'une OA de l'autre compartiment.

TABEAU 3.2. – Score de Albach pour la classification de la gonarthrose [Galli et al. 2003].

ont une faible sensibilité et une faible spécificité. Il n'existe pas de biomarqueurs spécifiques de l'OA utilisés dans la pratique clinique à l'heure actuelle.

Pour évaluer l'OA du genou chez un patient, l'imagerie de référence est la radiographie debout, imagerie sur laquelle peuvent être calculés deux scores permettant de classer le stade d'OA chez un patient : le score de Kellgren et Lawrence et le score de Albach.

Le score de Kellgren et Lawrence [Kellgren et al. 1957] est un index composite prenant en compte à la fois les ostéophytes et le pincement de l'interligne articulaire, signe de l'érosion du cartilage. Le tableau 3.1 explicite cette classification.

Le score de Albach se concentre sur la taille de l'interligne articulaire, tant qu'il existe, puis de la taille d'érosion osseuse lorsque l'interligne n'est plus visible [Galli et al. 2003]. Le tableau 3.2 explicite cette classification.

3.2.2. Prise en charge

La prise en charge de la gonarthrose varie selon le stade d'avancement de la pathologie. Il n'existe aucun traitement à ce jour qui permette de traiter efficacement l'OA. Les chirurgiens orthopédiques appuient sur le fait qu'il existe un vide à combler entre les solutions initiales (symptomatiques) et ultimes (prothétiques) dans la prise

3. Gonarthrose – 3.2. Evaluation et prise en charge de la gonarthrose

en charge de l'OA [Li; Pathy et al. 2013] [Li; Karlsson et al. 2014].

3.2.2.1. Prise en charge initiale

Lorsque l'OA est asymptomatique, détectée par hasard au cours d'un examen effectuée pour une cause différente, seuls des recommandations d'activité physique adaptée peuvent être données par le praticien (renforcement du quadriceps pour les genoux instables, adaptation de la posture de travail, perte de poids pour les patients en surcharge pondérale, etc.).

Lorsque l'OA devient symptomatique, la prise en charge consiste en une gestion des symptômes, essentiellement de la douleur (anti-douleurs, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, anti-arthrosiques à action lente en cure). Bien que ces traitements soient efficaces à ce stade, aucun des traitements cités ne s'adresse aux causes de la pathologie, qui continue à se développer. Seule la perte de poids fait exception et est réellement efficace sur le long terme [Messier et al. 2005, Gersing et al. 2016].

Lorsqu'ils ne sont plus suffisants, deux approches peuvent être empruntées. Le choix du traitement adapté dépend des caractéristiques du patient (âge, activité physique, activité professionnelle, autres pathologies, etc.) et varie donc au cours de la vie du patient, mais aussi de la disponibilité de ces soins (savoir-faire et préférences du service, accès géographique ou financier à des médecines innovantes, etc.).

3.2.2.2. Prise en charge non-chirurgicale

Matériel orthopédique L'utilisation de matériel orthopédique est une solution très simple de mise-en-oeuvre. Quelle que soit la forme, l'objectif est systématiquement de déporter une partie des contraintes mécaniques du CFTM ailleurs. On peut différencier ces dispositifs par la cible de déport de charge. La zone cible est le CFTL dans le cas des orthèses de valgisation [Mistry et al. 2018], des genouillères permettant de modifier l'alignement du membre inférieur pour le positionner en léger valgus [Ines Kutzner; Küther et al. 2011], ainsi que certaines semelles [Ines Kutzner; Damm et al. 2011]. Les autres dispositifs visent plutôt à alléger la quantité de contraintes appliquées sur le genou, en en transmettant une partie ailleurs, dans les membres supérieurs pour les béquilles par exemple.

Il est à noter que tous ces dispositifs nuisent à la qualité de vie des patients, qui en sont dépendants pour se déplacer sans souffrir. De plus, chacun des matériels cités apporte des difficultés quotidiennes supplémentaires (habillement pour les orthèses et les semelles, préhension pour les béquilles). De plus, le déport des contraintes peut être iatrogène pour la zone cible (CFTL, épaule).

Injections intra-articulaires Deux familles de substances peuvent être injectées dans le genou pour la prise en charge de l'OA :

- acide hyaluronique (HA) et dérivés (action principale = lubrification de l'articulation). Le pic de l'amélioration fonctionnelle chez le patient se trouve entre

3. Gonarthrose – 3.2. Evaluation et prise en charge de la gonarthrose

5 et 13 semaines après injection. Il est possible qu'il subsiste une amélioration résiduelle après 24 semaines [Jarcho et al. 2015].

- Corticostéroïdes (action principale = anti-inflammatoire). Surtout utile pour réduire la douleur, le traitement est de courte durée puisqu'il ne reste aucun effet du traitement au-delà de 26 semaines [Jüni et al. 2015].

Les bénéfices de ces deux types d'injections sont certains mais limités dans le temps car les substances sont progressivement évacuées par l'organisme (< 1 an).

3.2.2.3. Prise en charge chirurgicale

Pour des stades plus avancés d'OA médiale, il existe principalement trois techniques avant d'envisager une prothèse. Toutes cherchent à réduire l'intensité des contraintes du compartiment médial pour arrêter l'évolution de la dégradation du cartilage.

L'ostéotomie, tibiale ou fémorale, de valgisation Cette chirurgie est indiquée en cas de défaut d'axe du membre inférieur, si issu d'un défaut osseux et non d'une conséquence de l'OA par réduction de l'espace inter-articulaire. Elle cherche à modifier l'angulation des axes mécaniques des os longs pour modifier la répartition des contraintes au sein du genou, par la redistribution des forces du poids du corps vers le compartiment fémoro-tibial latéral sain. Elle consiste en l'ajout ou le retrait d'un coin osseux, fixé par une plaque orthopédique. Elle est dite respectivement d'ouverture ou de fermeture. L'axe mécanique modifié, la répartition des contraintes au sein du genou sera en faveur de la décharge du CFTM. La décharge du CFTM est partielle mais permanente (figure 3.1).

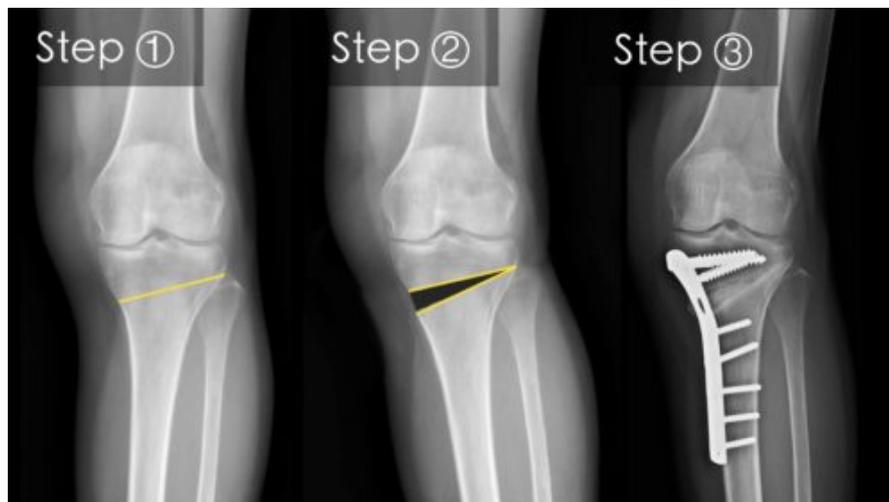


FIGURE 3.1. – Radiographie pré-opératoire (step 1), planification pré-opératoire (step 2) et radiographie post-opératoire d'une ostéotomie tibiale de valgisation. On distingue sur l'image de droite la plaque de fixation permettant le maintien en place du tibia ré-axé (extrait de www.cosm.net.au).

3. Gonarthrose – 3.2. Evaluation et prise en charge de la gonarthrose

La distraction de genou ou Knee Joint Distraction (KJD). La distraction de genou est effectuée grâce à deux fixateurs externes afin de permettre la distraction articulaire [Wiegant 2015, T. Takahashi et al. 2019, Heerwaarden et al. 2020]. Un distracteur externe est constitué de plusieurs broches vissées sur l'os et reliées entre elle par un corps rigide qui permet de les maintenir dans une position donnée. Seuls, ils sont par exemple utilisés pour la réduction de fractures ou l'allongement osseux. Le corps rigide peut être une barre ou une armature cylindrique (fixateur d'Ilizarov). La KJD induit une décharge totale mais temporaire (6 à 8 semaines), permettant de donner une fenêtre de relaxation au cartilage arthrosique [Flouzat-Lachaniette et al. 2017, Goh et al. 2019]. L'inflammation se dissipe et le cartilage n'est plus sur-sollicité mécaniquement. Une perte importante mais temporaire de qualité de vie est à relever lors du port du distracteur. Cependant, cette technique ne nécessite aucun matériel chirurgical laissé sur le patient après traitement. Les résultats cliniques, radiographiques et biochimiques à 2 ans sont similaires entre ostéotomie et KJD [Jansen et al. 2019] (cf figure 3.2).

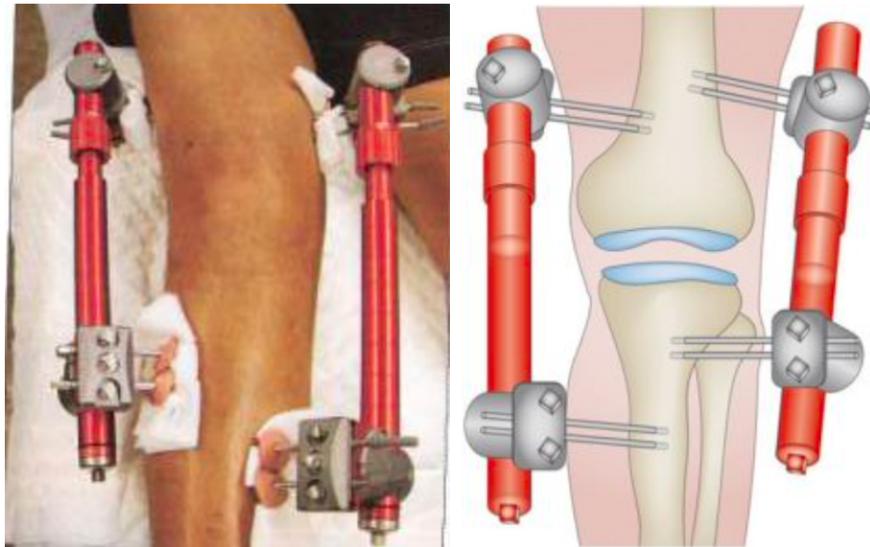


FIGURE 3.2. – Photographie et schéma explicatif d'une distraction de genou. Deux distracteurs sont placés de part et d'autres du genou afin de le placer en décharge totale.

Absorbeurs de charge La famille des absorbeurs de charge est essentiellement représentée par un dispositif initialement nommé *KineSpring* [Clifford et al. 2011], aujourd'hui *Atlas Knee System* [Slynarski ; Lipinski 2017, Slynarski ; Walawski et al. 2017]. Ce dispositif médial, sous-cutané, extra-articulaire, est constitué de deux plaques de fixation fémorale et tibiale, et d'un ressort reliant ces deux plaques (figure 3.4). Il permet d'absorber une partie de la charge transitant dans le compartiment médial. En extension, le ressort a une longueur inférieure à sa longueur nominale : il est

3. Gonarthrose – 3.2. Evaluation et prise en charge de la gonarthrose

comprimé et fournit des efforts de distraction sur le CFTM; lorsque la jambe se fléchit, sa longueur dépasse sa taille nominale. Pour ne pas fournir d'effort de compression sur le CFTM, il peut coulisser librement dans une gaine. La décharge maximale, fournie en extension, est de 13 kg [Block et al. 2013]. L'intérêt majeur de ce type de dispositif est de diminuer globalement la charge transitant par le genou au lieu de la réorienter vers le compartiment latéral, ce qui peut conduire à des bénéfices thérapeutiques dans le traitement de l'OA médiale [Waller et al. 2011, Madonna et al. 2015]. Constitué de corps en frottements, ce dispositif est sujet à des problèmes de biotribologie liés à la libération de débris d'usure métalliques sous-cutanés [Citak et al. 2013, Schüttler et al. 2015].

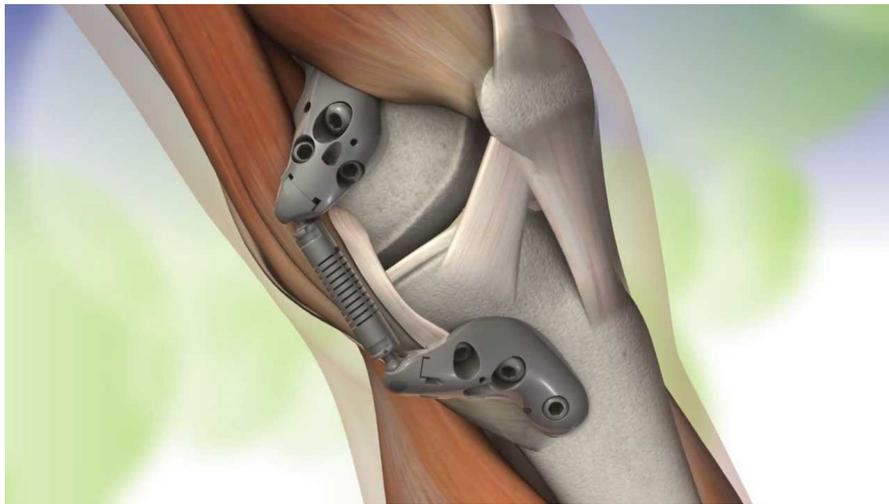


FIGURE 3.3. – Schéma d'un dispositif KineSpring.

Prothèse uni-compartimentale La prothèse a pour objectif de remplacer les tissus endommagés par un nouveau dispositif, apte à assumer la fonction. Dans le cas de l'OA du CFTM, c'est prothèse uni-compartimentale (PUC) qui est envisagée. Toute la partie médiale de l'articulation est retirée chirurgicalement pour être remplacée par un bloc fémoral et un bloc tibial, en titane, ainsi qu'une interface en polyéthylène pour un couple de frottement minimal. Lorsque la PUC arrive en fin de vie, elle est remplacée par une prothèse totale de genou. La pose de prothèse articulaire est un geste chirurgical très invasif et irréversible. En cela, elle constitue l'ultime solution pouvant être proposée au patient. Dans son rapport annuel de 2020, le National Joint Registry, du Royaume-Uni (UK), nous précise que l'âge moyen de la première PUC en 2019 était d'environ 64 ans, soit 6 ans plus jeunes que l'âge moyen pour une prothèse totale de genou. La raison principale de la pose de toute prothèse de genou confondue durant l'année 2019 au UK est l'OA pour 97.4% des interventions. Les PUC ont représenté environ 10% du volume de prothèse de genou posées. Environ 10% des PUC placées 10 ans auparavant ont déjà dû nécessiter une reprise, les deux

3. Gonarthrose – 3.2. Evaluation et prise en charge de la gonarthrose

principales raisons étant la douleur ou le descellement aseptique. Le taux de révision des PUC à 10 ans est 3.3 fois supérieur au taux de révision des prothèse totale de genou (PTG), 3.7 fois supérieur à 15 ans. Ces différences peuvent s'expliquer par une différence de patients-cibles, plus jeunes donc plus actifs, mais aussi par des performances moindres de la PUC par rapport à la PTG [NJR 17th Annual Report 2020.pdf 2020, <https://reports.njrcentre.org.uk/Portals/0/PDFdownloads/NJR%2017th%20Annual%20Report%202020.pdf>].

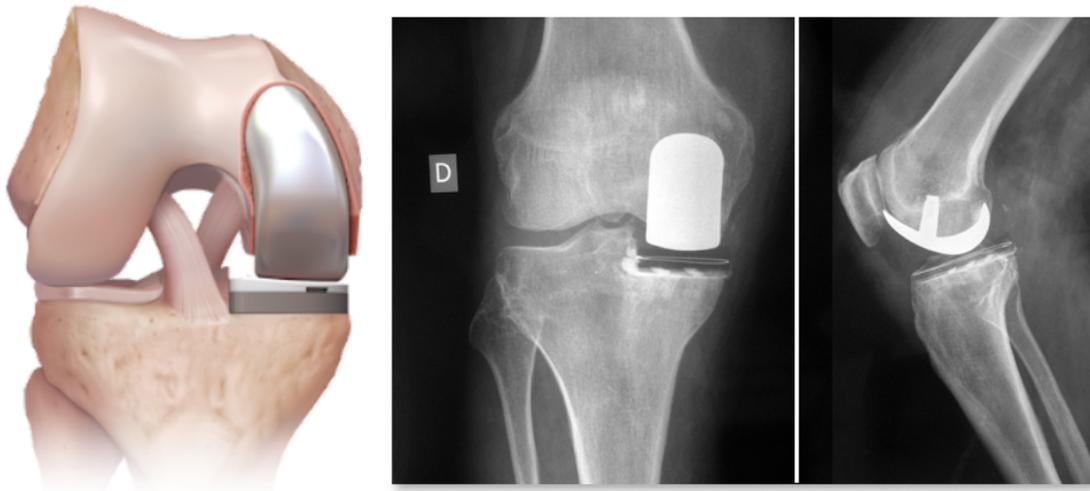


FIGURE 3.4. – Schéma et radiographies d'une prothèse unicompartmentale. L'élément prothétique permet de remplacer un seul compartiment articulaire, ici le CFTM.

Ainsi, le problème majeur des prothèses aujourd'hui est leur cycle de vie limité, d'autant plus qu'il est confronté à l'allongement de l'espérance de vie et la poursuite des activités à des âges avancés. Cela conduit le praticien à proposer des solutions intermédiaires pour repousser la pose de la première prothèse. Les chirurgiens préconisent le développement de solution visant l'OA de façon mécanique. De nombreux traitements évoqués précédemment empruntent déjà cette voie mécanique, tels que les chirurgies de correction d'axe du membre inférieur, les dispositifs de décharge ou la distraction, mais le manque d'alternatives permettant de repousser l'âge de la première prothèse reste présent, et notamment des alternatives moins invasives. [Waller et al. 2011, Ii 2013, Arendt et al. 2014, Goh et al. 2019].

A titre indicatif, le coût direct de traitement de l'OA par an en France est estimé à 3 milliards d'euros [Grange et al. 2012]. Les coûts associés à l'OA comprennent les coûts des aides et dispositifs d'adaptation, des médicaments, de la chirurgie et des absences au travail.

3.2.2.4. Cas de l'ingénierie tissulaire

L'ingénierie tissulaire apparait comme une solution innovante qui permettrait de palier au problème de la destruction du cartilage. Le principe de cette thérapie est d'implanter un biomatériau analogue à la MEC du cartilage,ensemencé de chondrocytes autologues (chondrocytes provenant d'un autre cartilage, ou différenciation de CSM), le tout stimulé par des facteurs de croissance pour faciliter la prise du greffon artificiel [Chrisstian Jorgensen et al. 2005,Vinatier et al. 2009, Christian Jorgensen 2013]. En plus de la réparation des défauts, l'injection de CSM a un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur présentant un intérêt certain dans le traitement de l'OA. Aujourd'hui, cette approche reste de nos jours du domaine de la recherche [Christian Jorgensen; Pers 2016, Pers et al. 2016].

4. Contexte et problématique

4.1. Problématique

La prise en charge de la gonarthrose propose de nombreuses solutions, mais toutes nécessitent un compromis. Les orthèses dépendent de l'observance du patient. L'ostéotomie et les absorbeurs de chocs nécessitent la pose permanente de matériel orthopédique. La distraction contraint le patient à être alité durant plusieurs semaines, lourdement appareillé. Hormis la distraction, les résultats thérapeutiques sont directement liés à la présence du matériel orthopédique, qui sera enlevé par une intervention plus invasive, lorsque l'OA se sera aggravée.

La distraction du genou fait l'hypothèse qu'une *fenêtre de repos mécanique* offerte au cartilage arthrosique permet d'arrêter le cercle vicieux de cette pathologie. Après une distraction comprise entre 6 et 8 semaines, le syndrome inflammatoire s'est résorbé et la dégradation ralentit. C'est une approche qui permet d'obtenir des bénéfices équivalents à l'ostéotomie à deux ans [Jansen et al. 2019]. Ainsi, une *fenêtre de repos mécanique* suffisante, à la fois en termes de temps et d'intensité, permet des résultats positifs dans la prise en charge de la gonarthrose, bien au-delà du temps de distraction initial.

Cependant, le principe de la distraction totale va à l'encontre des théories cellulaires concernant les chondrocytes. Ce sont des cellules mécanosensibles, qui ont besoin de percevoir des sollicitations mécaniques pour au moins trois raisons essentielles : conserver leur phénotype, synthétiser la matrice-extracellulaire et obtenir des nutriments en l'absence de vascularisation [Prendergast et al. 1997, Chen et al. 2013, Carter et al. 2004, section 1.3.3.1].

Ainsi, une proposition de traitement idéale permettrait une décharge contrôlée pour limiter la dégradation mécanique tout en permettant une stimulation cellulaire, et prendrait la forme d'un dispositif de décharge partielle et temporaire, induisant des résultats perdurant plusieurs années après son retrait. En dehors de la prise en charge de l'OA, ce dispositif pourrait permettre une meilleure prise en charge des patients qui se voient retirer l'appui après intervention chirurgicale, comme les mosaïcoplasties ou les fractures de l'épiphyse tibiale médiale. La protection mécanique induite permettrait ainsi un gain en termes de qualité de vie du patient (pas d'immobilisation ou de béquilles). Ultiment, ce dispositif permettrait aussi de pouvoir être utilisé en symbiose avec d'autres approches innovantes, comme la thérapie cellulaire. La décharge temporaire pourrait permettre aux cellules implantées d'être protégées de l'environnement mécanique et biochimique hostile (le genou arthrosique) dans lequel elles sont implantées le temps d'une bio-intégration des cellules satisfaisante.

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit se concentrent autour de la question suivante : est-il possible de traiter l'OA modérée du genou avec un dispositif de décharge temporaire tel que décrit précédemment ? D'une part, la compréhension et l'évaluation des modèles d'OA aux temps courts, et d'autre part, la conception, la fabrication et la validation d'un tel dispositif constituent nos objectifs de travail. Au sein de ce manuscrit, nous nommerons le dispositif de décharge exo-prothèse de genou (EPG). Ce manuscrit de thèse s'organise autour de trois chapitres. Le premier chapitre décrit une expérimentation animale fondamentale autour de l'exploration des phases d'initiation de l'OA chez les modèles murins induits. Le deuxième chapitre présente une expérimentation animale au cours de laquelle nous avons exploré les bénéfices thérapeutiques d'une exo-prothèse de genou adaptée au modèle murin arthrosique. Enfin, le troisième chapitre décrit une expérimentation cadavérique nous permettant de valider les hypothèses mécaniques d'une EPG sur anatomie humaine. Nous concluons sur les apports de ces travaux d'un point de vue scientifique et industriel et présentons la suite des travaux envisagés pour conduire le projet EPG jusqu'à la mise sur le marché.

4.2. Contexte industriel

L'EPG est un concept développé par la société RLC Systems & Research (partenaire industriel du contrat CIFRE), et a fait l'objet d'un brevet en 2013. Ce brevet décrit le fonctionnement théorique d'un dispositif médical implantable permettant la décharge du CFTM dans le cas d'une arthrose compartimentale. Quelques schémas permettent d'illustrer l'idée protégée mais ne constituent pas en tant que tel un design directement exploitable en fabrication. De plus, l'analyse bibliographique conduite dans les travaux présentés ici ont donné lieu à une redéfinition du cahier des charges : l'EPG est dorénavant défini comme un dispositif implantable

- **à mécanisme externe**, évitant les complications liées aux débris d'usure des pièces métalliques, et pour permettre une gestion simple, agile et personnalisée du mécanisme externe (changement de taille, remplacement, ajustements, stratégie de soin (ex : 5j porté / 2j enlevé, évolution de la quantité de décharge au fil du traitement), etc.).
- **temporaire**, à l'image des distracteurs, afin de fournir au cartilage une fenêtre de repos sur un temps limité, avec des résultats perdurant plusieurs années après retrait.
- **permettant une mobilité totale de l'articulation**, afin de permettre au patient de conserver au maximum sa qualité de vie et aux autres compartiments articulaires du genou d'être sollicités mécaniquement.
- **produisant une décharge tout au long de cette flexion**, afin de protéger le cartilage d'événements mécaniques de haute intensité, potentiellement générateur d'OA, qui se produisent en position fléchie (assise/levée de la chaise, escaliers).

Le manuscrit ne traite pas des aspects de conception, de fabrication et de modélisation

4. Contexte et problématique – 4.2. Contexte industriel

numérique pour des raisons de propriété intellectuelle. Ces éléments font actuellement l'objet d'un brevet en cours de dépôt.

Travaux de thèse

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique

1.1. Introduction

Dans notre objectif de développer une EPG pour obtenir une décharge du CFTM, nous avons étudié l'effet d'un tel traitement sur l'arthrose précoce. En effet, notre approche conservatrice nécessite une prise en charge à un stade où le cartilage est endommagé, mais encore dans un état supposément réversible.

Pour cela, nous avons souhaité mettre en place une étude sur petit animal pour explorer les effets de la décharge sur un modèle d'arthrose précoce. La bibliographie propose de nombreux modèles d'arthrose. Certains modèles sont plutôt axés sur la douleur, tandis que d'autres sur les dégâts structurels induits par l'arthrose.

Nous concernant, le modèle murin (rat) a été choisi pour sa bonne documentation en tant que modèle d'arthrose (recommandé par l'Osteoarthritis Research Society International [Bendele 2001], [Gerwin et al. 2010]), ce qui nous a permis d'effectuer les expérimentations au sein de l'animalerie du laboratoire. L'induction d'arthrose reste recommandée par rapport à l'arthrose spontanée car elle permet une meilleure reproductibilité et un développement plus rapide de l'arthrose, permettant de réduire le nombre d'animaux par expérimentation [Teeples; Jay et al. 2013]. Deux méthodes d'induction prédominent, une chimique, l'autre mécanique.

La méthode d'induction chimique la plus fréquemment utilisée avec le modèle murin consiste en une injection intracapsulaire de monoiodoacétate (MIA). Le MIA est un bloqueur de la glycolyse aérobie des chondrocytes qui induit l'apoptose. La mort des chondrocytes rend impossible le maintien de la matrice extracellulaire, qui se détériorera avec le temps. L'induction de l'arthrose par MIA est souvent recommandée pour les études sur la douleur [Gerwin et al. 2010]. La technique est rapide (5 minutes) et dépendante de la dose injectée. Cependant, les changements morphologiques induits ne seraient pas comparables aux lésions de l'arthrose chez l'homme en phase terminale [Gerwin et al. 2010]. À notre connaissance, l'analyse n'a pas encore été étendue à l'arthrose précoce.

L'une des techniques mécaniques appliquées au modèle murin est la transection

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.1. Introduction

méniscale médiale (MMT), utilisée pour imiter une dégradation post-traumatique de l'arthrose. La technique consiste à sectionner le ménisque en deux parties, antérieure et postérieure, ce qui entraîne une instabilité de l'articulation. Cela conduit à des profils de stress atypiques qui vont endommager le cartilage, une approche qui reflète mieux les conditions d'apparition de l'arthrose secondaire chez l'homme. Pour cela, une intervention chirurgicale est nécessaire (environ 20-30 minutes), ainsi qu'une courte période de récupération pour l'animal.

La technique MIA est plus simple de mise en oeuvre et mieux maîtrisable, mais est surtout utilisée dans les études se concentrant sur la douleur. La technique MMT quant à elle nécessite une chirurgie, associée à une anesthésie plus longue, mais propose des résultats plus proches des effets de l'arthrose secondaire humaine. La plupart des études qui évaluent conjointement ces deux modèles se concentrent sur la composante douleur de l'arthrose (Miller et al. 2015, N. D'Souza et al. 2011, Zhang et al. 2013, Malfait et al. 2015). Les deux modèles sont également utilisés simultanément pour évaluer le potentiel analgésique (Comi et al. 2017) ou thérapeutique (Bullock et al. 2014, TenBroek et al. 2016) des médicaments anti-OA. À notre connaissance, seules 3 études ont été consacrées à la comparaison des effets intrinsèques produits par chaque méthode. Jacobs et al. (Jacobs et al. 2017) ont étudié la dynamique des rongeurs en fonction de la méthode d'induction. Pires-Fernandes et al. (Pires-Fernandes 2018) ont utilisé les modèles MIA et MMT pour comparer deux méthodes de notation de l'arthrose. Enfin, Thote et al (Thote et al. 2013) ont comparé ces deux modèles en utilisant une technique innovante basée sur l'imagerie par microscopie (EPIC-mCT), à un stade précoce de l'arthrose.

Logiquement, le cartilage ne pourrait avoir le potentiel de se régénérer que s'il était traité avant sa destruction. Lorsque l'arthrose atteint un stade avancé, le cartilage est entièrement détruit et la seule alternative est une prothèse de remplacement (UKA, TKA). Dans l'optique d'un traitement conservatif du cartilage, nous nous sommes concentrés sur l'arthrose débutante à modérée. Notamment, nous avons voulu déterminer si emprunter la voie chirurgicale était nécessaire pour l'étude de l'arthrose précoce. Si les deux techniques d'induction montrent une initiation de la pathologie similaire, alors nous ferons le choix de la technique la moins risquée. S'il apparaît que l'initiation diffère, alors nous choisirons la technique chirurgicale, reproduisant plus fidèlement l'apparition d'arthrose secondaire. Nous avons choisi de caractériser ces deux méthodes d'induction à l'aide d'une double analyse histologique (bleu de Toluidine pour les PG et rouge Sirius pour le réseau de collagène), ainsi qu'une caractérisation de la topologie de surface à micro-échelle. Cela nous a permis d'obtenir une évaluation à la fois qualitative et quantitative des premiers stades de l'arthrose selon ces deux modèles d'induction, et de finalement trancher sur le modèle adéquat pour l'analyse des effets de l'EPG chez l'animal.

1.2. Méthode

1.2.1. Approbation éthique de l'expérience

L'anesthésie et les interventions chirurgicales ont été effectuées conformément à la loi française sur les directives de protection des animaux. Les comités de protection animale de l'Université d'Aix-Marseille (AMU) et du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) ont approuvé les protocoles (APAFIS#20453-2019091611408717v2). Les personnes menant les recherches ont été inscrites dans la section du personnel autorisé du protocole de recherche sur les animaux ou ajoutées à un protocole déjà approuvé (licence B 13 01306). Toutes les expériences étaient conformes aux recommandations du Guide for Care and Use of Laboratory Animals (U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health) et à la directive du Conseil de la Communauté européenne du 24 novembre 1986 (86/609/CEE), aux lignes directrices ARRIVE et à la loi britannique Animal (Scientific Procedure) Act, 1986. Toutes ces directives ont été suivies avec attention. Aucun signe clinique de douleur ou d'inconfort (c'est-à-dire cri, prostration, hyperactivité, anorexie) ou de comportement de type *paw-eating* n'a été observé tout au long de l'étude. De plus, dans la mesure où aucune de nos méthodes d'analyses ne nécessitait de suivi précis du poids, seule une surveillance visuelle de variation de poids a été effectuée, et aucune variation anormale n'a été constaté durant toute la durée de l'expérience.

1.2.2. Protocole expérimental

16 rats mâles de type Sprague-Dawley de 350g ont été divisés en deux groupes expérimentaux : MIA et MMT. Après deux semaines d'acclimatation, tous les animaux ont subi une induction d'arthrose sur le genou de la patte postérieure gauche, par injection de mono-iodo-acétate (MIA) pour le premier groupe, par section du ménisque médial (MMT) pour le second.

Après anesthésie par voie orale (isoflurane, initiation à 4% puis maintien 2.5% durant l'intervention) :

- Pour le groupe MIA : Une injection de 1mg dans 50µL de solution saline a été effectuée en intra-articulaire. Après plusieurs sollicitations de l'articulation par flexion-extension de la patte pour s'assurer de la répartition homogène du MIA injecté, le rat a été placé dans une cage propre pour la phase de réveil.
- Pour le groupe MMT : par voie d'abord para-patellaire, la capsule articulaire a été ouverte et le ménisque médial a été sectionné en deux parties (antérieure et postérieure) et laissé comme tel, sans endommager le cartilage environnant. L'incision a ensuite été suturée.

Après intervention (MIA ou MMT), chaque rat a été placé dans une cage propre pour la phase de réveil.

Quatre semaines plus tard, tous les rats ont été sacrifiés par overdose de sodium pentobarbital (dosage à 1mL pour 500g de poids de corps de l'animal, injecté en

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.2. Méthode

intra-péritonéal) et les deux genoux (arthrosique + contra-latéral) ont été prélevés. De ces échantillons ont été formés quatre groupes d'analyse, en fonction de la patte (arthrosique/contralatérale) et du groupe d'origine (MIA/MMT). Bien que les travaux de Jacobs et al. [Jacobs et al. 2017] dissuadait l'utilisation de la patte contralatérale en guise de contrôle, l'expérience réalisée ici visait à analyser les procédés d'initiation de l'arthrose. Elle est donc bien moins sévère que le stade atteint dans ces travaux. De plus, l'absence de dommages sur les échantillons des groupes Healthy nous a permis de valider a posteriori notre hypothèse. Cela nous a donc permis de réduire le nombre d'animaux pour cette étude.

1.2.3. Méthodes d'études

Deux approches ont été utilisées pour effectuer l'analyse du cartilage. Classiquement, nous avons choisi l'histologie pour nous permettre d'avoir une visualisation directe des tissus articulaires. De façon plus innovante, nous avons utilisé une technique de topologie de surface, initialement développée par le laboratoire de tribologie et de dynamique des surfaces (LTDS) à Lyon pour l'étude de la qualité du réseau collagénique de la peau.

Au sein de chacun des 4 groupes d'analyses, les échantillons ont pour moitié été analysés par histologie, et pour autre moitié par topologie. Le plan expérimental est résumé dans la figure 1.1.

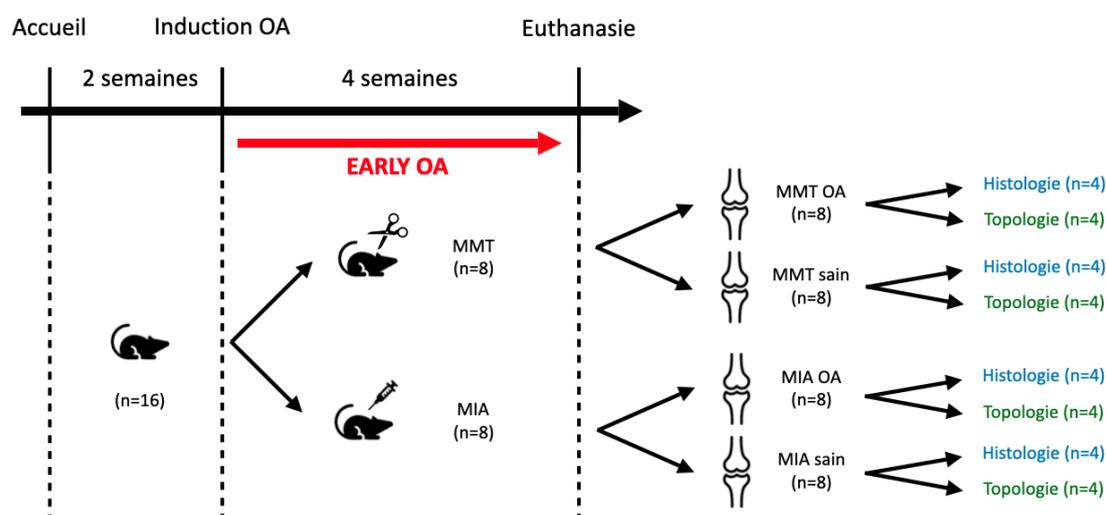


FIGURE 1.1. – Plan expérimental de l'expérience

1.2.3.1. Histologie

Après dissection, les genoux ont été nettoyés des tissus environnants et fixés dans du paraformaldéhyde à 4% (Merk Millipore, Fontenay sous Bois, France) dans une

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.2. Méthode

solution saline tampon de phosphate à $0,01 \text{ molL}^{-1}$ (Sigma- Aldrich) à un pH de 7,4 pendant une semaine. Les échantillons ont été rincés dans du PBS (pH 7,4) et décalcifiés dans une solution d'acide éthylènediaminotétracétique (EDTA, Sigma-Aldrich) à 12 % pendant 6 semaines. Des radiographies ont été effectuées pour contrôler la décalcification (figure 1.2). Une fois la décalcification obtenue, les échantillons ont été lavés à l'eau dé-ionisée, déshydratés dans des bains d'alcool de concentration croissante (60°, 80°, 95°, 100°), et enfin nettoyés avec un agent de nettoyage des tissus (Histo-Clear-II, National diagnostics, Atlanta, USA). Les échantillons ont enfin été immergés dans trois bains successifs de paraffine liquide pendant 4 h avant d'être inclus (mélange de polyisobutylène, Paraplast plus, Sigma-Aldrich) [Lecocq et al. 2020].

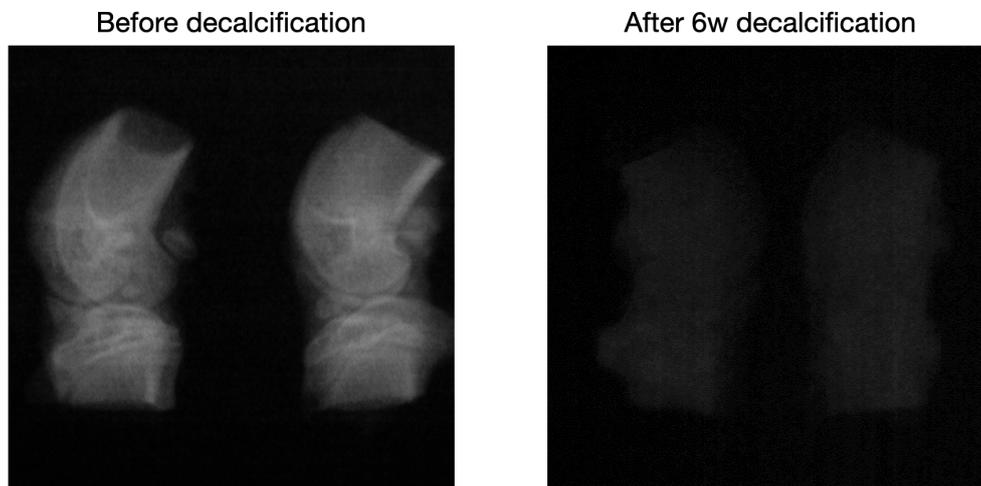


FIGURE 1.2. – Radiographies de contrôle des échantillons permettant de suivre l'évolution du processus de décalcification. Après 6 semaines, les échantillons ont effectivement été décalcifiés, les rendant radio-transparent (cf figure de droite).

Les blocs ont été découpés selon les recommandations de Gerwin et al. [Gerwin et al. 2010], dans le plan frontal en 5 sections de $5 \mu\text{m}$ d'épaisseur tous les $200 \mu\text{m}$, dans la région où les ménisques sont en forme de triangle. Le bleu de Toluidine (pH = 4,2) et le rouge de PicroSirius ont été utilisés comme colorants pour révéler les structures caractéristiques du cartilage articulaire, respectivement les PG et les fibres de collagène. La section montrant les dommages les plus importants pour chaque genou a été sélectionnée pour analyse.

Les coupes colorées au bleu de Toluidine (figure 1.3) ont été analysées qualitativement et le score de Mankin-modifié ainsi que la cellularité ont été calculés. Les coupes

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.2. Méthode

ont été observées au moyen d'un microscope optique Olympus BX40 (lentille x4 pour l'analyse qualitative et le score de Mankin-modifié, lentille x20 pour la cellularité) et photographiées avec un appareil photo Olympus DP21. Le score de Mankin est un score combiné qui évalue la structure, les cellules, l'intégrité de la tidemark et la coloration de la matrice. Il va de 0 point pour un cartilage sain à 14 points pour les lésions cartilagineuses les plus graves [Sluijs et al. 1992]. Toutes les cellules visibles à la coloration ont été calculées et ramenées à la surface du cartilage considérée pour exprimer la densité cellulaire, ici appelée cellularité. Pour des questions de résolutions d'image, chaque cartilage a fait l'objet de trois photos consécutives (zones interne, moyenne et externe) au microscope (grossissement x200), permettant d'imager le cartilage dans sa totalité. Le chevauchement entre les photos a été évité autant que possible. Pour chaque photo, les cellules ont été comptées manuellement par trois opérateurs différents et les résultats inter-opérateur moyennés. Le nombre moyen de cellules a été divisé par la surface de cartilage de l'image. La cellularité totale d'un cartilage est donnée par la moyenne des trois valeurs obtenues.

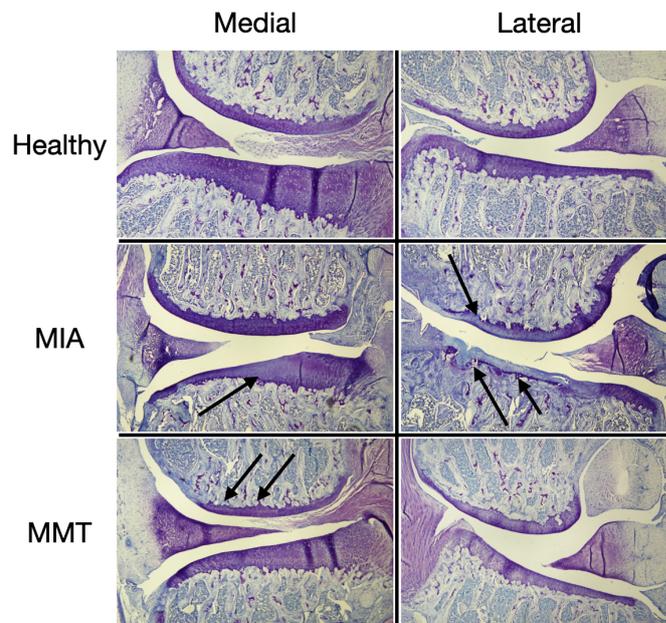


FIGURE 1.3. – Sections frontales colorées au bleu de Toluidine. Les flèches indiquent les défauts du cartilage induits par MIA et MMT. Grossissement x100.

L'analyse des fibres de collagène au rouge Sirius repose sur la propriété physique de biréfringence. La biréfringence est la capacité d'une structure à réfléchir la lumière polarisée à une longueur d'onde différente, donc à une couleur différente, selon son orientation par rapport à la source lumineuse polarisée. Dans notre cas, l'entité considérée est le réseau de collagène à l'échelle du tissu. Le réseau de collagène exprime une biréfringence variante selon certaines de ses caractéristiques telles que la taille

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.2. Méthode

des fibres, la densité, l'arrangement spatial, type du collagène, etc. Ainsi, la couleur visible traduit une image de l'état local, sans pour autant que l'observateur puisse distinguer la nature du changement [Junqueira et al. 1979, Piérard 1989, Dayan et al. 1989]. Bien que non spécifique, la coloration au rouge Sirius sous lumière polarisée reste un standard dans l'exploration du réseau collagénique du cartilage arthrosique. [Rich et al. 2005, Rieppo et al. 2008, Lattouf et al. 2014, Fang et al. 2018].

Ainsi, sur les coupes colorées au rouge Sirius (figure 1.4), la biréfringence des fibres de collagène a été observée via un filtre polarisant linéaire (polariseur U-POT Olympus), orienté pour obtenir un fond noir. Les images des coupes polarisées ont été prises à l'angle d'intensité maximale de la biréfringence du cartilage sain, et cet angle a été reproduit sur les coupes suivantes, un critère impératif pour permettre une comparaison pertinente entre les échantillons [Fang et al. 2018].

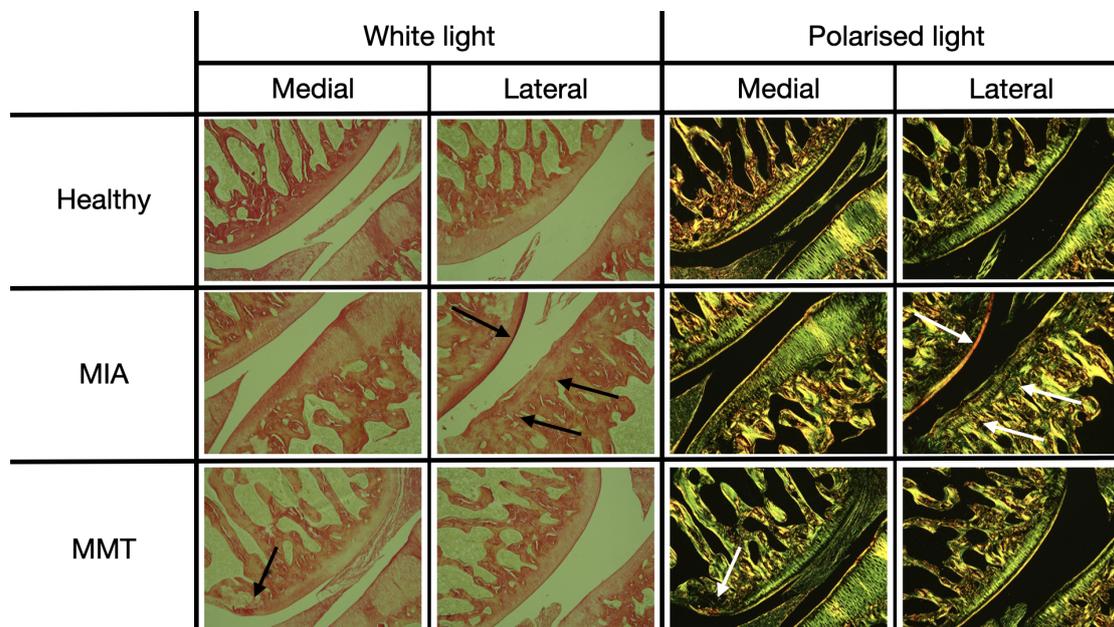


FIGURE 1.4. – Sections frontales colorées au Rouge Sirius, observées sous lumière blanche et polarisée. Les flèches indiquent les défauts du cartilage induits par MIA et MMT. Grossissement x100. mm

Le traitement des images est illustré dans la figure 1.5. La segmentation est effectuée à partir des coupes vues en lumière blanche plutôt qu'en lumière polarisée, pour une segmentation de meilleure qualité. Pour cela, la coupe est placée sous la lentille du microscope. La lame est orientée pour obtenir un fond noir. Un cliché est pris avec (d) puis sans (a) filtre polarisant. Le cartilage de la coupe non polarisée est segmenté de façon semi-automatique (b). Un masque (c) est créé à partir de cette segmentation et est appliqué par une opération AND (e) sur la coupe polarisée (d) pour le résultat en (f). Ce résultat est utilisé pour quantification dans l'étape suivante. Toutes les

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.2. Méthode

opérations ont été effectuées sur le logiciel ImageJ (ImageJ 1.53c, Wayne Rasband, NIH USA, <http://imagej.nih.gov/ij>).

Une fois ces images obtenues, un script imageJ a été écrit pour permettre l'attribution automatique de l'échelle, le calcul de l'aire de tout le cartilage, ainsi que de l'aire de la segmentation après application de différents seuils de couleur (vert, jaune, rouge). Les aires de couleur ont été normalisées par l'aire totale du cartilage correspondant, et sont exprimées en pourcentage.

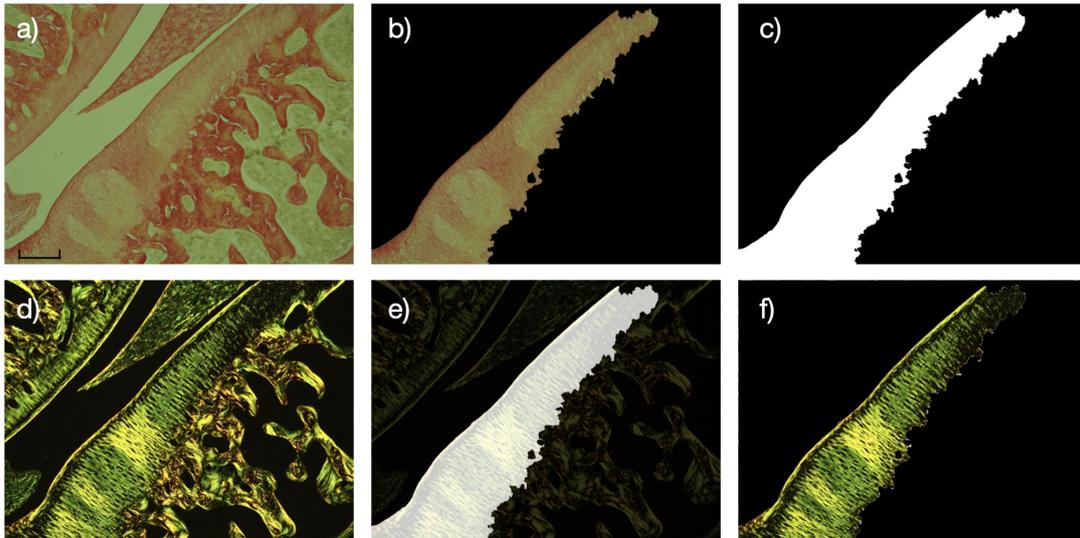


FIGURE 1.5. – Méthode de segmentation des coupes colorées au rouge Sirius, analysées sous lumière polarisée. Grossissement x100.

1.2.3.2. Topologie de surface

Afin de caractériser plus finement l'état de surface du cartilage, et plus précisément du réseau de collagène, nous avons utilisé une méthode de microscopie confocale empruntée à la tribologie, initialement développée par nos collaborateurs du laboratoire de tribologie et de dynamique des systèmes (LTDS, Ecole Centrale de Lyon, Ecully, France) pour la caractérisation d'un autre tissu conjonctif, la peau. Cette méthode consiste à échantillonner les variations de hauteur locale du cartilage, et d'analyser ces données par le prisme du formalisme ondulatoire [Halling 1978, Zahouani et al. 1999]. Une analyse similaire a été conduite par une précédente collaboration au sein de l'équipe pour caractériser l'usure d'un cartilage trapézométacarpien soumis à un frottement d'hémi-prothèse [Spartacus et al. 2017]. À notre connaissance, il s'agit de la première utilisation de cette technique pour l'exploration des modèles d'arthrose.

La topographie de surface du cartilage a été analysée à l'aide d'un microscope

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.2. Méthode

confocal à lumière blanche. Le phénomène d'aberration chromatique nous permet de déterminer les variations locales de hauteur avec une résolution verticale de 5 nm et une résolution latérale de 1 μm . La fenêtre d'acquisition choisie est de 512 x 512 points avec un pas d'échantillonnage en x et en y de 1 μm . Pour chaque cartilage analysé, nous avons alors obtenu un ensemble de points 3D décrivant la surface du cartilage. La figure 1.6 montre deux exemples (MIA + MMT) de reconstruction de surface.

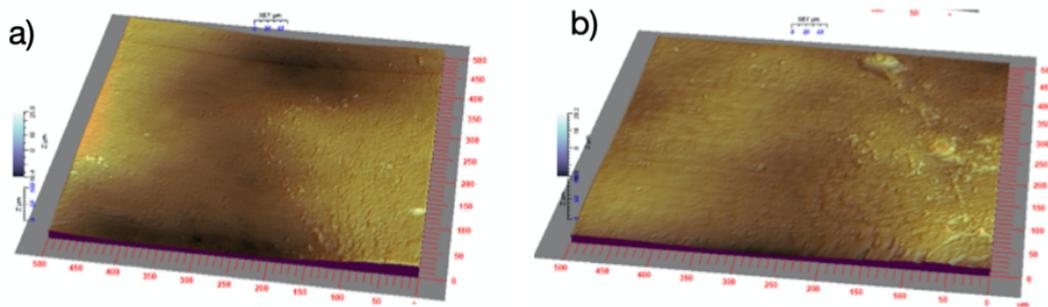


FIGURE 1.6. – a,b) Deux exemples de reconstruction de surface du cartilage, respectivement MIA et MMT, générés directement à partir de l'imagerie (taille des échantillons : 512 μm * 512 μm). Les longueurs d'onde moyennes $\overline{\lambda}_x$ and $\overline{\lambda}_y$ dans toute l'étude varient entre 8 entre 28 μm . c) Décomposition en fréquence spatiale des gradients de la morphologie du cartilage.

A partir de ces reconstructions, deux indicateurs quantitatifs, définis ci-dessous, ont été construits pour évaluer l'effet de chaque technique d'induction d'arthrose. Le premier nous renseigne sur la déformation mécanique globale du cartilage et le second sur l'état de cohésion du réseau collagénique.

Ratio de déformation : En considérant les maxima du gradient de la surface comme une fonction d'onde, il est possible de proposer une analyse statistique de la longueur d'onde de ces fonctions, selon les directions x (axe médio-latéral) et y (axe antéro-postérieur). Ces longueurs d'onde sont déterminées comme la valeur moyenne des distances L_x et L_y entre les maxima du gradient de la surface.

De façon générale, ces distances sont considérées comme très sensibles au vieillissement et à l'endommagement des tissus conjonctifs souples, et offrent ici une indication sur l'état de déformation induit par les techniques MIA ou MMT sur le cartilage. Les échantillons sains analysés servent d'état de référence. L'opérateur gradient de la hauteur de surface $z(x, y)$ du cartilage est défini comme tel :

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.2. Méthode

$$\overrightarrow{\nabla z(x, y)} = \begin{pmatrix} \frac{\partial z(x, y)}{\partial x} \\ \frac{\partial z(x, y)}{\partial y} \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (1.1)$$

Si l'on définit les longueurs d'onde moyenne $\overline{\lambda_x}$ and $\overline{\lambda_y}$ séparant les maxima de gradient dans les directions x et y par :

$$\overline{\lambda_x} = \frac{1}{512} \sum_1^N L_x ; \overline{\lambda_y} = \frac{1}{512} \sum_1^N L_y , \quad (1.2)$$

alors un ratio de déformation moyenne entre les cartilages OA et sains, dans les directions x et y peuvent être définis comme :

$$\epsilon_x(\%) = \frac{\overline{\lambda_x}^{\text{OA}} - \overline{\lambda_x}^{\text{Healthy}}}{\overline{\lambda_x}^{\text{Healthy}}} ; \epsilon_y(\%) = \frac{\overline{\lambda_y}^{\text{OA}} - \overline{\lambda_y}^{\text{Healthy}}}{\overline{\lambda_y}^{\text{Healthy}}}. \quad (1.3)$$

Le ratio de déformation permet alors de comparer les longueurs d'onde moyenne entre les cartilages OA et les cartilages sains. Cette approche statistique des longueurs d'onde de la topologie de surface permet de considérer les changements de morphologie comme une signature d'une atteinte de la microstructure du cartilage. Nous analysons ainsi un ratio de déformation OA/sain, pour lequel, par construction, une valeur négative indique une compression du cartilage tandis qu'une valeur positive indique un étirement du cartilage.

Indice de cohésion : Le principe de cet indice repose sur le postulat que l'état de cohésion du cartilage est dû à un état d'équilibre entre des forces de cohésion, dans l'axe x et dans l'axe y . Pour chacun des deux axes, il est possible par analyse spectrale de séparer les ondes dont la phase est comprise entre 0° et 90° (λ_x et λ_y ici) de celles dont la phase est comprise entre 90° et 180° (λ_x et λ_y) pour chaque image (figure 1.7).

Par transformation de Fourier en coordonnées polaires :

$$\overline{\lambda_x^{0 \Rightarrow 90^\circ}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \lambda_{i,x} [\text{TF}^{-1}(F(v, \theta))]_{0 \Rightarrow 90^\circ} ; \quad (1.4)$$

$$\overline{\lambda_x^{90 \Rightarrow 180^\circ}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \lambda_{i,x} [\text{TF}^{-1}(F(v, \theta))]_{90 \Rightarrow 180^\circ} \quad (1.5)$$

dans la direction x , et

$$\overline{\lambda_y^{0 \Rightarrow 90^\circ}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \lambda_{i,y} [\text{TF}^{-1}(F(v, \theta))]_{0 \Rightarrow 90^\circ} ; \quad (1.6)$$

1. Analyse comparative des modèles murins d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.2. Méthode

$$\overline{\lambda_y^{90 \Rightarrow 180^\circ}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \lambda_{i,y} [\text{TF}^{-1}(F(v, \theta))]_{90 \Rightarrow 180^\circ} \quad (1.7)$$

dans la direction y , avec TF^{-1} la transformée de Fourier inverse et $\lambda_{i,x}$ et $\lambda_{i,y}$ les longueurs d'onde associées aux gradients de la surface du cartilage analysée telle que définies précédemment.

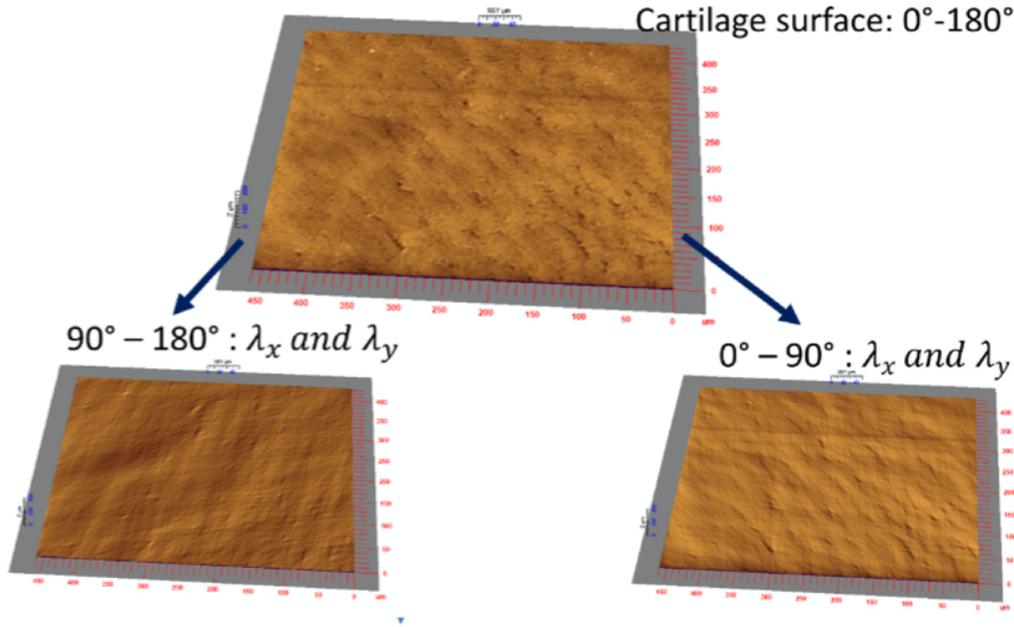


FIGURE 1.7. – Décomposition spectrale des gradients de morphologie du cartilage.

Nous pouvons alors construire l'indice de cohésion comme :

$$I_x(\%) = \left| \frac{\lambda_x^{0 \Rightarrow 90^\circ} - \lambda_x^{90 \Rightarrow 180^\circ}}{\lambda_{xmin}} \right| ; I_y(\%) = \left| \frac{\lambda_y^{0 \Rightarrow 90^\circ} - \lambda_y^{90 \Rightarrow 180^\circ}}{\lambda_{ymin}} \right|. \quad (1.8)$$

Ainsi construit, cet indice de cohésion quantifie l'isotropie des tensions sur le réseau de surface de collagène. Plus l'indice de cohésion est proche de zéro, plus la surface est cohésive, autrement dit les forces internes y sont plus équilibrées. Au contraire, de hautes valeurs de cet indice traduisent un état d'anisotropie fort, qui peut être retrouvé lorsque la surface d'étude perd de son intégrité dû au vieillissement ou à une pathologie (primaire ou induite) de la structure.

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.3. Résultats

1.2.4. Analyse statistique

Etant donné le faible nombre d'échantillons, toutes les données ont été testées à l'aide du test non-paramétrique de Kruskal-Wallis. Les comparaisons paire-à-paire ont été effectuées à l'aide du test post-hoc de Dunn avec correction de Bonferroni. Le seuil de confiance a été établi à 95%.

Toutes les coupes histologiques et les scripts sont disponibles en annexe A.

1.3. Résultats

1.3.1. Analyse histologique

Etant donné que ni l'analyse morphologique, ni le Mankin score ne permettent de différencier les échantillons sains des groupes MMT et MIA, un groupe sain a été constitué de 4 échantillons sélectionnés au hasard dans les groupes sain MMT et sain MIA.

1.3.1.1. Score de Mankin

La comparaison des Mankin score entre les groupes a mis en évidence un degré d'arthrose plus faible dans le groupe sain que dans les deux groupes arthrosiques MIA et MMT (Healthy/MMT : $p = 0.03$; Healthy/MIA : $p = 0.01$). Il n'y a cependant pas de différences significatives entre les deux groupes MIA et MMT, nous indiquant un degré d'arthrose comparable.

Group	Profile line Intensity	Mankin Score
Healthy	88.3 (16.74)	1.9 (0.38)
MMT	138.6 (33.41)	3.8 (0.63)
MIA	138.4 (17.93)	5.0 (1.48)

TABLEAU 1.1. – Moyenne (et écart-type) des quantifications au bleu de Toluidine - score de Mankin-modifié et profil d'intensité de coloration - pour chaque groupe. Les mesures d'intensité ont été effectuées au niveau des défauts principaux.

1.3.1.2. Morphologie et coloration

Les coupes colorées au bleu de Toluidine ont montré deux processus d'initiation de l'arthrose différents selon la méthode d'induction, comme vu sur la figure 1.3. Le groupe sain montre une coloration violette intense pour les cartilages fémoraux et tibiaux. Les surfaces sont régulières et lisses, et ne présentent pas de déficit de coloration.

Pour chacun des quatre genoux de ce groupe, la méthode MIA a induit un défaut

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.3. Résultats

localisé sur le cartilage tibial, sans préférence pour le compartiment médial ou latéral. Ce défaut a pris la forme d'une perte d'intensité de coloration, indiquant une perte de densité en PG dans la matrice extra-cellulaire. Un genou sur les quatre a montré des dégâts plus critiques (figure 1.3, Mankin score = 8). La surface du cartilage tibial est endommagée et le cartilage fémoral latéral présente aussi une perte de coloration. Pour le groupe MMT, la méthode d'induction a systématiquement induit un défaut sur le tiers externe du cartilage fémoral médial. Aucun défaut n'a été constaté sur le cartilage tibial médial ou dans le compartiment latéral.

La coloration au rouge Sirius montre des anomalies de coloration sur des sites similaires aux anomalies de coloration au bleu de Toluidine, confirmant ainsi que la perte en PG et la désorganisation du réseau de collagène était spatialement corrélées (figure 1.3).

1.3.1.3. Cellularité et quantification de l'intensité de biréfringence des coupes colorées au rouge Sirius

Dans la mesure où l'analyse précédente semble révéler une influence de la technique d'induction sur le site d'initiation de la pathologie, nous avons choisi d'analyser les résultats à la fois à l'échelle de l'articulation mais aussi à l'échelle de chaque cartilage, c'est à dire des cartilages fémoral médial, fémoral latéral, tibial médial et tibial latéral. Cependant, à ce stade précoce d'arthrose, ni l'analyse de la cellularité (figure 1.8) ni la quantification de biréfringence n'ont montré de différences significatives entre les groupes, quelle que soit l'échelle observée.

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.3. Résultats

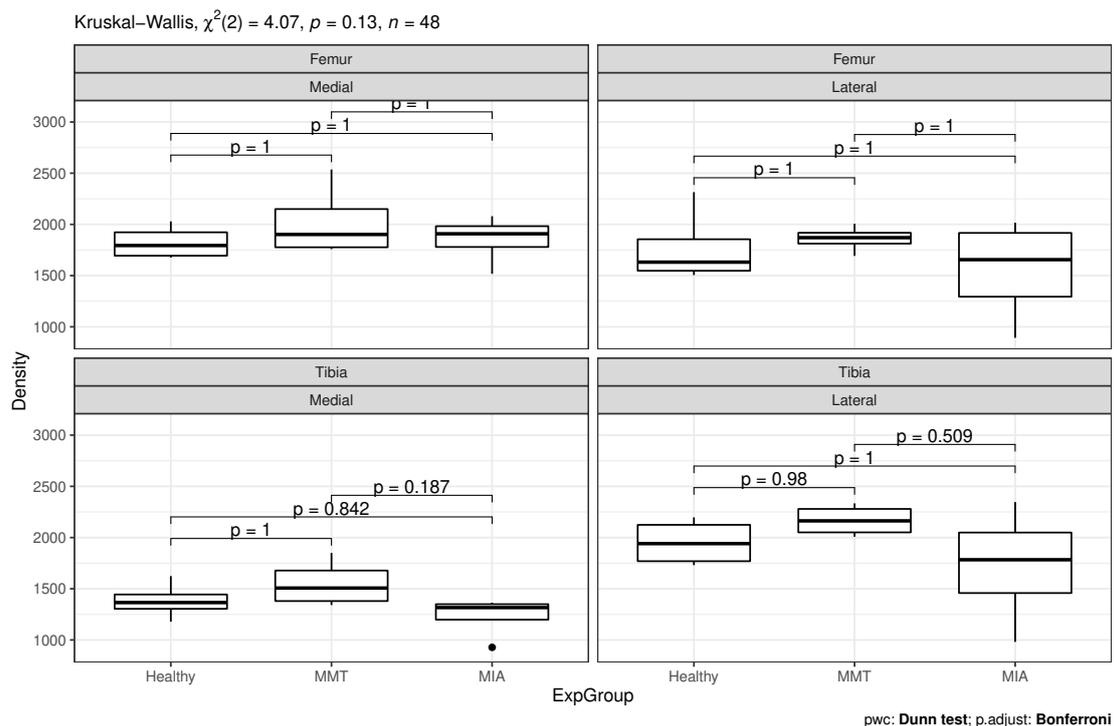


FIGURE 1.8. – Comparaison de la cellularité de chaque cartilage en fonction du groupe expérimental.

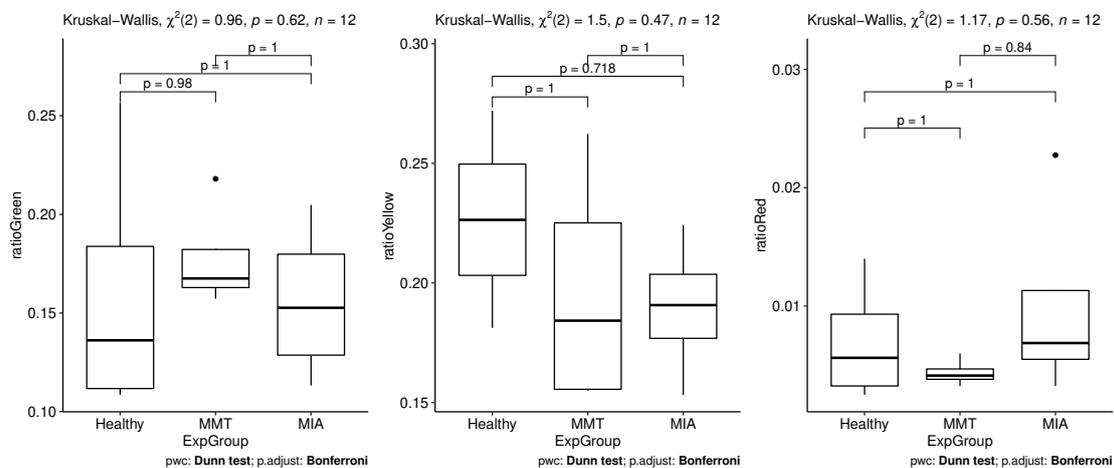


FIGURE 1.9. – Comparaison des intensités des fibres du réseau de collagène vertes, jaunes et rouges des coupes colorées au rouge Sirius

1.3.2. Topologie de surface

Pour l'analyse suivante, par précaution, les échantillons sains sont restés en deux groupes différenciés (sain MMT et sain MIA). Ils ont été comparés entre eux et avec

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.3. Résultats

leurs échantillons pathologiques correspondants. Seuls trois échantillons sur quatre de chaque groupe ont été analysés pour des raisons techniques. Les longueurs d'onde moyenne λ_x et λ_y dans toute cette étude varient entre 8 et 28 μm .

1.3.2.1. Ratio de déformation

Selon l'axe y , MIA et MMT ont présenté un ratio de déformation statistiquement différent (respectivement 0.417 et 0.205, $p = 0.0495$). Une tendance identique a été relevée selon l'axe x sans pour autant être significative. Les deux groupes sains sont comparables (tableau 1.2).

1.3.2.2. Indice de cohésion

Le tableau 1.2 montre que sans être statistiquement significativement différents, une baisse de I_x est observée pour le groupe MIA par rapport à son homologue sain. Une tendance inverse est observée pour le groupe MMT, avec une hausse significative de I_y ($p = 0.0495$) par rapport à son homologue sain. Les groupes OA entre eux sont statistiquement différents à la fois pour I_x ($p = 0.046$) and I_y ($p = 0.046$). Les deux groupes sains sont comparables (tableau 1.2).

Group	ϵ_x	ϵ_y	I_x	I_y
MMT _{Healthy}	–	–	0.180 (0.079)	0.188 (0.060)
MMT _{OA}	0.213(0.250)	0.205(0.048)	0.243 (0.006)	0.397 (0.142)
MIA _{Healthy}	–	–	0.207 (0.058)	0.150 (0.092)
MIA _{OA}	0.353(0.091)	0.417(0.127)	0.143 (0.081)	0.150 (0.069)

TABLEAU 1.2. – Moyenne (et écart-type) des paramètres micro (ratio de déformation ϵ et indice de cohésion I) selon les axes x et y pour chaque groupe expérimental. Du fait de la construction du ratio de déformation, il n'y a pas de valeurs pour les échantillons sains.

1.4. Discussion

Dans cette étude, nous cherchions à déterminer s'il existait des différences, et si oui, quelles étaient-elles, dans le profil pathologique induit entre deux méthodes classiques d'induction d'arthrose, la MIA et la MMT. En effet, d'un point de vue clinique, la prise en charge précoce des patients arthrosiques permet de meilleurs bénéfices dans la gestion de cette pathologie [Arendt et al. 2014]. En cela, la maîtrise des premières étapes d'induction d'arthrose par ces modèles nous a semblé essentielle.

D'abord, le score de Mankin-modifié nous a permis de confirmer que le stade d'arthrose que nous étudions correspondait bien à de l'arthrose précoce, mais aussi que les deux modèles progressaient à des rythmes similaires. L'indice de cohésion, qui, pour rappel, décrit l'homogénéité des tensions dans le réseau collagénique, a montré que les deux groupes contrôles sains pouvaient être assimilables, y compris à cette échelle. L'analyse de la cellularité et de la biréfringence, des approches pourtant usuelles sur des stades d'arthrose plus avancés, n'ont pu produire de résultats exploitables en arthrose précoce et pour ce faible nombre d'animaux.

Des différences nettes ont cependant émergé. L'analyse morphologique a montré que la technique d'induction par MIA avait comme symptôme une perte de densité en PG dans la MEC du cartilage tibial, sans préférence de compartiment. Ces résultats sont en accord avec ceux de Thote [Ding et al. 1998]. Un nouvel indicateur que nous avons mis en place, le ratio de déformation, montre un effet important de l'induction par MIA sur l'organisation du réseau collagénique, avec une hausse de 41.7% par rapport à son contrôle sain. Une baisse de l'indice de cohésion est aussi observée. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'une perte de densité en PG signifie une baisse du potentiel d'hydratation du cartilage, donc de son gonflement, laissant ainsi le réseau de collagène dans un état plus relaxé [Ding et al. 1998].

La technique MMT quant à elle, a essentiellement induit des dégâts sur le tiers externe du cartilage fémoral, à l'endroit où le ménisque devrait jouer son rôle mécanique de répartition des contraintes. Il n'y a aucun dommage au niveau du compartiment latéral, ce qui est aussi cohérent avec les résultats de Thote [Thote et al. 2013]. Le ratio de déformation a augmenté de 20.5% par rapport à son contrôle, soit moitié moins que la hausse constatée par l'induction par MIA. La perte de PG y est moins prononcée, et le réseau de collagène subit un stress mécanique plus important que dans le contrôle sain, ce qui induit une usure prématurée. Aussi, le groupe MMT présente une plus grande inhomogénéité de tension dans le réseau de collagène, à la fois par rapport à son contrôle mais aussi au groupe MIA. La technique MMT donne lieu à une usure localisée dans le compartiment médial, reproductible.

1.5. Conclusion

Le but de cette étude était d'explorer les premiers temps de l'arthrose induite par deux méthodes classiques d'induction d'arthrose, l'une consistant en l'injection d'un

1. Analyse comparative des modèles murins d'induction d'arthrose : induction mécanique vs induction chimique – 1.5. Conclusion

agent cytotoxique, le monoiodoacétate, et l'autre en une lésion chirurgicale d'une structure stabilisante du genou, le ménisque. Les modèles d'arthrose sont relativement peu documentés sur les phases d'initiation. La méthode MIA étant beaucoup moins risquée et traumatisante pour l'animal, il nous semblait intéressant d'apporter des éléments de réflexion à la communauté scientifique pour pouvoir effectuer un choix éclairé dans la conception de protocole touchant à l'arthrose précoce.

Notre analyse a utilisé à la fois une approche histologique commune et une approche innovante basée sur la microscopie confocale. L'histologie a permis d'établir des distinctions qualitatives entre les deux techniques d'induction, mais n'a pas pu fournir de distinctions quantitatives statistiquement significatives. Nous avons donc proposé une nouvelle méthode d'analyse en étudiant la topologie de surface du cartilage à l'échelle microscopique. Cela a fourni des informations sur les propriétés mécaniques (ratio de déformation, indice de cohésion) du réseau de collagène, révélant deux modèles opposés de dégradation de l'arthrose.

Plusieurs différences ont été constatées entre les deux modèles d'arthrose. L'arthrose induite par MIA est initiée par une perte diffuse de densité de PG sur les cartilages tibiaux médial et latéral. La technique MMT, en revanche, initie l'arthrose par une désorganisation du réseau de collagène, et en particulier une usure localisée sur la zone externe du cartilage fémoral médial, s'étendant sur une longueur pratiquement identique à la longueur de pénétration du ménisque dans l'articulation, c'est-à-dire là où il aurait joué son rôle sans induction.

Cette étude souligne l'importance du choix de la technique d'induction, même dans la modélisation de l'arthrose précoce. À première vue, l'induction de l'arthrose par MIA peut sembler être le choix évident en raison de sa rapidité et de sa sécurité, de l'absence d'intervention chirurgicale et de sa dépendance à la dose. Cependant, cette étude montre que dès les premiers stades de la pathologie, les symptômes diffèrent de ceux induits par le MMT : il y a une atteinte de toutes les articulations plutôt qu'une atteinte localisée (au compartiment médial, comme chez l'homme), et elle se produit par le biais des PG plutôt que du réseau de collagène. De plus, on sait que la MIA entraîne une perte importante de la cellularité à moyen terme, ce qui rend impossible tout traitement visant à stimuler la régénération du cartilage. Ces conclusions nous ont amenés à choisir le MMT pour la poursuite de nos travaux sur la mise au point d'un dispositif de décharge médiale pour la gestion de la gonarthrose médiale chez l'homme.

Ce chapitre correspond à un article publié dans la revue Scientific Report en 2020 [Aüllo-Rasser et al. 2020].

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin

2.1. Introduction

Le modèle expérimental d'arthrose maîtrisé, nous avons souhaité répondre à la question initiale : la pose d'une EPG permet-elle de limiter la progression de l'arthrose ? Autrement dit, est-ce que la décharge apportée par un dispositif de déchargement médial permet au cartilage de résister aux effets d'une atteinte méniscale sévère (technique MMT) ?

Le bénéfice du principe même de décharge n'est plus à prouver puisque, comme vu dans le chapitre introductif (section 3.2.2), les prises en charge actuelles de l'arthrose empruntent cette voie. Cependant, aucun dispositif de type EPG, proposant un mécanisme externe mobile, n'a encore été validé comme traitement adapté pour l'arthrose du CFTM. De plus, est-ce que cette décharge est exploitable chez l'animal, pour l'utiliser en guise d'étude préclinique pour la validation du dispositif médical implantable (DMI) humain ?

Plusieurs études se sont déjà penchées sur l'analyse des variations de chargement sur le modèle animal. Nishino et al. [Nishino et al. 2010] ont obtenu une protection du cartilage significative sur le modèle d'arthrose du lapin à l'aide d'un *bridging external fixation device*, déchargeant l'intégralité de l'articulation. Takahashi et al. [I. Takahashi et al. 2019] ont utilisé une modélisation de micro-gravité, déchargeant globalement les membres postérieurs, pour étudier les résultats du déchargement du genou arthrosique. Roemhildt et al. [Roemhildt et al. 2013] ont utilisé un dispositif qui, à notre connaissance, est le plus proche de l'EPG. Ils ont cependant, à l'inverse, exploré les effets de surcharge sur la physiologie du cartilage et non l'effet thérapeutique sur l'arthrose du compartiment déchargé. Ces études ont toutes en commun de relever un effet positif de la décharge sur l'état du cartilage. Cependant, peu d'études sont focalisées sur l'arthrose précoce, et aucune ne décrit l'effet d'un dispositif de décharge médial, à ce stade de prise en charge.

Bien que la distraction, qui peut être considérée comme une décharge d'intensité suffisante pour détourner la charge du poids du corps dans leur intégralité, présente des avantages lorsqu'elle est temporaire, la physiologie du cartilage a besoin d'une stimulation mécanique, comme tous les tissus conjonctifs. Nous émettons donc l'hy-

pothèse qu'il existe une zone de stimulation optimale, en d'autres termes une quantité optimale de décharge, pour la prise en charge de l'arthrose.

Pour contribuer à la détermination de la quantité optimale de déchargement pour la survie du cartilage arthrosique, nous avons conçu un dispositif de déchargement du compartiment médial de type distracteur articulé adapté au modèle murin d'arthrose MMT.

2.2. Méthodes

2.2.1. Approbation éthique de l'expérience

Cette expérience a obtenu une approbation éthique de la part des comités de protection animale de l'Université d'Aix-Marseille (AMU) et du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), dont les détails peuvent être retrouvés au chapitre précédent (cf section 1.2.1).

2.2.2. Conception et fabrication de l'EPG adaptée au rat

Nous avons conçu une EPG adaptée au rat. C'est un dispositif externe, fixé sur le fémur et le tibia comme un distracteur et permettant la flexion de genou. Il s'organise en deux branches sur lesquelles sont fixées les broches de fixation intra-osseuse (deux par os), et qui se rejoignent autour d'un mécanisme de distraction, formé par un ressort dont le design a conçu sur mesure 2.1. Celui-ci exerce deux forces opposées dans le plan formé par les axes anatomiques du fémur et du tibia, et perpendiculaires à la bissectrice de l'angle formé par ces deux axes. Ceci permet une décharge constante quel que soit l'angle de flexion de la patte. D'un point de vue cinématique, la flexion de genou a été approchée par une rotation pure et l'EPG a été alignée avec cet axe de rotation.

Le dimensionnement du ressort de décharge a été fait par analogie à la valeur de décharge maximale du Kinespring en extension [Clifford et al. 2011], rapporté au modèle animal. Pour cela, nous avons d'abord considéré de façon simplifiée que la quantité de charge qui passe dans le compartiment médial du genou dépend du poids du corps, du mode de marche et de la répartition médio-latérale au sein du genou. Les valeurs utilisées sont fournies dans le tableau 2.1. Le KineSpring fournit une décharge atteignant jusqu'à 16kg, soit 75% de la quantité de charge transitant par le compartiment médial pour un individu moyen. Ce ratio appliqué à la valeur animale, nous obtenons une valeur de 0.126 kg, soit 1,2N. Une modélisation numérique par éléments finis reproduisant le ressort et ses conditions aux limites a été conçue pour dimensionner le diamètre de fil du ressort, qui contrôle sa rigidité. Ce calcul nous a conduit à choisir un diamètre de fil de 0.5mm, induisant une décharge de 1.5N, soit 83% de la charge du compartiment médial chez le rat.

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.2. Méthodes

	Humain	Rat
Poids du corps	70kg	0.5kg
Mode de marche	Bipède (x0.5)	Quadrupède (membre post. x0.35)
Répartition médio-latérale	60%	50%

TABLEAU 2.1. – Valeurs pour le dimensionnement du ressort de décharge. N'ayant aucune source permettant de déterminer la répartition médio-latérale exacte des charges au sein du genou, une valeur moyenne a été arbitrairement choisie.

Nous avons également conçu un ancillaire pour permettre des chirurgies précises et reproductibles. Il est constitué d'une pince pour maintenir la patte dans une position adéquate lors de la chirurgie ainsi que de guides de perçage pour les fiches osseuses. Les propriétés matérielles et géométriques de fiches osseuses ont été validées pour des chirurgies de distraction osseuse murine [Pithioux et al. 2017]. Ce sont des implants semi-filetés sur 6 ou 8 mm, selon le site implantatoire. Le filetage a été adapté pour favoriser l'ancrage osseux. Les EPG et l'ancillaire ont été fabriqués par impression 3D métallique en monobloc, les implants en tournage et les ressorts par formage de fil d'acier.

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.2. Méthodes

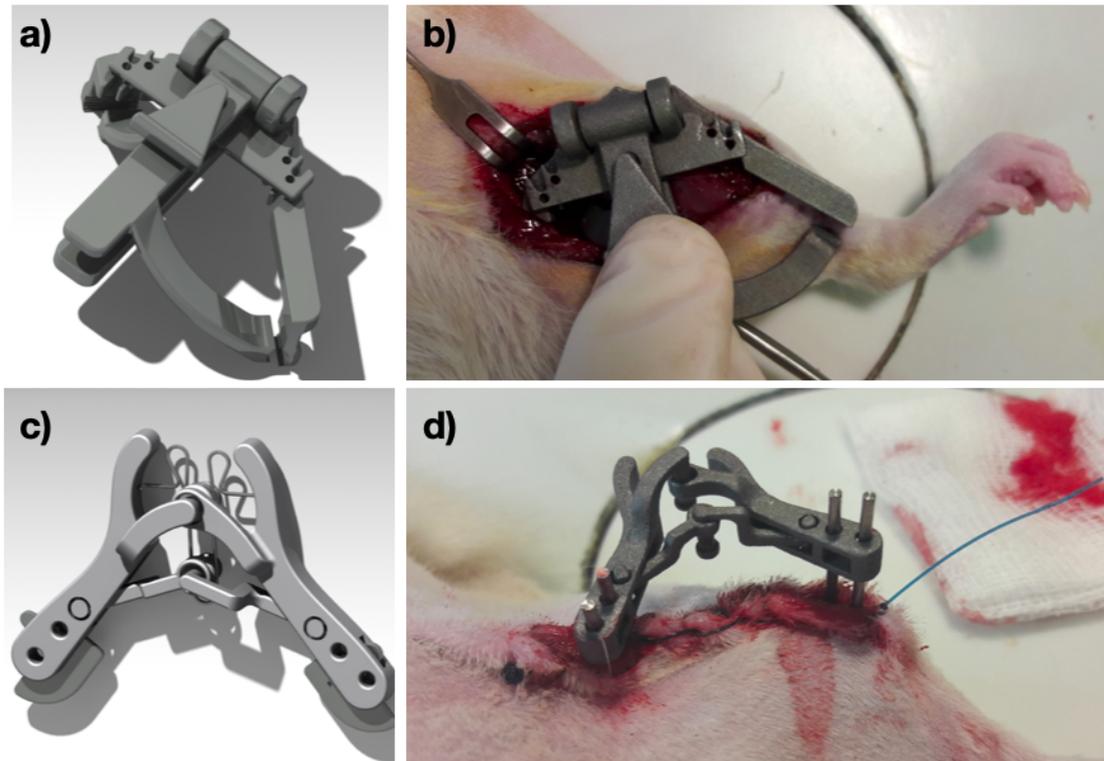


FIGURE 2.1. – a) Rendu réaliste CAO de l'ancillaire. b) L'ancillaire placée en regard du genou dans l'intervention chirurgicale. Les trous sur l'ancillaire servent de guide de perçage permettant un alignement correct des implants. c) Rendu réaliste de l'EPG. d) L'EPG implanté autour du genou arthrosique de l'animal. Le ressort de décharge n'est pas présent.

2.2.3. Méthodes d'analyses

Deux méthodes d'analyse comportementale (static weight bearing, gait analysis) et deux méthodes d'analyse histologique (Bleu de Toluidine, rouge Sirius) ont été utilisées.

2.2.3.1. Analyse de la répartition pondérale (SWB)

Un dispositif, composé de 4 plateformes de force indépendantes (une par patte), relié à une carte électronique de type Arduino, a été conçu. Les mesures ont été effectuées à une fréquence de 1Hz, avec une précision de ± 1 g. Des précautions particulières ont été prises dans la conception de ce dispositif pour permettre à l'animal de ne pas se blesser en cas de chute de la plateforme.

La valeur à vide des capteurs a été relevée avant chaque mesure. Les rats ont été pesés à l'aide d'une balance commerciale. Ils ont ensuite été placés sur le dispositif,

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.2. Méthodes

une patte par capteur, en position de face et statique, la queue pendant librement en arrière (figure 2.2). Les mesures ont été effectuées lorsque l'animal répondait aux critères de positionnement.



FIGURE 2.2. – Illustration de la plateforme SWB.

Une vingtaine de mesures ont été effectuées par série d'acquisitions, et trois séries d'acquisitions ont été effectuées par rat, entrecoupées de remise à zéro du capteur sans l'animal. Ces mesures ont été effectuées une fois par semaine pour chaque rat sur toute la durée de l'expérience, hormis la semaine de repos post-chirurgical [Hamilton et al. 2015].

Toutes les données ont été traitées dans le logiciel Rstudio. Des filtres ont été appliqués pour évacuer les données incohérentes, les données ont été normalisées par rapport à la pesée précédant la collecte de données, et le poids de l'EPG a été soustrait de la mesure correspondant à la patte gauche lorsque celle-ci en était équipée.

Les résultats ont été exprimés en pourcentage du poids de l'animal et sont retranscrits à trois temps significatifs : deux semaines après induction d'arthrose (phase A dite « pré-op »), deux semaines après pose de l'EPG (phase B dite « post-op ») et une semaine avant sacrifice (phase C dite « après récupération ») (cf figure 2.4).

2.2.3.2. Analyse de la marche : angles articulaires du genou et de la hanche.

Un tunnel transparent a été utilisé pour observer la dynamique de marche des animaux au cours de l'expérience. Avant chaque passage, la patte postérieure gauche de l'animal était rasée. Les points trackés ont été signalés à l'aide d'un marqueur noir (centre articulaire de la hanche, centre articulaire du genou, centre articulaire de la cheville, cinquième métatarse) (figure 2.3) [Boettger et al. 2011]. L'animal a été placé au départ du tunnel. Une caméra (iPhone SE 1st gen., Apple) a filmé (1080p, 240 fps) le passage du rongeur sur trois cycles de marche complets. Trois passages ont été effectués chaque semaine pour chaque rat, hormis la semaine de repos post-chirurgical.



FIGURE 2.3. – Un rat au départ du tunnel transparent. La patte a été rasée et les centres articulaires de la hanche, du genou, de la cheville et le 5^e métatarse ont été marqués au feutre noir.

Les vidéos ont ensuite été analysées en utilisant des méthodes de tracking grâce au logiciel Kinovea [Kinovea 0.9.3 (beta version) - GPL v2 license - www.kinovea.org] pour obtenir les coordonnées des points $H(t, x, y)$, $K(t, x, y)$, $A(t, x, y)$ et $T(t, x, y)$. Les angles du genou et de la cheville en fonction du temps ont été calculés en tout instant à l'aide du théorème d'Al-Kashi (équation 2.2).

Soit

$$d_{[i,j]}|_t = \sqrt{(x_j - x_i)^2 + (y_j - y_i)^2} \quad (2.1)$$

la distance entre les points i et j au temps t , avec $[i, j]$ n'importe quelle combinaison parmi $[H, K, A, T]$. Dans un triangle ABC possédant des angles nommés α , β et γ , et où les longueurs des arêtes respectivement opposés sont nommées a , b et c ,

$$c^2 = a^2 + b^2 - 2ab \cos \gamma. \quad (2.2)$$

En inversant la relation 2.2 et en sélectionnant les longueurs adéquates définies en 2.1, il est possible de déterminer l'angle de genou (KA) et l'angle de cheville (AA) en tout temps comme :

$$\widehat{KA} \Big|_t = \frac{180}{\pi} \cdot \frac{\text{acos}(d_{HK}^2 + d_{KA}^2 - d_{AH}^2)}{2 \cdot d_{HK} \cdot d_{KA}} \quad (2.3)$$

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.2. Méthodes

et

$$\widehat{AA}\Big|_t = \frac{180}{\pi} \cdot \frac{\text{acos}(d_{KA}^2 + d_{AT}^2 - d_{TK}^2)}{2 \cdot d_{KA} \cdot d_{AT}}, \quad (2.4)$$

exprimés en degrés, en fonction du temps. L'amplitude maximale de ces deux angles a été déterminée. Ces données ont été comparées entre les groupes expérimentaux et entre les différents temps de l'expérimentation.

2.2.3.3. Analyse histologique : Bleu de Toluidine et Rouge Sirius

Le protocole de préparation des coupes histologiques au bleu de Toluidine et au rouge Sirius a été reproduit du chapitre précédent [Aüllo-Rasser et al. 2020].

Les coupes colorées au bleu de Toluidine ont été analysées de manière semi-quantitative à l'aide du Mankin Score modifié. Ce score associe une note croissante en fonction de l'état de la structure du cartilage, des anomalies cellulaires et de la coloration de la matrice, pour une note allant de 0 (cartilage sain) à 13 (dommages critiques) [Sluijs et al. 1992].

La biréfringence du réseau collagénique des coupes colorées au Rouge Picro-Sirius a été analysée au travers de 3 segmentations indépendantes par couleur (vert, jaune, rouge). La méthode utilisée pour la segmentation est décrite dans le chapitre précédent (paragraphe 1.2.3.1).

2.2.4. Protocole expérimental

Trente rats de type Sprague-Dawley (350gr) ont été inclus dans l'étude. Après deux semaines d'acclimatation, six d'entre eux ont effectué les tests comportementaux puis ont été sortis de l'expérimentation. Deux d'entre eux ont permis de valider la chirurgie de pose d'EPG et les quatre autres ont été placés en famille d'accueil. Les vingt-quatre rats restants ont subi une induction d'arthrose par Medial Meniscal Transection (MMT) sur la patte postérieure gauche (PPG) (semaine 1). Après une semaine de repos, tous les animaux ont été évalués par les tests comportementaux sur un rythme hebdomadaire (semaines 2, 3 et 4).

Quatre semaines après induction (semaine 4), les rats ont été répartis en 4 groupes : OA, SHAM, EPG, et EPGHA. Le groupe OA ne subit pas de traitement supplémentaire autre que l'induction d'arthrose. Les groupes SHAM, EPG et EPGHA ont été opérés pour être équipés d'une exo-prothèse. Les exo-prothèses des groupes EPG et EPGHA sont fonctionnelles, tandis le groupe SHAM est équipé d'une exo-prothèse désactivée. L'exo-prothèse désactivée comporte une pièce factice à la place du ressort de déchargement. Le groupe EPGHA, en plus de son exo-prothèse fonctionnelle, subit des injections hebdomadaires d'HA intra-articulaire (PM = 700kDa). Tous les animaux ont continué à être évalués sur les tests comportementaux de façon hebdomadaire (4 fois). Cinq semaines après la chirurgie de pose d'exo-prothèse (semaine 9), les animaux ont été sacrifiés (overdose de pentobarbital sodique 1mL pour 0.5-1 kg de

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.2. Méthodes

poids vif en intrapéritonéal) et les genoux prélevés pour l'analyse histologique. Le plan expérimental est résumé dans la figure 2.4.

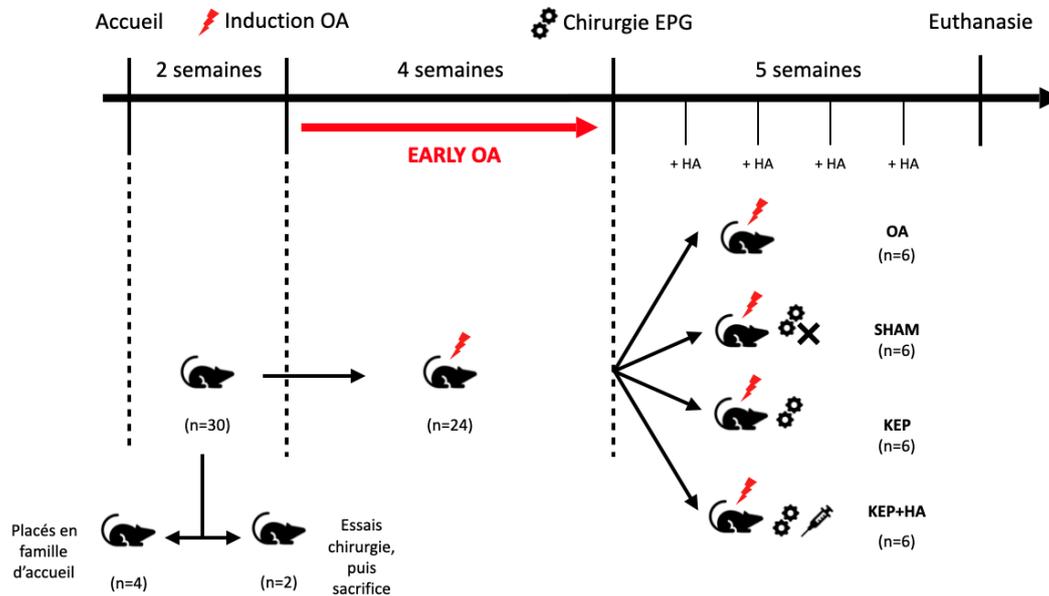


FIGURE 2.4. – Plan expérimental de l'expérience

Utilisation de l'acide hyaluronique en supplément de l'exo-prothèse

Le groupe EPGHA bénéficie d'un double traitement : EPG + injections régulières d'acide hyaluronique. L'utilisation de l'acide hyaluronique comme prise en charge de l'arthrose dans les modèles murins a été discutée au travers de plusieurs études. Notamment, une étude de Ikeuchi et al. [Ikeuchi et al. 2015] a montré que l'HA permet de diminuer l'hyperalgie (sensibilité accrue à un stimulus nociceptif) de la patte arthrosique chez le rat. Teeple et al. [Teeple; Elsaid et al. 2011] quant à eux ont comparé l'effet ajouté de la lubricine (un autre glycosaminoglycane naturellement présent dans le liquide synovial, possédant un fort effet lubrifiant [Swann et al. 1985]) à l'HA sur un modèle d'induction mécanique d'arthrose.

L'effet de l'HA est dépendant de la fréquence d'injections [Rezende et al. 2013], de la dose administrée [Zhou et al. 2008] et de son poids moléculaire [Sakakibara et al. 1994]. Dans notre expérience, une injection hebdomadaire de 50 μ L d'HA (PM = 700 kDa) a été effectuée sur chaque rat du groupe EPGHA à partir de la chirurgie.

L'intérêt de ce double traitement vise à mettre en évidence le bénéfice éventuel d'une thérapie multimodale dans la prise en charge de l'arthrose par rapport à une prise en charge par EPG ou viscosupplémentation uniquement.

2.2.5. Protocole chirurgical

Un protocole chirurgical a été proposé pour la pose de l'EPG sur le modèle murin, et est inspiré des travaux de Pithioux et al. [Pithioux et al. 2017].

La chirurgie proposée nécessite un assistant durant toutes les étapes.

1. Préparation des outils chirurgicaux
 - a) Stériliser tous les outils suivants, nécessaires à la chirurgie : un scalpel (mécanique ou électrique), 2 écarteurs, un porte-aiguille, une pince, une perceuse avec un foret de 0.9 mm.
 - b) Stériliser 4 implants osseux semi-filetés (3 implants à 8 mm de filetage et un implant à 6 mm de filetage), une EPG adaptée au modèle murin, une cale EPG fémorale, une cale EPG tibiale, et l'ancillaire dédiée.
2. Anesthésie et préparation de l'animal
 - a) Peser le rat pour préparer l'anesthésique et l'analgésique.
 - b) Calculer les quantités de médetomidine (0.5mgkg^{-1}), de kétamine (75mgkg^{-1}), et de buprénorphine (0.05mgkg^{-1}).
 - c) Injecter le mélange metedomidine-kétamine en intrapéritonéal.
 - d) Une fois l'anesthésie atteinte, raser la patte arrière gauche de l'animal de la cheville jusqu'à la hanche.
 - e) Installer l'animal sur le flanc gauche, face médiale du genou vers le haut, sur la table de chirurgie.
3. Ouverture du site fémoral
 - a) Après avoir palper les extrémités proximales et distales du fémur, inciser la peau tendue en regard du fémur sur 1.5cm.
 - b) Séparer les muscles vaste médial et biceps fémoral jusqu'à l'os à l'aide du scalpel et du porte-aiguille. L'assistant peut faciliter l'opération en utilisant les écarteurs.
 - c) Déconnecter les tissus mous autour de la diaphyse fémorale.
 - d) Vérifier que la partie du fémur exposée est suffisante pour l'utilisation ultérieure de l'ancillaire.
4. Ouverture du site tibial
 - a) Palper la face antéro-médiale sous-cutanée, sur le tiers proximal du tibia.
 - b) Y inciser sur peau tendue une ouverture de 1 cm parallèle à l'axe mécanique du tibia.
 - c) Déconnecter les tissus mous.
 - d) Vérifier que la portion de tibia exposée est dans l'axe de perçage de l'ancillaire.
5. Pose des implants

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.2. Méthodes

- a) Placer l'ancillaire (pince-guide de perçage) sur la patte. Pendant que l'assistant tient l'ancillaire, vérifier à l'aide d'une aiguille que les guides de perçage correspondent aux sites fémoraux et tibiaux.
 - b) Percer les 4 trous en bicortical avec un diamètre de 0.8mm, en prenant garde de ne pas endommager les tissus mous derrière l'os.
 - c) Oter l'ancillaire et nettoyer les sites de perçage à l'aide de compresses et de sérum physiologique.
 - d) Visser les implants dans les trous avec le porte-aiguille. Veiller à positionner l'implant fileté à 6mm sur le trou le plus distal.
 - e) Vérifier que les implants sont bi-corticaux mais ne dépassent pas de façon excessive à l'aide d'un écarteur.
 - f) Suturer la peau autour des implants.
 - g) Injecter en sous-cutané la buprénorphine autour des sites opératoires pour diminuer la douleur post-opératoire.
6. Pose de l'exo-prothèse animale
- a) Placer l'exo-prothèse sur les implants, en prenant soin de laisser 2 mm entre l'exo-prothèse et la peau pour limiter la friction et assurer une bonne cohésion du système.
 - b) Vérifier que le centre de rotation de l'exo-prothèse est correctement aligné avec le centre de rotation du genou.
 - c) Fixer les implants à l'exo-prothèse à l'aide des cales.
7. Vérification et monitoring
- a) Mobiliser le genou appareillé pour s'assurer que l'exo-prothèse permet l'exploration de toute l'amplitude du genou sans gêne.
 - b) Nettoyer la peau autour des sites opératoire à l'aide d'une compresse et de sérum physiologique.
 - c) Installer une collerette pour diminuer les risques l'autophagie.
 - d) Placer l'animal dans une cage propre pour la phase de réveil.
 - e) Durant les 7 jours qui suivent la chirurgie, suivre quotidiennement l'évolution des sites opératoires et la reprise de la locomotion.

Une vidéo récapitulative du protocole est disponible à cette adresse : <https://youtu.be/BL1frDulq-o>. Toutes les coupes histologiques et les scripts sont disponibles en annexe A.

2.2.6. Analyse statistique

Les échantillons sains du chapitre précédent ont été inclus dans le groupe HEALTHY pour les analyses histologiques. Etant donné le faible nombre d'échantillons, toutes les

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.3. Résultats

données ont été testées à l'aide du test non-paramétrique de Kruskal-Wallis pour les données comportementales, et des tests 2-way ANOVA pour le Mankin-Score, 3-way ANOVA pour le rouge Sirius en dépit du faible nombre d'échantillons par groupe, car ne possédant pas d'équivalents non-paramétriques. Les comparaisons paire-à-paire ont tout de même été effectuées à l'aide du test post-hoc de Dunn avec correction de Bonferroni. Le seuil de confiance a été établi à 95%.

2.3. Résultats

2.3.1. Suivi post-opératoire, complications

Le tableau 2.2 rapporte les évènements post-opératoires. Les infections locales ont été traitées par traitement antibiotique par voie orale, les descellements ont été traités par reconstruction au ciment orthopédique. Un seul cas (rat #10) a nécessité une euthanasie précoce (J+20 après intervention) pour cause de fracture sur fiche fémorale non réductible.

ExpGroup ID	SHAM						EPG						EPGHA						Total
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Infection locale		x	x					x	x		x				x				7
Re-suture fémorale					x	x	x		x										4
Re-suture tibiale		x	x		x			x	x						x				7
Fragilité tissulaire						x				x		x							3
Descellement fémoral	x			x			x					x							4
Descellement tibial									x										1
Euthanasie précoce				x															1

TABLEAU 2.2. – Suivi post-opératoire

2.3.2. Static Weight Bearing

Les résultats comportementaux sont résumés autour de 3 temps fort de l'expérience :

- A = Pré-opératoire, 2 semaines après induction d'arthrose.
- B = Post-opératoire, 2 semaines après pose de l'exo-prothèse.
- C = Long terme, 4 semaines après pose de l'exo-prothèse.

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.3. Résultats

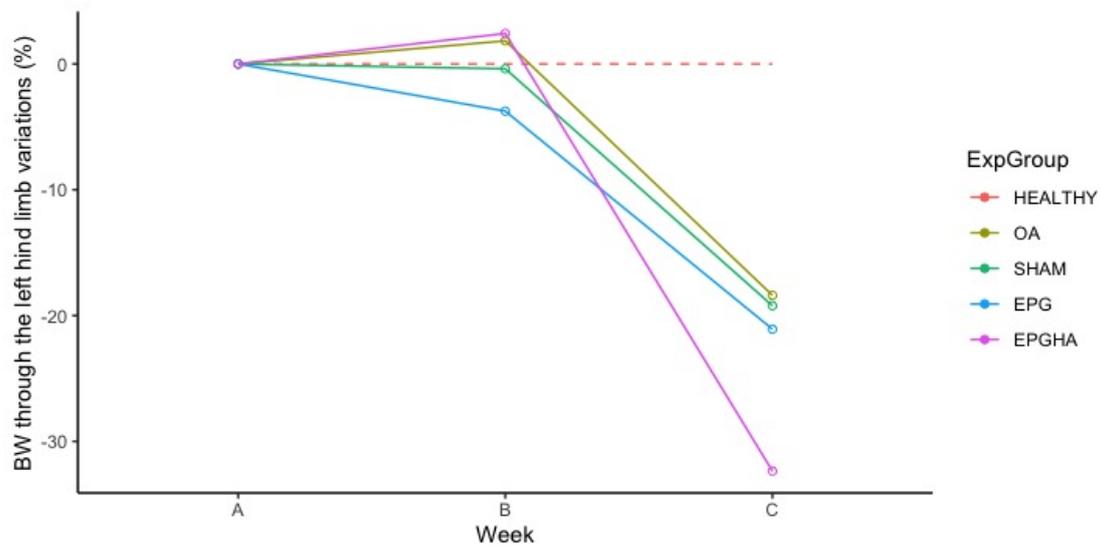


FIGURE 2.5. – Évolution relative du pourcentage de chargement du poids du corps sur la patte postérieure gauche selon les groupes expérimentaux.

En post-opératoire, bien que tous les groupes équipés d'une EPG soient relativement homogènes entre eux et avec le groupe OA non opéré, on peut tout de même différencier l'amorce d'une baisse d'utilisation de la PPG chez les groupes prothésés non supplémentés en HA. Après récupération, on constate que l'ensemble des groupes subissent une baisse homogène d'utilisation de la PPG. Cette baisse étant comparable entre les groupes, elle ne peut s'expliquer que par l'arthrose grandissante. Il est à noter que le groupe EPGHA présente une baisse plus importante que les autres groupes (figure 2.5).

2.3.3. Analyse cinématique

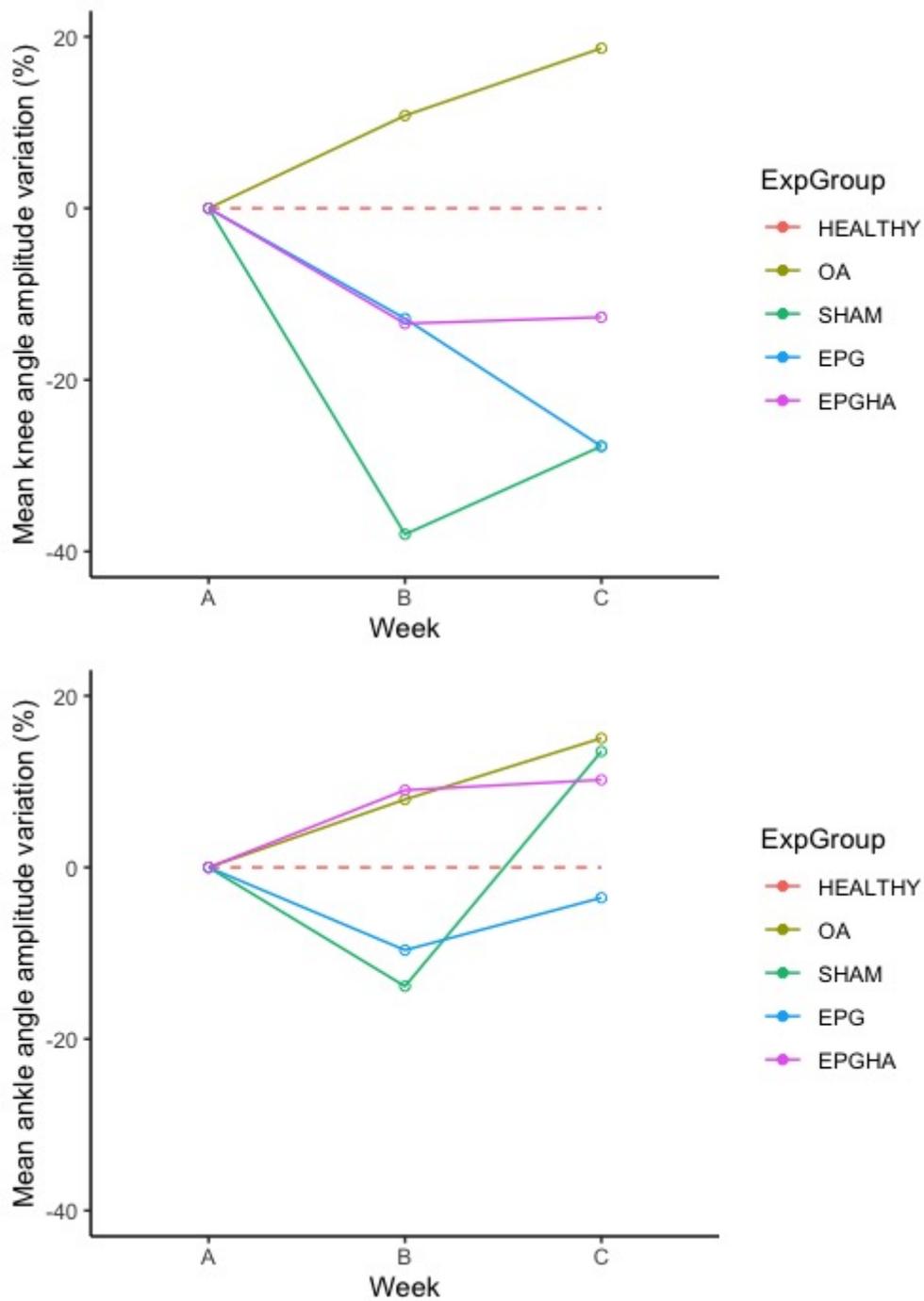


FIGURE 2.6. – Évolution relative des angles articulaires de la patte postérieure gauche selon les groupes expérimentaux (angle de genou, angle de cheville)

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.3. Résultats

Dans cette étude cinématique, on distingue une différence de comportement nette entre les groupes avec une prothèse et le groupe OA, notamment sur le genou. L'exploration angulaire du genou diminue pour tous les groupes avec prothèse, avec un avantage pour le groupe supplémenté en HA, explicable par ses propriétés lubrifiantes. Le groupe SHAM, qui semble avoir eu le plus de difficultés en post-op, retrouve le niveau de l'EPG après récupération.

Les compensations par stratégie de cheville sont variables. Seul le groupe EPGHA compense dès le temps B. Après récupération, le groupe SHAM surcompense, tandis qu'un retour à la normale s'observe plutôt chez le groupe EPG. (figure 2.6)

2.3.4. Coloration au bleu de Toluidine

L'intégralité des coupes retenues pour cette analyse sont disponibles en annexe A. Pour rappel, la technique d'induction d'arthrose MMT vise à sectionner le ménisque médial en deux parties, antérieure et postérieure, et à le laisser sur place. Nous proposons alors d'analyser les résultats par compartiment.

Les cartilages fémoral et tibial du compartiment latéral ne comportent que peu de signes permettant de les distinguer d'un cartilage sain, quel que soit le groupe d'étude. Essentiellement, il s'agit d'une décoloration faible à modérée du cartilage fémoral dans sa zone non calcifiée, observée sur le tiers interne. Une seule atteinte tibiale modérée est à relever, avec une décoloration se propageant de la zone interne à la zone intermédiaire, avec une amorce de fibrillation de la surface (rat #16, groupe EPG).

Logiquement, les atteintes du compartiment médial sont nettement plus importantes :

Groupe OA : Tous les cartilages fémoraux présentent une destruction totale du cartilage, avec un découvrément de l'os sous-chondral dans quatre cas sur cinq. Les cartilages tibiaux montrent un large défaut central, atteignant l'os sous-chondral. Les zones internes et externes du cartilage tibial conservent une coloration intense.

Groupe SHAM : le cartilage fémoral présente une coloration correcte dans un cas, une décoloration localisée dans trois cas et une décoloration totale du cartilage non calcifié dans un cas (rat #7). La surface reste relativement lisse. Le cartilage tibial est très bien conservé. On conserve une coloration globalement intense, sauf pour un cas (rat #7) qui présente une décoloration du cartilage non calcifié et des amorces de crevasse.

Groupe EPG : Les cartilages fémoraux présentent une forte variabilité, les cinq cas formant un panel allant d'une décoloration légère du cartilage non-calcifié à la destruction totale du cartilage. Le cartilage tibial présente aussi de fortes mais moindres variabilités, de la décoloration légère à l'atteinte localisée profonde.

Groupe EPGHA : Les cartilages fémoraux et tibiaux sont dans un état comparable intra-individu, mais présentent une forte variabilité à l'échelle du groupe.

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.3. Résultats

Un cas présente des cartilages intensément colorés et des surfaces sans atteinte remarquable. Deux cas présentent un cartilage fémoral quasi inexistant et un cartilage tibial atteint modérément et avec une coloration correcte. Un cas présente une perte de cartilage quasi totale en fémoral et en tibial. Enfin, un dernier cas présente une disparition totale de l'espace inter-articulaire et du cartilage, remplacé par un amas fibreux désorganisé.

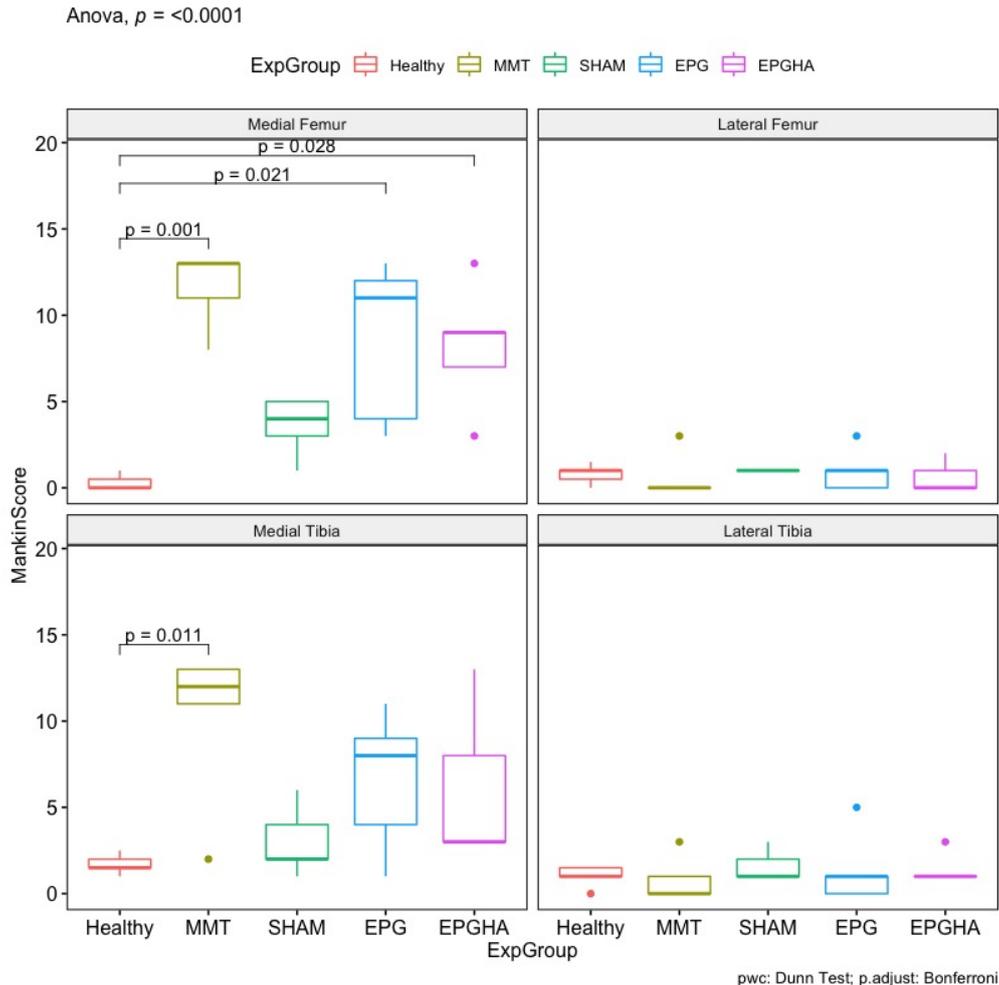


FIGURE 2.7. – Analyse statistique des résultats du Mankin Score modifié. Les résultats sont présentés par groupe et selon chaque cartilage.

L'analyse du Mankin Score modifié quant à elle (figure 2.7) confirme l'absence de différence significative entre les groupes sur les cartilages du compartiment latéral. Les cartilages du groupe HEALTHY et du groupe OA ont un score de Mankin significativement différent, que ce soit en fémoral ($p = 0.001$) ou en tibial ($p = 0.011$). Le cartilage tibial ne présente pas d'autres différences significatives entre les groupes. On

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.3. Résultats

	Healthy	MMT	SHAM	EPG	EPGHA
Fem-Med	0.0 (0-0)	11.6 (8-13)	3,6 (1-5)	8,6 (3-13)	8,2 (3-13)
Tib-Med	1.0 (1-1)	10,2 (2-13)	3,0 (1-6)	6,6 (1-11)	6,0 (3-13)
Fem-Lat	0.0 (0-0)	0.6 (0-3)	1,0 (1-1)	1,0 (0-3)	0,6 (0-2)
Tib-Lat	1.0 (1-1)	0,8 (0-3)	1,6 (1-3)	1,4 (0-5)	1,4 (1-3)

TABLEAU 2.3. – Mankin Score modifié moyen, calculé sur chaque cartilage des compartiments fémoro-tibiaux, au sein de chaque groupe. Les valeurs entre parenthèses précisent l'étendue des données.

peut cependant relever une tendance intermédiaire entre cartilage sain et arthrosique pour les trois groupes possédant une EPG. Il est à noter que sur le cartilage fémoral médial, les groupes EPG et EPGHA diffèrent significativement du groupe HEALTHY (respectivement $p = 0.021$ et $p = 0.028$), ce qui n'est pas le cas du groupe SHAM. Le tableau 2.3 propose une synthèse des valeurs numériques du Mankin Score.

2.3.5. Coloration au rouge Sirius

Pour rappel, l'analyse au rouge Sirius permet d'apprécier des changements du réseau collagénique sans pouvoir en distinguer l'origine précisément. Les résultats obtenus quantifient l'état du cartilage *restant*, ces mesures ne prennent donc pas en compte les éventuelles pertes cartilagineuses.

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.3. Résultats

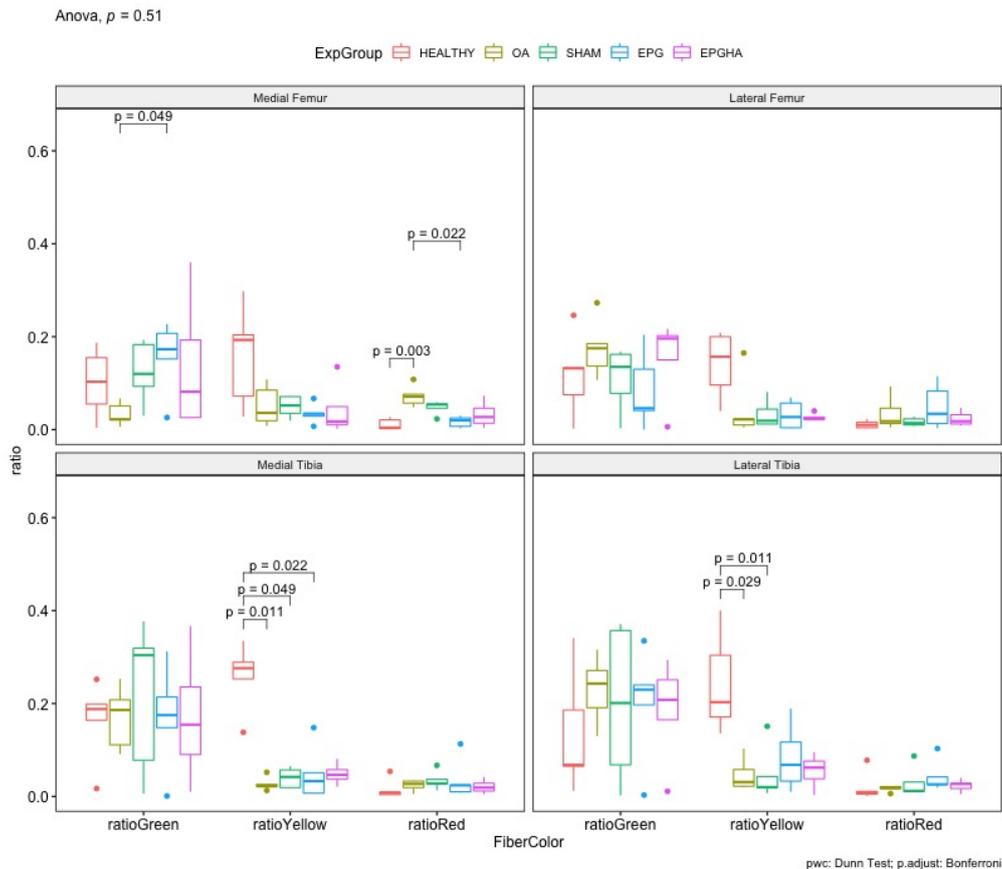


FIGURE 2.8. – Analyse statistique des résultats de la quantification au rouge Sirius sous lumière polarisée, au travers des trois couleurs principales obtenues (vert, jaune, rouge). Les résultats sont présentés par couleur de fibre, par groupe et selon chaque cartilage.

Concernant les cartilages fémoraux, les groupes expérimentaux se distinguent statistiquement en médial sur les fibres vertes et rouges. Sur les fibres vertes, très présentes lorsque le cartilage est sain, le groupe EPG présente une augmentation significative par rapport au groupe OA ($p = 0.049$). Sur les fibres rouges, le groupe OA présente des valeurs significativement supérieures à la fois au groupe HEALTHY ($p = 0.003$) et au groupe EPG ($p = 0.022$). Il n'existe aucune différence entre les groupes expérimentaux sur le cartilage fémoral latéral (figure 2.8).

Concernant les cartilages tibiaux, les différences se jouent sur les fibres jaunes. En médial, le groupe HEALTHY se démarque significativement des groupes OA, SHAM et EPG (respectivement $p = 0.011$, $p = 0.049$ et $p = 0.022$). En latéral, le même groupe HEALTHY en se différencie que des groupes OA et SHAM (respectivement $p = 0.029$ et $p = 0.011$) (figure 2.8).

Dans les deux compartiments, on retrouve une grande variabilité de fibres jaunes dans le groupe HEALTHY, systématiquement atténuée dans tous les groupes ayant

subi une induction d'arthrose.

2.4. Discussion

Si la gonarthrose induit une diminution de l'appui sur la patte touchée, les résultats du SWB nous informe que l'exo-prothèse n'induit qu'une gêne supplémentaire négligeable à l'appui statique. Seul le groupe EPGHA démontre une baisse plus importante de l'appui, un effet provenant potentiellement des injections d'HA qui, au-delà des bénéfices thérapeutiques de la substance, reste un geste relativement invasif à une fréquence élevée. Un point très important, ces résultats nous confirment que si les méthodes d'études suivantes montrent un bénéfice de la décharge, celle-ci ne peut-être inhérente qu'à celle *fournie* par l'EPG et non à un défaut d'appui *causé* par l'EPG.

En dynamique, l'analyse de la marche nous démontre que l'EPG, qu'elle soit équipée ou non du ressort de décharge, ou qu'elle soit accompagnée de viscosupplémentation, représente une gêne à la marche, en post-opératoire ou après récupération. C'est un résultat attendu étant donné la taille relative entre l'EPG et l'animal, mais aussi par son positionnement en médial, en contact avec l'abdomen de l'animal. Il est cependant nécessaire de constater que cette entrave est sensible aux paramètres que nous cherchons à évaluer : la décharge et l'intérêt d'un double traitement. La présence d'une décharge semblerait favoriser l'utilisation de l'articulation durant les premiers temps, et l'adjonction d'HA permettrait de faire durer ces bénéfices comportementaux dans le temps.

L'histologie nous permet de constater les effets directs de l'induction d'arthrose et des traitements proposés sur le cartilage. Il convient de constater que les atteintes du cartilage sont en grande majorité localisées dans le compartiment médial, ce qui confirme l'adéquation de notre modèle d'étude. Lorsque l'on observe les résultats au sein de chaque groupe, aucune conclusion évidente n'émerge, notamment à cause d'une grande variabilité des bénéfices thérapeutiques au sein de chaque groupe. Il est cependant possible de conclure a minima que l'EPG peut être d'une utilité certaine dans la protection contre le développement de l'arthrose, qu'elle soit avec ou sans ressort de décharge, avec ou sans traitement complémentaire. De très bonnes conservations du cartilage sont retrouvées au sein de chaque groupe. L'analyse semi-quantitative nous rapporte que 55% des cartilages fémoraux et tibiaux parmi les groupes SHAM, EPG et EPGHA ont un Mankin score compris entre 1 et 7, à mettre en comparaison avec le groupe OA qui présente un Mankin score minimum de 8.

Le suivi post-opératoire rapporte les nombreuses difficultés de mise en oeuvre de cette expérimentation, tant sur le plan de la tolérance des animaux au dispositif que sur les complications engendrées. Par exemple, au sein du groupe EPG, le rat #15 a présenté une tolérance faible au dispositif, conduisant à un descellement des fiches tibiales. Bien qu'une reconstruction chirurgicale ait été effectuée, le placement initial n'a pu être reproduit à l'identique, nuisant à la performance de l'EPG.

Cependant, il n'est pas non plus possible d'effectuer une corrélation directe entre

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.4. Discussion

la quantité ou la gravité des complications avec le résultat final du traitement (figure 2.9). Par exemple, le rat #20, appartenant au groupe EPGHA, qui n'a montré aucun signe de complications, a reçu la note maximale au Mankin Score, car les coupes histologiques montrent un amas fibreux indifférencié à la place du compartiment médial. Inversement, le rat #13, appartenant au groupe EPG, a présenté une faible tolérance au dispositif. Malgré deux chirurgies nécessaires pour réimplanter l'EPG (J+11, J+31), le Mankin score est très bon (MS = 4), et les cartilages fémoraux et tibiaux ne présentent qu'une faible décoloration de la zone non calcifiée, avec une faible irrégularité de surface, un résultat très intéressant comparé à ceux du groupe OA, sans traitement.

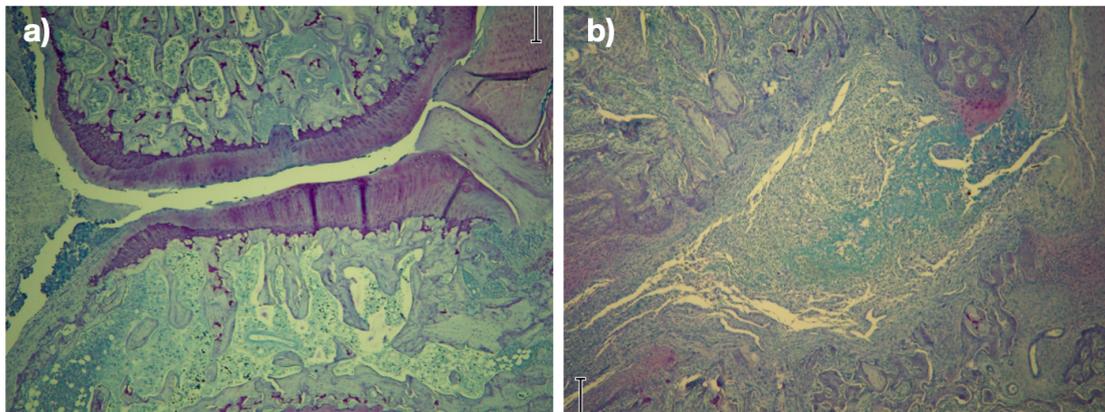


FIGURE 2.9. – Coupes histologiques colorées au Bleu de Toluidine du compartiment médial arthrosique. (a) Rat #13, (b) Rat #20.

L'évaluation du réseau collagénique par coloration au Rouge Sirius donne cependant des résultats plus homogènes. Si l'arthrose semble diminuer le ratio de fibres vertes en faveur de fibres rouges, le groupe EPG se démarque de façon statistiquement significative de cette tendance sur le cartilage fémoral médial, c'est-à-dire du lieu d'initiation de l'arthrose induite par MMT tel qu'explicité dans le chapitre précédent. Les groupes SHAM et EPGHA présente une tendance similaire, sans obtenir une significativité statistique suffisante. La décharge fournie par l'EPG semble alors offrir une protection efficace pour le réseau collagénique.

De façon transversale sur toutes les méthodes d'analyse, le groupe expérimental SHAM présente des résultats bénéfiques pour le cartilage alors même que l'EPG n'est pas équipée du ressort de déchargement. Cela peut s'expliquer par le fait que la seule présence du dispositif apporte une certaine quantité de décharge au genou. Sans son ressort, l'EPG demeure une structure rigide implantée *en parallèle* du genou. La décharge apportée est très certainement moindre qu'avec le ressort, mais les résultats nous indiquent qu'elle n'est pas nulle. Cela nous mène à penser d'une part que le dimensionnement du ressort est un point d'amélioration du dispositif, car ne prenant pas en compte la rigidité initiale de la prothèse. D'ailleurs, les très bons Mankin Score

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.5. Conclusion

pour ce groupe pourrait s'expliquer par une mobilité de l'exo-prothèse sans ressort plus importante que pleinement équipée. En effet, le ressort, pour appliquer son action de décharge, est en contact avec les bras du dispositif. Lors du mouvement, ce contact induit une friction du ressort sur les parois (couple de frottement acier/titane), freinant le mouvement, alors que l'exo-prothèse SHAM, sans ressort, est libre de toute contrainte en rotation. Il est possible d'imaginer que les vibrations produites par la friction du ressort dans l'EPG se transmettent à l'os, entraînant des signaux de douleurs et conduisant l'animal à réduire son activité physique quotidienne. Ces éléments nous permettent de souligner l'importance dans la prise en charge de l'arthrose médiale d'appliquer une décharge sur le compartiment articulaire tout en minimisant la résistance au mouvement, essentielle pour une physiologie saine du cartilage.

La conjonction de deux traitements, un mécanique et l'autre biochimique, ne permet pas de doubler les bénéfices. Les bénéfices thérapeutiques du groupe EPGHA ne se distinguent pas fondamentalement du groupe EPG. Cependant, quelques différences spécifiques permettent de proposer une stratégie dans l'utilisation de l'HA en supplément de l'EPG. Notamment, le groupe EPGHA a montré une meilleure aptitude à conserver de l'amplitude articulaire en post-opératoire, et à la conserver sur le long terme. Dans l'optique de l'élaboration d'une stratégie clinique, l'HA pourrait être une solution à envisager en cas de raideur articulaire associée à l'exo-prothèse.

2.5. Conclusion

Cette expérimentation avait pour objectif d'explorer la capacité d'un dispositif tel que l'EPG à fournir une décharge du CFTM, qui, en cas d'arthrose, puisse induire un bénéfice thérapeutique. Nous avons premièrement conçu une EPG adaptée à l'animal, tout en restant aussi fidèle que possible au cahier des charges de l'exo-prothèse humaine. Ces réalisations peuvent être aisément étendues aux modèles gros animal, pour l'exploration de la décharge du cartilage arthrosique ou comme un dispositif pour soulager mécaniquement le CFTM, par exemple pour protéger une mosaïcoplastie ou une greffe de cartilage. Un ancillaire a aussi été conçu pour permettre un geste chirurgical précis et reproductible. Ces éléments ont été optimisés pour la fabrication additive, notamment concernant l'absence d'assemblage (impression monobloc), malgré le fait que l'EPG et l'ancillaire soient des pièces articulées.

Le plan expérimental a été optimisé pour pouvoir tester plusieurs hypothèses en conservant un nombre d'animal relativement faible. Quatre méthodes d'analyses ont été mises en place pour pouvoir déterminer les conséquences comportementales, à la fois statiques et dynamiques, et tissulaires (matrice fibrillaire, matrice non fibrillaire). De nombreuses variables non maîtrisables empêchent une lecture univoque de l'intégralité des résultats. Cependant, l'EPG semble être une solution d'intérêt dans la protection contre l'arthrose médiale du genou. La question de la quantité de décharge optimale pour la survie, voire la régénération, du cartilage reste irrésolue, mais quelques éléments permettent d'orienter les futures recherches. En effet, si le groupe

2. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin – 2.5. Conclusion

SHAM est en mesure de présenter de bons résultats, c'est qu'une faible décharge permet déjà de protéger efficacement le cartilage. Cela rejoint les recommandations cliniques actuelles : la meilleure solution pour se protéger de l'arthrose reste d'éviter la surcharge pondérale.

Afin d'approfondir ces premiers éléments de recherche, il serait possible de quantifier plus précisément les effets de chaque traitement sur le réseau collagénique en utilisant les outils de tribologie développés au sein du chapitre précédent. Notre choix a été de ne pas y procéder car il aurait fallu doubler le nombre d'animaux pour procéder à un test potentiellement redondant avec l'analyse histologique au rouge Sirius. En adaptant le plan expérimental proposé, il est aussi tout à fait possible d'apporter des éléments de réponses aux questions suivantes :

- Que se passe-t-il lorsque la durée du traitement diffère? Obtient-on de meilleurs résultats si l'EPG est posée plus (ou moins) longtemps? Quelle est la durée de traitement optimal par EPG?
- Que se passe-t-il si l'on décharge avec plus (ou moins) d'intensité? Quelle est la décharge optimale pour la protection/récupération du cartilage?
- Que se passe-t-il lorsque l'EPG est enlevée? Qu'en est-il de la récupération fonctionnelle? Retrouve-t-on les valeurs *saines*, et au bout de combien de temps? Au bout de combien de temps le bénéfice de l'exo-prothèse est-il perdu?

A titre informatif, nous avons démarré l'exploration des questions autour de l'après-EPG, mais cette expérience a dû être interrompue en cours de protocole à la suite du confinement sanitaire lié à la Covid-19 au mois de mars 2020.

Ce chapitre fait l'objet d'un article soumis au journal Osteoarthritis & Cartilage.

3. Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem

3.1. Introduction

Les études animales nous ont permis d'obtenir une estimation de l'effet biologique d'un dispositif de type EPG. Nous avons ensuite souhaité explorer les modifications mécaniques apportées par l'implantation de l'EPG sur genou humain, afin de valider l'hypothèse de décharge du CFTM. Pour cela, des essais sur banc de chargement de genoux issus de donateurs humain ont été mis en place, pour investiguer l'effet de l'EPG sur les profils de contraintes intra-articulaires.

3.2. Méthode

3.2.1. Préparation des échantillons

Le protocole défini dans cette étude a été validé par le laboratoire de thanatopraxie de la faculté de médecine de la Timone (Marseille, FRANCE), qui ont fourni les 10 genoux cadavériques, provenant de 5 donneurs de type caucasiens. Chaque genou est ausculté par le chirurgien afin de s'assurer que le donneur n'ait pas subi de chirurgie du genou et présente une fonction ligamentaire normale. Chaque genou est équipé d'une EPG puis prélevé selon le protocole prévisionnel décrit dans la section 3.2.2. Cette procédure chirurgicale a été conduite par le Dr Maxime Fabre-Aubrespy (MCF-PH, APHM) (figure 3.1).

3.2.2. Technique opératoire prévisionnelle

1. Le/la patient(e) est installé sur une table orthopédique en décubitus dorsal. Une cale dite « de PTG » est installée pour permettre l'hyperflexion du genou au cours de l'intervention, ainsi qu'une cale latérale pour stabiliser la position du genou en flexion.
2. Le premier temps opératoire doit être réalisé le genou en flexion pour écarter en proximal les loges musculaires antérieures de la cuisse. Le relief osseux du bord supéro-médial du condyle interne est palpé et marqué au feutre type Dermotrace.

3. *Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem – 3.2. Méthode*

Une incision longitudinale de 2 cm centrée sur le condyle médial est réalisée. Une dissection soignée des parties molles est faite jusqu'à un contact osseux du condyle médial.

3. Un écarteur type Faraboeuf est placé sur le bord antérieur de l'incision pour récliner toutes les parties molles. Le genou est mis en extension avec l'écarteur en place. Un second écarteur est mis en place sur la partie postérieure de l'incision.
4. Une fois exposé, une fiche autotaraudante de 1cm de diamètre, fileté sur 8 cm, est placée au moteur légèrement en distal du tendon du grand adducteur. La fiche est alors introduite et poussée jusqu'à la deuxième corticale sous contrôle radioscopique, pour une tenue bi-corticale. Il faut s'assurer alors que le filetage ne dépasse pas.
5. Une fois la fiche installée, la peau est fermée à l'aide de points non résorbables autour de la fiche proximale.
6. Le genou en position fléchi, le rebord postérieur et antérieur de la face médiale du tibia sont palpés ainsi que l'extrémité distale de la tubérosité tibiale antérieure. Une incision de 2 cm sera réalisée au milieu des rebords antérieur et postérieur au même niveau que la tubérosité antérieure.
7. Une dissection des parties molles permet de récliner en postérieur les tendons de la patte d'oie. Une fois le contact osseux atteint, une fiche autotaraudante de 1cm de diamètre, fileté sur 6 cm est mise en place en bicortical, sous contrôle radioscopique.
8. Le même procédé de fermeture est alors réalisé.
9. Le mécanisme externe de l'EPG est finalement placé sur les fiches lors de la mise en traction et valgus du genou.

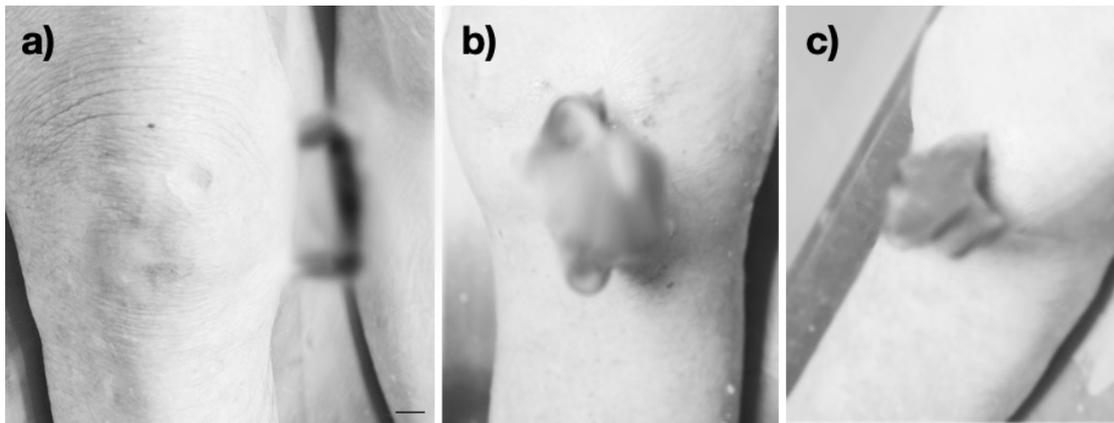


FIGURE 3.1. – Vue de face (a), de profil (b) et isométrique (c) de l'EPG implantée sur sujet humain post mortem. L'EPG est implantée en médial, ici sur un genou droit. Les images sont floutées dans l'attente de l'obtention du brevet. Echelle = 1cm

3.2.3. Montage expérimental

Les tissus mous autour des diaphyses des os longs ont été disséqués. Chaque diaphyse tibiale a été mise en résine sous hotte dans des tubes en PVC, en alignant l'axe principal du cylindre avec l'axe mécanique de l'os considéré et maintenu jusqu'au séchage de la résine. Les genoux ont été placés en conservation autour de 0° par les soins du laboratoire de thanatopraxie jusqu'au jour des essais. Chaque genou a été installé sur le banc d'essai mécanique (Instron 5566A), tibia vers le haut (figure 3.2). Le mécanisme externe de l'EPG démonté, les implants émergeaient librement de la peau. Un dispositif de serrage a permis de choisir librement le positionnement de la diaphyse fémorale dans une position fixe, permettant un alignement vertical de la diaphyse tibiale et une mise en extension du genou. Une dissection antérieure de la capsule articulaire du genou a été effectuée en prenant garde de préserver l'intégrité de l'appareil ligamentaire, pour permettre l'insertion de nappes de pression de type K-scan 4000 (Tekscan, South Boston, Massachusetts) entre les ménisques et le plateau tibial.

Pour chaque spécimen, une force de 700 N à 10 mm min⁻¹ a été appliquée dans l'axe du tibia, représentant un effort bipodal d'un humain de 70kg. Les pressions intra-articulaires ont été enregistrées au cours de l'essai. Sans désinstaller le genou du banc ni les capteurs du genou, le mécanisme externe de l'EPG a été monté sur les broches et le même essai a été reconduit.

3. Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem – 3.2. Méthode

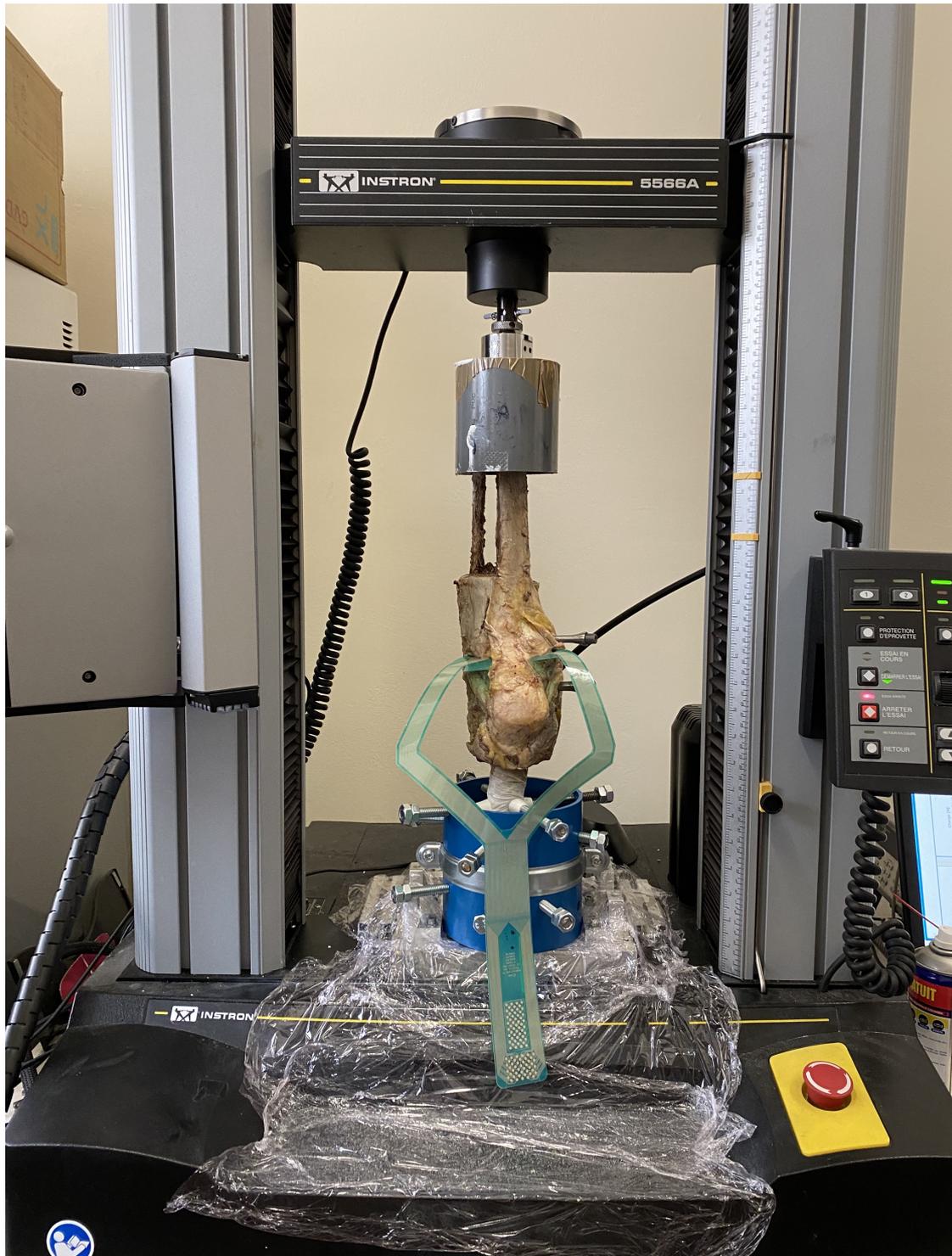


FIGURE 3.2. – Vue du montage expérimental

3.2.4. Analyse des données et statistiques

Les résultats ont été exportés et analysés à l'aide du logiciel Matlab 2020b. Le script rédigé a permis la création de *heatmap* différentielle de pression entre les essais avec et sans EPG pour un même genou. Il a permis aussi d'exporter 4 grandeurs d'intérêt : pression moyenne, pression maximale, force et surface de contact [Ollivier et al. 2018]. Les statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Rstudio. Les statistiques ont été calculées sur les valeurs normalisées. En raison du faible nombre d'échantillons par groupe, le test non-paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour comparer chaque grandeur normalisée à l'hypothèse nulle $\mu = 0$. Le seuil de confiance a été placé à 95%.

Toutes les scripts sont disponibles en annexe A.

3.3. Résultats

Sur les 10 genoux, seuls 9 ont pu être inclus dans les résultats. Le genou exclus n'a pas pu produire de données à cause de son incapacité anatomique à soutenir la charge appliquée par le banc d'essai sans fléchir.

La figure 3.3 présente les cartographies de pression différentielle locale pour chaque genou. Sur l'échelle de couleur, le bleu représente les valeurs négatives, traduisant une diminution de la pression locale induite par la présence de l'EPG. Respectivement, le rouge représente les valeurs positives, traduisant une augmentation de la pression locale induite par l'EPG. Les limites de l'échelle de couleur ont été fixées à ± 1 MPa. Les valeurs dépassant cette échelle sont représentées par une couleur unique ($P < -1$ MPa \rightarrow jaune; $P > 1$ MPa \rightarrow violet).

La figure 3.4 synthétise la pression moyenne, la pression maximale, la force et l'aire de contact sous la forme de boîtes à moustache normalisées : chaque grandeur est exprimée comme un pourcentage de variation entre l'état "sans EPG" et l'état "avec EPG". Les données brutes sont à retrouver en annexe (A.2).

3. Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem – 3.3. Résultats

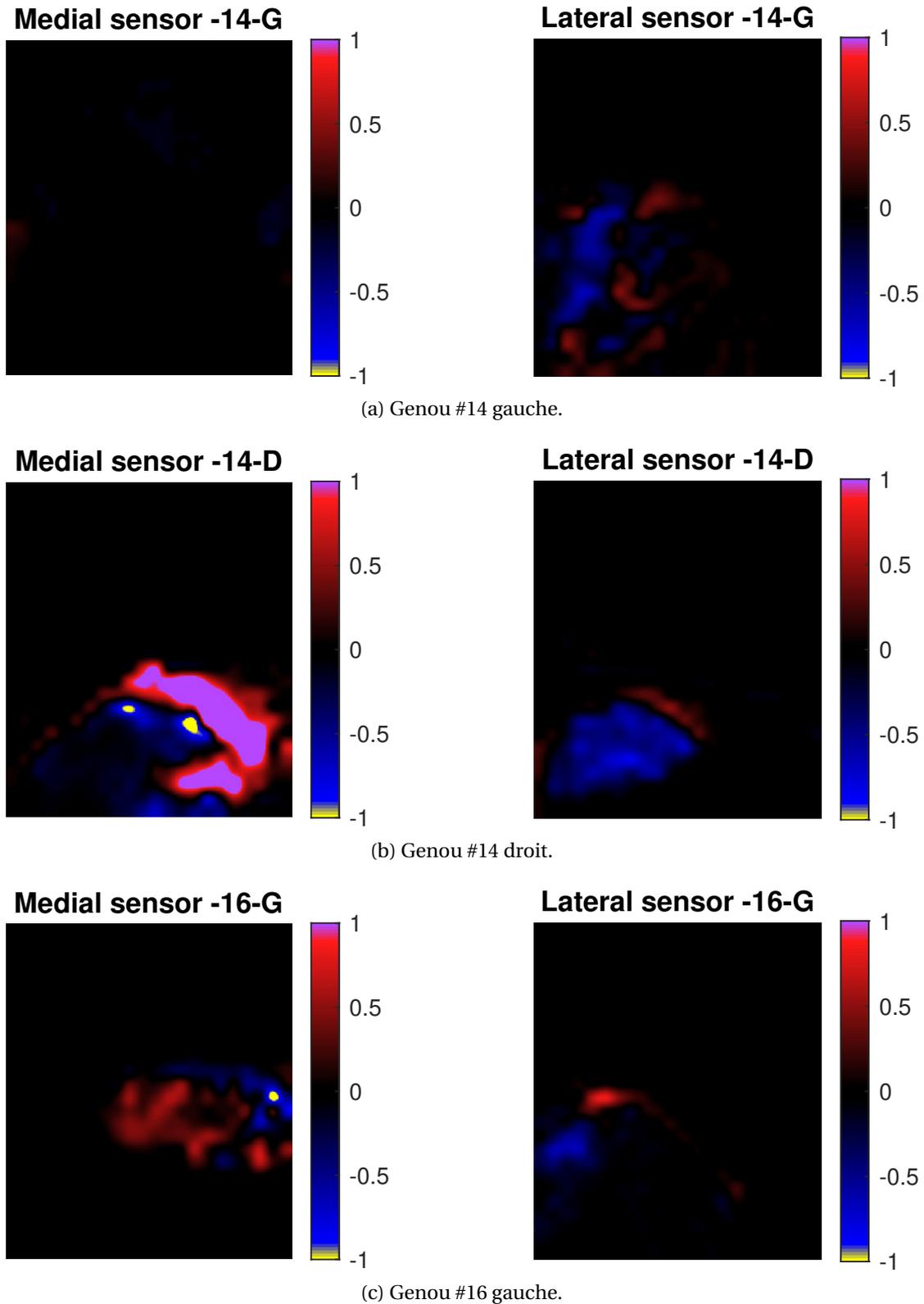


FIGURE 3.3. – Effet de l'EPG sur la cartographie des pressions [MPa] dans les compartiments articulaires médial et latéral. Les valeurs négatives traduisent une décharge locale induite par l'EPG, et réciproquement. [1/3]

3. Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem – 3.3. Résultats

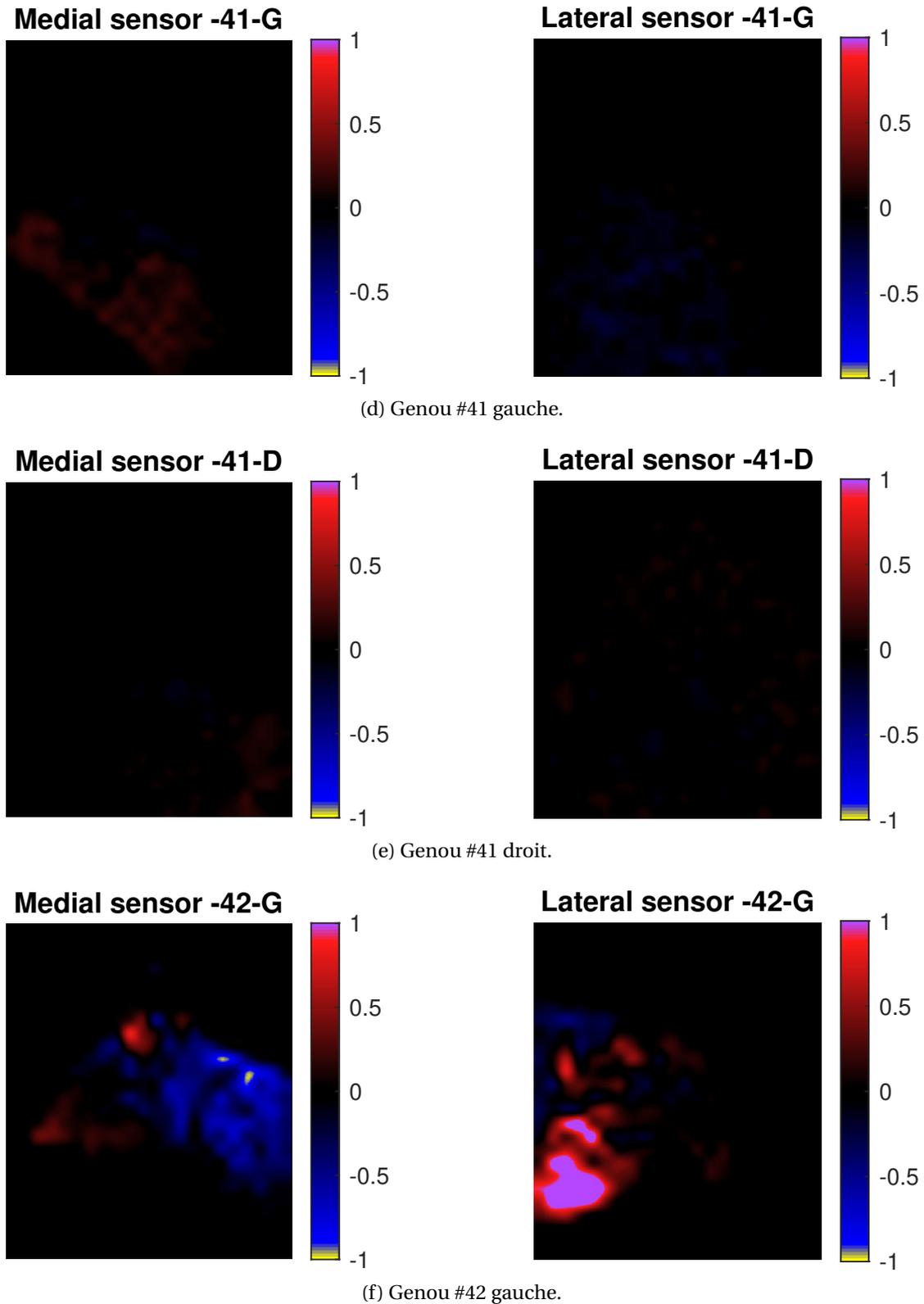


FIGURE 3.3. – Effet de l'EPG sur la cartographie des pressions [MPa] dans les compartiments articulaires médial et latéral. Les valeurs négatives traduisent une décharge locale induite par l'EPG, et réciproquement. [2/3]

3. Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem – 3.3. Résultats

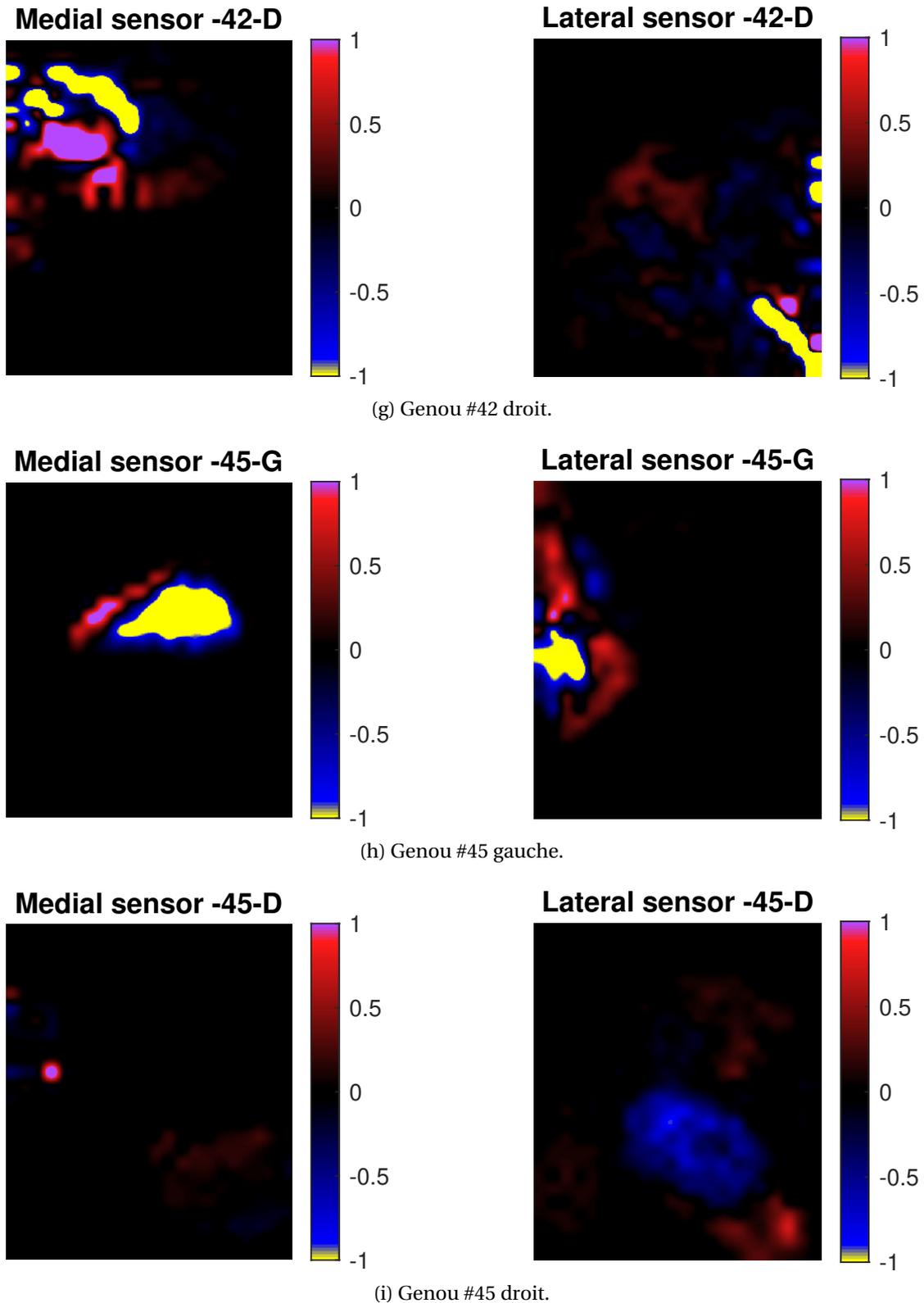


FIGURE 3.3. – Effet de l'EPG sur la cartographie des pressions [MPa] dans les compartiments articulaires médial et latéral. Les valeurs négatives traduisent une décharge locale induite par l'EPG, et réciproquement. [3/3]

3. Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem – 3.3. Résultats

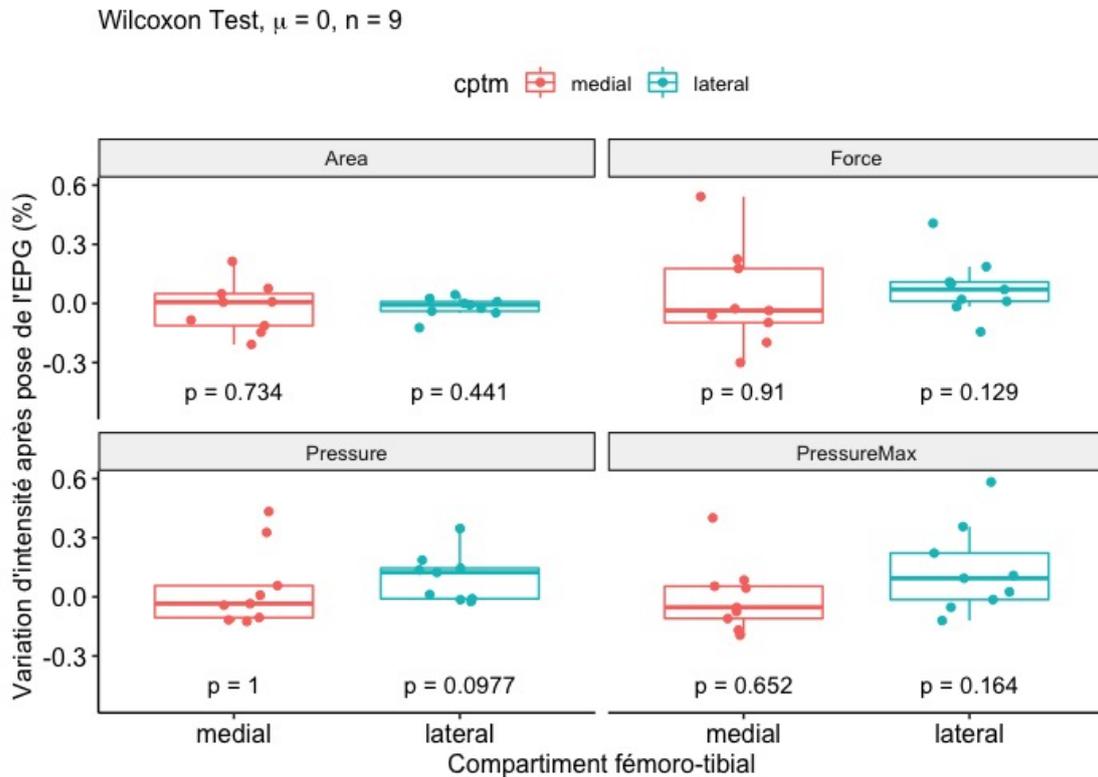


FIGURE 3.4. – Pression moyenne, maximale, force et aire de contact au sein des compartiments médial et latéral, exprimés en pourcentage de variation de l'état avec EPG par rapport à l'état initial sans EPG.

Il est possible de regrouper les cartographies de pression en plusieurs groupes. Les genoux (f) et (h) voient leur compartiment médial déchargé par l'EPG. Le genou (g) voit un déplacement de sa zone de contact fémoro-tibiale, ce qui se traduit par une zone de décharge et une zone de surcharge non alignée. Les genoux (a), (d), (e) et (i) ne semblent pas affectés par la présence de l'EPG. Enfin, le genou (b), et dans une moindre mesure, le genou (c), subissent une augmentation de pression due à l'EPG. Dans le compartiment latéral, à l'exception des genoux (f) et (h) (qui présente une décharge effective du compartiment médial), on observe au minimum une absence de surcharge, au mieux de la décharge allant même jusqu'à dépasser 1 MPa pour le genou (h).

Comme observé dans l'analyse qualitative au cas par cas, l'absence de tendance franche ne permet pas d'obtenir une contribution statistiquement significative parmi les grandeurs observées.

3.4. Discussion

Plusieurs éléments majeurs permettent d'expliquer la dispersion des résultats obtenus.

Cette expérience était la première implantation sur anatomie humaine et a permis l'optimisation et le dimensionnement du prototype d'EPG. Certaines cotations ont été surévaluées durant la phase de conception, dont notamment la longueur des implants tibiaux et fémoraux. Cette longueur doit permettre de faire émerger le mécanisme externe à bonne distance de la peau, c'est-à-dire prendre en compte l'épaisseur des tissus mous au niveau du site d'implantation ainsi qu'une distance de sécurité, permettant au mécanisme de ne pas être en contact direct avec la peau pour éviter les frottements tout en limitant la gêne avec le genou controlatéral. Le design des broches de l'exo-prothèse a été adapté en conséquence.

De plus, la sélection de genoux ayant été mis à disposition pour cette étude ne permet pas de représenter la patientèle-cible de l'EPG. Hormis l'âge, qui impacte négativement la qualité osseuse, 7 genoux sur 9 présente une déformation induisant une répartition des forces faisant pencher la balance coté latéral. Or, l'EPG vise à traiter l'OA du CFTM, donc des patients présentant une surcharge *coté médial*. La mesure de l'angle HKA (Hip-Knee-Ankle, c'est-à-dire du degré de varus/valgus du genou) n'était pas possible autrement que par inspection visuelle car nous n'avions pas de matériel de radioscopie en salle de dissection. Si l'on se concentre sur les deux cas qui présentent une répartition des forces telle que le serait celle d'un patient éligible à l'EPG, les tendances de pression et de force diminuent dans le compartiment médial. Nous ne pouvons tirer aucune conclusion sur un si faible nombre d'échantillons, mais cela va dans la bonne direction. Cela nous permet d'insister sur la nécessité d'un cahier des charges strict concernant les patients-cibles : la présence d'un genu valgus, se traduisant par une sursollicitation du compartiment latéral, est une contre-indication stricte pour l'EPG, pour cause d'une balance bénéfico-risque non acceptable. Obtenir un échantillonnage convenable sur sujet humain post-mortem semble difficile à obtenir, mais ces considérations devront être prises en compte dans l'élaboration d'un protocole pour une future étude clinique.

Enfin, la première version de l'ancillaire conçue pour l'intervention n'a pas permis une bonne reproductibilité du geste opératoire entre les différents genoux. Le positionnement de la première broche est critique puisqu'il conditionne la suivante. Or, l'ancillaire, dans cette version, ne permet pas de contrôler le point d'entrée osseux ni l'angulation de la broche. Une nouvelle version d'ancillaire est en cours de conception.

3.5. Conclusion

Après de nombreuses itérations, un prototype admissible aux essais mécaniques et son ancillaire ont été conçus et fabriqués. Un protocole chirurgical décrivant l'utilisation de ce matériel a été proposé, puis éprouvé par un chirurgien confirmé. Le

3. *Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem – 3.5. Conclusion*

prototype d'EPG a été évalué sur une cohorte de 10 genoux sur un banc d'essai mécanique. Nous avons appliqué une charge de 700 N sur chaque genou pour simuler un appui monopodal d'un patient et nous avons observé les variations de répartition et d'intensité des contraintes au sein des compartiments articulaires fémoro-tibiaux médial et latéral avec et sans EPG. Les résultats ne permettent pas de conclure immédiatement sur la performance mécanique de l'EPG. Nous relevons ici plusieurs opportunités pour améliorer les résultats : adapter la longueur des broches, affiner les critères d'inclusion/exclusion de patients éligibles à recevoir une EPG et enfin améliorer l'ancillaire pour une meilleure assistance dans la pose de la première broche.

Suite à cette étude, un brevet portant sur l'EPG a été déposé.

Conclusion et perspectives

Synthèse des travaux

Trois expérimentations ont été menées afin d'améliorer notre compréhension de l'arthrose modérée et de la possibilité de la traiter par un dispositif de décharge médial, dans notre cas nommé EPG.

La première expérimentation visait à comparer deux modèles communs d'induction d'arthrose, induction par Monoiodoacétate (MIA) et par MMT. Ces deux techniques, sur des temps assez longs, obtiennent des résultats similaires : une destruction totale du cartilage articulaire. Cependant, nous avons pu mettre en évidence que l'initiation de la pathologie induite par chacune des méthodes différait, à la lumière d'une technique d'analyse classique, l'histologie, et d'une technique innovante, la topologie de surface, initialement développée par l'étude des propriétés mécaniques de la peau au sein du Laboratoire de Tribologie et de Dynamique des Systèmes (Ecole Centrale Lyon). Nous avons pu observer que dès les premiers instants, la dégradation du cartilage s'initiait différemment : la technique MIA induit un défaut diffus de PG tandis que la technique MMT induit un défaut localisé du réseau collagénique. Cette étude a confirmé notre hypothèse d'utiliser la technique MMT pour l'évaluation d'un traitement d'arthrose modérée par un dispositif de décharge articulaire, et a fait l'objet d'un article publié dans le journal *Scientific Report*.

La deuxième expérimentation a nécessité l'élaboration d'une EPG adaptée à la morphologie de notre modèle animal (le rat), mais aussi d'un ancillaire pour optimiser la reproductibilité de la chirurgie, complexe à cette échelle. Après la phase de conception initiale s'en est suivie une phase d'adaptation au procédé de fabrication, dans notre cas la fabrication additive métallique. Les deux dispositifs conçus sont venus challenger les limites-machines, notamment car nous avons fait le choix ambitieux de procéder à une impression monobloc des assemblages. Un protocole expérimental a ensuite été écrit avec pour ligne directrice d'évaluer un maximum d'hypothèses sans inclure beaucoup d'animaux. Deux techniques d'analyses *in vivo* (répartition pondérale, analyse de la cinématique de marche) ont été effectuées sur chaque animal de façon hebdomadaire. En fin d'expérience, les genoux ont été prélevés et deux colorations histologiques ont été effectuées. Une lecture croisée nous permet de conclure sur le bénéfice de la décharge articulaire en cas d'arthrose modérée, au moyen d'un dispositif de type EPG. Nous avons relevé que la décharge appliquée était surdimensionnée car le groupe SHAM (avec une EPG non activée) a présenté de bons résultats dans la conservation du cartilage par rapport au groupe témoin arthrosique. Enfin, l'adjonction d'HA n'a pas eu d'effet supplémentaire sur la protection du cartilage mais a permis une meilleure cinématique de marche. Cette expérimentation nous a donc permis de venir confronter les effets biologiques induits par un dispositif tel

que l'EPG sur modèle animal. Cette étude a fait l'objet d'un article soumis au journal *Osteoarthritis & Cartilage*.

Nous avons enfin souhaité quantifier les conséquences mécaniques de l'implantation d'une EPG sur anatomie humaine. Nous avons pour cela mis en place une troisième expérimentation, sur sujet humain post-mortem (SHPM). Après de multiples itérations, un prototype d'EPG, répondant au cahier des charges initialement fixé (cf section 4.2), et son ancillaire ont été conçus et fabriqués par fabrication additive métallique. Un protocole chirurgical prévisionnel a été rédigé en collaboration avec des chirurgiens orthopédiques et éprouvé lors de cette expérimentation. 10 EPG ont été implantées et les genoux ont été prélevés pour essais sur banc mécanique. Une analyse comparative des pressions intra-articulaires induite par un chargement de 700 N, avec et sans EPG, a été effectuée. Les valeurs globales ne permettent pas de conclure statistiquement, mais les cartographies de pression nous conduisent à penser que l'EPG est une solution permettant la décharge du CFTM, sous réserve du respect des critères d'inclusion/exclusion des patients. Cette étude nous aura notamment permis d'apporter des modifications essentielles au design de l'EPG, de son ancillaire, ainsi que dans la définition des patients-cible, ce qui a donné lieu à un dépôt de brevet.

Ouverture

Enjeux industriels

Quelques enjeux demeurent autour de l'EPG avant d'envisager l'étude clinique. Parmi les performances revendiquées, la décharge à tout angle de flexion du genou reste à valider scientifiquement. Un dispositif permettant d'effectuer de tels essais est en cours de fabrication au sein de l'Institut des Sciences du Mouvement E.J. Marey. Des essais cycliques sont aussi envisagés pour évaluer l'usure et la durée de vie de l'EPG. Ces résultats contribueront à ajuster et valider le modèle numérique de genou (éléments finis), démarré en début de thèse, qui permettra lui-même d'itérer sur le design de l'exo-prothèse. Tous ces éléments nous permettent de préparer l'étude clinique à venir et de nourrir le dossier technique nécessaire à l'obtention à terme d'un marquage CE pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Enfin, un brevet est en cours de dépôt, protégeant le mécanisme de l'EPG qui permet la décharge à tout angle de flexion.

Enjeux scientifiques et cliniques

La question de la décharge optimale reste ouverte. Nous avons pu constater qu'une décharge partielle permet un bénéfice clinique intéressant et qu'il n'est pas nécessaire d'immobiliser un patient durant plusieurs semaines/mois pour obtenir une résorption du phénomène inflammatoire associé à l'arthrose modérée.

Les avancées autour de l'exo-prothèse pourront apporter de nombreux éléments de réponse lorsque celle-ci sera disponible cliniquement. Externalisé, le mécanisme de décharge de l'exo-prothèse est facilement instrumentable (de façon ponctuelle ou permanente) et sans conséquence pour le patient. Il sera alors possible d'évaluer la corrélation de certaines caractéristiques du patient (âge, taille, poids, sexe, activité physique, masse musculaire du membre inférieur, activité professionnelle, alignement du membre inférieur, degré d'arthrose, etc.) avec la quantité de charge transitant au sein de l'exo-prothèse et les bénéfices associés en fin de traitement. Les intérêts résideront à la fois en recherche fondamentale, dans la compréhension des phénomènes biomécaniques liés à l'arthrose, et en clinique, permettant de mieux prédire les résultats en fonction des caractéristiques du patient. Finalement, l'EPG pourra être paramétrique, adaptée à chaque patient et fabriquée sur-mesure. L'EPG est conçue dans cet objectif depuis la première heure et pourra ainsi contribuer à l'essor de la chirurgie personnalisée.

Bibliographie

- ALEXOPOULOS, Leonidas G. ; SETTON, Lori A. ; GUILAK, Farshid, 2005. The biomechanical role of the chondrocyte pericellular matrix in articular cartilage. *Acta Biomaterialia*. T. 1, n° 3, p. 317-325. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.actbio.2005.02.001](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2005.02.001) (cf. p. 20).
- ANDRIACCHI, Thomas P.; BRIANT, Paul L.; BEVILL, Scott L.; KOO, Seungbum, 2006. Rotational changes at the knee after ACL injury cause cartilage thinning. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. T. 442, p. 39-44. Disp. à l'adr. DOI : [10.1097/01.blo.0000197079.26600.09](https://doi.org/10.1097/01.blo.0000197079.26600.09) (cf. p. 22).
- ARENDT, Elizabeth A.; MILLER, Larry E.; BLOCK, Jon E., 2014. Early knee osteoarthritis management should first address mechanical joint overload. *Orthopedic Reviews*. T. 6, n° 1. Disp. à l'adr. DOI : [10.4081/or.2014.5188](https://doi.org/10.4081/or.2014.5188) (cf. p. 41, 62).
- ATESHIAN, Gerard A., 2009. The role of interstitial fluid pressurization in articular cartilage lubrication. *Journal of Biomechanics*. T. 42, n° 9, p. 1163-1176. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.jbiomech.2009.04.040](https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.04.040) (cf. p. 23).
- AÛLLO-RASSER, Gaetan; DOUSSET, Erick; ROFFINO, Sandrine; ZAHOUANI, Hassan; LECURIEUX-CLERVILLE, Roger; ARGENSON, Jean-Noël; CHABRAND, Patrick, 2020. Early-stage knee OA induced by MIA and MMT compared in the murine model via histological and topographical approaches. *Scientific Reports*. T. 10, n° 1, p. 15430. Disp. à l'adr. DOI : [10.1038/s41598-020-72350-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-72350-7) (cf. p. 63, 70).
- BENDELE, A. M., 2001. Animal models of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. T. 1, n° 4, p. 363-376 (cf. p. 47).
- BERGMANN, G.; GRAICHEN, F.; ROHLMANN, A., 1993. Hip joint loading during walking and running, measured in two patients. *Journal of Biomechanics*. T. 26, n° 8, p. 969-990. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/0021-9290\(93\)90058-M](https://doi.org/10.1016/0021-9290(93)90058-M) (cf. p. 22).
- BLOCK, Jon; CLIFFORD; GABRIEL; O'CONNELL; LOWE; MILLER, 2013. The KineSpring® Knee Implant System : an implantable joint-unloading prosthesis for treatment of medial knee osteoarthritis. *Medical Devices : Evidence and Research*, p. 69. Disp. à l'adr. DOI : [10.2147/MDER.S44385](https://doi.org/10.2147/MDER.S44385) (cf. p. 40).
- BOETTGER, Michael K; LEUCHTWEIS, Johannes; SCHAIBLE, Hans-Georg; SCHMIDT, Manuela, 2011. Videoradiographic analysis of the range of motion in unilateral experimental knee joint arthritis in rats. *Arthritis Research & Therapy*. T. 13, n° 3, R79. Disp. à l'adr. DOI : [10.1186/ar3342](https://doi.org/10.1186/ar3342) (cf. p. 69).

- BULLOCK, Craig M.; WOOKEY, Peter; BENNETT, Andrew; MOBASHERI, Ali; DICKERSON, Ian; KELLY, Sara, 2014. Peripheral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Activation and Mechanical Sensitization of the Joint in Rat Models of Osteoarthritis Pain : Role of Peripheral CGRP in Rat Models of OA Pain. *Arthritis & Rheumatology*. T. 66, n° 8, p. 2188-2200. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/art.38656](https://doi.org/10.1002/art.38656) (cf. p. 48).
- CARTER, Dennis R; BEAUPR??, Gary S; WONG, Marcy; SMITH, R Lane; ANDRIACCHI, Tom P; SCHURMAN, David J, 2004. The Mechanobiology of Articular Cartilage Development and Degeneration : *Clinical Orthopaedics and Related Research*. T. 427, S69-S77. Disp. à l'adr. DOI : [10.1097/01.blo.0000144970.05107.7e](https://doi.org/10.1097/01.blo.0000144970.05107.7e) (cf. p. 43).
- CHEN, C.; TAMBE, D. T.; DENG, L.; YANG, L., 2013. Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte. *AJP : Cell Physiology*. T. 305, n° 12, p. C1202-C1208. Disp. à l'adr. DOI : [10.1152/ajpcell.00242.2013](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00242.2013) (cf. p. 43).
- CITAK, Mustafa; KENDOFF, Daniel; O LOUGHLIN, Padhraig F.; KLATTE, Till O.; GEBAUER, Matthias; GEHRKE, Thorsten; HAASPER, Carl, 2013. Failed joint unloading implant system in the treatment of medial knee osteoarthritis. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. T. 133, n° 11, p. 1575-1578. Disp. à l'adr. DOI : [10.1007/s00402-013-1830-6](https://doi.org/10.1007/s00402-013-1830-6) (cf. p. 40).
- CLIFFORD, A.; O'CONNELL, M.; GABRIEL, S.; MILLER, L. E.; BLOCK, J. E., 2011. The KineSpring load absorber implant : rationale, design and biomechanical characterization. *Journal of Medical Engineering & Technology*. T. 35, n° 1, p. 65-71. Disp. à l'adr. DOI : [10.3109/03091902.2010.535592](https://doi.org/10.3109/03091902.2010.535592) (cf. p. 39, 65).
- COMI, Eleonora; LANZA, Marco; FERRARI, Flora; MAURI, Valeria; CASELLI, Gianfranco; ROVATI, Lucio Claudio, 2017. Efficacy of CR4056, a first-in-class imidazoline-2 analgesic drug, in comparison with naproxen in two rat models of osteoarthritis. *Journal of Pain Research*. T. Volume 10, p. 1033-1043. Disp. à l'adr. DOI : [10.2147/JPR.S132026](https://doi.org/10.2147/JPR.S132026) (cf. p. 48).
- DAYAN, D.; HISS, Y.; HIRSHBERG, A.; BUBIS, J. J.; WOLMAN, M., 1989. Are the polarization colors of Picrosirius red-stained collagen determined only by the diameter of the fibers? *Histochemistry*. T. 93, n° 1, p. 27-29. Disp. à l'adr. DOI : [10.1007/BF00266843](https://doi.org/10.1007/BF00266843) (cf. p. 53).
- DING, Ming; DALSTRA, Michel; LINDE, Frank; HVID, Ivan, 1998. Changes in the stiffness of the human tibial cartilage-bone complex in early-stage osteoarthrosis. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. T. 69, n° 4, p. 358-362. Disp. à l'adr. DOI : [10.3109/17453679808999047](https://doi.org/10.3109/17453679808999047) (cf. p. 62).
- FANG, Hang; HUANG, Lisi; WELCH, Ian; NORLEY, Chris; HOLDSWORTH, David W.; BEIER, Frank; CAI, Daozhang, 2018. Early Changes of Articular Cartilage and Subchondral Bone in The DMM Mouse Model of Osteoarthritis. *Scientific Reports*. T. 8, n° 1. Disp. à l'adr. DOI : [10.1038/s41598-018-21184-5](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21184-5) (cf. p. 53).

- FERNANDES, Linda; HAGEN, Kåre B; BIJLSMA, Johannes W J; ANDREASSEN, Oyvor; CHRISTENSEN, Pia; CONAGHAN, Philip G; DOHERTY, Michael; GEENEN, Rinie; HAMMOND, Alison; KJEKEN, Ingvild; LOHMANDER, L Stefan; LUND, Hans; MALLEN, Christian D; NAVA, Tiziana; OLIVER, Susan; PAVELKA, Karel; PITSILLIDOU, Irene; SILVA, José Antonio da; TORRE, Jenny de la; ZANOLI, Gustavo; VLIET VLIELAND, Theodora P M, 2013. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. T. 72, n° 7, p. 1125-1135. Disp. à l'adr. DOI : [10.1136/annrheumdis-2012-202745](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202745) (cf. p. 35).
- FLANNERY, Carl R.; HUGHES, Clare E.; SCHUMACHER, Barbara L.; TUDOR, Debbie; AYDELOTTE, Margaret B.; KUETTNER, Klaus E.; CATERSON, Bruce, 1999. Articular cartilage superficial zone protein (SZP) is homologous to megakaryocyte stimulating factor precursor and is a multifunctional proteoglycan with potential growth-promoting, cytoprotective, and lubricating properties in cartilage metabolism. *Biochemical and biophysical research communications*. T. 254, n° 3, p. 535-541 (cf. p. 21, 22).
- FLOUZAT-LACHANIETTE, Charles-Henri; ROUBINEAU, François; HEYBERGER, Clémence; BOUTHORS, Charlie, 2017. Distraction to treat knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. T. 84, n° 2, p. 141-144. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.jbspin.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.03.004) (cf. p. 39).
- FUKUCHI, Claudiane A.; FUKUCHI, Reginaldo K.; DUARTE, Marcos, 2018. A public dataset of overground and treadmill walking kinematics and kinetics in healthy individuals. *PeerJ*. T. 6, e4640. Disp. à l'adr. DOI : [10.7717/peerj.4640](https://doi.org/10.7717/peerj.4640) (cf. p. 31).
- GALLI, M.; DE SANTIS, V.; TAFURO, L., 2003. Reliability of the Ahlbäck classification of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 11, n° 8, p. 580-584. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/S1063-4584\(03\)00095-5](https://doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00095-5) (cf. p. 36).
- GERSING, A.S.; SOLKA, M.; JOSEPH, G.B.; SCHWAIGER, B.J.; HEILMEIER, U.; FEUERRIEGEL, G.; NEVITT, M.C.; MCCULLOCH, C.E.; LINK, T.M., 2016. Progression of cartilage degeneration and clinical symptoms in obese and overweight individuals is dependent on the amount of weight loss : 48-month data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 24, n° 7, p. 1126-1134. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2016.01.984](https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.984) (cf. p. 37).
- GERWIN, N.; BENDELE, A.M.; GLASSON, S.; CARLSON, C.S., 2010. The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 18, S24-S34. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2010.05.030](https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.030) (cf. p. 47, 51).
- GOH, En Lin; LOU, Winston Choong Ngan; CHIDAMBARAM, Swathikan; MA, Shaocheng, 2019. The role of joint distraction in the treatment of knee osteoarthritis : a systematic review and quantitative analysis. *Orthopedic Research and Reviews*. T. Volume 11, p. 79-92. Disp. à l'adr. DOI : [10.2147/ORR.S211060](https://doi.org/10.2147/ORR.S211060) (cf. p. 39, 41).

- GOTTARDI, Riccardo; HANSEN, Uwe; RAITERI, Roberto; LOPARIC, Marko; DÜGGELIN, Marcel; MATHYS, Daniel; FRIEDERICH, Niklaus F.; BRUCKNER, Peter; STOLZ, Martin, 2016. Supramolecular Organization of Collagen Fibrils in Healthy and Osteoarthritic Human Knee and Hip Joint Cartilage. *PLOS ONE*. T. 11, n° 10, e0163552. Disp. à l'adr. DOI : [10.1371/journal.pone.0163552](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163552) (cf. p. 20).
- GRANGE, L.; RANNOU, F.; BERTIN, P.; TAIEB, C., 2012. Osteoarthritis in France the cost of ambulatory care in 2010. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 20, S163 (cf. p. 41).
- HALDER, Andreas; KUTZNER, Ines; GRAICHEN, Friedmar; HEINLEIN, Bernd; BEIER, Alexander; BERGMANN, Georg, 2012. Influence of Limb Alignment on Mediolateral Loading in Total Knee Replacement : In Vivo Measurements in Five Patients. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. T. 94, n° 11, p. 1023-1029. Disp. à l'adr. DOI : [10.2106/JBJS.K.00927](https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00927) (cf. p. 32).
- HALLING, John (éd.), 1978. *Principles of tribology*. Paperback ed. London : Macmillan. OCLC : 5518258 (cf. p. 54).
- HAMILTON, C.B.; PEST, M.A.; PITELKA, V.; RATNESWARAN, A.; BEIER, F.; CHESWORTH, B.M., 2015. Weight-bearing asymmetry and vertical activity differences in a rat model of post-traumatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 23, n° 7, p. 1178-1185. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2015.03.001](https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.001) (cf. p. 68).
- HANNOUCHE, D., 2008. Réparation du cartilage articulaire par ingénierie tissulaire. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur*. T. 94, n° 8, p. 383-393. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.rco.2008.09.004](https://doi.org/10.1016/j.rco.2008.09.004) (cf. p. 20).
- HAYES, W.C.; BODINE, A.J., 1978. Flow-independent viscoelastic properties of articular cartilage matrix. *Journal of Biomechanics*. T. 11, n° 8-9, p. 407-419. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/0021-9290\(78\)90075-1](https://doi.org/10.1016/0021-9290(78)90075-1) (cf. p. 23).
- HEERWAARDEN, R. J. van; VERRA, W., 2020. Knee joint distraction in the treatment of severe osteoarthritis. *Arthroscopie*. Disp. à l'adr. DOI : [10.1007/s00142-020-00382-2](https://doi.org/10.1007/s00142-020-00382-2) (cf. p. 39).
- II, Jack Farr, 2013. Quality of Life in Patients with Knee Osteoarthritis : A Commentary on Nonsurgical and Surgical Treatments. *The Open Orthopaedics Journal*. T. 7, n° 1, p. 619-623. Disp. à l'adr. DOI : [10.2174/1874325001307010619](https://doi.org/10.2174/1874325001307010619) (cf. p. 41).
- IKEUCHI, M.; IZUMI, M.; ASO, K.; SUGIMURA, N.; KATO, T.; TANI, T., 2015. Effects of intra-articular hyaluronic acid injection on immunohistochemical characterization of joint afferents in a rat model of knee osteoarthritis : Effects of hyaluronic acid injection on joint afferents. *European Journal of Pain*. T. 19, n° 3, p. 334-340. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/ejp.551](https://doi.org/10.1002/ejp.551) (cf. p. 71).
- JACOBS, B.Y.; DUNNIGAN, K.; PIRES-FERNANDES, M.; ALLEN, K.D., 2017. Unique spatiotemporal and dynamic gait compensations in the rat monoiodoacetate injection and medial meniscus transection models of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 25, n° 5, p. 750-758. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2016.12.012](https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.12.012) (cf. p. 48, 50).

- JANSEN, Mylène P.; BESSELINK, Nick J.; HEERWAARDEN, Ronald J. van; CUSTERS, Roel J. H.; EMANS, Pieter J.; SPRUIJT, Sander; MASTBERGEN, Simon C.; LAFEBER, Floris P. J. G., 2019. Knee Joint Distraction Compared with High Tibial Osteotomy and Total Knee Arthroplasty : Two-Year Clinical, Radiographic, and Biochemical Marker Outcomes of Two Randomized Controlled Trials. *CARTILAGE*, p. 194760351982843. Disp. à l'adr. DOI : [10.1177/1947603519828432](https://doi.org/10.1177/1947603519828432) (cf. p. 39, 43).
- JARCHO, John A.; HUNTER, David J., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee. *New England Journal of Medicine*. T. 372, n° 11, p. 1040-1047. Disp. à l'adr. DOI : [10.1056/NEJMct1215534](https://doi.org/10.1056/NEJMct1215534) (cf. p. 38).
- JIN, Moonsoo; FRANK, Eliot H.; QUINN, Thomas M.; HUNZIKER, Ernst B.; GRODZINSKY, Alan J., 2001. Tissue Shear Deformation Stimulates Proteoglycan and Protein Biosynthesis in Bovine Cartilage Explants. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. T. 395, n° 1, p. 41-48. Disp. à l'adr. DOI : [10.1006/abbi.2001.2543](https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2543) (cf. p. 25).
- JORGENSEN, Christian; GORDELADZE, Jan Oxholm; NOËL, Danièle, 2005. Régénération du cartilage à partir de cellules souches mésenchymateuses. *Revue du Rhumatisme*. T. 72, n° 4, p. 360-364. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.rhum.2004.12.017](https://doi.org/10.1016/j.rhum.2004.12.017) (cf. p. 42).
- JORGENSEN, Christian, 2013. Mesenchymal stem cells : Uses in osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. T. 80, n° 6, p. 565-567. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.jbspin.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.08.004) (cf. p. 42).
- JORGENSEN, Christian; PERS, Yves-Marie, 2016. CA. 2-La thérapie cellulaire appliquée aux tissus musculo-squelettiques : état des lieux. *Revue du Rhumatisme*. T. 83, A17-A20 (cf. p. 42).
- JÜNI, Peter; HARI, Roman; RUTJES, Anne WS; FISCHER, Roland; SILLETTA, Maria G; REICHENBACH, Stephan; COSTA, Bruno R da, 2015. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/14651858.CD005328.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3) (cf. p. 38).
- JUNQUEIRA, L. C. U.; BIGNOLAS, G.; BRENTANI, R. R., 1979. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *The Histochemical Journal*. T. 11, n° 4, p. 447-455. Disp. à l'adr. DOI : [10.1007/BF01002772](https://doi.org/10.1007/BF01002772) (cf. p. 53).
- JURVELIN, Jukka S; AROKOSKI, Jari P A; HUNZIKER, Ernst B; HELMINEN, Heikki J, 2000. Topographical variation of the elastic properties of articular cartilage in the canine knee. *Journal of Biomechanics*, p. 7 (cf. p. 22).
- KELLGREN, J. H.; LAWRENCE, J. S., 1957. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. T. 16, n° 4, p. 494 (cf. p. 36).

- KRAUS, V. B. ; BLANCO, F. J. ; ENGLUND, M. ; KARSDAL, M. A. ; LOHMANDER, L. S., 2015. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 23, n° 8, p. 1233-1241. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2015.03.036](https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036) (cf. p. 33).
- KUTZNER, I. ; HEINLEIN, B. ; GRAICHEN, F. ; BENDER, A. ; ROHLMANN, A. ; HALDER, A. ; BEIER, A. ; BERGMANN, G., 2010. Loading of the knee joint during activities of daily living measured in vivo in five subjects. *Journal of Biomechanics*. T. 43, n° 11, p. 2164-2173. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.jbiomech.2010.03.046](https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.03.046) (cf. p. 31).
- KUTZNER, Ines ; DAMM, Philipp ; HEINLEIN, Bernd ; DYMKE, Jörn ; GRAICHEN, Friedmar ; BERGMANN, Georg, 2011. The effect of laterally wedged shoes on the loading of the medial knee compartment-in vivo measurements with instrumented knee implants. *Journal of Orthopaedic Research*. T. 29, n° 12, p. 1910-1915. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/jor.21477](https://doi.org/10.1002/jor.21477) (cf. p. 37).
- KUTZNER, Ines ; KÜTHER, Steffen ; HEINLEIN, Bernd ; DYMKE, Jörn ; BENDER, Alwina ; HALDER, Andreas M. ; BERGMANN, Georg, 2011. The effect of valgus braces on medial compartment load of the knee joint – in vivo load measurements in three subjects. *Journal of Biomechanics*. T. 44, n° 7, p. 1354-1360. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.jbiomech.2011.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.01.014) (cf. p. 37).
- LATTOUF, Raed ; YOUNES, Ronald ; LUTOMSKI, Didier ; NAAMAN, Nada ; GODEAU, Gaston ; SENNI, Karim ; CHANGOTADE, Sylvie, 2014. Picrosirius Red Staining : A Useful Tool to Appraise Collagen Networks in Normal and Pathological Tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. T. 62, n° 10, p. 751-758. Disp. à l'adr. DOI : [10.1369/0022155414545787](https://doi.org/10.1369/0022155414545787) (cf. p. 53).
- LAUPATTARAKASEM, Wiroon ; LAOPAIBOON, Malinee ; LAUPATTARAKASEM, Pisamai ; SUMANANONT, Chut, 2008. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/14651858.CD005118.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005118.pub2) (cf. p. 34).
- LE PEN, Claude ; REYGROBELLET, Camille ; GÉRENTES, Isabelle, 2005. Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France. Étude COART France. *Revue du Rhumatisme*. T. 72, n° 12, p. 1326-1330. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.rhum.2005.01.016](https://doi.org/10.1016/j.rhum.2005.01.016) (cf. p. 34).
- LECOCQ, Mathieu ; LINARES, Jean-Marc ; CHAVES-JACOB, Julien ; COYLE, Thelma ; ROFFINO, Sandrine ; EYRAUD, Marielle ; GIGMES, Didier ; DECHERCHI, Patrick ; DOUSSET, Erick, 2020. Total Knee Arthroplasty with a Ti6Al4V/PEEK Prosthesis on an Osteoarthritis Rat Model : Behavioral and Neurophysiological Analysis. *Scientific Reports*. T. 10, n° 1, p. 5277. Disp. à l'adr. DOI : [10.1038/s41598-020-62146-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-62146-0) (cf. p. 51).
- LEE, C. ; GRAD, S. ; WIMMER, M. ; ALINI, M., 2006. The influence of mechanical stimuli on articular cartilage tissue engineering. *Topics in tissue engineering*. T. 2, p. 1-32 (cf. p. 22).

- LI, Chuan Silvia; KARLSSON, Jon; WINEMAKER, Mitchell; SANCHETI, Parag; BHANDARI, Mohit, 2014. Orthopedic surgeons feel that there is a treatment gap in management of early OA : international survey. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. T. 22, n° 2, p. 363-378. Disp. à l'adr. DOI : [10.1007/s00167-013-2529-5](https://doi.org/10.1007/s00167-013-2529-5) (cf. p. 37).
- LI, Chuan Silvia; PATHY, Rubini; ADILI, Anthony; AVRAM, Victoria; BARASI, Mohamed A.; MUNDI, Raman; NIROOPAN, Gavinn; BHANDARI, Mohit, 2013. Is the Treatment Gap in Knee Osteoarthritis Real? A Qualitative Study of Surgeons' Perceptions. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. T. 23, n° 2-03, p. 223-240. Disp. à l'adr. DOI : [10.1615/JLongTermEffMedImplants.2013010144](https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.2013010144) (cf. p. 37).
- LOZANO, Rafael et al., 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. T. 380, n° 9859, p. 2095-2128. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0) (cf. p. 34).
- MADONNA, Vincenzo; CONDELLO, Vincenzo; PIOVAN, Gianluca; SCREPIS, Daniele; ZORZI, Claudio, 2015. Use of the KineSpring system in the treatment of medial knee osteoarthritis : preliminary results. *Joints*. T. 03, n° 03, p. 129-135. Disp. à l'adr. DOI : [10.11138/jts/2015.3.3.129](https://doi.org/10.11138/jts/2015.3.3.129) (cf. p. 40).
- MAK, A. F., 1986. The Apparent Viscoelastic Behavior of Articular Cartilage—The Contributions From the Intrinsic Matrix Viscoelasticity and Interstitial Fluid Flows. *Journal of Biomechanical Engineering*. T. 108, n° 2, p. 123-130. Disp. à l'adr. DOI : [10.1115/1.3138591](https://doi.org/10.1115/1.3138591) (cf. p. 23).
- MALFAIT, Anne-Marie; LITTLE, Christopher B., 2015. On the predictive utility of animal models of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. T. 17, n° 1, p. 225. Disp. à l'adr. DOI : [10.1186/s13075-015-0747-6](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0747-6) (cf. p. 48).
- MATSUMOTO, T.; HASHIMURA, M.; TAKAYAMA, K.; ISHIDA, K.; KAWAKAMI, Y.; MATSUZAKI, T.; NAKANO, N.; MATSUSHITA, T.; KURODA, R.; KUROSAKA, M., 2015. A radiographic analysis of alignment of the lower extremities – initiation and progression of varus-type knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 23, n° 2, p. 217-223. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2014.11.015](https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.015) (cf. p. 35).
- MAZIÈRES, Bernard, 2011. Epidémiologie de l'arthrose en 2011. *Rhumatologie pratique* (cf. p. 35).
- MESSIER, Stephen P.; GUTEKUNST, David J.; DAVIS, Cralen; DEVITA, Paul, 2005. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. T. 52, n° 7, p. 2026-2032. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/art.21139](https://doi.org/10.1002/art.21139) (cf. p. 37).

- MILLER, Rachel E.; TRAN, Phuong B.; OBEIDAT, Alia M.; RAGHU, Padmanabhan; ISHIHARA, Shingo; MILLER, Richard J.; MALFAIT, Anne-Marie, 2015. The Role of Peripheral Nociceptive Neurons in the Pathophysiology of Osteoarthritis Pain. *Current Osteoporosis Reports*. T. 13, n° 5, p. 318-326. Disp. à l'adr. DOI : [10.1007/s11914-015-0280-1](https://doi.org/10.1007/s11914-015-0280-1) (cf. p. 48).
- MISTRY, Dylan A.; CHANDRATREYA, Amit; LEE, Paul Y. F., 2018. An Update on Unloading Knee Braces in the Treatment of Unicompartmental Knee Osteoarthritis from the Last 10 Years : A Literature Review. *Surgery Journal (New York, N.Y.)* T. 4, n° 3, e110-e118. Disp. à l'adr. DOI : [10.1055/s-0038-1661382](https://doi.org/10.1055/s-0038-1661382) (cf. p. 37).
- MOW, V. C.; KUEI, S. C.; LAI, W. M.; ARMSTRONG, C. G., 1980. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression? Theory and experiments. *Journal of Biomechanical Engineering*. T. 102, n° 1, p. 73-84 (cf. p. 23).
- N. D'SOUZA, Warren; Y. NG, Gordon; D. YOUNGBLOOD, Bradley; TSUJI, Wayne; G. LEHTO, Sonya, 2011. A Review of Current Animal Models of Osteoarthritis Pain. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. T. 12, n° 10, p. 1596-1612. Disp. à l'adr. DOI : [10.2174/138920111798357320](https://doi.org/10.2174/138920111798357320) (cf. p. 48).
- NISHINO, T.; CHANG, F.; ISHII, T.; YANAI, T.; MISHIMA, H.; OCHIAI, N., 2010. Joint distraction and movement for repair of articular cartilage in a rabbit model with subsequent weight-bearing. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*. T. 92-B, n° 7, p. 1033-1040. Disp. à l'adr. DOI : [10.1302/0301-620X.92B7.23200](https://doi.org/10.1302/0301-620X.92B7.23200) (cf. p. 64).
- NJR 17th Annual Report 2020.pdf*, 2020. UK. Rapp. tech. National Joint Registry (cf. p. 41).
- OLLIVIER, Matthieu; FALGUIÈRES, Julie; PITHIOUX, Martine; BOISRENOULT, Philippe; BEAUFILS, Phillippe; PUJOL, Nicolas, 2018. Sectioning of the Anterior Inter-meniscal Ligament Changes Knee Loading Mechanics. *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. T. 34, n° 10, p. 2837-2843. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.arthro.2018.03.007](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.03.007) (cf. p. 89).
- PERS, Yves-Marie; MAUMUS, Marie; JORGENSEN, Christian, 2016. Médecine régénérative de la gonarthrose : mythe ou réalité? *Revue du Rhumatisme Monographies*. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.monrhu.2016.03.001](https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2016.03.001) (cf. p. 42).
- PETERS, Abby E.; AKHTAR, Riaz; COMERFORD, Eithne J.; BATES, Karl T., 2018. The effect of ageing and osteoarthritis on the mechanical properties of cartilage and bone in the human knee joint. *Scientific Reports*. T. 8, n° 1, p. 5931. Disp. à l'adr. DOI : [10.1038/s41598-018-24258-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-24258-6) (cf. p. 35).
- PIÉRARD, Gérald E., 1989. Sirius Red Polarization Method is Useful to Visualize the Organization of Connective Tissues but not the Molecular Composition of their Fibrous Polymers. *Matrix*. T. 9, n° 1, p. 68-71. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/S0934-8832\(89\)80021-6](https://doi.org/10.1016/S0934-8832(89)80021-6) (cf. p. 53).

- PIRES-FERNANDES, Margaret, 2018. *Evaluation and advancement of histological imaging modalities for osteoarthritis applications*. 2018-04. Rapp. tech. (cf. p. 48).
- PITHIOUX, Martine; ROSEREN, Flavy; JALAIN, Christian; LAUNAY, Franck; CHARPIOT, Philippe; CHABRAND, Patrick; ROFFINO, Sandrine; LAMY, Edouard, 2017. An Efficient and Reproducible Protocol for Distraction Osteogenesis in a Rat Model Leading to a Functional Regenerated Femur. *Journal of Visualized Experiments*. N° 128, p. 56433. Disp. à l'adr. DOI : [10.3791/56433](https://doi.org/10.3791/56433) (cf. p. 66, 72).
- PRENDERGAST, P.J.; HUISKES, R.; SØBALLE, K., 1997. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *Journal of Biomechanics*. T. 30, n° 6, p. 539-548. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/S0021-9290\(96\)00140-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(96)00140-6) (cf. p. 43).
- REZENDE, Márcia Uchôa de; CAMPOS, Gustavo Constantino de, 2013. Is osteoarthritis a mechanical or inflammatory disease? *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*. T. 48, n° 6, p. 471-474. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.rboe.2013.12.002](https://doi.org/10.1016/j.rboe.2013.12.002) (cf. p. 71).
- RICH, Lillian; WHITTAKER, Peter, 2005. COLLAGEN AND PICROSIRIUS RED STAINING : A POLARIZED LIGHT ASSESSMENT OF FIBRILLAR HUE AND SPATIAL DISTRIBUTION. *Brazilian journal of morphological sciences*, p. 8 (cf. p. 53).
- RICHARD, F; VILLARS, M; THIBAUD, S, 2013. Comportement viscoélastique du cartilage articulaire humain normal et arthrosique : modélisation et caractérisation à l'aide d'essais d'indentation instrumentée. Vers une quantification des effets de l'arthrose dans l'articulation coxo-fémorale. In : Bordeaux, FRANCE, p. 6 (cf. p. 22).
- RIEPPPO, Jarno; HALLIKAINEN, Jarmo; JURVELIN, Jukka S.; KIVIRANTA, Ilkka; HELMINEN, Heikki J.; HYTTINEN, Mika M., 2008. Practical considerations in the use of polarized light microscopy in the analysis of the collagen network in articular cartilage. *Microscopy Research and Technique*. T. 71, n° 4, p. 279-287. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/jemt.20551](https://doi.org/10.1002/jemt.20551) (cf. p. 53).
- ROEMHILDT, M.L.; BEYNNON, B.D.; GAUTHIER, A.E.; GARDNER-MORSE, M.; ERTTEM, F.; BADGER, G.J., 2013. Chronic in vivo load alteration induces degenerative changes in the rat tibiofemoral joint. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 21, n° 2, p. 346-357. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2012.10.014](https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.10.014) (cf. p. 64).
- SAH, Robert L.-Y.; KIM, Young-Jo; DOONG, Joe-Yuan H.; GRODZINSKY, Alan J.; PLASS, Anna H. K.; SANDY, John D., 1989. Biosynthetic response of cartilage explants to dynamic compression. *Journal of Orthopaedic Research*. T. 7, n° 5, p. 619-636. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/jor.1100070502](https://doi.org/10.1002/jor.1100070502) (cf. p. 25).
- SAKAKIBARA, Yasuhiro; MIURA, Takayuki; IWATA, Hisashi; KIKUCHI, Takanori; YAMAGUCHI, Toshijiro; YOSHIMI, Tomohisa; ITOH, Haruo, 1994. Effect of High-Molecular-Weight Sodium Hyaluronate on Immobilized Rabbit Knee : *Clinical Orthopaedics and Related Research*. T. &NA; n° 299, 282??292. Disp. à l'adr. DOI : [10.1097/00003086-199402000-00039](https://doi.org/10.1097/00003086-199402000-00039) (cf. p. 71).

- SCHNEIDERMAN, R.; KERET, D.; MAROUDAS, A., 1986. Effects of mechanical and osmotic pressure on the rate of glycosaminoglycan synthesis in the human adult femoral head cartilage : an in vitro study. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*. T. 4, n° 4, p. 393-408. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/jor.1100040402](https://doi.org/10.1002/jor.1100040402) (cf. p. 25).
- SCHÜTTLER, Karl Friedrich; ROESSLER, Marion; FUCHS-WINKELMANN, Susanne; EFE, Turgay; HEYSE, Thomas J., 2015. Failure of a Knee Joint Load Absorber : Pain, Metallosis and Soft Tissue Damage. *HSS Journal* ®. T. 11, n° 2, p. 172-176. Disp. à l'adr. DOI : [10.1007/s11420-015-9436-x](https://doi.org/10.1007/s11420-015-9436-x) (cf. p. 40).
- SHARMA, Leena; SONG, Jing; DUNLOP, Dorothy; FELSON, David; LEWIS, Cora E.; SEGAL, Neil; TORNER, James; COOKE, T. Derek V.; HIETPAS, Jean; LYNCH, John; NEVITT, Michael, 2010. Varus and valgus alignment and incident and progressive knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. T. 69, n° 11, p. 1940-1945. Disp. à l'adr. DOI : [10.1136/ard.2010.129742](https://doi.org/10.1136/ard.2010.129742) (cf. p. 35).
- SLUIJS, J. A. van der; GEESINK, R. G. T.; LINDEN, A. J. van der; BULSTRA, S. K.; KUYER, R.; DRUKKER, J., 1992. The reliability of the mankin score for osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*. T. 10, n° 1, p. 58-61. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/jor.1100100107](https://doi.org/10.1002/jor.1100100107) (cf. p. 52, 70).
- SLYNARSKI, Konrad; LIPINSKI, Lukasz, 2017. Treating Early Knee Osteoarthritis with the Atlas® Unicompartmental Knee System in a 26-Year-Old Ex-Professional Basketball Player : A Case Study. *Case Reports in Orthopedics*. T. 2017, p. 1-5. Disp. à l'adr. DOI : [10.1155/2017/5020619](https://doi.org/10.1155/2017/5020619) (cf. p. 39).
- SLYNARSKI, Konrad; WALAWSKI, Jacek; SMIGIELSKI, Robert; MERWE, Willem van der, 2017. Feasibility of the Atlas Unicompartmental Knee System Load Absorber in Improving Pain Relief and Function in Patients Needing Unloading of the Medial Compartment of the Knee : 1-Year Follow-Up of a Prospective, Multicenter, Single-Arm Pilot Study (PHANTOM High Flex Trial). *Clinical Medicine Insights : Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. T. 10, p. 117954411773344. Disp. à l'adr. DOI : [10.1177/1179544117733446](https://doi.org/10.1177/1179544117733446) (cf. p. 39).
- SMITH, Paul N; REFSHAUGE, Kathryn M; SCARVELL, Jennifer M, 2003. Development of the concepts of knee kinematics. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. T. 84, n° 12, p. 1895-1902. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/S0003-9993\(03\)00281-8](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(03)00281-8) (cf. p. 29).
- SOLTZ, Michael A.; ATESHIAN, Gerard A., 2000. A Conewise Linear Elasticity Mixture Model for the Analysis of Tension-Compression Nonlinearity in Articular Cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering*. T. 122, n° 6, p. 576-586. Disp. à l'adr. DOI : [10.1115/1.1324669](https://doi.org/10.1115/1.1324669) (cf. p. 24).
- SPARTACUS, V.; VARGIOLU, R.; ZAHOUANI, H.; NEMOZ-GAILLARD, M.; CHABRAND, P., 2017. Multi-scale analysis of cartilage surface for trapeziometacarpal hemiarthroplasty. *Biosurface and Biotribology*. T. 3, n° 2, p. 45-55. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.bsbt.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.bsbt.2017.06.001) (cf. p. 54).

- STACHOWIAK, G W; BATCHELOR, A W; GRIFFITHS, L J, 1994. Friction and wear changes in synovial joints, p. 8 (cf. p. 23).
- STEINMEYER, Jürgen; ACKERMANN, Beate; RAISS, Ruth X., 1997. Intermittent cyclic loading of cartilage explants modulates fibronectin metabolism. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 5, n° 5, p. 331-341. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/S1063-4584\(97\)80037-4](https://doi.org/10.1016/S1063-4584(97)80037-4) (cf. p. 25).
- STEINMEYER, Jürgen; KNUE, Sabine, 1997. The Proteoglycan Metabolism of Mature Bovine Articular Cartilage Explants Superimposed to Continuously Applied Cyclic Mechanical Loading. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. T. 240, n° 1, p. 216-221. Disp. à l'adr. DOI : [10.1006/bbrc.1997.7641](https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7641) (cf. p. 25).
- STODDART, J.C.; DANDRIDGE, O.; GARNER, A.; COBB, J.; ARKEL, R.J. van, 2020. The compartmental distribution of knee osteoarthritis – a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, S1063458420311973. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2020.10.011](https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.10.011) (cf. p. 35).
- SWANN, D A; SILVER, F H; SLAYTER, H S; STAFFORD, W; SHORE, E, 1985. The molecular structure and lubricating activity of lubricin isolated from bovine and human synovial fluids. *Biochemical Journal*. T. 225, n° 1, p. 195-201. Disp. à l'adr. DOI : [10.1042/bj2250195](https://doi.org/10.1042/bj2250195) (cf. p. 71).
- TAKAHASHI, I.; MATSUZAKI, T.; KUROKI, H.; HOSO, M., 2019. Joint unloading inhibits articular cartilage degeneration in knee joints of a monosodium iodoacetate-induced rat model of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 27, n° 7, p. 1084-1093. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.03.001) (cf. p. 64).
- TAKAHASHI, Tsuneari; BABOOLAL, Thomas G.; LAMB, Jonathan; HAMILTON, Thomas W.; PANDIT, Hemant G., 2019. Is Knee Joint Distraction a Viable Treatment Option for Knee OA?—A Literature Review and Meta-Analysis. *The Journal of Knee Surgery*. T. 32, n° 08, p. 788-795. Disp. à l'adr. DOI : [10.1055/s-0038-1669447](https://doi.org/10.1055/s-0038-1669447) (cf. p. 39).
- TEEPLE, Erin; ELSAID, Khaled A.; JAY, Gregory D.; ZHANG, Ling; BADGER, Gary J.; AKELMAN, Matthew; BLISS, Thomas F.; FLEMING, Braden C., 2011. Effects of Supplemental Intra-articular Lubricin and Hyaluronic Acid on the Progression of Posttraumatic Arthritis in the Anterior Cruciate Ligament-Deficient Rat Knee. *The American Journal of Sports Medicine*. T. 39, n° 1, p. 164-172. Disp. à l'adr. DOI : [10.1177/0363546510378088](https://doi.org/10.1177/0363546510378088) (cf. p. 71).
- TEEPLE, Erin; JAY, Gregory D.; ELSAID, Khaled A.; FLEMING, Braden C., 2013. Animal Models of Osteoarthritis : Challenges of Model Selection and Analysis. *The AAPS Journal*. T. 15, n° 2, p. 438-446. Disp. à l'adr. DOI : [10.1208/s12248-013-9454-x](https://doi.org/10.1208/s12248-013-9454-x) (cf. p. 47).

- TENBROEK, Erica M. ; YUNKER, Laurie; NIES, Mae Foster; BENDELE, Alison M., 2016. Randomized controlled studies on the efficacy of antiarthritic agents in inhibiting cartilage degeneration and pain associated with progression of osteoarthritis in the rat. *Arthritis Research & Therapy*. T. 18, n° 1, p. 24. Disp. à l'adr. DOI : [10.1186/s13075-016-0921-5](https://doi.org/10.1186/s13075-016-0921-5) (cf. p. 48).
- THOTE, T. ; LIN, A.S.P. ; RAJI, Y. ; MORAN, S. ; STEVENS, H.Y. ; HART, M. ; KAMATH, R.V. ; GULDBERG, R.E. ; WILLETT, N.J., 2013. Localized 3D analysis of cartilage composition and morphology in small animal models of joint degeneration. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 21, n° 8, p. 1132-1141. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2013.05.018](https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.05.018) (cf. p. 48, 62).
- VINATIER, Claire ; MRUGALA, Dominique ; JORGENSEN, Christian ; GUICHEUX, Jérôme ; NOËL, Danièle, 2009. Cartilage engineering : a crucial combination of cells, biomaterials and biofactors. *Trends in Biotechnology*. T. 27, n° 5, p. 307-314. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.tibtech.2009.02.005](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.02.005) (cf. p. 42).
- WALLER, Craig ; HAYES, David ; BLOCK, Jon E. ; LONDON, Nicholas J., 2011. Unload it : the key to the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. T. 19, n° 11, p. 1823-1829. Disp. à l'adr. DOI : [10.1007/s00167-011-1403-6](https://doi.org/10.1007/s00167-011-1403-6) (cf. p. 40, 41).
- WIEGANT, Karen, 2015. *KNEE JOINT DISTRACTION* (cf. p. 39).
- ZAHOUANI, H. ; LEE, S-H. ; VARGIOLU, R. ; MATHIA, T.G., 1999. The Multi-Scale Mathematical Microscopy of Surface Roughness. Incidence in Tribology. In : *Tribology Series*. Elsevier. T. 36, p. 379-390. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/S0167-8922\(99\)80058-3](https://doi.org/10.1016/S0167-8922(99)80058-3) (cf. p. 54).
- ZAREK, J. M. ; EDWARDS, J., 1963. The stress-structure relationship in articular cartilage. *Medical Electronics & Biological Engineering*. T. 1, n° 4, p. 497-507. Disp. à l'adr. DOI : [10.1007/BF02474591](https://doi.org/10.1007/BF02474591) (cf. p. 23).
- ZHANG, R.-X. ; REN, K. ; DUBNER, R., 2013. Osteoarthritis pain mechanisms : basic studies in animal models. *Osteoarthritis and Cartilage*. T. 21, n° 9, p. 1308-1315. Disp. à l'adr. DOI : [10.1016/j.joca.2013.06.013](https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.013) (cf. p. 48).
- ZHOU, Pang-Hu ; LIU, Shi-Qing ; PENG, Hao, 2008. The effect of hyaluronic acid on IL-1beta-induced chondrocyte apoptosis in a rat model of osteoarthritis : EFFECT OF HA ON IL-1BETA-INDUCED CHONDROCYTE APOPTOSIS. *Journal of Orthopaedic Research*. T. 26, n° 12, p. 1643-1648. Disp. à l'adr. DOI : [10.1002/jor.20683](https://doi.org/10.1002/jor.20683) (cf. p. 71).

Annexes

A. Données brutes

Données hébergées sur le web

Tous les scripts Matlab, ImageJ et Rstudio utilisés dans ce manuscrit sont disponibles sur le dépôt https://github.com/ARGresearch/ressources_manuscrit..

Tous les coupes histologiques sont disponibles en pleine résolution sur le stockage distant <https://amubox.univ-amu.fr/s/Ra9GLNCiR44EGTb>.

A.1. Évaluation du potentiel thérapeutique d'un dispositif de type 'EPG sur modèle murin

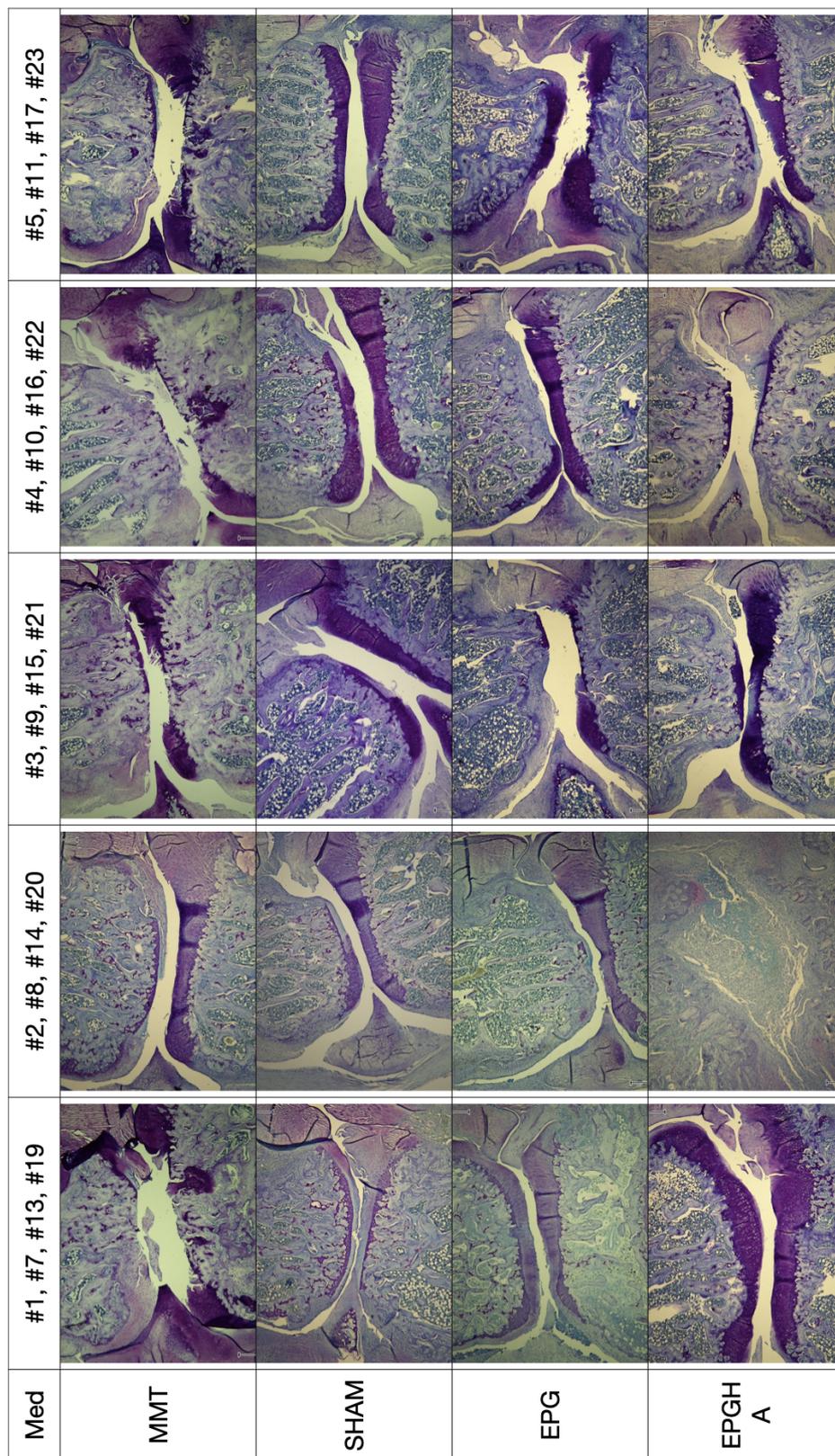


FIGURE .1. – Coupes histologiques colorées au Bleu de Toluidine du CFTM par groupe expérimental.

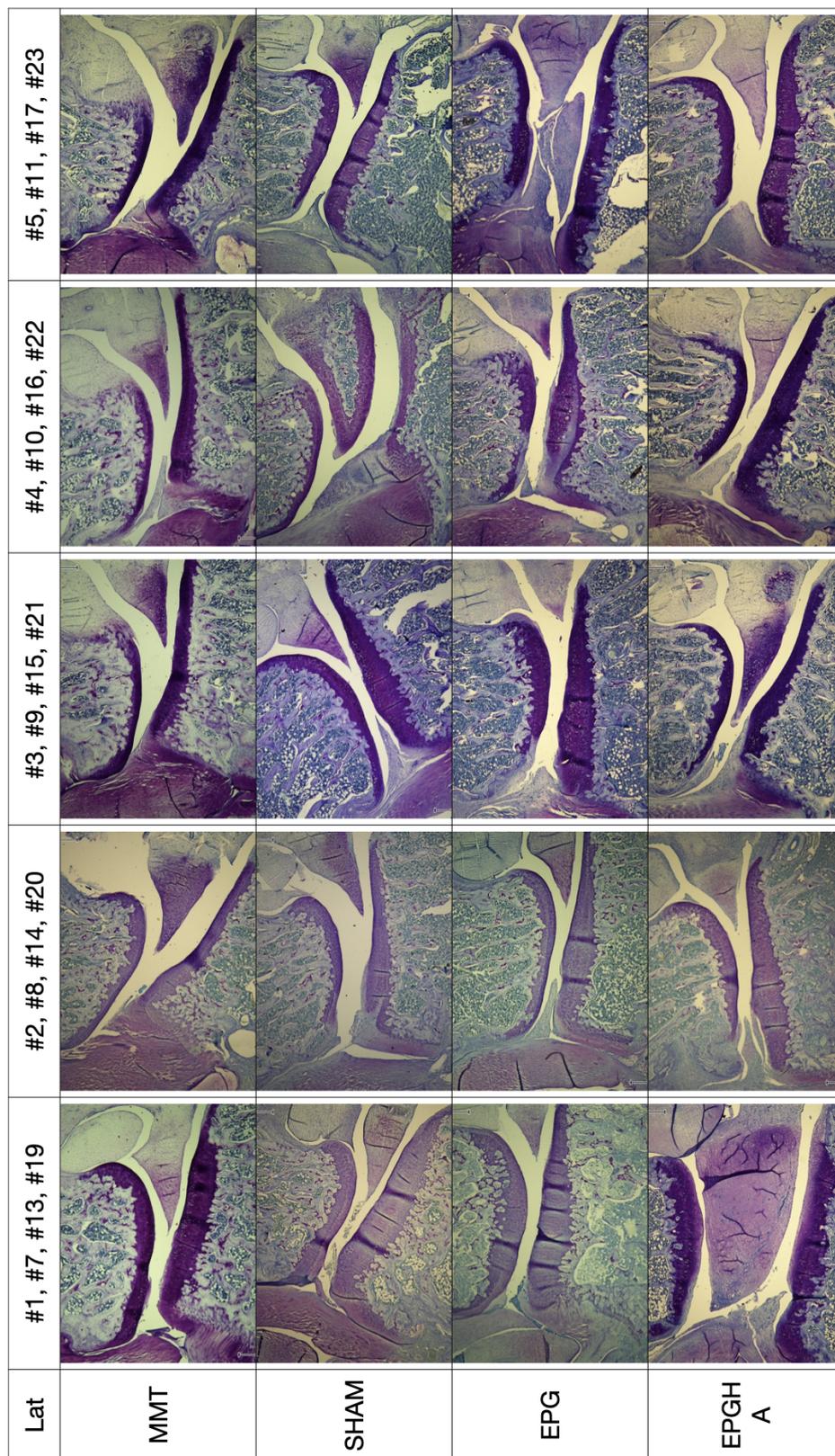


FIGURE .2. – Coupes histologiques colorées au Bleu de Toluidine du CFTL par groupe expérimental.

A.2. Exo-prothèse de genou humaine : essais mécaniques sur sujet humain post-mortem

[MPa]	Médial		Latéral	
	noEPG	EPG	noEPG	EPG
max	2.66	2.57	1.77	1.79
q3	0.87	1.16	1.07	1.05
median	0.69	0.62	0.65	0.74
q1	0.41	0.43	0.42	0.56
min	0.17	0.18	0.32	0.36

TABLEAU .1. – Pression moyenne [MPa] avant et après pose de l’EPG, par compartiment articulaire (n = 9).

[MPa]	Médial		Latéral	
	noEPG	EPG	noEPG	EPG
max	8.37	8.82	9.60	9.09
q3	5.47	4.87	4.32	4.62
median	3.19	3.51	3.71	3.80
q1	1.35	1.25	1.09	1.72
min	0.60	0.48	0.82	0.90

TABLEAU .2. – Pression maximale [MPa] avant et après pose de l’EPG, par compartiment articulaire (n = 9).

[N]	Médial		Latéral	
	noEPG	EPG	noEPG	EPG
max	549	534	684	698
q3	336	264	406	410
median	115	160	342	347
q1	93	77	140	154
min	21	26	91	127

TABLEAU .3. – Force [N] avant et après pose de l’EPG, par compartiment articulaire (n = 9).

[mm ²]	Médial		Latéral	
	noEPG	EPG	noEPG	EPG
max	434	344	682	677
q3	295	310	526	513
median	248	227	384	384
q1	206	179	319	327
min	121	137	218	227

TABLEAU .4. – Aire de contact [mm²] avant et après pose de l'EPG, par compartiment articulaire (n = 9).

Articles de revues à comité de lecture

Journal of Biomechanics 80 (2018) 171–178



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Biomechanics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jbiomech
www.JBiomech.com

Short communication

Articular-surface-based automatic anatomical coordinate systems for the knee bones

Jean-Baptiste Renault^{a,b,*}, Gaëtan Aüllo-Rasser^{a,b,d}, Mathias Donnez^{a,b,c}, Sébastien Parratte^{a,b}, Patrick Chabrand^{a,b}^a Aix-Marseille University, CNRS, ISM UMR 7287, 13009 Marseille, France^b APHM, Institute for Locomotion, Department of Orthopaedics and Traumatology, Sainte-Marguerite Hospital, 13009 Marseille, France^c Newclip Technics, 44115 Haute-Goulaine, France^d RLC Systèmes, Marseille, France

ARTICLE INFO

Article history:
Accepted 22 August 2018Keywords:
Anatomical coordinate system
Surgery planning
Kinematics
3D imaging
3D bone model

ABSTRACT

Increasing use of patient-specific surgical procedures in orthopaedics means that patient-specific anatomical coordinate systems (ACSS) need to be determined. For knee bones, automatic algorithms constructing ACSSs exist and are assumed to be more reliable than manual methods, although both approaches are based on non-unique numerical reconstructions of true bone geometries. Furthermore, determining the best algorithms is difficult, as algorithms are evaluated on different datasets. Thus, in this study, we developed 3 algorithms, each with 3 variants, and compared them with 5 from the literature on a dataset comprising 24 lower-limb CT-scans. To evaluate algorithms' sensitivity to the operator-dependent reconstruction procedure, the tibia, patella and femur of each CT-scan were each reconstructed once by three different operators.

Our algorithms use principal inertia axis (PIA), cross-sectional area, surface normal orientations and curvature data to identify the bone region underneath articular surfaces (ASs). Then geometric primitives are fitted to ASs, and the ACSSs are constructed from the geometric primitive points and/or axes. For each bone type, the algorithm displaying the least inter-operator variability is identified. The best femur algorithm fits a cylinder to posterior condyle ASs and a sphere to the femoral head, average axis deviations: 0.12°, position differences: 0.20 mm. The best patella algorithm identifies the AS PIAs, average axis deviations: 0.91°, position differences: 0.19 mm. The best tibia algorithm finds the ankle AS center and the 1st PIA of a layer around a plane fitted to condyle ASs, average axis deviations: 0.38°, position differences: 0.27 mm.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Progress in the treatment of knee articular pathologies has increased the use of 3D imaging. CT-scans are routinely used by clinicians for diagnostic purposes, surgery planning (Sariali et al., 2012) and patient-specific procedures (Leeuwen et al., 2015; Munier et al., 2017). Associated bone volumetric reconstructions make defining an anatomical coordinate system (ACS) mandatory.

Earlier ACS construction algorithms (Luo, 2004; Wu et al., 2002) required manual selection of a small set of landmarks, which is

operator-dependent (Victor et al., 2009). To average the errors made during landmark clicking, Fitzpatrick et al. (2007) and Cobb et al. (2008) clicked multiple points on each region of interest (ROI) and derived orientations and center from geometric primitive fitting, centroid or principal inertia axis (PIA) identifications. Kai et al. (2014), Miranda et al. (2010), Olender et al. (2014) and Ho et al. (2012) developed automatic ACS construction algorithms for the femur and tibia, Li et al. (2007) and Rainbow et al. (2013) for the patella, by automatizing ROI selection. However, there is no consensus on the ROIs to select and on the geometries to fit them, and no published algorithm takes for ROI the bone Articular Surfaces (AS). Moreover, although ACSSs are constructed on bone models generated from manually segmented 3D images, no study has assessed the influence of this operator-dependent procedure. Our goal is to (1) develop algorithms that automatically identify ASs on the knee bones and use those regions to construct ACSSs

* Corresponding author at: Institut des Sciences du Mouvement, UMR 7287, Parc Scientifique et Technologique de Luminy, 163, avenue de Luminy, Case Postale 910, F-13288 Marseille Cedex 09, France.

E-mail address: jean-baptiste.renault@univ-amu.fr (J.-B. Renault).

<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.08.028>
0021-9290/© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

and (2) evaluate our hypothesis that restricting ROI to ASs makes ACS determination less sensitive to the reconstruction procedure.

To test our hypothesis, we developed 3 algorithms (one per knee bone) that construct subject-specific ACSs by first identifying the ASs. For each of our algorithms, 3 variants are provided. 5 published algorithms were also implemented. All were evaluated on 24 CT-scans, each reconstructed once by 3 different operators.

2. Material & methods

2.1. Bone geometry acquisitions and generations

24 CT-scans, performed for high-tibial-osteotomy surgery planning, were retrieved from the Sainte-Marguerite Hospital database (cf. [Supplementary Material-A](#)). The mid-diaphysis of long bones was not acquired. Using Materialise Mimics 19.0, 9 CT-based 3-D bone models were generated by CT-scan, 1 per operator and bone (Fig. 1). For the segmentation, masks were created by global grey value thresholding followed by manual corrections when necessary. Reconstruction and smoothing parameters were chosen by each operator. Models were uniformly re-meshed with GMSH 2.16 ([Marchandise et al., 2010](#)).

2.2. ACS overview

Our algorithms aim at identifying continuous hole-free AS regions of the bone models. Each algorithm identifies the data (points, axes) required to construct an ACS. All geometry fittings are performed using the least-squares method. Algorithms were implemented in Matlab R2016a and available at <https://github.com/renaultJB/GIBOC-Knee-Coordinate-System>.

Algorithms are further detailed in [Supplementary Material-B](#).

2.3. Femoral ACS

Femur ACSs are constructed by automatically detecting the femoral head and knee centers (FKC) and a condyle axis (Table 1). First, similar to [Miranda et al. \(2010\)](#), evolution of the cross-section area along the femur 1st PIA ([Gonzalez-Ochoa et al., 1998](#)) allows the separation of the distal epiphysis, and gives an initial distal-proximal axis (Fig. 2A).

The femoral head center is identified using a two-iteration sphere fitting procedure. First, a sphere is fitted to two patches around the most proximal and the most medial vertices of the femoral head. Then, a sphere fitted to all vertices located within 90% and 110% of the initial sphere radius, gives the femoral head center (Fig. 2B).

Condyle ellipsoids (CE) variant

A medial and a lateral set of vertices are determined thanks to the 3D convex hull of the distal epiphysis (cf. [Supplementary Material-B.III.b](#)). The two sets are used to obtain all the condyle ASs, onto which two ellipsoids are fitted. The segment connecting their centers forms the condyle axis and the midpoint of this segment gives the FKC (Fig. 2B).

Posterior condyle cylinder (PCC) variant

From the ASs determined with the CE variant, only the parts posterior to the intercondylar fossa are kept, and selection of ASs is refined from surface normal orientations and curvature data. A

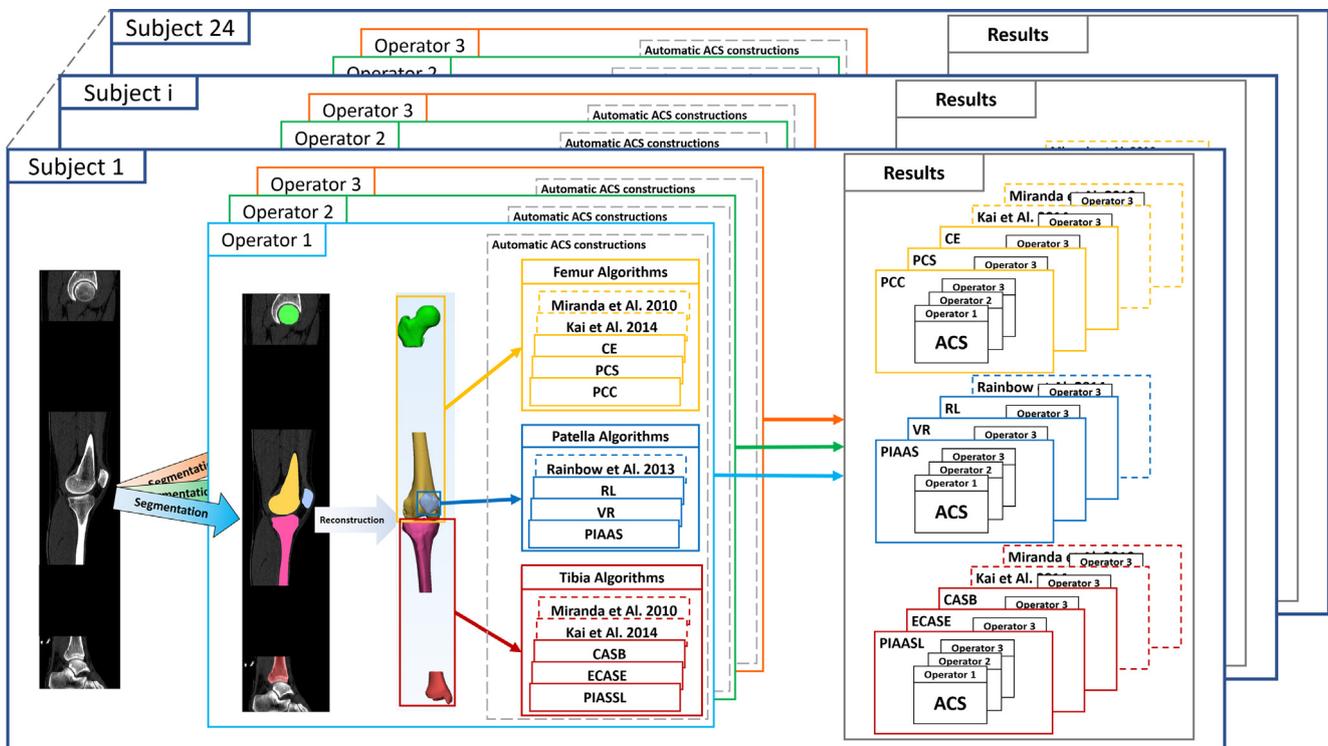


Fig. 1. Workflow of the methods applied to the 24 subjects. For each subject, 3 operators independently segmented the CT-scan once. Then each operator reconstructed the 3 knee bones from his own segmentation, yielding 3 bone models per operator. The tibia and femur bone models were composed of two parts, proximal and distal, because the mid-diaphysis of long bone was not acquired during the imaging procedure. Next, the bone models were re-meshed using GMSH to obtain a surface of uniform triangles (target edge length = 0.5 mm). Then, femur algorithms were applied to the femur model to automatically construct 5 anatomic coordinate systems (ACSs), one per variant. The same procedure was applied to the patella and tibia. In the automatic ACS constructions section, plain lines correspond to the developed 3 variants of each of our algorithms while dashed lines are for the algorithms we implemented from the literature. Finally, the ACSs constructed on the bone models were pooled by algorithm and variants in the results section for each subject for later comparison.

Table 1
Names and brief descriptions of the 3 variants of our algorithm constructing ACSs for the femur.

Variant Label	CE	PCS	PCC
Variant Full Name	Condyle Ellipsoids	Posterior Condyle Spheres	Posterior Condyle Cylinder
Femoral head Center	Center of a sphere fitted on the femoral head		
Condyle ASs	Whole distal femur ASs	Medial and lateral posterior condyle ASs	
Associated primitives	Two ellipsoids	Two spheres	One cylinder
Axis of the condyles	Line connecting the ellipsoid centers	Line connecting the sphere centers	Cylinder axis
Femoral knee center (ACS origin)	Midpoint between the ellipsoid centers	Midpoint between the sphere centers	Centroid of the ASs projected onto the Cylinder Axis

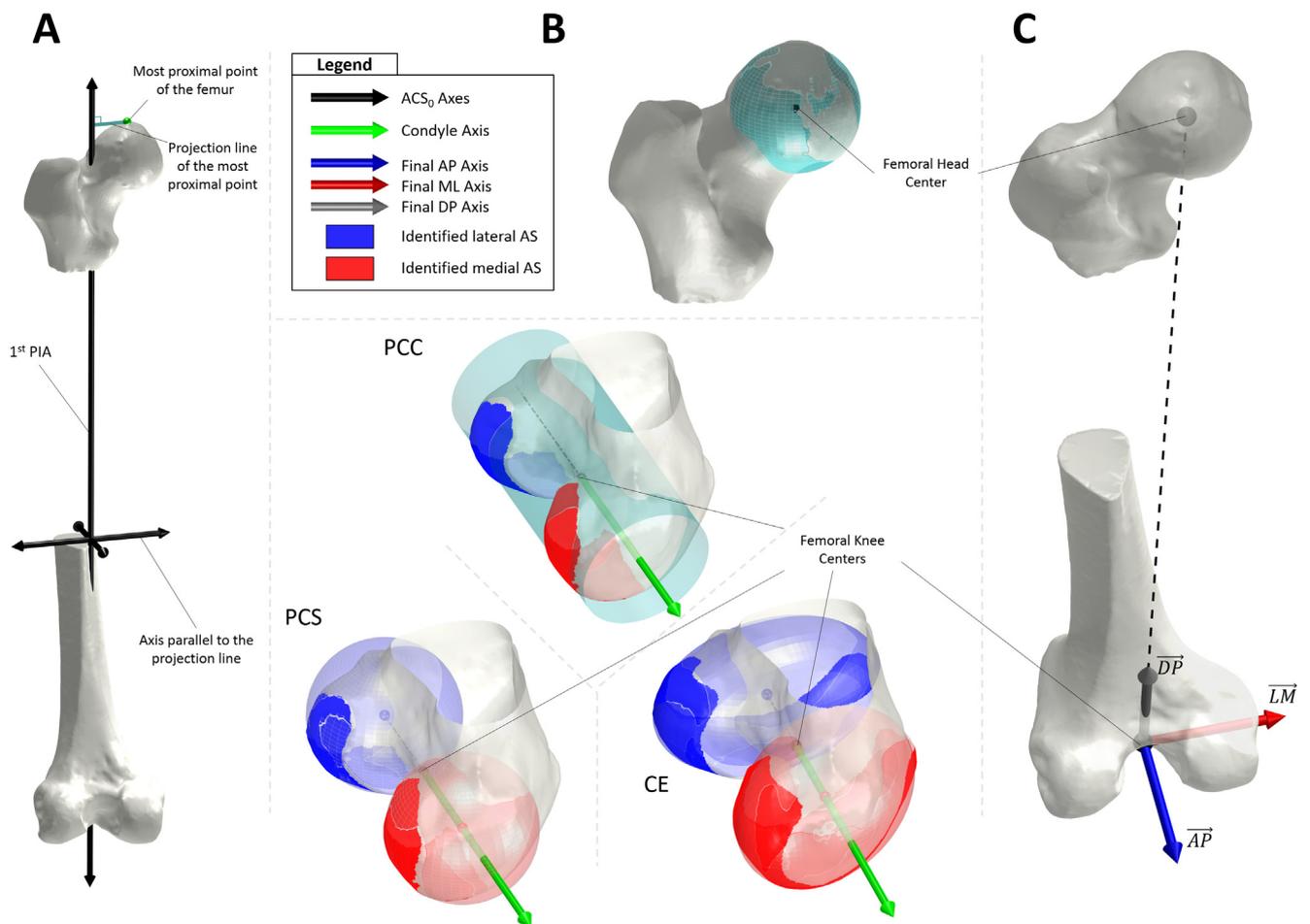


Fig. 2. Illustrations of the main steps and features of the 3 algorithm variants we developed to construct an anatomical coordinate system on the femur. (A) Initial coordinate system ACS_0 constructed using the first principal inertia axis of the femur volume and the top of the femoral head. In this coordinate system the approximate positions and orientations of regions of interest are known, this allows for the separation of the distal epiphysis from the rest of the bone and an initial rough identification of the medial and lateral condyles. Those are prerequisites of the subsequent algorithm variants. (B) Top: identification of the femoral head center. Bottom: visual representation of the features of the 3 variants identifying the femoral condyle axis from automatically selected articular surface elements and their different associated geometric primitives. (C) Example of the generic construction of the final right-handed orthogonal ACS, the procedure for constructing the final ACS from the condyle axis and the axis connecting the femoral knee and head centers is common to all variants. See text and Table 1 for explanation of the acronyms.

cylinder is fitted to the posterior condyle ASs. FKC is the barycenter of the ASs projected onto the cylinder axis, which defines the condyle axis (Fig. 2B).

Posterior condyle spheres (PCS) variant

Identical to PCC, except two spheres are fitted instead of the cylinder. The segment connecting their centers forms the condyle axis and its midpoint the FKC (Fig. 2B).

Ultimate step of femoral ACS Construction

In each variant, the FKC is the ACS origin. The vector connecting the femoral head center to the FKC is normalized to form the final \vec{DP} vector. The unit vector of the projection of the condyle axis onto the transverse plan (perpendicular to \vec{DP}) defines the final lateromedial vector \vec{LM} , and its cross product with \vec{DP} gives the final \vec{AP} vector to form the ACS basis (Fig. 2C).

2.4. Tibial ACS

Three variants that automatically detect the tibial ankle and knee centers (TKC) and a condyle axis were developed (Table 2). Our algorithm begins by creating ACS_0 , a temporary ACS from PIAs. On the distal tibia, AS elements are identified from curvature data and normal orientations relative to the 1st PIA. The ankle center is defined as the projection of the largest cross-section centroid onto the AS (Fig. 3B). On the proximal epiphysis, the tibial medial and lateral condyle ASs are identified with criteria based on surface curvature data, elements normal orientations and positions in ACS_0 (cf. Supplementary Material B-III.b).

Condyle articular surface centroids (CASC) variant

The centroids of the medial and lateral ASs are identified and connected in a segment, whose midpoint and direction respectively define the TKC and the condyle axis (Fig. 3B).

Ellipse on the condyle articular surface edges (ECASE) variant

A plane, \mathcal{P}_{AS} , is fitted to the combined proximal ASs. The AS vertices are projected onto \mathcal{P}_{AS} and the 2D convex hull of this set of points is generated. Then, an ellipse is fitted to the convex hull vertices. The ellipse center and major axis respectively define the TKC and the condyle axis (Fig. 3B).

Principal inertia axis of an articular surface layer (PIAASL) variant

The PIAASL variant identifies a bone layer between two planes parallel to \mathcal{P}_{AS} (Fig. 3B). The layer 1st PIA serves as the condyle axis, while its centroid, projected onto \mathcal{P}_{AS} , defines the TKC.

Ultimate step of tibial ACS construction

In each variant, the condyle axis is made orthogonal (as for the femur) to the axis connecting the tibial ankle and knee centers. These two axes plus the TKC define the final ACS (Fig. 3C).

2.5. Patellar ACS

The patella resembles a spherical cap, so its 3rd PIA served as an initial AP axis (Fig. 4A), and its vertical ridge can define a distal to proximal (DP) axis. To identify an initial ridge orientation, we used the Rainbow et al. (2013) procedure. Briefly, it consists in finding the most posterior points of evenly separated cross-section outlines taken along the DP axis. Then the DP axis is iteratively reori-

ented, and the posterior points updated to minimize the standard deviation of their projection on an orthogonal ML axis.

Volume ridge (VR) variant

A non-linear regression is used to remove the points lying on the apex, and DP axis identification is repeated on the remaining points (Fig. 4B). The DP axis is then made orthogonal to the AP axis to define the ACS, the patella centroid being the patella center (PC) (Fig. 4C).

Ridge Line (RL) variant

Alternatively, a line is fitted on the ridge points and the AP axis is made orthogonal to it. The midpoint on the ridge defines the PC (Fig. 4C).

Principal inertia axis of the articular surface (PIAAS) variant

The AS is identified as the elements within the ridge DP range, using criteria based on their normal orientations relative to the ridge line. The AS PIAs serve as ML, DP and AP axes, while the centroid of the AS completes the definition of the ACS (Fig. 4C).

2.6. Data analysis

Inter-operator ACS orientation variability of each developed and implemented algorithm (Kai et al., 2014; Miranda et al., 2010; Rainbow et al., 2013) was evaluated by a global variability angle (GVA) along with per-subject mean (\overline{AD}) and across-subject maximal (mAD) paired axis deviations. Axis deviation is the angle between a pair of corresponding ACS basis vectors (\overline{AP} , \overline{ML} and \overline{DP}).

To calculate GVA all ACS basis were transformed to unit quaternions and for each subject (i), bone (b) and algorithm variant (a) a mean quaternion (Markley et al., 2007) $\mathbf{q}_{i,b,a}^{mean}$ was calculated. GVA quantifies the global deviation of the orientation of each operator's (k_1) ACS relative to the mean ACS, and is defined by:

$$(b, a) \in \{(Femur, PCC), \dots, (Patella, VR), \dots, (Tibia, Kai et al. 2014)\}$$

$$i \in [1, 2, 3, \dots, 23, 24]$$

$$GVA_{i,b,a} = \frac{2}{3} \sum_{1 \leq k_1 \leq 3} \cos^{-1} \left(\left| \mathbf{q}_{i,b,a}^{k_1} \cdot \mathbf{q}_{i,b,a}^{mean} \right| \right)$$

Table 2

Names and brief description of the 3 variants of our algorithm constructing an ACS on the tibia.

Variant Label	CASC	ECASE	PIAASL
Variant Full name	Condyle Articular Surface Centroids	Ellipse on Condyle Articular Surface Edges	Principal Inertia Axes of Articular Surface Layer
Tibial Ankle Center	Centroid of the largest section of the distal tibia projected onto the distal tibia AS		
Condyle ASs	Two AS regions on the medial and lateral condyles		
Associated primitives	A plane then an ellipse		A plane
Axis of the condyles	Line connecting the centroids of the medial and lateral ASs	Major axis of the ellipse associated with the medial and lateral borders of the ASs	1 st PIA of a layer of the tibia around the plane
Tibial knee center (ACS origin)	Midpoint between the centroids	Center of the ellipse	Centroid of the layer projected onto the plane

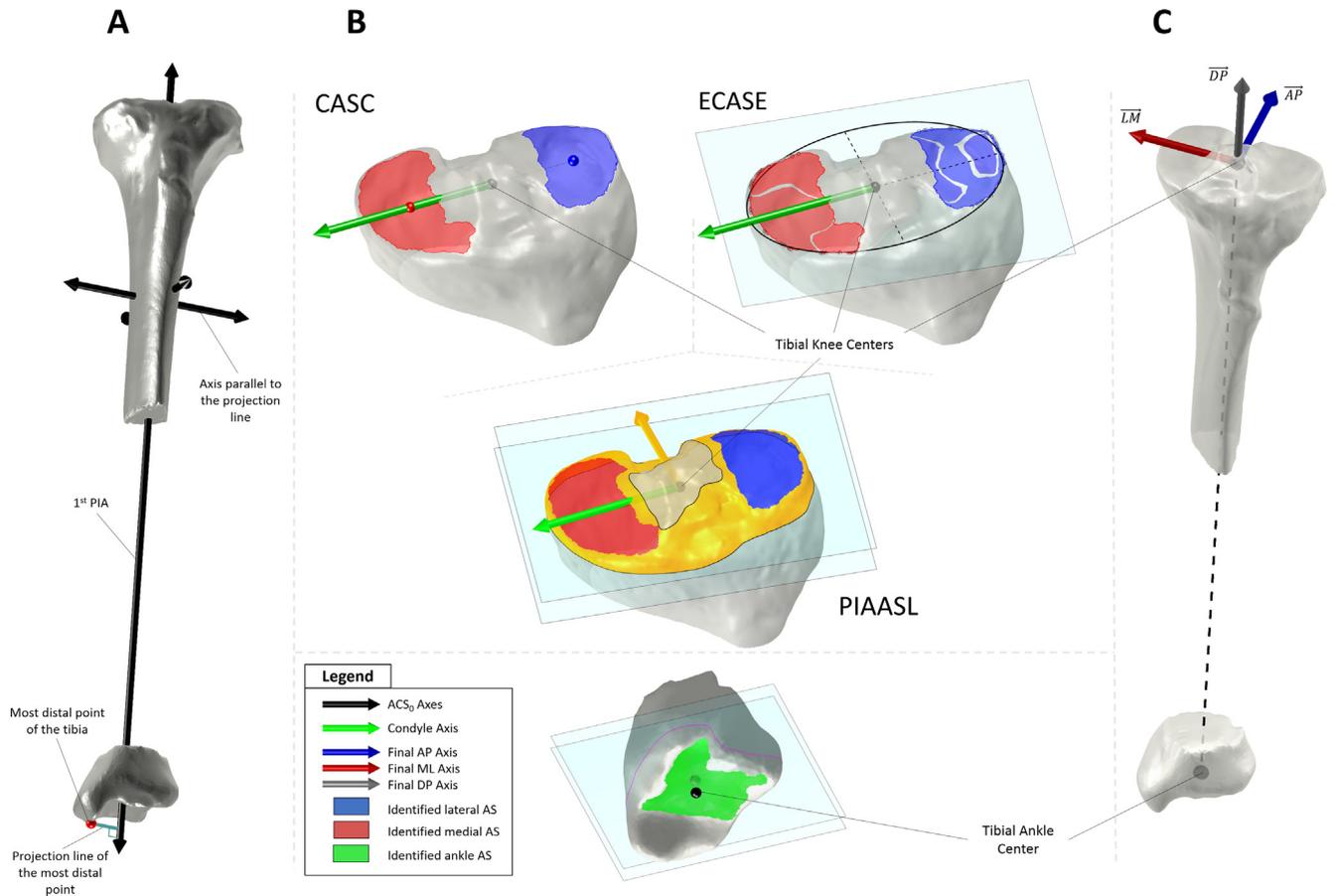


Fig. 3. Illustrations of the main steps and features of the 3 variants of the algorithm that constructs an anatomical coordinate system on the tibia. (A) Initial coordinate system ACS₀ constructed using the first principal inertia axis and the summit of the medial malleolus. In this coordinate system the approximate positions and orientations of regions of interest are known, this allows for the separation of the proximal epiphysis from the rest of the bone and an initial rough identification of the medial and lateral condyle articular surfaces. Those are prerequisites of the subsequent algorithm steps that refine the ROI selection. (B) Top: visual representations of the different approaches used by the 3 variants to identify the tibial condyle axis, showing important construction features specific to each method. Bottom: identification of the tibial ankle center. (C) Construction of the final right-handed orthogonal ACSs, the procedure for constructing the final ACS from the condyle axis and the axis connecting the tibial ankle and knee centers is common to all algorithms. See text and Table 2 for explanation of the acronyms.

\overline{AD} and mAD quantify the difference in orientation between corresponding basis vector for all pairs of operators (k_1 and k_2), and are defined by:

$$(b, a) \in \{(Femur, PCC), \dots, (Patella, VR), \dots, (Tibia, Kai et al. 2014)\}$$

$$i \in \llbracket 1, 2, 3, \dots, 23, 24 \rrbracket$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{i,b,a}^{\overline{AD}} = \frac{1}{3} \sum_{1 \leq k_1 < k_2 \leq 3} \cos^{-1}(\overrightarrow{AP_{i,b,a,k_1}} \cdot \overrightarrow{AP_{i,b,a,k_2}}) \\ \alpha_{b,a}^{mAD} = \max_{\substack{1 \leq i \leq 24 \\ 1 \leq k_1 < k_2 \leq 3}} \cos^{-1}(\overrightarrow{AP_{i,b,a,k_1}} \cdot \overrightarrow{AP_{i,b,a,k_2}}) \\ \beta_{i,b,a}^{\overline{AD}} = \frac{1}{3} \sum_{1 \leq k_1 < k_2 \leq 3} \cos^{-1}(\overrightarrow{LM_{i,b,a,k_1}} \cdot \overrightarrow{LM_{i,b,a,k_2}}) \\ \beta_{b,a}^{mAD} = \max_{\substack{1 \leq i \leq 24 \\ 1 \leq k_1 < k_2 \leq 3}} \cos^{-1}(\overrightarrow{LM_{i,b,a,k_1}} \cdot \overrightarrow{LM_{i,b,a,k_2}}) \\ \gamma_{i,b,a}^{\overline{AD}} = \frac{1}{3} \sum_{1 \leq k_1 < k_2 \leq 3} \cos^{-1}(\overrightarrow{DP_{i,b,a,k_1}} \cdot \overrightarrow{DP_{i,b,a,k_2}}) \\ \gamma_{b,a}^{mAD} = \max_{\substack{1 \leq i \leq 24 \\ 1 \leq k_1 < k_2 \leq 3}} \cos^{-1}(\overrightarrow{DP_{i,b,a,k_1}} \cdot \overrightarrow{DP_{i,b,a,k_2}}) \end{array} \right.$$

Repeatability of origin determination was evaluated with the radii of the minimal bounding spheres (BSR) enclosing the 3

different origins determined by each algorithm on each subject's bones.

We performed two Kruskal–Wallis tests in **R** (R Core Team, 2017) on GVA and BSR, to assess whether the algorithms' ACSs were equal. Pairwise algorithm differences were evaluated via a post hoc Dunn's test (Dinno, 2017).

3. Results

All algorithms successfully performed ACS constructions on their corresponding 72 bone models. Detailed results are presented in Tables 3 and 4, main results being highlighted hereafter.

For the femur, mean algorithm GVAs ranged from 0.08° to 0.39°, with PCC GVA significantly lower than all the others. This translates into lower mean (0.12°) and maximal axis deviations (0.66°) for alpha and beta angle of PCC, as well as the lowest maximal BSR (0.44 mm). Algorithm BSRs did not differ significantly.

For the patella, PIAASL mean and maximal axis deviations were between 0.01° and 1.20° lower than those of other algorithms, and its GVA was significantly lower than Rainbow et al. (2013) GVA. The VR and Rainbow et al. (2013) algorithm BSRs were identical and significantly lower than the others.

For the tibia, Kai et al. (2014) and PIAASL had comparable GVAs and BSRs, significantly lower than with other algorithms. PIAASL

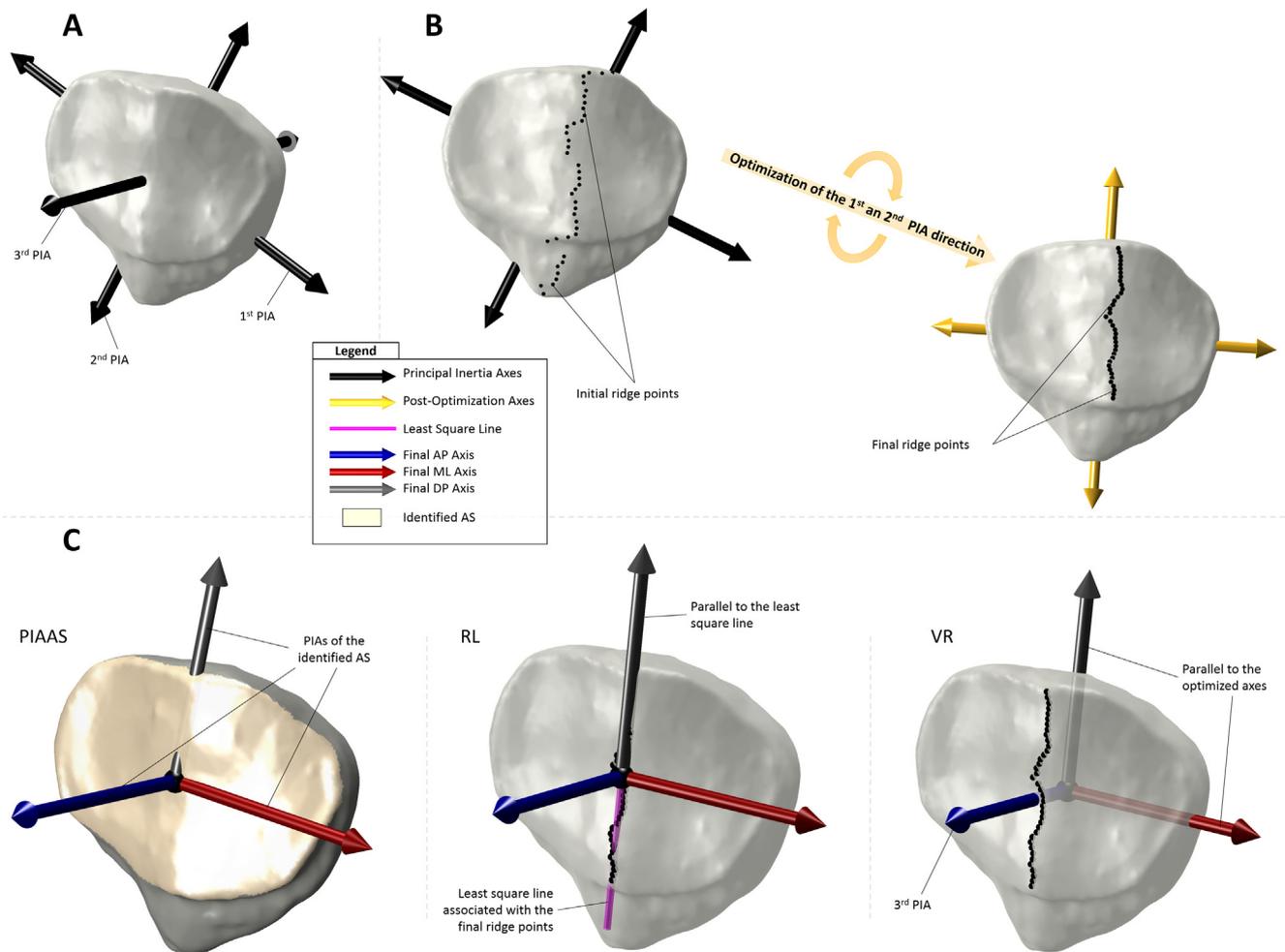


Fig. 4. Illustrations of the main steps and features of the 3 variants of the algorithm that constructs an ACS on the patella. (A) Principal inertia axis of the whole patella. Given the patella sphere cap shape, the 3rd PIA is always oriented antero-posteriorly and can be used to identify the vertical ridge on the patella articular surface. (B) Optimization procedure to identify the vertical ridge on the patella AS, at each step the 1st and 2nd PIAs are updated to minimize the deviation of the ridge points when projected on the 1st PIA. (C) Brief description of the construction of the ACS for each variant. See text for explanation of the acronyms.

had the lowest mean ($0.05\text{--}0.39^\circ$) and maximal ($0.27\text{--}1.51^\circ$) axis deviations.

Variants insensitivity to bone placements are detailed in [Supplementary Material-C](#). While, Joint coordinates system, using the [Grood and Suntay \(1983\)](#) convention, sensitivities to operators are presented in [Supplementary Material-E](#), along with fitting procedures root-mean-square error.

4. Discussion

We present 3 new automatic algorithms that construct subject-specific ACSs on 3D models of the femur, patella and tibia, and also provide three variants on each algorithm. Together with 5 published algorithms, these were implemented and assessed on 24 subjects. ACSs were not compared among subjects, as we cannot discriminate the effect of the algorithm from the subjects' morphological differences; however, we compared ACSs constructed from the same bones but reconstructed by 3 different operators.

From our results, no algorithm stands out as superior on all criteria ([Table 5](#)). However, taking average position (in mm) and orientation variability (in $^\circ$) as equally important, the best algorithm variants for the femur, patella and tibia are, respectively, PCC, PIAAS and PIAASL.

Our main contributions are the automatic identification of AS ROIs, and the first assessment of ACS algorithm sensitivity to

operator-dependent bone reconstructions. We show that restricting ROI to AS makes ACS less operator-dependent, our best algorithm variants providing submillimeter and sub-degree variability, lower than the published algorithms we implemented ([Kai et al., 2014](#); [Miranda et al., 2010](#); [Rainbow et al., 2013](#)). Two AS characteristics could explain this result. The subchondral bone high x-rays absorption makes ASs less prone to manual correction during segmentation and their smooth geometry limits their sensitivity to reconstruction parameters. We also compared our femur and tibia results to manual method results. Our mean inter-operator axis deviations were 10–75% lower than those of [Victor et al. \(2009\)](#), who evaluated the variability of axes derived from manually selected landmarks. Additionally, the GVA means of our best tibial and femoral algorithm variants were over 8 times lower than those of [Schlatterer et al. \(2009\)](#).

Least-squares fitting is very sensitive to geometric errors, thus our algorithms contain filtering procedures removing most outliers from identified ASs. Nevertheless, using weighted least-squares could improve the presented algorithms and reduce the found variability.

The presented algorithms were designed for classical morphologies and might fail for pathological ones, especially for the patella which can present a wide range of shape. However, as we presented different variants one's can select the most suited to its application and validate it.

Table 3

Overall results, for each bone type and all developed and implemented algorithms, showing Global Variability Angles, Axis Deviations and Radii of minimal Bounding Spheres (BSR) for all subjects.

Methods	Global variability		Axis deviations [°]			BSR [mm]
	Angle [°]: GVA		Alpha (\overline{AP})	Beta (\overline{LM})	Gamma (\overline{DP})	mean (SD) max
	mean (SD)	max	\overline{AD} mean (SD) mAD	\overline{AD} mean (SD) mAD	\overline{AD} mean (SD) mAD	
FEMUR	PCC	0.08 (0.05)	0.12 (0.09)	0.12 (0.08)	0.06 (0.03)	0.20 (0.11)
		0.26	0.66	0.65	0.15	0.44
	PCS	0.15 (0.15)	0.25 (0.24)	0.25 (0.25)	0.05 (0.03)	0.17 (0.12)
		0.63	1.58	1.58	0.15	0.61
	CE	0.16 (0.16)	0.27 (0.24)	0.27 (0.25)	0.05 (0.04)	0.18 (0.26)
		0.80	1.50	1.82	0.25	1.35
	Kai et al. (2014)	0.19 (0.14)	0.28 (0.19)	0.27 (0.23)	0.18 (0.20)	0.16 (0.14)
		0.69	1.18	1.64	1.19	0.67
	Miranda et al. (2010)	0.39 (0.13)	0.50 (0.25)	0.66 (0.21)	0.38 (0.13)	0.29 (0.15)
		0.62	1.50	1.51	0.96	0.63
PATELLA	PIAAS	0.57 (0.25)	0.35 (0.17)	0.93 (0.41)	0.90 (0.42)	0.19 (0.10)
		1.15	0.86	2.65	2.65	0.43
	RL	0.72 (0.42)	0.36 (0.24)	1.21 (0.79)	1.22 (0.79)	0.45 (0.35)
		1.83	1.22	5.09	5.09	1.69
	VR	0.74 (0.43)	0.40 (0.26)	1.21 (0.79)	1.26 (0.81)	0.08 (0.06)
		1.82	1.62	5.09	5.12	0.27
	Rainbow et al. (2013)	1.18 (1.37)	0.40 (0.26)	1.21 (0.79)	1.26 (0.81)	0.08 (0.06)
		1.82	1.62	20.49	20.48	0.27
TIBIA	PIAASL	0.23 (0.15)	0.39 (0.27)	0.39 (0.26)	0.05 (0.04)	0.25 (0.14)
		0.56	1.51	1.51	0.27	0.73
	ECASE	0.68 (0.74)	1.14 (1.10)	1.12 (1.10)	0.27 (0.18)	0.51 (0.40)
		3.83	8.68	8.67	1.26	1.98
	CASC	0.83 (0.53)	1.42 (0.95)	1.40 (0.96)	0.25 (0.14)	0.47 (0.26)
		2.30	6.47	6.47	1.13	1.23
	Kai et al. (2014)	0.26 (0.29)	0.41 (0.48)	0.42 (0.48)	0.05 (0.06)	0.27 (0.21)
		1.19	2.85	2.85	0.49	0.70
	Miranda et al. (2010)	0.35 (0.19)	0.58 (0.31)	0.56 (0.29)	0.17 (0.23)	0.30 (0.18)
		0.82	1.94	1.93	1.75	0.81

Table 4

Paired comparisons of the different algorithms and variants with a Post hoc Dunn's test for Global Variability Angle (GVA) and minimal Bounding Sphere Radius (BSR) results. Paired comparisons of the algorithms permit their ranking (*: p < 0.05; **: p < 0.01; ***: p < 0.001). p-Values lower than 0.0001 are displayed as 0 in this table.

VS	p-values	GVA Algorithms					BSR Algorithms				
		PCC	PCS	CE	Kai	Miranda	PCC	PCS	CE	Kai	Miranda
FEMUR	PCC		0.008**	0.008**	0.003**	0***	0***				
	PCS	0.008**		0.36	0.12	0***	0.01**	0.01**	0.015*	0.029*	0.023*
	CE	0.003**	0.36		0.21	0***	0.015*	0.19	0.19	0.27	0***
	Kai et al. (2014)	0***	0.12	0.21		0***	0.029*	0.27	0.3953	0.39	0***
	Miranda et al. (2010)	0***	0***	0***	0***	0***	0.023*	0***	0***	0***	0***
	VS	PIAAS	RL	VR	Rainbow		PIAAS	RL	VR	Rainbow	
PATELLA	PIAAS		0.14	0.12	0.013*		0.008**	0***	0***		
	RL	0.14		0.47	0.13		0.008**	0***	0***		
	VR	0.12	0.47		0.15		0***	0***	0.5		
	Rainbow et al. (2013)	0.013*	0.13	0.15			0***	0***	0.5		
	VS	PIAASL	ECASE	CASC	Kai	Miranda	PIAASL	ECASE	CASC	Kai	Miranda
TIBIA	PIAASL		0***	0***	0.38	0.03*		0.006	0***	0.49	0.13
	ECASE	0***		0.14	0***	0.01**	0.006		0.41	0***	0.017*
	CASC	0***	0.14		0***	0***	0***	0.4146		0***	0.01**
	Kai et al. (2014)	0.38	0***	0***		0.01*	0.49	0***	0***		0.12
	Miranda et al. (2010)	0.03*	0.01**	0***	0.01*		0.13	0.017*	0.01**	0.12	

Overall, our findings demonstrate the importance of the choice of both ROI and associated geometries or data. Tibial algorithms based only on identified condyle surfaces display high variability, while those using a larger set of elements yield superior results. To fit the posterior condyle ASs on the femur, considering a cylinder as in Eckhoff et al. (2007), instead of two spheres, significantly improved reliability.

The ACS axes and origins (O) determined by our algorithms make it possible to automatically define the usual anatomical planes for each bone with $(O, \overline{AP}, \overline{LM})$, $(O, \overline{LM}, \overline{DP})$, $(O, \overline{DP}, \overline{AP})$ respectively defining the transverse, frontal and parasagittal planes. This is the first step towards intra-bone measurements, surgical planning and knee kinematic assessment. Using these

Table 5

Presentation of the algorithms displaying the lowest inter-operator variability according to different criteria for each knee bone.

Algorithms and variants displaying the lowest				
	Average global orientation variability	Maximal orientation differences between two operators for all subject	Average origin positions variability	Maximal origin positions variability of all subjects
Femur	PCC	PCC	Kai et al. (2014)	PCC
Patella	PIAAS	PIAAS	VR & Rainbow et al. (2013)	VR & Rainbow et al. (2013)
Tibia	PIAASL	PIAASL	PIAASL	Kai et al. (2014)

ACSSs, we aim in a future study to identify the planned-vs-achieved position of total knee replacement components.

Conflict of interest statement

None.

Acknowledgements

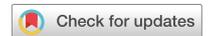
Work and English revision (Marjorie SWEETKO) funded by Aix-Marseille University.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.08.028>.

References

- Cobb, J.P. et al., 2008. The anatomical tibial axis reliable rotational orientation in knee replacement. *J. Bone Joint Surg. – Br.* 90–B(8), 1032–1038.
- Dinno, A., 2017. `dunn.test`: Dunn's Test of Multiple Comparisons Using Rank Sums.
- Eckhoff, D. et al., 2007. An ABJS best paper: difference between the epicondylar and cylindrical axis of the knee. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 238–244.
- Fitzpatrick, C. et al., 2007. A tibial-based coordinate system for three-dimensional data. *Knee* 14 (2), 133–137.
- Gonzalez-Ochoa, C., McCammon, S., Peters, J., 1998. Computing moments of objects enclosed by piecewise polynomial surfaces. *ACM Trans. Graphics* 17 (3), 143–157.
- Grood, E.S., Suntay, W.J., 1983. A joint coordinate system for the clinical description of three-dimensional motions: application to the knee. *J. Biomech. Eng.* 105 (2), 136.
- Ho, K.C.T. et al., 2012. Computed tomography analysis of knee pose and geometry before and after total knee arthroplasty. *J. Biomech.* 45 (13), 2215–2221.
- Kai, S. et al., 2014. Automatic construction of an anatomical coordinate system for three-dimensional bone models of the lower extremities - Pelvis, femur, and tibia. *J. Biomech.* 47 (5), 1229–1233.
- Leeuwen, J.A.M.J.van. et al., 2015. Comparison of planned and achieved implant position in total knee arthroplasty with patient-specific positioning guides. *Acta Orthop.* 86 (2), 201–207.
- Li, G. et al., 2007. The coupled motion of the femur and patella during in vivo weightbearing knee flexion. *J. Biomech. Eng.* 129 (6), 937–943.
- Luo, C.F., 2004. Reference axes for reconstruction of the knee. *Knee* 11 (4), 251–257.
- Marchandise, E. et al., 2010. Quality meshing based on STL triangulations for biomedical simulations. *Int. J. Numer. Meth. Biomed. Eng.* 26 (7), 876–889.
- Markley, F.L. et al., 2007. Averaging quaternions. *J. Guid., Control, Dynam.* 30 (4), 1193–1197.
- Miranda, D.L. et al., 2010. Automatic determination of anatomical coordinate systems for three-dimensional bone models of the isolated human knee. *J. Biomech.* 43 (8), 1623–1626.
- Munier, M. et al., 2017. Can three-dimensional patient-specific cutting guides be used to achieve optimal correction for high tibial osteotomy? Pilot study. *Orthop. Traumatol.: Surg. Res.* 103 (2), 245–250.
- Olender, G. et al., 2014. Validation of an anatomical coordinate system for clinical evaluation of the knee joint in upright and closed MRI. *Ann. Biomed. Eng.* 42 (5), 1133–1142.
- R Core Team, 2017. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*.
- Rainbow, M.J. et al., 2013. Automatic determination of an anatomical coordinate system for a three-dimensional model of the human patella. *J. Biomech.* 46 (12), 2093–2096.
- Sariali, E. et al., 2012. Accuracy of the preoperative planning for cementless total hip arthroplasty. A randomised comparison between three-dimensional computerised planning and conventional templating. *Orthop. Traumatol.: Surg. Res.* 98 (2), 151–158.
- Schlatterer, B. et al., 2009. Skeletal landmarks for TKR implantations: evaluation of their accuracy using EOS imaging acquisition system. *Orthop. Traumatol., Surg. Res.: OTSR* 95 (1), 2–11.
- Victor, J. et al., 2009. How precise can bony landmarks be determined on a CT scan of the knee? *Knee* 16 (5), 358–365.
- Wu, G. et al., 2002. ISB recommendation on definitions of joint coordinate system of various joints for the reporting of human joint motion—part I: ankle, hip, and spine. *J. Biomech.* 35 (4), 543–548.



OPEN

Early-stage knee OA induced by MIA and MMT compared in the murine model via histological and topographical approaches

Gaetan Aüllo-Rasser^{1,2,3✉}, Erick Dousset¹, Sandrine Roffino^{1,2}, Hassan Zahouani⁴, Roger Lecurieux-Clerville³, Jean-Noël Argenson^{1,2} & Patrick Chabrand^{1,2}

Osteoarthritis (OA) is a common degenerative disease whose early management includes promising mechanical treatments. New treatments are initially validated using an animal model in which OA is induced. The MMT (mechanical induction) and MIA (chemical induction) models of OA induction are widespread, but their use to generate early OA is poorly documented. We analyzed and compared early-stage knee OA-induction via these two methods in 16 rats divided into two groups. After 4 weeks of induction, the knees were sampled and studied using both histology (Toluidine Blue and Sirius Red) and surface topology, an innovative technique for characterizing osteoarthritic cartilage. The Mankin-modified score confirms that the two OA-induction models evolved at the same speed. At this early stage, the two models can be differentiated morphologically, although no significant differences were revealed by either cellularity or birefringence analysis. However, the topological analysis generated two forms of quantitative data, the deformation ratio and the cohesion index, that differentiated between the two groups. Thus, the early-stage OA induced by these two models is revealed to differ. The patterns of cartilage damage induced point to MMT as the better choice to assess mechanical approaches to clinical OA treatment.

Knee osteoarthritis (OA) is a common pathology, leading to chronic disability. Its prevalence increases with age: up to 80 percent of people over the age of 65 suffer from OA in high-income countries¹. There is no treatment that allows patients to fully recover from their loss of cartilage. Orthopaedic surgeons have drawn attention to a gap to be filled in the management of OA^{2,3}. Early OA management could open the way to treatments that focus on maintaining or even regenerating cartilage at a still-reversible stage of the pathology. In addition, mechanical treatments for OA, like bone surgery, unloading devices, or distractors, aim to restore a healthy mechanical environment that may stop cartilage degradation⁴⁻⁶.

Because the early stages of OA are asymptomatic, obtaining samples of human cartilage is difficult. Furthermore, such samples could not be used to study the potential therapeutic effects of a treatment, since the cartilage would be extracted from its environment. Thus, the animal model remains one of the best ways of assessing the therapeutic benefit of any treatment before human tests. Although some species spontaneously generate OA, induction models allow for better reproducibility and quicker OA development⁷. For the small animal, the well-documented murine model is a good choice for the analysis of OA, recommended by the Osteoarthritis Research Society International^{8,9}. Of the different approaches available, the two most common are chemical and mechanical OA induction⁹.

The chemical induction method most frequently used with the murine model involves an intracapsular injection of monoiodoacetate (MIA). MIA is a blocker of chondrocyte aerobic glycolysis that induces apoptosis. The death of chondrocytes makes it impossible to maintain the extra-cellular matrix, which will deteriorate over time. OA induction by MIA is indicated when exploring OA-related pain and is often recommended for pain-related studies⁹. The technique is fast (~ 5 min) and dose-dependent. However, the morphological changes induced are

¹CNRS, ISM UMR 7287, Aix-Marseille University, 13009 Marseille, France. ²Department of Orthopaedics and Traumatology, APHM, Institute for Locomotion, Sainte-Marguerite Hospital, 13009 Marseille, France. ³RLC Systems & Research, 13008 Marseille, France. ⁴Laboratoire de Tribologie et de Dynamique des Systèmes, 69134 Ecully, France. ✉email: gaetan.aullo-rasser@univ-amu.fr

Group	Profile line intensity	Mankin score
Healthy	88.3 (16.74)	1.9 (0.38)
MMT	138.6 (33.41)	3.8 (0.63)
MIA	138.4 (17.93)	5.0 (1.48)

Table 1. Mean (and standard deviation) of Toluidine Blue analysis markers—Mankin-modified score and profile line intensity—for each experimental group. Measurements of intensity were taken on the major defects.

reported not to be comparable to OA lesions for human late-stage OA⁹. To the best of our knowledge, analysis has not yet been extended to early-stage OA.

One of the mechanical techniques applied to the murine model is the Medial Meniscal Transection (MMT), used to mimic a post-traumatic OA degradation. The technique consists in cutting the meniscus into two parts, anterior and posterior, resulting in instability in the joint. This leads to atypical stress profiles that will damage the cartilage, an approach that better reflects the conditions for the appearance of secondary OA in humans. However, a surgical procedure is required, including a short recovery period for the animal.

Many studies that jointly assess these two models focus on the pain component of osteoarthritis^{10–13}. The two models are also used simultaneously to assess the analgesic¹⁴ or therapeutic^{15,16} potential of anti-OA drugs. To the best of our knowledge, however, only 3 studies have been devoted to the comparison of the intrinsic effects produced by each method. Jacobs et al.¹⁷ studied rodent dynamics as a function of the induction method. Pires-Fernandes et al.¹⁸ used the MIA and MMT models to compare two OA scoring methods. Finally, Thote et al.¹⁹ compared these two models using a high-performance technique based on micro-scan imaging (EPIC-mCT), at an early stage of OA.

In the clinic, cartilage has the potential to regenerate if it is treated in time. Once OA reaches an advanced stage, the cartilage no longer exists and the only alternative is a replacement prosthesis (UKA, TKA). Furthermore, as MMT is a challenging surgery, we wanted to emphasize that taking the risk of performing surgery rather than an injection is justified by a different pathological behaviour in the early stages, and might lead to false negatives in evaluations of new therapeutic strategies. Thus, the aim of our study was to characterize and compare these two classical osteoarthritis models through a double histological analysis (Toluidine Blue for proteoglycans and Red Sirius for collagen network), as well as to characterize micro-scale surface topology. This yielded both a qualitative and a quantitative picture of early OA effects.

Results

Histological analysis. Since the morphological analysis and Mankin score did not distinguish between healthy samples from the MMT group and those from the MIA group, the healthy group consisted of 4 randomly selected samples.

Mankin-modified score. Comparison of the Mankin-modified scores, reported in Table 1, of each group showed that the healthy group had a significantly lower degree of OA (Healthy/MMT : $p = 0.03$; Healthy/MIA : $p = 0.01$) than the OA groups. The differences between the MIA and MMT groups were not significant, indicating a comparable degree of OA.

Morphology and staining. Toluidine Blue slices showed two different early OA profiles depending on whether OA was induced by MMT or MIA, as seen on Fig. 1. Healthy samples showed high-intensity purple staining for both tibial and femoral cartilage. The surfaces were regular and smooth, and no abnormal staining was detected.

For the 4 knees studied in this group, the MIA method shows defects mainly located on the tibial cartilage, without medial/lateral preference, in the form of a loss of intensity of toluidine blue staining. 1 knee out of the 4 has more critical defects (Fig. 1, Mankin score = 8). There is damage to the integrity of the cartilage surface, as well as loss of staining in the femoral lateral cartilage.

For both 4 knees, the MMT method induced a defect in the medial femoral cartilage, on its external third. Neither the medial tibial cartilage nor the lateral compartment shows any visible difference from healthy specimens.

Red Sirius staining, observed through white light, confirmed that proteoglycans loss and collagen network disorganization were spatially related (Fig. 1).

Cellularity and Red Sirius-Stained Birefringence intensity quantification. Since the morphological analysis showed an influence from induction technique, we chose to analyze results for the whole joint and also by cartilage type, i.e. femoral medial, femoral lateral, tibial medial, tibial lateral. At this early stage of OA, analysis of cellularity (= cell density, Fig. 2) and quantification of birefringence for polarized light red Sirius-stained slices (Fig. 3) did not reveal any statistical differences between groups, neither at the level of the joint nor at the level of a single cartilage.

Microscale surface topology. In the following analytical techniques, all the healthy samples were compared with each other and with their corresponding pathological samples. Only 3 out of 4 samples from each group could be analyzed, for technical reasons.

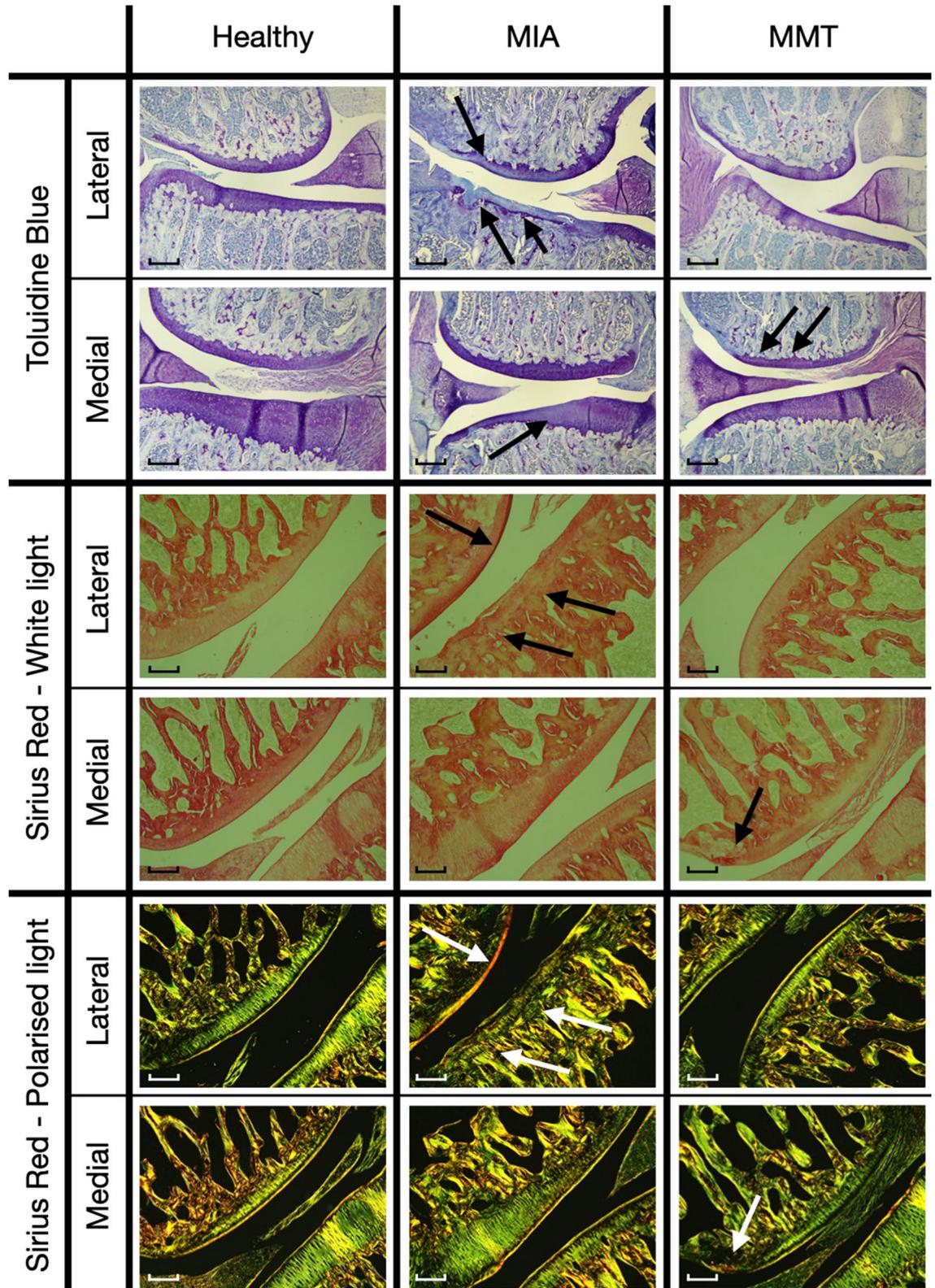


Figure 1. Typical MIA and MMT effect on the cartilage with Toluidine Blue and Red Sirius stainings. On Toluidine Blue slices, MIA shows a tibial cartilage loss of intensity with a loss of proteoglycans for all three zones, and affects surface integrity. MMT shows a loss of proteoglycans in the outer third of the femoral cartilage. Scale bar = 0.5 mm. On Red Sirius slices, in comparison with healthy samples on white light, MIA shows higher intensity in the superficial zone in femoral lateral cartilage and disorganization in tibial lateral cartilage. MMT shows higher intensity on the outer third of the femoral medial cartilage. A quantitative analysis of intensity for polarized views can be found in Fig. 3. Scale bar = 0.25 mm.

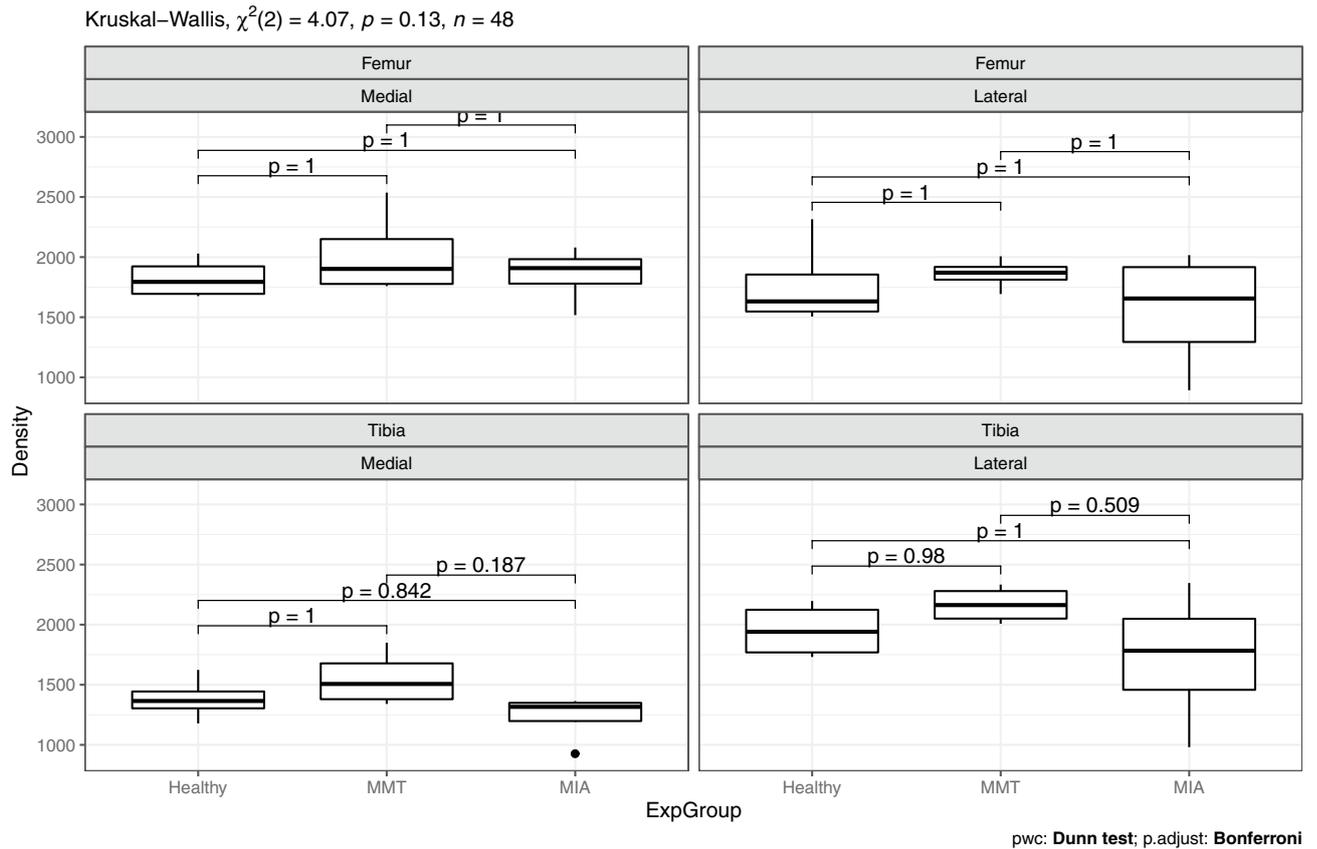


Figure 2. Comparison of the cellularity of each cartilage by experimental group.

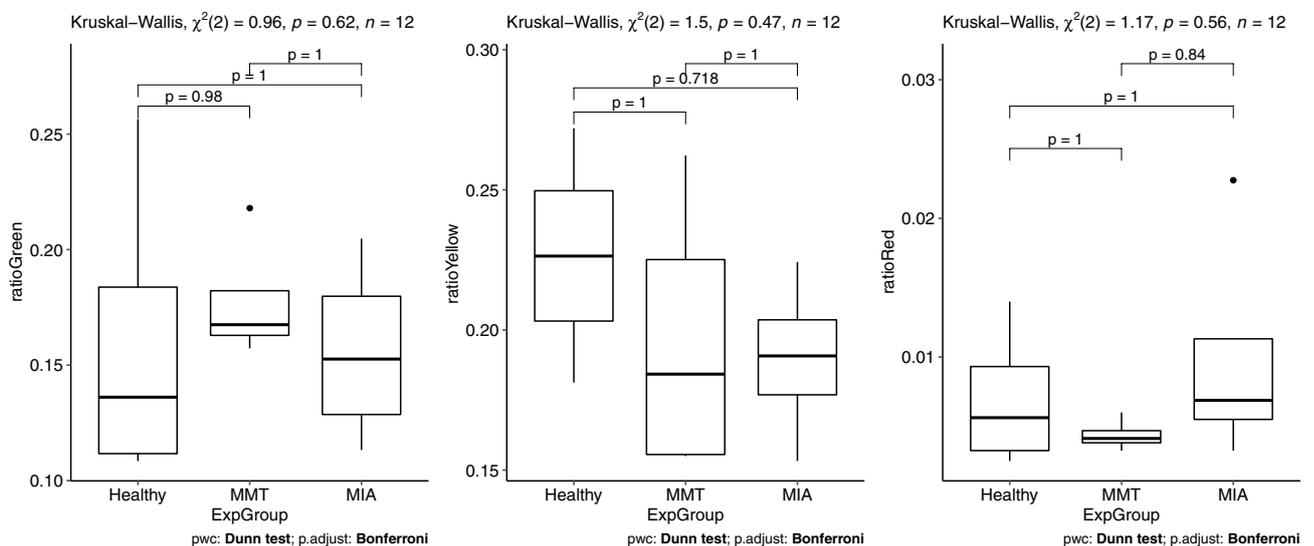


Figure 3. Comparison of the intensity of green, yellow and red fibers under polarized light from Sirius red staining of the collagen network.

Deformation ratio. The MIA induction technique generated a deformation ratio along the y axis that was statistically different (mean= 0.417, $p = 0.0495$) from that of the MMT induction technique (mean= 0.205). The same trend was found for the x axis, without being statistically significant (Table 2).

Cohesion index. Table 2 shows the mean I_x and I_y for each group. The two healthy groups are comparable. Without being statistically significant, a decrease in I_x is observed for the MIA OA group compared to the MIA Healthy group. The opposite trend is observed for the MMT OA group, with a significative increase ($p = 0.0495$)

Group	ϵ_x	ϵ_y	I_x	I_y
MMT _{Healthy}	–	–	0.180 (0.079)	0.188 (0.060)
MMT _{OA}	0.213(0.250)	0.205(0.048)	0.243 (0.006)	0.397 (0.142)
MIA _{Healthy}	–	–	0.207 (0.058)	0.150 (0.092)
MIA _{OA}	0.353(0.091)	0.417(0.127)	0.143 (0.081)	0.150 (0.069)

Table 2. Mean (and standard deviation) of the microscale parameters—deformation ratio ϵ and cohesive index I along x and y axis for each experimental group. Because of the definition of the deformation ratio, there is no value for healthy samples.

in I_y compared to the MMT Healthy group. A comparison between the two OA groups reveals statistically significant differences for both I_x ($p = 0.046$) and I_y ($p = 0.046$).

Discussion

Knee OA is a widespread disease for which there is still no treatment. Current strategies for the management of the disease include mechanical approaches ranging from simple distractors to total arthroplasty. Since early management of the pathology is known to increase the benefits⁵, we sought to determine whether the onset of the pathology could be comparably reproduced using two induction methods, MIA and MMT.

First, the Mankin-modified score allows us to confirm that the rate of OA progression under the two techniques is comparable at 4 weeks post-induction. The cohesion index describes the homogeneity of the tension within the collagen network; it shows that the MIA and MMT control groups can be considered similar. The analysis of cellularity and collagen network by birefringence, an approach that is usually effective for late-OA, does not provide conclusive results, probably because of the early stage of the pathology combined with the limited number of animals.

Morphological evidence under the MIA technique shows a clear impairment of the proteoglycan content of the cartilage. This damage specifically affects the tibial cartilage, with no preference for either medial or lateral compartment, which is in line with Thote's findings¹⁹. The deformation ratio shows a strong effect from MIA-induction, with a 41.7% increase in deformation relative to MIA control. A decrease in the relative cohesion index is also observed. This could be explained by the fact that the loss of proteoglycan density decreases the hydration potential of the cartilage, leading to a more relaxed state²⁰.

In contrast, the MMT technique leads to localized damage to the femoral cartilage on the outer third of the medial compartment, the site where the healthy meniscus would have acted anyway as a stress distributor. There is no damage to the lateral compartment, which is also coherent with Thote's¹⁹. The deformation ratio of the MMT group only increases by 20.5% compared to its control, which is less than half the increase shown by the MIA group.

The loss of proteoglycans is less pronounced than in the MIA group, while the collagen network undergoes greater stress than in the reference state, inducing premature wear. Thus, the MMT group shows greater inhomogeneity of collagen fiber tension, both compared to control and to the MIA samples. This OA-induction technique leads to localized and reproducible cartilage damage and is therefore more appropriate for the analysis of unicompartamental OA.

Conclusion

The aim of this study was to provide insights into the first stages of OA induction via two of the most common techniques, MIA and MMT, to inform choice when establishing a clinical protocol. Our analysis used both a common histological approach and an innovative approach based on confocal microscopy. At this stage, histology yielded qualitative distinctions between the two induction techniques but could not provide quantitative distinctions of statistical significance. We therefore developed a novel analysis method by studying the surface topology of cartilage at the microscale. This provided information on mechanical properties (deformation ratio, cohesion index) of the collagen network, revealing two opposite patterns of OA degradation. A statistically significant quantification of the mechanical state of the collagen network in early-stage OA was obtained.

Several differences were found between the two models of OA induced. MIA-induced OA is initiated by a diffuse loss of proteoglycan density over the medial and lateral tibial cartilages. The MMT technique, contrastingly, initiates OA via disorganization of the collagen network, and in particular localized wear on the external zone of the medial femoral cartilage, extending over a length virtually identical to the length of the meniscus's penetration into the joint, i.e. where it would have played its role without induction. This study highlights the importance of the choice of induction technique, even in modeling early OA. At first glance, MIA OA induction might appear to be the obvious choice because of its speed and safety, with no surgery involved and dose-dependence. However, this study shows that from the very first stages of the pathology, symptoms differ from those induced by MMT: there is damage to all the articulations rather than localized damage (to the medial compartment, as in humans), and it occurs through the proteoglycans rather than the collagen network. Also, MIA is known to lead to major loss of cellularity at medium term, making it impossible for treatment to stimulate cartilage regeneration. These findings led us to select MMT for the continuation of our work on developing a medial discharge device for the management of medial gonarthrosis in humans.

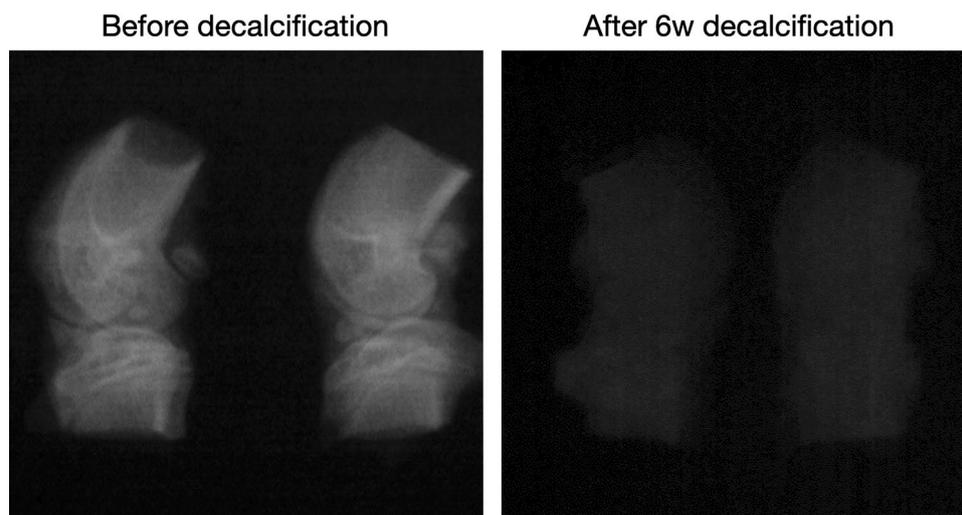


Figure 4. Sample decalcification during histological protocol monitored by X-ray imaging.

Methods

Animal and experimental design. 16 male Sprague-Dawley rats weighing 350 gr were randomly divided into 2 groups. After two weeks of acclimatization to laboratory conditions, the first group was injected with MIA to induce OA in the left hind leg, while the second underwent a medial meniscal transection (MMT) in the same leg⁹. Weight variation was observed visually throughout the experiment, since none of our methods of analysis required precise monitoring of the weight of the animals, and no variation was observed.

OA induction methods. The MIA group were orally anaesthetized with isoflurane at 4%, then at 2.5% throughout the intervention. An intra-articular injection of 1 mg of monoiodoacetate in 50 mL of saline solution was performed in the left knee. After even distribution of the solution was ensured by repeatedly bending the limb, the rat was placed in a cage for the recovery phase.

The MMT group rats were anaesthetized via the same procedure as the first group. An incision was made in the left knee, the joint capsule was opened, and the medial meniscus was cut into two anterior and posterior parts, without damage to surrounding cartilage. Finally, the cut was sutured and the rat was placed in a cage for the recovery phase.

After 4 weeks, the rats were euthanized by overdose of sodium pentobarbital (1 mL for 0.5 kg i.p) and both hind legs (osteoarthritic + contralateral) were harvested. 4 analysis groups were composed of rats from MIA group and MMT group. Left knees that underwent OA induction generated two “subgroups”, MIA-OA and MMT-OA, while right knees was used as healthy control, generating two other subgroups, MIA-Healthy and MMT-Healthy. In fact, a study by Jacobs et al.¹⁷ shows that there is an influence on the gait of rats from the early post-induction period. However, this study uses more aggressive models of osteoarthritis than those we used. The absence of cartilage damage on the contralateral knees observed by histology supports our decision to use these knees as a control group, allowing us to reduce the number of animals used in the experiment. As the topology technique we present is innovative, we do not assume the hypothesis that the two healthy subgroups can be treated as an undifferentiated one. In contrast, this hypothesis is assumed when the paper refers to more classical analysis like histology. Within each group, half of the legs were analyzed by histology, while the second half were analyzed by microscale surface topology^{21,22}.

Histological analysis. After dissection, the knees were cleaned of surrounding tissues and fixed in 4% paraformaldehyde (Merk Millipore, Fontenay sous Bois, France) in 0.01 mol/l phosphate buffer saline (Sigma-Aldrich) at pH 7.4 for 1 week. Samples were rinsed in PBS (pH 7.4) and decalcified in 12% of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA, Sigma-Aldrich) during 6 weeks (Fig. 4). Radiographies were performed to control decalcification. When decalcification was achieved, samples were washed in deionized water, dehydrated in alcohol baths of increasing concentration (60°, 80°, 95°, 100°), and finally cleaned with tissue clearing agent (Histo-Clear-II, National diagnostics, Atlanta, USA). Knee joints were infiltrated in three successive baths of liquid paraffin during 4 h and embedded in paraffin (polyisobutylene mixture, Paraplast plus, Sigma-Aldrich)²³.

The blocks were cut according to Gerwin⁹, in the frontal plane into 5 µm thick sections every 200 µm in the region where menisci are triangle-shaped. Toluidine Blue (pH = 4.2) and PicroSirius Red dyes were used to reveal the characteristic structures of the joint cartilage, respectively proteoglycans and collagen fibers. The sections showing the worst damage to each knee were kept for analysis.

Slices were observed through an Olympus BX40 optical microscope (x4 lens for morphology and staining, x20 lens for cellularity) and photographed with an Olympus DP21 camera. The Toluidine blue slices were compared and their Mankin-modified score and cellularity computed. The Mankin score is a combined score assessing structure, cells, tidemark integrity and matrix staining. It ranges from 0 points for a healthy cartilage

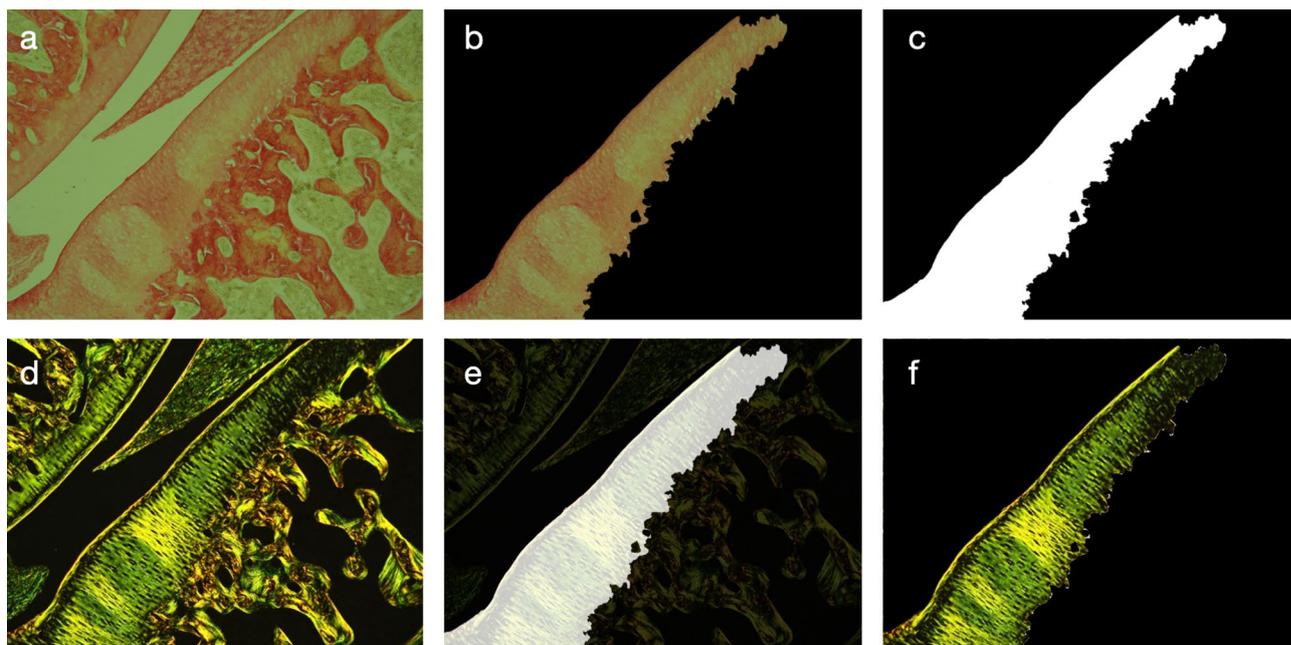


Figure 5. Segmentation of the polarized-light red sirius slices. Segmentation is obtained from white-light pictures, which offer better results and easier handling than polarized light pictures. The slice is placed under the lens of the microscope. Picture is taken with (a) and without polarized filter (d). Cartilage semi-automatic segmentation is performed on white-light picture (b). A mask is made from this segmentation (b) and is applied with AND operator (e). Segmented polarized cartilage is obtained (f) and is used for quantification. All these operations were done on the ImageJ software (ImageJ 1.53c, Wayne Rasband, NIH USA, <http://imagej.nih.gov/ij>). Scale bar = 0.25 mm.

to 14 points for the most severe cartilage lesions²⁴. For Mankin-modified scoring and cell counting, each slice was manually analyzed by three different operators and the mean computed. Cell counting was performed by cartilage area to obtain cellularity values. The standard deviation for each case is reported. Cellularity is defined as cellular density. For each cartilage of the joint, pictures were taken with the microscope at a magnification of 200. Three consecutive pictures were needed to cover one whole cartilage (inner, middle and outer zones), and overlap was avoided as far as possible. For each picture, cells were manually counted by three different reasonably experienced operators. The average number of cells was divided by the cartilage area of the picture. The cellularity of a cartilage is given by the average of the three values obtained. For the Picro-Red Sirius slices, collagen fiber birefringence was observed via a linearly polarizing filter (Olympus U-POT polarizer) set to obtain a black background. The polarized-slice pictures were taken at the healthy cartilage maximum birefringence intensity angle, and this angle was reproduced on subsequent slices^{25,26}. The ROI, i.e. articular cartilage, was segmented from white light images, using ImageJ software (ImageJ 1.53c, Wayne Rasband, NIH USA, <http://imagej.nih.gov/ij>). This mask was applied to the polarized light images to isolate cartilage (Fig. 5). Different color thresholds (Red, Yellow, Green) were applied and the selected areas were compared to the total cartilage area. Since the birefringent color reflects the local state of the collagenous network (fiber size, density, spatial arrangement, etc), a variation in this color indicates a change in the network²⁷.

Microscale surface topology analysis. The analysis methods described below are innovative and are based on characterizing the micro-scale surface topology of the articular cartilage. Local variations in the height of the articular cartilage are measured as a wave function, as in standard surface topology analysis, yielding wave formalism that can be used for the characterization²⁸. We provide extensive details because, to the best of our knowledge, this is the first time that such a method has been used to analyze osteoarthritic articular cartilage.

Sampling. The surface morphology of the joint cartilage surface was analyzed via a confocal microscope with white light. The confocal microscope exploits the principle of chromatic aberration, with a vertical resolution of 5 nm and a lateral resolution of 1 μm . The image size of each cartilage is 512x512 points and the sampling step in the x and y directions is 1 μm . For each cartilage surface measured, a three-dimensional reconstruction of the surface is carried out. Figure 6 shows two examples of reconstructed OA cartilage surfaces.

To quantify the effect of each technique on the state of overall mechanical deformation and the state of cohesion of the morphological structure of the cartilage, two quantitative approaches were developed.

- Statistical approach to quantifying MIA effect and MMT effect on overall cartilage deformation: to determine the deformation ratio for healthy cartilage and for cartilage with OA induced by MMT or MIA, statistical analysis was performed on the wavelengths of the maxima of the gradient of cartilage morphology in x and

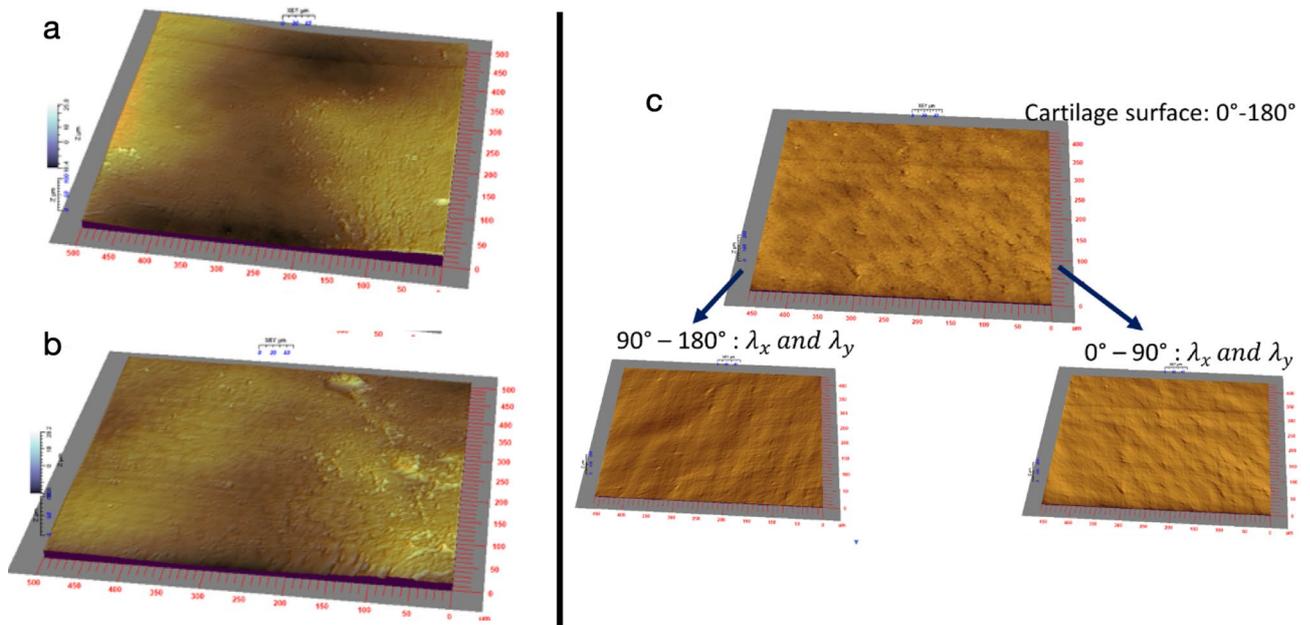


Figure 6. (a,b) Two examples of OA cartilage reconstruction (sample size : 512 μ.m * 512 μ.m) directly generated from confocal microscopy, respectively from MMT and MIA samples. Average wavelengths λ_x and λ_y for the whole study vary between 8 and 28 μ.m. (c) Decomposition of the spatial frequencies of the gradients of the cartilage morphologies.

y directions (*x* was designated as the medio-lateral axis, and *y* as the antero-posterior axis). In general, the lengths between the maxima of the peaks are considered to be very sensitive to the state of aging and damage of living tissue, and provide an indication of the state of deformation induced by MMT or MIA relative to the healthy state considered as the reference state.

For each image of the cartilage, the gradient of the topography is determined. The wavelengths in the *x* and *y* directions are determined as the average values of distances *L_x* and *L_y* between the maxima of the gradient operator.

The gradient operator of surface heights *z(x, y)* of the cartilage morphology is defined as:

$$\vec{\nabla}z(x, y) = \begin{pmatrix} \frac{\partial z(x, y)}{\partial x} \\ \frac{\partial z(x, y)}{\partial y} \\ 1 \end{pmatrix} \quad (1)$$

If we define the average wavelengths *x* and *y* separating the maxima of the gradient in the directions *x* and *y* by:

$$\lambda_x = \frac{1}{512} \sum_1^N L_x; \lambda_y = \frac{1}{512} \sum_1^N L_y. \quad (2)$$

The average deformation ratios in *x* and *y* directions between the OA cartilage and the healthy cartilage are defined as:

$$\varepsilon_x(\%) = \frac{\bar{\lambda}_x^{OA} - \bar{\lambda}_x^{Healthy}}{\bar{\lambda}_x^{Healthy}}; \varepsilon_y(\%) = \frac{\bar{\lambda}_y^{OA} - \bar{\lambda}_y^{Healthy}}{\bar{\lambda}_y^{Healthy}} \quad (3)$$

The deformation ratio is quantified using the wavelengths of healthy cartilage as reference lengths relative to the wavelengths of OA. Statistical wavelength analysis of the surface morphology takes into account the change in the spatial aspect of the topography as a signature of the change in the microstructure after cartilage damage. This yields an OA/Healthy deformation ratio, where a negative deformation ratio indicates cartilage compression, and a positive deformation ratio indicates extension.

- Statistical analysis of the cohesion indices of healthy cartilage and OA cartilage: to determine the cohesion indices of healthy cartilage and OA cartilage, the image of each cartilage was explored by spectral analysis of the morphology of the surfaces. The idea behind this approach is that the state of cohesion of the cartilage is due to the biaxial state of the cohesion forces exerted in *x* and *y* directions on the analyzed area, and whose size is defined by the image analyzed. This state of cohesion will be quantified through the state of non-equilibrium of the wavelengths of the gradient maximum in the Fourier domain along the *x* and *y* axes. The

extraction of wavelengths of between 0° and 90° (λ_x and λ_y here) and 90° and 180° (λ_x and λ_y here) from each image is the signature of the effect of biaxial cartilage tension. The Fourier transform in polar coordinates is used to extract two images whose spatial frequencies are between 0° – 90° and 90° – 180° defined by

– In direction x :

$$\lambda_x^{0 \Rightarrow 90^\circ} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \lambda_{i,x} [\text{TF}^{-1}(F(v, \theta))]_{0 \Rightarrow 90^\circ}; \lambda_x^{90 \Rightarrow 180^\circ} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \lambda_{i,x} [\text{TF}^{-1}(F(v, \theta))]_{90 \Rightarrow 180^\circ} \quad (4)$$

– In direction y :

$$\lambda_y^{0 \Rightarrow 90^\circ} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \lambda_{i,y} [\text{TF}^{-1}(F(v, \theta))]_{0 \Rightarrow 90^\circ}; \lambda_y^{90 \Rightarrow 180^\circ} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \lambda_{i,y} [\text{TF}^{-1}(F(v, \theta))]_{90 \Rightarrow 180^\circ} \quad (5)$$

with TF^{-1} the inverse Fourier transform and $\lambda_{i,x}$ and $\lambda_{i,y}$ the wavelengths of the gradients of the cartilage morphologies as defined above, Fig. 6.

The cohesion indices, which provide an insight into the isotropy of the collagen network, are defined as:

$$I_x(\%) = \left| \frac{\lambda_x^{0 \Rightarrow 90^\circ} - \lambda_x^{90 \Rightarrow 180^\circ}}{\lambda_{x_{\min}}} \right|; I_y(\%) = \left| \frac{\lambda_y^{0 \Rightarrow 90^\circ} - \lambda_y^{90 \Rightarrow 180^\circ}}{\lambda_{y_{\min}}} \right|. \quad (6)$$

Cohesion indices quantify the integrity of the cohesion of the same surface: the more cohesive the surface, the closer the cohesion indices are to zero. Cohesion indices have high values when a surface has lost its integrity due to the ageing and/or pathology of the microstructure or after an external action is performed. Thus, if the cohesion forces are balanced in x and y directions, the cohesion indices will be low values. Otherwise, an anisotropic state of internal cohesion results in a high cohesion index.

Statistical analysis. Due to the low number of samples, all the data were evaluated through a Kruskal–Wallis Test. Dunn tests with Bonferroni correction were used for pairwise comparison. Significance thresholds were set to 95%.

Ethical approval. Anesthesia and surgical procedures were performed according to French law on animal care guidelines. The Animal Care Committees of Aix-Marseille Université (AMU) and Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) approved the protocols (APAFIS#20453-2019091611408717v2). Individuals conducting the research were listed in the authorized personnel section of the animal research protocol or added to a previously approved protocol (Licence B 13 01306). All experiments complied with the recommendations provided in the Guide for Care and Use of Laboratory Animals (U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health) and with the European Community's council directive of 24 November 1986 (86/609/EEC), the ARRIVE Guidelines and the U.K. Animal (Scientific Procedure) Act, 1986. All these guidelines were carefully followed. No clinical sign of pain or discomfort (i.e. screech, prostration, hyperactivity, anorexia) or paw-eating behavior was observed throughout the study.

Received: 27 March 2020; Accepted: 24 August 2020

Published online: 22 September 2020

References

1. Fernandes, L. *et al.* EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1125–1135. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202745> (2013).
2. Li, C. S. *et al.* Is the treatment gap in knee osteoarthritis real? A qualitative study of surgeons' perceptions. *J. Long-Term Eff. Med. Implants* **23**, 223–240. <https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.2013010144> (2013).
3. Li, C. S., Karlsson, J., Winemaker, M., Sancheti, P. & Bhandari, M. Orthopedic surgeons feel that there is a treatment gap in management of early OA: International survey. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **22**, 363–378. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2529-5> (2014).
4. Waller, C., Hayes, D., Block, J. E. & London, N. J. Unload it: The key to the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **19**, 1823–1829. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1403-6> (2011).
5. Arendt, E. A., Miller, L. E. & Block, J. E. Early knee osteoarthritis management should first address mechanical joint overload. *Orthop. Rev.* **6**, 5188. <https://doi.org/10.4081/or.2014.5188> (2014).
6. Goh, E. L., Lou, W. C. N., Chidambaram, S. & Ma, S. The role of joint distraction in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and quantitative analysis. *Orthop. Res. Rev.* **11**, 79–92. <https://doi.org/10.2147/ORR.S211060> (2019).
7. Teeple, E., Jay, G. D., Elsaid, K. A. & Fleming, B. C. Animal models of osteoarthritis: Challenges of model selection and analysis. *AAPS J.* **15**, 438–446. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9454-x> (2013).
8. Bendele, A. M. Animal models of osteoarthritis. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* **1**, 363–376 (2001).
9. Gerwin, N., Bendele, A., Glasson, S. & Carlson, C. The OARSI histopathology initiative—Recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat. *Osteoarthritis Cartilage* **18**, S24–S34. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.030> (2010).
10. Miller, R. E. *et al.* The role of peripheral nociceptive neurons in the pathophysiology of osteoarthritis pain. *Curr. Osteoporos. Rep.* **13**, 318–326. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0280-1> (2015).
11. D'Souza, W. N., Ng, G. Y., Youngblood, B. D., Tsuji, W. & Lehto, S. G. A review of current animal models of osteoarthritis pain. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **12**, 1596–1612. <https://doi.org/10.2174/138920111798357320> (2011).
12. Zhang, R.-X., Ren, K. & Dubner, R. Osteoarthritis pain mechanisms: Basic studies in animal models. *Osteoarthritis Cartilage* **21**, 1308–1315. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.013> (2013).

13. Malfait, A.-M. & Little, C. B. On the predictive utility of animal models of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* **17**, 225. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0747-6> (2015).
14. Comi, E. *et al.* Efficacy of CR4056, a first-in-class imidazoline-2 analgesic drug, in comparison with naproxen in two rat models of osteoarthritis. *J. Pain Res.* **10**, 1033–1043. <https://doi.org/10.2147/JPR.S132026> (2017).
15. Bullock, C. M. *et al.* Peripheral calcitonin gene-related peptide receptor activation and mechanical sensitization of the joint in rat Models of Osteoarthritis Pain: Role of Peripheral CGRP in Rat Models of OA Pain. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 2188–2200. <https://doi.org/10.1002/art.38656> (2014).
16. TenBroek, E. M., Yunker, L., Nies, M. F. & Bendele, A. M. Randomized controlled studies on the efficacy of antiarthritic agents in inhibiting cartilage degeneration and pain associated with progression of osteoarthritis in the rat. *Arthritis Res. Ther.* **18**, 24. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0921-5> (2016).
17. Jacobs, B., Dunnigan, K., Pires-Fernandes, M. & Allen, K. Unique spatiotemporal and dynamic gait compensations in the rat monoiodoacetate injection and medial meniscus transection models of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **25**, 750–758. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.12.012> (2017).
18. Pires-Fernandes, M. Evaluation and advancement of histological imaging modalities for osteoarthritis applications. Technical Report (2018).
19. Thote, T. *et al.* Localized 3D analysis of cartilage composition and morphology in small animal models of joint degeneration. *Osteoarthritis Cartilage* **21**, 1132–1141. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.05.018> (2013).
20. Ding, M., Dalstra, M., Linde, F. & Hvid, I. Changes in the stiffness of the human tibial cartilage-bone complex in early-stage osteoarthritis. *Acta Orthop. Scand.* **69**, 358–362. <https://doi.org/10.3109/17453679808999047> (1998).
21. Zahouani, H., Lee, S.-H., Vargiolu, R. & Mathia, T. The multi-scale mathematical microscopy of surface roughness. Incidence in tribology. In *Tribology Series* Vol. 36 (eds Dowson, D. *et al.*) 379–390 (Elsevier, Amsterdam, 1999). [https://doi.org/10.1016/S0167-8922\(99\)80058-3](https://doi.org/10.1016/S0167-8922(99)80058-3).
22. Spartacus, V., Vargiolu, R., Zahouani, H., Nemoz-Gaillard, M. & Chabrand, P. Multi-scale analysis of cartilage surface for trapeziometacarpal hemi-arthroplasty. *Biosurf. Biotribol.* **3**, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.bsbt.2017.06.001> (2017).
23. Lecocq, M. *et al.* Total knee arthroplasty with a Ti6Al4V/PEEK prosthesis on an osteoarthritis rat model: behavioral and neurophysiological analysis. *Sci. Rep.* **10**, 5277. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62146-0> (2020).
24. van der Sluijs, J. A. *et al.* The reliability of the mankin score for osteoarthritis. *J. Orthop. Res.* **10**, 58–61. <https://doi.org/10.2174/1389201117983573203> (1992).
25. Rich, L. & Whittaker, P. Collagen and picosirius red staining: a polarized light assessment of fibrillar hue and spatial distribution. *Braz. J. Morphol. Sci.* **22**(2), 97–104 (2005).
26. Fang, H. *et al.* Early changes of articular cartilage and subchondral bone in the DMM mouse model of osteoarthritis. *Sci. Rep.* **8**, 2855. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21184-5> (2018).
27. Piérard, G. E. Sirius red polarization method is useful to visualize the organization of connective tissues but not the molecular composition of their fibrous polymers. *Matrix* **9**, 68–71. [https://doi.org/10.1016/S0934-8832\(89\)80021-6](https://doi.org/10.1016/S0934-8832(89)80021-6) (1989).
28. Halling, J. *Principles of Tribology* (Macmillan Education, Basingstoke, 1978) (Paperback ed.).

Acknowledgements

We thank Cécile Génovesio for her technical help in preparing histological samples and Marjorie Sweetko for English revision.

Author contributions

A.R.G. and E.D. designed and carried out the experiment. S.R. performed the histological analysis; H.Z. performed the topological analysis. A.R.G. analyzed the results and wrote the main manuscript text. R.L.C., J.N.A. and P.C. supervised this work. All authors reviewed the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to G.A.-R.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020