

Titre: L'électroarthrographie : problèmes direct et inverse
Title:

Auteur: Qingyi Han
Author:

Date: 2015

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Han, Q. (2015). L'électroarthrographie : problèmes direct et inverse [Thèse de doctorat, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie.
Citation: <https://publications.polymtl.ca/1719/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/1719/>
PolyPublie URL:

Directeurs de recherche: Pierre Savard, & Michael D. Buschmann
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

L'ÉLECTROARTHROGRAPHIE : PROBLÈMES DIRECT ET INVERSE

QINGYI HAN

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIÆ DOCTOR
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

AVRIL 2015

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée :

L'ÉLECTROARTHROGRAPHIE : PROBLÈMES DIRECT ET INVERSE

présentée par : HAN Qingyi

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiæ Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

M. SHIRAZI-ADL Aboulfazl, Ph. D., président

M. SAVARD Pierre, Ph. D., membre et directeur de recherche

M. BUSCHMANN Michael, Ph. D., membre et codirecteur de recherche

M. DE GUISE Jacques, Ph. D., membre

M. LINA Jean-Marc, Ph. D., membre

À Zhi Ping Han et Jing Yao Fu

REMERCIEMENTS

En décembre 2007, Pr. Pierre Savard et Pr. Michael Buschmann ont planifié la première tentative de mesure de l'EAG qui eut pour l'objectif de détecter l'activité électrique du cartilage sur la surface du genou en compressant la jambe à l'aide d'une plate-forme vibrante. Exécutée par Pr. Pierre Savard, la première carte équipotentielle a été obtenue, avait eu un rôle décisif dans le développement de la technique de l'EAG. Je tiens à remercier mes directeurs de recherches Pr. Pierre Savard et Pr. Michael Buschmann, qui m'ont accordé la chance d'assister à des séances de mesure et par la suite m'ont acceptée pour participer dans la recherche sur le développement de cette technique. Grâce à eux, j'ai eu l'honneur et l'avantage d'effectuer mes études en doctorat au sein de leur groupe de recherche dynamique et enrichissant.

Je remercie mon directeur de thèse, Pr. Pierre Savard, qui m'a supporté et soutenu le long de mon parcours. Dès le début, où il fut parmi mes premières connaissances au Québec, et m'a donné des conseils de savoir vivre dans ce nouveau pays. Pendant mes études scolaires, il m'a aidé et soutenu pour ma réussite d'étude et a été à mes côtés pour surmonter mes difficultés. De plus, il a fourni les moyens m'ayant permis de me concentrer sur ce projet.

Je remercie également mon codirecteur Pr. Michael Buschmann pour m'avoir acceptée et soutenue. Il est un excellent mentor qui a suivi de près mon travail et a toujours été vivement engagé lors de nos échanges d'idées et toujours prêt à donner ses nombreux et précieux conseils.

Merci aux M. Martin Garon et M. Eric Quenneville de Biomomentum Inc. pour leurs critiques et les conseils au cours de mes travaux.

Pr. Leping Li, en plus d'avoir apporté des idées intéressantes et enrichissantes concernant l'aspect mécanique du cartilage, a supporté mon travail par des critiques constructives, et je lui en suis redevable.

Merci à Anne-Marie Prévile pour son excellent travail de mesure clinique qui a démontré la capacité de mesurer l'activité du cartilage à la surface de la peau, et fourni des mesures réelles.

Les modèles géométriques du genou réaliste ont été obtenus avec l'aide du Pr. Carl-Eric Aubin, qui a donné des conseils sur la méthode de reconstruction 3D et conseillé des logiciels. Le travail de reconstruction 3D a été réalisé en collaboration avec M. Komi Elom Amouzou, qui a consacré de nombreux jours et nuits à la conception du modèle.

Mon poste de travail ainsi que l'environnement logiciel ont été fournis généreusement par Pr. Michel Bertrand que je remercie également.

Finalement, je voudrais remercier Jérôme Carretero pour son soutien sans réserve pour la complétion de ma thèse.

RÉSUMÉ

L'électroarthrographie (EAG) est une nouvelle technique de mesure des potentiels électriques apparaissant sur la surface d'une articulation diarthrodiale durant la mise en charge de cette articulation. Une étude clinique a récemment démontré que les signaux EAG enregistrés sur la surface du genou proviennent du cartilage articulaire et que la diminution de leur amplitude reflète la dégradation du cartilage chez les patients souffrant d'arthrose. Le mécanisme sous-jacent est associé au déplacement des charges électriques dans la phase liquide du cartilage lorsqu'il est soumis à une force de compression. Ce phénomène produit des potentiels électriques que l'on peut mesurer directement sur la surface du cartilage et qui sont nommés « potentiels d'écoulement ». Les propriétés électromécaniques du cartilage ont déjà fait l'objet d'études *in vitro* qui ont également révélé que l'amplitude des potentiels d'écoulement reflète l'état de santé du cartilage. Ces résultats suggèrent ainsi que l'électroarthrographie pourrait constituer une nouvelle technique de diagnostic de l'arthrose. Cette technique offrirait plusieurs avantages, comme le faible coût de l'instrumentation, la simplicité de son opération par les utilisateurs, le confort pour les patients, la possibilité de détection précoce de l'arthrose. Toutefois, cette technique n'en est qu'à ses débuts et plusieurs questions restent à résoudre.

Notre démarche a pour but de contribuer au développement de l'électroarthrographie à l'aide de simulations numériques. La modélisation des phénomènes bioélectriques est bien établie pour l'électrocardiographie, l'électroencéphalographie et l'électromyographie, mais la transmission des potentiels d'écoulement depuis le cartilage jusqu'à la surface du genou n'a pas été modélisée jusqu'à présent. La modélisation des signaux EAG pourrait ainsi permettre une meilleure compréhension de la nature de ces signaux et contribuer à l'établissement de critères d'analyse et d'interprétation. Notre étude se divise en deux parties : le problème direct et le problème inverse.

Le problème direct permet d'établir le lien entre le comportement électrique du cartilage et la distribution de potentiel sur la surface du genou. Le genou est représenté comme un volume conducteur composé de différentes régions caractérisées par des conductivités élec-

triques spécifiques (os, muscle, gras, cartilage). Dans ces modèles, la source des signaux EAG est représentée par une densité de courant imposée dans les différentes sections du cartilage articulaire situé sous les deux condyles. La méthode des éléments finis est utilisée pour calculer la distribution du potentiel dans deux modèles de genou avec une géométrie réaliste, le premier ayant une géométrie générique et le second, une géométrie spécifique à un sujet. Les distributions de potentiel simulées avec les deux modèles ont très bien reproduit les distributions de potentiel déjà mesurées chez des sujets asymptomatiques et qui se caractérisent par deux extrema médial et latéral sur la ligne articulaire, ce qui supporte l'hypothèse que les signaux EAG sont bien générés par l'activité électrique du cartilage.

La simulation de défauts localisés du cartilage a permis d'étudier l'applicabilité de l'EAG pour la détection et la localisation de dégradations. La source électrique ayant été divisée en huit sections sous les deux condyles, la dégradation d'une section fut simulée par une baisse de la densité de courant dans cette seule section. Les résultats ont montré qu'un changement spécifique de la distribution de potentiel pouvant même montrer une augmentation du potentiel correspond à chaque dégradation d'une section, plutôt qu'à une simple diminution de l'amplitude du potentiel. Cela est dû au fait que les sections dont la densité de courant se dirige vers la surface de la peau renforcent les maxima du potentiel tandis que les sections ayant la densité de courant se dirigeant vers le milieu du genou contribuent à la réduction du potentiel sur la surface du genou. Comme plusieurs signaux physiologiques, les signaux de l'EAG peuvent être influencés par divers facteurs tels que le poids et l'indice de masse corporelle. Ainsi, avec l'augmentation de l'épaisseur des tissus gras autour du genou, les zones des maxima voient une diminution de leur amplitude tandis que les zones de basse amplitude de potentiel ne changent presque pas.

Le problème inverse a pour but de calculer la densité de courant dans le cartilage à partir des potentiels mesurés sur la surface du genou. Cette approche offre ainsi un outil de visualisation fonctionnel du cartilage, ce qui peut faciliter l'évaluation de son état de santé. La difficulté majeure avec les problèmes inverses est qu'ils sont mal posés, ce qui implique la mise au point de méthodes d'inversion spécifiques à chaque problème. Pour évaluer les différentes méthodes d'inversion qui furent développées, des distributions de potentiel furent simulées à l'aide des modèles de genou développés durant l'étude du problème direct. L'exactitude des solutions a été évaluée pour différentes configurations d'électrodes de mesure, représentations

des sources, niveaux de bruit et erreurs de modélisation. La qualité d'estimation a pu être améliorée à l'aide d'une première approche qui impose une contrainte de non-négativité aux densités de courant et qui est basée sur la physiologie des potentiels d'écoulement. Bien que cette contrainte de non-négativité permette de stabiliser le système, son erreur d'estimation croît rapidement avec l'augmentation du niveau de bruit. Une deuxième approche basée sur la régularisation de Tikhonov d'ordre zéro a alors permis de rendre les solutions moins sensibles au bruit. Finalement, la méthode de régularisation de Tikhonov avec l'ajout d'une contrainte de non-négativité a fourni les meilleures estimations dans la plupart des situations. Pour localiser un défaut du cartilage, la résolution de la localisation dépend de la façon dont la source est divisée. Plus le nombre de sous-sources est élevé, meilleure est la résolution. Par contre, plus d'électrodes sont alors nécessaires pour l'estimation de ce nombre plus élevé de sources. La position des sources est un autre facteur affectant la précision de l'estimation, celle-ci étant plus élevée pour les sources externes qui produisent un courant directement orienté vers la surface du genou. L'inexactitude de modélisation géométrique est une source d'erreur qui ne peut être définitivement traitée que par la construction de modèles spécifiques à chaque sujet.

Les données cliniques déjà recueillies ont été utilisées pour estimer deux représentations de la source à l'aide de la méthode de régularisation de Tikhonov avec contrainte de non-négativité. Pour une première représentation simplifiée, les deux densités de courant estimées dans les sections médiale et latérale ont présenté des caractéristiques physiologiquement réalistes avec des valeurs plus élevées du côté médial que du côté latéral pour les sujets sains, des densités de courant réduites chez les sujets avec arthrose et des densités de courant nulles pour les sujets avec une prothèse de genou implantée. Pour une représentation plus complexe comportant huit sous-sources, les densités de courant estimées étaient sujettes à la diaphonie, qui a été atténuée avec un opérateur de régularisation spécifique. Ainsi, des estimations inverses, physiologiquement réalistes, ont été obtenues chez des sujets humains.

En conclusion, compte tenu de la complexité du genou, la modélisation numérique constitue un outil important pour améliorer notre compréhension de la génération des signaux EAG et des divers facteurs qui les influencent, ce qui pourra contribuer au développement de l'électroarthrographie en tant qu'outil clinique.

ABSTRACT

Electroarthrography (EAG) is a new technique for measuring electrical potentials appearing on the surface of a diarthrodial joint during the mechanical loading of this joint. A clinical study has recently shown that EAG signals recorded on the surface of the knee originate from articular cartilage and that a decrease of their amplitude reflects cartilage degradation in patients with osteoarthritis. The underlying mechanism is associated with the movement of electric charges in the liquid phase of the cartilage when subjected to a compressive force. This phenomenon produces electrical potentials that can be measured directly on the surface of the cartilage and that are called “streaming potentials”. The electromechanical properties of the cartilage have been investigated with *in vitro* studies that have also shown that the amplitude of the streaming potentials reflects cartilage health. These results suggest that electroarthrography could be used as a new diagnostic technique for osteoarthritis. This technique has several advantages such as low cost, simplicity of use, comfort for patients and the possibility of early detection of osteoarthritis. However, this technique is still in its infancy and many questions remain.

Our goal is to contribute to the development of electroarthrography using numerical simulations. The modeling of bioelectric phenomena is well established for electrocardiography, electroencephalography and electromyography, but the transmission of streaming potentials from the cartilage to the surface of the knee has not been modeled before. Modeling EAG signals could thus provide a better understanding of the nature of EAG signals and contribute to the establishment of analytical and interpretive criteria. Our study is divided into two parts: the forward problem and the inverse problem.

The forward problem establishes the link between the electrical behavior of cartilage and the potential distribution on the surface of the knee. The knee is represented as a volume conductor composed of different regions with specific electrical conductivities (bone, muscle, fat, cartilage). In these models, the source of the EAG signals is represented by a current density imposed in the different sections of articular cartilage underneath the two condyles. The finite element method is used to calculate the potential distribution in two knee models

with realistic geometry, the first having a generic geometry and the second, a geometry specific to a subject. The potential distributions simulated with both models well reproduced the potential distributions already measured in asymptomatic patients and which are characterized by two medial and lateral extrema on the joint line, which supports the hypothesis that the EAG signals are generated by the electrical activity of cartilage.

The simulation of localized cartilage defects was used to study the applicability of EAG for the detection and localization of degradation. The electric source was divided into eight sections in the two condyles, the degradation of a section was simulated by a decrease of the current density in this section alone. The results showed that a specific change in the potential distribution which may even show a local increase in the potential corresponds to each degradation of a section, rather than a simple reduction in the amplitude of the potential. This is due to the fact that the sections where the current density is directed toward the surface of the skin strengthen the potential maxima while the sections having the current density going towards the middle of the knee contribute to the reduction of the potential on the surface of the knee. As for other physiological signals, the EAG signals can be affected by various factors such as weight and body mass index. Thus, an increase in the thickness of the fatty tissue around the knee decreased the amplitude of the potential in the areas with maximum values, while the areas of low amplitude potential hardly changed.

The inverse problem consists of calculating the current density in the cartilage from the potentials measured on the surface of the knee. This approach thus provides a functional visualization tool for the cartilage, which can help assess its condition. The major difficulty with inverse problems is that they are ill-posed, which involves the development of inverse methods specific to each problem. To evaluate the different inverse methods that were developed, potential distributions were simulated using knee models developed for the forward problem study. The accuracy of the solutions was evaluated for different configurations of electrodes, source representations, noise levels and modeling errors. The accuracy of the estimation was improved using a first approach which imposed a non-negativity constraint to the current density and which is based on the physiology of the streaming potentials. Although this non-negativity constraint stabilized the system, its estimation errors increased rapidly with increasing noise level. A second approach based on the zero-order Tikhonov regularization produced solutions that were less sensitive to noise. Finally, the Tikhonov

regularization method with the addition of a non-negativity constraint provided the best estimates in most situations. To localize a cartilage defect, the resolution depends on how the source is divided. Increasing the number of sub-sources increases the resolution. However, more electrodes are then necessary to estimate the higher number of sources. The position of the sources is another factor affecting the accuracy of the estimates, it is higher for external sources which generate a current directly facing the surface of the knee. Modeling inaccuracy is a source of error that can be treated only by the construction of models that are specific for each subject.

The previously collected clinical data were used to estimate two different source representations using the Tikhonov regularization method with the non-negativity constraint. For a simplified representation, the two current densities estimated in the medial and lateral sections produced physiologically realistic characteristics with higher values for the medial side than for the lateral side for the healthy subjects (which is due to a known higher force), current densities that were reduced in subjects with osteoarthritis, and finally, null current densities for subjects with a total knee prosthesis implant. For a more complex representation having eight subsources, the estimated current densities were prone to crosstalk, which was mitigated with a specific regularization operator. Thus, physiologically realistic inverse solutions were obtained for human subjects.

In conclusion, given the complexity of the knee, numerical modeling is an important tool to improve our understanding of the generation of EAG signals and for the development of electroarthrography as a useful clinical tool.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	iii
REMERCIEMENTS	iv
RÉSUMÉ	vi
ABSTRACT	ix
TABLE DES MATIÈRES	xii
LISTE DES TABLEAUX	xv
LISTE DES FIGURES	xvi
LISTE DES ANNEXES	xviii
LISTE DES SIGLES ET ABBRÉVIATIONS	xix
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 : REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE	6
2.1 Cartilage articulaire	6
2.1.1 Composition	7
2.1.2 Organisation	9
2.1.3 Fonctionnalité	10
2.1.4 Biosynthèse	11
2.2 Arthrose	13
2.2.1 Impact social	13
2.2.2 Gonarthrose	15
2.2.3 Pathologie	16
2.3 Diagnostics et traitements	19
2.3.1 Diagnostics	19

2.3.2	Évaluation	23
2.3.3	Traitements	25
2.4	Potentiel d'écoulement	27
2.4.1	Définition	27
2.4.2	Transduction électromécanique	27
2.4.3	Méthodes de mesure	28
2.4.4	Effet de l'état du cartilage	29
2.4.5	Conduction	29
2.5	Électroarthrographie	30
2.5.1	Étude préliminaire	31
2.5.2	Étude clinique	32
2.6	Modélisation de l'électrocardiogramme	34
2.6.1	Problème direct	35
2.6.2	Problème inverse	36
CHAPITRE 3 : MÉTHODES		39
3.1	Problème direct	39
3.1.1	Formulation	39
3.1.2	Modélisation du genou	41
3.1.3	Modélisation de la source	43
3.1.4	Modélisation des électrodes	46
3.1.5	Méthode des éléments finis	49
3.2	Problème inverse	53
3.2.1	Construction du système	53
3.2.2	Bruit et erreurs de modélisation	54
3.2.3	Algorithmes d'inversion	55
3.2.4	Évaluation des erreurs	58
3.2.5	Procédure de simulation	58
CHAPITRE 4 : RÉSULTAT : LE PROBLÈME DIRECT		60
4.1	Présentation	60

4.2	ARTICLE 1 : The Forward Problem of Electroarthrography: Modeling Load-Induced Electrical Potentials at the Surface of the Knee	61
4.2.1	Abstract	61
4.2.2	Introduction	61
4.2.3	Methods	64
4.2.4	Results	70
4.2.5	Discussion	76
4.2.6	Conclusion	79
	CHAPITRE 5 : RÉSULTAT : LE PROBLÈME INVERSE	80
5.1	Présentation	80
5.2	ARTICLE 2 : The Inverse Problem of Electroarthrography : Determination of Current Density in Compressed Cartilage Using Electrical Potentials Measured at the Surface of the Knee	81
5.2.1	Abstract	81
5.2.2	Introduction	82
5.2.3	Methods	84
5.2.4	Results	90
5.2.5	Discussion	96
5.2.6	Conclusion	100
	CHAPITRE 6 : DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSIONS	101
6.1	Problème direct	101
6.2	Problème inverse	103
6.3	Limitations	103
6.4	Pistes de développement	104
6.5	Conclusions	105
	RÉFÉRENCES	106
	ANNEXES	128

LISTE DES TABLEAUX

2.1	Les systèmes d'évaluation les plus utilisés pour la gonarthrose. . . .	24
3.1	Les domaines utilisés dans la modélisation du genou, ainsi que les conductivités électriques de chaque domaine.	42
3.2	Les six types de configuration des sections de la source électrique du cartilage.	47
3.3	Configurations d'électrodes.	50
5.1	Comparaison des paramètres de régularisation.	95
B.1	Dimensions du modèle GG.	130
B.2	Dimensions du modèle GS.	131

LISTE DES FIGURES

2.1	Composants de l'articulation du genou humain.	6
2.2	Composition musculaire autour de l'articulation du genou humain. .	7
2.3	Molécule de PG.	8
2.4	Zones morphologiques du cartilage.	10
2.5	Représentation des sections pour le genou droit.	25
2.6	Représentation des sections pour le genou droit selon ICRS.	26
2.7	Schématisation de la génération du champ électrique par la compres- sion du cartilage.	30
2.8	L'étude préliminaire - Mesure et résultat de l'étude préliminaire de l'EAG.	32
2.9	Les résultats de l'étude clinique.	34
3.1	Vue frontale des géométries des modèles GG (gauche) et de GS (droite).	44
3.2	Diagramme qui montre la relation entre les potentiels sur la surface de la peau et le potentiel de l'électrode (V_e).	48
3.3	L'emplacement des 50 électrodes sur la surface de la peau.	49
3.4	Le contour de genou Γ_0 avec les domaines internes et leurs contours Γ_i . Ω_g , graisse; Ω_c , cartilage; Ω_{os} , os; Ω_m , muscle; Ω_s , source électrique. le point de référence est indiqué par $\mathbf{p}_{ref}$	51
3.5	Exemple de la fonction de VCG en fonction du paramètre de réguliari- sation obtenu dans cette étude.	58
4.1	Mesures d'EAG sur un sujet asymptotique.	63
4.2	Modèles géométriques maillés du genou et de la source.	65
4.3	Comparaison entre les potentiels des électrodes mesurés et simulés. .	67
4.4	Distribution de potentiels sur la surface du genou des modèles GG et SG.	71
4.5	Lignes de courant électrique dans les modèles GG et SG.	72
4.6	Cartes isopotentielles générées avec une seule sous-source unitaire ac- tivée.	73

4.7	Cartes isopotentielles correspondant à un défaut localisé.	74
4.8	Potentels des électrodes en fonction de l'épaisseur de la graisse. . . .	75
5.1	Modèles maillés du genou et les mesures cliniques de l'EAG d'un sujet asymptomatique.	83
5.2	Diagramme du protocole de la simulation, schéma de la configuration des sous-sources et les configurations des électrodes surfaciques. . . .	88
5.3	Effets des techniques d'inversion sur la précision des estimations. . . .	91
5.4	Effets des configurations des sous-sources sur la précision des estimations.	92
5.5	Effets de la position des sous-sources sur la précision des estimations.	93
5.6	Effets de la géométrie sur la précision des estimations.	94
5.7	Résultats d'inversion des mesures cliniques en utilisant la configuration à 2 sous-sources.	96
5.8	Résultats d'inversion des mesures cliniques en utilisant la configuration à 8 sous-sources.	97
A.1	Schéma montrant le processus de construction du modèle GS.	129
B.1	Vue de profil et frontale du modèle GG.	130
B.2	Vue de profil et frontale du modèle GS.	131

LISTE DES ANNEXES

Annexe A	Production des modèles de genou	128
Annexe B	Dimensions des modèles de genou	130

LISTE DES SIGLES ET ABBRÉVIATIONS

ACR	American College of Rheumatology
AH	Acide Hyaluronique
BLOKS	Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score
CA	Cartilage Articulaire
CC	Coefficient de Corrélation
CRESO	Composite REsidual and Smoothing Operator
CS	Chondroïtine Sulfate
dGEMRIC	delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage
ECG	Électrocardiographie
EEG	Électroencephalographie
EMG	Électromyographie
ER	Erreur relative
GAG	Glycosaminoglycane
GG	Géométrie Générique / General Geometry
GGM	Géométrie Générique Modifiée
GS/SG	Géométrie Spécifique à un sujet / Specific subject Geometry
HHGS	Histologic/Histochemical Grading System
ICRS	International Cartilage Research Society
IMG	Indice de Masse Grasse
KS	Kératane Sulfate
LAE	Lateral Anterior External
LAI	Lateral Anterior Internal
LPE	Lateral Posterior External
LPI	Lateral Posterior Internal
MAE	Medial Anterior External
MAI	Medial Anterior Internal
MEC	Matrice Extracellulaire du Cartilage
MEF/FEM	Méthode des Éléments Finis / Finite Element Method

MMP	Métalloprotéases Matricielle
MPI	Medial Posterior Internal
MPE	Medial Posterior External
PE	Potentiel d'écoulement
PG	Protéoglycane
PIB	Produit Intérieur Brut
VCG	Validation Croisée Généralisée
WORMS	Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

Le cartilage est un tissu conjonctif permettant de protéger les articulations contre les chocs pendant les activités quotidiennes. Il est souvent atteint par l'arthrose, une maladie dégénérative de l'articulation touchant une grande partie de la population dans le monde [1, 2, 3, 4, 5, 6]. L'arthrose se caractérise par une dégradation du cartilage aboutissant à la perte de la fonctionnalité de l'articulation. Les personnes atteintes souffrent de douleurs, endurent une limitation des mouvements et perdent partiellement voire complètement la mobilité avec la progression de la maladie. Malgré que l'arthrose ne soit qu'une cause mineure de mortalité, elle est une cause majeure d'arrêt d'emploi et d'immobilité, ce qui a un impact négatif sur la santé publique et l'économie [6, 7, 3].

La communauté des sportifs de haut niveau est une population particulière qui est fortement touchée par l'arthrose [8, 9, 10, 11]. À cause d'une grande charge aux articulations et d'une utilisation intense du cartilage, l'arthrose a une présence forte et persistante chez ces professionnels pendant et après leur carrière ; elle est souvent responsable de la fin d'une carrière sportive. L'arthrose peut affecter toutes les articulations, mais comparée à celles des autres articulations, l'arthrose du genou (gonarthrose) est plus fréquente, entre autres à cause de la charge élevée à laquelle le genou est soumis ainsi que de la grande liberté de mouvements qu'il procure [12, 13, 14].

Étant donné que l'étiologie de l'arthrose est encore peu claire, et son évolution est lente, il est très difficile de retrouver la cause et les déclencheurs de ce trouble. Néanmoins, les interventions préventives, les traitements ou un simple retrait d'un facteur de risque (par exemple obésité et surutilisation chronique) peuvent ralentir, arrêter ou renverser la progression de la maladie [15, 16]. Cependant, ce n'est qu'à partir du stade où il y a une dégradation significative du cartilage que l'arthrose devient symptomatique. Les dégâts sont très rapidement irréversibles, ne laissant comme traitements disponibles à ce stade que les soins palliatifs et

les chirurgies prothétiques. C'est pour cela que le diagnostic précoce devient critique pour la qualité des soins contre l'arthrose.

De nos jours, les méthodes de diagnostic largement adoptées en clinique sont les techniques d'imagerie (par exemple l'imagerie par résonance magnétique, l'imagerie par rayons X, l'arthrographie...) qui permettent de visualiser la morphologie du cartilage afin de repérer ses défauts structuraux [17, 18]. Malheureusement, ces méthodes d'imagerie ne sont efficaces que dans les phases déjà avancées de la maladie. L'inefficacité de ces techniques de diagnostic pour la détection précoce de l'arthrose amène non seulement à un traitement agressif, mais pose aussi une barrière pour le développement des méthodes préventives et des traitements aux premiers stades de l'arthrose. De plus, le suivi de la maladie ainsi que des traitements chirurgicaux sont également problématiques avec ces techniques d'imagerie puisque des dégradations non-structurales sont souvent impliquées.

Pendant ces dernières années, les propriétés électromécaniques du cartilage ont été intensivement étudiées pour identifier de nouveaux indices d'évaluation de l'état du cartilage. Mécaniquement, le cartilage est souvent modélisé comme un tissu biphasique, avec une phase liquide et une phase solide. La phase solide du cartilage, qui est aussi connue sous le nom de matrice extracellulaire [19], est composée essentiellement des collagènes de type II et des molécules de protéoglycane. Les collagènes de type II sont sous forme de fibrilles et constituent le squelette du cartilage, qui est rigide et poreux. Les protéoglycanes sont des macro-molécules composées de molécules de taille inférieure nommées glycosaminoglycanes, qui comprennent des radicaux libres à charges négatives. Les protéoglycanes sont fixées par les fibres de collagène et cet ensemble est responsable de l'électro-négativité du cartilage. Grâce à ses charges négatives, le cartilage adopte une résistance à la compression, ce qui lui permet de protéger l'os sous-chondral contre les chocs.

La phase liquide du cartilage est un environnement aqueux. Comme le cartilage est baigné dans ce liquide synovial riche en ions, les charges négatives des molécules de protéoglycane attirent les cations dans la phase liquide. Cet ensemble cohabite en équilibre et résulte en une électroneutralité en absence de forces externes. Pendant la compression, une séparation des ions positifs du liquide et des charges négatives fixées génère une différence de potentiel qu'on appelle le potentiel d'écoulement [19]. Théoriquement, l'amplitude du potentiel d'écoulement

dépend de la vitesse d'écoulement du liquide, de la concentration des charges, et du gradient de la pression hydraulique générée par la compression [20, 21, 22].

Les études biochimiques du cartilage montrent qu'une dégradation des molécules de protéoglycane est considérée comme un précurseur de la dégradation du cartilage [23]. Des expériences *in vitro* sur des tissus bovins montrent que le potentiel d'écoulement décroît avec la baisse de concentration des molécules de glycosaminoglycane [24]. Ainsi, on suggère que l'amplitude du potentiel d'écoulement pourrait être un indice de la dégradation du cartilage. Il existe une implémentation pratique de la mesure directe de potentiel d'écoulement sur la surface du CA des patients [25]. Cette mesure directe est nécessairement invasive, ce qui peut entraîner différentes complications (infections, sections de nerfs, embolies, etc.). L'utilisation de la mesure directe est donc restreinte.

Récemment, une nouvelle technique non-invasive d'enregistrement et d'analyse du potentiel d'écoulement baptisée « électroarthrographie » (EAG) a été proposée. Elle consiste en l'évaluation de l'état du cartilage à partir du potentiel mesuré à la surface de la peau du sujet, qui est considéré, selon notre hypothèse, comme une projection de l'activité électrique du cartilage.

Les premières mesures cliniques de potentiel à la surface de la peau ont été obtenues sur les genoux des sujets arthrosiques ayant une prothèse à un genou, et des sujets asymptomatiques [26, 27]. Les amplitudes des potentiels recueillis montrèrent que le groupe des sujets asymptomatiques présentait des potentiels d'amplitude bien supérieure à celle du groupe arthrosique tandis que les potentiels recueillis sur les genoux avec prothèse étaient nuls. Cette étude révéla que les signaux recueillis sur la surface du genou résultent bien de l'activité électrique du cartilage, que l'amplitude du potentiel surfacique reflète l'état du cartilage, et que cette technique permet de mesurer des signaux reproductibles.

Ce résultat soulève plusieurs points fondamentaux. D'abord, le passage du phénomène électrique entre le cartilage et la surface du genou est connu. Ensuite, l'étude a montré divers facteurs de variation individuelle qui peuvent modifier aussi les expressions électriques sur la surface du genou. L'identification de ces facteurs est critique pour l'étude des signaux d'EAG. Finalement, la technique d'EAG a pour but de détecter l'arthrose précoce. La sensibilité de la

méthode est méconnue, autant en ce qui concerne la résolution spatiale (détection de défauts localisés) que la granularité de l'indication de l'état de santé du cartilage.

Le corps humain est un milieu conducteur où les courants électriques se propagent grâce aux ions présents dans sa phase liquide. Les activités électriques générées par divers organes peuvent ainsi être repérées à l'aide d'électrodes fixées sur la surface du corps. Les technologies de diagnostic, tels que l'électrocardiographie, l'électromyographie, l'électroencephalographie, etc., sont basées sur ces principes. L'étude des signaux bioélectriques ainsi obtenus a pour but de développer des critères d'évaluation de l'état de santé des organes d'intérêt.

Inspiré des études fructueuses des autres électrographies, la même stratégie ont été adoptée pour l'étude de l'EAG. Dans le cadre de cette thèse, des travaux porteront sur les problèmes direct et inverse de l'EAG. Le problème direct de l'EAG consiste à simuler la distribution du potentiel sur la surface d'un modèle du genou. Le problème inverse consiste à retrouver la distribution du potentiel d'écoulement à partir du potentiel mesuré sur la surface du genou afin de mettre en évidence la relation entre l'état du cartilage et le potentiel d'écoulement.

Cette thèse se décompose en cinq parties principales : la revue de littérature, la méthodologie, un premier article sur le problème direct, un deuxième article sur le problème inverse, la discussion générale et la conclusion. La revue de littérature traite des caractéristiques du cartilage et de l'arthrose, des principales techniques de diagnostic, du potentiel d'écoulement, l'EAG, et les problèmes direct et inverse de l'électrocardiographie. La méthodologie se répartit en problèmes direct et inverse de l'EAG. La première section traite de la construction des géométries du genou humain en 3D, la modélisation des propriétés électriques de la source et du genou qui permet de simuler les potentiels surfaciques à partir du cartilage compressé. La deuxième section expose les méthodes d'optimisation pour la résolution du problème inverse, ainsi que l'évaluation de leurs performances d'estimation. Les deux chapitres suivants présentent les articles, dont le premier traite du problème direct (« The Forward Problem of Electroarthrography : Modeling Load-induced Electrical Potentials at the Surface of the Knee » publié dans IEEE Trans on BME) et le deuxième traite du problème inverse (« The Inverse Problem of Electroarthrography : Determination of Current Density in Compressed Cartilage Using Electrical Potentials Measured at the Surface of The Knee », soumis au même journal). La discussion générale donne les interprétations sur les principaux résultats présentés dans les

articles, les justifications de l'originalité et de la technologie de l'EAG et la contribution des travaux effectués dans le cadre de cette thèse. Finalement, la conclusion donne une synthèse de l'ensemble des travaux effectués et les directions pour le développement futur.

CHAPITRE 2

REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Cartilage articulaire

Le genou est une articulation permettant de supporter la majorité du poids du corps humain et assurant le mouvement des membres inférieurs. Cette articulation est structurée par l'extrémité inférieure du fémur, l'extrémité supérieure du tibia et de la fibula, et la rotule. Le contact entre le fémur et le tibia est maintenu par les ligaments latéraux (interne et externe) en périphérie des condyles et les ligaments croisés (postérieur, antérieur) au centre du genou.

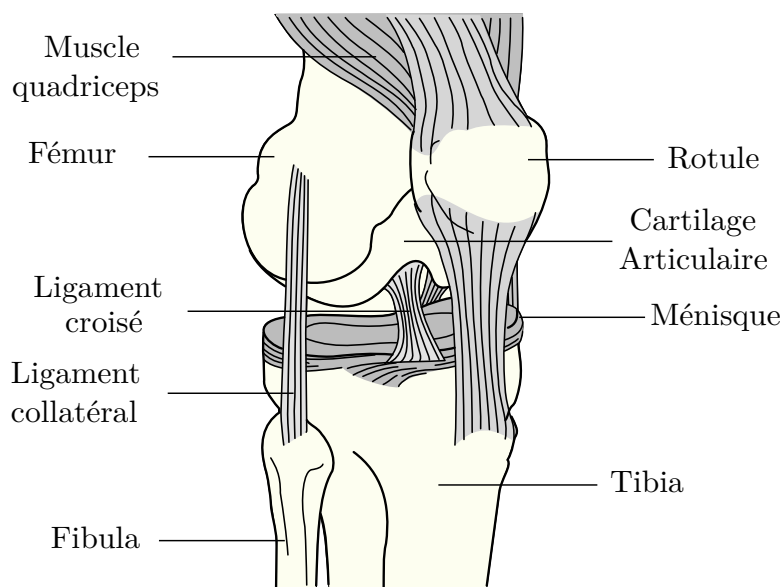


Figure 2.1 : Composants de l'articulation du genou humain (tiré de [28]).

Le muscle quadriceps attaché à la rotule couvre le devant du fémur. Les deux faisceaux du muscle ischio-jambier dont l'un est attaché au fémur et l'autre à la fibula longent l'arrière du fémur et deux faisceaux du muscle triceps sural attachés au fémur longent le tibia. Les condyles fémoraux, le plateau tibial, et la surface postérieure de la rotule sont recouverts de cartilage articulaire (CA). Dans la jonction fémoro-tibiale s'interposent deux ménisques (latéral et médial). L'ensemble de ces surfaces est englobé dans la membrane synoviale qui

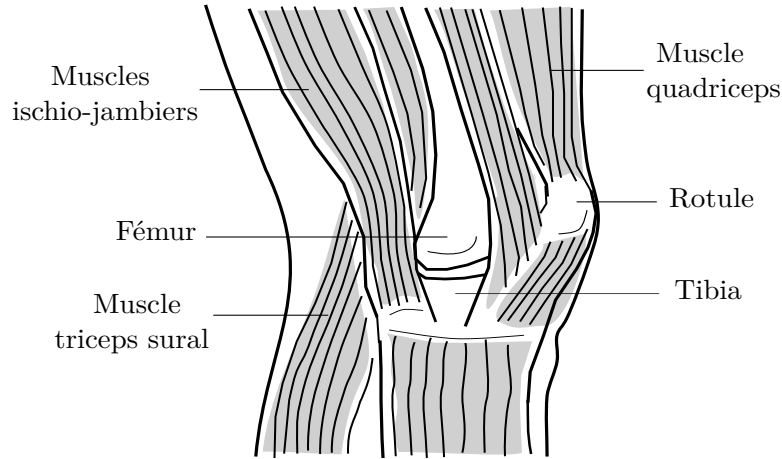


Figure 2.2 : Composition musculaire autour de l'articulation du genou humain.

est remplie de liquide [29]. Une illustration de la composition du genou humain est montrée aux figures 2.1 et 2.2.

Le CA protège les os contre les dommages en fournissant un contact indirect entre eux, ce qui tempère les chocs, minimisant les frictions et amortissant la percussion pendant les activités quotidiennes répétitives. Son épaisseur varie selon le type de l'articulation et suivant l'individu. Pour les adultes, les épaisseurs des cartilages sur le condyle du fémur et le plateau tibial varient entre 1,5mm et 3mm [30, 31, 32]. En moyenne, les hommes ont une surface et une épaisseur cartilagineuses plus grandes que les femmes [31]. De plus, les entraînements physiques peuvent aussi modifier l'épaisseur du CA d'une personne [33].

2.1.1 Composition

Le CA contient une phase solide composée essentiellement de la matrice extracellulaire du cartilage (MEC), et d'une phase liquide [19]. Cette dernière est un électrolyte et représente 70-80% du poids total du CA. La MEC contient une majorité de collagènes, de protéoglycanes (PG), et des protéines non collagéniques.

Les collagènes, qui comptent 15-20% du poids total, représentent le composant organique majeur du CA. Il est principalement de type II mais les collagènes de type VI, IX et X sont aussi présents mais en très faibles quantités. Les collagènes de type II sont sous forme fibrillaire et constituent une structure d'un réseau matriciel par des liaisons covalentes. Ce

réseau d'armature, étant élastique, maintient la forme du CA par ses propriétés mécaniques particulières.

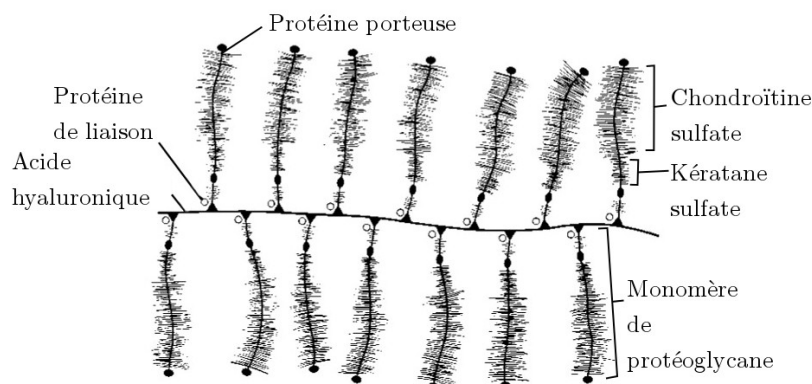


Figure 2.3 : La molécule de PG (tiré de [34]).

Sur ce réseau matriciel collagénique, s'attachent les molécules de PG qui est le deuxième composant le plus abondant de la MEC, avec environ 5% du poids total du CA. La molécule de PG est un groupement de chaînes polysidiques dénommées glycosaminoglycanes (GAG) qui sont formées linéairement par deux oses diholosidiques répétitives composées d'une hexosamine et d'un acide hexuronique. La structure de la molécule PG est illustrée sur la figure 2.3. Il y a trois types de GAG présents dans le CA : chondroïtine sulfate (CS), kératane sulfate (KS), et acide hyaluronique (AH). Les chaînes de CS sont formées d'un acide glucuronique et d'un acide galactosamine et peuvent être distinguées en chondroïtine-4-sulfate et chondroïtine-6-sulfate. Les chaînes de KS sont formées d'une glucosamine et d'une galactose, et ont une taille relativement plus courte que celle des CS. Les molécules de GAG sont composées de ces chaînes sulfatées attachées à une protéine porteuse, formant ainsi des agrécane. Ces agrécane adhèrent à l'AH à l'aide d'une protéine de liaison, et forment par conséquent une longue chaîne de PG. Cette liaison de type non-covalent est stabilisée par la protéine de liaison, ce qui permet de consolider la structure du CA. Les molécules de GAG, l'unité élémentaire de PG, contiennent les groupements carboxyles (COOH) et sulfates (SO_4) hydrolysés, ce qui rend le CA riche en charges négatives [35, 36].

2.1.2 Organisation

Dans son état normal, le CA a un aspect lisse, nacré et homogène dans lequel sont parsemées des logettes de cellules. Sa structure est organisée de façon hiérarchisée de l'échelle microscopique jusqu'à l'échelle macroscopique. Cette architecture tissulaire permet une interaction entre les composants, donnant ainsi au CA des propriétés mécaniques et physiologiques appropriées pour assurer le fonctionnement de l'articulation.

Les fibres de collagène sont formées par les molécules de tropocollagènes, qui sont produites par les cellules et s'agrègent dans l'espace extracellulaire. La taille des fibres de collagène varie de 20 nm à 200 nm en diamètre et jusqu'à quelques millimètres en longueur. Les fibres de collagène se réticulent et forment un réseau d'armature solide et stable pour renforcer la cohérence de la structure du CA. Les molécules de PG sont souvent sous forme d'agrégats dont la taille dépend de la longueur de l'AH. Sa longueur peut atteindre jusqu'à quelques centaines de millimètres. Ces agrégats de PG s'ancrent sur la matrice de collagène par les interactions mécaniques et électrostatiques, formant ainsi une phase solide cohérente et fonctionnelle.

Selon l'état physiologique, le CA est souvent divisé en quatre couches superposées [35], telles que montré sur la figure 2.4. La couche superficielle est une couche relativement fine, représentant de 10 % à 20 % de l'épaisseur totale du CA. Dans cette couche, les fibres de collagène, étant minces et denses, s'orientent surtout tangentiellement à la surface. Les chaînes de PG sont, en revanche, peu présentes dans cette couche. La couche intermédiaire est une transition entre la couche tangentielle et la couche profonde, et constitue de 40 % à 60 % de l'épaisseur totale. Dans cette couche, les collagènes se distribuent plutôt aléatoirement et obliquement. Les fibres sont relativement volumineuses et l'espace poreux est plus aéré. Les molécules de PG sont plus abondantes et plus volumineuses dans cette couche. Dans la couche profonde, les fibres de collagène, distribuées en faisceaux, s'orientent de manière normale à la jointure et s'ancrent à la couche inférieure. La couche profonde représente environ 30 % de l'épaisseur totale. Finalement, la fine couche calcifiée, constituant environ 2 % de l'épaisseur totale, est une transition avec l'os sous-chondral.

Les couches se distinguent par l'état morphologique de leur tissu et leurs différentes concentrations des composants présents. Premièrement, chaque couche est entretenue par les chondrocytes dont la concentration et l'aspect cellulaire varient également selon la profondeur du

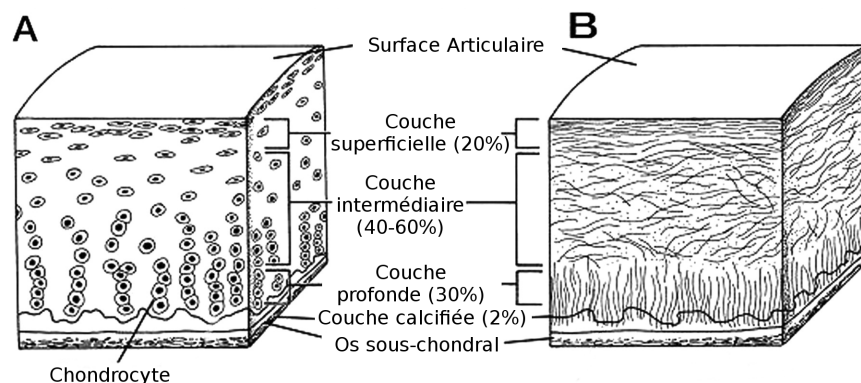


Figure 2.4: Les zones morphologiques du cartilage. (A) montre la distribution des chondrocytes et (B) montre la distribution des fibres de collagène (tiré de [37]).

CA. Vers la surface du CA, les chondrocytes, étant de forme ovoïde, sont présentes en plus grande quantité. Elles s'axent parallèlement à la surface du CA. En profondeur, ces cellules deviennent progressivement sphériques. Dans la couche profonde du CA, les cellules s'organisent en lignes dirigées perpendiculairement à la jointure de l'os. De plus, la concentration des collagènes fibreux diminue avec la profondeur et celle des molécules de PG augmente [38]. Grâce à la différence de l'organisation et la concentration des composants dans chaque couche, le contenu d'eau varie aussi selon la profondeur. La concentration d'eau varie de 80% à 65% depuis la surface vers la profondeur du CA. Dans cette structure hiérarchisée et organisée, les phases liquide et solide cohabitent harmonieusement, assurant la fonctionnalité du CA.

2.1.3 Fonctionnalité

Lors de la marche normale, le genou supporte jusqu'à quatre fois le poids du corps [39], et davantage pour d'autres mouvements. Une grande partie de ces forces transitoires est absorbée par ses tissus conjonctifs.

Le CA compense principalement des compressions et des cisaillements grâce à ses caractéristiques biomécaniques, électriques, et physiologiques. Premièrement, l'armature de la MEC est renforcée par le collagène où siègent les molécules de PG. Les fibres de collagène, étant rigides, permettent au CA de maintenir sa forme et de résister aux tensions en traction. Les charges négatives fixes dans les molécules de GAG se repoussent les unes des autres lorsque

le cartilage se déforme, ce qui permet au CA de résister aux forces de compression. De plus, le collagène immobilise les molécules de PG et la présence de ces dernières renforce la structure collagénique. Une telle interaction entre les fibres de collagènes et les molécules de GAG engendre des forces de compensation en cas de forces externes appliquées au cartilage. Enfin, les charges négatives de GAG attirent les charges positives dans le liquide synovial, ce qui rend le CA très hydrophile. Le liquide piégé par les GAG permet de lubrifier et porter les éléments nutritifs au cartilage.

Comme mentionné dans la section précédente, le cartilage se répartit en quatre couches dont les compositions biochimiques changent. Cette variation d'arrangement et de concentration des composants permet au CA d'adopter des propriétés mécaniques différentes pour répondre à des contraintes de forces selon la profondeur. À la surface du cartilage où a lieu le contact articulaire, les frictions et les forces de cisaillement sont constamment présentes. En même temps, l'orientation parallèle et une dense présence des fines fibres de collagène forment une membrane renforcée ayant une très grande résistance de friction et une grande capacité de rétention d'eau. De plus, le contenu d'eau est bien supérieur à la surface du cartilage, ce qui permet de lubrifier la surface de contact et minimiser les dommages dus aux frottements. La couche intermédiaire permet de dissiper les forces de compression et agit comme un amortisseur. L'arrangement aléatoire et plus distancé des fibres de collagène permet d'une part de faciliter l'insertion des molécules de PG et d'autre part la dissipation des forces. La concentration supérieure des molécules de PG augmente la rigidité du tissu. Les couches inférieures assurent une liaison solide avec l'os. La taille supérieure des fibres de collagène et leur orientation verticale facilitent leur insertion, et permettent de renforcer l'attachement.

2.1.4 Biosynthèse

Le CA est non vascularisé, ne contient pas de tissus neurologiques ni lymphocytaires. Il n'est donc pas apte à cicatriser spontanément. Le chondrocyte est le seul type de cellules existant dans le CA et est responsable du renouvellement de ce dernier, mais il n'est pas présent en grande quantité, avec moins de 1% du poids total [40]. La nutrition du tissu de cartilage ainsi que des cellules se fait par diffusion des nutriments dans le liquide synovial depuis l'os sous-chondral sous-jacent au CA. Cette diffusion est sollicitée par les forces mécaniques.

Les chondrocytes permettent de maintenir et renouveler la structure du CA en synthétisant et sécrétant la MEC. Comme tout autre tissu biologique, la MEC est soumise à un cycle de synthèse/dégradation par l'activité métabolique. Ce cycle persiste tout le long de la vie d'une personne. Les activités des cellules agissent essentiellement sur le collagène de type II et sur les molécules de PG qui sont majoritaires dans la MEC.

L'anabolisme de la MEC s'initie dans l'espace intracellulaire, et se mature dans l'espace extracellulaire. Les collagènes sont produits sous forme de procollagène. Ces unités de base sont sécrétées dans l'espace extracellulaire où les fibres de collagène sont formées par la suite. Ces fibres s'agglomèrent par les *cross-links* et constituent finalement un réseau solide et poreux. La synthèse de GAG se passe dans les différents compartiments des cellules. Les protéines de liaison et les protéines porteuses sont produites dans le réticulum endoplasmique ; ces protéines sont ensuite transportées dans l'appareil de Golgi où les chaînes sulfatées de GAG (CS & KS) sont ajoutées ; les AH sont produits dans les membranes cellulaires. Ces éléments séparés sont ensuite sécrétés dans l'espace extracellulaire et se forment en agrécanes. Ces derniers, étant solubles, mobiles, et de petite taille, se font emporter par la suite par les mouvements du fluide interstitiel dans le réseau collagénique où ils forment finalement des agrégats. Ces molécules à taille supérieure interagissent avec les fibres de collagène pour former finalement la MEC.

Le catabolisme du cartilage est un processus enzymatique contrôlé par les cellules. Les métalloprotéases matricielles (MMP), faisant partie de la famille des protéases, sont principalement responsables de la destruction du réseau collagénique. La dégradation du PG est initiée par les agrécanases 1, 2 qui détruisent les parties protéiques du PG. Il est généralement consenti que la dégradation du PG précède celle du collagène fibreux au début du processus de catabolisme [41]. Les actions métaboliques de chondrocytes sont influencées par de multiples facteurs tel que l'environnement, les charges mécaniques, etc.

Les chondrocytes permettent de renouveler le CA mais les activités métaboliques des cellules sont très limitées à cause de leur faible nombre. Cela entraîne un processus de réparation extrêmement lent : la demi-vie des agrécanes est de l'ordre de 1000 jours ; le renouvellement du collagène de type II est 200 ans [42]. Il est donc très difficile de restaurer le CA lorsqu'il

subit un dommage, et un traumatisme de ce système complexe peut avoir pour conséquence de perturber toutes ses propriétés.

L'âge est un facteur majeur responsable des divers changements du CA. D'abord, avec l'augmentation de l'âge, le CA perd son aspect lisse et irisant et devient blanc jaunâtre et rugueux. En même temps, sa rigidité baisse avec la calcification du tissu, ce qui entraîne une perte des fonctions biomécaniques et physiologiques. En revanche, son épaisseur reste relativement constante [43]. Les compositions en PG et en collagène de type II changent grandement pendant la période de croissance de la personne et se stabilisent avec l'augmentation de l'âge une fois adulte [44, 45].

2.2 Arthrose

Comme tous les autres tissus biologiques, le CA est exposé à des pathologies. Il est d'autant plus vulnérable par son utilisation intense et répétitive ainsi qu'à cause de sa faible capacité d'auto-réparation. L'arthrose est le trouble du CA le plus fréquent. Arthrose est le terme couramment utilisé en Europe (c'est « osteoarthritis » en anglais.) [46]. Elle est également connue sous le nom d'arthrite dégénérative ou d'arthrite non-inflammatoire. C'est l'une des plus anciennes maladies existant dans le monde ; elle peut être retracée jusqu'aux débuts de l'humanité, mais ce n'est qu'au XX^e siècle qu'elle fut clairement définie en terme clinique.

Elle est définie par *American College of Rheumatology* comme « un groupe hétérogène de conditions qui conduit à des symptômes articulaires et des signes qui sont associés à l'intégrité défectueuse du cartilage articulaire, en plus de la modification de l'os sous-jacent à la marge commune ». Elle est souvent simplifiée comme un dysfonctionnement de l'articulation causé par une dégénérescence chronique du CA. Les personnes atteintes souffrent d'un ou de plusieurs symptômes tels que douleurs, gonflements, inflammations, et d'une réduction motrice de l'articulation.

2.2.1 Impact social

L'arthrose est classée comme une épidémie mondiale [1, 2, 3]. Selon un rapport de l'OMS daté de 2000, il est estimé que 151 millions de personnes dans le monde sont touchées par l'arthrose [4]. Pour les personnes de plus de 60 ans, la prévalence serait de 9,6% chez les

hommes et 18% chez les femmes. Aux États-Unis, il y a 27 millions d'américains ayant plus de 25 ans qui ont des signes d'arthrose selon une étude en 2005, où un tiers de ces gens ont la gonarthrose (arthrose du genou) [5]. Il est estimé que ce chiffre va augmenter de 2 à 3 fois, soit 25% des adultes seront atteints d'arthrose, ce qui est équivalent à 67 millions de personnes en 2030. Au Canada en 2005, environ 5% de la population âgée de 15 ans et plus a consulté un médecin au moins une fois avec un diagnostic consigné d'arthrose [6]. Selon une simulation prédisant la tendance de la prévalence de l'arthrose au Canada basée sur les observations précédentes en 2010 — 4,4 millions de personnes ayant de l'arthrose, soit 13% de la population — la prévalence de l'arthrose va atteindre 25,6% en 2040, équivalent à 10 millions de personnes au Canada [47].

Avec l'augmentation de l'âge de la population, l'espérance de vie plus longue et le problème d'obésité de la population, la prévalence peut croître plus rapidement que prévu. En plus, la prévalence augmente rapidement avec l'âge [48, 49, 50]. Le sexe est un facteur important sur la prévalence de l'arthrose. Passé l'âge de 55 ans, il y a une grande différence de la prévalence entre les femmes et les hommes, ainsi que de la sévérité radiographique de l'arthrose [51].

L'arthrose est une cause mineure de mortalité (208 morts en 2005 au Canada) [6] mais elle est une cause majeure de la perte de capacité de travail et de handicap [7]. Les personnes touchées s'immobilisent graduellement causant ainsi la réduction de l'activité et le déclin de la qualité de la vie journalière. Dans une étude comparative des maladies les plus courantes dans le monde, l'arthrose est classée parmi les 10 maladies non fatales (handicap) les plus coûteuses [4, 52].

Vu l'échelle et la complexité de la maladie, il est difficile d'estimer les coûts exacts liés à l'arthrose. Une étude effectuée dans plusieurs pays développés estime que la dépense liée à l'arthrose dans ces pays se trouve souvent autour de 1% du PIB [3]. Aux États-Unis, le coût direct moyen lié aux traitements médicaux de l'arthrose s'évalue à 2655\$ par personne par an [53, 54]. Parmi ces traitements, l'arthroplastie seule compte 400 000 implantations chaque année, dont le coût associé est estimé à plus que 10 G\$ [3]. Au Canada, une étude conduite en Ontario a estimé un coût total de 5700\$ par personne et par an, liés au traitement pour les personnes atteintes d'arthrose [55]. Une autre étude indépendante a estimé un coût total de

12 200\$ par personne ayant 59 ans et plus par an, dont 80% est associé à la perte de temps en emploi [56].

2.2.2 Gonarthrose

L'arthrose affecte toutes les articulations et les membres inférieurs sont particulièrement touchés [12]. Le genou est une articulation qui supporte une grande charge et assure un grand degré de liberté de mouvements. Le terme « gonarthrose » désigne l'arthrose qui se développe dans le genou. D'après une étude, les lacunes des propriétés biochimiques rendent le CA du genou plus vulnérable aux maladies [13]. De plus, ses chondrocytes ont une capacité de réparation plus faible comparé aux autres articulations [14]. Ces facteurs facilitent le développement de la gonarthrose, ce qui explique sa grande occurrence surtout dans sa phase tardive. Tout ceci, plus la complexité du genou, font qu'il est souvent difficile de gérer et soigner la gonarthrose. Par conséquent, les coûts directs et indirects sont très élevés [57].

Selon une étude aux États-Unis entre 1991 et 1994, la prévalence de la gonarthrose radiographique et symptomatique sont respectivement de 37,4% et de 12,1%. Il risque de croître de 240 personnes parmi 100 000 par an [58]. La probabilité de développer de l'arthrose symptomatique dans au moins un genou avant d'atteindre l'âge de 85 ans est 44,7%, ce chiffre monte à 56,8% pour quelqu'un qui a une blessure préalable [59]. Il y a 1,6% d'adultes aux États-Unis qui ont eu le remplacement de genou [60]. Le nombre d'arthroplasties pour le genou au Canada croît rapidement. En 2005, 57 300 arthroplasties ont eu lieu, dont 61% ont été effectués au niveau du genou. Selon une étude entre 2001 et 2005, les arthroplasties du genou ont toujours été supérieures à celles de la hanche. Le nombre de genoux opérés a augmenté de 59% durant ces années [6].

Une population particulièrement touchée par la gonarthrose est la communauté sportive professionnelle. D'après des études sur les sportifs professionnels, l'association de l'arthrose avec certains sports devient plus apparente, tels que le football et le tennis qui se caractérisent par une grande implication de charges, d'impacts et de mouvements complexes des articulations [8, 9, 10, 11]. Les articulations les plus touchées sont les genoux, les hanches et les chevilles. Les études statistiques via des questionnaires et des radiographies sur des anciens joueurs de

football professionnels illustrent un grand taux de gonarthrose et montre que cette dernière est une cause importante pour l'arrêt de carrière [61, 62, 63].

2.2.3 Pathologie

L'arthrose est une maladie chronique et son évolution s'étend sur une longue période (de plusieurs années à plusieurs dizaines d'années). Elle peut causer, à la phase tardive, des douleurs et des limitations de mouvements des articulations. L'arthrose fut longtemps faussement considérée comme une simple conséquence du vieillissement. Cependant, certains pensent qu'elle commencent très tôt dans le cours de la vie. L'évolution de l'arthrose n'est pas linéaire chez des individus étant exposés aux même facteurs de risques.

Les déclencheurs de l'arthrose sont souvent difficiles à retrouver et les facteurs à risque sont très diversifiés [64, 65, 66, 67, 68]. L'arthrose peut être primaire ou secondaire selon sa nature pathogénique et selon la classification clinique [69]. L'arthrose primaire, aussi connue comme idiopathique, ne manifeste pas de prédispositions évidentes telles que sexe, race, hérédité, obésité, climat, etc. L'arthrose secondaire est souvent la conséquence d'une cause précise telle que les traumatismes aigus ou chroniques, dysplasie articulaire, opérations articulaires, etc. Elle manifeste une grande incidence chez certaines populations à risque telles que les sportifs de haut niveau et certains travailleurs spécialisés. Étant donné la complexité du genou, certaines maladies liées à ses autres composants tels que les tendons, les muscles, peuvent aussi être à l'origine d'une arthrose, ce qui explique aussi sa grande prévalence.

Changements biochimiques

Les changements biochimiques dûs à l'arthrose sont les actions conjointes de la dégradation du CA et de la tentative de réparation due à la dégradation. C'est un processus cumulatif et progressif qui peut durer de plusieurs mois à plusieurs années [70, 71, 72]. L'arthrose commence avant les changements visibles sur le cartilage d'après les études histochimiques de ce trouble.

Initialement, une augmentation de la concentration d'eau est observée ; elle est une conséquence d'une modification de la MEC au niveau moléculaire. Cette augmentation est accompagnée par une diminution de la concentration et de la taille des molécules de PG, ce qui est causé par des ruptures des chaînes de PG [73, 74, 75]. La diminution de la taille et de la quantité des PG et l'augmentation de la concentration d'eau causent une augmentation de la perméabilité du tissu, ce qui amène à une diminution de la rigidité du CA. Par contre, la concentration du collagène de type II est intacte et les chondrocytes sont encore latents à cet instant [76]. Ces altérations précèdent tous les changements morphologiques et les signes biochimiques qu'on peut détecter au cours de l'arthrose. Le cartilage amolli devient plus vulnérable aux chocs mécaniques subséquents [77]. À ce stade, l'apparition des fibrillations est possible mais pas nécessaire.

Par la suite, les chondrocytes commencent à agir après avoir détecté l'anomalie due aux changements de MEC [41]. Elles répondent d'abord par une prolifération des cellules [78]. L'intervention cellulaire comprend l'anabolisme et catabolisme, qui d'un côté répare le tissu endommagé et d'autre côté nettoie les composants endommagés du tissu. Il y a également production d'ostéophytes sous l'influence de facteurs de croissance. Les activités des cellules sont contrôlées par des médiateurs et des enzymes. Il y a une synthèse intense des PG et des collagènes II par les chondrocytes. La concentration de collagènes II change peu mais d'autres types de collagène se dégradent sous l'effet des facteurs de dégradation, ce qui déstabilise la MEC. Comme la concentration de collagènes de type II ne varie quasiment pas, les collagènes synthétisés ne sont pas incorporés directement dans la MEC. De plus les PG synthétisés sont de petite taille et sous forme non agrécanes, les rendant mécaniquement incompetents. Quand il y a une stabilisation du mécanisme de synthèse/dégradation, l'arthrose peut être arrêtée ou inversée. Par contre, quand la synthèse des PG ne permet pas de compenser leur catabolisme ou d'autres agressions (ce qui explique la diminution de PG), l'arthrose progresse davantage. L'échec des tentatives de réparation du tissu endommagé amène à un stade d'arthrose destructif et irréversible. Les chondrocytes voient leur activité cellulaire baisser jusqu'à leur mort par apoptose. À ce stade, tous les facteurs réunis aggravent la dégradation de la MEC, qui est déjà très vulnérable mécaniquement et le CA subit encore des pertes jusqu'à la couche profonde. Il y a également une altération du liquide synovial contenant les morceaux du cartilage et de l'os sous-chondral. L'ensemble de l'altération se

manifeste par des syndromes cliniques tels que la douleur et la perte de fonctionnalité de l'articulation [79].

Changements morphologiques

La caractéristique majeure de l'arthrose est la perte des composants cartilagineux. Mais les remaniements de CA ne sont pas la seule manifestation de la maladie et les autres tissus présents dans l'articulation sont aussi victimes de ce trouble.

Le signe perceptible le plus tôt de la maladie est l'apparition des fissures microscopiques superficielles localisées sur le cartilage. Avec la progression de la maladie, les fissures deviennent plus profondes et plus évidentes. À ce stade, la surface du cartilage devient rugueuse et irrégulière. Ensuite, les fissures s'irradient davantage, ce qui cause la fibrillation des tissus plus profonds et la rupture de la MEC. Les fragments de cartilage détachés sont relâchés dans la membrane synoviale, ce qui amène à une diminution de l'épaisseur du cartilage. Le stade final expose des fissurations très profondes, une mise à nu de l'os sous-chondral et une apparition de fibro-cartilage.

Il est à noter que les lésions causées par l'arthrose peuvent être très différentes en forme, en taille d'ouverture et en profondeur de cas à cas. Le type des lésions dépend d'une grande variété de facteurs tels que la condition anatomique et physiologique de l'individu, la cause du traumatisme et la progression pathologique de la maladie. Il est généralement considéré que la destruction du tissu s'initie à un emplacement focal, qui par la suite se propage soit horizontalement soit verticalement ou simultanément aux tissus voisins. La chondromalacie, par exemple, est une forme de dégénérescence cartilagineuse qui implique souvent une érosion circonscrite. Elle est typiquement consécutive à un traumatisme et se produit souvent chez les jeunes. Pour répondre à des besoins cliniques, les classifications plus globales tentent de prendre en compte l'étendue ou la profondeur des lésions comme paramètre d'évaluation [80, 81].

Dans le genou, la dégénération du cartilage se produit souvent sur la patella, les condyles fémoraux et le plateau tibial où les contacts sont intensifs. Sur le plateau tibial, le changement morphologique dû à l'usure commence par la zone qui n'est pas couverte par les ménisques. De plus, le côté médial montre une plus grande fréquence d'apparition de dégénérescence

et un degré plus sévère que le côté latéral. Il a été remarqué qu'il n'y a pas de corrélation notable entre les dégradations sur les deux côtés [82]. En outre, il est observé que les zones de mise en charge sont plus affectées comparées aux autres zones cartilagineuses [83].

2.3 Diagnostics et traitements

L'arthrose est une maladie complexe. Son étiopathogénie est méconnue et l'évolution de la maladie est imprévisible. Le diagnostic de l'arthrose devient crucial pour l'application du traitement adéquat. Selon la sévérité de la maladie, les traitements peuvent être divisés en deux groupes : traitements préventifs et traitements chirurgicaux. Les chirurgies consistent à appliquer des prothèses partielles ou totales, qui sont considérées comme le dernier recours contre la maladie.

2.3.1 Diagnostics

Les méthodes de diagnostic employées cliniquement sont les examens physiques, les marqueurs biologiques et les techniques d'imagerie. Chaque catégorie de diagnostic a ses avantages et inconvénients, et une combinaison de plusieurs méthodes est souvent employée pour un diagnostic plus fin.

Examens physiques

Les examens physiques constituent souvent la première étape de diagnostic des maladies articulaires dans la pratique médicale. Ils comprennent généralement deux types d'examen : interrogation et inspections physiques. L'interrogation est une évaluation par les patients eux-mêmes sous forme de questions spécifiques. Ces questions comprennent la localisation, l'intensité, et la durée des symptômes, les antécédents de traumatisme, de maladies familiales, les conditions physiques telles que l'obésité, le diabète et les activités quotidiennes et professionnelles. L'inspection physique consiste à scruter les signes d'inflammation ou de déformation, à déterminer la mobilité et l'amplitude des mouvements de l'articulation. Un plan de diagnostic est établi pour faciliter la pratique clinique [69].

Les examens physiques ne permettent que de localiser grossièrement le problème mais pas de l'identifier clairement. D'autres tests suivent pour établir le plan de diagnostic.

Marqueurs biochimiques

Le principe de marqueur biochimique est de détecter des changements dus à l'arthrose au niveau moléculaire et cellulaire. Comme exposé dans la section 2.2.3, la progression de l'arthrose induit une série de changements métaboliques du tissu dus aux activités synthèse/dégradation déséquilibrées. Le principe des marqueurs biochimiques est de détecter les anomalies biochimiques issues de ces changements. Les détections sont basées sur les analyses de sérum, de l'urine et du fluide synovial. Les biomarqueurs du cartilage sont dérivés des métabolismes du collagène fibreux, des molécules de PG, et des protéines relatives qui ont subi une dégradation accélérée [84, 85].

Un des avantages des biomarqueurs est qu'ils permettent de détecter l'arthrose précoce, étant donné que les changements biochimiques de l'arthrose peuvent précéder les changements morphologiques et des symptômes de la maladie. La précision des biomarqueurs dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge et le sexe, ce qui les rend non-standard. De plus, il est difficile de les mettre en pratique clinique parce qu'il est difficile de doser leur sensibilité aux différents stades de la maladie [50]. Finalement, les biomarqueurs ne permettent pas de localiser les dommages pour le diagnostic.

Techniques d'imagerie

Les techniques d'imagerie sont les méthodes de diagnostic de l'arthrose les plus populaires. La radiographie par rayons X est la méthode de diagnostic la plus répandue en utilisation clinique. Il est considéré comme étant le « gold standard » pour le diagnostic de l'arthrose. Une classification à cinq grades a été proposée pour graduer la sévérité de la maladie en se basant sur les aspects tels que la formation des ostéophytes, l'amincissement de l'espace de l'articulation, l'apparition des scléroses des os sous-chondraux et les déformations de l'os sous-chondral [86].

La radiographie visualisant les tissus osseux met en évidence des changements de l'épaisseur des interlignes articulaires, des fractures, des déplacements, etc. qui sont des conséquences en cas d'endommagement des tissus cartilagineux. La radiographie est facilement accessible et facile à manipuler. Mais elle a plusieurs inconvénients qui limitent grandement

son utilisation. Premièrement, elle permet de visualiser les tissus osseux mais elle est peu sensible aux autres tissus, ce qui rend la méthode moins sensible à la maladie. Ensuite, il y a une grande variation entre les genoux individuels. Cette méthode est basée sur la visualisation de changements anatomiques qui sont des conséquences de la maladie, ce qui est sujet à des variations d'interprétation. Puis, la représentation en 2D de la radiographie ne permet que d'évaluer l'espace de la jointure entre les régions centrales fémorotibiales mais pas les autres régions. Finalement, l'évaluation par radiographie n'est efficace que pendant les phases modérées et avancées de l'arthrose mais ne permet pas de diagnostic précoce de la maladie. La tomographie par ordinateur (CT) améliore certains aspects de la radiographie standard en termes de contraste, fournit une imagerie en 3D, mais cela vient avec l'inconvénient de l'augmentation de la dose de radiation. D'autres techniques radiographiques peuvent aussi être utilisées, comme la fluoroscopie qui permet de visualiser une séquence temporelle d'images, ou la stéréoradiographie qui permet de combiner deux images pour obtenir une représentation tridimensionnelle.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de visualiser avec une haute définition l'ensemble des tissus dans le genou. Les séquences anatomiques associées d'une pondération T1 favorisent la visualisation des tissus ayant un temps de relaxation court. Elles peuvent, à l'aide des agents de contraste, faire ressortir les composants inflammatoires en omettant les tissus graisseux. Les séquences tissulaires associées d'une pondération T2 permettent de visualiser clairement les fissures musculaires et les ménisques [87]. Les évaluations sont basées sur l'évaluation quantitative de la morphologie du CA, des lésions de moelle de l'os sous-chondral, et des changements de la membrane synoviale. L'IRM est considérée comme la technique la plus fiable de toutes les imageries non-invasives pour la détection des défauts du cartilage.

Avec l'avancement de la technologie et la compréhension de la pathologie, il y a plusieurs améliorations de l'IRM qui permettent de visualiser les composants du CA au niveau moléculaire [88]. Ces technologies permettent d'évaluer la concentration des composants d'intérêt et sont en vue de devenir des nouvelles méthodes de diagnostic de la maladie.

Grâce à sa performance et sa haute définition, l'IRM prend de plus en plus une position de dominance en pratique clinique. Mais il y a plusieurs inconvénients pour l'IRM. Notamment,

il manque un système de graduation uniforme qui permette un diagnostic plus standard et moins biaisé. De plus, la technologie d'IRM est très coûteuse, rendant cette technologie moins accessible.

L'échographie est une technique d'imagerie sonore permettant de visualiser différents tissus mous. Dans l'application de l'arthrose, les ostéophytes, le rétrécissement de l'espace articulaire et l'inflammation peuvent être détectés par la technique. Les changements structuraux du cartilage peuvent être détectés en employant des techniques avancées d'échographie [89, 90]. Il y a une certaine corrélation entre les aspects pathologiques de l'arthrose et les observations sur les images ultra-sonores.

La technique a été intensivement étudiée récemment en raison de plusieurs de ses avantages. Elle est une technique non-invasive et très sécuritaire pour les patients, et peut être employée en continu ou sur plusieurs articulations simultanément. De plus, elle est facile à utiliser et a un coût très bas. D'un autre côté, la qualité de l'information limite grandement son utilisation clinique. En effet, les ondes ultrasonores ne permettent pas de pénétrer les os, ce qui rend le cadre de cette imagerie plus restreint ; et le contraste de l'image est moindre que celui obtenu par les deux techniques précédemment mentionnées à cause des bruits à haute amplitude. Finalement, la détection morphologique de l'arthrose ne permet pas de diagnostiquer l'arthrose précoce.

L'arthroscopie est parmi les techniques d'imagerie du cartilage la technique la plus courante cliniquement pour une visualisation directe du cartilage [91]. Elle permet de localiser précisément les dommages et d'évaluer le niveau de dommages. Mais cette technique est invasive, ce qui restreint grandement son utilisation en pratique. Conséquemment, dans le cadre du diagnostic de l'arthrose, elle est réservée seulement dans le cas de l'arthrose avancée ou pour assister la chirurgie.

D'autres imageries existent également qui peuvent ou pourront diagnostiquer l'arthrose telles que la scintigraphie, la tomographie par l'émission de positron, et la tomographie optique cohérente (OCT) [92, 93, 94]. Certaines méthodes sont en voie de développement, mais pas encore applicables cliniquement. Chaque technique a ses avantages et inconvénients,

mais elles reposent sur le même principe de visualisation du défaut structural du cartilage, ce qui ne permet de détecter l'arthrose que dans son état précoce.

D'autres améliorations sont apportées aux techniques d'imagerie en injectant des agents de contraste, ce qui permet d'étendre la visibilité des tissus ciblés. Il s'agit de l'arthroscanner, l'arthrographie, et l'arthro-IRM.

Il est à noter qu'il y a une nouvelle technique d'imagerie, le *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage* (dGEMRIC), qui commence à attirer l'intérêt clinique [95]. Elle permet de visualiser la concentration des molécules GAG dans le cartilage à l'aide des agents de contraste. Cette technique a montré sa sensibilité à l'altération de structure et de composition du tissu cartilagineux, ce qui la permet de détecter la dégradation du cartilage avant ses changements morphologiques.

2.3.2 Évaluation

Classification

L'évaluation des résultats issus des techniques de diagnostic est cruciale pour désigner le plan de traitement. Avec l'avancement des techniques d'imagerie, plusieurs systèmes de classification de la sévérité de la maladie ont été développés. Ces systèmes sont basés sur différentes techniques telles que l'arthroscopie, la radiographie et l'IRM (cf. tableau 2.1) [96, 97, 98, 99, 69, 100, 101], et ils deviennent de plus en plus sophistiqués en prenant en compte de plus en plus de paramètres pour rendre la classification plus précise.

Le premier système de classification de changement pathologique macroscopique du CA fut proposé par Collins en 1949 [106]. En 1971, un système de classification basé sur les changements biochimiques du cartilage, nommé *Histologic/Histochemical Grading System (HHGS)* fut proposé par Mankin et al. [79]. Les autres systèmes de classification histopathologiques sont dérivés de ce système.

Cartographie de la lésion

Pour une description plus détaillée et plus standardisée des lésions, l'articulation est souvent divisée en sections. Ces méthodes reposent sur l'examen arthroscopique pour évaluer la

Système	Technique	Description
<i>Outerbridge</i> [102]	Arthroscopie	L'arthrose est classée selon 4 niveaux d'après les changements morphologiques du cartilage .
Critère d'ICRS [103] ^a	Arthroscopie	Comme la classification précédente, ce critère se base sur un échelle de 4 niveaux mais en prenant compte la profondeur des lésions.
<i>Kellgren-Lawrence</i> [104]	Radiographie	L'arthrose est classé en 4 degrés selon la déformation osseuse.
<i>Ahlbäck</i> [97]	Radiographie	L'arthrose est classée en 5 niveaux selon l'amincissement de l'espace osseux.
WORMS [98, 99] ^b	IRM	Le système est gradué entre 0 et 6 en considérant 14 paramètres qui comprennent non seulement les altérations du CA et de l'os mais aussi des ligaments et des tendons.
BLOKS [101, 99] ^c	IRM	L'évaluation est échelonnée entre 0 et 3 sur 6 caractéristiques comprenant les lésions osseuses, le CA, les osteophytes, la synovite, les effusions et les ligaments.
Critère d'ACR [105] ^d	Symptômes & Radiographie	La décision est basée sur des combinaisons de symptômes et d'évidences radiographiques.

a. Cartilage Injury Evaluation Package du International Cartilage Research Society

b. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score

c. Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score

d. American College of Rheumatology

Tableau 2.1 : Les systèmes d'évaluation les plus utilisés pour la gonarthrose.

localisation, la dimension et la profondeur des défauts locaux. Dans le genou, il s'agit des condyles fémoraux, du plateau tibial et de la surface interne patellaire.

Une cartographie proposée par Hunt et al. [81] est montrée à la figure 2.5. Cette schématisation est basée sur l'anatomie et le fonctionnement physiologique du genou, et est aussi adaptée à l'accessibilité par l'examen arthroscopique. Elle consiste à diviser en dix sections les condyles fémoraux et le plateau tibial, et à diviser en six sections la rotule (patella). Il est à noter que les zones couvertes par les ménisques sur le fémur ne sont pas considérées dans

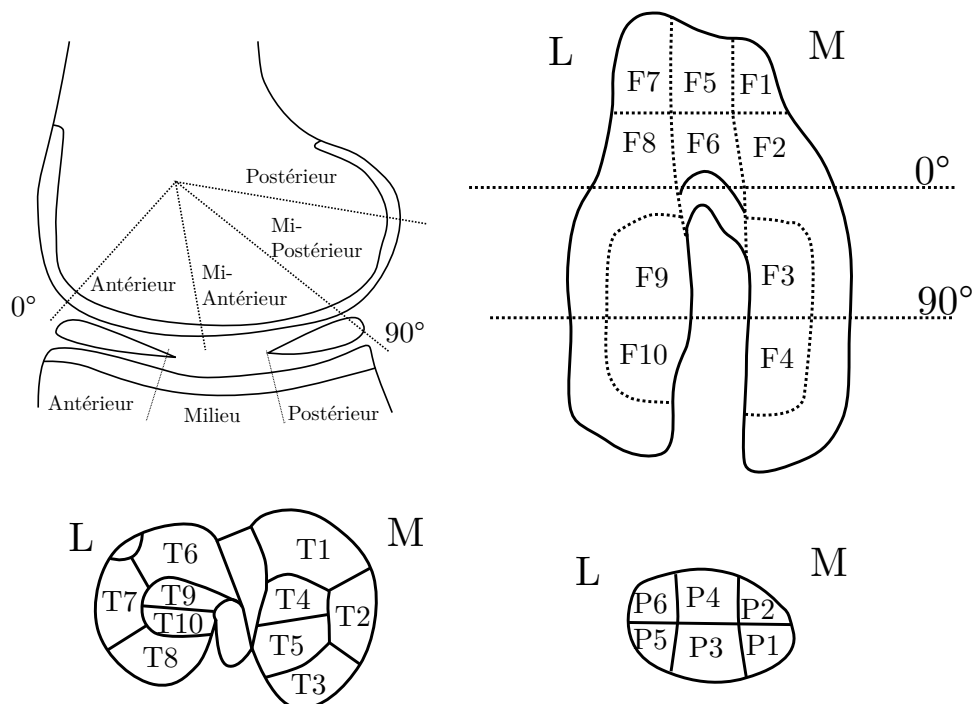


Figure 2.5: Représentation des sections pour le genou droit. Les sections F3 et F9 sont les zones de mise en charge de l'articulation à l'extension complète (tiré de [81]).

ce schéma. Les lésions sont enregistrées sur ce schéma pendant l'arthroscopie et un papier millimétré est ensuite superposé pour la mesure de leurs dimensions.

Un autre système de cartographie a été proposé par l'ICRS, en complément de leur classification de la sévérité des lésions. Dans ce schéma, les condyles, le plateau tibial et la patella sont tous divisés en neuf sections tel que montré à la figure 2.6. Cette schématisation est pratique pour le suivi clinique mais ne permet pas de localiser et de dimensionner les lésions de façon précise.

Actuellement, les opinions sont partagées concernant l'utilité de ces cartes [83, 107, 108], et il n'existe pas une méthode standardisée permettant une évaluation de la surface lésée de façon fiable et précise.

2.3.3 Traitements

La progression et le développement de l'arthrose sont complexes et il n'existe aucune méthode qui permette de guérir complètement l'arthrose. Les traitements de l'arthrose peuvent être

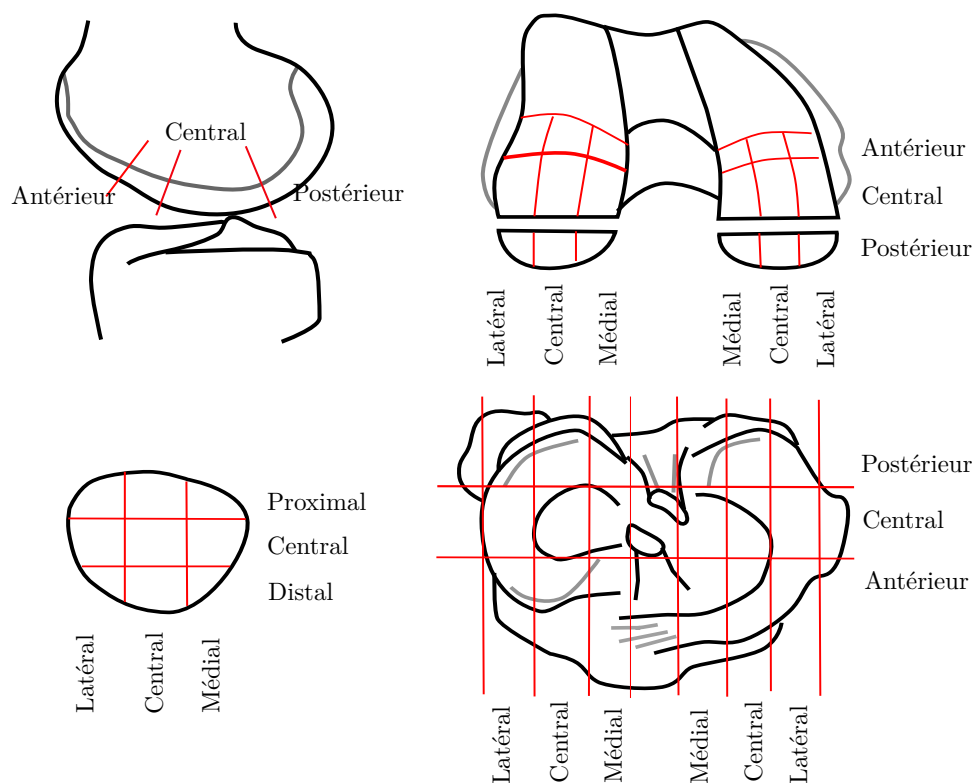


Figure 2.6 : Représentation des sections pour le genou droit (tiré de [103]).

globalement divisés en deux types : traitement non-opératoire et traitement opératoire selon l'état de dégradation du cartilage et la condition physique du patient [109, 110].

Les traitements non-opératoires ont pour but d'atténuer les douleurs et d'améliorer le fonctionnement de l'articulation. Ils comprennent des thérapies physiologiques et pharmaceutiques, des exercices, ou de simples retraits de certains facteurs de risque tels que l'obésité et les charges excessives.

Les traitements opératoires sont appliqués en cas d'échecs des traitements non-opératoires. Dans un premier temps, des chirurgies mineures sont appliquées dans le but de préserver le cartilage le plus possible. Elles comprennent des traitement arthroscopiques, des transplantations, et des ostéotomies correctives. Au stade final de la maladie, seule l'option de l'arthroplastie est disponible pour le traitement de l'arthrose. Elle consiste en un remplacement partiel ou total du cartilage par des prothèses.

2.4 Potentiel d'écoulement

2.4.1 Définition

Il y a une quarantaine d'années, les propriétés électromécaniques du cartilage ont attiré l'attention des chercheurs [111]. Tel mentionné dans la section 2.1.1, le cartilage contient deux phases : la phase solide, poreuse, essentiellement composée de collagène hyalin retenant des molécules de GAG chargées négativement, et la phase liquide qui est principalement de l'eau contenant des ions. À l'équilibre, les deux phases sont parfaitement mélangées et les cations sont attirés autour des GAG pour respecter la neutralité électrique. Lors de la compression du cartilage, le liquide contenu dans le milieu poreux s'écoule selon le gradient de pression hydraulique créé par la déformation du tissu. En même temps, les ions présents dans le liquide se séparent des charges négatives fixes, ce qui produit un champ électrique, auquel est associé un potentiel nommé « potentiel d'écoulement » (PE).

2.4.2 Transduction électromécanique

Dans le contexte où le CA est considéré comme un milieu homogène, isotrope et biphasique, les compressions confinée et non confinée peuvent être simulées par des modèles poroélastiques ayant une élasticité linéaire [19, 112]. Pour mieux expliquer le phénomène de relaxation, le modèle de compression non confinée a été amélioré en prenant en compte les effets des fibres de collagène [113]. Des modèles non-linéaires ont été également développés [114, 115]. À l'aide de ces modèles, des propriétés mécaniques telles que la rigidité et des variables physiques telles que la déformation du solide, la pression hydraulique, la vitesse du fluide, etc. peuvent être calculées.

Frank et Grodzinsky ont proposé une équation électrocinétique décrivant l'interaction fluide/solide dans un milieu biphasique reliant la vitesse relative du fluide et la densité de courant électrique avec la pression hydraulique et le gradient de potentiel électrique par des coefficients de couplage électrocinétique [20, 21, 22]. À l'aide de cette équation, le PE dans le cartilage peut être estimé soit par une expression mathématique, soit par la méthode des éléments finis [113, 112, 116].

2.4.3 Méthodes de mesure

Il y a trois types de mesures de PE in vitro qui sont effectués sur des échantillons de cartilage recueillis sur les modèles animaux ou cadavériques.

La compression confinée est la configuration la plus simple. Dans cette configuration, l'échantillon du cartilage sous forme d'un cylindre est placé dans une chambre où les murs sont imperméables. Deux électrodes dont l'une sert de référence et l'autre est perméable au liquide sont placées en haut et en bas du spécimen. La force de compression est appliquée axialement et l'écoulement du liquide est unidirectionnel. Le potentiel est mesuré entre les deux surfaces du spécimen. Les résultats expérimentaux issus des tests de fluage sont comparés avec les prédictions théoriques [117].

La compression non confinée est également utilisée. Dans cette configuration, le cartilage est placé entre deux plateaux imperméables et la force est appliquée axialement. Le cartilage compressé s'étend radialement ainsi que l'écoulement du fluide. Les électrodes sont placées soit sur la surface du cartilage ou dans le tissu [24].

Le test d'indentation est effectué à l'aide d'un poinçon à un bout sphérique ou cylindrique, perméable ou imperméable. La compression est appliquée sur la surface du cartilage. En dehors de la région de compression, l'écoulement du fluide est libre dans le tissu et sur la surface du cartilage. Le test d'indentation peut être appliqué in vitro ou in situ, ce qui explique la popularité du test. Le test in situ sur l'os sous-chondral permet un test dans les conditions les plus proches de la physiologie, ce qui donne des valeurs plus précises en termes de condition physiologique. De plus, la réalisation du test ne provoque pas de destruction du tissu, ce qui en permet l'utilisation clinique. Les réponses électriques par l'indentation ont été étudiées par les analyses spatiales et temporelles [118].

Les trois tests mentionnés précédemment sont dérivés des tests qui ont été développés pour mesurer les propriétés mécaniques du cartilage. La mesure de potentiel électrique dans un genou entier a été appliquée sur une articulation de porc avec les électrodes en compression [119, 120]. L'auteur a obtenu des réponses électriques avec les compressions de l'articulation. Mais l'origine de ces réponses n'a pas été étudiée. Il n'y a pas eu non plus de simulations réalisées.

Arthro-BSTTM est un outil de mesure de potentiel in vivo utilisant le principe de test d'indentation. Une tige dont le bout est composé d'une matrice d'électrodes permet de mesurer le potentiel d'écoulement pendant une séance d'arthroscopie en insérant cette tige dans l'espace de l'articulation [25]. Cette invention est très prometteuse pour détecter la dégradation du cartilage, mais elle est invasive [121].

2.4.4 Effet de l'état du cartilage

Le potentiel d'écoulement dépend d'un côté de la pression hydraulique engendrée par la force de compression, et d'un autre côté des propriétés électromécaniques du matériau. Ces dernières concernent la perméabilité, la conductivité électrique et la concentration des charges dans le liquide [111]. L'arthrose montre que la dégradation du cartilage est caractérisée par une diminution de la quantité de GAG dès la première phase de la maladie. De plus, les études sur les bovins montrent que l'amplitude du potentiel d'écoulement est particulièrement sensible à la concentration de GAG [24, 122]. La fiabilité de cette relation entre l'amplitude du potentiel d'écoulement et l'état de santé du CA est d'une part montrée par des expériences animales in-vitro, et d'autre part par les développements de l'*Arthro BST*TM. Cette invention a montré une grande fiabilité pour détecter la dégradation du cartilage.

2.4.5 Conduction

Les tissus biologiques sont des conducteurs électriques ; ils sont remplis de solutions conductives riches en électrolytes. Un courant électrique est observé quand le CA compressé est court-circuité [20]. Si on considère que le CA compressé est la source électrique, le genou contenant cette source est le média de conduction, un conducteur volumique. L'activité électrique du CA génère un courant électrique dans le conducteur volumique (figure 2.7), où le potentiel et le champ électriques sont associés [123, 124]. En utilisant des électrodes, les potentiels électriques peuvent être repérés sur la surface de la peau. Ces signaux électriques enregistrés peuvent être utilisés pour détecter les maladies et des troubles liés aux perturbations du système bioélectrique.

Plusieurs méthodes de diagnostic sont basées sur ce principe de propagation du courant électrique dans le corps humain, tels que l'électrocardiographie (ECG), l'électroencéphalographie

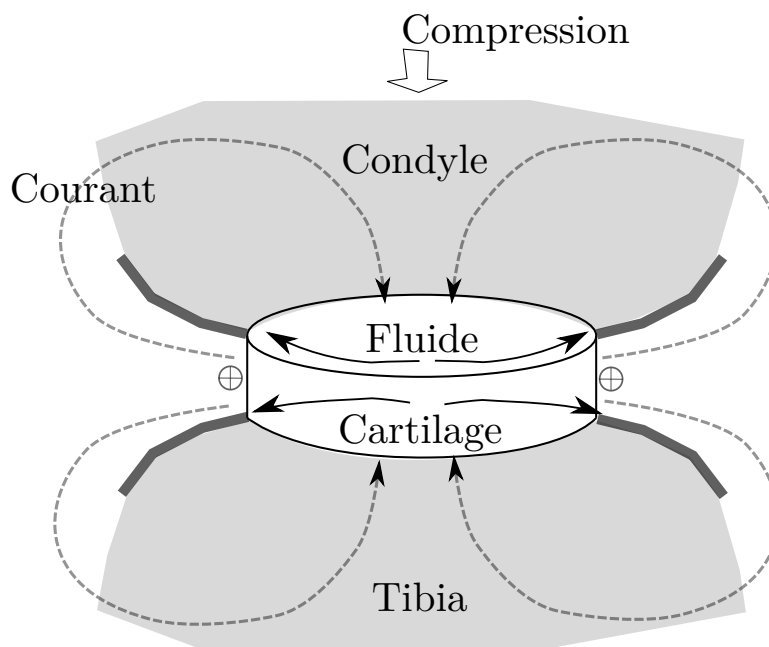


Figure 2.7 : Schématisation de la génération de champ électrique par la compression du cartilage. Le genou est un milieu conducteur qui permet une propagation du courant électrique associé au PE (en pointillé) qui résulte du déplacement du fluide dans le cartilage comprimé (trait plein).

(EEG) et l'électromyographie (EMG). L'ECG est l'étude de l'activité électrique du cœur afin de déterminer l'état de santé de ce dernier. L'EEG est l'étude de l'activité électrique du cerveau, et l'EMG recueille l'activité électrique des muscles. À la différence du cartilage, tous ces signaux sont activement générés au niveau des membranes des cellules excitables.

2.5 Électroarthrographie

Les conditions électrophysiologiques du genou permettent la mise en place de la technique de l'EAG. Deux protocoles de mesure ont été utilisés au sein de notre groupe de recherche. Les premières expériences, qui marquent le début de l'étude de l'EAG, démontrèrent que l'électroarthrogramme peut être mesuré de façon non-invasive sur la surface de genou. La deuxième étude fut une étude clinique qui démontra que les signaux de l'EAG sont reproductibles, qu'ils sont bien générés par la compression du cartilage et que la technique de l'EAG peut être utilisée pour détecter la dégradation du cartilage.

2.5.1 Étude préliminaire

Les premières expériences eurent pour but de tester la faisabilité de la technique de mesure et d'obtenir un aperçu de distribution de potentiel sur la surface du genou. Ces études ont mis en évidence les aspects techniques à développer. Bien que cette étude n'ait eu peu d'utilisation par la suite, elle est la démarche préalable pour le lancement de ce projet. Elle mérite donc d'être mentionnée pour sa valeur novatrice.

Protocole de mesure

Les potentiels induits par la compression du cartilage ont été mesurés par des électrodes Ag/AgCl, habituellement utilisées pour enregistrer l'EEG ou à l'aide d'électrodes ECG à usage unique : 32 électrodes dont 2 de référence furent utilisées lors de ces expériences. Les électrodes de mesure sont disposées en 6 colonnes et 5 rangs espacés de 3cm autour la surface du genou, avec le 4^e rang se trouvant au niveau de la jointure de l'articulation (figure 2.8A). La mise en charge du genou est effectuée soit lorsque le sujet transfère son poids d'une jambe à l'autre (figure 2.8B), soit lorsque le sujet se tient debout sur une plate-forme vibrante, ce qui engendre la compression du cartilage et la génération de l'EAG.

Les 30 signaux sont amplifiés dans une bande passante allant de 0Hz à 300Hz et numérisés avec une fréquence d'échantillonnage de 1000Hz (Biosemi). Les signaux ont ensuite subi un filtrage numérique. On choisit l'instant où le potentiel est maximal et on obtient une carte de lignes équipotentiels en interpolant les 30 valeurs de potentiel (figure 2.8B).

Résultats et discussion

Les signaux sont de même forme que la force appliquée pour la mise en charge, soit des créneaux rectangulaires pour le transfert de poids, soit sinusoïdal pour la plate-forme vibrante. Ces signaux sont synchronisés, autrement dit, il n'y a pas de déphasage entre eux. Les cartes équipotentiels obtenues à partir de ces signaux montrent certaines caractéristiques particulières. D'abord, deux maxima se présentent aux côtés médial et latéral du genou. Ces deux motifs se trouvent au niveau de la jointure de l'articulation où les contacts entre les cartilages ont lieu. Ensuite, le côté médial a un maximum plus étendu que le côté latéral, ce qui

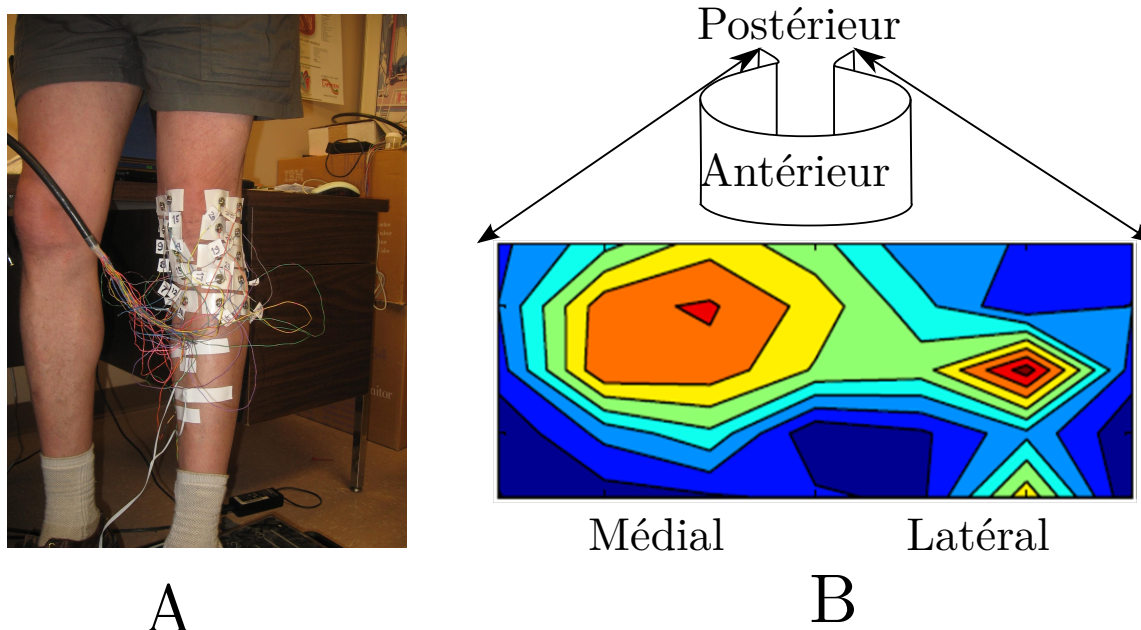


Figure 2.8: (A) L'emplacement des électrodes de mesure, qui sont disposées sur la jambe en extension. (B) Une carte équipotentielle obtenue avec l'étude préliminaire. L'amplitude de potentiel est indiquée en couleur avec le rouge désignant un potentiel plus grand et le bleu désignant un bas potentiel. L'échelle de couleur s'étend de zéro (bleu foncé) jusqu'à 300 microvolt (rouge foncé).

implique une activité électrique plus intense de ce côté. Finalement, le potentiel s'atténue en s'en éloignant de ces deux motifs.

Cette étude a montré des résultats encourageants pour l'EAG, mais le protocole de mesure est complexe à cause du nombre élevé d'électrodes et de l'utilisation d'une plaque vibrante. Les signaux mesurés sont souvent contaminés par des bruits de mesure dont la source est difficile à identifier et la reproductibilité des résultats en est affaiblie.

2.5.2 Étude clinique

Pour réaliser l'étude clinique, le protocole de mesure fut simplifié. Différentes sources d'erreurs comme les artefacts dus au mouvement des électrodes et à l'étirement de la peau, l'impédance élevée des électrodes due au stratum corneum (la couche la plus éloignée de l'épiderme), et la position des électrodes de référence ont été identifiés et des corrections ont été apportées pour améliorer la précision des mesures. Cette section est un résumé des travaux effectués précédemment [26].

Protocole expérimental

Pour diminuer la durée de la saisie des données chez des patients, le nouveau protocole ne comprend que huit électrodes. Celles-ci sont placées aux sites ayant présenté des potentiels élevés lors des premières expériences. Les potentiels sont mesurés à l'aide d'électrodes à usage unique couramment utilisées pour le monitoring de l'ECG (3M™ Red Dot™), qui comportent une pastille de gel conducteur entre la peau et l'électrode Ag/AgCl pour minimiser les artéfacts. L'électrode de référence est placée au niveau du milieu du tibia loin des articulations de la cheville et du genou. Une abrasion de la peau est pratiquée aux sites des électrodes pour minimiser l'impédance épidermique. Les signaux sont enregistrés à l'aide d'un système commercial BioRadio (CleveMed). Il s'agit d'un système sans fil qui permet de minimiser les interférences dues au couplage électrostatique. La mise en charge du genou, effectuée par des balancements volontaires du poids du sujet, est beaucoup plus simple qu'avec la plaque vibrante. Ce balancement d'une jambe à l'autre est effectué de façon contrôlée en minimisant les activités musculaires. Les signaux enregistrés ont subi des traitements numériques tels que le filtrage passe-bas pour minimiser l'interférence des muscles, la correction de la ligne de base et le moyennage des cycles de mise en charge.

Les mesures ont été effectuées sur 40 sujets : 20 patients diagnostiqués avec l'arthrose pour un genou et ayant une prothèse totale pour l'autre genou et 20 sujets asymptomatiques. Les mesures entre ces deux groupes sont comparées en utilisant des outils statistiques.

Résultats

Les valeurs moyennes pour chaque électrode sont comparées entre les différents groupes. Les potentiels mesurés sur les genoux avec prothèses étaient statistiquement nuls et différaient de ceux enregistrés sur les sujets asymptomatiques, ce qui supporte l'hypothèse que les signaux sont bien générés par le CA. Ensuite, la comparaison intergroupe montre que l'amplitude des potentiels pour le groupe asymptomatique était supérieure à celle du groupe d'arthrose, ce qui témoigne que la dégradation du cartilage peut être détectée par l'EAG (figure 2.9).

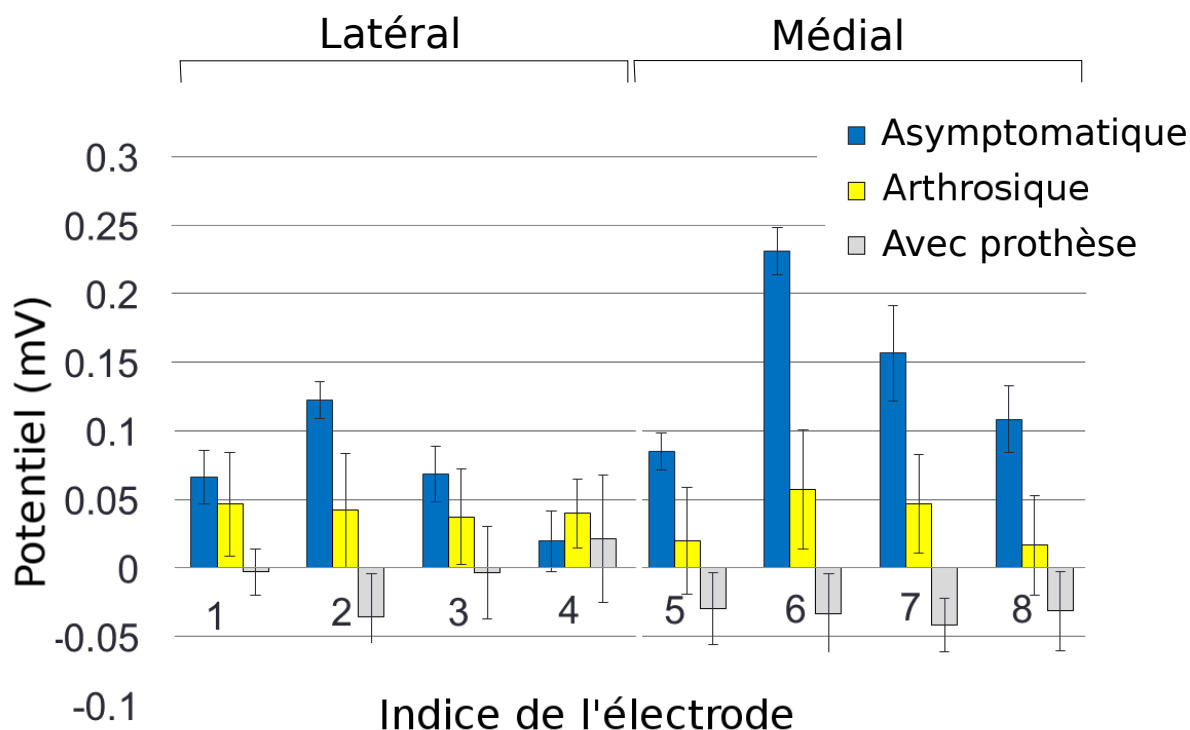


Figure 2.9: Les potentiels des électrodes mesurés sur les sujets cliniques (tiré de [26]).

2.6 Modélisation de l'électrocardiogramme

Étant donné que l'électroarthrographie est une approche tout à fait nouvelle, tant au point de vue des techniques de mesure, de l'interprétation biophysique, et des applications cliniques, l'étude d'une technique mature comme l'électrocardiographie peut guider la démarche de développement de l'EAG.

L'électrocardiographie est une technique qui permet de quantifier l'activité électrique générée par le cœur. Elle est pratiquée cliniquement et montre une efficacité reconnue pour le diagnostic des pathologies liées au cœur [125, 126]. Grâce à des raffinements et à une amélioration continue des processus, l'ECG montre de plus en plus d'avantages cliniques mais il existe encore des aspects qui ne sont pas encore totalement appréhendés et qui font l'objet d'études de modélisation.

La modélisation numérique est une technique couramment utilisée dans presque tous les domaines de la science et de l'ingénierie où des situations complexes sont en jeu. Le domaine médical et en particulier l'électrocardiographie sont friands de modélisation et simulation.

D'un côté, le corps humain est un organisme très complexe qui présente une grande variation interindividuelle. D'un autre côté, l'interaction entre les organes présents peut obscurcir l'entendement du problème. La modélisation repose sur deux approches complémentaires, soit les problèmes direct et inverse.

2.6.1 Problème direct

Le problème direct de l'ECG consiste à calculer la distribution du potentiel sur la surface du corps à partir des sources électriques représentant le système cardio-vasculaire. Cette approche repose sur deux modélisations principales : la modélisation de la source électrique cardiaque et celle du thorax en tant que milieu conducteur. Voici un bref résumé des techniques de modélisation mentionnées dans la littérature [127, 128].

La modélisation de la source utilise le concept de représentation équivalente. Les deux catégories de représentations équivalentes sont les sources discrètes et les sources distribuées.

Parmi la première catégorie, la représentation équivalente la plus simple est un dipôle de courant. Il est à noter que cette représentation donne une interprétation simple et compréhensible du fonctionnement du cœur et qu'elle constitue la base de l'électrocardiographie clinique. Les autres modèles constituent une extension de cette source simple : un dipôle dont la position peut évoluer en fonction du temps, deux dipôles mobiles, un ensemble de dipôles de position fixe, des multipôles (quadrupôles, octupôles, etc.)

La deuxième catégorie comprend les sources distribuées, c'est-à-dire que le cœur entier est considéré comme une source électrique. L'une de ces représentations est la distribution de potentiel épicaudique [129, 130]. Ce modèle pose comme l'hypothèse que la surface du cœur est fermée et que toutes les sources électriques actives se situent dans l'espace clôturé par cette surface. Ce modèle considère que la distribution de potentiel sur le thorax est une projection de celle sur la surface du cœur et que celle-ci procure de l'information sur l'état de santé du cœur. Le modèle de double couche uniforme est utilisé pour décrire l'activité électrique des ventricules pendant leur phase de dépolarisation [131]. Ce modèle représente le front d'activation cardiaque comme une couche uniforme de dipôles pouvant se déplacer dans la paroi des ventricules. Ce modèle montre une bonne efficacité pour la détermination du temps d'activation locale.

Au début, les géométries utilisées pour représenter le thorax et le cœur étaient primitives, comme des sphères ou des cylindres. Les géométries utilisées dans les études actuelles respectent l'anatomie humaine avec précision car elles sont basées sur des imageries médicales telles que la tomographie par rayon X (CT-scan) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [132].

Il y a deux classes de méthodes numériques couramment utilisées pour résoudre le problème direct : les méthodes de surface et les méthodes de volume [127]. Les méthodes de surface sont basées sur l'équation intégrale du potentiel dans un espace fini homogène ou sectionnellement homogène. En pratique, les surfaces délimitant les différentes régions sont maillées en triangles, ce qui permet de discrétiser l'équation intégrale et de la mettre sous forme matricielle. Cette méthode est simple, étant donné que seules les surfaces sont considérées dans la formulation, ce qui permet de réduire la dimension du problème quand le ratio de surface sur volume est petit. Par contre, cette méthode est moins efficace pour les modèles plus complexes tels que ceux faisant apparaître une forte inhomogénéité du milieu conducteur ou des tissus anisotropes. De plus, quand la taille du problème augmente, la demande en temps de calcul et en mémoire augmente fortement, comme les matrices utilisées dans cette méthode sont pleines.

Les méthodes de volume comprennent les méthodes des différences finies, des volumes finis et des éléments finis, qui sont les méthodes les plus utilisées. La méthode des différences finies discrétise la géométrie thoracique en une grille des points isolés, dont leurs valeurs représentent une approximation discrète de l'équation. La méthode étant simple à implémenter, elle présente des défis pour la vitesse de convergence. La méthode des volumes finis représente la géométrie par des éléments volumiques. La méthode des éléments finis prend en compte la connectivité des éléments de volume. Cette méthode peut être appliquée pour des géométries complexes et pour des tissus anisotropes. La combinaison des méthodes surfaciques et volumiques est aussi possible.

2.6.2 Problème inverse

Le problème inverse consiste à retrouver les sources électriques depuis la distribution du potentiel surfacique observé. En pratique, il s'agit de calculer les sources électriques qui

gènèrent à la surface du modèle de volume conducteur une distribution de potentiel similaire à celle mesurée sur la corps. La représentation matricielle du problème direct dérive du fait que la distribution du potentiel sur la surface du corps est reliée à la source électrique par une matrice de transfert représentant les caractéristiques électriques du volume conducteur. Numériquement, le problème inverse consiste à inverser cette équation de façon à trouver la valeur des sources électriques. Mais la résolution du problème inverse n'est pas triviale à cause de certaines difficultés numériques [127]. D'abord, la solution d'un tel problème n'est pas toujours unique, dans le cas de système sous-déterminé par exemple. Puis, un problème inverse est très souvent mal posé, ce qui le rend sensible à la présence des bruits intervenant dans l'acquisition des données ou causés par les erreurs de modélisation numérique liées au modèle de source électrique et de volume conducteur. Ceci se manifeste par une matrice de transfert mal conditionnée. Ce problème mal posé demande des techniques mathématiques avancées pour sa résolution [133].

La technique d'inversion la plus simple est la méthode des moindres carrés linéaire, qui minimise les différences expérimentales résiduelles. Elle est rarement utilisée en pratique dû à la nature mal posée du problème inverse. L'une des façons de stabiliser ce problème pour obtenir des solutions raisonnables est d'imposer des contraintes sur les solutions recherchées. Dans le cadre de l'ECG, ces contraintes peuvent être spatiales ou temporelles. Une autre façon de contourner un problème mal posé est d'utiliser la méthode de décomposition en valeurs singulières. Cette méthode décompose la matrice de transfert en trois matrices dont deux sont des matrices orthogonales et l'autre est une matrice diagonale qui contient les valeurs singulières de la matrice de transfert. Cette manœuvre permet de retrouver le rang de la matrice et l'inversion de cette dernière est réduite à des simples inversions des valeurs singulières non nulles. La régularisation est une autre technique pour contourner un problème mal posé et c'est la technique la plus utilisée. La régularisation de Tikhonov ajoute un terme de régularisation au résidu du moindre carré. Ce terme permet de contraindre l'amplitude ou la variation des solutions à chercher à travers un paramètre de régularisation qui contrôle le poids de cette contrainte et le degré de lissage de la solution. Ce paramètre de régularisation peut être choisi à l'aide de critères de sélection. Il s'agit principalement du principe de décalage de Morozov, de la validation croisée généralisée (VCG), de la méthode L-curve, de la méthode *Composite REsidual and Smoothing Operator* (CRESO). Ces techniques d'esti-

mation du paramètre de régularisation sont bien expliquées et comparées dans la littérature [134]. Finalement, on utilise aussi des approches statistiques telle que l'approche Bayésienne, qui considère que la solution recherchée suit un modèle probabiliste et est obtenue en minimisant l'erreur probabiliste. Les techniques d'inversion sont présentées en détail dans la littérature [128].

CHAPITRE 3

MÉTHODES

3.1 Problème direct

Le problème direct de l'EAG consiste à calculer la distribution de potentiel sur la surface du genou à partir des propriétés électriques du cartilage et du reste du genou. Ce problème se divise en cinq parties. Premièrement, les équations mathématiques qui gouvernent le comportement électrique des tissus biologiques. Ensuite, les modélisations spécifiques du genou, de la source, et de l'électrode portant sur leur géométrie et leur comportement électrique. Finalement, la méthode des éléments finis qui permet de résoudre le problème de façon numérique.

3.1.1 Formulation

Les équations de Maxwell sont les lois fondamentales des phénomènes électromagnétiques.

$$\nabla \cdot \mathbf{D} = q \quad (3.1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad (3.2)$$

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \quad (3.3)$$

$$\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} \quad (3.4)$$

où $\mathbf{D}$ et $\mathbf{B}$ sont les densités de flux électrique et magnétique, respectivement, $\mathbf{E}$ et $\mathbf{H}$ sont les intensités des champs électriques et magnétiques, q est la densité volumique de charge, $\mathbf{J}$ est la densité de courant de conduction et t est le temps. En calculant la divergence de l'équation 3.4 et en appliquant l'équation 3.1, on peut retrouver l'équation de conservation de la charge électrique :

$$\nabla \cdot \mathbf{J} + \frac{\partial q}{\partial t} = 0 \quad (3.5)$$

Dans un milieu conducteur, la densité de courant totale a la forme suivante :

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} + \mathbf{J}_s \quad (3.6)$$

où σ est la conductivité électrique. L'équation 3.6 implique que la densité de courant totale $\mathbf{J}$ est la somme de la densité de courant $\sigma \mathbf{E}$ due à la conduction électrique dans le milieu et de la densité de courant $\mathbf{J}_s$ générée par la source, qui porte aussi le nom de “courant imposé”. De plus, en introduisant un potentiel vecteur $\mathbf{A}$ et un potentiel scalaire ϕ , on peut retrouver l'expression du champ électrique :

$$\mathbf{E} = -\nabla \phi - \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t} \quad (3.7)$$

Dans le cas de l'EAG, la source électrique est la conséquence des activités mécaniques dans les régions de cartilage comprimé. Le courant électrique dans ce type de source est lié au déplacement des ions produit par le déplacement de la phase liquide du cartilage. En pratique, ce phénomène est occasionné par la compression de l'articulation, causée soit par un balancement de poids initié par le sujet, soit par l'action d'une plate-forme vibrante. Dans tous les cas, la fréquence de compression est très basse (< 1 Hz pour le balancement du poids et < 5 Hz pour la plate-forme). Sous cette condition, les effets capacitif, inductif et les déphasages dus à la propagation d'onde dans le corps humain peuvent être négligés [135]. En conséquence, le problème peut être considéré comme quasi-statique. Les équations 3.5 et 3.7 se réduisent alors à :

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = 0 \quad (3.8)$$

$$\mathbf{E} = -\nabla \phi \quad (3.9)$$

Et en reportant les équations 3.9 et 3.6 dans l'équation 3.8, on obtient :

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi - \mathbf{J}_s) = 0 \quad (3.10)$$

Quand la source est absente, soit dans le genou, à l'extérieur du cartilage comprimé, l'équation 3.10 devient :

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = 0 \quad (3.11)$$

Dans un milieu homogène et infini où la conductivité électrique est une constante, l'équation 3.10 se réduit à l'équation de Poisson :

$$\nabla^2 \phi = \frac{\nabla \cdot \mathbf{J}_s}{\sigma} \quad (3.12)$$

Dans le genou, à l'extérieur du cartilage comprimé, l'équation 3.12 se réduit à l'équation de Laplace :

$$\nabla^2 \phi = 0 \quad (3.13)$$

3.1.2 Modélisation du genou

Les tissus biologiques contiennent des électrolytes. Les migrations d'ions générées par les stimuli tels que les charges mécaniques ou électriques, créent un champ électrique. En absence de telles sources, le potentiel dans le genou est gouverné par l'équation 3.11, où σ désigne le champ scalaire de conductivité électrique (S/m).

Le genou est inhomogène et il y a une variation locale des propriétés électriques de ses composants. Notre approche de modélisation considère quatre hypothèses quant à la conductivité : *a)* seuls les tissus de grande taille et ceux reliés à la source sont considérés ; *b)* les tissus de nature similaire et contigus sont considérés comme une seule région ; *c)* le genou est considéré comme étant sectionnellement homogène ; *d)* la conductivité électrique est isotrope. Ces simplifications permettent de faciliter la construction des modèles du genou.

Ainsi l'hypothèse, *a)* permet de simplifier la construction géométrique du genou qui est complexe et asymétrique. Pour nos fins, nous considérons qu'il y a quatre types de tissus substantiels dans le genou : muscle, graisse, os et cartilage. Les vaisseaux sanguins, les tissus nerveux, les tendons et les ligaments sont omis à cause de leurs faibles dimensions. D'après

l'hypothèse *b*), les tissus musculaires (muscle quadriceps fémoral, muscles ischio-jambiers, muscle triceps sural, muscle poplité, muscle longs fléchisseurs des orteils et de l'hallux, muscle jambier postérieur) sont regroupés en un seul bloc. De plus, les tissus cartilagineux couvrant les condyles fémoral et tibial sont également regroupés en une seule région. Par contre, le cartilage couvrant la facette interne de la patella est un domaine séparé. Le domaine de graisse est l'espace en dehors de tous les domaines précédents. Finalement, suivant les hypothèses *c*) et *d*), chaque domaine est associé à une conductivité électrique constante et isotrope, dont les valeurs sont listées au tableau 3.1 qui sont tirées des études des propriétés électriques du corps humain [136, 137, 138, 139].

Notons qu'un possible changement de conductivité du cartilage dû à l'arthrose dans les régions de compression n'aura pas d'effet sur la distribution de potentiel puisque la densité de courant dans ces régions ne dépend pas de la conductivité où elle y est imposée.

La construction géométrique du genou est basée sur le modèle exposé ci-dessus et est développée selon deux approches différentes : la géométrie générique (GG) et la géométrie spécifique à un sujet (GS). Le modèle GG est basé sur les dimensions moyennes des populations caucasiennes de sexe masculin selon les estimations de la littérature [140, 141, 142, 143, 144, 32, 145]. La mise en œuvre de ce modèle est effectuée en s'aidant des fonctions des logiciels de CAD en faisant des combinaisons des géométries régulières (sphère, cylindre, parallélépipède, etc.).

Le modèle GS est basé sur les images de haute définition du genou droit d'un cadavre congelé d'un sujet mâle, fournies par le Visual Human Project (VHP). Les images des coupes trans-

Domaine	Symbole	Valeur (S/m)
Union des muscles	σ_{muscle}	0.4
Os fémoral	σ_{os}	0.035
Os tibial	σ_{os}	0.035
Os patellaire	σ_{os}	0.035
Cartilage fémorotibial	$\sigma_{\text{cartilage}}$	0.18
Cartilage patellaire	$\sigma_{\text{cartilage}}$	0.18
Graisse	σ_{graisse}	0.04

Tableau 3.1 : Les domaines utilisés dans la modélisation du genou, ainsi que les conductivités électriques de chaque domaine.

versales du genou espacées de 1 mm sont segmentées à l'aide d'un logiciel de segmentation (sliceOmatic 4.3, TomoVision), et sont enregistrées sous forme de points pour chaque composant. Ensuite, le nuage de points correspondant est converti en objet solide à l'aide du logiciel Catia V5. Ce dernier est finalement importé dans le logiciel COMSOL Multiphysics pour le maillage et la simulation. Les modèles construits sont montrés à la figure 3.1. Le processus de construction du modèle GS est décrit à l'Annexe A. Les dimensions de ces modèles sont fournies à l'Annexe B.

De plus, pour évaluer les effets géométriques du genou, une série de modèles modifiés (GGM) sont générés basés sur le modèle GG. Ces modèles ont les composants de mêmes dimensions que le modèle GG, sauf l'épaisseur du tissu graisseux qu'on mesure comme la distance entre le péricondyle fémoral et la surface de la peau.

3.1.3 Modélisation de la source

Les activités électriques (PE) issues du cartilage sont un phénomène mécanoélectrique, ce qui est différent de la plupart des sources bioélectriques produites par des potentiels d'action. L'amplitude du PE dépend de la force appliquée et de la condition électrochimique du cartilage. Dans un genou, selon l'angle de l'articulation (notre étude est basée sur un angle nul), les régions de contact des cartilages entre les os sous-chondrales sont soumises à une pression mécanique. Cette force compressive génère des écoulements locaux de la phase liquide dans ces régions, entraînant les ions et générant un courant de convection. Le champ électrique ainsi initié constitue la source électrique de l'EAG.

De façon générale, on peut désigner la densité de courant imposé à chaque point dans la zone de source par un vecteur dans un système de coordonnées cartésiennes.

$$\mathbf{J}_s = \begin{bmatrix} J_s^x(x, y, z, t) \\ J_s^y(x, y, z, t) \\ J_s^z(x, y, z, t) \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

Où x, y, z désignent les coordonnées de la position et t est le temps.

Pour simplifier le problème, on pose les hypothèses suivantes: *a)* On considère que les signaux EAG sont statiques, impliquant que la densité de courant ne varie pas en fonction

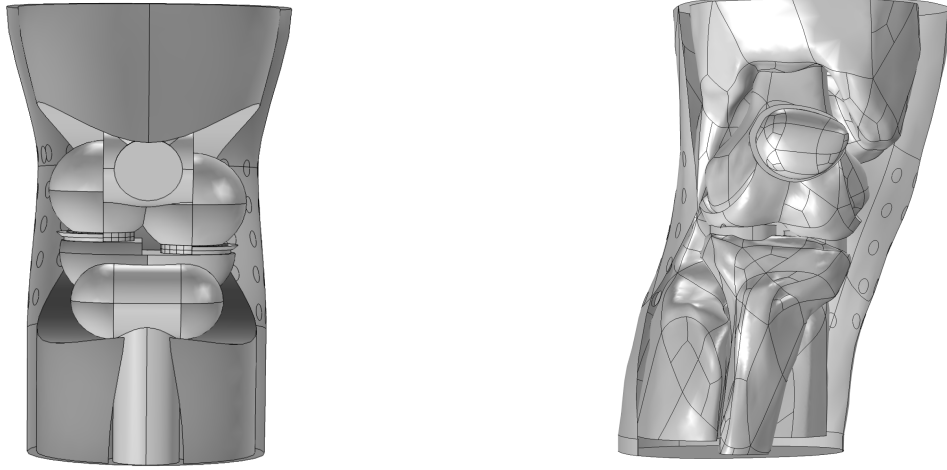


Figure 3.1 : Vue frontale des géométries des modèles GG (gauche) et de GS (droite).

du temps. *b)* La perméabilité des tissus osseux est négligeable comparée au cartilage, ce qui signifie que le flux est principalement transaxial et que le flux selon la direction z peut être négligé. *c)* La source est homogène dans toutes les directions. *d)* Finalement, on traite la moyenne de la densité de courant de la source au lieu de considérer des variations locales. La première hypothèse est valide car les mesures de potentiel sont obtenues en clinique durant des épisodes de mise en charge par transfert de poids durant lesquels la force de réaction au sol et le potentiel sont constants pendant quelques secondes. Les mises en charge sont trop courtes pour observer du fluage. De plus, durant les phases de montée et de descente, le potentiel est très bien corrélé avec la force de réaction au sol, ce qui permet de négliger les effets transitoires.

Avec les hypothèses précédentes, on peut simplifier l'expression de la densité de courant dans notre source. D'abord, on peut omettre les variables t et z d'après les hypothèses *a)* et *b)*. Ensuite, J_s^z est nul puisque la densité de courant dépend du flux de liquide d'après l'hypothèse *b)*. Enfin, les hypothèses *c)* et *d)* permettent de réduire l'expression de l'équation 3.14 dans la source de façon suivante :

$$\mathbf{J}_s = J_s \cdot \mathbf{u} \quad (3.15)$$

Où J_s est la norme du vecteur de la densité de courant (A/m^2) et $\mathbf{u}$ est un vecteur unitaire. Ainsi, l'amplitude de la densité de courant est indépendant de la position de la source et est la seule inconnue.

À l'aide des images, on peut considérer deux régions de contact fémorotibiales distinctes : médiale et latérale, séparées par les ligaments croisés. À l'extension totale du genou, chacune de ces régions s'assimile à un disque. On approxime alors ces régions de contact par des cylindres dont les centres s'alignent sur les centres des condyles interne et externe. Ces centres, lorsque l'articulation est soumise à la charge, correspondent également aux centres de force à partir desquels le liquide synovial diffuse. Pour le modèle GG, les régions de contact (2,8cm de diamètre et 4mm d'épaisseur) sont construites selon des mesures in-vitro [145] basées sur une mise en charge axiale qui ressemble à la mise en charge utilisée pour l'EAG qui consiste à se tenir debout sur une seule jambe. Signalons que les régions de contact peuvent varier selon le type de mise en charge, notamment durant la marche [146, 147].

Pour le modèle GS, ces régions (2,4cm de diamètre et 3-7mm d'épaisseur) reproduisant l'anatomie du sujet.

Il est à noter que la partie centrale de chaque cylindre (rayon égal à un quart de celui du cylindre de contact) possède un maillage plus dense pour accroître la précision dans cette zone de retour du courant. De plus, la densité du courant imposée est nulle dans cette petite région pour laquelle la vitesse d'écoulement du fluide et le gradient du potentiel d'écoulement est très faible [113]. Cette particularité de la source n'est pas mentionnée dans les articles pour éviter de surcharger les figures.

Pour les géométries des sources, la densité de courant dans chaque région de contact est constante et radiale par rapport au centre de chaque région de contact (x_0, y_0, z_0) .

$$\mathbf{J}_s = J_s \begin{bmatrix} \frac{x - x_0}{\sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2}} \\ \frac{y - y_0}{\sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2}} \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

De plus, on peut aussi diviser chaque région en sections plus petites et les différentes divisions qu'on a employées sont illustrées au tableau 3.2. On peut considérer que chaque section est indépendante et est caractérisée par une densité de courant qui est associée à la condition électromécanique de la section concernée. Dans ce cas-ci, chaque section est associée à une valeur de la norme de densité de courant $J_s(i)$ où i désigne le numéro de la section de source. On note que le cas nommé 8-Sub-Src correspond au cas de figure de l'étude du problème direct dans la section 4, et que la convention de dénomination pour ces sections est : 1/LAI, 2/LAE, 3/LPE, 4/LPI, 5/MAI, 6/MAE, 7/MPE, 8/MPI.

3.1.4 Modélisation des électrodes

Pour minimiser les artefacts de mesure, des électrodes de type Ag/AgCl sont utilisées en clinique. Ces électrodes comprennent une pastille de gel électrolytique qui minimise l'impédance entre l'électrode et la peau [26].

Idéalement, la taille des électrodes est très petite de manière à percevoir les détails de la variation de potentiel sur la surface de la peau. En pratique, l'électrode possède une certaine taille de façon à augmenter la surface de contact et diminuer l'impédance de l'électrode pour accroître le rapport signal à bruit. L'électrode convertit ainsi la distribution de potentiel sous la surface de la pastille en une valeur unique de potentiel. Nos modèles de genou permettent de tenir compte de cet effet.

Les électrodes métalliques possèdent une résistivité électrique très faible par rapport aux tissus biologiques. Le potentiel sur chaque électrode peut donc être considéré comme étant uniforme, ce que l'on note V_e . La surface sous l'électrode est par la suite discrétisée par n points dont le potentiel dépend de la position sur la surface du genou. L'impédance résultante entre la surface de l'électrode et la surface de la peau est ainsi représentée par une série d'im-

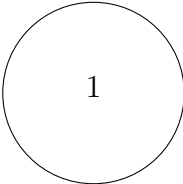
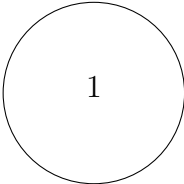
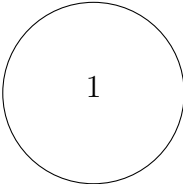
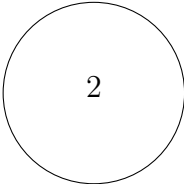
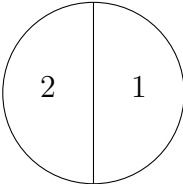
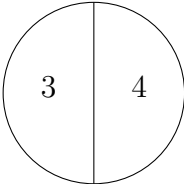
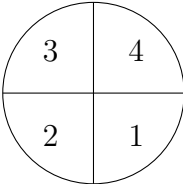
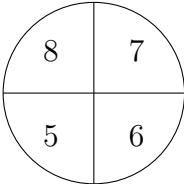
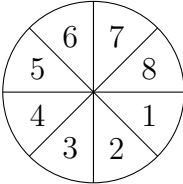
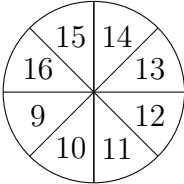
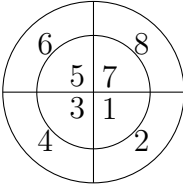
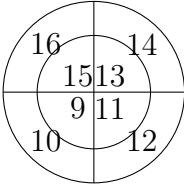
Configuration	Nb de Src	Schéma	
		Latéral	Médial
Single-Sub-Src	1		
Double-Sub-Src	2		
4-Sub-Src	4		
8-Sub-Src	8		
16-Sub-Src	16		
16-Sub-Src-bicouche	16		

Tableau 3.2: Les six types de configuration des sections de la source électrique du cartilage. Chaque configuration est caractérisée par le nombre de sections et la façon selon laquelle elle est divisée.

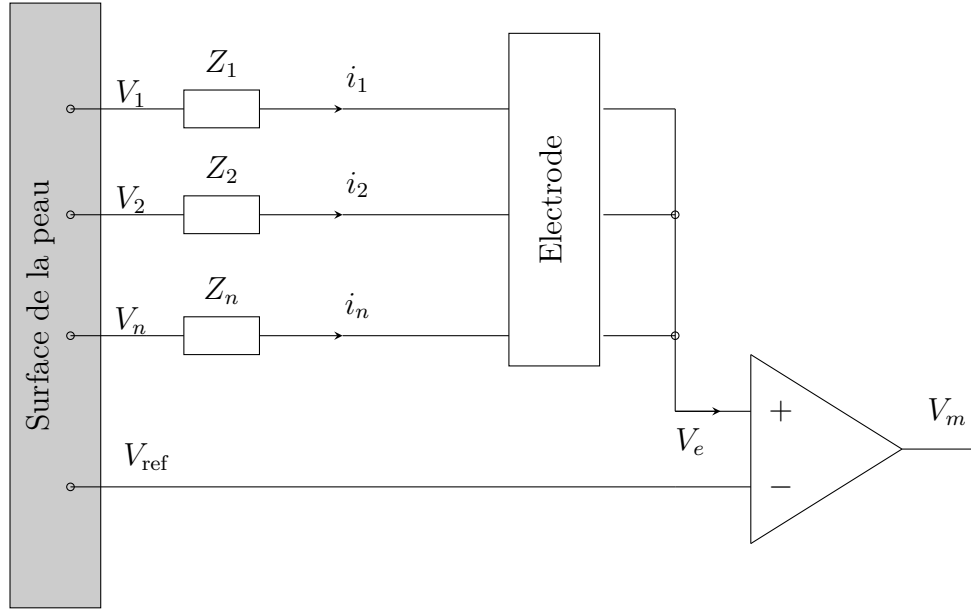


Figure 3.2: Diagramme qui montre la relation entre les potentiels sur la surface de la peau et le potentiel de l'électrode (V_e).

impédances en parallèle tel que montré à la figure 3.2. L'intensité du courant traversant chaque électrode peut être obtenue à partir de la tension en chaque point et de leur impédance :

$$\sum_{j=1}^n i_j = \sum_{i=1}^n \frac{V_p^j - V_e}{Z_j} \quad (3.17)$$

On peut supposer que le courant total traversant ce système est négligeable, car l'impédance d'entrée des amplificateurs est très grande [148].

Finalement, on peut supposer que les impédances entre l'électrode et la peau sont identiques pour des points uniformément distribués sur l'interface et l'équation 3.18 peut être simplifiée davantage [149].

$$V_e = \frac{\sum_{j=1}^n V_p^j}{n} \quad (3.18)$$

Cette dernière équation montre que le potentiel de chaque électrode peut être approximé par la moyenne de la distribution de potentiel sous sa surface.

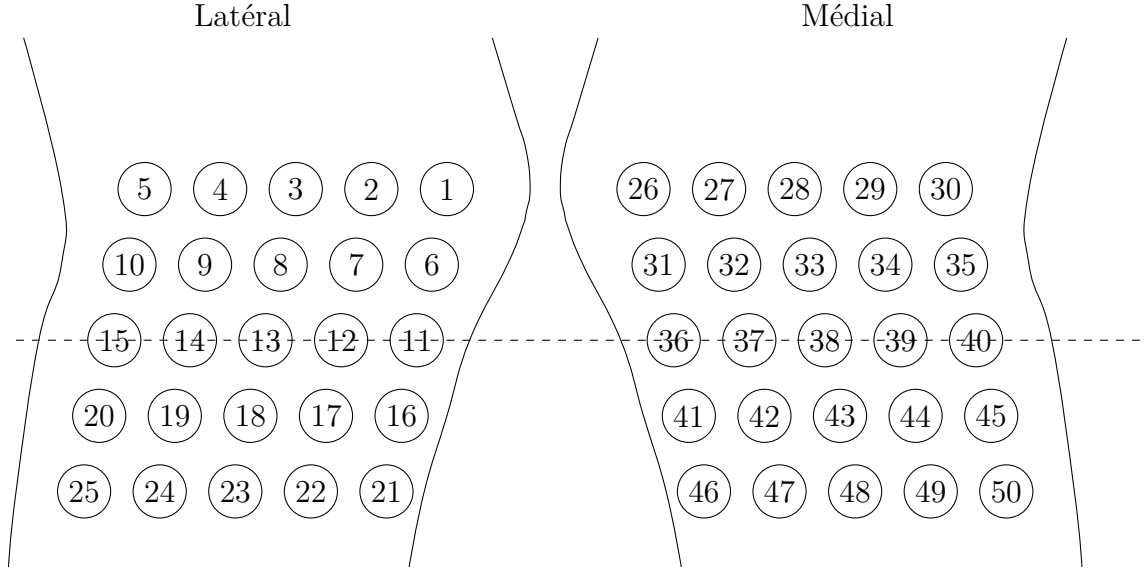


Figure 3.3: L'emplacement des 50 électrodes sur la surface de la peau. La ligne pointillée indique le niveau du joint fémorotibial.

Dans cette étude, on dispose au maximum de 50 électrodes uniformément distribuées sur le genou. Ces électrodes sont distribuées de chaque côté du genou selon cinq lignes et cinq colonnes. La troisième ligne est située au niveau de la ligne articulaire (figure 3.3). Les différentes configurations d'électrodes utilisées dans cette étude sont illustrées au tableau 3.3. Dans l'étude du problème direct, la configuration II est la seule utilisée, celle-ci incluant les huit électrodes employées lors des mesures en clinique [26].

3.1.5 Méthode des éléments finis

La méthode des éléments finis permet de résoudre l'équation différentielle en interpolant l'espace discrétisé. Dans cette étude, on cherche à résoudre les équations 3.19 et 3.20 soumises à certaines conditions aux frontières (figure 3.4).

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = \nabla \cdot \mathbf{J}_s \quad \text{dans } \Omega_s \quad (3.19)$$

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = 0 \quad \text{dans } \Omega_g \cup \Omega_c \cup \Omega_{os} \cup \Omega_m \quad (3.20)$$

Configuration	Nb d'électrodes	Schéma									
		Latéral					Médial				
Elec-Config I	8	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)	(26)	(27)	(28)	(29)	(30)
		(10)	(9)	(8)	(7)	(6)	(31)	(32)	(33)	(34)	(35)
		(15)	(14)	(13)	(12)	(11)	(36)	(37)	(38)	(39)	(40)
		(20)	(19)	(18)	(17)	(16)	(41)	(42)	(43)	(44)	(45)
		(25)	(24)	(23)	(22)	(21)	(46)	(47)	(48)	(49)	(50)
Elec-Config II	8	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)	(26)	(27)	(28)	(29)	(30)
		(10)	(9)	(8)	(7)	(6)	(31)	(32)	(33)	(34)	(35)
		(15)	(14)	(13)	(12)	(11)	(36)	(37)	(38)	(39)	(40)
		(20)	(19)	(18)	(17)	(16)	(41)	(42)	(43)	(44)	(45)
		(25)	(24)	(23)	(22)	(21)	(46)	(47)	(48)	(49)	(50)
Elec-Config III	18	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)	(26)	(27)	(28)	(29)	(30)
		(10)	(9)	(8)	(7)	(6)	(31)	(32)	(33)	(34)	(35)
		(15)	(14)	(13)	(12)	(11)	(36)	(37)	(38)	(39)	(40)
		(20)	(19)	(18)	(17)	(16)	(41)	(42)	(43)	(44)	(45)
		(25)	(24)	(23)	(22)	(21)	(46)	(47)	(48)	(49)	(50)
Elec-Config IV	40	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)	(26)	(27)	(28)	(29)	(30)
		(10)	(9)	(8)	(7)	(6)	(31)	(32)	(33)	(34)	(35)
		(15)	(14)	(13)	(12)	(11)	(36)	(37)	(38)	(39)	(40)
		(20)	(19)	(18)	(17)	(16)	(41)	(42)	(43)	(44)	(45)
		(25)	(24)	(23)	(22)	(21)	(46)	(47)	(48)	(49)	(50)
Elec-Config V	50	Toutes les électrodes									

Tableau 3.3 : Configurations d'électrodes.

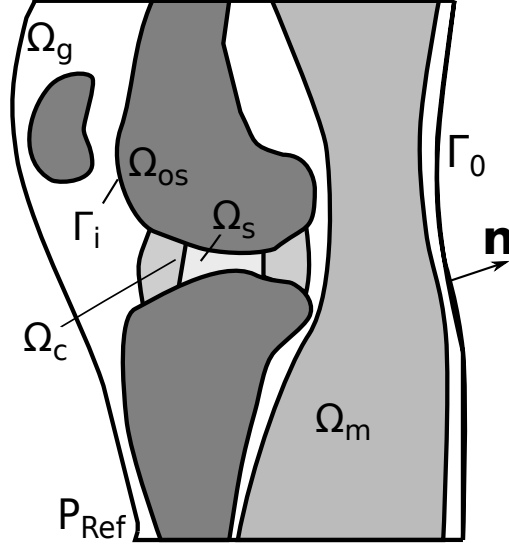


Figure 3.4: Le contour de genou Γ_0 avec les domaines internes et leurs contours Γ_i . Ω_g , graisse; Ω_c , cartilage; Ω_{os} , os; Ω_m , muscle; Ω_s , source électrique. le point de référence est indiqué par $\mathbf{p}_{ref}$.

où Ω_s représente le domaine de la source, Ω_g représente le domaine de la graisse, Ω_c représente le domaine du cartilage hors du domaine de la source, Ω_{os} représente le domaine de l'os et Ω_m représente le domaine du muscle, tel qu'illustré à la figure 3.4.

On considère qu'il n'y a pas de courant traversant l'interface entre le genou et l'air Γ_0 :

$$\mathbf{J} \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{sur } \Gamma_0 \quad (3.21)$$

Il y a également continuité du courant à travers les surfaces internes (Γ_i) séparant les différents types de tissu :

$$\mathbf{J}^+ \cdot \mathbf{n} = \mathbf{J}^- \cdot \mathbf{n} \quad \text{sur } \Gamma_i \quad (3.22)$$

Finalement, on choisit un point de référence pour le potentiel $\mathbf{p}_{ref}$, qui correspond à l'électrode de référence, pour assurer la convergence du système d'équations.

$$\phi = 0 \quad \mathbf{p}_{ref} \in \Gamma_0 \quad (3.23)$$

La méthode MEF est basée sur l'expression de la formulation faible (ou variationnelle) de l'équation 3.8, qu'on appelle également la formulation forte. La forme intégrale du résidu fort, pondéré par une fonction de test φ est approximée à zéro dans le volume du genou :

$$\int_{\Omega} \varphi(\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) - \nabla \cdot \mathbf{J}_s) dV = 0 \quad (3.24)$$

Le deuxième terme de l'équation apparaît seulement dans la région de la source. En appliquant le théorème de Green, on peut réarranger l'équation 3.24 :

$$\int_{\partial\Omega} \varphi(\sigma \nabla \phi) \cdot \mathbf{n} dS - \int_{\Omega} (\sigma \nabla \phi) \cdot \nabla \varphi dV = \int_{\Omega} \varphi(\nabla \cdot \mathbf{J}_s) dV \quad (3.25)$$

En appliquant la condition d'isolation sur la surface externe du genou, le premier terme de l'équation 3.25 devient nul. De plus, l'intégrale des frontières internes s'annule à cause de la condition de Neumann qui implique une continuité de la composante normale du courant sur ces frontières.

$$\int_{\Omega} (\sigma \nabla \phi) \cdot \nabla \varphi d\Omega = - \int_{\Omega} \varphi(\nabla \cdot \mathbf{J}_s) d\Omega \quad (3.26)$$

On peut approximer le potentiel recherché par une série de fonctions Ψ_i , appelées « fonctions d'interpolation globales », qui sont linéairement indépendantes.

$$\hat{\phi} = \sum \Psi_i \phi_i \quad (3.27)$$

ϕ_i sont les potentiels inconnus. En appliquant la méthode de Galerkin, on choisit les fonctions tests qui sont égales aux fonctions d'interpolation $\varphi_j = \Psi_j$. Le volume du genou est discrétisé en éléments qu'on note e_k :

$$\sum_{e_k} \left[\int_{e_k} \sigma \nabla \Psi_i \cdot \nabla \Psi_j de_k \right] \phi_i = - \sum_{e_k} \int_{e_k} \Psi_i (\nabla \cdot \mathbf{J}_s) de_k \quad (3.28)$$

où i et j correspondent au numéro de l'inconnu. On peut représenter l'équation 3.28 sous forme matricielle en rassemblant tous les éléments dans une matrice globale à partir des

matrices élémentaires $m_{I,J}^k = \int_{e_k} \sigma \nabla \Psi_I \cdot \nabla \Psi_J de_k$ et des vecteurs élémentaires $b_I^k = \int_{e_k} \Psi_I (\nabla \cdot \mathbf{J}_s) de_k$ et en incorporant la condition du potentiel de référence :

$$\mathbf{M}\Phi = \mathbf{B} \quad (3.29)$$

La matrice $\mathbf{M}$ est une matrice symétrique et creuse, Φ est un vecteur qui contient les potentiels et $\mathbf{B}$ est un vecteur contenant les informations sur la source. L'inversion d'une telle matrice non singulière et linéaire est triviale, et la méthode du gradient conjugué est employée. Il s'agit d'une méthode itérative, bien adaptée au cas d'une matrice de grande taille.

Dans le cadre de cette étude, la méthode des éléments finis est implémentée à l'aide du logiciel Comsol Multiphysics. Les modèles GG et GS sont maillés en éléments tétraédriques du premier ordre. Le modèle GG possède 478 255 éléments et le modèle GS, 538 563 éléments. Les valeurs des potentiels des électrodes sont calculées comme étant la moyenne des éléments bornés dans la zone des électrodes. Ces zones ont en moyenne 200 éléments pour le modèle GS et 50 pour le modèle GG. La source possède 111 868 éléments pour le modèle GG et 119 695 pour le modèle GS.

3.2 Problème inverse

Notre problème inverse consiste à retrouver les densités de courant électrique dans le cartilage sous-jacent à partir des valeurs de potentiel mesurées ou simulées sur des électrodes à la surface du genou. Pour cela, les différents modèles mis au point pour résoudre le problème direct sont utilisés pour la construction du système d'inversion ainsi que pour la génération de données synthétiques.

3.2.1 Construction du système

La source électrique, telle que présentée à la section précédente, peut être divisée en plusieurs sections agissant chacune comme des sous-sources. Chacune d'entre elles se caractérise par une densité de courant J_i qui ne dépend pas des autres sous-sources. Sur la surface du genou, les électrodes ont des potentiels V_i qui dépendent des valeurs de densité de courant des sous-

sources. En appliquant le principe de superposition, on peut représenter le problème direct de l'EAG sous forme matricielle :

$$\mathbf{V} = \mathbf{A}\mathbf{J} \quad (3.30)$$

où $\mathbf{J}$ est un vecteur de taille $M \times 1$ qui correspond aux densités de courant des sous-sources (tableau 3.2) avec M , le nombre de sous-sources. $\mathbf{V}$ est un vecteur de taille $N \times 1$ qui correspond aux potentiels des électrodes sur la surface du genou avec N , le nombre d'électrodes. $\mathbf{A}$ est une matrice de taille $M \times N$, qui constitue la matrice de transfert entre la source et la distribution de potentiel sur le genou. Les composants de cette matrice dépendent de la géométrie du modèle et de ses propriétés électriques. En attribuant l'unité à la densité de courant d'une sous-source et zéro à toutes les autres sous-sources, on obtient à l'aide de la MEF, un vecteur contenant les potentiels des électrodes et qui correspond à une colonne de la matrice $\mathbf{A}$.

3.2.2 Bruit et erreurs de modélisation

Les signaux mesurés peuvent être contaminés par du bruit provenant des instruments de mesure (électrodes, amplificateurs, convertisseurs), par des sources d'interférences (secteur) ou surtout, par la variabilité physiologique (forces agissant sur le cartilage et produites par des changements de posture durant la mise en charge ou par des contractions musculaires, etc.). Pour évaluer la robustesse des solutions au problème inverse, un bruit est ajouté artificiellement, et indépendamment, à chaque électrode. Ce bruit a une moyenne nulle ($\mu_b = 0$) et un certain écart-type σ_b . Le rapport de signal sur bruit est défini comme le rapport de leurs variances exprimé en décibels (dB) [150] :

$$RSB = 10 \log \frac{\sigma_s^2}{\sigma_b^2} \quad (3.31)$$

σ_s et σ_b sont, respectivement, l'écart-type des potentiels sur la surface du genou générés par le cartilage, et l'écart-type du bruit additif. On peut quantifier le niveau de bruit en fonction de l'écart-type des potentiels des électrodes. Le potentiel bruité peut être exprimé comme suit :

$$V_m(i) = V(i) + b(i) \quad (3.32)$$

i correspond au numéro de l'électrode et $b(i)$ est une valeur aléatoire générée avec une moyenne nulle et l'écart-type calculé selon une valeur de RSB donnée. Finalement, le système d'équations tenant compte de l'addition du bruit devient :

$$\mathbf{V}_m = \mathbf{A}\mathbf{J} + \mathbf{b} \quad (3.33)$$

Signalons qu'une autre source d'erreurs est introduite par la modélisation du genou. Ceci comprend les différences de géométrie et de conductivité entre les régions du modèle et les tissus biologiques. Pour évaluer cette erreur, le modèle GG sera utilisé pour la génération de la matrice de transfert tandis que les modèles GS et GGM seront utilisés pour la génération des potentiels synthétiques.

3.2.3 Algorithmes d'inversion

L'inversion de la matrice $\mathbf{A}$ de l'équation 3.30 est une opération délicate. Dans le cas où une matrice n'est pas carrée (pour un système surdéterminé ou sous-déterminé), la matrice n'est pas inversible. Mais surtout, le problème inverse est dit mal posé, ce qui se caractérise par une sensibilité élevée au bruit et un conditionnement élevé de la matrice de transfert (le rapport de la plus grande valeur propre sur la plus petite valeur propre). Dans notre étude, ce conditionnement pourra atteindre 1×10^6 . Dans ce cas, l'approche initiale consiste souvent à appliquer la méthode des moindres carrés qui consiste à minimiser la norme du résidu $\|\mathbf{A}\mathbf{J} - \mathbf{V}_m\|$ où $\|\cdot\|$ désigne la norme d'ordre 2 (distance euclidienne). On obtient alors l'estimation de $\mathbf{J}$ au sens des moindres carrés satisfaisant l'équation 3.34 :

$$\hat{\mathbf{J}} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{V}_m \quad (3.34)$$

L'équation 3.34 possède une solution unique quand le nombre de lignes de la matrice est supérieur à son rang. Toutefois, nous avons observé que cette technique ne permet pas de

fournir des solutions satisfaisantes avec des valeurs négatives de courant à cause du mauvais conditionnement de $\mathbf{A}^T \mathbf{A}$.

En ingénierie, un problème inverse mal posé est souvent résolu à l'aide de techniques faisant appel à des contraintes supplémentaires. Ces techniques peuvent être classées selon trois catégories : la première est la technique des moindres carrés avec des contraintes d'inégalité qui imposent des limites sur les solutions ; la deuxième est la technique de régularisation qui minimise une combinaison de la fonction de résidu et d'une fonction de contrainte ; la troisième fait appel à un modèle probabiliste qui suppose que la solution recherchée est une variable aléatoire dont les comportements probabilistes sont connus. Comme cette dernière méthode nécessite une connaissance *a priori* des données qui n'est pas disponible dans notre cas, nous utiliserons seulement les deux premières techniques, ainsi qu'une combinaison de la technique de régularisation et de la contrainte d'inégalité.

Moindres carrés avec contrainte de non-négativité

Comme mentionné à la section 3.1.3, l'EAG est généré par un déplacement de charges électriques entraînées par l'écoulement de la phase liquide dans la zone de compression du cartilage articulaire. Durant la compression, cet écoulement est orienté vers la périphérie de la zone de compression. Il en résulte que l'amplitude de la densité de courant telle que définie dans chaque sous-section ne peut être que positive ou nulle.

Ce problème est résolu de façon itérative et il est prouvé que l'algorithme converge toujours. Le temps de convergence dépend de la taille du problème et du niveau de bruit présent dans le système. L'algorithme peut être retrouvé dans la littérature [151] et il est disponible dans *Matlab* sous le nom de fonction `lsqnonneg`.

Régularisation de Tikhonov

Pour la résolution d'un problème inverse mal posé, une des méthodes les plus utilisées est la méthode de régularisation de Tikhonov qui minimise la fonction suivante :

$$tik(\mathbf{J}) = \|\mathbf{A}\mathbf{J} - \mathbf{V}_m\| + \lambda^2 \|\mathbf{L}\mathbf{J}\| \quad (3.35)$$

$\mathbf{L}$ est la matrice de régularisation de taille $M \times M$ qui définit la quantité à pénaliser et λ est le paramètre de régularisation. Le premier terme est une régression au sens des moindres carrés et le deuxième terme est un terme de régularisation qui permet de restreindre les solutions. Le paramètre de régularisation λ sert à pondérer la pénalité aux solutions.

Dans le cadre de cette étude, on choisit initialement $\mathbf{L} = \mathbf{I}$ qui est la matrice identité, ce qu'on appelle aussi la régularisation de Tikhonov d'ordre zéro. L'estimation des sources de l'EAG en tenant compte de la régularisation de Tikhonov à l'ordre zéro est alors donnée par l'équation suivante :

$$\hat{\mathbf{J}} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A} + \lambda^2 \mathbf{I})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{V}_m \quad (3.36)$$

Cette matrice de régularisation permet de réduire l'effet des petites valeurs singulières du système d'équations en limitant l'amplitude totale des solutions recherchées. Le choix du paramètre de régularisation est effectué à l'aide de la méthode de la validation croisée généralisée (VCG) consistant à minimiser la fonction caractéristique suivante :

$$VCG(\lambda) = \frac{\frac{1}{M} \|(I - \mathbf{X}(\lambda))V_m\|^2}{[\frac{1}{M} Tr(I - \mathbf{X}(\lambda))]^2} \quad (3.37)$$

avec $\mathbf{X}(\lambda) = \mathbf{A}(\mathbf{A}^T \mathbf{A} + M\lambda^2 \mathbf{I})^{-1} \mathbf{A}^T$. Un exemple de graphe de VCG obtenu avec l'EAG est illustré à la figure 3.5. La valeur de λ est relativement faible, possiblement à cause de l'effet bénéfique de la contrainte de non-négativité.

La méthode par L-curve consiste à comparer l'estimation des sources avec le résidu du moindre carré. La courbe résultante ressemble à la lettre L d'où vient le nom « L-curve ». Le λ à chercher se trouve sur le coin de la courbe.

L'implémentation des méthodes de régularisation Tikhonov, de la méthode de VCG et la méthode de L-curve pour l'estimation du paramètre de régularisation sont disponibles sous les fonctions de Matlab `Regtool` [152].

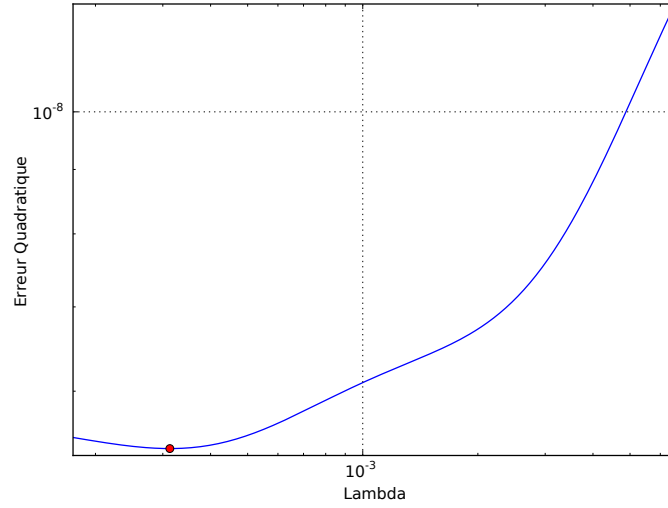


Figure 3.5 : Exemple de la fonction de VCG en fonction du paramètre de régularisation obtenu dans cette étude.

3.2.4 Évaluation des erreurs

Les erreurs sont calculées à l'aide des formules d'erreur relative (ER) et du coefficient de corrélation (CC) suivantes :

$$ER = \frac{\|\hat{\mathbf{J}} - \mathbf{J}\|}{\|\mathbf{J}\|} \quad (3.38)$$

$$CC = \frac{\sum_{i=1}^n [\hat{\mathbf{J}}_i - \bar{\hat{\mathbf{J}}}] \cdot [\mathbf{J}_i - \bar{\mathbf{J}}]}{\|\hat{\mathbf{J}} - \bar{\hat{\mathbf{J}}}\| \cdot \|\mathbf{J} - \bar{\mathbf{J}}\|} \quad (3.39)$$

L'ER calcule la différence entre la valeur estimée de la source électrique et sa valeur réelle utilisée pour générer des données synthétiques, tandis que le CC indique comment ces valeurs sont corrélées. Ces indices fournissent une évaluation quantitative de la performance de l'estimation. Plus l'ER est petite et plus le CC est grand, meilleure est la qualité d'estimation.

3.2.5 Procédure de simulation

La procédure de simulation du problème inverse d'EAG a pour objectif d'évaluer l'efficacité des techniques d'inversion en fonction du niveau de bruit, de la disposition des électrodes, des différentes représentations des sources et de la modélisation du genou. Pour ce faire, on

utilise le modèle GG pour la construction de la matrice de transfert $\mathbf{A}$ pour un des modèles de source montrés au tableau 3.2 ainsi que pour une des configurations d'électrodes montrées au tableau 3.3. Les données synthétiques des potentiels des électrodes correspondantes sont obtenues soit à l'aide du modèle GG, soit à l'aide du modèle GS. Chaque vecteur $\mathbf{V}$ est associé à un vecteur $\mathbf{J}$ dont chaque composant est généré aléatoirement suivant une loi de distribution uniforme entre 0 et 2. Cette représentation aléatoire des sources ne tient pas compte de la corrélation spatiale des sous-sources. Elle permet principalement de comparer entre elles les différentes techniques d'inversion plutôt que de prédire les erreurs pouvant être observées en pratique. Le bruit est ensuite ajouté au vecteur $\mathbf{V}$ pour obtenir $\mathbf{V}_m$. Après estimation à l'aide des techniques d'inversion exposées précédemment, on compare le vecteur de source estimé $\hat{\mathbf{J}}$ aux vraies valeurs de la source $\mathbf{J}$ à l'aide des techniques d'évaluation des erreurs. Les résultats finaux sont la moyenne de 100 estimations.

CHAPITRE 4

RÉSULTAT : LE PROBLÈME DIRECT

4.1 Présentation

Ce chapitre présente un article publié dans le journal *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, en juillet 2014 (61(7):2020-7). Les auteurs sont : Qingyi Han, Michael D. Buschmann et Pierre Savard. Les numérotations des figures, des formules et des références ont été adaptées dans cette thèse pour des raisons d'uniformité. Également, la nomenclature des modèles et des sources a été adaptée en anglais pour la publication.

Sommaire de l'article : L'électroarthrographie (EAG) est une nouvelle technologie proposée pour détecter la dégradation du cartilage articulaire. Elle consiste à enregistrer des potentiels électriques sur la surface d'une articulation lorsqu'elle est soumise à une force de compression. Les résultats précédents montrent que des potentiels d'écoulement enregistrés directement sur la surface du cartilage durant sa compression peuvent refléter son état de santé. L'objectif de la présente étude est de contribuer à la compréhension de la génération des signaux EAG ainsi qu'au développement de critères d'interprétation en utilisant des modèles numériques du genou humain. Le genou est modélisé comme un volume conducteur composé de différentes régions caractérisées par des conductivités électriques spécifiques. Dans nos modèles, la source des signaux EAG est représentée par une densité de courant imposée dans les différentes sections du cartilage articulaire. La méthode des éléments finis est utilisée pour calculer la distribution du potentiel dans deux modèles de genou avec une géométrie réaliste. Les distributions de potentiel simulées sont semblables aux distributions de potentiels mesurés précédemment, ce qui soutient l'hypothèse selon laquelle les signaux EAG proviennent bien du cartilage comprimé. En outre, la simulation de défauts localisés représentés par une densité de courant réduite produit des distributions de potentiel spécifiques, ce qui peut être utilisé pour détecter et localiser une dégradation du cartilage. En conclusion, compte tenu de la complexité du genou, la modélisation numérique constitue un outil important pour améliorer notre compréhension de la génération des signaux EAG et des divers facteurs qui

les influencent, ce qui pourra contribuer au développement de l'électroarthrographie en tant qu'outil clinique.

4.2 ARTICLE 1 : The Forward Problem of Electroarthrography: Modeling Load-Induced Electrical Potentials at the Surface of the Knee

4.2.1 Abstract

Electroarthrography (EAG) is a novel technology recently proposed to detect cartilage degradation. EAG consists of recording electrical potentials on the knee surface while the joint is undergoing compressive loading. Previous results show that these signals originating from streaming potentials in the cartilage reflect joint cartilage health. The aim of the current study is to contribute to the understanding of the generation of the EAG signals and to the development of interpretation criteria using computer models of the human knee. The knee is modeled as a volume conductor composed of different regions characterized by specific electrical conductivities. The source of the EAG signal is the load-induced interstitial fluid flow that transports ions within the compressed cartilage. It is modeled as an impressed current density in different sections of the articular cartilage. The Finite Element Method is used to compute the potential distribution in two knee models with a realistic geometry. The simulated potential distributions correlate very well with previously measured potential values, which further supports the hypothesis that the EAG signals originate from compressed cartilage. Also, different localized cartilage defects simulated as a reduced impressed current density produce specific potential distributions that may be used to detect and localize cartilage degradation. In conclusion, given the structural and electrophysiological complexity of the knee, computer modeling constitutes an important tool to improve our understanding of the generation of EAG signals and of the various factors that affect the EAG signals so as to help develop the EAG technology as a useful clinical tool.

4.2.2 Introduction

Articular cartilage is a conjunctive tissue which protects the subchondral bones from direct contact. This allows diarthrodial joints to absorb shock and reduce friction during movement. Osteoarthritis (OA), which is characterized by a degeneration of the articular cartilage, is the

most prevalent form of joint disorders. It affects up to 10% of adults worldwide and is a leading cause of disability, which leads to an important economic burden that accentuates with an aging population [52, 3, 50, 7]. This multifactorial joint disorder involves complex biochemical, enzymatic and metabolic alterations associated with structural, morphological and biomechanical changes. Appearing initially as superficial fibrillations on cartilage, OA can later spread into deeper zones until the denudation of subchondral bones [153, 154]. Treatments at this stage often require some form of partial or total prosthetic joint replacement [155, 12].

Current techniques which are employed by clinicians to assess joint function mainly include physical examination, imaging technologies and marker-based evaluations. Medical imaging aims to visualize the morphologic changes of the cartilage using technologies such as radiography and magnetic resonance imaging [156, 157]. To date, none of these techniques provide specific diagnostic information early enough to prevent progression of the disease. By detecting biochemical and metabolic changes through blood, synovial fluid or urine sample analyses, biomarkers may succeed to provide information on cartilage breakdown at a very early stage [158, 159, 160], however, without localizing the damaged area.

Experiments on bovine and on human cadavers showed that the breakdown of cartilage is correlated with its electromechanical characteristics [24, 122]. Articular cartilage comprises a solid phase consisting mainly of an extracellular matrix hydrate in a fluid phase containing electrolytes [19]. The matrix architecture is defined by a cross-linked network of collagen fibers (mainly type II with several minor collagen types) that immobilizes a high content of proteoglycans, primarily aggrecan, consisting of numerous glycosaminoglycan (GAG) chains branching off a core protein. Negatively charged sulfated and carboxyl groups in GAG attract cations in the electrolyte to maintain electrical neutrality. When a compressive force is exerted on articular cartilage, the cations and the synovial fluid are displaced away from fixed negatively charged GAGs by hydrodynamic drag and a mechanically derived electrical field arises along the flow direction. The electric potential associated with this field is known as streaming potentials [161, 117, 119]. Studies with animal models revealed that streaming potentials are highly sensitive to cartilage degradation, even at an early stage [162, 122]. This has led to the development of a novel technique called electroarthrography (EAG)

where electrical potentials are recorded on the knee surface during mechanical loading of the joint (Fig. 4.1).

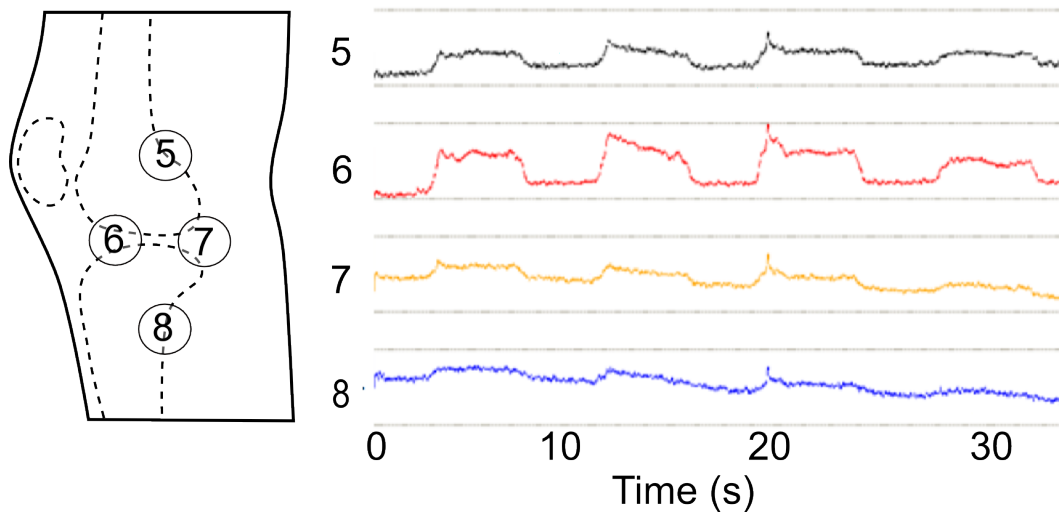


Figure 4.1 : EAG measurements for a normal subject [27]. Joint loading and cartilage compression is achieved by having the subject slowly shift his weight from one leg to the other approximately every ten seconds. The EAG signals represent the low-pass filtered (5Hz) potential at 4 electrode sites over the medial side of the knee (A) with respect to a reference electrode placed over the tibia. Cartilage compression produces rectangular EAG pulses at all electrode sites (B), with the highest signals at site 6 (0.3mV to 0.4mV). The vertical calibration bar corresponds to 0.75mV.

A recent EAG study has shown that electrical potentials recorded on the knee surface were significantly higher in normal subjects than in patients with OA, whereas potentials recorded in patients with a total knee prosthesis were effectively null, thus supporting the hypothesis that the EAG signals originate from compressed cartilage and that EAG could be used to detect articular cartilage degradation [122]. To further develop EAG as a non-invasive diagnostic tool for OA, some basic questions remain to be answered:

- Can the spatial distribution of the potentials recorded on the knee surface be used to confirm that bioelectrical EAG sources are located within the region of compressed cartilage?
- Even though in vitro experiments have shown that streaming potential amplitude is sensitive to cartilage deterioration, can EAG be used to detect and pinpoint lesions?

- The knee being a highly heterogeneous structure, what are the factors that can affect the propagation of the EAG signals between the cartilage and the knee surface?

The aim of this work is to answer these questions by developing computer models that reproduce the geometrical and electrical properties of the human knee and by simulating the EAG potentials. By solving the forward problem of EAG using techniques commonly used in biophysical electrocardiography [127], we wish to improve the understanding of EAG signals and to contribute to the development of EAG interpretation criteria.

4.2.3 Methods

Knee Geometry

To simulate accurate potential distributions on its surface, a realistic 3D knee structure accounting for electrical properties but not mechanical properties was constructed. Rather than deal with electromechanical events explicitly we will impose current sources consistent with their electromechanical generation. The knee model, which is delimited by a closed outer surface, consists of multiple internal regions with specific electrical conductivities. Four types of tissues are distinguished: muscle, bone, cartilage and fat. For simplification, muscle is deemed as one bloc grouping all the muscular tissues around the articulation; also, the cartilage covering the femoral and the tibial condyles, as well as the menisci is treated as a single conducting region. Thereupon, the model geometry comprises seven regions: one muscular region; three bone regions (femur, tibia and patella); two cartilage regions with one covering the femorotibial joint and the other covering the interior facet of the patella; and finally one region of fat defined as the space between all the other regions and the outer knee surface.

In the present work, two types of knee geometries are used: a simplified general geometry (GG) and a specific subject geometry (SG) (Fig. 4.2). Both represent a healthy male subject's right knee at full extension (zero degree of flexion). The GG model was created manually with a CAD toolkit using basic geometrical shapes and complying with averaged Caucasian male knee dimensions [140, 141, 142, 143, 144, 32, 145]. The SG model was based on data from the Visible Human Project (U.S. National library of Medicine). High resolution photographs of cadaveric slices at 1 mm intervals in the transaxial plane were segmented indi-

vidually and semi-manually with respect to the tissue frontiers using a segmentation software (sliceOmatic v 4.3, Tomovision). The segmented images were then transformed into point clouds, assembled and rendered into 3D solid objects with the help of a 3D CAD software (Catia V5, Dassault Systèmes).

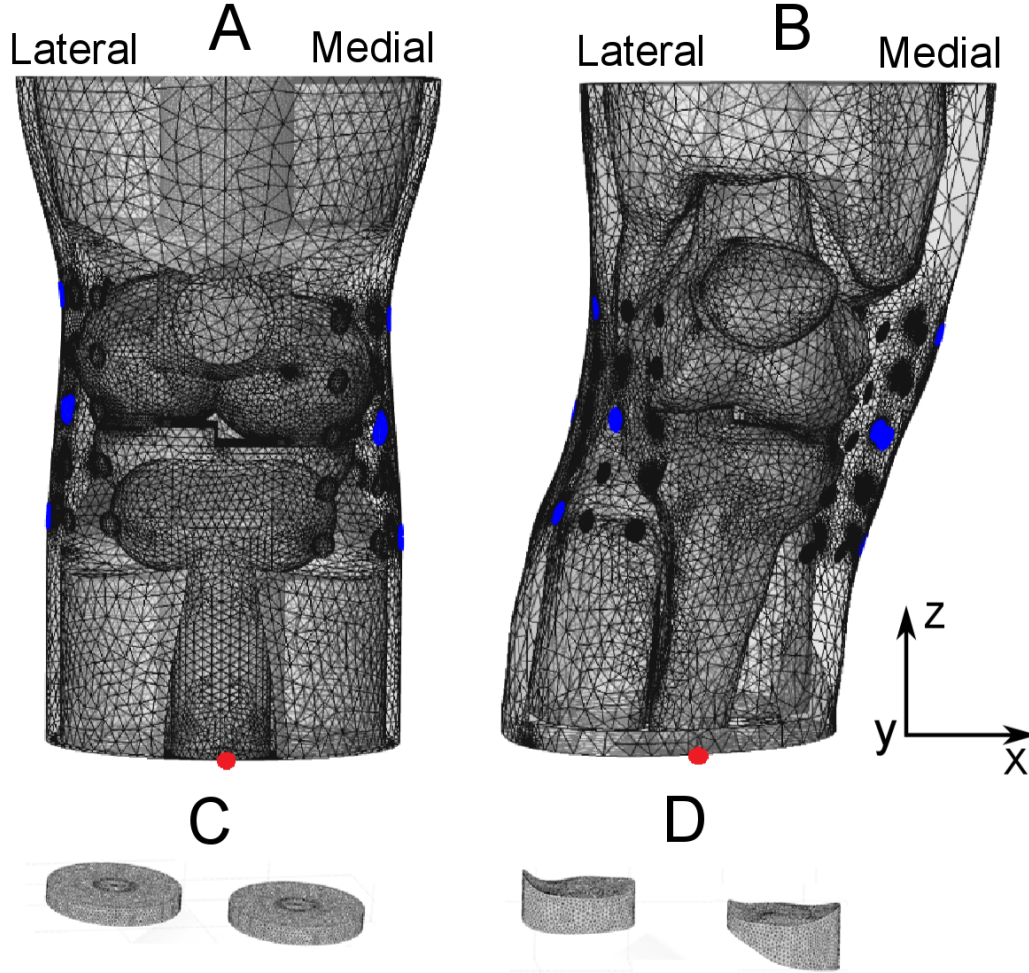


Figure 4.2 : Geometrical model of knee and EAG sources. (A) and (B) are front views of the 3D meshes for the simplified general geometry model (GG in A) and the specific subject geometry model (SG in B). The highlighted blue regions are the electrode sites on the knee surface used in the experimental protocol. The red point is the position of the reference electrode near the tibia. (C) and (D) are enlarged views of the 3D meshes for the load bearing regions in which impressed current sources are used to generate the EAG.

The electrical sources are imposed in the load bearing areas where the streaming potentials occur in articular cartilage and menisci. Physiologically, two separate articular contact regions can be distinguished at the medial and lateral sides of the knee. Here, the cartilage

contact regions are modeled as two cylindrical shapes joining the femoral condyles (medial and lateral) and the tibial plateau. These cylinders also include meniscal tissue since its conductivity is similar to cartilage. For the GG model, each contact region has a radius of 1.4cm and a thickness of 4mm which corresponds to the sum of femoral and tibial cartilage thicknesses, including the menisci. The dimensions of the GG model's contact regions are based on measurements of the tibiofemoral weight-bearing areas [145]. The SG model has a variable thickness (3mm to 7mm) and a smaller area (1.2cm radius) due to the single subject's anatomy (Visible Human project).

To evaluate the effect of the geometry of the sources, three electrical source configurations were developed: a single-sub-source configuration with a uniform impressed current density; a two-sub-source configuration with two different uniform current densities in the medial and lateral contacts regions; an eight-sub-source configuration, for which each of the two cylinders is divided into four identical sections with eight specific current densities in total. For the last configuration, the sub-sources are located in the following regions: medial anterior internal (MAI), medial anterior external (MAE), medial posterior internal (MPI) and medial posterior external (MPE). The same nomenclature applies for the lateral contact region (LAI, LAE, LPI and LPE).

For both GG and SG models, eight electrodes corresponding to measurement sites are also included on the outer knee surface in accordance with the experimental protocol [27]: four electrodes are placed on the medial side and four on the lateral side (Fig. 4.3A). They are modeled as circular zones on the knee surface, whose size corresponds to the electrode diameter used during the experiments (0.85cm). The medial and lateral sides each have two electrodes at the joint level distanced 5cm, along with one electrode above and one electrode below these two electrodes. The reference electrode is placed at the mid-femur level which corresponds to the lowest point of the model. Finally, to investigate the effects of the outer fat layer thickness, the distance between the knee surface and the medial epicondyle of the femur was modified in the GG model. The knee contour was enlarged eight times and the surface potentials were repeatedly calculated.

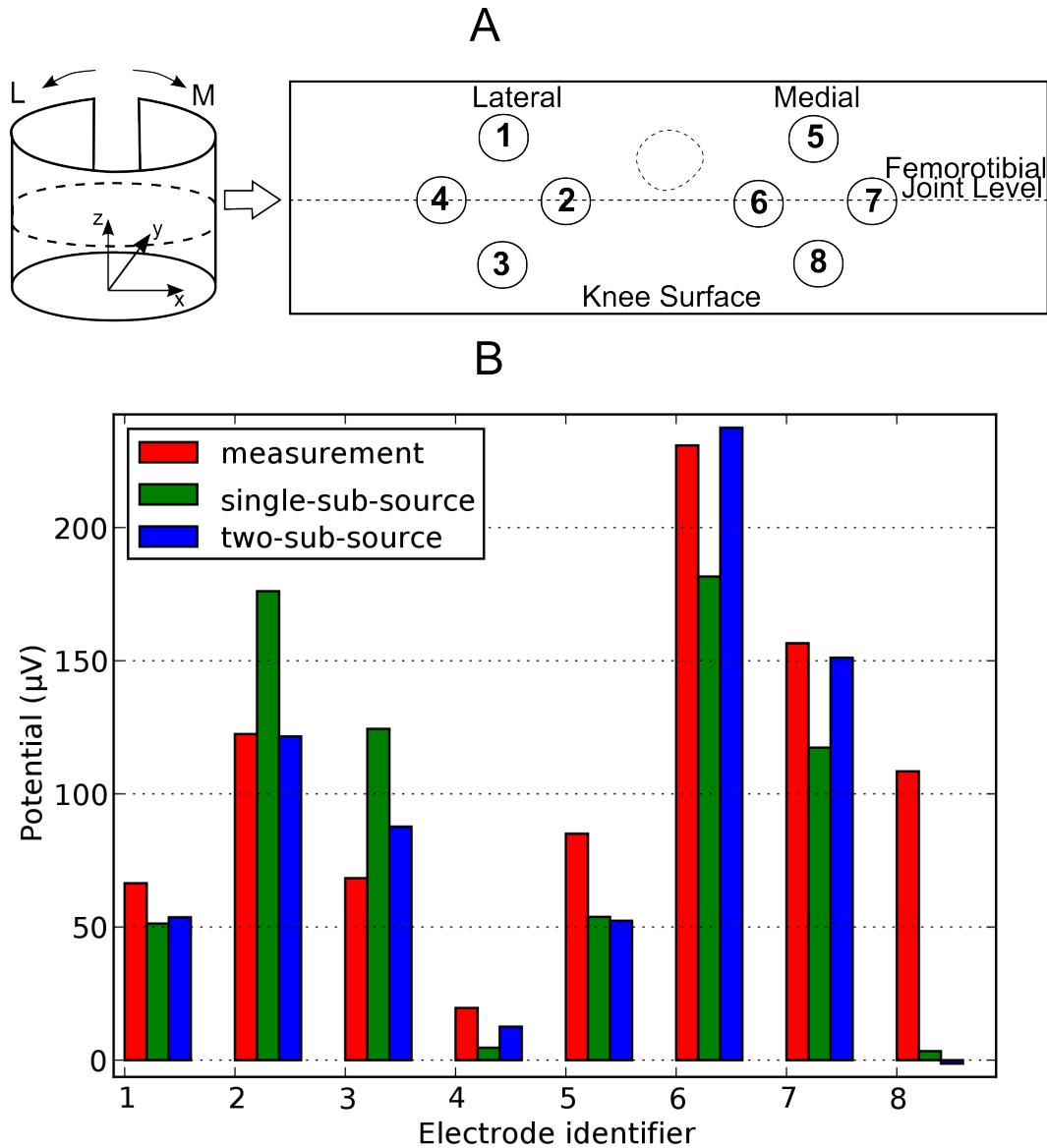


Figure 4.3 : (A) Numbering of the eight electrodes and their relative positions on the knee surface. (B) Potential values at the eight electrode sites: the red bars represent the mean potential values measured in 20 normal subjects [27]; the green bars represent the computed potential values using a uniform impressed current density (single-sub-source configuration) in the GG model; the blue bars represent the computed values using two different, uniform current densities in the medial and lateral regions (two-sub-source configuration) in the same model.

Electrical Modeling

Streaming potentials are mechanically induced electrophysiological signals originating from compressed articular cartilage. Inside compressed cartilage, the flow of interstitial fluid cre-

ated by a pressure gradient carries positively charged ions. This phenomenon constitutes the electrical source of streaming potentials for the intact knee and it can be represented as an impressed (or external) current density $\vec{J}_s$ within the compressed cartilage. For our study, the mechanical loading of the cartilage is achieved by the subject slowly shifting his weight from one leg to the other while standing. For such low frequency bioelectrical signals ($<5\text{ Hz}$), the capacitive and inductive effects are negligible and the quasistatic hypothesis is applicable. Thus, the electrical potential is governed by the following equation [127].

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi - \vec{J}_s) = 0 \quad (4.1)$$

where σ is the local conductivity (S/m), ϕ is the electrical potential (V) and $\vec{J}_s$ is the impressed current density (A/m²). This impressed current density is zero in all regions except within the two load bearing regions described in the preceding section. At the interface between two homogeneous regions with different electrical conductivities or at the interface between compressed and uncompressed cartilage, the potential and the normal component of the current density are continuous. At the interface with air, on the outer surface of the model, the normal component of the current density is zero. The potential at the site of the reference electrode used in the experimental measurements and which is located over the tibia (Fig. 4.2) is set to zero.

Inside compressed cartilage, the flow of interstitial fluid created by a pressure gradient carries positively charged ions. This convection current can be represented by the vector field $\vec{J}_s$ in a Cartesian coordinate system:

$$\vec{J}_s = (J_s^x, J_s^y, J_s^z) \quad (4.2)$$

The magnitude of each component depends on the fluid velocity along the same direction and on the concentration of charge carriers in the fluid phase. In the present work, the following assumptions are applied:

- Since the permeability of the bones (femoral condyles and tibial plateau) that compress the cartilage is negligible, there is no fluid flow and no impressed current density in the Z direction within the two cylindrical shapes representing compressed cartilage.

- The regions of compressed cartilage have isotropic hydraulic permeability.
- The pressure gradient is oriented along the radius of a cylindrical shape representing compressed cartilage.

According to these assumptions, a simplified current source configuration is obtained:

$$\begin{cases} J_s^x = J_s \frac{x-x_0}{\sqrt{(x-x_0)^2+(y-y_0)^2}} \\ J_s^y = J_s \frac{y-y_0}{\sqrt{(x-x_0)^2+(y-y_0)^2}} \\ J_s^z = 0 \end{cases} \quad (4.3)$$

where J_s is the scalar current magnitude of the sub-source (either a quadrant or a cylinder), x and y are the coordinates of the impressed current source, and x_0 and y_0 are the coordinates of the center of the selected cylindrical shape representing compressed cartilage. The uniform impressed current density $\vec{J}_s$ is thus oriented radially within each cylindrical shape, from the center to the periphery. The values of $\vec{J}_s$ used in the simulations are obtained using the approach described in the “D. Regression Method” subsection.

Finite Element Method

The finite element method (FEM) was used for computing the potential distribution using the COMSOL Multiphysics® simulation environment (version 3.5a, COMSOL, Inc, Burlington, MA). The two knee models (GG and SG) were meshed with first-order tetrahedral elements with more than 200 000 elements for each geometry. The meshing technique was optimized as the cylindrical sources and the electrodes had higher mesh densities. The computations were carried out via iterated conjugated gradient for faster calculation speed and reduced memory requirements.

The two knee models were fashioned as multicomponent volume conductors with sectionally homogeneous, constant conductivity distributions. The four types of tissue were attributed the following conductivities: $\sigma_{\text{muscle}} = 0.4\text{S/m}$, $\sigma_{\text{bone}} = 0.035\text{S/m}$, $\sigma_{\text{cartilage}} = 0.18\text{S/m}$, $\sigma_{\text{fat}} = 0.04\text{S/m}$, [163, 136, 137, 138, 139]. The electrode potentials were computed as the average of the node potentials inside the electrode zone.

Regression Method

The simulated potential distributions were fitted to the mean potential values measured at the eight electrode sites on 20 normal subjects [27] using the following procedure. The matrix representation of the simulated electrode potentials is:

$$\mathbf{V}_m = \mathbf{A}\mathbf{J}_s \quad (4.4)$$

where $\mathbf{V}_m$ is an 8×1 vector of electrode potentials, $\mathbf{A}$ is an $8 \times N$ transfer matrix which depends on both the geometry and conductivities of all the components of the knee structure, $\mathbf{J}_s$ is a $N \times 1$ vector of impressed current density, and N can be 1 or 2 depending on the sub-source configuration. The transfer matrix $\mathbf{A}$ was obtained by assigning unity to one sub-source and zero to the others. The current density for the sub-sources $\mathbf{J}_s$ was estimated from the measured potentials $\mathbf{V}_m$ by using the least squares quadratic method with non-negativity constraint (Matlab).

4.2.4 Results

Our initial hypothesis was that the EAG signals are generated by an impressed current density with a uniform value J_s that is radially oriented within the two load bearing areas on the medial and lateral sides of the knee. By using the constrained regression method described in the preceding section, we found that the value $J_s = 0.173 \text{ A/m}^2$ generated on the surface of the GG model a potential distribution that best reproduced in a least-square sense, the mean potential values measured at eight electrode sites in 20 normal subjects [27]. These simulated potential values (Fig. 4.3B) have higher amplitudes on the femorotibial joint level similar to the measured potentials. However, the simulated potentials are higher than the measured potentials on the lateral side and lower on the medial side. To compensate for this effect, we allowed the current density to differ in the lateral and medial regions (two-sub-source configuration). Permitting two separate sub-sources, the impressed current densities were estimated at $J_s = 0.062 \text{ A/m}^2$ on the lateral side and $J_s = 0.180 \text{ A/m}^2$ on the medial side. The simulated potentials, which are reduced on the lateral side and increased on the medial side, then accurately reproduce the measured potentials, with differences between the simulated

and measured potentials smaller than $10\mu\text{V}$ for the electrodes at the femorotibial joint level. However, the simulated potentials for both the single and double source configurations are much lower than the measured potential at the site of electrode 8.

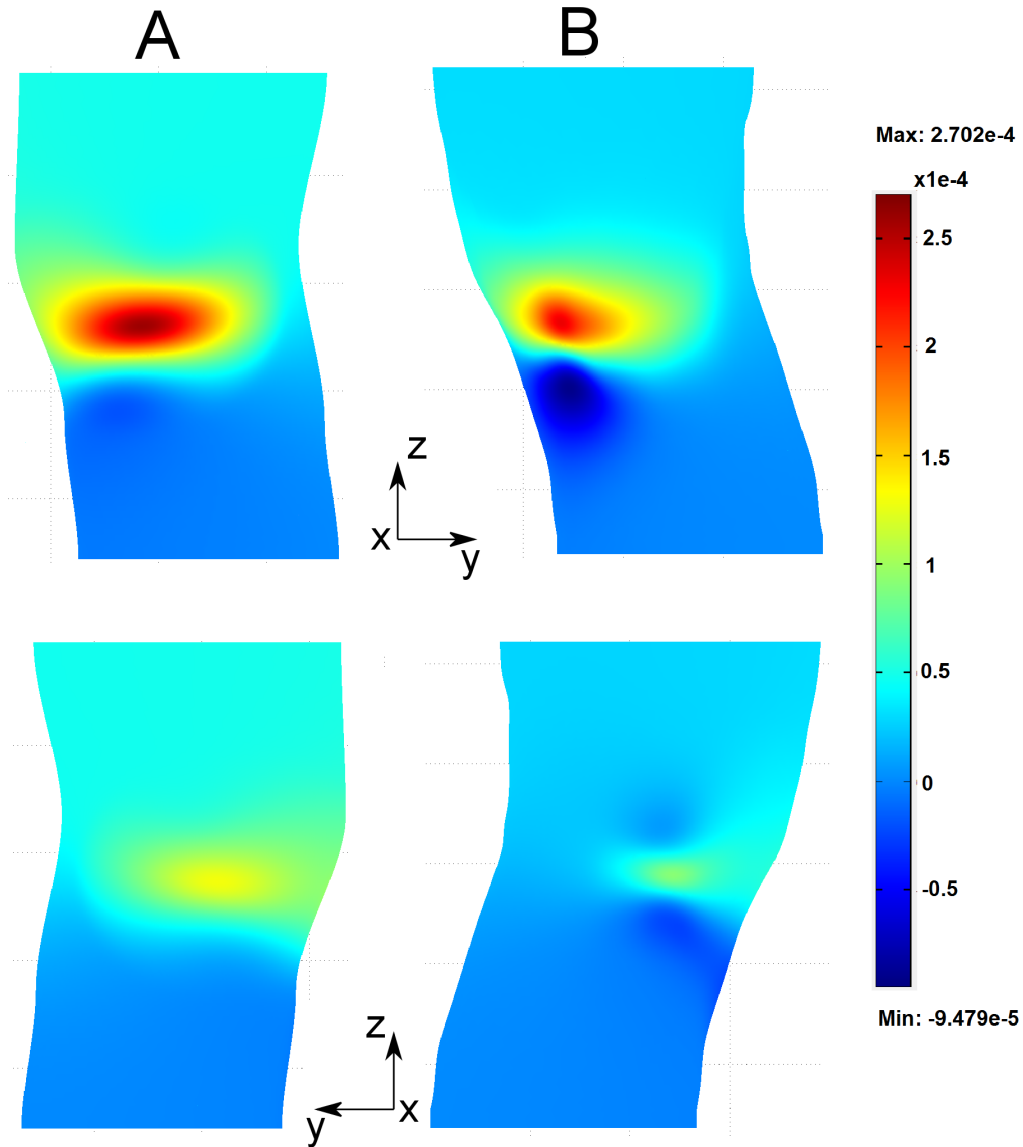


Figure 4.4 : Knee surface potential distributions computed with the GG model (A) and the SG model (B). The upper row corresponds to the medial side of the knee and the lower row to the lateral side.

The effect of the knee geometry of a specific subject was investigated with the SG model. The potential distribution on the entire knee surface is illustrated in Fig. 4.4 for both GG and SG models using the two previously determined impressed current densities (two-sub-source

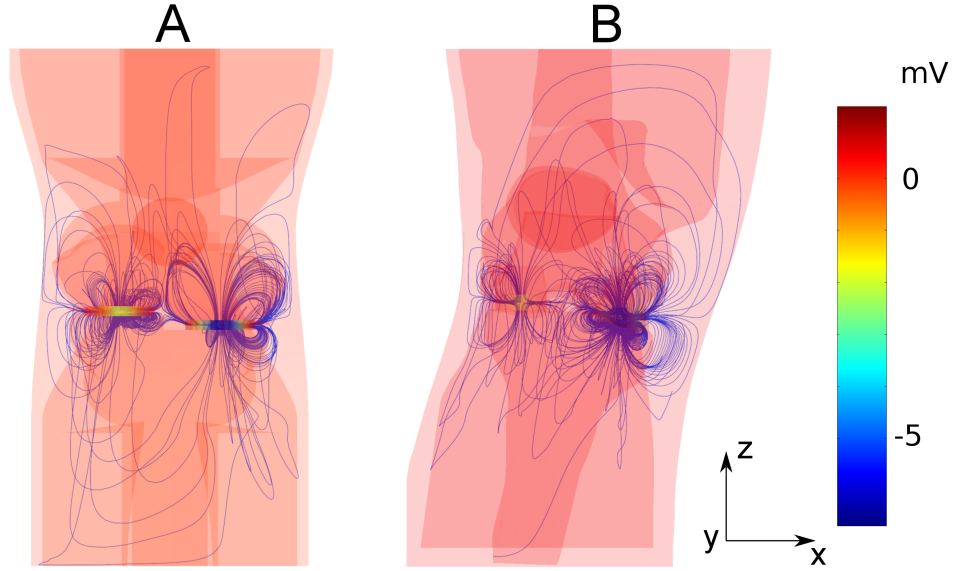


Figure 4.5 : Current streamlines inside the general GG model (A) and the subject specific SG model (B). The current streamlines are generated at 10 starting points randomly selected in the model. The color bar indicates the potential value inside the knee. This potential value varies from -6.675mV to 1.372mV for the GG model and from -7.142mV to 0.916mV for the SG model.

configuration). For both models, two local maximum potentials can be seen on both sides of the knee, with higher potentials on the medial side. The GG model has broader, more blurred, maximum and minimum patterns than the SG model on both lateral and medial sides. The maximal potential values are higher for the GG model than for the SG model, with the medial maxima of $270\mu\text{V}$ vs. $234\mu\text{V}$, and the lateral maxima of $130\mu\text{V}$ vs. $90\mu\text{V}$. The minimal potential values are also more positive for the GG model than for the SG model, with the medial minima of $-20\mu\text{V}$ vs. $-90\mu\text{V}$, and the lateral minima of $-6\mu\text{V}$ vs. $-25\mu\text{V}$. The current distribution inside the knee is illustrated in Fig. 4.5 for both GG and SG models. The current lines start from the side surfaces of the two cylindrical sources representing the load bearing regions, then spread sideways, either up or down, and finally rejoin the top or the bottom surfaces of the two cylinders. The current lines are concentrated around the articular joint, where the femoral condyles tend to be surrounded by a higher current density than the tibial plateau. There is little exchange of current between the medial and lateral sides. The current density drops greatly on the upper and lower parts of the knee.

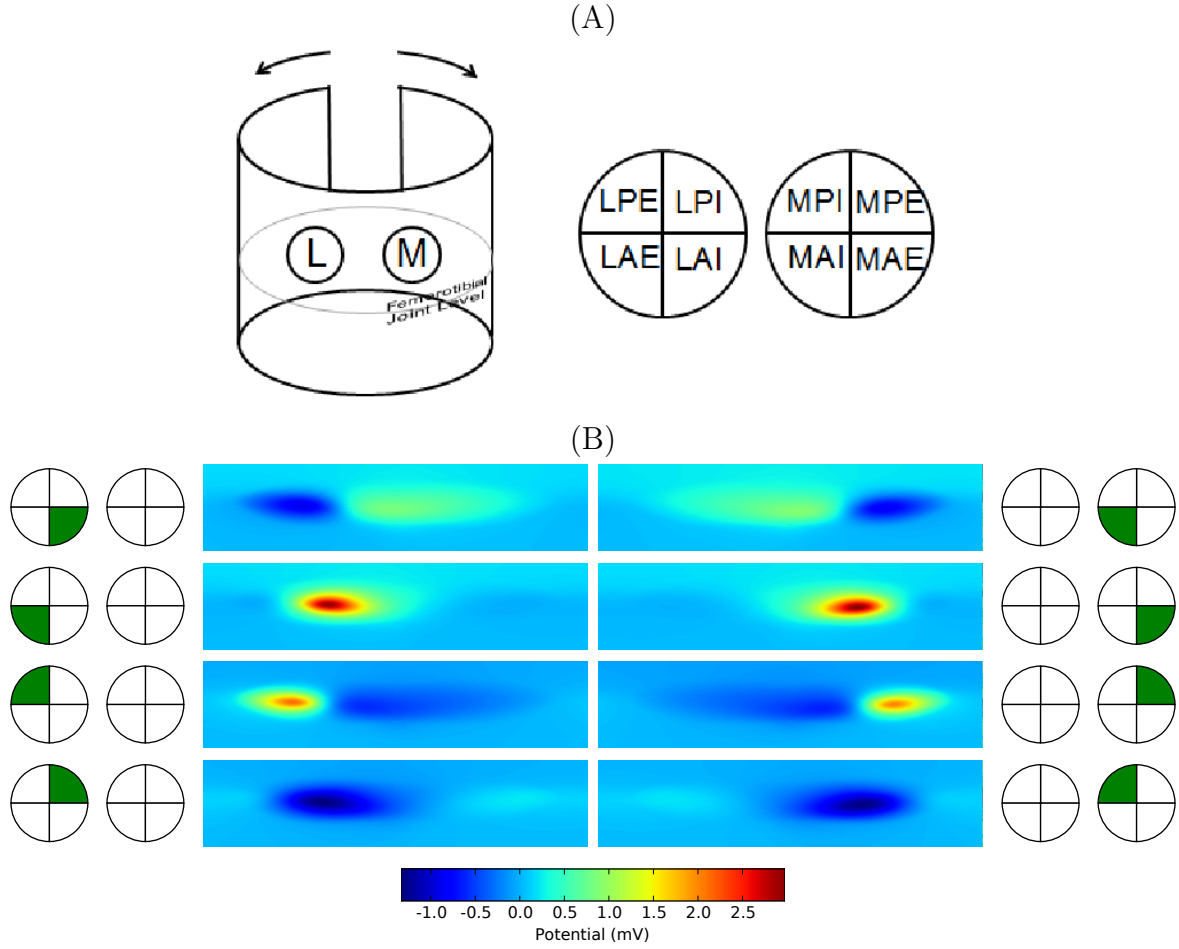


Figure 4.6 : (A) Unfolding of the knee surface used for the formatting of the 2D equipotential maps (left) and nomenclature of the 8 sub-sources inside the lateral (L) and medial (M) contact regions (right). These sub-sources are denoted: medial anterior internal (MAI), medial anterior external (MAE), medial posterior internal (MPI) and medial posterior external (MPE). The same nomenclature applies for the lateral contact region (LAI, LAE, LPI and LPE). (B) Each of the eight equipotential maps computed with the GG model corresponds to a single activated sub-source in green (impressed current density is 1) while the seven others sub-sources in white are nul. The activated sub-source's position is indicated by the green quadrant symbol beside each map.

To understand the relationship between the potential distribution on the knee surface and a localized defect in the articular cartilage, it is important to first characterize how the surface potential distribution reflects the activity of small, specific cartilage regions. Thus, Fig. 4.6A shows eight sub-sources that divide the lateral and medial cylinders into quadrants. The effect of an individual sub-source on the surface potential distribution is obtained by assigning a radial impressed current density of 1 A/m^2 to a selected quadrant (this value is

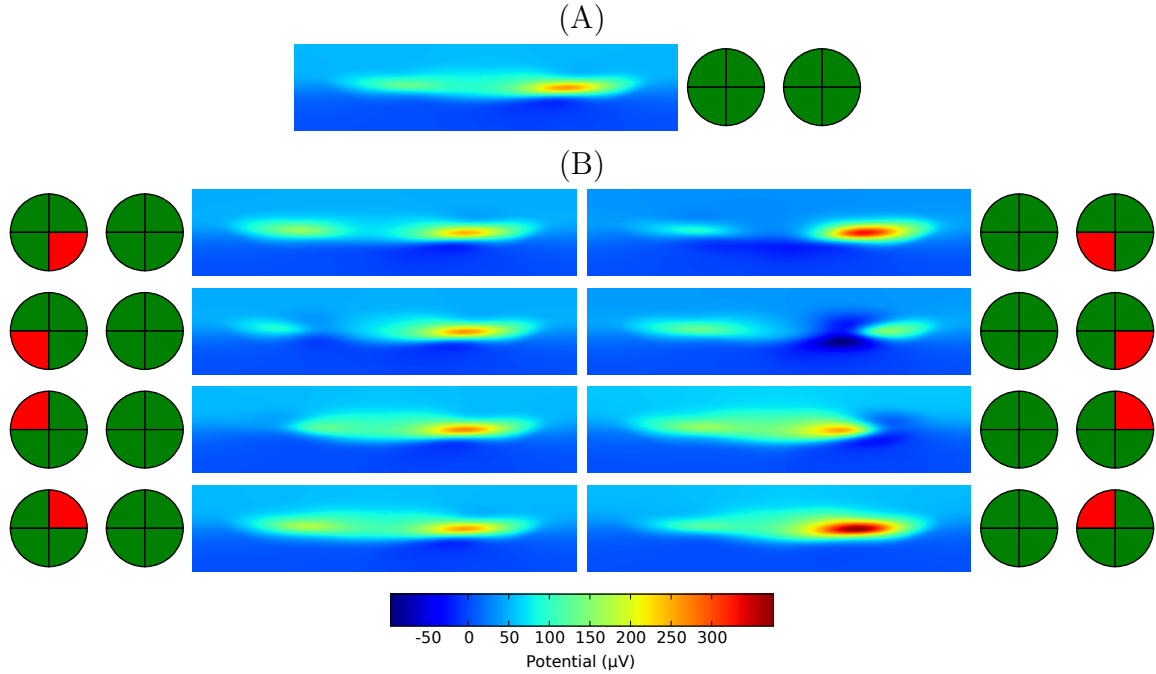


Figure 4.7 : Equipotential maps computed with the GG model and depicting the effects of a localized defect. (A) Reference equipotential maps obtained with eight active sub-sections. (B) Each equipotential map corresponds to a 50% decrease of the current density of a specific sub-section indicated by a red shaded quadrant, the green quadrants represent the sub-sections with 100% of the estimated current density.

non-physiological and is simply used to visualize the transfer matrix), whilst by assigning a null impressed current density to the seven other quadrants and then computing the potential distribution. Fig. 4.6B shows that for the four external sub-sources (LPE, LAE, MPE and MAE), a strong, well-localized maximum potential pattern is recognizable when one of them is activated. Similarly, a strong but broader minimum potential pattern can be observed when any of the internal sub-sources are activated (LPI, LAI, MPI and MAI). These observations clearly reflect the direction of the impressed current. When flowing toward the knee surface, it produces positive potentials on the nearest surface whereas it produces negative potentials when flowing toward the center of the knee. The distance between the sources and the knee surface is discernible in the equipotential maps: the maxima patterns are sharper and cover a smaller region for the external sources that are closer to the surface, whereas the minima patterns cover a broader region for the internal sources that are farther from the surface. Finally, the position of the sources is also discernible: the anterior sub-sources produce extrema that are more anterior on the maps than their posterior counterparts, whereas

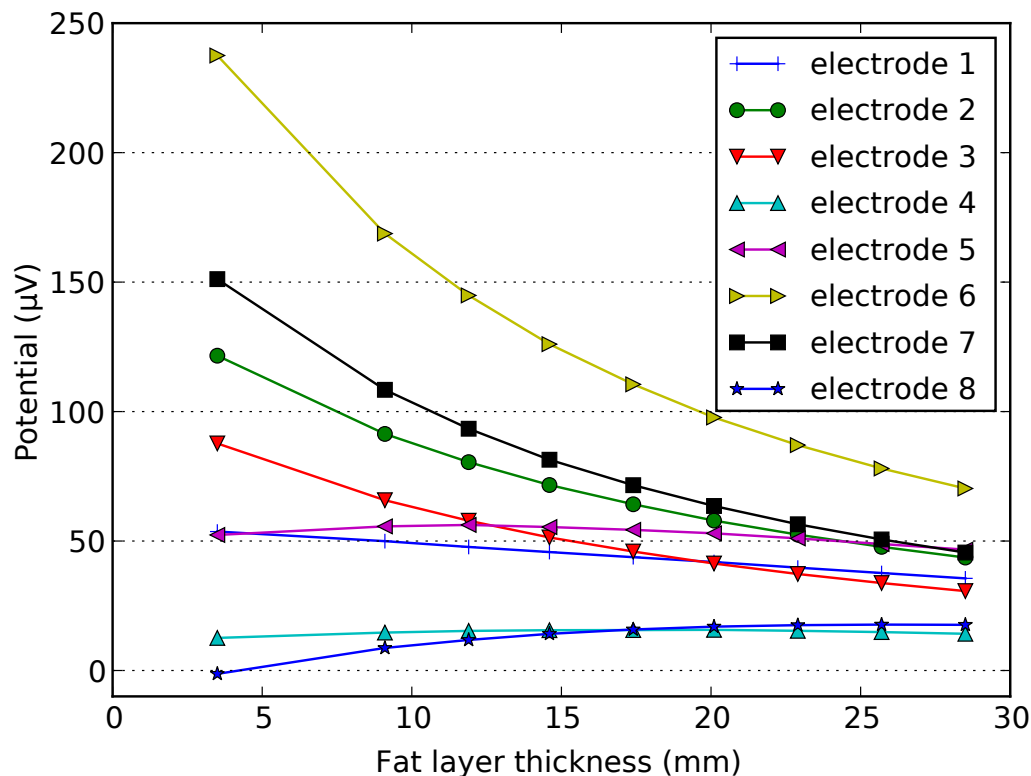


Figure 4.8 : Effect of the thickness of the outer fat layer on the potentials computed at the eight electrode sites of the GG model. For the initial model, the medial and lateral sides have the same outer fat layer thickness. By increasing the circumference of the skin representing a thicker fat layer without changing the other structures in the knee, the potential at the electrode sites along the joint line (2, 3, 6, 7) decreased whereas the potential slightly increased or remained constant at the sites above and below the joint line (1, 4, 5, 8). The X-axis corresponds to the thickness of the fat layer (mm) and the Y-axis indicates the electrode potential (μV).

lateral sub-sources produce lateral extrema on the maps and medial sub-sources produce medial extrema.

To further contribute to the understanding of the relationship between the knee surface potentials and a localized defect in articular cartilage, Fig. 4.7B shows equipotential maps computed with the GG model after decreasing by 50% the impressed current density in one quadrant while maintaining the impressed current density in the seven other quadrants. For reference, Fig. 4.7A shows the map obtained with all eight quadrants active (their impressed current density corresponds to the medial and lateral densities estimated with the two-sub-source configuration). Overall, each sub-source has a different effect on the poten-

tial distribution in the knee and the potential distributions on the knee surface. The most noticeable changes occur for the medial quadrants. The decrease of the current density in the external quadrants (MAE, MPE) produces a significant decrease in the amplitude of the potential maximum, especially for the anterior one (MAE). Paradoxically, the decrease of the current density in the internal quadrants (MAI, MPI) produces an increase in the amplitude of the potential maximum. This increase can be attributed to an imbalance of the effects of impressed current flow between the external and internal quadrants. Impressed current from the internal quadrants produces negative extrema on the neighboring knee surface whereas impressed current from the external quadrants produces positive extrema (Fig. 4.6). These potentials from the external quadrants are normally dominant when all the quadrants are active because the external sources are closer to the knee surface than the internal sources. A reduction of impressed current in the internal quadrants further contributes to the dominance of the positive potentials from the external quadrants. Similar changes can be observed for the lateral quadrants, but they are less discernible.

The fat layer under the skin of the knee constitutes an electrical barrier between the electrical sources and the knee surface that may have an effect on the knee surface potentials. To investigate this effect, the GG model was modified by increasing the thickness of the fat layer from 4mm to 29mm (to cover a large range), without changing the other structures in the knee. Fig. 4.8 shows the potential simulated at the eight electrode sites used in the experiments [27] as a function of the fat layer thickness. The potential at the electrode sites along the joint line (2, 3, 6, 7) decreases significantly as a function of the fat layer thickness, whereas it is slightly increased or remains the same at sites above and below the joint line (1, 4, 5, 8). The electrodes on the medial side show the same tendency as those on the lateral side with regard to the fat layer thickness.

4.2.5 Discussion

Different approaches have been previously used to model articular cartilage. To understand its mechanical behavior under loading, the cartilage has been modeled as a biphasic linear medium [19], a poroviscoelastic medium [164] or a medium reinforced with collagen fibrils [165]. Given the complexity of realistic geometry and the governing differential equations,

finite element methods have often been used to investigate cartilage inhomogeneity [166], the presence of chondrocytes [167] or the effects of meniscectomy [168]. The electromechanical behavior of cartilage and the generation of streaming potentials have also been investigated with an electrokinetic model relating fluid flow and electrical current density to the pressure and electrical potential gradients [20, 21]. The present study did not address the relationship between cartilage loading and streaming potentials, and focussed instead on the propagation of the electrical signals between the cartilage sources and the knee surface.

Bioelectrical sources generate potential distributions on the body surface with spatial patterns that are specific to the location and orientation of the sources. Thus, these potential distributions can be used to localize the sources. The close fit between the measured and simulated potentials presented in Fig. 4.3 and in particular, the match between the site of maximum measured potential over the joint line and the site of maximum potential on the simulated potential distributions support the hypothesis that the EAG electrical sources are located in the load bearing cartilage. For the rest of the knee surface shown in Fig. 4.4, Fig. 4.6, and Fig. 4.7 and which is not covered by the 8 electrodes, the amplitude of the simulated potential is negligible, which corresponds with our preliminary measurements which were performed with 30 electrodes covering the entire knee surface [26].

Moreover, the higher potentials measured over the medial side versus the lateral side can be explained by the higher impressed current density in the medial compartment that was computed with our model. This higher impressed current density on the medial side is consistent with higher hydrostatic pressures in the medial compartment compared to the lateral compartment of the joint [168, 169], and by the relationship between the magnitude of the streaming potentials and the pressure gradient [20].

The potential distributions computed with the general knee geometry (GG model) and the specific subject geometry (SG model) were consistent, and both conformed with the experimental data. The simulated potential distributions indicate that the positions of the electrodes applied on the knee surface are crucial and should concentrate on the medial and lateral joint lines.

A possible clinical application of EAG is the detection and localization of an underlying site of cartilage degradation. To investigate the relationship between the knee surface potentials

and small, specific cartilage regions, the two cylindrical source regions were divided into eight quadrants, each having a specific radial impressed current density (Fig. 4.6A). Each quadrant represents a different functional area to which can be associated a specific abnormality [136], this division can discriminate between anterior and mid-anterior lesions as well as interior and exterior lesions of the tibiofemoral weight-bearing areas as in Hunt et al. [81]. We found that the EAG signals reflect the direction of the impressed current, which generates positive potentials on the nearest surface when the current flows toward the surface, whereas it produces negative potentials when flowing toward the center of the knee (Fig. 4.6B). Localized defects were simulated by decreasing by 50% the impressed current density in one quadrant while maintaining the impressed current elsewhere. This reduction can be interpreted as a reduction in either the thickness or the GAG concentration of the cartilage in that quadrant. As expected, a decrease of the current density in the external quadrants produced a decrease in the amplitude of the nearby potential maximum, but a decrease in the internal quadrants produced a paradoxical increase in the amplitude of the potential maximum (Fig. 4.7). This last effect, which can be attributed to an imbalance of the impressed current flow, shows that the interpretation of the EAG signals may not be straightforward and that clinical studies are essential to determine rules for the EAG interpretation. At this point, it is difficult to determine the clinical importance of this effect since the more prevalent lesions tend to cover a large part of the condyles and are expected to result in an overall decrease in EAG signals. Similarly, even if the EAG changes were less discernible for reductions in the lateral quadrants with respect to the medial quadrants, the importance of this effect is unclear since medial lesions are more prevalent than lateral lesions [108].

Previous experimental results also showed variation in the amplitude of the EAG signals among different subjects. A range of factors can contribute to this variation such as age, sex, weight, Body Mass Index, alignment of the lower extremities (valgus, varus, hyperextension). We investigated specifically the effect of the fat layer thickness around the knee. As fat tissue has a low electrical conductivity, it can impede the electrical current flow. We found that the simulated potentials at the electrode sites along the joint line decreased significantly as a function of the fat layer thickness, whereas it is slightly increased or remains the same at sites above and below the joint line (Fig. 4.8). On the corresponding knee surface equipotential maps (not shown), this effect corresponds to a smearing of the potential maximum pattern.

A future clinical decision making process could thus consider this factor for the interpretation of the EAG signals.

Since previous work has demonstrated that streaming potentials are sensitive to changes in the molecular structure of articular cartilage [24, 122], the non-invasive detection of streaming potentials with the EAG technique could provide critical information at early stages of disease that is currently not possible with imaging techniques that primarily detect changes in the geometry and thickness of the cartilage. The EAG technology thus appears to be a promising new technology that can complement the existing tools for the diagnosis of joint disease.

4.2.6 Conclusion

Computer modeling constitutes an important tool to improve, both qualitatively and quantitatively, our understanding of the generation of EAG signal. By using this approach, we were thus able to demonstrate that 1) the spatial distribution of the simulated potentials confirm that bioelectrical EAG sources are located within the region of compressed cartilage; 2) EAG has the potential to detect and localize articular cartilage lesions; 3) the structure of the knee, such as the thickness of the subcutaneous fat layer can affect the propagation of the EAG signals between the cartilage and the knee surface.

CHAPITRE 5

RÉSULTAT : LE PROBLÈME INVERSE

5.1 Présentation

Ce chapitre présente un article soumis dans le journal *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, le 6 Mars 2015 (TBME-00304-2015). Les auteurs sont : Qingyi Han, Michael D. Buschmann et Pierre Savard. Les numérotations des figures, des formules et des références ont été adaptées dans cette thèse pour des raisons d'uniformité. La nomenclature des modèles de genou, des sources et des dispositions d'électrodes a également été adaptée à l'anglais.

Sommaire de l'article : Objectif : L'électroarthrographie (EAG) consiste en l'enregistrement des potentiels électriques qui sont générés sur la surface du genou par les courants circulant à l'intérieur du cartilage articulaire lors de sa mise en charge. Étant donné que les signaux EAG sont affectés par la dégradation du cartilage, l'EAG pourrait être utilisée pour le diagnostic de l'arthrose. Le but de cette étude était de mettre au point un algorithme efficace pour résoudre le problème inverse de l'EAG qui consiste à estimer la densité de courant circulant dans le cartilage à partir de la distribution de potentiel mesurée sur la surface du genou. Méthodes : Des données synthétiques, calculées avec deux modèles réalistes du genou humain par la méthode des éléments finis, ont été utilisées pour évaluer différents algorithmes en fonction de la disposition des électrodes, de la représentation de la source, du niveau de bruit et des différences de modélisation. Résultats : La méthode de régularisation de Tikhonov avec l'ajout d'une contrainte de non-négativité a fourni les meilleures estimations dans la plupart des situations. En utilisant des données cliniques, une représentation simplifiée avec deux sources a produit des résultats physiologiquement réalistes, avec des densités de courant : plus élevées dans la source médiale que dans la source latérale pour un groupe de sujets normaux ; plus faibles pour un groupe de patients avec arthrose ; et nulles pour un groupe de patients ayant des prothèses de genou implantées. Une représentation plus complexe avec huit sous-sources secondaires était sujette à la diaphonie, ce qui a été corrigé avec un opérateur de régularisation spécifique. Conclusion : Des estimations inverses physiologiquement réalistes peuvent être

obtenues chez des sujets humains. Signification : Compte tenu de la complexité du genou, les solutions au problème inverse constituent un outil efficace pour améliorer l'analyse et l'interprétation des signaux EAG, et elles peuvent également aider au développement de l'EAG en tant qu'outil de diagnostic.

5.2 ARTICLE 2: The Inverse Problem of Electroarthrography : Determination of Current Density in Compressed Cartilage Using Electrical Potentials Measured at the Surface of the Knee

5.2.1 Abstract

Objective : Electroarthrography (EAG) consists of recording the electrical potentials on the knee surface that are generated by streaming currents within articular cartilage during compression. Since the EAG signals are affected by cartilage degradation, they could be used for the diagnosis of osteoarthritis. The aim of this study was to provide a candidate algorithm to solve the inverse problem of electroarthrography which consists of estimating the electrical current density within the cartilage from the knee surface potential distributions. Methods : Using synthetic data computed with two realistic finite element models of the human knee, different inverse algorithms were developed and their accuracy was evaluated for different electrode layouts, source representations, noise levels and modeling differences. Results : The Tikhonov regularization method with the addition of a non-negativity constraint provided the best estimates in most situations. When applied to clinical data, a simplified source configuration with two subsources produced physiologically realistic results with current densities that were larger in the medial side than in the lateral side of the knee for normal subjects, decreased for a group with osteoarthritis and were null for subjects with implanted knee prostheses. A more complex representation with eight subsources was prone to cross-talk, which was mitigated with a specific regularization operator. Conclusion : Physiologically realistic inverse estimations can be obtained in human subjects. Significance : Given the structural complexity of the knee, inverse estimation constitutes an effective tool to improve the analysis and the interpretation of EAG signals, helping develop the EAG technique as a useful clinical application.

5.2.2 Introduction

The structure of articular cartilage allows it to generate streaming potentials as a result of the movement of mobile positive charge carriers in a negatively charged porous solid matrix during mechanical loading [19, 111, 20, 21]. Previous *in vitro* studies have shown that streaming potential amplitudes decrease in degraded cartilage [122, 24], hinting at possible clinical applications [25, 170]. Electroarthrography (EAG) is a new technique that has been proposed for the assessment of cartilage health based on non-invasive measurements of streaming potentials [27]. EAG technique consists in placing electrodes at the surface of the skin over a diarthroidial joint and analysing the electrical potentials generated by the joint undergoing mechanical loading.

In the first clinical study, EAG signals were recorded at electrode sites over the knee while the subjects shifted their body weight from one leg to the other to achieve joint loading [27]. Typical EAG signals for a normal subject are shown in Fig. 5.1C. The above study showed that the mean EAG potentials of normal asymptomatic subjects were significantly higher than those of patients with osteoarthritis (OA) and that potentials recorded over knees with total prostheses were statistically null. These results demonstrated that EAG signals originate from streaming potentials in compressed articular cartilage and that they can be sensitive indicators of joint cartilage health. The non-invasive detection of streaming potentials using EAG technique can thus provide critical functional information at the early stages of OA, which is not possible with current imaging techniques that primarily detect changes in the morphology and thickness of the cartilage [156, 157].

Recently, potential distributions simulated on the surface of numerical knee models have accurately reproduced the distributions measured in normal subjects (Fig. 5.1), which further supports the hypothesis that EAG signals originate from articular cartilage [171]. This numerical study also showed that localized cartilage defects produce specific potential patterns that could be useful for detecting and localizing cartilage degradation.

Despite the usefulness of forward modeling for understanding EAG, it does not provide direct information for the clinical assessment of the underlying cartilage condition in specific patients. Such information can however be obtained by solving the inverse problem, which computes the electrical current density within compressed cartilage that best reproduces the

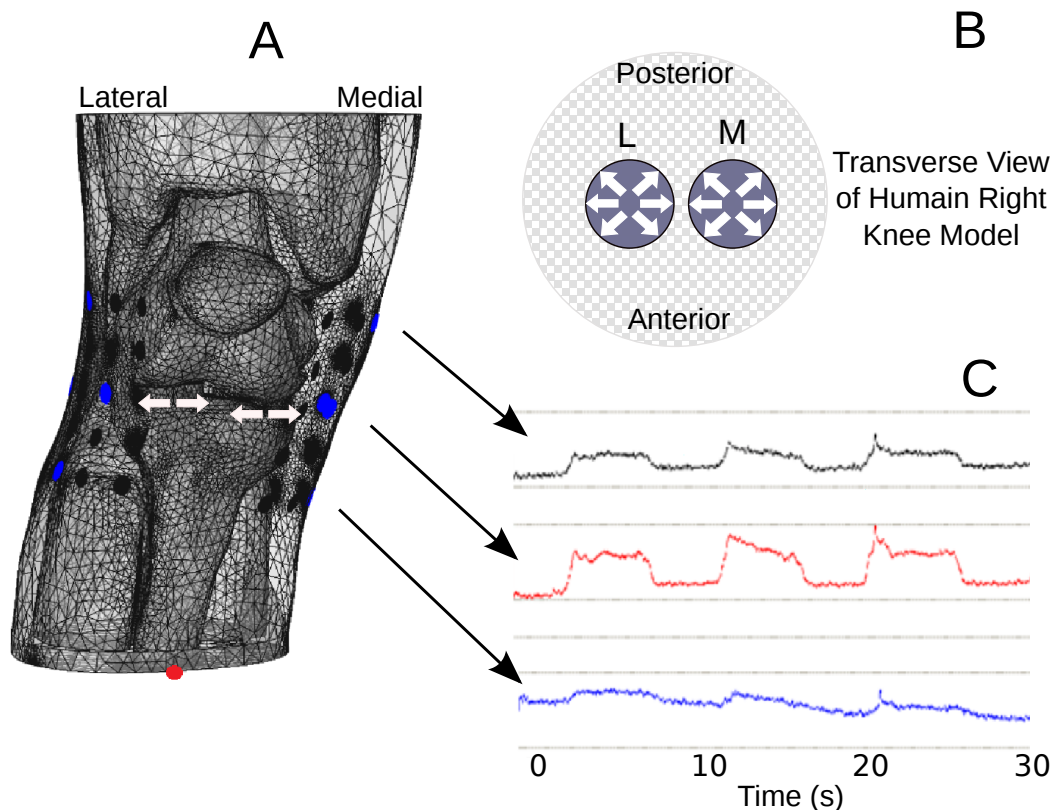


Figure 5.1: A) Frontal view of the FEM knee model: the white arrows at the joint line indicate the direction of the current flowing in articular cartilage during compression. On the surface of the knee model, the red dot indicates the position of the reference electrode and the blue dots indicate the positions of the measurement electrodes. B) Transverse section of the knee at the joint level: the white arrows indicate the direction of current flowing in the cartilage which is compressed between the femoral condyles and the tibial plateau. C) EAG measurements for a normal subject, where arrows indicate electrode location [27]: joint loading was achieved by having the subject slowly shifting his body weight from one leg to the other; the EAG signals were recorded at three electrode sites (corresponding to the three blue dots) over the medial side of the knee and low-pass filtered (5 Hz); rectangular pulses are observed at all electrode sites during loading, with the highest signal at the joint line (0,30mV to 0,40mV); the spacing between the horizontal lines for each tracing corresponds to 0,75mV.

EAG potentials measured on the surface of the knee. Inverse solutions have been previously obtained for various bioelectrical sources and have yielded useful clinical outcomes [172, 173, 127]. However, inverse problems are ill-posed and can result in non-trivial solutions with limited applicability. Resolution of such problems requires careful modeling and application of inverse techniques.

The aim of this study is to develop an adequate EAG inverse technique, refine it and evaluate its dependence on factors such as signal noise, geometrical inaccuracies, source configuration, electrode number and position. Model data as well as clinical measurements on normal, osteoarthritic and prosthetic subjects were used to evaluate the effectiveness of the inverse techniques.

5.2.3 Methods

Finite Element Models and Experimental Data

Three geometrical models were used in this study : a generic model (GM) based on an average sized, male right knee ; the same generic model with the knee surface enlarged by 15% in the transverse plane (GM15%) ; and a specific subject model (SM) reconstructed using data from the Visible Human Project (U.S. National library of Medicine). All three models consist of a sectional homogeneous 3D knee including muscle, bone, cartilage and fat tissues.

The electric potentials were computed using the finite element method with the COMSOL Multiphysics® simulation environment (version 3.5a, COMSOL, Inc, Burlington, MA). Both GM and GM15% models were meshed with 489,493 primal tetrahedral elements and the SM model was meshed with 538,561 elements of the same kind. The latter is shown in Fig. 5.1A.

The experimental data was obtained from three sets of 20 knees : asymptomatic, osteoarthritic and with total knee prosthesis. The potentials were computed for each knee using the arithmetic mean of repeated loading cycles (Fig. 5.1C). Eight electrodes were used during each trial with four on each side of the knee (medial and lateral). Details for the models and the experimental protocol can be found in previous publications [27, 171].

Forward and Inverse Problems

The knee surface potentials were generated using equivalent electrical sources [171]. Inside compressed cartilage, the flow of interstitial fluid created by the pressure gradient carries positively charged ions. Since little or no fluid flow crosses the low permeability cartilage-bone interface, this mechanically induced current was represented by an electrical current density oriented only along the radius of a cylinder representing compressed cartilage. The equivalent sources were thus expressed as a distributed current density within two small,

well defined cylindrical regions between the femoral condyles and the tibial plateau. These two regions were divided into N subsources, each having a specific, uniform, radial current density. The forward problem can then be conveniently expressed in the form of a linear equation of the first kind :

$$\mathbf{V} = \mathbf{A} \cdot \mathbf{J} \quad (5.1)$$

Where $\mathbf{V}$ is a vector containing the potential values at M electrode sites on the knee surface ; $\mathbf{J}$ is a vector containing the N current density magnitudes of the subsources ; $\mathbf{A}$ is a $M \times N$ transfer matrix representing the electrical behavior of the knee model. The counterpart of this forward problem is the inverse problem which consists in estimating the current density magnitudes of the subsources ($\hat{\mathbf{J}}$) from the electrode potentials. The inverse problem is ill-posed due to the poor conditioning of $\mathbf{A}$ and to signal perturbations such as electrical interference and noise, geometrical inaccuracies, model discrepancies and numerical errors.

A first approach to solve the inverse problem consists of imposing physiologically plausible constraints on the solutions in order to avoid aberrant values. Within compressed cartilage, the flow of interstitial fluid carries positively charged ions from the center towards the periphery of the contact regions. Since the associated electric current is positive when directed outwards within these regions (Fig. 5.1B), a non-negativity constraint can be naturally incorporated into a quadratic least-squares estimation of the current densities to improve the meaningfulness of the estimations :

$$\Pi_1(J) = \|\mathbf{A}\mathbf{J} - \mathbf{V}\|^2 \text{ subject to } J_1, \dots, J_N \geq 0 \quad (5.2)$$

We also evaluated the Tikhonov regularization technique which has been proven to be an effective method for solving ill-posed linear inverse problems. Its general form is given by :

$$\Pi_2(J) = \|\mathbf{A}\mathbf{J} - \mathbf{V}\|^2 + \lambda \|\mathbf{\Gamma}\mathbf{J}\|^2 \quad (5.3)$$

The estimated current density magnitudes are then obtained from :

$$\hat{\mathbf{J}} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A} - \lambda \mathbf{\Gamma}^T \mathbf{\Gamma})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{V} \quad (5.4)$$

Where $\mathbf{\Gamma}$ is the regularization operator and λ is the regularization parameter. For zero-order Tikhonov regularization, the regularization operator $\mathbf{\Gamma}$ is the identity matrix. For higher order Tikhonov regularization, $\mathbf{\Gamma}$ is the matrix approximation of a gradient operator. Tikhonov regularization was solved with the help of a Matlab toolkit [152].

Finally, a third method which combines Tikhonov regularization and the non-negativity constraint was evaluated in order to further improve the accuracy of estimated current magnitudes.

The simulation study compared the performances of three inverse techniques : quadratic least-squares with non-negative constraint (Lsqnng), zero-order Tikhonov regularization (Tik) and zero-order Tikhonov regularization enhanced by a non-negative constraint (Tiknng). A fourth technique using third-order Tikhonov regularization enhanced by a non-negative constraint (Tiknng- $\Gamma 3$) was only applied for the clinical data using the 8-subsource scheme. It used a specific regularization operator $\mathbf{\Gamma}$, aimed to increase the homogeneity of the current density distribution of the subsources within either the medial or the lateral region and which has the following form :

$$\mathbf{\Gamma} = \begin{bmatrix} 1 & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{1}{3} & 1 & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & 1 & -\frac{1}{3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{3} & 1 & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & 1 & -\frac{1}{3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & 1 \end{bmatrix} \quad (5.5)$$

The precision of the inverse techniques when applied to model data were assessed by calculating relative error (RE) and correlation coefficient (CC) between the predefined model current densities $\mathbf{J}$ and the estimated current densities $\hat{\mathbf{J}}$.

The choice of the regularization parameter is critical for obtaining meaningful estimated current density magnitudes. In the simulation study, the optimal regularization parameter (λ_{opt}) was initially chosen so as to produce the minimal RE between the predefined current densities $\mathbf{J}$ and the estimated current densities $\hat{\mathbf{J}}$ given that the predefined current densities were known for the model data. Then, the generalized cross validation (GCV) criterion and the L-curve criterion, both of which require neither *a priori* nor *a posteriori* knowledge of the noise level, were evaluated against the optimal regularization parameter [134].

Generating Model Data for the Inverse Problem

The electric source is modeled as a current density within cylinders representing the two articular cartilage regions on the lateral and medial sides of the knee. One cylinder comprises both the condylar cartilage and the tibial cartilage in a single compartment since the two cartilage layers are assumed to undergo no relative lateral displacement under the simplest type of compression that can be modeled. In order to investigate the sensitivity of the inverse solutions to localized cartilage defects, the cylindrical source was divided into smaller subsources. We considered four subsurface schemes to be incorporated into the knee models (Fig. 5.2B): a scheme with one source for each of the two cylindrical contact regions (single radial zone and 2 subsources: 1Z2); a scheme with four subsources per cylinder, where each contact region is divided into four quadrants (single radial zone and 8 subsources: 1Z8); a scheme with eight subsources per cylinder which consists of further dividing each of the quadrants in 1Z8 into two equal sections (single radial zone and 16 subsources: 1Z16); and finally, a scheme of eight subsources per cylinder, consisting of dividing the four quadrants in 1Z8 into two concentric zones (two concentric zones and 16 subsources: 2Z16).

For all knee models, a total number of 50 electrodes are simulated on the knee surface with 25 electrodes equally distributed on each side of the knee along five rows and five columns. The third row is aligned with the femorotibial joint line level. To evaluate the effects of the number and position of electrodes on the quality of estimation, we designed four electrode layouts (Fig. 5.2C): 8 electrodes on the joint line level (E8L1); 8 electrodes spread on three levels (E8L3) which is the same layout as that used in the previous publication for the clinical

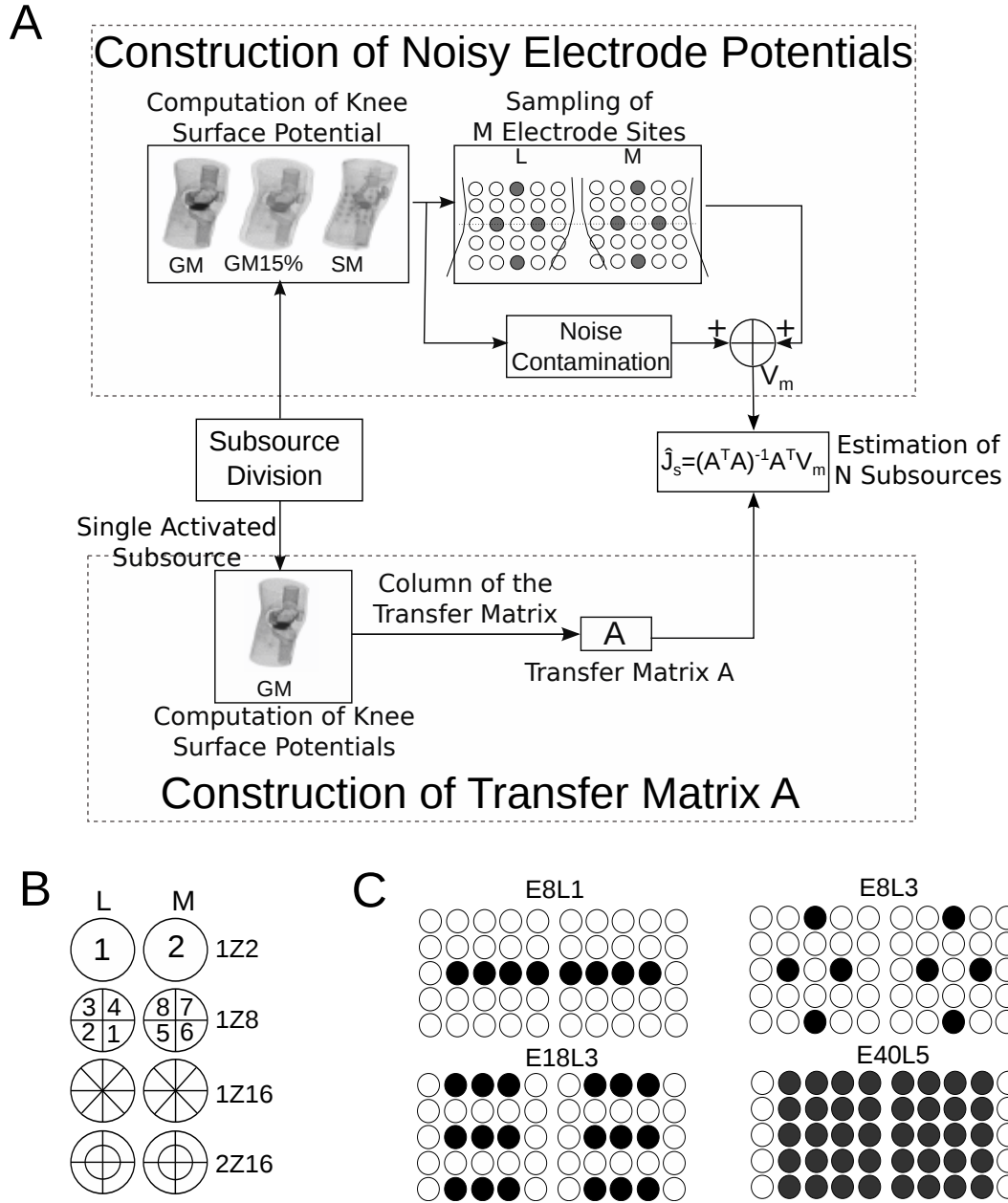


Figure 5.2: (A) Schematic diagram of the simulation protocol. The GM knee model in the lower box is used for computing the transfer matrix. The knee models in the upper box are used to generate knee surface potentials, which are then sampled with an electrode layout and contaminated with noise. Inverse techniques are used to estimate the current density magnitudes of the subsources using the transfer matrix and the electrode potentials. The estimated current densities are finally compared to the predefined current densities. (B) The subsource schemes used to generate both the transfer matrix and the electrode potentials. (C) The surface electrode layouts.

measurements [27]; 18 electrodes on three levels (E18L3) and 40 electrodes on five levels (E40L5).

The model specific transfer matrix $\mathbf{A}$ was constructed in accordance with the subdivisions of the source. As mentioned in the previous section, $\mathbf{A}$ is a matrix with N columns corresponding to the number of subsources. Each column, which encompasses 50 electrode potentials, is obtained by assigning a current density of 1 A/m^2 to the corresponding subsurface while the remaining subsources are set to zero. Throughout this study, only the GM model was used for computing the transfer matrix for the inversion of both model and clinical potentials.

The model knee surface potential vectors $\mathbf{V}$ were generated using all three geometrical models (GM, GM15% and SM). To do so, for a given subsurface scheme, each subsurface was assigned a current density magnitude with a randomly selected value uniformly distributed between 0 and 2 A/m^2 . The generated electrode potentials and their corresponding transfer matrix $\mathbf{A}$ were then sampled according to the chosen electrode layout.

The measurement errors were simulated by adding white normal noise to the electrode potentials. This noise had an average of zero and a standard deviation that is a fraction of the standard deviation of the computed electrode potentials. We define the signal-to-noise ratio (SNR) as the ratio of the variances of the signal over that of the noise level, expressed in decibels [150].

$$SNR = 10 \log \frac{\sigma_s^2}{\sigma_b^2} \quad (5.6)$$

Where σ_s is the standard deviation of the noise-free electrode potentials and is calculated using all 50 electrode potentials; σ_b is the standard deviation of the noise. In the ideal case where no noise is added in the model data and no geometrical error is present, RE is 0 and CC is 1. The experimental noise due to electrode movement, amplifier noise, data conversion noise, etc. is estimated to range between 20dB and 40dB. This data generation process (Fig. 5.2A) was repeated 100 times for each chosen noise level and the overall performance is quantified by their corresponding RE and CC .

5.2.4 Results

Effects of the Inverse Techniques

The accuracy of the different inverse techniques versus the noise level using the 1Z8 subsurface scheme is shown in Fig. 5.3, where the GM model is used for generating both the transfer matrix and electrode potentials (there are no geometrical errors). When the noise level is relatively low (SNR above 40dB), the REs are also low: below 0.2 for Lsqnng (Fig. 5.3A) and below 0.1 for the two regularization techniques Tik (Fig. 5.3C) and Tiknng (Fig. 5.3E). Beyond this noise level, the REs increase significantly for all the inverse techniques. The two regularization techniques have lower REs compared to the Lsqnng technique and until 20dB, both regularization techniques have similar performances. Below 10dB, the REs for the Tiknng technique are smaller compared to the Tik technique. The two electrode layouts with 8 electrodes (E8L1 and E8L3) give very similar REs in this circumstance. Increasing the number of electrodes helps lower the REs throughout the SNR range. The results obtained with the CC index (Figs. 5.3B, 5.3D & 5.3F) are in line with the RE results. However, the differences of CCs between the Tik and Tiknng techniques are smaller than that of the REs.

Effects of Concentric Source Zone

To further investigate the sensitivity of the inverse solutions to the size and position of the subsources, two types of subsurface configurations were studied using the Tiknng technique. Two subsurface schemes 1Z16 and 2Z16 (Fig. 5.2B) along with two electrode layouts of 18 and 40 electrodes (Fig. 5.2C) were applied using the GM model and the results are shown in Fig. 5.4. For the same number of electrodes, the single-radial-zone subsurface scheme (1Z16) produces lower REs and higher CCs than the two-concentric-zone scheme (2Z16) across the noise level range. The performances of both subsurface schemes are significantly enhanced by increasing the number of electrodes (RE increased by an average of 0.055 for 1Z16, and by an average of 0.044 for 2Z16 by increasing the electrode number from 18 to 40). Compared to the results obtained with the 8-subsource scheme (Fig. 5.3), REs and CCs with the 16-subsource schemes show a clearer linearity versus the noise level. Moreover, the 16-subsource schemes exhibit similar REs to that of the 8-subsource scheme (Fig. 5.4A vs. Fig. 5.3E); however, it shows lower performance in terms of CC (Fig. 5.4B vs. Fig. 5.3F).

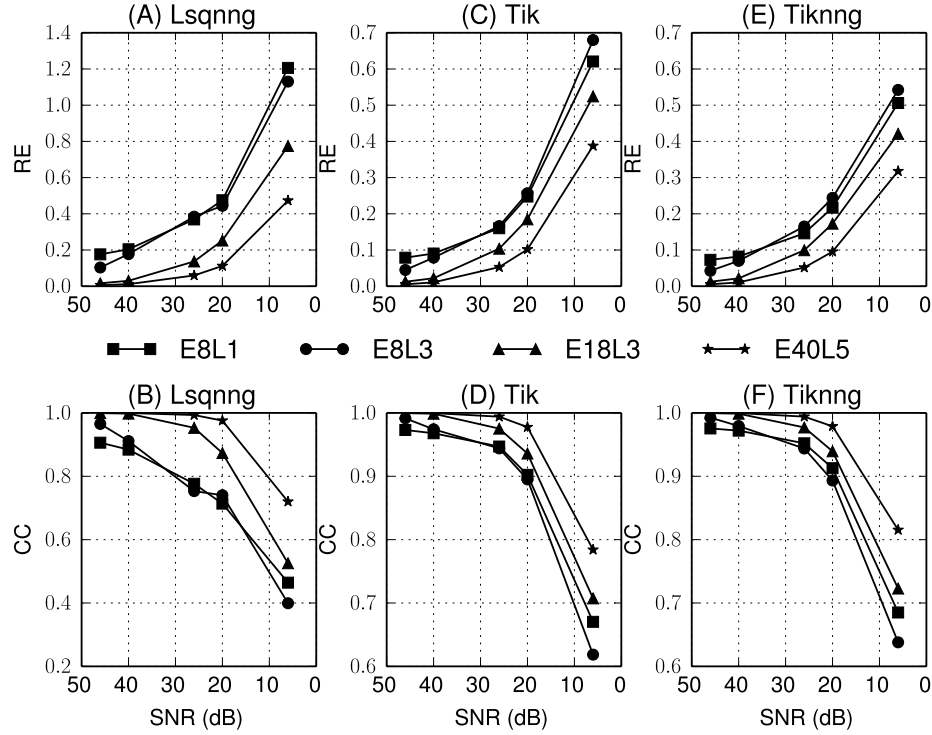


Figure 5.3: Effects of the inverse techniques. Relative error (RE) versus signal-to-noise ratio (SNR) using different inverse techniques: (A) quadratic least-squares with non-negativity constraint (Lsqnng); (C) zero-order Tikhonov regularization (Tik); (E) zero-order Tikhonov regularization with non-negativity constraint (Tiknng). The transfer matrix and electrode potentials are obtained using the GM model and the subsurface scheme 1Z8. The line markers correspond to different electrode layouts: E8L1, E8L3, E18L3 and E40L5. Panels (B), (D) and (F) show the correlation coefficients (CC) corresponding to panels (A), (C) and (E), respectively.

Effects of Subsource Position

Because of the anatomical complexity of the diarthrodial joint, the subsources are surrounded by tissues with different electric conductivities. These heterogeneous electrical environments can affect the knee surface potentials and it is thus expected that the responses of subsources to the noise level as well as to the electrode layouts differ from each other. The corresponding results for the 8-subsource scheme are shown in Fig. 5.5. We observe that the noise levels affect all subsources, regardless their positions inside the knee. However, the subsources located nearest to the knee surface (external subsources 2, 3, 6 & 7) enjoy lower REs in all circumstances compared to the subsources located away from the knee surface (internal

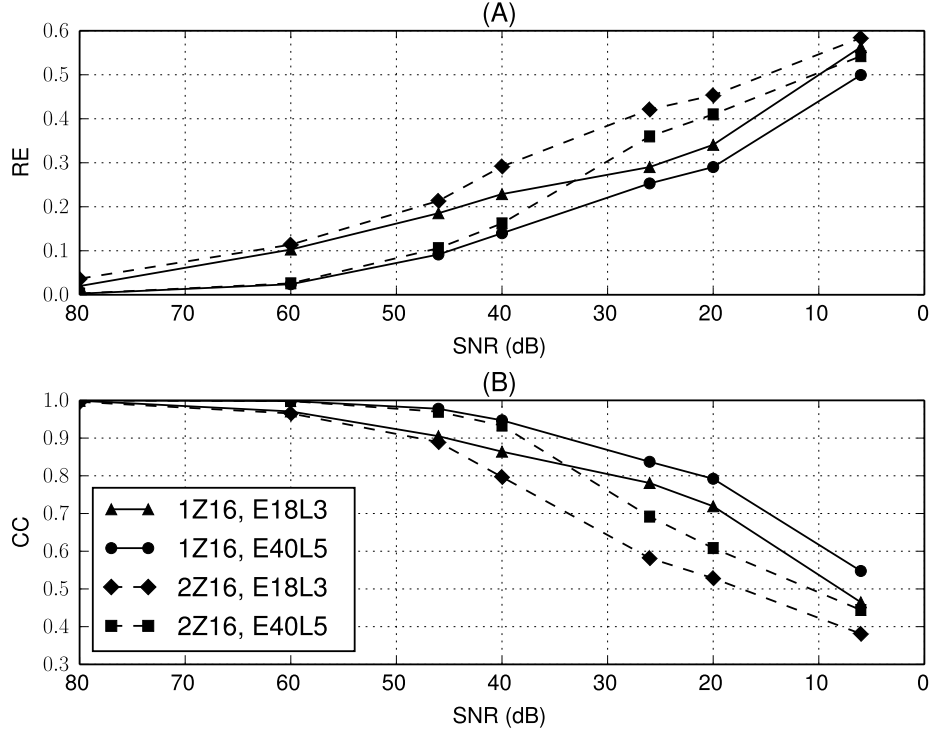


Figure 5.4: Effects of single- versus two-concentric-zone subsource schemes. (A) Relative error (RE) and (B) correlation coefficient (CC) versus signal-to-noise ratio (SNR) for subsource schemes with 16 subsources distributed either on a single radial zone (1Z16) versus 2 concentric zones (2Z16). The transfer matrix and electrode potentials are obtained using the GM model. The electrode layouts comprised either 18 electrodes distributed on three levels (E18L3), or 40 electrodes distributed on five levels (E40L5).

subsources 1, 4, 5 & 8). A higher number of electrodes improves the quality of estimation for all subsources when the noise level remains the same. When the electrodes are concentrated on the joint line level (E8L1), REs are lower for the internal subsources 1, 4, 5 and 8 compared to the E8L3 layout. When the SNR is decreased from 40dB to 20dB, the E8L3 layout shows a smaller increase of the REs for the external subsources than that for the internal subsources, which thus appears more sensitive to noise.

Effects of Knee Model Geometry

Geometry is another factor that can contribute to estimation errors. To investigate this factor, the transfer matrix was obtained using the GM model, while the knee surface potentials were

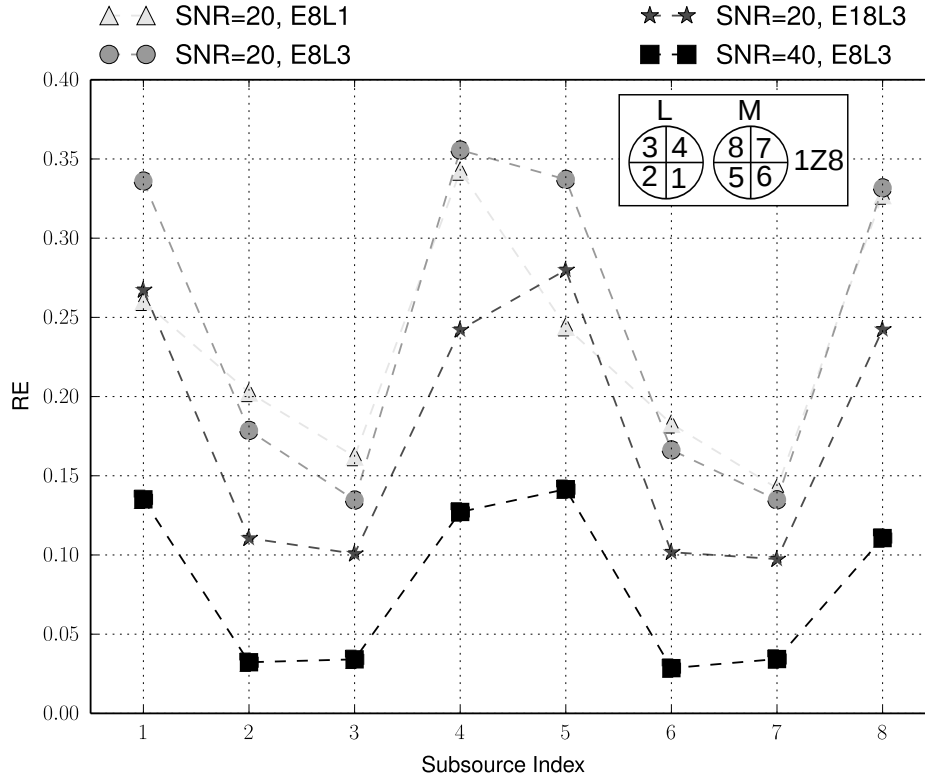


Figure 5.5: Effects of source position in the 1Z8 subsource scheme. Relative error (RE) versus subsource index for different signal-to-noise ratios (SNRs) and electrode layouts (E8L1, E8L3 and E18L3). The transfer matrix and electrode potentials are obtained using the GM model and the 1Z8 subsource scheme. The Tikhonov technique is applied for the inversion.

obtained with the GM, GM15% and the SM models using a very low noise level (SNR = 80dB). The last two models thus introduce geometrical errors. Figs. 5.6A & 5.6C show that the geometrical factor contributes to high REs and poor CCs regardless the inverse techniques. However, the regularization techniques increase the accuracy for the SM model, but seem to be ineffective for the GM15% model. Increasing the electrode number slightly improves the accuracy and the correlation for both the GM15% and SM models (Figs. 5.6B & 5.6D). It is interesting to note that, for the GM15% model, the 8-electrode layout over the joint line level (E8L1) leads to the lowest RE compared to other electrode layouts.

Evaluation of the Regularization Parameter

The Tikhonov regularization parameters estimated with two well-known techniques (GCV and L-curve) were compared to the optimal parameters obtained by minimizing the predefined

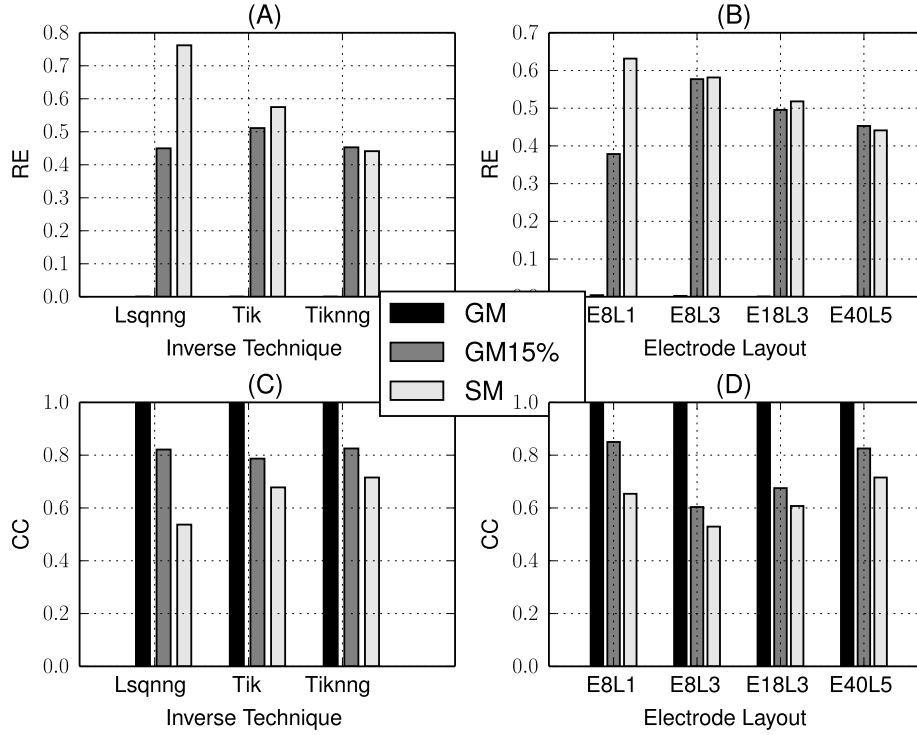


Figure 5.6 : Effects of knee model geometry. The transfer matrix is obtained using the GM model whereas the electrode potentials are obtained using either the GM (black), the GM15% (dark gray) or the SM models (light gray). (A) Relative errors (REs) and (C) correlation coefficients (CCs) for the three models and different inverse techniques using the E8L3 electrode layout and the 1Z8 subspace scheme. (B) Relative errors (REs) and (D) correlation coefficients (CCs) for the three models of different electrode layouts (E8L1, E8L3, E18L3 and E40L5) using the Tiknng technique. Note that the REs for the GM model, represented by the black bars in (A) and (B), are null. The noise level is very low ($\text{SNR} = 80\text{dB}$).

and estimated subsurface current density amplitudes and their performances are shown in Table 5.1. In the absence of geometrical errors, the L-curve technique tends to overestimate the regularization parameters at lower noise levels (SNRs over 20 dB). Under the same noise condition, the L-curve technique gives near optimal estimates in the presence of geometrical errors (using SM model). However, when the noise level is high and for both conditions (with and without geometrical errors), the L-curve technique underestimates the regularization parameters whereas GCV gives relatively stable and accurate estimations in all circumstances.

		λ_{opt}	λ_{GCV}	$\lambda_{L-curve}$
GM	46dB	1.093e-5	8.601e-6	4.321e-4
	26dB	3.475e-5	2.045e-5	3.098e-4
	6dB	3.986e-4	4.131e-4	2.951e-4
SM	46dB	1.744e-4	3.728e-4	2.563e-4
	26dB	1.813e-4	3.449e-4	2.246e-4
	6dB	6.073e-4	6.342e-4	3.728e-4

Tableau 5.1 : Comparison of the optimal regularization parameters λ and their estimated values using the GCV and the L-curve techniques. The GM model was used to generate the transfer matrix, whereas both the GM and the SM models were used to generate the surface electrode potentials.

Inverse Results Using Clinical Data

We chose the GCV technique for the estimation of the Tikhonov regularization parameter for the application to the experimental EAG data obtained from three sets of knees : asymptomatic, osteoarthritic, and prosthetic. The estimation of the current density magnitudes was based on the two-subsource scheme 1Z2 (comprising the lateral and medial sources). The estimated current density magnitudes using Lsqnng and Tiknng techniques are shown in Fig. 5.7. For the asymptomatic group, higher current density values are observed on the medial side versus the lateral side for both inverse techniques. For the osteoarthritic group, a significant decrease of the current density magnitudes can be observed on both sides of the knee compared to the asymptomatic group. For the prosthetic group, the current density magnitudes are null.

Finally, we estimated the current density magnitudes based on the 8-subsource scheme (1Z8) for the asymptomatic and osteoarthritic groups using Lsqnng, Tiknng and Tiknng with a third-order Tikhonov operator (Tiknng-Γ3). The results are shown in Fig. 5.8 and indicate an overall decrease of current density magnitudes for the osteoarthritic group compared to the asymptomatic group. However, Lsqnng resulted in unusually large estimated current density magnitudes for subsource 1 in the asymptomatic group and for subsource 5 in the osteoarthritic group. This singularity is absent for the Tiknng and Tiknng-Γ3 techniques. In the asymptomatic group, the Tiknng technique results in higher estimated current density magnitudes for the external subsources 2, 3, 6 and 7 than the remaining internal subsources.

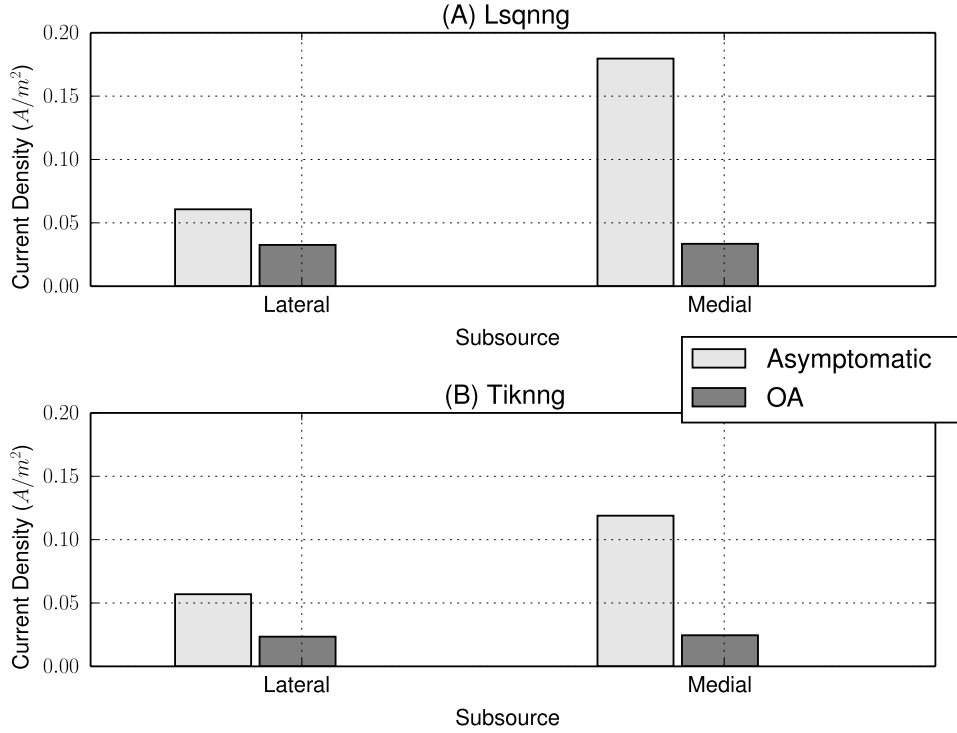


Figure 5.7: Inverse model results using clinical data. Current density magnitudes estimated using average potentials ($N=20$) recorded with the E8L3 electrode layout for the asymptomatic (light gray) and osteoarthritic (dark gray) groups using (A) the quadratic least-squares technique with non-negativity constraint (Lsqnng) and (B) the zero-order Tikhonov technique with non-negativity constraint (Tiknng). The two-subsource scheme with a single source on each side of the knee is used: lateral and medial. The transfer matrix is obtained using the GM model. Note that estimated current densities are null for the prosthesis group.

The Tiknng- $\Gamma 3$ technique results in overall balanced estimated current density magnitudes of all subsources since it takes a weighted average of the subsource and its neighboring subsources, thus provides smoother solutions.

5.2.5 Discussion

In contrast to the electrical current sources that are used to solve the inverse problems of electroencephalography and electrocardiography, which are scattered in a volume and oriented along different directions [172, 173], the electrical sources that generate the EAG signals are located in a single plane (neglecting the low curvature of the articular surface), their orientations are parallel to that plane and they point outward within two small cylindrical

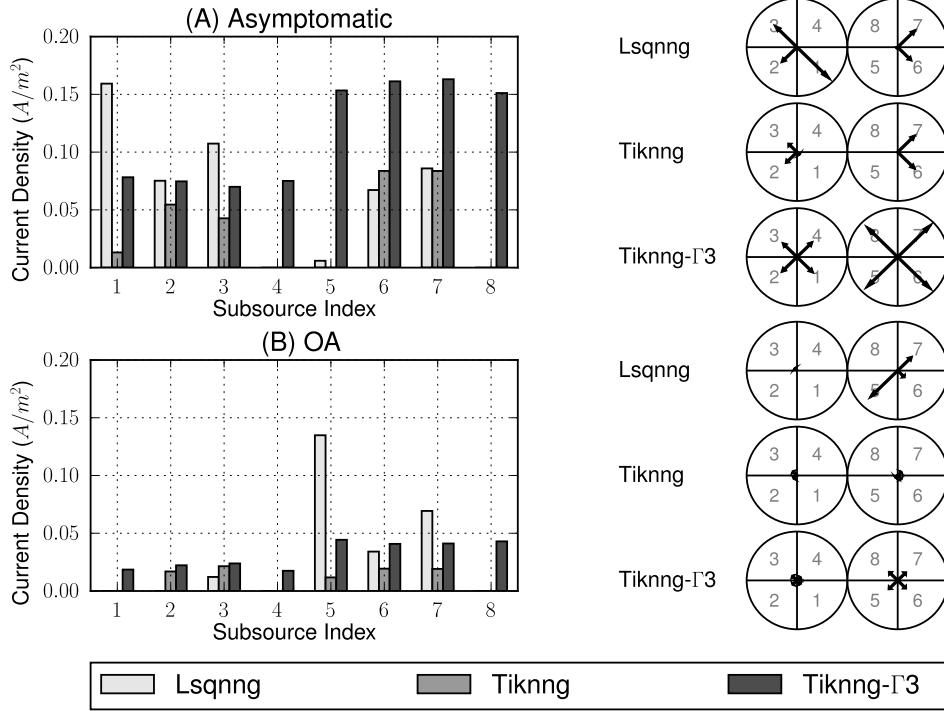


Figure 5.8: Current density distributions estimated from clinical data using the 8-subsource scheme (1Z8). Computed current density magnitudes for each of eight subsources using average potentials ($N=20$) recorded with the E8L3 electrode layout for (A) the asymptomatic group and (B) the osteoarthritic group. The pairs of circular areas represent the cartilage contact regions on the lateral and medial sides of the knee and the quadrants represent the subsources. Inverse techniques are the quadratic least-squares technique with non-negativity constraint (Lsqnng in light gray), the zero-order Tikhonov technique with non-negativity constraint (Tiknng in dark gray) and a third-order Tikhonov technique with non-negativity constraint (Tiknng- Γ^3 in black). The GM model is used to compute the transfer matrix.

shapes representing compressed cartilage. These unique features contribute to the originality of the inverse EAG problem and they can create both advantages (well localized sources with specific orientations) and disadvantages (cross-talk between opposite subsources). Different inverse techniques were thus investigated so as to benefit from some useful features of these sources, such as the non-negativity constraint, and to mitigate interfering features, such as the Tikhonov regularization to dampen opposite subsources.

When the sole source of error for the simulated electrode potentials was random white noise, Tikhonov regularization generally doubled the accuracy of the inverse solutions compared

to the least-squares approach (Fig. 5.3A vs. Figs 5.3C & 5.3E). The non-negativity constraint improved the estimation accuracy for the Tikhonov regularization technique, but only when the noise level was high. Considering that the noise level can be high for measurements [27], combining Tikhonov regularization and the non-negativity constraint can improve the estimation accuracy.

An increase in the number of electrodes used to compute the simulated potentials improved the estimation accuracy, either in the absence (Fig. 5.3) or presence (Fig. 5.6) of geometrical errors. Interestingly, with the same number of electrodes, the layout with electrodes located along a single line around the femorotibial joint level showed a similar accuracy as a more spread-out layout in the absence of geometrical errors (Fig. 5.5). Moreover, this single line electrode configuration improved significantly the estimation accuracy in comparison with the spread-out layout when the geometry of knee model used to calculate the electrode potentials included an additional fat layer (Fig. 5.6). This can be explained by the characteristic distribution of the sources which are located, and also oriented, in a single plane on the joint line and which produce surface potentials with larger amplitudes and signal-to-noise ratios in that plane.

One challenge for the diagnosis of cartilage degeneration is to provide as detailed information as possible about the localization of possible lesions, which is crucial for the early detection of osteoarthritis. The 16-subsource scheme was thus developed to assess the performance of inverse EAG techniques for distributed sources. The reported size of early lesions represents about 5% of the cartilage contact surface, which corresponds to the dimension of one of the 16 subsources [108, 174]. Interestingly, the 16-subsource schemes produced REs comparable to those of the 8-subsource scheme. Furthermore, the estimation accuracy for both 8- and 16-subsource schemes can be significantly improved by increasing the number of electrodes (Figs. 5.3 to 5.5). Compared to the single-radial-zone scheme, two-concentric-zone scheme is expected to be able to detect cartilage defects in the inner regions of the cartilage contact region. Even though there are higher REs for the two-concentric-zone scheme compared to that of the single-radial-zone scheme, these REs are not drastically higher regarding the benefits of localizing cartilage defects. Furthermore, the accuracy of the estimated current density depends on the position of the source within the knee joint. As shown in Fig. 5.5, the

subsources located nearest to the knee surface enjoy lower REs compared to the subsources located away from the knee surface.

Geometrical errors degrade the estimation accuracy (Fig. 5.6A), and devalue the possible clinical benefits of inverse EAG techniques. In spite of the fact that a careful choice of inverse technique, electrode layout and source representation can improve estimation accuracy in certain circumstances, there are still persistent estimation errors for both geometrically modified models. To achieve better estimation results, subject-specific knee geometries are advisable for solving the inverse problem of EAG. This did not prevent us from using clinical data to evaluate our inverse techniques based a generic knee model (GM).

The average potentials measured in three sets of 20 knees were used to estimate the current density magnitudes in a simplified 2-subsource scheme (1Z2). For the asymptomatic group, the current density estimated on the medial side was significantly higher when compared to the lateral side, whatever the inverse technique (Fig. 5.7). Higher compressive forces in the medial side of the knee have previously been observed in normal subjects [175], in a cadaveric biostatic model [176] and in a finite element model of the femorotibial joint [169]. These higher compressive forces in the medial compartment increase pressure gradients, the fluid flow and subsequently the streaming currents that generate the EAG potentials. For the osteoarthritic group, a significant decrease in the estimated current density magnitudes was observed on both sides of the knee compared to the asymptomatic group. This decrease was more pronounced on the medial side than the lateral side, which complies with the results of clinical studies indicating that the medial side is often more heavily affected than the lateral side by osteoarthritis [108]. Finally, for the prosthetic group, the estimated current densities were null, which was expected because of the absence of cartilage and the non-negativity constraint, and which further supports the hypothesis that EAG signals originate from compressed articular cartilage.

A more complex source representation (1Z8) was estimated using the same clinical data (Fig. 5.8). The results clearly showed that the least-squares technique (Lsqnng) is prone to cross-talk. In the asymptomatic group for example, the largest estimated subsource (1) was surprisingly found on the internal lateral side, probably cancelling the effects of two opposing external subsources (2, 3). The zero-order Thikonov regularization (Tiknng) decreased the

overall amplitude of all sources, attenuated these cross-talk effects and generally improved the results with medial sources that are larger than the lateral ones. But cross-talk was still present with all four internal subsources having almost null amplitudes. Indeed, external subsources produce mainly positive surface potentials whereas the internal subsources produce mainly negative potentials because of their orientation, and these two types of subsources cancel each other [171]. In this situation, regularization minimized the overall amplitude of the sources and the four external subsources were sufficient to reproduce the surface potentials. To mitigate this effect, an original regularization operator was developed (Γ in eq. 5.5) and produced more uniform subsource current density magnitudes which were larger on the medial side and smaller on the lateral side.

5.2.6 Conclusion

In conclusion, streaming potentials recorded directly on articular cartilage reflect the forces acting on the cartilage and its possible degradation. On the knee surface, the EAG potentials are further affected by the complexity of the surrounding volume conductor. Solutions to the inverse EAG problem can obviate these volume conductor effects and estimate the current density within the cartilage. Different inverse techniques were investigated and benefited from some inherent features of the streaming potential sources, such as their non-negativity, and mitigated interfering features, such as the Tikhonov regularization to dampen opposite subsources. When applied to clinical data, a simplified source representation with two subsources produced very coherent results with current densities that were larger in the medial side than in the lateral side of the knee for the asymptomatic group, decreased in the osteoarthritis group and null in the prosthetic group. A more complex representation with eight subsources was prone to cross-talk, which was mitigated with a specific regularization operator.

CHAPITRE 6

DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSIONS

Les propriétés électromécaniques du cartilage ont fait l'objet de plusieurs études *in vitro* qui ont révélé que l'amplitude des potentiels d'écoulement mesurés à la surface du cartilage durant sa compression reflète l'état de santé de celui-ci. L'électroarthrographie étant une technique de mesure non-invasive de ces potentiels d'écoulement, elle pourrait ainsi constituer une nouvelle technique de diagnostic pour l'arthrose. La technique offre plusieurs avantages, comme le faible coût de l'instrumentation, la simplicité de son opération par les utilisateurs, le confort pour les patients, la possibilité de détection précoce de l'arthrose afin d'arrêter ou de renverser son évolution. La technique pourrait également être appliquée à d'autres articulations ou être utilisée comme une technique adjointe pour d'autres méthodes de diagnostic.

Notre démarche avait pour but de produire de nouvelles connaissances dans un cadre de simulations numériques. Cette démarche était basée sur des modèles théoriques, organisée autour d'hypothèses et ancrée sur des expériences cliniques. La modélisation numérique de phénomènes bioélectriques est bien établie pour l'électrocardiographie, l'électroencéphalographie et l'électromyographie, mais la transmission des potentiels d'écoulement depuis le cartilage jusqu'à la surface du genou n'a pas été modélisée jusqu'à présent. Cette étude est donc la première dans son genre et elle constitue une base pour les prochaines étapes du développement de l'EAG.

6.1 Problème direct

Le problème direct permet d'établir le lien entre le comportement électrique du cartilage et la distribution de potentiel sur la surface du genou. Les premières mesures cliniques ont montré que la distribution de potentiel sur la surface du genou de sujets asymptomatiques présente des motifs spécifiques tels que deux maxima de chaque côté du genou (latéral et médial) au niveau de la ligne articulaire. Les distributions de potentiel simulées, soit avec le modèle générique ou soit avec le modèle spécifique, ont très bien reproduit les distributions

de potentiel mesurées [27], ce qui supporte l'hypothèse que les signaux EAG sont bien générés par l'activité électrique du cartilage.

Les mesures ont également montré que le potentiel du côté médial est environ deux fois plus élevé que celui du côté latéral. Ceci se retrouve également dans les distributions de potentiel simulées avec des densités de courant estimées plus élevées du côté médial que latéral. Cette différence peut être expliquée par des forces et des différences de pression hydraulique plus élevées du côté médial que du côté latéral, et qui ont déjà été rapportées dans la littérature [168, 169]. Ceci supporte l'hypothèse que les signaux EAG reflètent la force appliquée sur le cartilage. Il est à noter que la distribution de force dans le cartilage dépend fortement de la façon dont l'articulation est soumise à charge. Pendant la marche par exemple, étant un procédé dynamique et transitoire, la distribution de force sur le cartilage peut varier considérablement [146, 147].

La simulation de défauts localisés du cartilage permet d'étudier l'applicabilité de l'EAG pour la détection et la localisation de dégradations. La source électrique de l'EAG ayant été divisée en huit sections, la dégradation d'une section fut simulée par une baisse de la densité de courant dans cette seule section. Les résultats ont montré qu'un changement de distribution de potentiel spécifique correspond à chaque dégradation d'une section, plutôt qu'à une simple diminution de l'amplitude du potentiel. Cela est dû au fait que les sections dont la densité de courant se dirige vers la surface de la peau renforcent les maxima du potentiel tandis que les sections ayant la densité de courant se dirigeant vers le milieu du genou contribuent à la réduction du potentiel sur la surface du genou.

Comme plusieurs signaux physiologiques, les signaux de l'EAG pourraient être influencés par divers facteurs tels que l'âge, le sexe, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC). L'étude des amplitudes des signaux EAG en fonction de l'épaisseur de tissu gras autour du genou montre que cette dernière a une influence sur la distribution de potentiel sur la surface. Le tissu gras constitue une barrière pour la diffusion du courant électrique à cause de sa faible conductivité électrique. Avec l'augmentation de son épaisseur, les zones des maxima voient une diminution de leur amplitude tandis que les zones de basse amplitude de potentiel ne changent presque pas.

6.2 Problème inverse

Le problème inverse propose un outil de visualisation de la source électrique à l'intérieur même du cartilage, ce qui peut faciliter l'évaluation de son état de santé. Une difficulté majeure avec ce problème est qu'il est mal posé, ce qui implique la mise au point de méthodes d'inversion spécifiques à l'électroarthrographie. La qualité d'estimation a pu ainsi être améliorée à l'aide d'une première approche qui impose une contrainte de non-négativité aux densités de courant et qui est basée sur la physiologie des potentiels d'écoulement. Bien que cette contrainte de non-négativité permette de stabiliser le système, l'erreur d'estimation croît rapidement avec l'augmentation du niveau de bruit. Une deuxième approche basée sur la régularisation de Tikhonov a alors permis de rendre les solutions moins sensibles au bruit.

Un des objectifs de notre étude était de localiser un défaut du cartilage. La résolution de localisation dépend de la façon dont la source est divisée. Plus le nombre de sous-sources est élevé, meilleure est la résolution. Par contre, plus d'électrodes sont exigées pour l'estimation de ce nombre plus élevé de sources. La position des sources est un autre facteur affectant la précision de l'estimation, celle-ci étant plus élevée pour les sources externes qui produisent un courant directement orienté vers la surface du genou. L'inexactitude de modélisation géométrique est une source d'erreur qui ne peut qu'être définitivement traitée que par la construction de modèles spécifiques à chaque sujet.

6.3 Limitations

Le potentiel d'écoulement étant un phénomène électrique issu de processus électromécaniques complexes, initiés par la compression du cartilage, nous avons simplifié le modèle en représentant la source à l'aide d'une densité de courant radiale, imposée dans deux minces disques situés sous les condyles. Cette représentation macroscopique aide à comprendre la propagation du courant électrique dans le genou et la génération de la distribution de potentiel sur la surface du genou. Mais elle ne respecte cependant pas toute la physiologie et les propriétés biomécaniques du cartilage. Ainsi, nous avons utilisé une distribution de courant ayant une valeur uniforme dans chaque section, tandis que les études mécaniques montrent que la vitesse d'écoulement de phase liquide est nulle au centre et s'acroît rapidement vers la périphérie. De plus, la représentation d'un défaut par une simple diminution de la densité

de courant dans une sous-section est élémentaire et pourrait être simulée par des modèles électroporoélastiques tenant compte des changements locaux de perméabilité et de densité de charges. Notre façon de diviser la source en sous-sections (« pointes de tarte ») n'a pas pris en compte la topographie des lésions arthrosiques, qui pourraient être mieux représentées en utilisant la sectorisation standardisée établie. Les modèles du genou furent construits à partir des dimensions moyennes de la population et d'un spécimen cadavérique, qui étaient disponibles mais ne sont pas les plus représentatives en ce qui concerne l'épaisseur de cartilage compressé. La modélisation mécanique du genou est ignorée, pourtant ce type de modélisation pourrait être crucial pour tenir compte de facteurs comme la contraction des muscles de l'articulation (gastrocnemius, ischiojambier, quadriceps) qui peuvent accroître la force comprimant le cartilage articulaire et l'amplitude de l'EAG. Des facteurs tels que l'âge, les traumatismes antérieurs, le sexe, etc. peuvent également modifier les paramètres mécaniques du tissu, et par conséquent le comportement électrique de la source.

6.4 Pistes de développement

La première étude clinique a montré des résultats encourageants pour le développement de l'EAG, mais davantage d'études expérimentales sont nécessaires pour approfondir notre connaissance de ces signaux, pour mettre au point des techniques de mesure produisant des résultats reproductibles et pour établir la relation entre l'électroarthrogramme et la pathologie arthrosique. Les pistes de développement du protocole de mesure de l'EAG et de son interprétation que nous proposons, d'après les résultats de nos études numériques, sont les suivantes :

- Les cartes équipotentielles simulées montrent que les zones présentant les potentiels les plus élevés se situent autour de la ligne de l'articulation. Il est donc suggéré que les électrodes soient principalement disposées dans ces endroits.
- L'étude de défauts localisés montre que la dégradation du cartilage peut provoquer non seulement une baisse de l'amplitude du potentiel, mais également une modification complexe de sa distribution incluant même des augmentations locales de l'amplitude du potentiel. Ceci étant causé par la nature particulière de la distribution de courant dans le cartilage. L'interprétation de l'EAG et la prise de décision sur l'état du cartilage

doit donc se baser sur l'analyse du potentiel sur toute la surface du genou plutôt qu'en un seul endroit.

- Les résultats du problème inverse ont montré que la précision de l'estimation des sources peut être améliorée en augmentant le nombre d'électrodes. Il a ainsi été suggéré de développer un système de mesure ayant plus d'électrodes.
- Les résultats du problème direct ont montré que l'amplitude et la distribution du potentiel à la surface du genou sont conditionnées par des facteurs géométriques. Il est suggéré d'inclure des données géométriques du genou du sujet dans la procédure (e.g. la circonférence du genou) afin de modifier le modèle, et même de construire des modèles personnalisés ayant des géométries plus précises à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique chez les sujets à l'étude.

6.5 Conclusions

Les travaux effectués dans cette thèse fournissent un cadre de base pour l'étude quantitative de l'EAG. Ils contribuent à la compréhension des signaux mesurés sur la surface du genou et au développement futur de cette technologie en tant qu'outil de diagnostic. Les résultats obtenus pour le problème direct supportent l'hypothèse que les signaux EAG sont bien générés par la compression du cartilage articulaire et suggèrent que l'EAG pourrait détecter et localiser des dégradations. Toutefois, l'interprétation des modifications de l'EAG dues à une dégradation ne doit pas être seulement basée sur une diminution d'amplitude du potentiel en un seul site, mais sur une analyse de l'ensemble de la distribution de potentiel. Différentes techniques d'inversion pour le problème inverse ont été évaluées lors de simulations sous différentes conditions de bruit et pour différents modèles de source et de genou, et une technique optimale utilisant une contrainte physiologique de non-négativité ainsi que la méthode de régularisation de Thikonov a été retenue. Les résultats obtenus en appliquant cette technique d'inversion à des valeurs moyennes de potentiel mesuré sur des sujets sains, arthrosiques et avec prothèse sont physiologiquement réalistes pour une représentation simplifiée du cartilage, ainsi que pour une représentation plus complexe en utilisant un opérateur de régularisation adapté.

RÉFÉRENCES

- [1] J. Woo, E. Lau, C. S. Lau, P. Lee, J. Zhang, T. Kwok, C. Chan, P. Chiu, K. M. Chan, A. Chan, and D. Lam, “Socioeconomic impact of osteoarthritis in hong kong: Utilization of health and social services, and direct and indirect costs,” *Arthritis Care & Research*, vol. 49, no. 4, pp. 526–534, 2003. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11198>
- [2] N. Arden and M. C. Nevitt, “Osteoarthritis: Epidemiology,” *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 20, no. 1, pp. 3–25, 2006, osteoarthritis. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694205001087>
- [3] L. M. March and C. J. Bachmeier, “Economics of osteoarthritis: a global perspective,” *Baillière’s Clinical Rheumatology*, vol. 11, no. 4, pp. 817–834, 1997. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950357997800118>
- [4] C. Mathers, D. M. Fat, J. T. Boerma, and W. H. Organization, *The global burden of disease: 2004 update*. World Health Organization, 2004. [Online]. Available: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/
- [5] R. C. Lawrence, D. T. Felson, C. G. Helmick, L. M. Arnold, H. Choi, R. A. Deyo, S. Gabriel, R. Hirsch, M. C. Hochberg, G. G. Hunder, J. M. Jordan, J. N. Katz, H. M. Kremers, F. Wolfe, and N. A. D. Workgroup, “Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the united states: Part ii,” *Arthritis & Rheumatism*, vol. 58, no. 1, pp. 26–35, 2008. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23176>
- [6] A. de santé publique du Canada and A. de santé publique du Canada Staff, *Vivre Avec L’arthrite Au Canada: Un Défi de Santé Personnel et de Santé Publique*. Canadian Government Publishing, 2010. [Online]. Available: <http://books.google.ca/books?id=wcq8cQAACAAJ>
- [7] D. D. Dunlop, L. M. Manheim, E. H. Yelin, J. Song, and R. W. Chang, “The costs of arthritis,” *Arthritis Care & Research*, vol. 49, no. 1, pp. 101–113, 2003. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10913>

- [8] N. Maffulli, U. G. Longo, N. Gougoulis, D. Caine, and V. Denaro, "Sport injuries: a review of outcomes," *British Medical Bulletin*, 2010.
- [9] T. D. Spector, P. A. Harris, D. J. Hart, F. M. Cicuttini, D. Nandra, J. Etherington, R. L. Wolman, and D. V. Doyle, "Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: A radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 39, no. 6, pp. 988–995, 1996. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390616>
- [10] Y. Rolland, I. de Glisezinski, F. Crampes, F. Pillard, and D. Rivière, "Sport et arthrose fémorotibiale," *Science & Sports*, vol. 15, no. 3, pp. 125–132, 2000. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0765159700800167>
- [11] M. G. Lequesne, N. Dang, and N. E. Lane, "Sport practice and osteoarthritis of the limbs," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 5, no. 2, pp. 75–86, 1997. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458497800015>
- [12] P. Sarzi-Puttini, M. A. Cimmino, R. Scarpa, R. Caporali, F. Parazzini, A. Zaninelli, F. Atzeni, and B. Canesi, "Osteoarthritis: An overview of the disease and its treatment strategies," *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 35, no. 1, Supplement 1, pp. 1–10, 2005, osteoarthritis in General and Specialist Practice in Italy: The AMICA Study. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017205000338>
- [13] K. Huch, K. E. Kuettner, and P. Dieppe, "Osteoarthritis in ankle and knee joints," *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 26, no. 4, pp. 667–674, 1997. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017297800029>
- [14] K. Kuettner and A. Cole, "Cartilage degeneration in different human joints," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 13, no. 2, pp. 93–103, 2005. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458404002596>
- [15] G. Nuki, "Osteoarthritis: a problem of joint failure," *Zeitschrift für Rheumatologie*, vol. 58, no. 3, pp. 142–147, 1999. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s003930050164>
- [16] H. Takeda, T. Nakagawa, K. Nakamura, and L. Engebretsen, "Prevention and management of knee osteoarthritis and knee cartilage injury in sports," *British*

- Journal of Sports Medicine*, vol. 45, no. 4, pp. 304–309, 2011. [Online]. Available: <http://bjsm.bmj.com/content/45/4/304.abstract>
- [17] H. I. Roach and S. Tilley, “The pathogenesis of osteoarthritis,” in *Bone and Osteoarthritis*, ser. Topics in Bone Biology, F. Bronner and M. Farach-Carson, Eds. Springer London, 2007, vol. 4, pp. 1–18. [Online]. Available: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-84628-701-5_1
- [18] H. J. Braun and G. E. Gold, “Diagnosis of osteoarthritis: Imaging,” *Bone*, vol. 51, no. 2, pp. 278 – 288, 2012, osteoarthritis. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328211013585>
- [19] V. C. Mow, S. C. Kuei, W. M. Lai, and C. G. Armstrong, “Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression? theory and experiments.” *Journal of biomechanical engineering*, vol. 102, no. 1, pp. 73–84, feb. 1980. [Online]. Available: <http://view.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7382457>
- [20] E. H. Frank and A. J. Grodzinsky, “Cartilage electromechanics-i: Electrokinetic transduction and the effects of electrolyte ph and ionic strength,” *Journal of Biomechanics*, vol. 20, no. 6, pp. 615–627, 1987. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002192908790282X>
- [21] —, “Cartilage electromechanics-ii. a continuum model of cartilage electrokinetics and correlation with experiments,” *Journal of Biomechanics*, vol. 20, no. 6, pp. 629–639, 1987. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021929087902831>
- [22] Y.-J. Kim, L. J. Bonassar, and A. J. Grodzinsky, “The role of cartilage streaming potential, fluid flow and pressure in the stimulation of chondrocyte biosynthesis during dynamic compression,” *Journal of Biomechanics*, vol. 28, no. 9, pp. 1055–1066, 1995. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021929094001592>
- [23] C. Malemud, “Changes in proteoglycans in osteoarthritis: biochemistry, ultrastructure and biosynthetic processing.” *The Journal of rheumatology. Supplement*, vol. 27, pp. 60–62, 1991.

- [24] A. Légaré, M. Garon, R. Guardo, P. Savard, A. R. Poole, and M. D. Buschmann, “Detection and analysis of cartilage degeneration by spatially resolved streaming potentials,” *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 20, no. 4, pp. 819–826, 2002. [Online]. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00002-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00002-5)
- [25] M. Garon, A. Légaré, R. Guardo, P. Savard, and M. Buschmann, “Streaming potentials maps are spatially resolved indicators of amplitude, frequency and ionic strength dependant responses of articular cartilage to load,” *Journal of Biomechanics*, vol. 35, no. 2, pp. 207–216, 2002. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002192900100197X>
- [26] A.-M. Prévile, “électroarthrographie : mesure et analyse des potentiels électriques à la surface du genou pour l’évaluation de l’arthrose,” Master’s thesis, École Polytechnique de Montréal, décembre 2011. [Online]. Available: <http://publications.polymtl.ca/733/>
- [27] A. Prévile, P. Lavigne, M. Buschmann, J. Hardin, Q. Han, L. Djerroud, and P. Savard, “Electroarthrography : a novel method to assess articular cartilage and diagnose osteoarthritis by non-invasive measurement of load-induced electrical potentials at the surface of the knee,” *Osteoarthritis and Cartilage*.
- [28] National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. (2005) Questions and answers about knee problems. [Online]. Available: http://web.archive.org/web/20050514012431/http://www.pueblo.gsa.gov/cic_text/health/qa-knee/kneeqa.htm
- [29] J. C. B. Grant, I. Arthur F. Dalley, and A. M. R. Agur, *Grant’s Atlas of Anatomy*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. [Online]. Available: <http://books.google.ca/books?id=H20V4pCpACYC>
- [30] D. E. T. Shepherd and B. B. Seedhom, “Thickness of human articular cartilage in joints of the lower limb,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 58, no. 1, pp. 27–34, 1999. [Online]. Available: <http://ard.bmj.com/content/58/1/27.abstract>
- [31] F. Eckstein, M. Reiser, K.-H. Englmeier, and R. Putz, “In vivo morphometry and functional analysis of human articular cartilage with quantitative magnetic resonance imaging from image to data, from data to theory,” *Anatomy and Embryology*, vol. 203, pp. 147–173, 2001. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s004290000154>

- [32] Z. A. Cohen, D. M. McCarthy, S. Kwak, P. Legrand, F. Fogarasi, E. J. Ciaccio, and G. A. Ateshian, "Knee cartilage topography, thickness, and contact areas from mri: in-vitro calibration and in-vivo measurements," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 7, no. 1, pp. 95–109, 1999. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458498901650>
- [33] R. Muhlbauer, S. Lukasz, S. Faber, T. Stammberger, and F. Eckstein, "Comparison of knee joint cartilage thickness in triathletes and physically inactive volunteers based on magnetic resonance imaging and three-dimensional analysis," *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 28, no. 4, pp. 541–546, 2000. [Online]. Available: <http://ajs.sagepub.com/content/28/4/541.abstract>
- [34] S. R. Simon, *Orthopaedic Basic Science*. Amer Academy of Orthopaedic, 1 1994. [Online]. Available: <http://www.amazon.com/Orthopaedic-Basic-Science-Sheldon-Simon/dp/0892030798>
- [35] V. Mow, A. Ratcliffe, and A. POOLE, "Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures," *BIOMATERIALS*, vol. 13, no. 2, pp. 67–97, 1992.
- [36] C. B. Knudson and W. Knudson, "Cartilage proteoglycans," *Seminars in cell & developmental biology*, vol. 12, no. 2, pp. 69–78, apr 2001. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1006/scdb.2000.0243>
- [37] A. P. Newman, "Articular cartilage repair," *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 26, no. 2, pp. 309–324, 1998. [Online]. Available: <http://ajs.sagepub.com/content/26/2/309.abstract>
- [38] M. T. Bayliss, M. Venn, A. Maroudas, and S. Y. Ali, "Structure of proteoglycans from different layers of human articular cartilage." *Biochem. J.*, vol. 209, no. 2, pp. 387–400, 1983. [Online]. Available: <http://www.biochemj.org/bj/209/bj2090387.htm>
- [39] I. Kutzner, B. Heinlein, F. Graichen, A. Bender, A. Rohlmann, A. Halder, A. Beier, and G. Bergmann, "Loading of the knee joint during activities of daily living measured in vivo in five subjects," *Journal of Biomechanics*, vol. 43, no. 11, pp. 2164–2173, 2010. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929010002095>

- [40] P. Netti and L. Ambrosio, "Articular cartilage," in *Integrated Biomaterials Science*, R. Barbucci, Ed. Springer US, 2002, pp. 381–402. [Online]. Available: http://dx.doi.org/10.1007/0-306-47583-9_12
- [41] M. B. Goldring, "The role of the chondrocyte in osteoarthritis," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 43, no. 9, pp. 1916–1926, 2000. [Online]. Available: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200009\)43:9<1916::AID-ANR2>3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9<1916::AID-ANR2>3.0.CO;2-I)
- [42] E. Vignon, "Structure et metabolisme du cartilage articulaire," *Revue du Rhumatisme*, vol. 67, Supplement 3, no. 0, pp. 112–118, 2000. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833000800885>
- [43] C. Adam, F. Eckstein, S. Milz, and R. Putz, "The distribution of cartilage thickness within the joints of the lower limb of elderly individuals," *Journal of Anatomy*, vol. 193, no. 2, pp. 203–214, 1998. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-7580.1998.19320203.x>
- [44] M. Aurich, A. R. Poole, A. Reiner, C. Mollenhauer, A. Margulis, K. E. Kuettner, and A. A. Cole, "Matrix homeostasis in aging normal human ankle cartilage," *Arthritis a Rheumatism*, vol. 46, no. 11, pp. 2903–2910, 2002. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10611>
- [45] M. T. Bayliss and S. Y. Ali, "Age-related changes in the composition and structure of human articular-cartilage proteoglycans." *Biochem. J.*, vol. 176, no. 3, pp. 683–693, 1978. [Online]. Available: <http://www.biochemj.org/bj/176/bj1760683.htm>
- [46] W. Miehle, "Arthrosis or osteoarthritis: do these terms imply therapy with pure analgesics or non-steroidal antirheumatic agents?" *Scand J Rheumatol Suppl*, vol. 65, pp. 123–130, 1987. [Online]. Available: <http://www.biomedsearch.com/nih/Arthrosis-osteoarthritis-do-these-terms/3479837.html>
- [47] A. A. of Canada, "The impact of arthritis in canada: today and the next 30 years. executive summary," Tech. Rep. 754, 2011, open Access. [Online]. Available: http://www.arthritisnetwork.ca/downloads/20111022_Impact/Report/executive_summary.pdf
- [48] T. E. Dorner and K. V. Stein, "Prevalence and status quo of osteoarthritis in austria. analysis of epidemiological and social determinants of health in a representative

- cross-sectional survey,” *Wiener Medizinische Wochenschrift*, pp. 1–6, 2013. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s10354-013-0174-8>
- [49] U.-S. D. Nguyen, Y. Zhang, Y. Zhu, J. Niu, B. Zhang, and D. T. Felson, “Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: Survey and cohort data,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 155, no. 11, pp. 725–732, 2011. [Online]. Available: [+http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004](http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004)
- [50] F. Massicotte and L. Wildi, *Osteoarthritis: From Bench to Bedside (Ics 269) from Bench to Bedside*, ser. International congress and symposium series / Royal Society of Medicine. Royal Society of Medicine Press, 2008, ch. 1, pp. 1–26. [Online]. Available: <http://books.google.ca/books?id=S-fOHgAACAAJ>
- [51] V. K. Srikanth, J. L. Fryer, G. Zhai, T. M. Winzenberg, D. Hosmer, and G. Jones, “A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 13, no. 9, pp. 769–781, 2005. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458405001123>
- [52] A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati, D. T. Jamison, and C. J. Murray, *Global Burden of Disease and Risk Factors*. The World Bank, 2006. [Online]. Available: <http://EconPapers.repec.org/RePEc:wbk:wbpubs:7039>
- [53] G. SE, C. CS, C. ME, and O. WM, “Direct medical costs unique to people with arthritis.” *Journal Watch (General)*, vol. 24, no. 4, pp. 719–725, 1997. [Online]. Available: <http://pubget.com/paper/9101508>
- [54] T. Stafinski and D. Menon, *The burden of osteoarthritis in Canada: a review of current literature*. Institute of Health Economics, 2001.
- [55] A. Maetzel, L. C. Li, J. Pencharz, G. Tomlinson, and C. Bombardier, “The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hypertension: a comparative study,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 63, no. 4, pp. 395–401, 2004. [Online]. Available: <http://ard.bmj.com/content/63/4/395.abstract>
- [56] S. Gupta, G. A. Hawker, A. Laporte, R. Croxford, and P. C. Coyte, “The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (oa) from the perspective of individuals living with this condition,” *Rheumatology*, vol. 44, no. 12, pp. 1531–1537, 2005. [Online]. Available: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/12/1531.abstract>

- [57] H. Kotlarz, C. L. Gunnarsson, H. Fang, and J. A. Rizzo, "Osteoarthritis and absenteeism costs: evidence from us national survey data," *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, vol. 52, no. 3, pp. 263–268, 2010.
- [58] S. A. Oliveria, D. T. Felson, J. I. Reed, P. A. Cirillo, and A. M. Walker, "Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 38, no. 8, pp. 1134–1141, 1995. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380817>
- [59] L. Murphy, T. A. Schwartz, C. G. Helmick, J. B. Renner, G. Tudor, G. Koch, A. Dragomir, W. D. Kalsbeek, G. Luta, and J. M. Jordan, "Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis," *Arthritis Care & Research*, vol. 59, no. 9, pp. 1207–1213, 2008. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24021>
- [60] C. F. Dillon, E. K. Rasch, Q. Gu, and R. Hirsch, "Prevalence of knee osteoarthritis in the united states: arthritis data from the third national health and nutrition examination survey 1991-94." *The Journal of Rheumatology*, vol. 33, no. 11, pp. 2271–2279, 2006. [Online]. Available: <http://www.jrheum.org/content/33/11/2271.abstract>
- [61] J. A. Moretz, S. D. Harlan, J. Goodrich, and R. Walters, "Long-term followup of knee injuries in high school football players," *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 12, no. 4, pp. 298–300, 1984, July. [Online]. Available: <http://ajs.sagepub.com/content/12/4/298.abstract>
- [62] S. Drawer and C. W. Fuller, "Propensity for osteoarthritis and lower limb joint pain in retired professional soccer players," *British Journal of Sports Medicine*, vol. 35, no. 6, pp. 402–408, 2001. [Online]. Available: <http://bjsm.bmj.com/content/35/6/402.abstract>
- [63] M. Elleuch, M. Guermazi, M. Mezghanni, S. Ghroubi, H. Fki, S. Mefteh, S. Baklouti, and S. Sellami, "Knee osteoarthritis in 50 former top-level footballers: A comparative (control group) study," *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, vol. 51, no. 3, pp. 174–178, 2008. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168605408000068>
- [64] J. A. Buckwalter and J. A. Martin, "Osteoarthritis," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 58, no. 2, pp. 150–167, 2006. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/>

science/article/pii/S0169409X06000135

- [65] F. W. Roemer, Y. Zhang, J. Niu, J. A. Lynch, M. D. Crema, M. D. Marra, M. C. Nevitt, D. T. Felson, L. B. Hughes, G. Y. El-Khoury, M. Englund, A. Guermazi, and F. the Multicenter Osteoarthritis (MOST) Study Investigators, “Tibiofemoral joint osteoarthritis: Risk factors for mr-depicted fast cartilage loss over a 30-month period in the multicenter osteoarthritis study1,” *Radiology*, vol. 252, no. 3, pp. 772–780, 2009. [Online]. Available: <http://radiology.rsna.org/content/252/3/772.abstract>
- [66] M. Blagojevic, C. Jinks, A. Jeffery, and K. Jordan, “Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 18, no. 1, pp. 24–33, 2010. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458409002258>
- [67] P. Ravaud and M. Dougados, “Définition et épidémiologie de la gonarthrose,” *Revue du Rhumatisme*, vol. 67, Supplement 3, no. 0, pp. 130–137, 2000. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833000800915>
- [68] C. M. Chapple, H. Nicholson, G. D. Baxter, and J. H. Abbott, “Patient characteristics that predict progression of knee osteoarthritis: A systematic review of prognostic studies,” *Arthritis Care a Research*, vol. 63, no. 8, pp. 1115–1125, 2011. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20492>
- [69] R. Altman, E. Asch, D. Bloch, G. Bole, D. Borenstein, K. Brandt, W. Christy, T. D. Cooke, R. Greenwald, M. Hochberg, D. Howell, D. Kaplan, W. Koopman, S. Longley, H. Mankin, D. J. McShane, T. Medsger, R. Meenan, W. Mikkelsen, R. Moskowitz, W. Murphy, B. Rothschild, M. Segal, L. Sokoloff, and F. Wolfe, “Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee,” *Arthritis & Rheumatism*, vol. 29, no. 8, pp. 1039–1049, 1986. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780290816>
- [70] J. A. Buckwalter, H. J. Mankin, A. J. Grodzinsky *et al.*, “Articular cartilage and osteoarthritis,” *instructional course lectures – american academy of orthopaedic surgeons*, vol. 54, p. 465, 2005.
- [71] M. B. Goldring and S. R. Goldring, “Osteoarthritis,” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 213, no. 3, pp. 626–634, 2007. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.21258>

- [72] R. F. Loeser, A. L. Olex, M. A. McNulty, C. S. Carlson, M. Callahan, C. Ferguson, and J. S. Fetrow, "Disease progression and phasic changes in gene expression in a mouse model of osteoarthritis," *PLoS ONE*, vol. 8, p. 54633, jan 2013.
- [73] A. J. Bollet and J. L. Nance, "Biochemical findings in normal and osteoarthritic articular cartilage. ii. chondroitin sulfate concentration and chain length, water, and ash content*," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 45, no. 7, pp. 1170–1177, 7 1966. [Online]. Available : <http://www.jci.org/articles/view/105423>
- [74] M. B. Sweet, E. J. Thonar, A. R. Immelman, and L. Solomon, "Biochemical changes in progressive osteoarthrosis." *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 36, no. 5, pp. 387–398, 1977. [Online]. Available : <http://ard.bmj.com/content/36/5/387.abstract>
- [75] A. J. Bollet, J. R. Handy, and B. C. Sturgill, "Chondroitin sulfate concentration and protein-polysaccharide composition of articular cartilage in osteoarthritis," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 42, no. 6, pp. 853–859, 6 1963. [Online]. Available : <http://www.jci.org/articles/view/104777>
- [76] W. Horton, P. Bennion, and L. Yang, "Cellular, molecular, and matrix changes in cartilage during aging and osteoarthritis," *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, vol. 6, no. 4, p. 379, 2006.
- [77] L. A. Setton, D. M. Elliott, and V. C. Mow, "Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis : human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 7, no. 1, pp. 2–14, 1999. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458498901704>
- [78] W. Horton Jr, R. Yagi, D. Laverty, and S. Weiner, "Overview of studies comparing human normal cartilage with minimal and advanced osteoarthritic cartilage," *Clin Exp Rheumatol*, vol. 23, pp. 103–112, 2005.
- [79] H. J. Mankin, H. Dorfman, L. Lippiello, and A. Zarins, "Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips ii. correlation of morphology with biochemical and metabolic data," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 53, no. 3, pp. 523–537, 1971. [Online]. Available : [+http://dx.doi.org/](http://dx.doi.org/)
- [80] M. A. McNulty, R. F. Loeser, C. Davey, M. F. Callahan, C. M. Ferguson, and C. S. Carlson, "A comprehensive histological assessment of osteoarthritis

- lesions in mice,” *Cartilage*, vol. 2, no. 4, pp. 354–363, 2011. [Online]. Available: <http://car.sagepub.com/content/2/4/354.abstract>
- [81] N. Hunt, J. Sanchez-Ballester, R. Pandit, R. Thomas, and R. Strachan, “Chondral lesions of the knee: A new localization method and correlation with associated pathology,” *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 17, no. 5, pp. 481–490, 2001. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749806301251871>
- [82] C. Muehleman, D. Bareither, K. Huch, A. A. Cole, and K. E. Kuettner, “Prevalence of degenerative morphological changes in the joints of the lower extremity,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 5, no. 1, pp. 23–37, 1997. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458497800295>
- [83] R. W. Zamber, C. C. Teitz, D. A. McGuire, J. D. Frost, and B. K. Hermanson, “Articular cartilage lesions of the knee,” *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 5, no. 4, pp. 258–268, 1989. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0749806389901394>
- [84] G. Zhai and A. Eshghi, “Biomarkers for osteoarthritis: investigation, identification, and prognosis,” *Current Biomarker Findings*, vol. 2, pp. 19–28, 2012.
- [85] A. Mobasheri and Y. Henrotin, “Biomarkers of osteoarthritis: A review of recent research progress on soluble biochemical markers, published patents and areas for future development,” *Recent Patents on Biomarkers*, vol. 1, no. 1, pp. 25–43, 2011. [Online]. Available: <http://hdl.handle.net/2268/86529>
- [86] J. H. Kellgren and J. S. Lawrence, “Radiological assessment of osteo-arthritis,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 16, no. 4, pp. 494–502, 1957. [Online]. Available: <http://ard.bmj.com/content/16/4/494.short>
- [87] T. Tavernier and D. Dejour, “Knee imaging: what is the best modality,” *J Radiol*, vol. 82, no. 3 Pt 2, pp. 387–405; 407–408, 2001. [Online]. Available: <http://www.biomedsearch.com/nih/Knee-imaging-what-best-modality/11287867.html>
- [88] C. Liess, S. Lüsse, N. Karger, M. Heller, and C.-C. Glüer, “Detection of changes in cartilage water content using {MRI} t2-mapping in vivo,”

- Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 10, no. 12, pp. 907–913, 2002. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458402908472>
- [89] I. Möller, D. Bong, E. Naredo, E. Filippucci, I. Carrasco, C. Moragues, and A. Iagnocco, “Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 16, Supplement 3, no. 0, pp. S4–S7, 2008. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458408001994>
- [90] H. I. Keen, R. J. Wakefield, and P. G. Conaghan, “A systematic review of ultrasonography in osteoarthritis,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 68, no. 5, pp. 611–619, 2009. [Online]. Available : <http://ard.bmj.com/content/68/5/611.abstract>
- [91] R. T. Burks, “Arthroscopy and degenerative arthritis of the knee: A review of the literature,” *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 6, no. 1, pp. 43–47, 1990. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/074980639090096V>
- [92] F. McCrae, J. Shouls, P. Dieppe, and I. Watt, “Scintigraphic assessment of osteoarthritis of the knee joint.” *Ann Rheum Dis*, vol. 51, no. 8, pp. 938–942, 1992. [Online]. Available : <http://www.biomedsearch.com/nih/Scintigraphic-assessment-osteoarthritis-knee-joint/1417117.html>
- [93] H. Nakamura, K. Masuko, K. Yudoh, T. Kato, K. Nishioka, T. Sugihara, and M. Beppu, “Positron emission tomography with 18f-fdg in osteoarthritic knee,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 15, no. 6, pp. 673–681, 2007. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S106345840700009X>
- [94] J. M. Herrmann, C. Pitris, B. Bouma, S. Boppart, C. Jesser, D. Stamper, J. Fujimoto, and M. Brezinski, “High resolution imaging of normal and osteoarthritic cartilage with optical coherence tomography,” *Journal of Rheumatology*, vol. 26, no. 3, pp. 627–635, 1999.
- [95] M. J. Nissi, J. Töyräs, M. S. Laasanen, J. Rieppo, S. Saarakkala, R. Lappalainen, J. S. Jurvelin, and M. T. Nieminen, “Proteoglycan and collagen sensitive mri evaluation of normal and degenerated articular cartilage,” *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 22, no. 3, pp. 557–564, 2004. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1016/j.orthres.2003.09.008>

- [96] K. Pritzker, S. Gay, S. Jimenez, K. Ostergaard, J.-P. Pelletier, P. Revell, D. Salter, and W. van den Berg, "Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 14, no. 1, pp. 13–29, 2006. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458405001974>
- [97] I. F. Petersson, T. Boegård, T. Saxne, A. J. Silman, and B. Svensson, "Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the ahlbäck and kellgren & lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35–54 years with chronic knee pain," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 56, no. 8, pp. 493–496, 1997. [Online]. Available: <http://ard.bmj.com/content/56/8/493.abstract>
- [98] C. Peterfy, A. Guermazi, S. Zaim, P. Tirman, Y. Miaux, D. White, M. Kothari, Y. Lu, K. Fye, S. Zhao, and H. Genant, "Whole-organ magnetic resonance imaging score (worms) of the knee in osteoarthritis," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 12, no. 3, pp. 177–190, 2004. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458403002917>
- [99] D. Felson, J. Lynch, A. Guermazi, F. Roemer, J. Niu, T. McAlindon, and M. Nevitt, "Comparison of bloks and worms scoring systems part ii. longitudinal assessment of knee mris for osteoarthritis and suggested approach based on their performance: data from the osteoarthritis initiative," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 18, no. 11, pp. 1402–1407, 2010. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458410002943>
- [100] D. J. Hunter, Y. Zhang, J. Niu, J. Goggins, S. Amin, M. P. LaValley, A. Guermazi, H. Genant, D. Gale, and D. T. Felson, "Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: A longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 54, no. 5, pp. 1529–1535, 2006. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21789>
- [101] D. J. Hunter, G. H. Lo, D. Gale, A. J. Grainger, A. Guermazi, and P. G. Conaghan, "The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis mri and the validity of bone marrow lesion assessment: Bloks (boston-leeds osteoarthritis knee score)," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 67, no. 2, pp. 206–211, 2008. [Online]. Available: <http://ard.bmj.com/content/67/2/206.abstract>

- [102] R. E. Outerbridge, "The etiology of chondromalacia patellae," *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, vol. 43-B, no. 4, pp. 752–757, 1961. [Online]. Available : <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/content/43-B/4/752.abstract>
- [103] "Cartilage injury evaluation package." [Online]. Available : www.cartilage.org
- [104] J. Kellgren and J. Lawrence, "Atlas of standard radiographs (department of rheumatology and medical illustrations, university of manchester)," 1963.
- [105] C. W. Wu, M. R. Morrell, E. Heinze, A. L. Concoff, S. J. Wollaston, E. L. Arnold, R. Singh, C. Charles, M. L. Skovrun, J. D. FitzGerald, L. W. Moreland, and K. C. Kalunian, "Validation of american college of rheumatology classification criteria for knee osteoarthritis using arthroscopically defined cartilage damage scores," *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 35, no. 3, pp. 197 – 201, 2005. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017205001253>
- [106] D. Collins, *The Pathology of Articular and Spinal Diseases*. Edward Arnold, 1949. [Online]. Available : <http://books.google.ca/books?id=aFh5QgAACAAJ>
- [107] M. Dougados, X. Ayral, V. Lustrat, A. Gueguen, J. Bahuaud, P. Beaufils, J. Beguin, J. Bonvarlet, T. Boyer, H. Coudane *et al.*, "The sfa system for assessing articular cartilage lesions at arthroscopy of the knee," *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 10, no. 1, pp. 69–77, 1994.
- [108] W. C. Bae, M. M. Payanal, A. C. Chen, N. D. Hsieh-Bonassera, B. L. Ballard, M. K. Lotz, R. D. Coutts, W. D. Bugbee, and R. L. Sah, "Topographic patterns of cartilage lesions in knee osteoarthritis," *Cartilage*, vol. 1, no. 1, pp. 10–19, 2010. [Online]. Available : <http://car.sagepub.com/content/1/1/10.abstract>
- [109] J. W.-P. Michael, K. U. Schlüter-Brust, and P. Eysel, "The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee," *Dtsch Arztebl International*, vol. 107, no. 9, pp. 152–162, 2010. [Online]. Available : <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=68000>
- [110] R. W. Moskowitz, *Osteoarthritis, diagnosis and medical/surgical management*. Saunders, 1992, ch. 28. [Online]. Available : <http://books.google.ca/books?id=sypsAAAAMAAJ>

- [111] A. Maroudas, H. Muir, and J. Wingham, "The correlation of fixed negative charge with glycosaminoglycan content of human articular cartilage," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, vol. 177, no. 3, pp. 492 – 500, 1969. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304416569903110>
- [112] C. G. Armstrong, W. M. Lai, and V. C. Mow, "An analysis of the unconfined compression of articular cartilage," *Journal of Biomechanical Engineering-transactions of The Asme*, vol. 106, 1984.
- [113] J. Soulhat, M. Buschmann, A. Shirazi-Adl *et al.*, "A fibril-network-reinforced biphasic model of cartilage in unconfined compression." *Journal of biomechanical engineering*, vol. 121, no. 3, p. 340, 1999.
- [114] L. Li, J. Soulhat, M. Buschmann, and A. Shirazi-Adl, "Nonlinear analysis of cartilage in unconfined ramp compression using a fibril reinforced poroelastic model," *Clinical Biomechanics*, vol. 14, no. 9, pp. 673–682, 1999. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268003399000133>
- [115] M. Fortin, J. Soulhat, A. Shirazi-Adl, E. Hunziker, M. Buschmann *et al.*, "Unconfined compression of articular cartilage: nonlinear behavior and comparison with a fibril-reinforced biphasic model." *Journal of biomechanical engineering*, vol. 122, no. 2, p. 189, 2000.
- [116] D. D. Sun, X. E. Guo, M. Likhitpanichkul, W. M. Lai, and V. C. Mow, "The influence of the fixed negative charges on mechanical and electrical behaviors of articular cartilage under unconfined compression." *J Biomech Eng*, vol. 126, no. 1, pp. 6–16, 2004. [Online]. Available: <http://www.biomedsearch.com/nih/influence-fixed-negative-charges-mechanical/15171124.html>
- [117] A. C. Chen, T. T. Nguyen, and R. L. Sah, "Streaming potentials during the confined compression creep test of normal and proteoglycan-depleted cartilage," *Annals of biomedical engineering*, vol. 25, no. 2, pp. 269–277, 1997.
- [118] L. Li and W. Herzog, "Electromechanical response of articular cartilage in indentation considerations on the determination of cartilage properties during arthroscopy," *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 8, no. 2, pp. 83–91, 2005.

- [119] B. Schmidt-Rohlfing, U. Schneider, H. Goost, and J. Silny, “Mechanically induced electrical potentials of articular cartilage,” *Journal of Biomechanics*, vol. 35, no. 4, pp. 475–482, 2002. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929001002329>
- [120] B. Schmidt-Rohlfing, K. Gavenis, and J. Silny, “Electrical potentials derived from articular cartilage: the significance of polarization potentials,” *Journal of Medical Engineering & Technology*, vol. 29, no. 6, pp. 268–277, 2005. [Online]. Available : <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/03091900512331332537>
- [121] F. Lambers, W. Wilson, and C. van Donkelaar, “Damage in cartilage during impact loading, confined compression and unconfined compression – a fibril-reinforced poroviscoelastic finite element study,” *Orthopaedic Biomechanics, Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology, The Netherlands*, 2005. [Online]. Available : <http://yp.wtb.tue.nl/pdfs/5713.pdf>
- [122] E. H. Frank, A. J. Grodzinsky, T. J. Koob, and D. R. Eyre, “Streaming potentials: a sensitive index of enzymatic degradation in articular cartilage,” *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 5, no. 4, pp. 497–508, 1987.
- [123] J. Bronzino, *The biomedical engineering handbook. 1*, ser. The Electrical Engineering Handbook Series. CRC Press published, 2000, ch. 9. [Online]. Available : <http://books.google.ca/books?id=ijhP6BZxCMAC>
- [124] J. Reilly, *Applied Bioelectricity: From Electrical Stimulations to Electropathology*. Springer Verlag, 1998. [Online]. Available : <http://books.google.ca/books?id=o7iGY-KCmk4C>
- [125] L. Sörnmo, M. Stridh, D. Husser, A. Bollmann, and S. B. Olsson, “Analysis of atrial fibrillation: from electrocardiogram signal processing to clinical management,” *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, no. 1887, pp. 235–253, 2009. [Online]. Available : <http://rsta.royalsocietypublishing.org/content/367/1887/235.abstract>
- [126] R. Sameni and G. D. Clifford, “A review of fetal ecg signal processing; issues and promising directions,” *The open pacing, electrophysiology & therapy journal*, vol. 3, p. 4, 2010.

- [127] R. Gulrajani, *Bioelectricity and biomagnetism*. Wiley, 1998. [Online]. Available : <http://books.google.ca/books?id=r6TwAAAAMAAJ>
- [128] P. Macfarlane, A. van Oosterom, O. Pahlm, P. Kligfield, M. Janse, and J. Camm, *Comprehensive Electrocardiology*. Springer, 2010, ch. 9. [Online]. Available : http://books.google.fr/books?id=Ls4NYZ2_eRIC
- [129] R. O. Martin and T. Pilkington, “Unconstrained inverse electrocardiography : Epicardial potentials,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. BME-19, no. 4, pp. 276–285, 1972.
- [130] R. Barr, M. Ramsey, and M. S. Spach, “Relating epicardial to body surface potential distributions by means of transfer coefficients based on geometry measurements,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. BME-24, no. 1, pp. 1–11, 1977.
- [131] J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism : principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford University Press, 1995, ch. 11.
- [132] B. Pfeifer, F. Hanser, M. Seger, G. Fischer, R. Modre-Osprian, and B. Tilg, “Patient-specific volume conductor modeling for non-invasive imaging of cardiac electrophysiology,” *The open medical informatics journal*, vol. 2, p. 32, 2008.
- [133] A. Pullan, L. Cheng, M. Nash, A. Ghodrati, R. MacLeod, and D. Brooks, “The inverse problem of electrocardiography,” in *Comprehensive Electrocardiology*, P. Macfarlane, A. van Oosterom, O. Pahlm, P. Kligfield, M. Janse, and J. Camm, Eds. Springer London, 2010, pp. 299–344. [Online]. Available : http://dx.doi.org/10.1007/978-1-84882-046-3_9
- [134] P. Franzone, L. Guerri, B. Taccardi, and C. Viganotti, “Finite element approximation of regularized solutions of the inverse potential problem of electrocardiography and applications to experimental data,” *CALCOLO*, vol. 22, no. 1, pp. 91–186, 1985. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1007/BF02576202>
- [135] R. M. Gulrajani, P. Savard, and F. A. Roberge, “The inverse problem in electrocardiography : solutions in terms of equivalent sources.” *Crit Rev Biomed Eng*, vol. 16, no. 3, pp. 171–214, 1988. [Online]. Available : <http://www.biomedsearch.com/nih/inverse-problem-in-electrocardiography-solutions/3064970.html>

- [136] C. Gabriel, S. Gabriel, and E. Corthout, "The dielectric properties of biological tissues: I. literature survey," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, no. 11, p. 2231, 1996. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/41/i=11/a=001>
- [137] S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: Ii. measurements in the frequency range 10 hz to 20 ghz," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, no. 11, p. 2251, 1996. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/41/i=11/a=002>
- [138] —, "The dielectric properties of biological tissues: Iii. parametric models for the dielectric spectrum of tissues," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, no. 11, p. 2271, 1996. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/41/i=11/a=003>
- [139] C. Gabriel, A. Peyman, and E. H. Grant, "Electrical conductivity of tissue at frequencies below 1 mhz," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54, no. 16, p. 4863, 2009. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/54/i=16/a=002>
- [140] K. Hitt, J. R. ShurmanII, K. Greene, J. McCarthy, J. Moskal, T. Hoeman, and M. A. Mont, "Anthropometric measurements of the human knee: Correlation to the sizing of current knee arthroplasty systems," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 85, no. suppl.4, pp. 115–122, 2003.
- [141] D. S. Y Yoshioka and T. Cooke, "The anatomy and functional axes of the femur," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 69, no. 6, pp. 873–880, 1987.
- [142] Y. Yoshioka, D. W. Siu, R. A. Scudamore, and T. D. V. Cooke, "Tibial anatomy and functional axes," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 7, no. 1, pp. 132–137, 1989. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/jor.1100070118>
- [143] M. A. Rauh, M. Bayers-Thering, C. M. Buyea, M. Phillips, and K. A. Krackow, "Reliability and validity of a new caliper for measuring patellar thickness," *The Journal of Arthroplasty*, vol. 17, no. 1, pp. 105–107, 2002. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540302143233>
- [144] B. B. Seedhom, E. B. Longton, V. Wright, and D. Dowson, "Dimensions of the knee. radiographic and autopsy study of sizes required by a knee prosthesis." *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 31, no. 1, pp. 54–58, 1972. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.31.1.54>

- [145] P. Maquet, A. V. de Berg, and J. Simonet, "Femorotibial weight-bearing areas. experimental determination," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 57, no. 6, pp. 766–771, 1975.
- [146] M. Adouni, A. Shirazi-Adl, and R. Shirazi, "Computational biodynamics of human knee joint in gait: from muscle forces to cartilage stresses," *Journal of biomechanics*, vol. 45, no. 12, pp. 2149–2156, 2012.
- [147] M. Adouni and A. Shirazi-Adl, "Evaluation of knee joint muscle forces and tissue stresses-strains during gait in severe oa versus normal subjects," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 32, no. 1, pp. 69–78, 2014.
- [148] J. Dijk, M. Lowery, B. Lapatki, and D. Stegeman, "Evidence of potential averaging over the finite surface of a bioelectric surface electrode," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 37, no. 6, pp. 1141–1151, 2009. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s10439-009-9680-7>
- [149] D. Farina, W. Jensen, and M. Akay, *Introduction to Neural Engineering for Motor Rehabilitation*, ser. IEEE Press Series on Biomedical Engineering. Wiley, 2013, ch. 28. [Online]. Available: <http://books.google.ca/books?id=tW0HDKXfrfoC>
- [150] J. Sijbers, P. Scheunders, N. Bonnet, D. V. Dyck, and E. Raman, "Quantification and improvement of the signal-to-noise ratio in a magnetic resonance image acquisition procedure," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 14, no. 10, pp. 1157–1163, 1996.
- [151] C. Lawson and R. Hanson, *Solving Least Squares Problems*, ser. Classics in Applied Mathematics. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1974. [Online]. Available: <http://books.google.ca/books?id=AEwDbHp50FgC>
- [152] P. C. Hansen, "Regularization tools - a matlab package for analysis and solution of discrete ill-posed problems - version 3.0 for matlab 5.2," *Numer. Algorithms*, vol. 6, pp. 1–35, 1998.
- [153] R. Kijowski, D. G. Blankenbaker, P. T. Stanton, J. P. Fine, and A. A. De Smet, "Radiographic findings of osteoarthritis versus arthroscopic findings of articular cartilage degeneration in the tibiofemoral joint1," *Radiology*, vol. 239, no. 3, pp. 818–824, 2006. [Online]. Available: <http://radiology.rsna.org/content/239/3/818.abstract>

- [154] R. Iorio and W. L. Healy, "Unicompartmental arthritis of the knee," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 85, no. 7, pp. 1351–1364, 2003.
- [155] T. Koch, L. Moroni, Y. Leysi-Derilou, and L. Berg, *Joint cartilage tissue engineering and pre-clinical safety and efficacy testing*. InTech, 2011, pp. 181–216, 2011 ; 10.
- [156] K. B. Gupta, J. Duryea, and B. N. Weissman, "Radiographic evaluation of osteoarthritis," *Radiologic Clinics of North America*, vol. 42, no. 1, pp. 11–41, 2004. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033838903001696>
- [157] F. Eckstein, F. Cicuttini, J.-P. Raynauld, J. Waterton, and C. Peterfy, "Magnetic resonance imaging (mri) of articular cartilage in knee osteoarthritis (oa): morphological assessment," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 14, Supplement 1, no. 0, pp. 46–75, 2006. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458406000653>
- [158] D. Bauer, D. Hunter, S. Abramson, M. Attur, M. Corr, D. Felson, D. Heinegård, J. Jordan, T. Kepler, N. Lane, T. Saxne, B. Tyree, and V. Kraus, "Classification of osteoarthritis biomarkers : a proposed approach," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 14, no. 8, pp. 723–727, 2006. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458406001038>
- [159] D. Patra and L. Sandell, "Recent advances in biomarkers in osteoarthritis." *Curr Opin Rheumatol*, vol. 23, no. 5, pp. 465–470, 2011.
- [160] M. Y. Wang, "Serum biomarkers for osteoarthritis," *Neurosurgery*, vol. 66, no. 6, pp. N21–N22, Jun 2010.
- [161] A. Grodzinsky, H. Lipshitz, and M. Glimcher, "Electromechanical properties of articular cartilage during compression and stress relaxation," *Nature*, vol. 275, no. 5679, pp. 448–450, 1978. [Online]. Available : [UR-http://dx.doi.org/10.1038/275448a0](http://dx.doi.org/10.1038/275448a0)
- [162] L. J. Bonassar, K. A. Jeffries, C. G. Paguio, and A. J. Grodzinsky, "Cartilage degradation and associated changes in biomechanical and electromechanical properties," *Acta Orthopaedica*, vol. 66, no. s266, pp. 38–44, 1995. [Online]. Available : <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/17453679509157645>

- [163] D. Miklavčič, N. Pavšelj, and F. X. Hart, *Electric Properties of Tissues*. John Wiley & Sons, Inc., 2006. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/9780471740360.ebs0403>
- [164] A. Mak, “Unconfined compression of hydrated viscoelastic tissues: a biphasic poroviscoelastic analysis,” *Biorheology*, vol. 23, no. 4, pp. 371–383, 1986.
- [165] L. Li, M. Buschmann, and A. Shirazi-Adl, “The asymmetry of transient response in compression versus release for cartilage in unconfined compression,” *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 123, no. 5, 2001. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1115/1.1388295>
- [166] L. Li, A. Shirazi-Adl, and M. Buschmann, “Alterations in mechanical behaviour of articular cartilage due to changes in depth varying material properties—a nonhomogeneous poroelastic model study,” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 5, no. 1, pp. 45–52, 2002. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10255840290008088>
- [167] S. Federico, A. Grillo, G. L. Rosa, G. Giaquinta, and W. Herzog, “A transversely isotropic, transversely homogeneous microstructural-statistical model of articular cartilage,” *Journal of Biomechanics*, vol. 38, no. 10, pp. 2008–2018, 2005. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929004004579>
- [168] M. Kazemi, L. Li, P. Savard, and M. Buschmann, “Creep behavior of the intact and meniscectomy knee joints,” *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 4, no. 7, pp. 1351–1358, 2011. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751616111001068>
- [169] D. Périé and M. Hobatho, “In vivo determination of contact areas and pressure of the femorotibial joint using non-linear finite element analysis,” *Clinical Biomechanics*, vol. 13, no. 6, pp. 394–402, 1998. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268003398000916>
- [170] M. Garon, A. Legare, E. Quenneville, T. J. Sims, A. P. Hollander, M. S. Shive, A. Restrepo, and M. D. Buschmann, “Arthroscopic device measuring streaming potentials reliably indicates functional properties of cartilage,” vol. 15, 2007. [Online]. Available: http://pubget.com/paper/pgtmp_1e5bfd61db5ac5ace48cc02e4deb0848

- [171] Q. Han, M. Buschmann, and P. Savard, “The forward problem of electroarthrography : modeling load-induced electrical potentials at the surface of the knee,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. PP, no. 99, pp. 1–1, 2014.
- [172] A. Pullan, L. Cheng, and M. Buist, *Mathematically Modelling the Electrical Activity of the Heart: From Cell to Body Surface and Back Again*. World Scientific, 2005, ch. 7.
- [173] R. Grech, T. Cassar, J. Muscat, K. Camilleri, S. Fabri, M. Zervakis, P. Xanthopoulos, V. Sakkalis, and B. Vanrumste, “Review on solving the inverse problem in eeg source analysis,” *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, vol. 5, no. 1, pp. 1–33, 2008.
- [174] K. Hjelle, E. Solheim, T. Strand, R. Muri, and M. Brittberg, “Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies,” *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 18, no. 7, pp. 730 – 734, 2002.
- [175] R. W. Hsu, S. Himeno, M. B. Coventry, and E. Y. Chao, “Normal axial alignment of the lower extremity and load-bearing distribution at the knee,” *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 255, pp. 215–227, 1990.
- [176] J. Bruns, M. Volkmer, and S. Luessenhop, “Pressure distribution at the knee joint,” *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, vol. 113, no. 1, pp. 12–19, 1993.

ANNEXE A

PRODUCTION DES MODÈLES DE GENOU

Le « Visible Human Project » propose un atlas complet et anatomiquement détaillé du corps humain. Dans notre étude, seules les images du sujet masculin furent utilisées. Les données disponibles sont des photographies en couleur de coupes transversales réalisées à des intervalles de 1 mm sur un corps congelé. Les coupes de 2209 à 2466 (jambe et cuisse) sont celles qui ont servi à l'élaboration du modèle GS. La zone critique est celle des images de 2300 à 2340. Plus on s'éloigne de cette zone, plus les changements de morphologie pour les os et les muscles deviennent moindres, et on procède alors en utilisant les tranches séparées par écarts de 3 mm, puis de 5 mm, afin de minimiser la quantité de travail.

D'abord, les images sont traitées avec le logiciel sliceOmatic (TomoVision V4.3). La segmentation de ces images est effectuée à l'aide de fonction « Snake ». Cette fonction permet de créer des contours en minimisant l'énergie de ceux-ci. L'énergie considérée par cette fonction est composée de deux parties : l'énergie interne due à la courbure du contour, et l'énergie externe due aux valeurs des pixels de l'image sous le contour. Dans ce mode, les contours peuvent être créés directement en plaçant des points délimitant le contour sur l'image, ou en utilisant un contour déjà établi pour le modifier. Une fois les contours définis (grâce à l'opérateur « TAG »), on exporte les points déterminant les contours sur l'image (par « slice ») dans le logiciel Catia V5. À l'aide des points importés, on réalise un maillage. Pour s'assurer d'avoir un maillage adéquat, on effectue d'abord un nettoyage du maillage et un remplissage des trous, s'ils existent. Un remplissage surfacique peut être effectué en s'assurant qu'il n'y a pas d'irrégularités au niveau des contours et de façon à obtenir un modèle fermé. Une fois la surface obtenue, on procède par remplissage volumique de façon à obtenir un modèle ayant pour contour la surface créée. On importe finalement le volume obtenu sous format standard STEP, compatible avec le logiciel COMSOL.

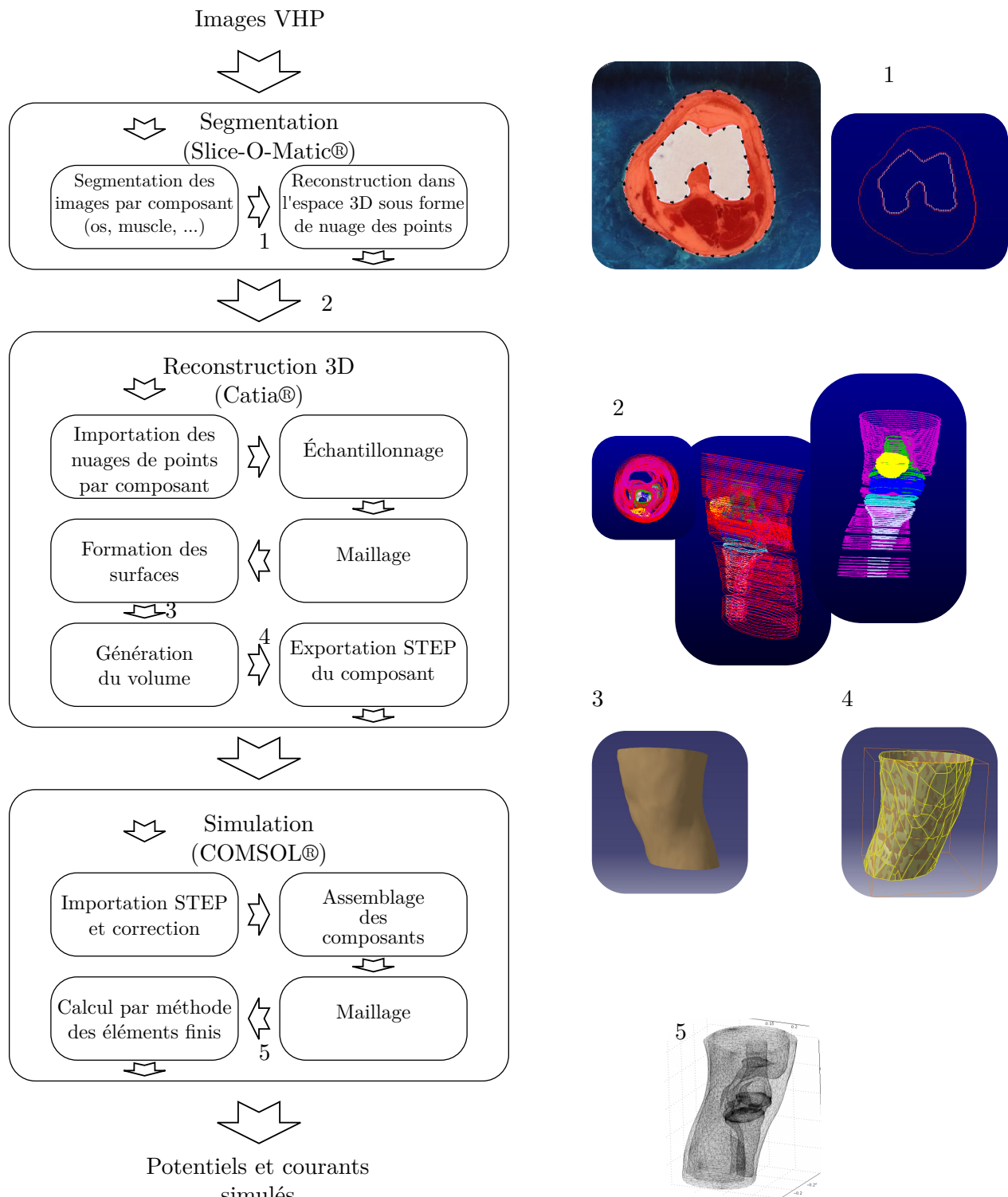


Figure A.1 : Schéma montrant le processus de construction du modèle GS.

ANNEXE B

DIMENSIONS DES MODÈLES DE GENOU

Les dimensions et la géométrie du modèle générique GG sont données à la figure B.1 et au tableau B.1.

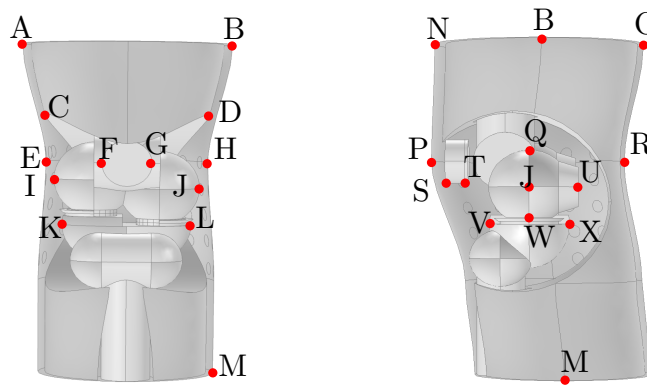


Figure B.1 : Vue de profil et frontale du modèle GG.

Indice	Longueur (cm)	Indice	Longueur (cm)
AB	14,3	CD	11,1
EH	11,0	FG	3,3
IJ	9,9	KL	8,8
NO	14,3	PR	13,2
BM	22,6	ST	1,3
JU	3,3	JW	2,1
QW	4,6	BJ	9,7
VX	5,5		

Tableau B.1 : Dimensions du modèle GG.

Les dimensions et la géométrie du modèle personnalisé GS sont données à la figure B.2 et au tableau B.2.

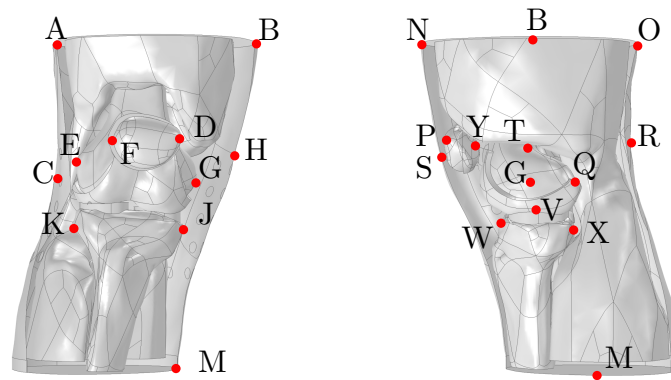


Figure B.2 : Vue de profil et frontale du modèle GS.

Indice	Longueur (cm)	Indice	Longueur (cm)
AB	14,21	CH	13,11
FD	4,72	EG	10,2
KJ	7,77	NO	15,719
BM	20,0	SR	14,8
KJ	7,77	GQ	3,57
JT	1,76	TV	3,72
WX	5,32		

Tableau B.2 : Dimensions du modèle GS.