



Titre: Etude biomécanique des déformations rachidiennes dans la
Title: dystrophie musculaire de Duchenne

Auteur: Anne-Marie Huynh
Author:

Date: 2005

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Huynh, A.-M. (2005). Etude biomécanique des déformations rachidiennes dans la
Citation: dystrophie musculaire de Duchenne [Ph.D. thesis, École Polytechnique de
Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/7561/>

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

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/7561/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Carl-Éric Aubin, & Hubert Labelle
Advisors:

Programme: Unspecified
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDE BIOMÉCANIQUE DES DÉFORMATIONS RACHIDIENNES DANS LA
DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE

ANNE-MARIE HUYNH
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIAE DOCTOR (PH.D.)
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
DÉCEMBRE 2005

© Anne-Marie Huynh, 2005.



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-16998-8

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-16998-8

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée:

ÉTUDE BIOMÉCANIQUE DES DÉFORMATIONS RACHIDIENNES DANS LA
DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE

présentée par: HUYNH Anne-Marie

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

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

M. YAHIA L'Hocine, Ph.D., président

M. AUBIN Carl-Éric, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. LABELLE Hubert, M.D., membre et codirecteur de recherche

M. CHABOT Gilles, M.D., membre

M. PLAMONDON André, Ph.D., examinateur externe

*À ma tante Lise Lavallée,
une femme exceptionnelle*

REMERCIEMENTS

Je désire exprimer ma reconnaissance à mes directeurs de recherche, le Dr Carl-Éric Aubin, professeur titulaire au département de génie mécanique de l'École Polytechnique de Montréal et le Dr Hubert Labelle, chirurgien-orthopédiste à l'Hôpital Sainte-Justine, pour m'avoir accueillie dans leur groupe de recherche, de m'avoir proposé ce projet d'envergure et d'avoir eu confiance en moi pour le mener à terme.

Je souhaite remercier le Dr Gilles Chabot, pédiatre à l'Hôpital Sainte-Justine et le Dr Pierre A. Mathieu, professeur titulaire à l'Université de Montréal, pour les connaissances partagées ainsi que le temps généreusement accordé.

Je tiens à remercier Josée Carrier, étudiante à la maîtrise, pour ses judicieux conseils et pour son support technique ainsi que Marie Beauséjour, étudiante au doctorat, pour ses explications lors de la période de familiarisation du projet.

Mes études de doctorat ont essentiellement été réalisées au Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine. À cet effet, j'aimerais remercier l'ensemble des étudiants et des associés de recherche du Laboratoire Informatique de Scoliose 3D (LIS3D) et du Laboratoire de Modélisation Biomécanique et de Chirurgie Assistée par Ordinateur (LMBCAO). Je tiens à souligner le support technique de Philipe Labelle et Christian Bellefleur pour les reconstructions 3-D. Je remercie amicalement mes collègues sportifs de l'Hôpital, dont Julie Joncas, Louise Burke et Luc Duong pour les moments bénéfiques passés en leur compagnie. Un merci particulier à Ginette Lacroix, infirmière de recherche, pour son support et son amitié dès notre première rencontre.

Je souhaite également remercier Anne Cabral, Rommy Hernandez, Nathalie Bourassa, Alexandre Boivin, Éric Wagnac et Kaouthar Saidane pour leur chaleureuse compagnie

dans les nouveaux espaces de la Chaire de recherche du Canada « Innovations CAO en génie orthopédique » à l'École Polytechnique où la fin de mon projet de doctorat a été réalisée.

Je remercie Pierre Lafortune, étudiant en projet de fin d'études, pour les discussions et connaissances partagées et avec qui j'ai eu plaisir à travailler sur des projets connexes au mien.

J'aimerais souligner les efforts assidus déployés par Mme Francine Cournoyer, commis aux affaires étudiantes de l'Institut de génie biomédical de l'École Polytechnique. Je la remercie particulièrement pour son aide dans les nombreuses procédures administratives de l'université.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers ma famille qui m'a encouragée à entreprendre ce doctorat. Je remercie spécialement mon copain ainsi que ma grande amie Karine Fénelon pour leur générosité et leur support quotidien.

Ce projet de recherche a été financé par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) (#JNM48398), l'Association de la Dystrophie musculaire Canada, la Société canadienne de la sclérose latérale amyotrophique et MENTOR, un programme de formation des IRSC sur les troubles de la mobilité et de la posture.

RÉSUMÉ

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) se caractérise par une dégénérescence des muscles causant un lourd handicap et le décès vers l'âge de 20 ans. Quatre-vingt-dix pour cents des patients atteints de DMD développent une déformation rachidienne, dont le deux tiers progressent rapidement en parallèle avec la détérioration musculaire et la poussée de croissance. Il y a consensus pour envisager une chirurgie précoce chez ces patients, mais il n'existe aucun modèle ou méthode fiable permettant d'évaluer les facteurs pouvant être associés à une telle progression. Une nouvelle voie thérapeutique fréquemment utilisée dans la DMD est le traitement avec du déflazacort. Ce corticostéroïde ralentit la perte de la force musculaire, mais cause plusieurs effets secondaires (la prise de poids, la diminution de la croissance, le changement de comportement, l'augmentation de l'appétit, l'ostéoporose et la formation de cataractes). Peu de travaux ont porté sur l'effet du traitement sur les déformations rachidiennes. Selon deux études, ce médicament réduit l'incidence du recours à la chirurgie. La prévalence et la sévérité des courbures scoliotiques restent néanmoins à être déterminées chez les patients traités avec du déflazacort.

Dans le but d'étudier les courbures dans la scoliose idiopathique, différents outils de modélisation biomécanique du rachis ont été développés. Ces modèles intègrent la croissance et la modulation de croissance à la méthode des éléments finis, et d'autres en incluant la modélisation des muscles et du contrôle neuromusculaire. Par contre, aucun modèle n'inclut à la fois la croissance, la modulation de croissance, les muscles et leur contrôle moteur. De plus, aucun modèle n'a été spécifiquement proposé pour les déformations rachidiennes dans la DMD.

Ce projet de doctorat fait suite aux travaux sur les déformations scoliotiques, effectués par le groupe de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine et de l'École Polytechnique de

Montréal. Il vise à étudier les déformations du rachis spécifiquement dans la pathologie de la DMD afin de répondre aux questions de recherche :

« Q1. à l'adolescence, le traitement avec du déflazacort modifie-t-il l'histoire naturelle des déformations rachidiennes dans la DMD;

Q2. les charges induites par la gravité et par un affaiblissement musculaire du tronc sont-elles suffisantes pour moduler la croissance en longueur des vertèbres entraînant ainsi l'accentuation de la progression des déformations rachidiennes dans la DMD;

Q3. une simulation biomécanique de la croissance et de la modulation de croissance des vertèbres incluant le système neuromusculaire modélise-t-elle l'effet à moyen terme (1 an) de pathomécanismes reliés aux déformations rachidiennes progressives dans la DMD; »

et est divisé en deux volets complémentaires clinique et biomécanique. Le volet clinique s'intéresse à l'impact du traitement avec du déflazacort sur les déformations géométriques rachidiennes. Le second volet du projet vise à développer une modélisation par éléments finis intégrant la croissance, la modulation de croissance, les muscles et leur contrôle moteur. Par la suite, le modèle est exploité pour examiner des pathomécanismes possiblement impliqués dans les déformations rachidiennes progressives de la DMD.

Une étude rétrospective des dossiers cliniques et des radiographies de 60 patients atteints de DMD a permis de déterminer une prévalence de 49% des déformations rachidiennes suite à un traitement avec du déflazacort. La prévalence obtenue est considérablement inférieure à celle décrite dans la littérature en l'absence de cette médication (90%). La sévérité des déformations rachidiennes observée dans le cadre de ce doctorat est également moins importante que celles signalées dans la littérature avant cette thérapie. Cette dernière engendre aussi des patrons de déformations géométriques rachidiennes différents puisqu'une seule courbure en forme de « C » typique des scolioses neuromusculaires a été observée chez les patients traités. Par ailleurs, peu de cyphoses sévères et peu d'obliquités du bassin ont été constatées, ce qui diffère avec les contrôles

décrivant l'histoire naturelle de la maladie. L'étude n'a pu démontrer si le traitement avec du déflazacort arrête les déformations rachidiennes ou les ralentit et ainsi des études longitudinales devraient se poursuivre pour le déterminer.

Dans la seconde partie du projet, une modélisation de la croissance et de la modulation de croissance a été combinée à un modèle des muscles et du système neuromusculaire. Ce modèle a permis dans un premier temps d'examiner différents niveaux d'infiltration de tissus adipeux dans les muscles érecteurs spinae. Les simulations ont reproduit les déformations rachidiennes évoluant du groupe 1 au groupe 2 de la classification de Gibson et Wilkins. Par la suite, différentes hypothèses pathogéniques impliquant la détérioration musculaire et les paramètres de croissance ont été testées avec le modèle. Dans ce dernier, certains muscles et des paramètres de croissance ont démontré avoir une influence significative sur des indices cliniques caractéristiques des stades de l'évolution des courbures scoliotiques. Dans la voie progressive des déformations rachidiennes dans la DMD proposées dans la littérature, les conditions instables pourraient être induites par une infiltration asymétrique de tissus adipeux dans les muscles iliocostalis et longissimus. Cette infiltration entraînerait une déformation cyphotique qui progresserait lors de la poussée de croissance. Par la suite, une obliquité du bassin surviendrait par un affaiblissement asymétrique des muscles rectus abdominis, obliquus externus et de la ceinture pelvienne. La rotation du rachis débiterait par après avec un affaiblissement des muscles rectus abdominis, obliquus externus et obliquus internus. Les déformations rachidiennes dans la DMD sembleraient donc se développer selon une origine multifactorielle impliquant l'activité musculaire et des facteurs de croissance osseuse. Les principales limites du modèle se situent principalement au niveau de l'ajustement des paramètres de modélisation puisqu'il y a peu de données sur lesquelles se baser. Des études expérimentales devront être entreprises afin de préciser les valeurs des paramètres de modélisation, puis éventuellement de parfaire celles-ci.

L'étude clinique et la modélisation ont permis d'investiguer les déformations rachidiennes dans la DMD avec et sans traitement avec du déflazacort. Pour la première fois, un modèle par éléments finis du tronc a été développé spécifiquement pour la pathologie de la DMD. Par rapport aux autres approches de modélisation, celle-ci contribue à un avancement méthodologique dans le domaine biomédical puisqu'aucun autre modèle n'inclut à la fois la croissance et la modulation de croissance osseuses ainsi que les muscles et leur contrôle moteur.

ABSTRACT

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common form of muscular dystrophy. It is characterized by a progressive weakness of the muscles, which causes a severe handicap and decreased life expectancy to around 20 years. Ninety percent of patients with DMD will develop a spinal deformity, two thirds of which will rapidly develop in parallel with evident muscular impairment and adolescent growth spurt. It is generally accepted to consider early surgery in such cases, but no predictive method or model allows the identification of factors that could be associated with such progression. Nowadays, a treatment often proposed to DMD patients is a new therapeutic drug called deflazacort. This corticosteroid has shown with documented evidence to slow down the loss of muscle strength, but many side effects were also revealed (weight gain, growth suppression, osteoporosis, increased appetite, behavior changes and cataract formation). Few studies have looked at the effect of this drug on scoliotic deformities. Two research papers reported that the number of scoliosis surgeries decreased for patients treated with deflazacort. The prevalence and the severity of scoliotic deformities following a deflazacort treatment however still need to be established.

Biomechanical models have been used to study adolescent idiopathic scoliosis by integrating either vertebral growth and growth modulation or muscles and their control. No study has yet combined both vertebral growth and growth modulation as well as the neuromuscular behaviour. In addition, no biomechanical model has so far been developed to investigate spinal deformities in DMD.

This thesis is a continuation of Sainte-Justine Hospital and École Polytechnique de Montréal research activities on scoliosis. This project aims at studying the spinal deformities that specifically develop in DMD disorder and encloses two complementary clinical and biomechanical sections. The clinical section evaluates the impact of

deflazacort treatment on the scoliotic deformities in teenagers. The second section develops a finite element model of growth, growth modulation, muscles and motor control and studies possible pathomechanisms involved in progressive spinal deformities in DMD. The specific objectives of this thesis were to:

1. determine if the deflazacort treatment has modified the prevalence, the severity of the spinal deformities and/or the curve patterns, in comparison to series reported before the recent advent of drug therapy in this disorder;
2. develop a finite element model of the trunk integrating vertebral growth and growth modulation as well as the muscles and the control process generating muscle recruitment and forces;
3. investigate, with the developed finite element model, two features that could be implicated in the proposed pathogenesis hypotheses: a) asymmetrical fat infiltration of trunk muscles, b) growth parameters following a deflazacort treatment.

The medical and radiographic charts of 60 patients with DMD followed at a paediatric neuromuscular clinic were reviewed retrospectively. The prevalence of scoliotic deformities was 49% in the patients treated with deflazacort, which is considerably lower than the one reported before the advent of corticosteroid therapy (90%). The severity of scoliotic deformities was much lower than the ones described in previously reported historical series. Curve patterns were different than the ones reported in the natural history as only one C-shape curve pattern with pelvic obliquity, typical of neuromuscular scoliosis was found. Incidence of kyphosis and pelvic obliquity was very low, which is also in contrast with previously reported cohorts. The study in this thesis was not able to determine if deflazacort definitely halts the progression of scoliosis or if it only slows down its progression.

In the second section of this thesis, modeling of vertebral growth and growth modulation was combined to muscles and control process generating muscle recruitment and forces. With this finite element model, asymmetrical loading from the erector spinae muscles

were studied and spinal configurations evolving from group I to II of Gibson & Wilkins classification were reproduced. Pathogenesis hypotheses possibly implicated in progressive spinal deformities in DMD were also investigated. In the model, particular muscles and growth parameters had a significant influence on clinical indices which characterized different stages of the spinal deformities in DMD. In the pathway of progressive spinal deformities in DMD proposed in the literature, the unstable conditions could be initiated by an asymmetrical fat infiltration in the Iliocostalis and the Longissimus on the right and on the left of the spine which would induces a deformity that would progress during the age of rapid spine growth. Following the development of the kyphosis, this pathway would then evolve with a pelvic obliquity by a later impairment of the Rectus Abdominis, the Obliquus Externus and the muscles of the pelvic girdle. The spine rotation would then appear following further impairment of the Rectus Abdominis, the Obliquus Externus and the Obliquus Internus. Progressive spinal deformities in DMD seem to develop according to a multifactorial origin implicating muscles activity and growth factors. The main limits of the model lie on the restricted available data on which the modeling could be based on. Further experimental studies will have to be undertaken in order to enhance the model's parameters and eventually to improve the modeling.

The clinical study and the biomechanical model investigated the spinal deformities in DMD with and without deflazacort treatment. For the first time, a finite element model of the trunk was developed specifically for DMD disorder. Compared to other biomechanical studies of scoliotic deformities, this model achieves a methodological advancement in biomedical engineering as it is the first model to integrate both the growth modulation and the neuromuscular system.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	iv
REMERCIEMENTS	v
RÉSUMÉ	vii
ABSTRACT	xi
TABLE DES MATIÈRES	xiv
LISTE DES TABLEAUX.....	xix
LISTE DES FIGURES.....	xx
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xxiii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 - REVUE DES CONNAISSANCES	4
1.1 Présentation anatomique descriptive du tronc	4
1.1.1 Anatomie descriptive et fonctionnelle du système osséo-ligamentaire	4
1.1.2 Anatomie descriptive des muscles du tronc	8
1.1.2.1 Muscles du dos.....	8
1.1.2.2 Muscles de la paroi abdominale.....	10
1.2 Physiologie des tissus osseux et des tissus cartilagineux.....	11
1.2.1 Structure et composition	11
1.2.1.1 Tissus osseux.....	11
1.2.1.2 Tissus cartilagineux.....	13
1.2.2 Développement de l'os.....	13
1.2.3 Modelage osseux.....	14
1.2.4 Remodelage osseux.....	15
1.2.5 Croissance longitudinale	15
1.2.6 Développement du rachis.....	16
1.3 Adaptabilité mécanique du squelette	17
1.3.1 Contrôle mécanique du modelage et du remodelage osseux	17

1.3.2	Modulation mécanique de la croissance longitudinale	17
1.3.2.1	Modèles mathématiques et intégration à la méthode des éléments finis	20
1.4	Physiologie des tissus musculaires et du système nerveux.....	26
1.4.1	Organisation du système nerveux	26
1.4.2	Physiologie des muscles.....	26
1.4.2.1	Physiologie macroscopique d'un muscle squelettique.....	27
1.4.2.2	Physiologie microscopique d'une fibre musculaire	27
1.4.3	Couplage excitation-contraction	28
1.4.4	Principes de recrutement.....	29
1.4.5	Relation force-longueur isométrique	29
1.4.5.1	Muscle passif.....	29
1.4.5.2	Muscle actif.....	30
1.5	Adaptabilité des muscles par suite d'une élévation osseuse et modèles du système neuromusculaire	31
1.5.1	Adaptabilité des muscles par suite d'une élévation osseuse.....	31
1.5.2	Modèles du système neuromusculaire	31
1.5.2.1	Modèles mathématiques et intégration à la méthode des éléments finis	34
1.6	Dystrophie musculaire de Duchenne	34
1.6.1	Description	34
1.6.2	Déformations rachidiennes dans la dystrophie musculaire de Duchenne.....	40
1.6.3	Aspects géométriques de la déformation du rachis.....	41
1.6.4	Propriétés des muscles (infiltration par des tissus adipeux)	42
1.6.5	Propriétés des muscles (activité musculaire)	42
1.6.6	Facteurs déterminants pour une chirurgie.....	43
1.6.7	Déformations rachidiennes et médication.....	44
1.7	Revue des travaux antérieurs réalisés à l'École Polytechnique de Montréal et à l'Hôpital Sainte-Justine.....	45
1.7.1	Reconstruction 3-D et modèles géométriques	45
1.7.2	Modèle par éléments finis.....	46

1.7.3	Modèles de la croissance et de la modulation de croissance	47
1.7.3.1	Modifications au modèle par éléments finis original.....	47
1.7.3.2	Modèle mathématique de la croissance et de la modulation de croissance	47
1.7.3.3	Intégration du modèle de croissance à la méthode des éléments finis.....	48
1.7.4	Modèles des muscles et du système neuromusculaire	49
1.7.4.1	Modifications au modèle par éléments finis original.....	49
1.7.4.2	Modèle λ du contrôle moteur.....	50
1.7.4.3	Intégration du modèle λ à la méthode des éléments finis	51
CHAPITRE 2 - RATIONNELLE DU PROJET ET CADRE MÉTHODOLOGIQUE.....		53
CHAPITRE 3 – CARACTÉRISATION DES DÉFORMATIONS RACHIDIENNES SUITE À UN TRAITEMENT AVEC DU DÉFLAZACORT		56
3.1	Présentation de l'article #1	56
3.2	Article #1 : Prevalence and pattern of scoliotic deformities in patients treated with deflazacort in Duchenne muscular dystrophy	56
3.2.1	Abstract	58
3.2.2	Introduction.....	58
3.2.3	Materials and Methods.....	60
3.2.4	Results	63
3.2.5	Discussion	65
3.2.6	Acknowledgements.....	69
3.2.7	References	69
CHAPITRE 4 – REVUE DU MODÈLE BIOMÉCANIQUE DÉVELOPPÉ.....		79
4.1	Méthodes de reconstruction 3D et de modélisation géométrique du tronc	79
4.2	Modèle par éléments finis du tronc.....	80
4.3	Modélisation de la gravité.....	82
4.4	Modélisation du système neuromusculaire	83
4.4.1	Modèle λ du contrôle moteur.....	83
4.4.2	Modélisation des muscles et du contrôle moteur	84
4.4.3	Évaluation du module d'Young d'un faisceau musculaire	86

4.5	Modélisation de la croissance et de la modulation de croissance vertébrales	87
4.5.1	Modélisation des corps vertébraux	87
4.5.2	Modèle mathématique de la croissance et de la modulation de croissance	88
4.5.3	Modélisation de la croissance et de la modulation de croissance	88
4.6	Méthode générale de simulation avec le modèle	89
4.7	Évaluation du modèle.....	91
CHAPITRE 5 - MODÉLISATION BIOMÉCANIQUE DE LA CROISSANCE ET DU		
CONTRÔLE MOTEUR DU TRONC		95
5.1	Présentation de l'article #2.....	95
5.2	Article #2 : Simulation of progressive spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy using a biomechanical model integrating muscles and vertebral growth modulation	95
5.2.1	Abstract	97
5.2.2	Introduction.....	98
5.2.3	Material and Methods	99
5.2.3.1	Finite Element Model of the Trunk.....	99
5.2.3.2	Modeling of Bone Growth and Growth Modulation	101
5.2.3.3	Modeling of Neuromuscular Behavior and Muscle Forces	102
5.2.3.4	Modeling of Gravity.....	103
5.2.3.5	Simulations.....	103
5.2.4	Results.....	104
5.2.5	Discussion and Conclusions.....	105
5.2.6	Acknowledgements.....	109
5.2.7	References.....	109
5.3	Complément à l'article #2 sur les indices cliniques calculés par le modèle	119
CHAPITRE 6 – SIMULATION DE PATHOMÉCANISMES RELIÉS AUX		
DÉFORMATIONS RACHIDIENNES PROGRESSIVES DANS LA DYSTROPHIE		
MUSCULAIRE DE DUCHENNE		123
6.1	Présentation de l'article #3.....	123

6.2	Article #3 : Investigation of Spinal Deformities in Duchenne Muscular Dystrophy Using a Biomechanical Finite Element Model	123
6.2.1	Abstract	125
6.2.2	Introduction	126
6.2.3	Material and Methods	127
6.2.3.1	Finite Element Model of the Trunk.....	127
6.2.3.2	Modeling of Bone Growth and Growth Modulation	129
6.2.3.3	Modeling of Neuromuscular Behavior and Muscle Forces	130
6.2.3.4	Modeling of Gravity.....	131
6.2.3.5	Simulations.....	131
6.2.4	Results.....	132
6.2.5	Discussion	133
6.2.6	Acknowledgements	137
6.2.7	References	138
	CHAPITRE 7 - DISCUSSION GÉNÉRALE	148
	CHAPITRE 8 - CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	160
	RÉFÉRENCES.....	165

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : Comparaison de modèles par éléments finis intégrant la croissance et la modulation de croissance	21
Tableau 1.2 : Comparaisons de modèles par éléments finis du rachis intégrant le système neuromusculaire	35
Tableau 3.1 : Characteristics of treated patients at the beginning of deflazacort treatment ...	73
Tableau 3.2 : Comparison of treated and non-treated patients at the last follow-up	74
Tableau 3.3 : Scoliotic Curve Patterns	75
Tableau 3.4 : Pelvic Obliquity Patterns in the Deflazacort Treated Patients	76
Tableau 3.5 : Sagittal curves in the Deflazacort Treated Patients	77
Tableau 3.6 : Comparison of Duchenne muscular dystrophy cohorts	78
Tableau 4.1 : Propriétés mécaniques des éléments du modèle (Descrimes et al., 1995; Gauvin, 1996; Villemure et al., 2002)	81
Tableau 4.2 : Masses des segments et excentricités des centres de masse converties en unités du système métrique (adapté de Liu et al., 1971)	82
Tableau 5.1 : Clinical indices computed initially, after 12 months with no muscle impairment (simulation 1), left erector spinae muscle wasted at 25% (simulation 2) and 50% (simulation 3)	118
Tableau 6.1 : The initial and mean and standard deviation values of the geometrical indices and local descriptors computed for the 32 runs after 12 months	146
Tableau 6.2 : Significant factors having an influence on the geometrical indices and the local descriptors sorted by importance	147

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Vues antérieure, latérale gauche et postérieure du rachis (adaptée de Netter, 1999)	4
Figure 1.2 : Vues supérieure et latérale d'une vertèbre thoracique type (adaptée de Netter, 1999)	5
Figure 1.3 : Description d'un disque intervertébral (adaptée de Netter, 1999)	6
Figure 1.4 : Description des ligaments (adaptée de Netter, 1999)	6
Figure 1.5 : Vue antérieure de la cage thoracique (adaptée de Netter, 1999)	7
Figure 1.6 : Description du bassin (adaptée de Netter, 1999)	8
Figure 1.7 : Muscles du tronc (adaptée de Netter, 1999)	9
Figure 1.8 : Muscle de la paroi abdominale (adaptée de Netter, 1999)	10
Figure 1.9 : Structure de l'os trabéculaire (Martin et al., 1998)	11
Figure 1.10 : Radiographie d'une fine tranche de l'os compact (Martin et al., 1998)	12
Figure 1.11 : Exemple de modelage osseux : diminution de la métaphyse pour former la diaphyse (adaptée de Martin et al., 1998)	14
Figure 1.12 : Zones de la plaque de croissance (adaptée de Martin et al., 1998)	16
Figure 1.13 : Fonction de la modulation de croissance (Frost, 1990a)	18
Figure 1.14 : Représentation schématique des déformations causées par des contraintes hydrostatiques et de cisaillements (adaptée de Carter et al., 1998a)	19
Figure 1.15 : Enveloppes de tissu conjonctif d'un muscle squelettique (adaptée de Marieb, 1999)	27
Figure 1.16 : Anatomie microscopique d'une fibre musculaire squelettique (Marieb, 1999)	28
Figure 1.17 : Relation force-longueur d'un muscle passif (Goubel & Lensele-Cobrel, 2003)	30
Figure 1.18 : Relation force-longueur isométrique (Goubel & Lensele-Cobrel, 2003)	30
Figure 1.19 : Représentation des groupes de déformations chez des patients atteints de DMD : vues antéropostérieure et latérale du rachis (Gibson et Wilkins. 1975)	41

Figure 1.20 : Techniques de modélisation géométrique et biomécanique du tronc développées à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal.....	46
Figure 1.21 : Unité fonctionnelle T7-T8 raffinée	47
Figure 1.22 : Caractéristiques invariantes schématisées pour un muscle fléchisseur. Un mouvement volontaire s'effectue en déplaçant une caractéristique invariante (a-b à a'-b') par le changement de la longueur seuil λ à λ' . Un changement de la charge externe entraîne une modification du point d'équilibre et de la longueur du muscle le long d'une caractéristique invariante.	50
Figure 2.1 : Approche méthodologique et structure des quatre prochains chapitres	55
Figure 3.1 : Typical curves for a) deflazacort treated patient, b) non-treated patient.....	72
Figure 4.1 : Relation force-longueur expliquant de manière schématique le recrutement musculaire	84
Figure 4.2 : Effet de l'ISTRN sur la relation force-longueur (Beauséjour, 1999).....	86
Figure 4.3 : Processus biomécanique itératif simulant successivement les chargements gravitationnel et musculaire et la croissance et la modulation de croissance	90
Figure 5.1 : Osseo-ligamentous finite element model of the a) trunk in the postero-anterior view, b) typical functional unit in the lateral view	113
Figure 5.2 : The exponential relationship between muscle force and muscle length (invariant characteristic curve). A change in the force implies a modification of the equilibrium point and of the muscle length. The nervous system can voluntary modify the equilibrium state by changing the λ and shifting the invariant characteristic curve (e.g. $\lambda \rightarrow \lambda'$) and thus resulting in force change to a new equilibrium point	114
Figure 5.3 : Biomechanical cycle used to simulate the progression of scoliotic deformities in DMD. One cycle represents one month.....	115
Figure 5.4 : Initial configuration and configuration at the 12th month in (a) frontal and (b) sagittal views with no muscle impairment (simulation 1), left erector spinae muscle wasted at 25% (simulation 2) and 50% (simulation 3)	116

Figure 5.5 : Force distribution for the left and right muscles for simulations at the 12th month with no muscle impairment (simulation 1), left erector spinae muscle wasted at 25% (simulation 2) and 50% (simulation 3)	117
Figure 5.6 : Évolution mensuelle de l'angle de Cobb (a) et de la cyphose (b) pour les simulations 1 (pas d'infiltration de tissus adipeux), 2 (affaiblissement de 25% des muscles érecteurs spinae gauche) et 3 (affaiblissement de 50% des muscles érecteurs spinae gauche).....	120
Figure 5.7 : Évolution mensuelle de l'angle de cunéiformisation maximale (a) et de la rotation axiale (b) à l'apex pour les simulations 1 (pas d'infiltration de tissus adipeux), 2 (affaiblissement de 25% des muscles érecteurs spinae gauche) et 3 (affaiblissement de 50% des muscles érecteurs spinae gauche).....	121
Figure 6.1 : The “vicious cycle” adapted from Stokes et al. (1996) for the pathology of Duchenne muscular dystrophy: asymmetrical loading would cause asymmetric vertebral growth modulation resulting in wedging of the vertebrae and spinal curvature. In this specific pathology, it is hypothesized that asymmetrical loading could be induced by the asymmetrical fat infiltration of the trunk muscles. Growth parameter is altered in patients treated with deflazacort since growth suppression is an important side effect of this therapy	143
Figure 6.2 : Osseo-ligamentous finite element model of the trunk in the postero-anterior view (a) and the typical functional unit in the lateral view (b).....	144
Figure 6.3 : Simulation cycle of the model: 1) introduction of gravity, 2) introduction of muscle contraction, 3) simulation of growth and growth modulation and 4) geometry update. One cycle represents one month.....	145

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

2-D	Bidimensionnel
3-D	Tridimensionnel
α	coefficient de dilatation thermique
a	aire de section transverse physiologique d'un fascicle
AC	cartilages articulaires en compression
β_x	facteur de sensibilité du tissu osseux aux stimuli
BLG	croissance de base
C	commandes de coactivation
δ	différence entre la longueur de l'étirement de l'élément et la longueur de l'élément initiale
$\delta\epsilon$	déformation thermique
$\delta\epsilon_x$	croissance en longueur
dG	taux de croissance
δG	incrément de croissance
δG_x	incrément de la croissance de base
δL	taux de croissance mensuel
DLT	direct linear transformation
DMD	dystrophie musculaire de Duchenne
EAP	plaques de croissance en compression
EMG	Électromyographie
F	force musculaire
FEM	finite element model
ISTRN	déformation initiale
λ	longueur seuil du muscle
l	longueur actuelle du muscle
L	longueur de l'étirement de l'élément

L_0	longueur de l'élément initiale
LAT	latérale
MPCHG	changement des propriétés des matériaux
NAO	numérisation assistée par ordinateur
PA	postéro-antérieure
R	commandes réciproques
σ_x	contraintes internes
s.d.	écart type
T	température
T_0	température de référence
TLF	cartilage aux attachements osseux des tendons, des ligaments et des fascias en tension

INTRODUCTION

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est la plus fréquente des dystrophies musculaires avec une incidence de une sur 3 500 naissances d'enfants de sexe masculin (den Dunnen et al., 1987). Cette maladie est héréditaire et est définie par une mutation récessive du locus Xp21 du chromosome X. Cette anomalie prévient la production de la dystrophine (protéine indispensable au bon fonctionnement de la membrane musculaire) et conduit à une perte importante des fibres musculaires causant un lourd handicap et le décès vers l'âge de 20 ans. Quatre-vingt-dix pourcent des patients atteints de DMD développent une déformation rachidienne (McDonald et al., 1995). Un tiers de ces patients présentent une courbure faible et stable (Renshaw, 1982; Siegel, 1982); pour les autres, la déformation rachidienne peut se développer rapidement en parallèle avec la détérioration musculaire et la poussée de croissance. Dans ces derniers cas, la chirurgie précoce est généralement recommandée (Cervellati et al., 2004; Gayet, 1999), mais aucun modèle ou méthode fiable permet d'identifier les facteurs pouvant être associés à une telle progression.

Depuis la dernière décennie, un des avancements majeurs dans le traitement de la DMD est l'utilisation de médicaments thérapeutiques dans le but de ralentir la progression de la maladie. Les corticostéroïdes, tels que le déflazacort, sont les plus populaires puisqu'ils ralentissent la perte de la force musculaire (Angelini et al., 1994; Bonifati et al., 2000; Brooke et al., 1989; Mesa et al., 1991; Reitter, 1995). Peu d'études ont porté sur l'effet de cette médication sur les déformations rachidiennes. Aucun des patients traités n'a requis de chirurgie du rachis selon Biggar et al. (2001). Dans la cohorte d'Alman et al. (2004), 17% des patients traités avec du déflazacort, comparativement à 67% des sujets non traités avaient besoin de chirurgie pour des déformations rachidiennes. La réduction de l'incidence du recours à la chirurgie des déformations rachidiennes progressives suite à un traitement avec du déflazacort peut s'expliquer par la diminution

de la croissance, un effet secondaire important du traitement (Biggar et al., 2001; Campbell & Jacob, 2003). Il y a en effet peu de chance qu'une courbure scoliotique progresse en présence d'un faible taux de croissance (Cheung et al., 2004). La prévalence et la sévérité des déformations rachidiennes restent toutefois à être documentées chez des patients atteints de DMD et traités avec du déflazacort.

Certains auteurs suggèrent que les pathomécanismes impliqués dans les déformations rachidiennes progressives dans la DMD surviennent lors de l'affaiblissement asymétrique des muscles érecteurs spinae (Stern & Clark, 1988; Zoabli et al., 2004). La présence de forces asymétriques appliquées sur des vertèbres immatures en croissance peut promouvoir la progression des déformations rachidiennes (Burwell G.R., 1994; Perdriolle et al., 1993). De plus, il est généralement accepté qu'une modification de la distribution des forces agissant au niveau de la colonne vertébrale puisse conduire à un cercle vicieux biomécanique impliquant une modulation asymétrique de croissance des vertèbres (Perdriolle et al., 1993; Stokes et al., 1996).

Les forces agissant sur les vertèbres étant difficiles à mesurer *in vivo*, la modélisation biomécanique constitue une alternative pour l'étude des déformations rachidiennes et de leur traitement (Aubin et al., 1995; Carrier et al., 2004; Descrimes et al., 1995; Stokes & Laible, 1990; Villemure et al., 2002; Villemure et al., 2004). Plusieurs modèles du rachis et de la cage thoracique ont été développés; certains intègrent la croissance et la modulation de croissance à la méthode des éléments finis (Carrier et al., 2004; Heegaard et al., 1999; Shefelbine et al., 2002; Stevens et al., 1999; Stokes & Laible, 1990; Villemure et al., 2002; Villemure et al., 2004), et d'autres portent sur la modélisation des muscles et leur contrôle moteur (Beauséjour, 1999; Ezquerro et al., 2004; Garceau, 2000; Goel et al., 1993; Kiefer et al., 1998; Shirazi-Adl et al., 2005). Néanmoins, aucun modèle n'inclut à la fois la croissance, la modulation de croissance et le système neuromusculaire. De plus, aucun modèle biomécanique n'a été développé pour la pathologie spécifique de la DMD.

Ce projet de doctorat vise, dans un premier temps, à documenter les déformations géométriques du rachis suite à un traitement avec du déflazacort. Dans un deuxième temps, il s'agit d'étudier des pathomécanismes impliqués dans les déformations rachidiennes progressives de la DMD avec et sans traitement avec du déflazacort grâce à un nouveau modèle biomécanique par éléments finis intégrant les muscles et la modulation de croissance vertébrale.

Cette thèse est divisée en sept chapitres. Une revue de la littérature pertinente au projet est effectuée au chapitre 1 et est suivie d'une synthèse des hypothèses et objectifs au second chapitre. Le corps de cette thèse se compose de trois articles scientifiques présentés respectivement aux chapitres 3 à 5, ainsi qu'un complément au deuxième article. Le premier article porte sur la prévalence, la sévérité et les patrons des déformations géométriques rachidiennes suite à un traitement avec du déflazacort. Le chapitre 4 inclut une étude de faisabilité de la nouvelle modélisation biomécanique intégrant la croissance, la modulation de croissance, les muscles et leur contrôle moteur. Il comprend également une étude sur l'infiltration asymétrique des muscles érecteurs spinae. Le chapitre 5 présente des simulations où différents pathomécanismes (affaiblissement musculaire, paramètres de croissance et de modulation de croissance vertébrales) possiblement reliés aux déformations rachidiennes progressives dans la DMD sont examinés. Une discussion générale est conduite au chapitre 6 et est suivie des conclusions et de recommandations.

CHAPITRE 1 - REVUE DES CONNAISSANCES

1.1 Présentation anatomique descriptive du tronc

La colonne vertébrale est une longue tige osseuse située dans la partie postérieure du tronc et s'étendant de la base du crâne jusqu'au bassin, incluant les os iliaques et le sacrum. Elle sert d'étui protecteur à la moelle épinière et constitue l'armature du tronc. Elle assure aussi l'équilibre statique et dynamique du corps. Les descriptions anatomiques présentées dans cette section sont tirées des ouvrages de Netter (1991; 1999).

1.1.1 Anatomie descriptive et fonctionnelle du système osséo-ligamentaire

La **colonne vertébrale** se compose de 33 à 35 vertèbres jointes par des ligaments et des disques. Celles-ci se répartissent en 7 cervicales, 12 thoraciques, 5 lombaires, 5 sacrées et 3 à 5 coccygiennes (Figure 1.1). En vue latérale, la colonne vertébrale comporte quatre courbures, soit la lordose cervicale, la cyphose thoracique, la lordose lombaire et la cyphose sacrale. Les cyphoses présentent une concavité antérieure et les lordoses, une concavité postérieure. Ces incurvations augmentent la solidité, la résistance, la stabilité et l'élasticité de la colonne.

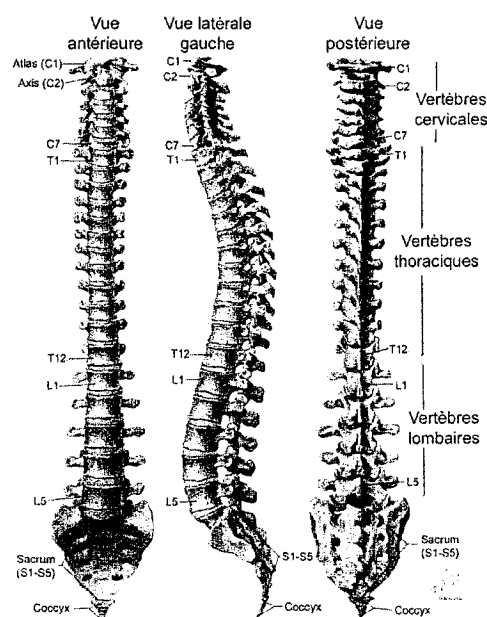


Figure 1.1 : Vues antérieure, latérale gauche et postérieure du rachis (adaptée de Netter, 1999)

La géométrie des **vertèbres** varie selon le niveau où ces dernières sont situées. Les vertèbres partagent toutefois des caractéristiques communes. La présentation suivante décrit la morphologie d'une vertèbre type (Figure 1.2). La partie antérieure de la vertèbre se distingue par le corps vertébral, un os court de forme cylindrique dont les faces supérieure et inférieure aplaties représentent les plateaux vertébraux. Dans sa partie postérieure, appelée arc postérieur, la vertèbre est composée de l'apophyse épineuse (située à l'arrière de la vertèbre et dirigée vers le bas), de deux apophyses transverses (placées de chaque côté, elles servent de support aux muscles) et des apophyses articulaires (formant le point d'insertion de l'anneau vertébral, elles assurent la stabilité de la pile de vertèbres). L'apophyse articulaire inférieure se dirige vers le bas et repose sur l'apophyse articulaire supérieure de la vertèbre suivante tandis que l'apophyse articulaire supérieure se dirige vers le haut et sert de support à l'apophyse inférieure de la vertèbre sus-jacente. Dans le cas des vertèbres thoraciques, les facettes articulaires des joints costo-vertébraux et costo-transverses permettent l'articulation des côtes. Le pédicule est la portion de l'anneau vertébral situé entre le corps de la vertèbre et l'apophyse transverse. Pour sa part, la lame constitue la partie postérieure de l'anneau osseux reliant les apophyses transverses et l'épineuse. Entre le corps de la vertèbre et les apophyses articulaires se trouve un espace libre, appelé trou de conjugaison; ce dernier permet le passage des nerfs rachidiens, lesquels innervent les organes. Les composantes anatomiques et les rôles spécifiques des vertèbres varient selon les différentes régions rachidiennes.

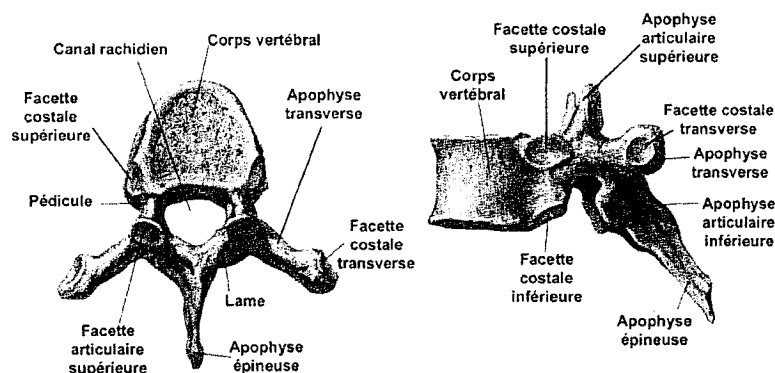


Figure 1.2 : Vues supérieure et latérale d'une vertèbre thoracique type (adaptée de Netter, 1999)

Le **disque intervertébral** (Figure 1.3) réunit les corps vertébraux adjacents. Il se compose d'un anneau fibreux et d'un noyau gélatineux. Situé en périphérie du disque, l'anneau est formé de couches fibreuses concentriques. Le noyau renferme, pour sa part, une substance élastique de couleur jaune qui recouvre environ 40 % de la surface discale. Selon la partie de la colonne vertébrale où ils se trouvent, les disques intervertébraux varient en forme, grosseur et épaisseur.

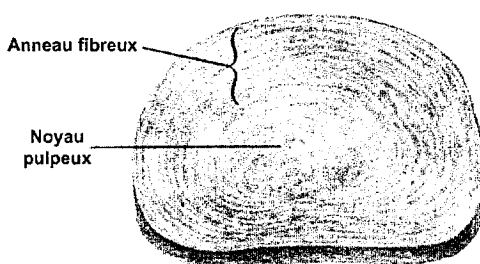


Figure 1.3 : Description d'un disque intervertébral (adaptée de Netter, 1999)

Les extrémités osseuses vertébrales sont unies par des ligaments (Figure 1.4) qui limitent les déplacements des vertèbres. En premier lieu, les **ligaments** vertébraux communs antérieur et postérieur, s'étendant de la base du crâne jusqu'au sacrum, relient les vertèbres et les disques intervertébraux. En second lieu, le ligament jaune ainsi que les ligaments interépineux, surépineux et intertransversaires établissent une liaison entre les arcs neurax et les composantes postérieures. De plus, les ligaments interapophysaires renforcent la capsule des articulations interapophysaires des vertèbres.

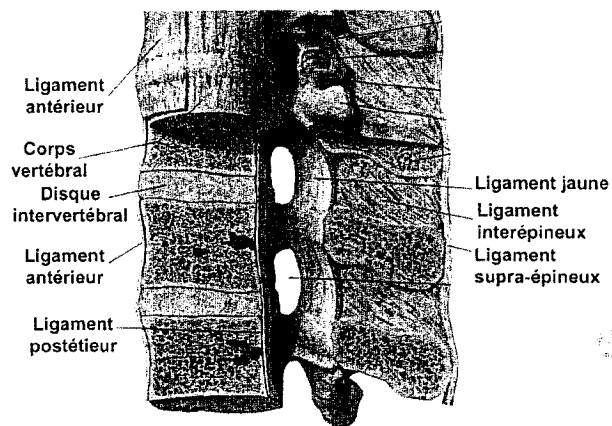


Figure 1.4 : Description des ligaments (adaptée de Netter, 1999)

La **cage thoracique** ou **thorax** protège les organes principaux de la respiration et de la circulation, et assure la stabilité de la colonne vertébrale. Le thorax se compose de 12 vertèbres thoraciques (partie postérieure), de 12 paires de côtes (partie latérale) ainsi que des cartilages costaux et du sternum (partie antérieure) (Figure 1.5). Les côtes sont des os plats, formés en arcs de cercle, partant de la colonne vertébrale pour se diriger en avant, vers le sternum. Les 7 premières paires de côtes, appelées vraies côtes, sont connectées au sternum par des cartilages costaux. Les 3 paires suivantes, nommées fausses côtes, s'articulent au sternum grâce à un cartilage commun. Les 2 paires de côtes restantes n'ont pas de contact avec le sternum et, pour cette raison, sont appelées côtes flottantes. Le sternum est un os plat et allongé se divisant en trois parties : le manubrium, le corps du sternum et l'appendice xiphoïde.

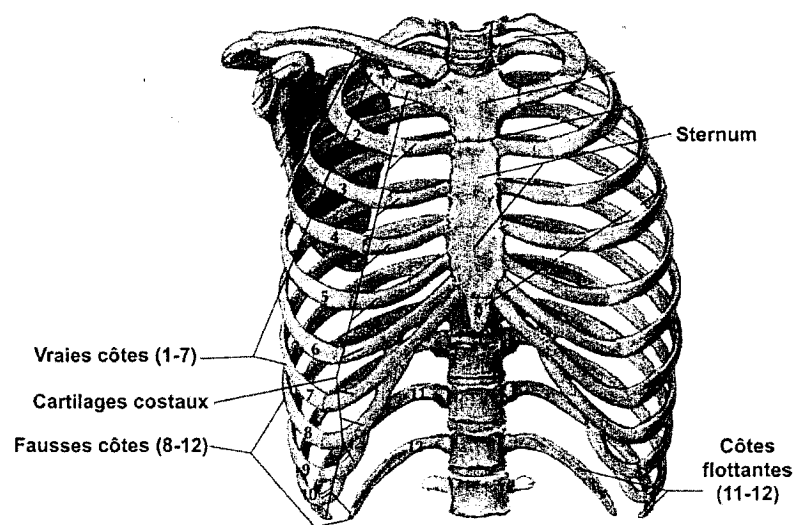


Figure 1.5 : Vue antérieure de la cage thoracique (adaptée de Netter, 1999)

Le **bassin** est formé, latéralement et antérieurement, des deux os iliaques et, postérieurement, du sacrum et du coccyx (Figure 1.6). Les premiers sont des os plats, très irréguliers et volumineux, dont les parties sont l'ilion, le pubis et l'ischion. Ils acquièrent une mobilité grâce aux deux articulations sacro-iliaques et à la symphyse pubienne. Les os iliaques s'appuient sur le sacrum. Ce dernier provient de la soudure des vertèbres sacrées alors que le coccyx, situé à son extrémité, provient de la soudure des vertèbres coccygiennes.

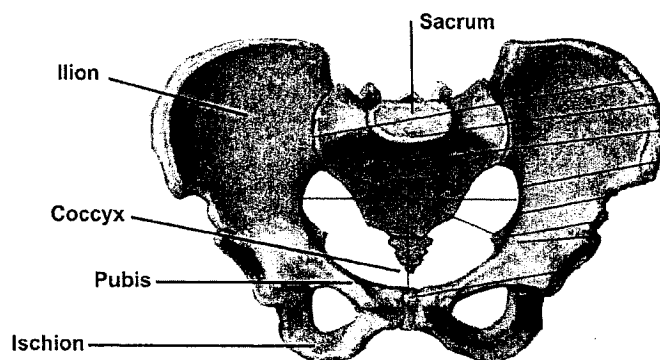


Figure 1.6 : Description du bassin (adaptée de Netter, 1999)

1.1.2 Anatomie descriptive des muscles du tronc

Les muscles sont rattachés aux os, aux cartilages, aux ligaments ou à la peau, soit directement, soit avec l'intervention de structures fibreuses appelées tendons. Ils possèdent deux types de sites d'attache : l'origine, qui désigne l'attachement immobile et central et l'insertion, l'attachement mobile où la force est dirigée. Dans la portion du tronc, se distinguent les muscles du dos et ceux de la paroi abdominale.

1.1.2.1 *Muscles du dos*

Les muscles du dos se répartissent selon trois plans : superficiel, intermédiaire et profond. Les groupes superficiel (latissimus dorsi, trapezius) et intermédiaire (serratus posterior) sont responsables des mouvements des membres supérieurs et de la respiration. Comme ces groupes ne sont pas pertinents dans le cadre de cette recherche, ils ne seront plus mentionnés.

Les muscles profonds (Figure 1.7) se divisent eux aussi en plans superficiel, intermédiaire et profond. Le premier comprend les muscles **splenius**, qui sont des bandes musculaires attachées aux apophyses épineuses des vertèbres T1 à T6. Le second plan, formé des muscles érecteurs du rachis (le longissimus, l'iliocostalis et le spinalis), constitue une masse commune se ramifiant, respectivement, en colonnes intermédiaire, latérale, et médiale. Localisé sur la face postérieure du thorax, le **longissimus** se fixe sur

les apophyses transverses lombaires et thoraciques. L'**iliocostalis**, bande musculaire située dans la région sacro-iliaque, se termine sur l'angle postérieur des côtes. Les **spinalis** s'insèrent sur les apophyses épineuses lombaires supérieures et thoraciques inférieures et se terminent à la région sacro-iliaque. Le plan profond se compose des muscles semispinalis, multifidus et rotatores. Le **semispinalis** s'insère sur les apophyses épineuses thoraciques et se termine sur les apophyses transverses thoraciques. Le **multifidus**, dont le site d'origine est l'apophyse transverse, est constitué de 4 séries de faisceaux se répartissant du sacrum à la région cervicale : deux se terminent aux lames des vertèbres supérieures et les autres, aux apophyses transverses et épineuses des mêmes vertèbres. Les **rotatores** ont, pour site d'insertion, la base des apophyses épineuses des vertèbres supérieures et, pour site d'origine, les apophyses transverses des vertèbres inférieures.

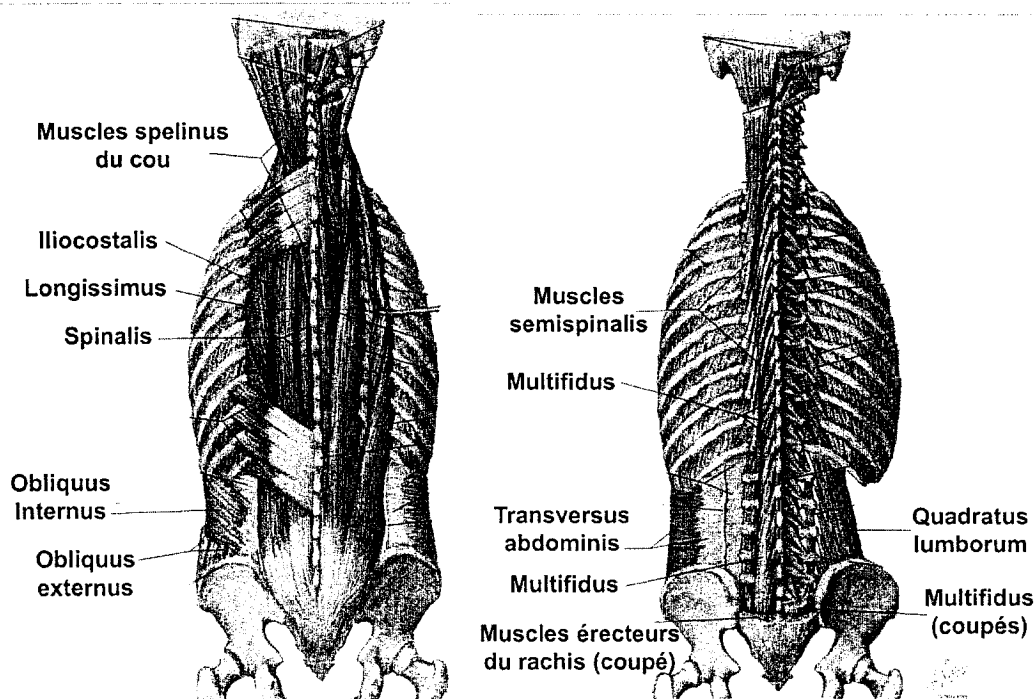


Figure 1.7 : Muscles du tronc (adaptée de Netter, 1999)

1.1.2.2 *Muscles de la paroi abdominale*

Les muscles de la paroi abdominale se divisent en deux groupes : l'antéro-latéral et le postérieur. Le premier comprend les muscles transversus abdominis, obliquus externus et internus, et rectus abdominis (Figures 1.7 et 1.8). Leurs fonctions principales sont l'augmentation de la pression intra-abdominale, le support des organes internes et l'aide à l'expiration forcée. Le **transversus abdominis**, situé dans la couche la plus profonde des muscles, s'insère au sommet des apophyses transverses des vertèbres lombaires et se termine sur la ligne blanche. Le muscle **obliquus externus**, qui forme la couche intermédiaire, s'insère sur les 7 dernières côtes et se termine sur la ligne blanche et la crête iliaque. Le muscle **obliquus internus**, formant la couche superficielle des muscles de la paroi abdominale, s'insère sur les 4 derniers cartilages costaux et se termine sur la crête iliaque et le fascia thoraco-lombaire. Le **rectus abdominis** est un muscle long et plat placé à côté de la ligne médiane; son point d'insertion est le cartilage des côtes 5, 6 et 7 et il se termine à la symphyse pubienne et au pubis.

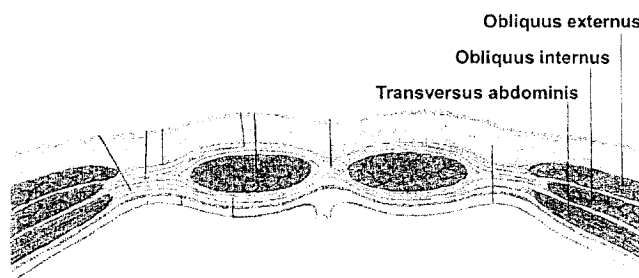


Figure 1.8 : Muscle de la paroi abdominale (adaptée de Netter, 1999)

Pour sa part, le groupe postérieur se compose des muscles psoas, iliacus et quadratus lumborum. Le muscle **psoas**, fusiforme, s'insère sur les apophyses transverses lombaires et les disques intervertébraux de la même région; il se termine sur le petit trochanter du fémur. Le muscle **iliacus**, triangulaire et plat, s'insère sur la fosse et la crête iliaques et se termine également sur le petit trochanter du fémur. Le muscle **quadratus lumborum** (Figure 1.7), quadrilatère comme le premier terme de son nom l'indique, s'insère sur les apophyses transverses lombaires et le bord inférieur de la douzième côte; il se termine sur la crête iliaque et les ligaments iliolumbaux.

1.2 *Physiologie des tissus osseux et des tissus cartilagineux*

La revue de la littérature dans cette section traite des tissus squelettiques pertinents à cette recherche, soit les tissus osseux et cartilagineux. Les descriptions physiologiques présentées sont tirées principalement de l'ouvrage de Martin et al. (1998).

1.2.1 **Structure et composition**

1.2.1.1 *Tissus osseux*

Les tissus osseux peuvent être regroupés en deux classes selon leur structure architecturale ou leur porosité : l'**os trabéculaire ou spongieux** (Figure 1.9) et l'os compact ou cortical. Le premier possède une porosité de 75 à 95 % et ses pores interconnectés sont remplis de moelle osseuse. Ce tissu osseux présente une forme de treillis de barres, plaques et arches nommées trabécules.



Figure 1.9 : Structure de l'os trabéculaire (Martin et al., 1998)

L'**os compact ou cortical** (Figure 1.10) est un tissu dense dont la porosité varie entre 5 et 10 %. Ses pores sont formés des canaux haversiens, des canaux de Volkmann et des cavités de résorption. Les canaux contiennent des capillaires et des nerfs alors que les cavités de résorption sont des espaces temporaires créés par les ostéoblastes dans la phase initiale du remodelage osseux.

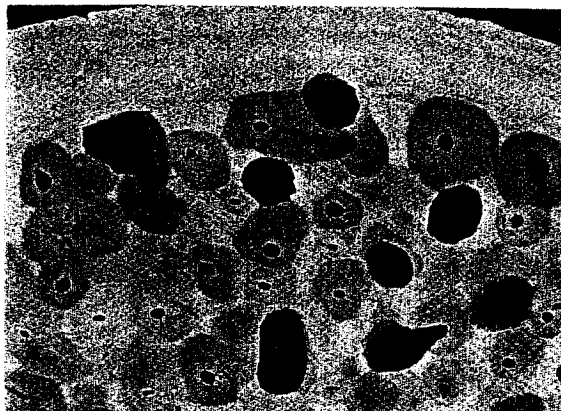


Figure 1.10 : Radiographie d'une fine tranche de l'os compact (Martin et al., 1998)

L'étude des os trabéculaire et compact à une plus petite échelle permet de déceler que chacun de ces tissus se distingue selon deux types d'organisation : l'os lamellaire et l'os fibreux. L'**os lamellaire** est formé lentement et est hautement organisé. Ce tissu possède des couches successives et parallèles de matrice osseuse et de lamelles. Ces dernières contiennent des fibres de collagène dont l'orientation varie d'une couche à l'autre. L'**os fibreux** est un tissu qui se forme rapidement et de manière peu organisée, et dont les fibres de collagène ainsi que les minéraux sont irréguliers. L'os fibreux se minéralise davantage que l'os lamellaire, ce qui peut compenser d'un point de vue mécanique pour son manque d'organisation.

La **matrice extracellulaire du tissu osseux** est formée d'eau (25 %), d'une matrice organique (30 %) et de minéraux (45 %). La matrice organique est composée à 90 % de fibres de collagène, conférant ainsi à l'os une grande résistance mécanique. Les cristaux d'hydroxyapatite, principale composante des minéraux, procurent des propriétés de dureté et de rigidité aux tissus osseux. La formation et le maintien de la matrice extracellulaire s'effectuent grâce à cinq types de cellules osseuses :

- 1- les ostéoblastes (rôle de formation du tissu osseux);
- 2- les ostéoclastes (rôle de résorption du tissu osseux);
- 3- les cellules précurseurs (rôle de division et de différenciation en ostéoblastes ou en ostéoclastes, selon les influences de l'environnement);

- 4- les ostéocytes (anciens ostéoblastes entourés de matrice osseuse calcifiée);
- 5- les cellules de revêtement (anciens ostéoblastes demeurés à la surface de l'os après l'arrêt de la formation du tissu osseux).

Ces deux derniers types de cellules joueraient un rôle dans le transport des minéraux et dans l'initiation du processus de renouvellement des tissus osseux.

1.2.1.2 Tissus cartilagineux

Il existe trois catégories de tissus cartilagineux : le cartilage hyalin, le cartilage élastique et le fibrocartilage. Le **cartilage hyalin** prédomine chez l'adulte. Il se rencontre entre autres sur les surfaces articulaires, où il prend le nom de cartilage articulaire. Les plaques de croissance sont également composées de ce tissu cartilagineux. Le **cartilage élastique**, plus opaque, flexible et élastique que le cartilage hyalin, se trouve dans l'oreille externe, la trompe auditive et l'épiglotte. Pour sa part, le **fibrocartilage** se situe au niveau des disques intervertébraux, de la symphyse pubienne et des attachements osseux de certains tendons. Ce tissu peut également se former lorsque le cartilage hyalin est endommagé.

La **matrice extracellulaire du cartilage** est composée d'eau (70 % de la masse), de fibres de collagène (40 à 70 % de la masse sèche) et de protéoglycanes (15 à 40 % de la masse sèche). Les chondrocytes (cellules cartilagineuses) représentent moins de 5 % de son volume. Les protéoglycanes procurent aux tissus cartilagineux une résistance élevée aux charges en compression alors que la structure du cartilage confère une résistance au cisaillement.

1.2.2 Développement de l'os

Le processus de formation du tissu osseux se nomme ossification ou ostéogenèse. Il en existe deux types : l'**ossification endoconjonctive** et l'ossification endochondrale. Lors du premier processus, les cellules mésenchymateuses du tissu conjonctif primaire se transforment en ostéoblastes autour d'un centre primaire pour ensuite progresser vers la

périphérie. Dans le cas de l'**ossification endochondrale**, ce sont les chondrocytes qui forment le tissu osseux. Dans les deux types d'ossification, les tissus osseux, toujours formés à partir d'un tissu préexistant, possèdent les mêmes caractéristiques histologiques. Lors des processus de l'ossification, le tissu osseux non lamellaire temporaire est d'abord formé puis est remplacé par le tissu osseux lamellaire compact ou spongieux.

De façon générale, la période de croissance commence avec la naissance et se termine après la puberté, soit une période d'environ 15 à 20 ans. L'accroissement des os se fait, en épaisseur, par ossification endoconjonctive et, en longueur, par ossification endoconjonctive ou endochondrale.

1.2.3 Modelage osseux

Le modelage osseux a pour fonction de façonner la géométrie de l'os. Ne pouvant se faire par la croissance longitudinale (section 1.2.5), il s'effectue par la formation de tissu osseux ou la résorption osseuse, selon les endroits. Un exemple de modelage osseux est la diminution de la métaphyse pour permettre la formation de la diaphyse (Figure 1.11). Lors de la croissance des os longs, le diamètre du tissu créé sous la plaque de croissance doit être réduit pour former la diaphyse. Ce changement s'opère par la résorption de la surface du périoste à l'aide des ostéoclastes.

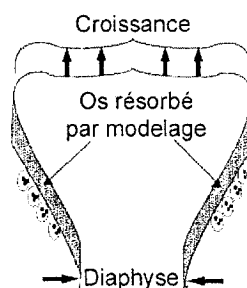


Figure 1.11 : Exemple de modelage osseux : diminution de la métaphyse pour former la diaphyse (adaptée de Martin et al., 1998)

1.2.4 Remodelage osseux

Le remodelage osseux remplace une portion de tissu osseux âgé par du nouveau. Il peut ainsi réparer les tissus endommagés au niveau de la microstructure et prévenir l'accumulation de fatigue dans les tissus, ce qui pourrait causer une fracture. Le remodelage osseux est en action durant toute la vie, contrairement au modelage osseux (section 1.2.3) et à la croissance (section 1.2.5). Il s'effectue grâce à des ostéoclastes et des ostéoblastes travaillant sur un petit volume en unité de base multicellulaire. Cette dernière comporte trois étapes principales :

- 1- l'activation (un stimulus mécanique ou chimique cause la formation d'ostéoclastes);
- 2- la résorption (l'os, résorbé par les ostéoclastes, a la forme d'un tunnel);
- 3- la formation (les trous formés par les ostéoclastes sont remplis par du nouveau tissu provenant de l'action des ostéoblastes).

Chez l'humain, le cycle de remodelage osseux est d'environ quatre mois.

1.2.5 Croissance longitudinale

La croissance longitudinale des os se fait au niveau de la plaque de croissance et des cartilages articulaires. Dans le premier cas, elle contribue à l'allongement de la métaphyse et de la diaphyse; dans le second, elle est responsable de la hauteur et de la géométrie des épiphyses. Dans la présente section, seule la croissance du premier type est traitée.

Lors de la croissance, du nouveau cartilage se forme constamment sous l'action des chondrocytes jusqu'à l'ossification. La plaque de croissance se divise en quatre zones, représentant chacune une étape dans le cycle de vie des chondrocytes (Figure 1.12) :

- 1- la zone de réserve ou de repos (cellules germinales fournissant les chondrocytes);
- 2- la zone de prolifération (production de la matrice et division cellulaire);
- 3- la zone d'hypertrophie et de maturation cellulaires (grossissement des chondrocytes);
- 4- la zone de calcification provisoire (calcification de la matrice, prête à être envahie par les vaisseaux de la métaphyse pour la transformation en os spongieux primaire).

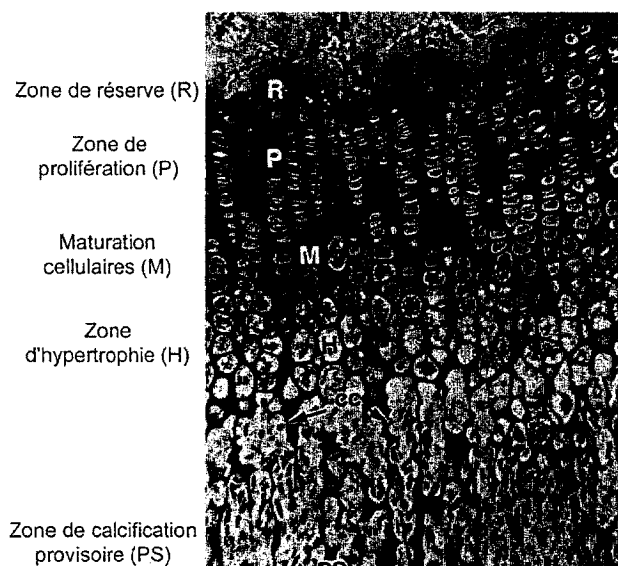


Figure 1.12 : Zones de la plaque de croissance (adaptée de Martin et al., 1998)

1.2.6 Développement du rachis

Les centres d'ossification primaire de la vertèbre se situent aux arcs neuraux et au centre du corps vertébral. La croissance du canal vertébral s'effectue aux cartilages neurocentraux, dont deux se trouvent dans la portion légèrement antérieure à l'intersection des pédicules et du corps vertébral. Le troisième apparaît à la jonction des arcs neuraux. Les deux cartilages neurocentraux antérieurs se ferment entre l'âge de 11 et 16 ans (Rajwani et al., 2002; Yamazaki et al., 1998), mais leur activité maximale se situe vers l'âge de cinq ou six ans (Vital et al., 1989). Le cartilage à la jonction des arcs neuraux s'ossifie vers l'âge d'un an (Yamazaki et al., 1998). Le centre d'ossification du corps vertébral génère deux plaques de croissance aux niveaux des plateaux inférieur et supérieur du corps vertébral. Pour des adolescents sains, le taux de croissance des vertèbres thoraciques et lombaires varie respectivement entre 0,8 et 1,0 mm/année et entre 1,2 et 2,0 mm/année (Diméglio & Bonnel, 1990; Roaf, 1960; Taylor, 1975). L'ossification de ces plaques de croissance se fait peu après la puberté.

1.3 *Adaptabilité mécanique du squelette*

1.3.1 **Contrôle mécanique du modelage et du remodelage osseux**

L'os maintient une relation avec son environnement et peut s'adapter selon les magnitudes et les orientations des divers chargements. Roux et Wolff ont été les premiers à énoncer en 1881 et 1892 ces premiers principes caractérisant l'adaptabilité du tissu osseux. Ces travaux ont mené à trois concepts clés développés au XIXe siècle et qui sont inclus dans la loi de Wolf (Martin et al., 1998) :

- 1- l'optimisation de la résistance versus le poids de l'os;
- 2- l'alignement des trabécules avec la direction des contraintes principales;
- 3- l'autorégulation de la structure de l'os par la réponse des cellules à des stimuli mécaniques.

Les deux processus biologiques impliqués dans l'adaptation de l'os face à son environnement mécanique sont le modelage et le remodelage osseux. Selon l'intensité du stimulus mécanique, le remodelage osseux forme ou résorbe le tissu, ou au-delà d'un seuil, un modelage osseux s'effectue. Il n'y a pas de consensus à savoir à quel stimulus mécanique l'os réagit. Des théories incluent la possibilité de la déformation du tissu, le gradient de contraintes ou une mesure scalaire de l'amplitude des contraintes (ex. : l'énergie de déformation). Néanmoins, les théories s'entendent sur le fait que c'est la différence entre le stimulus relativement à une valeur seuil qui active la formation ou la résorption osseuse (Martin et al., 1998). L'existence et la valeur des seuils pourraient être déterminées génétiquement (Frost & Schonau, 2001).

1.3.2 **Modulation mécanique de la croissance longitudinale**

Les plaques de croissance réagissent à l'environnement mécanique différemment du modelage et du remodelage osseux. Le principe de base de la modulation de croissance osseuse repose sur deux lois complémentaires (Arkin & Katz, 1956; Gooding & Neuhauser, 1965; Lerner et al., 1998; McCall et al., 1981; Stokes, 1994). La première, datant de 1862 et formulée par Hueter, stipule qu'un accroissement de pression sur la

plaque de croissance engendre une réduction de croissance. La seconde, nommée loi de Volkmann et datant de 1869, énonce qu'une diminution de pression a pour conséquence une augmentation de croissance.

Ces lois sont basées principalement sur des observations de la croissance pathologique des tissus osseux (Gooding & Neuhauser, 1965; Roaf, 1960). Un modèle proposé par Frost (1990a) analyse le taux de croissance (dG) d'une plaque cartilagineuse en fonction d'un chargement dans trois zones spécifiques (Figure 1.13) :

- 1- le cartilage aux attachements osseux des tendons, des ligaments et des fascias en tension (TLF);
- 2- les plaques de croissance en compression (EAP);
- 3- les cartilages articulaires en compression (AC).

Un chargement en tension provoque une accélération de croissance par rapport à la croissance de base (BLG) et un chargement en compression entraîne une croissance bi-modale (selon la magnitude de la sollicitation, la croissance augmente ou diminue).

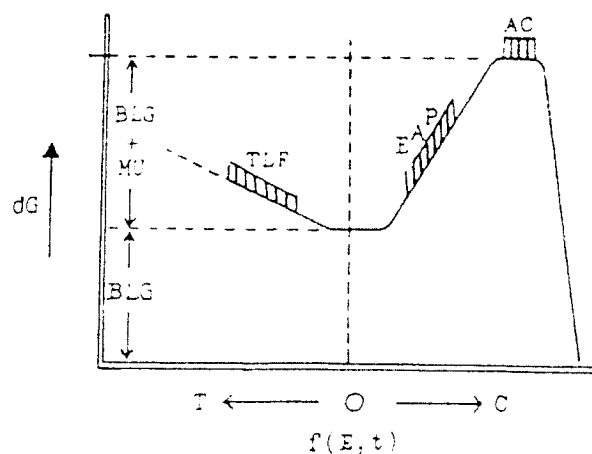


Figure 1.13 : Fonction de la modulation de croissance (Frost, 1990a)

Les taux de croissance de base et maximum ainsi que l'amplitude de la réponse pourraient être déterminés en partie par des facteurs génétiques et varieraient selon l'emplacement anatomique de la plaque de croissance (Frost & Schonau, 2001).

Tel que résumé par Pauwels (1980), il est admis par plusieurs auteurs que la différenciation cellulaire produisant des tissus variés (os, cartilage, tendon, etc.) est inhibée ou accentuée en fonction des sollicitations mécaniques (tension, compression ou cisaillement). Cette théorie inclut aussi des changements au niveau des chondrocytes menant à la calcification des cartilages. Carter et al. (1998; 2001; 1987; 1988a; 1988b) ont développé une théorie basée sur cette hypothèse, où la réponse des chondrocytes aux contraintes de cisaillement entraîne la calcification du cartilage adjacent alors que les contraintes hydrostatiques ou de dilatation préservent le cartilage dans un état non calcifié (Figure 1.14).

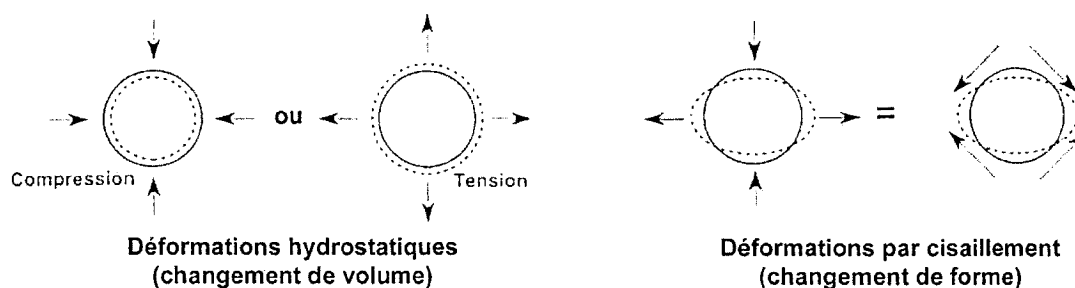


Figure 1.14 : Représentation schématique des déformations causées par des contraintes hydrostatiques et de cisaillements (adaptée de Carter et al., 1998a).

Selon leur modèle, un chargement hydrostatique intermittent en compression inhibe la dégénérescence du cartilage ainsi que l'ossification endochondrale et ralentit la croissance. Cette dernière est accentuée par des contraintes hydrostatiques en tension. Un chargement intermittent de contraintes de cisaillement favorise, pour sa part, la dégénérescence du cartilage et l'ossification endochondrale. Selon ce groupe de recherche, ces principes s'appliquent lors du développement, de la régénération (guérison de fractures) et du vieillissement.

Les auteurs estiment que les plaques de croissance se situent perpendiculairement aux contraintes principales maximales engendrées par les activités physiques normales. Ainsi, les contraintes de cisaillement seraient minimales, évitant une ossification ainsi qu'une fermeture prématurée de la plaque de croissance et générant un milieu viable

pour le cartilage. Lerner et al. (1998) signalent également que la plaque de croissance est « conçue » de façon à minimiser les contraintes de cisaillement. Les travaux de Frost (1990b) et de Frost et Jee (1994) montrent que l'alignement des nouveaux chondrocytes est parallèle à la ligne d'action des chargements mécaniques. Ceci concorde avec la modification de la direction de la croissance observée par Arkin et Katz (1956) et Moreland (1980) dans le contexte de forces en flexion ou torsion. Dans ces derniers cas, la déflexion des colonnes cartilagineuses se minéralise selon la nouvelle orientation si le chargement est maintenu.

1.3.2.1 Modèles mathématiques et intégration à la méthode des éléments finis

Certains groupes de recherche se sont penchés sur la formulation mathématique représentant la croissance et la modulation de croissance et ont intégré leur modèle à la méthode des éléments finis. Le Tableau 1.1 présente et compare les principaux travaux dans ce domaine. Les chercheurs divisent, en général, le taux de croissance global en deux composantes : un taux de croissance de base et un taux de modulation de croissance. Le premier repose sur des facteurs biologiques (ex. : densité des chondrocytes, maturité du tissu, croissance moyenne lors de la puberté) et est déterminé par certaines données physiologiques retrouvées dans la littérature. Le taux de modulation de croissance est fondé sur des facteurs mécanobiologiques, c'est-à-dire sur une réponse du tissu face à un stimulus mécanique. Les chercheurs déterminent ce dernier par différentes mesures de contraintes dans leur modèle par éléments finis. Les formulations mathématiques présentent également une sensibilité du tissu face à un stimulus mécanique par l'intégration de coefficients de proportionnalité. Le cycle de simulation des modèles se base généralement sur un processus itératif (où un cycle représente un incrément de temps donné) pour générer des contraintes dans les structures du modèle par éléments finis. Ces contraintes sont celles utilisées pour calculer les taux de croissance et de modulation de croissance. Ceux-ci sont par la suite appliqués sur les éléments soumis à une expansion ou un allongement. Pour ce faire, les chercheurs proposent différentes techniques : relocalisation géométrique des nœuds, application de

Tableau 1.1 : Comparaison de modèles par éléments finis intégrant la croissance et la modulation de croissance

Chercheurs		Stokes et Laible (1990)
Processus modélisé et hypothèses		- Représentation des contraintes provenant des forces non balancées induites par la croissance
Modèles mathématiques		
Formulation du modèle	Paramètres et variables	- Croissance de base longitudinale : $\delta\epsilon=\delta G$
		- Modulation de croissance : $\delta\epsilon=\delta G\beta\sigma$
		δG = croissance de base
		β = facteur de sensibilité des tissus osseux face au chargement
		σ = contraintes internes
Simulation / intégration aux éléments finis		- Allongement des éléments par des déformations initiales - Calculs basés sur les forces résiduelles de l'étape précédente
Application		- Examiner l'hypothèse d'une initiation de la scoliose par suite d'une croissance asymétrique des côtes
Limites		- Les charges induites par la gravité et les muscles sont négligées - La relation entre les contraintes et la modulation de croissance est linéaire
Chercheurs		Villemure et al. (2002; 2004)
Processus modélisé et hypothèses		- Débalancement initial (à la future vertèbre apicale) sur la géométrie initiale - Chargements gravitaire et musculaire sont des forces externes verticales appliquées sur les vertèbres
Modèles mathématiques		
Formulation du modèle		- Croissance de base : $\delta\epsilon=\delta G$ - Modulation de croissance : $\delta\epsilon=\beta(EF)\delta G$

Tableau 1.1 (suite) : Comparaison de modèles par éléments finis intégrant la croissance et la modulation de croissance

Chercheurs		Villemure et al. (2002; 2004) (suite)
Paramètres et variables		δG = croissance de base
		β = facteur de sensibilité des tissus osseux face au chargement
Simulation / intégration aux éléments finis		σ = contraintes internes
		E = propriétés mécaniques
Application		F = différentiel des forces internes (entre la géométrie de référence et la géométrie débalancée)
		- Allongement des éléments par une relocalisation des nœuds (croissance de base) et par des forces externes (modulation de croissance)
Limites		- Calculs basés sur la différence entre les forces internes des géométries débalancées et de référence
		- Examiner les déformations rachidiennes par suite de cinq pathomécanismes hypothétiques d'initiation de la scoliose
Processus modélisé et hypothèses		- Le chargement engendré par la gravité et les muscles est simplifié
		- La quantification de certaines variables est difficile et ces dernières peuvent être sujettes à une variabilité inter-sujets
Chercheurs		Carrier et al. (2004)
Modèles mathématiques		- Représentation immédiate de la chirurgie costale
		- Contraintes, provenant de la chirurgie, qui sont induites sur les plaques de croissance
Formulation du modèle		- Croissance de base longitudinale : $\delta \epsilon = \delta G$
		- Modulation de croissance : $\delta \epsilon = \delta G \beta \sigma$
Paramètres et variables		δG = croissance de base
		β = facteur de sensibilité des tissus osseux face au chargement
		σ = contraintes internes

Tableau 1.1 (suite) : Comparaison de modèles par éléments finis intégrant la croissance et la modulation de croissance

Chercheurs	Carrier et al. (2004) (suite)
Simulation / intégration aux éléments finis	<ul style="list-style-type: none"> - Introduction d'éléments pour l'allongement des côtes et diminution des éléments pour le raccourcissement des côtes (chirurgie costale) - Allongement des éléments par charges thermiques (croissance et modulation de croissance) - Calculs basés sur les contraintes actuelles dans les éléments
Application	<ul style="list-style-type: none"> - Étudier le potentiel de correction à long terme d'une chirurgie costale pour corriger la scoliose
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Les charges induites par la gravité et les muscles sont négligées - La quantification de certaines variables est difficile et ces dernières peuvent être sujettes à une variabilité inter-sujets
Chercheurs	Heegaard et al. (1999)
Processus modélisé et hypothèses	<ul style="list-style-type: none"> - Développement des surfaces articulaires par suite d'une flexion des phalanges
Modèles mathématiques	
Formulation du modèle	<ul style="list-style-type: none"> - Croissance de base (biologique : densité de chondrocytes) : $\delta\epsilon=k_b(ap(x))$ - Modulation de croissance : $\delta\epsilon=k_m(\gamma p(x))$ <p> k_b = coefficient (plus ou moins grand selon son impact par rapport au stimulus mécanique, k_m) a = constante dérivée à partir de données de croissance « normale » </p>
Paramètres et variables	<p> $\rho(x)$ = densité de chondrocytes locale au point x k_m = coefficient (plus ou moins grand selon son impact par rapport au stimulus biologique, k_b) γ = constante dérivée à partir de données de croissance « normale » p = 1/3 de la contrainte hydrostatique maximale au point x </p>
Simulation / intégration aux éléments finis	<ul style="list-style-type: none"> - Raccourcissement incrémental et progressif du tendon fléchisseur - Application d'une co-contraction constante sur le tendon extenseur

Tableau 1.1 (suite) : Comparaison de modèles par éléments finis intégrant la croissance et la modulation de croissance

Chercheurs	
Heggaard et al. (1999) (suite)	
Application	<ul style="list-style-type: none"> - Examiner l'influence des contraintes mécaniques sur la morphogenèse des surfaces articulaires des phalanges - Les propriétés mécaniques des ligaments modélisés sont les mêmes que celles du nouveau cartilage formé
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Une croissance isotropique est assumée - La relation entre les stimuli biologique et mécanique ainsi que la croissance sont linéaires - La quantification de certaines variables est difficile et ces dernières peuvent être sujettes à une variabilité inter-sujets - Les contraintes déviatoriques sont négligées
Chercheurs	
Stevens et al. (1999)	
Processus modélisé et hypothèses	<ul style="list-style-type: none"> - Représentation des patrons de la prolifération du cartilage, de l'hypertrophie du cartilage et du remplacement du cartilage par de l'os
Modèles mathématiques	
Formulation du modèle	<ul style="list-style-type: none"> - Croissance selon l'âge : $\delta\epsilon = ab\delta M_b$ où $\delta M_b = M(t) \times F(t)$ - Modulation de croissance : $\delta\epsilon = ac\delta M_m$ où $\delta M_m = \max(S) + 0.35 \times \min(D)$
Paramètres et variables	<p> a = constante de proportion b = coefficient (plus ou moins grande selon son impact par rapport à δM_m) $M(t)$ = maturité actuelle $F(t)$ = taux de croissance relatif selon le stade de croissance c = coefficient (plus ou moins grand selon son impact par rapport à δM_b) S = contraintes déviatoriques D = contraintes hydrostatiques </p>
Simulation / intégration aux éléments finis	<ul style="list-style-type: none"> - Application de cinq distributions de pression séquentielles sur la surface articulaire - Allongement des éléments par une relocalisation géométrique des nœuds - Modification du module de Young selon le stade du tissu osseux (cartilage, os, remodelage)

Tableau 1.1 (suite) : Comparaison de modèles par éléments finis intégrant la croissance et la modulation de croissance

Chercheurs	Stevens et al. (1999) (suite)
Application	<ul style="list-style-type: none"> - Simuler la croissance endochondrale et l'ossification d'un os long à partir de 8 semaines de gestation jusqu'à 2 ans post-natal
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Une croissance isotropique est assumée - À 1,4 an, le modèle donne des résultats en contradiction avec les observations cliniques (prédiction d'une fusion partielle de la plaque de croissance en périphérie) - Les pressions aux surfaces articulaires n'augmentent pas proportionnellement à la croissance
Chercheurs	Shelfelbine et al. (2002)
Processus modélisé et hypothèses	<ul style="list-style-type: none"> - Représentation du chargement du fémur induit lors d'une phase de la marche
Modèles mathématiques	
Formulation du modèle	<ul style="list-style-type: none"> - Croissance de base : $\delta\epsilon = \delta G$ - Modulation de croissance : $\delta\epsilon = 10\sigma_s * 5\sigma_h$
Paramètres et variables	δG = croissance de base σ_h = contraintes hydrostatiques σ_s = contraintes de cisaillement
Simulation / intégration aux éléments finis	<ul style="list-style-type: none"> - Introduction de pression sur le condyle (pressions induites lors de la marche) - Expansion longitudinale et orthonormale des éléments (croissance et modulation de croissance)
Application	<ul style="list-style-type: none"> - Tester si le développement de l'angle bicondylien résulte des conditions de chargements sur le fémur
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Le chargement engendré par les muscles, les ligaments et la rotule est négligeable - L'ossification secondaire à l'épiphyse est négligée - Les autres cas de chargement lors du cycle de marche ne sont pas testés

forces externes, application de déformations initiales ou application de charges thermiques.

1.4 Physiologie des tissus musculaires et du système nerveux

La revue de littérature de cette section décrit l'organisation globale du système nerveux ainsi que les caractéristiques des muscles squelettiques. Les descriptions physiologiques proviennent principalement de Campbell (1995) et Marieb (1999).

1.4.1 Organisation du système nerveux

Le système nerveux joue trois rôles principaux : il est le centre des sensations et des perceptions nécessaires au développement des facultés intellectuelles, le centre des mécanismes de la vie psychique ainsi que le centre des mécanismes de la motricité volontaire. Il se compose du système nerveux central (encéphale et moelle épinière) et du système périphérique (nerfs crâniens, nerfs spinaux et ganglions) sur le plan anatomique. Sur le plan fonctionnel, le système nerveux se divise en deux :

- 1- une voie sensitive (afférente), qui achemine les influx vers le système nerveux central;
- 2- une voie motrice (efférente), qui achemine les influx provenant du système nerveux central vers les muscles et les glandes.

La voie motrice comprend le système nerveux somatique (volontaire) et le système autonome (involontaire). Le premier dessert les muscles squelettiques; le second innerve les muscles lisses, le muscle cardiaque et les glandes.

1.4.2 Physiologie des muscles

Il existe trois types de muscles : les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et les muscles lisses. Les premiers sont attachés au squelette et sont soumis à la volonté alors que la régulation des fonctions des muscles cardiaque et lisses est involontaire. Seuls les muscles squelettiques sont évoqués dans cette recherche.

1.4.2.1 *Physiologie macroscopique d'un muscle squelettique*

Le muscle squelettique se caractérise par un emboîtement d'unités parallèles de plus en plus petites. De la couche superficielle à la couche profonde, les fibres musculaires sont protégées et renforcées par des enveloppes de tissus conjonctifs nommés l'épimysium, le périmysium et l'endomysium (Figure 1.15). Les attaches des muscles squelettiques peuvent être soit directes ou indirectes. Dans le premier cas, le muscle est soudé à l'os ou au cartilage tandis que les attaches indirectes sont jointes à un tendon ou à une aponévrose. Ce dernier type d'attache est le plus répandu chez l'humain et résiste mieux à la friction.

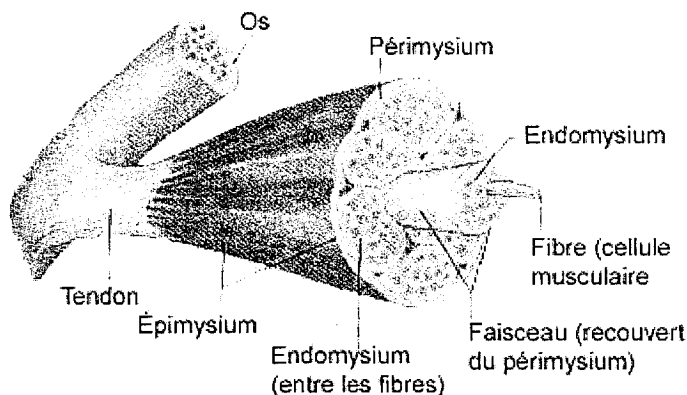


Figure 1.15 : Enveloppes de tissu conjonctif d'un muscle squelettique (adaptée de Marieb, 1999)

1.4.2.2 *Physiologie microscopique d'une fibre musculaire*

Chaque fibre musculaire est constituée d'un faisceau de longues fibres, assemblage de myofibrilles, disposées dans le sens de la longueur. Les myofibrilles sont constituées de deux types de myofilaments : les filaments minces d'actine et les filaments épais de myosine (Figure 1.16). À cause de la distribution régulière des myofilaments créant un motif de répétition de bandes claires (stries I) et sombres (stries A), les muscles squelettiques présentent des stries. Un élément de cette succession (s'étendant d'une ligne Z à la suivante) constitue un sarcomère (Figure 1.16), l'unité contractile du muscle. Chaque sarcomère contient des filaments minces (d'actine) et épais (de myosine) disposés de façon régulière. Lors de la contraction d'une fibre musculaire squelettique,

le raccourcissement du muscle est assuré par le glissement des filaments minces le long des filaments épais.

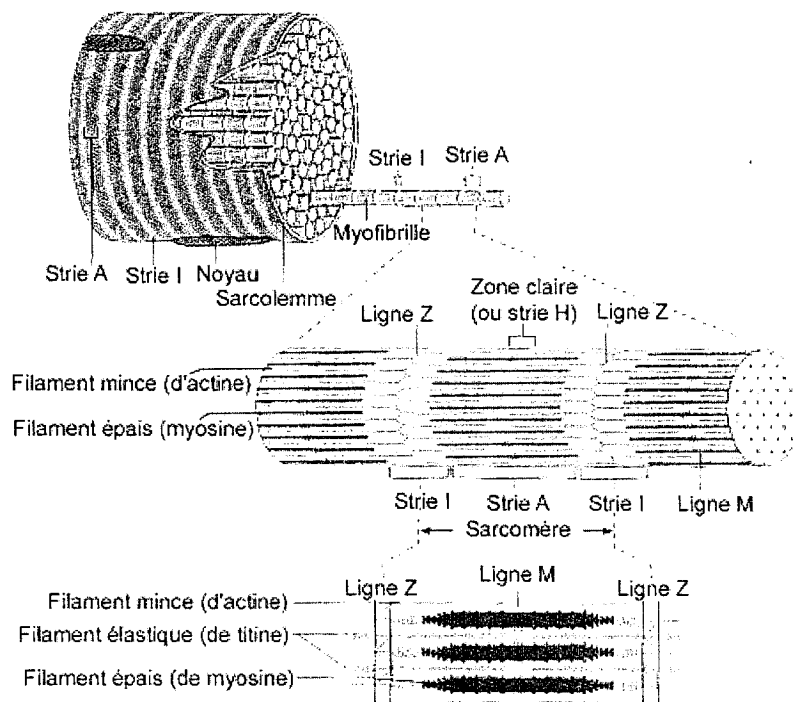


Figure 1.16 : Anatomie microscopique d'une fibre musculaire squelettique (Marieb, 1999)

1.4.3 Couplage excitation-contraction

Selon la théorie de la contraction par glissement des filaments, cette dernière débute lorsque les influx d'un neurone moteur atteignent la cellule musculaire et libèrent, à la jonction neuromusculaire, de l'acétylcholine, un neurotransmetteur dépolarisant la cellule. Les potentiels d'action déclenchés sont alors acheminés à l'intérieur de la cellule par les tubules transverses, où ils stimulent la libération d'ions calcium du réticulum sarcoplasmique. Le complexe troponine-tropomyosine des filaments minces capte le calcium et, lorsque ce dernier s'y lie, les sites de liaison de la myosine se trouvant sur l'actine se découvrent. Des ponts d'union se forment et le mouvement des têtes de myosine déplace les filaments minces vers le centre du sarcomère. Ce dernier raccourcit et une contraction se produit. Elle prend fin lorsque le calcium du cytoplasme est retiré par le réticulum sarcoplasmique.

1.4.4 Principes de recrutement

La fibre musculaire suit la loi du « tout ou rien », c'est-à-dire qu'elle répond lorsque le stimulus atteint une valeur seuil indépendamment de l'intensité (Kandel, 1991). Pris dans son ensemble, le muscle ne se conforme pas à cette loi puisque l'intensité du stimulus active un nombre plus ou moins grand de fibres musculaires, faisant ainsi varier l'amplitude de la réponse. L'unité motrice est constituée d'un neurone moteur, de l'axone moteur correspondant et de fibres musculaires innervées par l'axone. Les fibres présentes dans l'unité motrice se contractent simultanément lors de la décharge du neurone moteur. Chaque faisceau musculaire comprend plusieurs unités motrices et ces dernières sont activées l'une après l'autre lors de l'action du muscle. L'ordre d'activation des unités motrices est déterminé par leur taille (Henneman et al., 1965), et la force musculaire s'accroît par le recrutement d'un plus grand nombre d'unités motrices.

1.4.5 Relation force-longueur isométrique

La relation force-longueur exprime la dépendance de la production de force par rapport à la longueur à laquelle le muscle entier est fixé. Il faut tenir compte du fait que la force mesurée comprend deux composantes :

- 1- la force « passive » générée par l'étirement de la composante élastique parallèle (c'est-à-dire le tissu conjonctif et le sarcolemme (Shorten, 1987));
- 2- la force « active » générée par les éléments contractiles.

1.4.5.1 *Muscle passif*

Pour obtenir la relation force-longueur passive d'un muscle, il faut que ce dernier, inactivé, soit placé à différentes longueurs dans des conditions statiques, ou quasi statiques, et mesurer pour chaque longueur la force développée. Dans la majorité des

cas, une courbe exponentielle entre la force passive et la longueur du muscle est observée (Figure 1.17). Ainsi, la contribution de la composante élastique parallèle est faible aux alentours de la longueur de référence (L_0) et elle augmente au fur et à mesure que la longueur s'accroît.

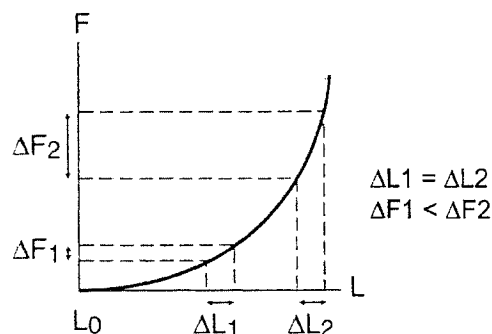


Figure 1.17 : Relation force-longueur d'un muscle passif (Goubel & Lensele-Cobrel, 2003)

1.4.5.2 Muscle actif

Pour obtenir la relation force-longueur totale d'un muscle (la somme des forces « passive » et « active »), il faut placer le muscle isolé et téτανisé (excitation répétitive selon une certaine fréquence) à différentes longueurs et mesurer pour chaque longueur la force isométrique maximale développée (Figure 1.18). La courbe obtenue (courbe (2)) démontre une force qui augmente avec la longueur jusqu'à L_0 . Après L_0 , l'arrivée de la force passive (courbe (1)) altère la forme de la courbe et cette dernière peut être tracée jusqu'à une longueur limite au-delà de laquelle survient le déchirement des structures. Pour obtenir la courbe de la composante contractile

(courbe 3), il faut soustraire de la courbe globale (courbe 2) celle de la composante élastique parallèle (courbe 1). La relation de la composante contractile (courbe 3) présente un maximum (P_0) pour une longueur s'approchant de la longueur de référence L_0 .

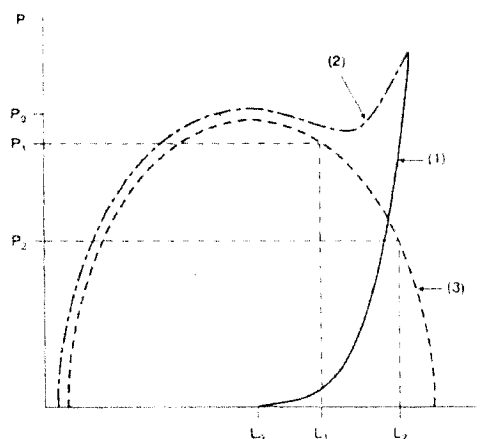


Figure 1.18 : Relation force-longueur isométrique (Goubel & Lensele-Cobrel, 2003)

1.5 *Adaptabilité des muscles par suite d'une élongation osseuse et modèles du système neuromusculaire*

1.5.1 **Adaptabilité des muscles par suite d'une élongation osseuse**

La distraction osseuse est principalement utilisée pour corriger des anomalies congénitales et des jambes de différentes longueurs. Tout comme les os et la peau, les muscles réagissent lors d'une élongation permanente. À la suite d'une faible distraction osseuse (10 à 20 %), il n'y a pas de nécrose des fibres musculaires (Lindboe et al., 1985). Les tissus musculaires présentent alors une augmentation de poids (Schumacher et al., 1994) et une prolifération de cellules (Fink et al., 2001; Schumacher et al., 1994). Ces changements indiquent la formation de nouveaux tissus contractiles (Fink et al., 2001; Simpson et al., 1995). Certains chercheurs (Fink et al., 2000; 2001) soulignent que, lors d'une distraction osseuse, il y a une altération des tissus musculaires puis une réinnervation de ces tissus ne laissant pas de dommage fonctionnel. Lors d'une distraction rapide, les muscles présentent des changements substantiels et peuvent être endommagés (Lee et al., 1993; Simpson et al., 1995; Williams et al., 1999). Les dommages peuvent être irréversibles si le taux de distraction dépasse 20 % (Lee et al., 1993). Des taux de distractions rapides mènent à une diminution du métabolisme musculaire (Kanbe et al., 1998) et de la mobilité des joints. Il est généralement accepté que la distraction doit se faire suffisamment lentement pour que les tissus musculaires aient le temps de s'adapter (Ilizarov 1989a, 1989b; Kanbe et al., 1998; Kawamura et al., 1968; Lee et al., 1993; Simpson et al., 1995; Williams et al., 1999).

1.5.2 **Modèles du système neuromusculaire**

Pour évaluer les contraintes qui influent sur la colonne vertébrale, il est nécessaire de connaître les forces musculaires agissant sur le rachis. Pour ce faire, des modèles mathématiques doivent être élaborés car les forces musculaires *in vivo* ne sont pas mesurables. La difficulté principale de ces modèles est de déterminer comment les muscles sont recrutés pour maintenir un équilibre biomécanique du tronc car un nombre

infini de combinaisons peut satisfaire ces conditions d'équilibre. Pour reproduire cette indétermination mécanique, différents types d'approches sont utilisés : les modèles par optimisation, les modèles électromyographiques, les modèles hybrides, les modèles proprioceptifs et les modèles neurophysiologiques.

Les **modèles par optimisation** présupposent que la stratégie de recrutement musculaire réponde à un critère physiologique particulier assurant l'efficacité de l'action. Une fonction de coût qui représente ce critère est optimisée. Des fonctions objectives introduisent des contraintes, dont les valeurs limites sont spécifiées, et elles influencent le critère désiré. L'extremum recherché est résolu par une solution numérique. Les fonctions sont très variées (Zajak & Winters, 1990) et leur combinaison est aussi adoptée (Chung et al., 1999; Stokes & Gardner-Morse, 1999). Cette méthode est souvent utilisée pour contourner le problème de redondance (Han et al., 1991; Herzog, 1987; Schultz et al., 1982) et convient pour l'étude d'un comportement spécifique. Le patron de recrutement musculaire prédit difficilement la co-contraction des muscles (Cholewicki & McGill, 1996) en action dans plusieurs tâches motrices. Ce modèle implique aussi que le système nerveux central fonctionne selon un critère précis et opère de façon optimale, ce qui n'est pas démontré (Stokes & Gardner-Morse, 2001).

Les **modèles électromyographiques** tentent de répondre à des contraintes biologiques plutôt que mécaniques. Leur objectif est de déterminer la relation entre une activité EMG et la force musculaire engendrée. Le groupe de McGill et al. (1986) a développé un modèle original qui s'intéresse à l'étude des forces musculaires déterminées grâce à l'activité EMG. Des variantes de ce modèle ont été élaborées pour étudier les efforts de la colonne lombaire (Granata & Marras, 1993; Granata & Marras, 1995; Marras & Granata, 1995; Marras & Granata, 1997; McGill, 1992). La relation force/activité EMG fait l'objet d'une controverse (Kleissen et al., 1998; Ladin, 1990; Nussbaum & Chaffin, 1998) puisque la validité des résultats se base sur les données EMG d'entrée du modèle.

Par ailleurs, l'acquisition des données ne peut se faire que pour les muscles superficiels et l'analyse du signal enregistré est complexe.

Les **modèles hybrides** sont conçus à partir d'une combinaison des approches d'optimisation et d'EMG (Cholewicki et al., 1995; Gagnon et al., 2001). Ce type de modèle consiste à corriger l'estimation entre la relation de l'activité EMG et la force musculaire engendrée en comblant les moments résiduels dans différents joints de la colonne lombaire. Cette méthode, qui aboutit à une solution unique associée aux données enregistrées, n'est pas pratique pour l'étude du rachis où différents paramètres tels que la géométrie et les muscles doivent être changés (Pomero et al., 2004).

Les **modèles proprioceptifs** cherchent une configuration de forces musculaires qui évite la surcharge des contraintes dans les joints intervertébraux (Pomero et al., 2004). Ces modèles s'apparentent aux modèles d'optimisation, mais ont l'avantage de prédire la co-contraction des muscles (Pomero et al., 2004). Seules des conditions statiques peuvent être évaluées avec ce type d'approche pour le moment, et le contrôle neuromusculaire a été simplifié à la régulation des niveaux de contraintes dans la colonne vertébrale.

Les travaux concernant l'hypothèse du point d'équilibre (ou **modèles neurophysiologiques**), comme le modèle λ de Feldman (1986), représentent bien le feedback physiologique. Cette hypothèse stipule que les mouvements actifs sont produits en déplaçant le point d'équilibre du système. Le modèle λ se base sur le principe que les mouvements volontaires résultent de la modification de l'activité musculaire et de la force, mais sans que ces derniers ne soient programmés. Dans ce modèle, un ressort non linéaire, ayant une longueur seuil à partir de laquelle il est actif, représente le muscle avec ses mécanismes centraux. Les principes généraux de cette approche seront discutés à la section 1.7.4.2.

1.5.2.1 Modèles mathématiques et intégration à la méthode des éléments finis

Peu de chercheurs ont intégré leur modèle du système neuromusculaire à la méthode des éléments finis. Le Tableau 1.2 présente et compare certains de ces travaux portant sur la colonne vertébrale. Les chercheurs utilisent en général un modèle d'optimisation pour résoudre le problème d'indétermination mécanique des muscles. Ainsi, les forces des muscles, et parfois des joints, calculées à l'aide d'un algorithme d'optimisation sont injectées par la suite dans le modèle par éléments finis. Pour représenter ces forces, certains chercheurs suggèrent l'introduction de nouveaux éléments alors que d'autres proposent l'application de forces ou moments à des nœuds précis. Les recherches insérant des nouveaux éléments simplifient les muscles en ligne droite alors que certains muscles (particulièrement de la paroi abdominale) sont arqués.

1.6 Dystrophie musculaire de Duchenne

1.6.1 Description

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est la plus fréquente des dystrophies musculaires (selon Den Dunnen et al. (1987), 1 sur 3 500 naissances d'enfants de sexe masculin). Elle se caractérise par une dégénérescence lente des fibres musculaires causant un lourd handicap et le décès vers l'âge de 20 ans. Cette maladie est monogénique et transmise sur le gène récessif lié au sexe. La DMD touche principalement les garçons tandis que les mères sont généralement porteuses asymptomatiques.

Le gène pathologique a été identifié en 1987. Il s'agit de la mutation du locus Xp21 du chromosome X. Ce gène est composé de 79 exons (séquences codantes). Les mutations chromosomiques sont : soit des délétions (65 %) importantes (amputation partielle ou totale d'un bras chromosomique), soit des duplications de segments d'ADN (5 %), soit des mutations ponctuelles (30 %). L'anomalie du gène empêche la formation normale de la

Tableau 1.2 : Comparaisons de modèles par éléments finis du rachis intégrant le système neuromusculaire

Chercheurs	Goel et al. (1993)
Méthode de résolution	- Optimisation
Formulation du modèle	$\text{Min} \left\{ \sum \left\{ \left(\frac{F_i}{A_i} \right) - S_i \right\}^3 \right\}^{1/3}$
Paramètres et variables	<p>F_i = force dans un muscle i A_i = aire de section transversale physiologique i S_i = facteur de sécurité du muscle i</p>
Modélisation des muscles	- Forces appliquées à des nœuds sur les éléments squelettiques
Simulation / intégration aux éléments finis	- Forces calculées à l'aide du modèle d'optimisation, appliquées à des points correspondant à la ligne d'action des muscles déterminés par une étude avec CT-scan
Application	- Prédire les forces dans les muscles et les disques (au niveau L3-L4) lorsqu'une personne tient une charge de 90N dans ses mains avec une inclinaison de 30° du rachis et genoux non fléchis
Limites	<p>- Les forces des muscles sont distribuées uniformément aux nœuds représentant les muscles - La contribution des facettes à la résistance axiale en compression est négligée - La contribution des ligaments lors des moments en flexion est négligée</p>
Chercheurs	Kiefer et al. (1998)
Méthode de résolution	- Optimisation
Formulation du modèle	- Minimiser les forces compressives exercées par les muscles

Tableau 1.2 (suite) : Comparaisons de modèles par éléments finis du rachis intégrant le système neuromusculaire

Chercheurs Kiefer et al. (1998) (suite)	
Paramètres et variables	<ul style="list-style-type: none"> - Modèle passif (rachis osseo-ligamentaire) : tient compte des déformations élastiques causées par les forces externes et musculaires - Modèle actif (muscles) : résout l'activation des muscles modélisés en générateur de force
Modélisation des muscles	<ul style="list-style-type: none"> - Muscles représentés par des faisceaux dont le vecteur de force est défini entre les sites d'origine et d'insertion
Simulation / intégration aux éléments finis	<ul style="list-style-type: none"> - Ressorts virtuels qui déterminent le partage des forces entre les muscles et le rachis osseo-ligamentaire - Procédure itérative est utilisée pour minimiser la portion non balancée des contraintes verticales musculaires (où les modules passif et actif sont utilisés en alternance)
Application	<ul style="list-style-type: none"> - Étudier la stabilité de la colonne vertébrale dans la position verticale neutre par une approche en synergie
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Les lignes d'action des muscles sont modélisées par une ligne droite - Les variations interindividus, l'âge, et les différences anatomiques pathologiques ne sont pas considérées - Le coefficient de rigidité des muscles est considéré identique pour tous les muscles
Chercheurs Shirazi-Adl et al. (2005)	
Méthode de résolution	<ul style="list-style-type: none"> - Optimisation (jointe à des données cinématiques)
Formulation du modèle	$\text{Min} \left\{ \sum F_i \right\}$, forces et moments correspondant aux déplacements exigés par la posture (calculs dans le modèle par éléments finis)
Paramètres et variables	F_i = force du muscle i
Modélisation des muscles	<ul style="list-style-type: none"> - Introduction d'éléments uni-axiaux reliant les points d'insertion et d'origine

Tableau 1.2 (suite) : Comparaisons de modèles par éléments finis du rachis intégrant le système neuromusculaire

Chercheurs Shirazi-Adl et al. (2005) (suite)	
Simulation / intégration aux éléments finis	<ul style="list-style-type: none"> - Procédure itérative calculant les forces et les moments dans le modèle par éléments finis et la partition de ces contraintes dans les muscles par un autre algorithme - Composante axiale des muscles ajoutée au modèle en contraintes en compression supplémentaires - Évaluer les forces musculaires, les contraintes internes et la stabilité en position debout avec et sans poids externe
Application	
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Limite de la réponse dans le plan sagittal (négligeant les mouvements hors plan) - Omission de certains muscles - Certains muscles sont modélisés avec l'approximation d'une ligne droite - La contribution de la pression intra-abdominale est négligée
Chercheurs Beauséjour et al. (1999)	
Méthode de résolution	<ul style="list-style-type: none"> - Modèle neurophysiologique
Formulation du modèle	<ul style="list-style-type: none"> - L'hypothèse du point d'équilibre – modèle λ (voir section 1.7.4.2)
Paramètres et variables	λ = longueur seuil du muscle (voir section 1.7.4.2)
Modélisation des muscles	<ul style="list-style-type: none"> - Muscles représentés par des ressorts dont la rigidité peut être spécifiée en tension seulement
Simulation / intégration aux éléments finis	<ul style="list-style-type: none"> - Déplacements imposés au modèle afin de reproduire la posture corporelle en inflexion latérale - Modification des longueurs seuils des muscles
Application	<ul style="list-style-type: none"> - Simuler des inflexions latérales de patients sains et scoliotiques

Tableau 1.2 (suite) : Comparaisons de modèles par éléments finis du rachis intégrant le système neuromusculaire

Chercheurs	Beausejour et al. (1999) (suite)
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Omission de certains muscles abdominaux - Les nœuds d'attache des muscles ne sont pas personnalisés au sujet - Les muscles sont modélisés l'une approximation d'une ligne droite - Les forces passives dues à l'élasticité des fibres musculaires et des tendons sont négligées
Chercheurs	Ezquerro et al. (2004)
Méthode de résolution	<ul style="list-style-type: none"> - Optimisation
Formulation du modèle	$\text{Min} \left\{ \sum_{j=1}^m \left(\frac{F_j}{pcsa_j} \right)^3 \right\}, \frac{F_i}{pcsa_i} \leq S, F_i \geq 0$
Paramètres et variables	<p>F_j = magnitude de la force du muscle j $pcsa_j$ = aire de section transverse physiologique du muscle j m = nombre de muscles considérés qui glissent lors de la phase de la marche (18) S = contraintes maximales permissives des muscles (30-100 Ncm⁻²)</p>
Modélisation des muscles	<ul style="list-style-type: none"> - Muscles représentés par des forces qui sont additionnées aux forces des joints
Simulation / intégration aux éléments finis	<ul style="list-style-type: none"> - Application de forces au niveau des joints déterminées par le modèle d'optimisation - Application d'une condition limite (rotation entre L1 et le sacrum) pour tenir compte indirectement de la contribution des forces musculaires servant à la stabilité de la colonne lombaire
Application	<ul style="list-style-type: none"> - Étudier la réponse mécanique de la colonne lombaire lors de la phase de la marche, où la force au joint T12-L1 est maximale
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - La contribution de la pression intra-abdominale est négligée - La contribution des forces musculaires locales est négligée (forces générées par des faisceaux attachés aux vertèbres lombaires et non par les muscles entre les structures supérieures et inférieures au rachis lombaire)

dystrophine, une protéine indispensable au bon fonctionnement de la membrane musculaire qui en assure, entre autres, la stabilité et la perméabilité.

La maladie évolue de manière similaire chez tous les enfants atteints de DMD et progresse de manière ininterrompue. À la naissance, les enfants ne présentent aucun signe visible. Entre 3 et 6 ans, les symptômes s'accroissent, ce qui permet l'établissement du diagnostic. Les premières manifestations de la DMD se caractérisent par une faiblesse musculaire des muscles proximaux des membres inférieurs. Cette faiblesse entraîne des changements posturaux tels que l'hyperlordose, la tendance à marcher sur la pointe des pieds et le balancement du tronc. L'enfant éprouve aussi de la difficulté à se relever du sol, et doit faire appel à ses mains et à ses bras, ce qui est appelé manœuvre de Gowers. De plus, les mollets sont hypertrophiés dans 80 % des cas. Entre 7 et 10 ans, l'enfant perd la capacité de se relever et de monter les escaliers et, entre 7 et 13 ans, il ne peut plus marcher. L'immobilisation dans un fauteuil roulant occasionne souvent le développement d'une déformation rachidienne. Un déficit cognitif peut être présent et touche principalement les habiletés verbales, ce qui cause des difficultés d'apprentissage plus ou moins importantes.

Le diagnostic de la DMD s'effectue grâce à la symptomatologie clinique, aux signes de dégénérescence musculaire enregistrés par l'électromyographie (EMG) et la biopsie musculaire, à une quantité importante de l'enzyme créatine kinase sérique dans le sang et à la présence du gène pathologique sur le chromosome X.

Il n'existe aucun traitement pour guérir ou stabiliser à long terme la DMD. Une voie thérapeutique utilisée actuellement est le traitement avec du dflazacort; ce cortico-stéroïde semble entraîner un ralentissement de l'évolution des symptômes. Une description des récentes recherches avec ce traitement sont présentées à la section 1.4.7. Il existe aussi des études sur la thérapie génique somatique avec des modèles animaux

(Karpati & Acsadi, 1993; Martin, 1995; Morgan, 1994), mais de nombreux problèmes y sont encore irrésolus.

1.6.2 Déformations rachidiennes dans la dystrophie musculaire de Duchenne

Les déformations rachidiennes observables dans la DMD possèdent une composante tridimensionnelle entraînant une déformation du thorax. Quatre-vingt-dix pour cent des patients atteints de DMD développent une déformation rachidienne (McDonald et al., 1995), dont le tiers est caractérisé par une courbure faible et stable (Renshaw, 1982; Siegel, 1982). Cela entraîne des postures compensatoires en position assise et une diminution des fonctions pulmonaires se traduisant par des compressions abdominales et de la douleur pour le patient. Quelques études ont démontré que les fonctions pulmonaires sont corrélées à la sévérité des déformations rachidiennes et au pronostic de la DMD (Duport et al., 1995; Kurz et al., 1983; Sussman, 1984). Chez les 8 sujets étudiés par Hsu (1983), âgés de 13 à 22 ans, la progression scoliotique est rapide (augmentation entre 0,3 et 4,5° par mois). Seeger et al. (1984) ont trouvé une progression de la déformation rachidienne de 1° par mois lors d'une étude de 24 patients âgés de 14 à 18 ans, avec et sans utilisation d'orthèse. Robin et Brief (1971) ont suivi 5 patients jusqu'à leur mort et ont observé, en moyenne, des déformations rachidiennes de 56°. Cambridge et Drennan (1987) ont remarqué que les déformations rachidiennes avaient progressé d'environ 75° chez les 63 patients étudiés. Brooke et al. (1989) ont constaté que 89 de leurs 120 patients ont développé des déformations rachidiennes après l'âge de 11 ans. De ce nombre, 16 avaient des scolioses entre 10 et 20°, 30 entre 20 et 30°, 21 entre 30 et 70°, 19 entre 70 et 120° et 3 de plus de 120°.

Dans plusieurs cas, des déformations rachidiennes sévères se développent après la perte de la marche. Smith et al. (1989) ont tenté, sans grand succès, de déterminer des corrélations pour prédire l'évolution vers des déformations rachidiennes sévères. Ce groupe de chercheurs a cependant constaté qu'il existe une corrélation entre l'âge de la perte de la marche ou celui qui précède la progression rapide scoliotique, d'une part, et

l'âge de la mort, d'autre part. De plus, ces auteurs ont remarqué que 95 % des 55 sujets présentaient des déformations rachidiennes supérieures à 40°. Lorsque les déformations rachidiennes excèdent 35°, les capacités vitales sont habituellement réduites à moins de 40 % des valeurs normales. La chirurgie est donc souvent préconisée avant une atteinte trop grande des fonctions pulmonaires (section 1.4.6).

1.6.3 Aspects géométriques de la déformation du rachis

Après avoir étudié le patron de déformation initiale chez 62 patients atteints de DMD, Gibson et Wilkins (1975) ont retenu 5 groupes (Figure 1.19) :

- 1- colonne presque droite,
- 2- cyphose,
- 3- combinaison d'une cyphose, d'une courbure latérale et d'une obliquité du bassin,
- 4- courbure latérale sévère et rotation du rachis et du bassin,
- 5- extension et raideur dans la colonne avec le bassin à niveau.

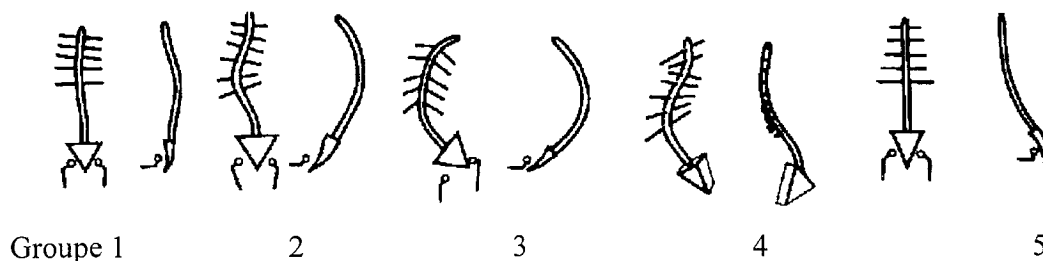


Figure 1.19 : Représentation des groupes de déformations chez des patients atteints de DMD : vues antéropostérieure et latérale du rachis (Gibson et Wilkins. 1975)

Les auteurs ont trouvé qu'il existe une relation entre l'extension de la colonne lombaire et la sévérité de la scoliose. Deux possibilités ont été identifiées. La première, qui concerne la minorité des patients, implique une progression graduelle de la raideur et de l'hyperextension de la colonne au cours des années. Dans le second cas, la colonne vertébrale, droite à l'origine, se transforme en une cyphose marquée et présente une scoliose progressive lorsque l'angle de Cobb excède 35°. Ces observations appuient l'hypothèse que la géométrie et la configuration biomécanique de la colonne affectent l'évolution de la déformation rachidienne (Perdriolle et al., 1993).

1.6.4 Propriétés des muscles (infiltration par des tissus adipeux)

Stern et Clark (1988) ont étudié le rôle des muscles dorsaux dans le développement des déformations scoliotiques associées à la DMD. Une tomographie au niveau de la neuvième vertèbre thoracique et de la troisième vertèbre lombaire a démontré la perte des fibres musculaires et leur remplacement par des tissus adipeux, particulièrement dans les muscles érecteurs spinae. Les densités obtenues ont par la suite été utilisées par Ando et al. (1992) et ces derniers ont noté que la dégénérescence est plus accentuée dans la section latérale des muscles et dans la colonne lombaire. Chez les 7 patients observés par Zoabli et al. (2004) et traités avec du déflazacort, l'infiltration des tissus adipeux a été maximale dans la région lombaire et a été similaire des deux côtés du rachis. Selon leurs résultats, l'infiltration se ferait dans l'ordre suivant : 1) iliocostalis, 2) longissimus et 3) spinalis. La dégénérescence est plus importante dans la convexité de la courbure, ce qui permet de poser l'hypothèse que les déformations rachidiennes progressives se produisent chez les patients atteints de DMD lorsque les muscles dorsaux se dégèrent asymétriquement.

1.6.5 Propriétés des muscles (activité musculaire)

Le signal EMG obtenu grâce à des électrodes de surface peut être utilisé comme outil de diagnostic de la DMD (Szmidt-Salkowska et al., 1999). La fatigue musculaire peut aussi être détectée grâce à l'EMG de surface et elle est plus grande chez les patients atteints de DMD que chez les sujets sains (Coers & Telerman-Toppet, 1977). De plus, des patrons d'EMG anormaux avec de faibles amplitudes de potentiel d'action ont été identifiés chez des patients atteints de DMD (Ramaekers et al., 1993). Certains auteurs ont remarqué que la force diminue linéairement (Brooke et al., 1983; Scott et al., 1982; Stern et al., 1981; Ziter et al., 1977) avec l'âge. Thouin et al. (2004) ont étudié 8 sujets traités avec du déflazacort et ont noté une activité des muscles paraspinaux plus importante du côté concave chez les patients pré-scoliotiques (angle de Cobb $<10^\circ$) et l'inverse chez le patient scoliotique (angle de Cobb $>10^\circ$). Selon ces résultats, les déformations

rachidiennes seraient induites par une plus grande activité des muscles paraspinaux d'un côté de la colonne vertébrale entraînant une déformation de l'autre côté. L'activité musculaire augmenterait par la suite du côté convexe de la courbe, un mécanisme visant à neutraliser la progression.

1.6.6 Facteurs déterminants pour une chirurgie

Dans la DMD, le pronostic de vie est en corrélation étroite avec l'atteinte cardiopulmonaire car les muscles respiratoires (diaphragme et muscles intercostaux) et le muscle cardiaque y sont affaiblis. Quatre-vingt-dix pour cent des cas de mortalité chez les patients atteints de DMD sont directement reliés à une insuffisante respiratoire chronique et à ses complications aiguës (Gardner-Medwin, 1980; Rideau et al., 1983). Kurz et al. (1983) ont déterminé que les capacités vitales sont à peu près à leur maximum lorsque la position debout cesse; par la suite, elles chutent rapidement avec des corrélations en fonction de l'âge et des déformations rachidiennes. Une étude sur 32 patients, réalisée par Galasko et al. (1992), montre que 58 % de ceux ayant accepté la chirurgie ont conservé leurs capacités vitales constantes dans les 36 mois suivant l'opération. Par contre, les capacités vitales des patients non opérés ont chuté progressivement.

Il y a consensus pour envisager une chirurgie précoce dans le cas des déformations rachidiennes progressives chez les patients atteints de DMD. Puisque les scolioses neuromusculaires ne progressent pas toutes, la chirurgie peut s'avérer superflue et doit être évitée dans ces cas. Il est bon de déterminer avant que le patient ait atteint l'âge de 14 ans s'il nécessite une chirurgie (Yamashita et al., 2001a) puisqu'à cet âge les capacités vitales forcées sont généralement sous 50% (Kurz et al., 1983). Afin d'examiner la nature des déformations rachidiennes de la DMD et la pertinence d'une chirurgie, Oda et al. (1993) ont classé les déformations en trois types :

- 1- progression constante scoliotique avec cyphose,
- 2- transition de la cyphose à la lordose avant l'âge de 15 ans,

3- peu de déformations et sans changement proéminent longitudinal.

Ce groupe de chercheurs préconise la chirurgie pour le groupe 1, la juge possible pour le groupe 2 si les déformations rachidiennes excèdent 30°, et la considère non justifiée pour le groupe 3. Les études réalisées par Yamashita et al. (2001b) établissent que les patients atteignant un plateau de leurs capacités vitales de moins de 1 900 mL avant l'âge de 14 ans appartiennent aux groupes 1 ou 2 de la classification de Oda et al. (1993). Utilisant le même système de classement, Yamashita et al. (2001a) ont développé une analyse discriminante multivariable pour déterminer quels patients de type 1 ou de type 2 doivent être opérés. Leur modèle est le suivant :

$$z = 0.24(VC - 10) + 74.83(GAIT - AGE) + 35.07(PATTERN) + 3.96(S - 10) - 715.18$$

où (VC-10) représente les capacités vitales à l'âge de 10 ans en millimètres, (GAIT-AGE) est l'âge où l'ambulation cesse, (PATTERN) est la courbe scoliotique (1 si elle est double, 2 thoracique, 3 thoracolombaire et 4 lombaire) et (S-10) est l'angle de Cobb à l'âge de 10 ans. Si la valeur de z est négative, la progression scoliotique est rapide, alors que si z est positif, les déformations rachidiennes sont dites non progressives. Sur 12 patients sondés, ce modèle a permis de déterminer correctement les progressions scoliotiques rapides dans 92 % des cas.

1.6.7 Déformations rachidiennes et médication

Une voie thérapeutique utilisée fréquemment à l'heure actuelle est le traitement avec du déflazacort. Ce corticostéroïde ralentit les pertes de la force musculaire (Angelini et al., 1994; Bonifati et al., 2000; Brooke et al., 1989; Mesa et al., 1991; Reitter, 1995) et des fonctions respiratoires (Mesa et al., 1991). De plus, il permet de préserver les capacités vitales (Mesa et al., 1991) et de retarder l'âge auquel il y a perte de la marche (Biggar et al., 2001; Mesa et al., 1991). Par ailleurs, plusieurs effets secondaires ont été constatés avec ce médicament : la prise de poids, la diminution de la croissance, le changement de comportement, l'augmentation de l'appétit, l'ostéoporose et la formation de cataractes (Alman et al., 2004; Biggar et al., 2001; Mesa et al., 1991).

Peu de recherches ont étudié l'effet du traitement avec le déflazacort sur les déformations rachidiennes. Biggar et al. (2001) ont observé qu'aucun des patients traités n'avait besoin de chirurgie du rachis. Selon Alman et al. (2004), 17% des patients traités avec du déflazacort, comparativement à 67 % des sujets non traités, ont requis une chirurgie pour des déformations rachidiennes. Dans cette étude, il n'a pas été possible toutefois de déterminer si le traitement empêchait ou retardait le développement des déformations rachidiennes.

La réduction du nombre de chirurgies pour les déformations rachidiennes progressives peut s'expliquer par la diminution de la croissance, un effet secondaire important du traitement (Biggar et al., 2001; Campbell & Jacob, 2003), puisque qu'il y a peu de possibilités qu'une déformation rachidienne progresse lorsqu'il y a un faible taux de croissance (Cheung et al., 2004). La quantification de la diminution de croissance ainsi que la prévalence et la sévérité des déformations rachidiennes restent toutefois à être documentées chez des patients traités avec du déflazacort.

1.7 Revue des travaux antérieurs réalisés à l'École Polytechnique de Montréal et à l'Hôpital Sainte-Justine

1.7.1 Reconstruction 3-D et modèles géométriques

Une technique de reconstruction 3-D à partir de radiographies multi-vues a été développée à l'Hôpital Sainte-Justine et à l'Institut de génie biomédical de l'École Polytechnique pour générer un modèle à géométrie personnalisée du tronc (Dansereau et al., 1990; Delorme et al., 1999; Delorme et al., 2003) (Figure 1.20). Trois radiographies du sujet sont prises alors que ce dernier est placé dans un système de positionnement et de calibrage : une postéro-anterieur (PA), une latérale (LAT) et une postéro-anterieur avec une inclinaison de 20° (PA 20°). Pour effectuer la reconstruction 3-D, les repères anatomiques suivants doivent être numérisés : 10 points sur chaque vertèbre sur les radiographies PA et LAT; 11 points sur chaque côte sur les radiographies PA et PA 20°; 4 points sur le sternum sur les radiographies PA et LAT et 20 points sur les

radiographies PA 20° et LAT. La géométrie 3-D du patient est reconstruite grâce à l'algorithme du *Direct Linear Transformation* (Marzan, 1976) en calculant les coordonnées 3-D des repères anatomiques numérisées. Cette méthode génère un modèle géométrique filaire du patient. Selon Aubin et al. (1997), la précision de cette technique stéréoradiologique est évaluée à $2,1 \pm 1,5$ mm. Les travaux de ces auteurs permettent de générer une modélisation géométrique à l'aide de déformations par krigeage des repères anatomiques obtenus grâce à la tomographie axiale sériée (Aubin et al., 1995). Un modèle surfacique est ainsi créé de même qu'un modèle nodal, permettant de définir un modèle par éléments finis (Figure 1.20).

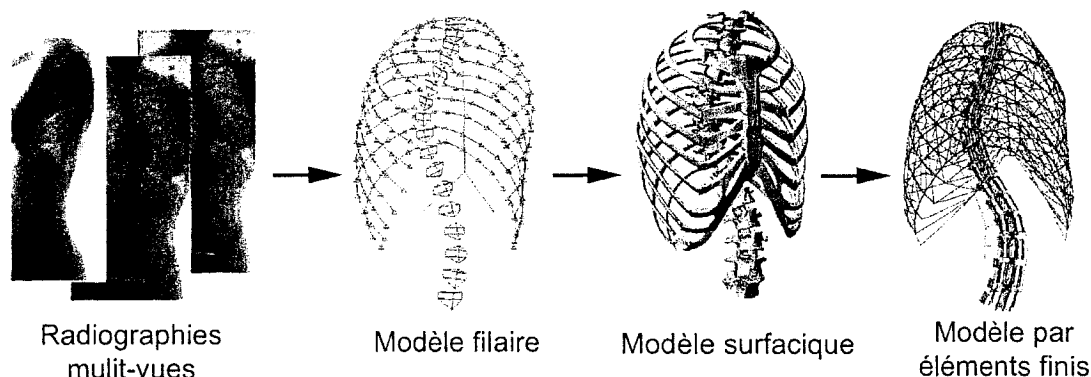


Figure 1.20 : Techniques de modélisation géométrique et biomécanique du tronc développées à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal

1.7.2 Modèle par éléments finis

À partir de la reconstruction 3-D, il est possible de générer un modèle par éléments finis du tronc, personnalisé à la géométrie du patient, où 1 500 nœuds et 3 000 éléments représentent les structures osseuso-ligamentaires de la colonne vertébrale, de la cage thoracique et du bassin (Aubin et al., 1995; Descrimes et al., 1995). Des poutres 3-D, des éléments de contact, des éléments de coque ainsi que des ressorts correspondent à ces structures; leurs propriétés mécaniques sont tirées de la littérature et d'expérimentations in vitro. À l'aide du logiciel ANSYS (ANSYS Inc., État-Unis), des simulations peuvent ensuite être réalisées dont les résultats permettent d'évaluer la géométrie résultante, ainsi que les états de contrainte et de déformation des éléments.

1.7.3 Modèles de la croissance et de la modulation de croissance

Villemure et al. (2004) ont intégré un modèle de croissance et de modulation de croissance au modèle par éléments finis original (section 1.7.2) dans le but d'étudier les patrons rachidiens de déformation de la scoliose idiopathique. Ce modèle a ensuite été modifié par Carrier et al. (2004) pour évaluer le potentiel de correction à moyen terme des chirurgies costales dans le traitement de la scoliose idiopathique. La présente section considère les éléments des deux modèles pertinents à ce projet de doctorat.

1.7.3.1 Modifications au modèle par éléments finis original

Villemure et al. (2002; 2004) ont raffiné le modèle par éléments finis pour intégrer la cunéiformisation des vertèbres lors de la modulation de croissance. Originellement, le corps vertébral était représenté à l'aide de deux poutres adjacentes. Autour d'elles, huit poutres ont été ajoutées (poutrelles) afin de quantifier les sollicitations internes dans le corps vertébral et sa cunéiformisation. Seize poutres rigides additionnelles (croisillons) relient les poutrelles aux deux poutres centrales (Figure 1.21).

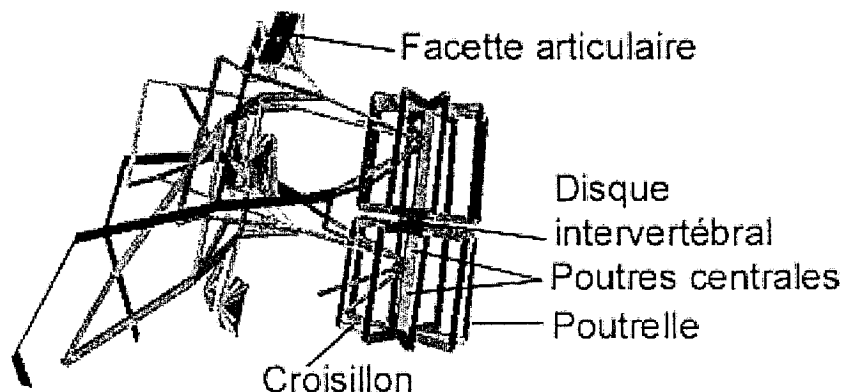


Figure 1.21 : Unité fonctionnelle T7-T8 raffinée

1.7.3.2 Modèle mathématique de la croissance et de la modulation de croissance

Le modèle mathématique phénoménologique de la croissance et de la modulation de croissance proposé par Stokes et al. (1990), et adapté par Villemure et al. (2002), a été repris par Carrier et al. (2004). Cette dernière considère que la croissance et la

modulation longitudinales x (direction perpendiculaire aux plaques de croissance) des vertèbres, qu'elle représente par l'équation suivante :

$$\delta\epsilon_x = \delta G_x (1 + \beta_x \sigma_x).$$

Elle peut ainsi calculer l'incrément global de la croissance en longueur $\delta\epsilon_x$ (mm/mois), ce dernier paramètre étant composé de deux incréments :

- 1- l'incrément de la croissance de base δG_x (mm/mois), qui correspond à des taux physiologiques;
- 2- l'incrément de la modulation de croissance $\delta G_x \beta_x \sigma_x$ (mm/mois), qui provient de stimuli biomécaniques.

Ces derniers sont représentés par les contraintes internes σ_x (MPa) ainsi que le facteur de sensibilité β_x (MPa⁻¹) du tissu osseux aux stimuli. Dans la vertèbre, les compressions internes ($\sigma < 0$) entraînent une diminution de croissance alors que les tensions internes ($\sigma > 0$) ont l'effet inverse.

Les incréments de croissance δG_x sont adaptés à des valeurs de la littérature (Diméglio & Bonnel, 1990; Taylor, 1975) et sont exprimés par un accroissement des segments thoraciques et lombaires, respectivement de 0,8 et 1,1 mm/année. L'ajustement du facteur de sensibilité β_x est basé sur la plage de valeurs trouvées par Stokes (2002) (0,4-1,2 MPa⁻¹) lors d'expérimentations sur les plaques de croissance à différents sites anatomiques et dans différentes espèces animales.

1.7.3.3 Intégration du modèle de croissance à la méthode des éléments finis

La croissance et la modulation de croissance sont modélisées par l'application d'efforts thermiques dans les travaux de Carrier et al. (2004). Cette méthode consiste à appliquer une température ΔT , qui équivaut à la croissance et à la modulation de croissance désirées, pour effectuer une mise à jour de la géométrie par une dilatation thermique. La température T correspondant à la croissance souhaitée se calcule par :

$$T = \frac{\delta\varepsilon}{\alpha} - T_0 = \frac{\delta L}{L_0 \alpha} - T_0,$$

et celle correspondant à la modulation de croissance souhaitée, par :

$$T = \frac{\delta\varepsilon}{\alpha} - T_0 = \frac{\beta \sigma_x \delta G}{\alpha} - T_0 = \frac{\beta \sigma_x \frac{\delta L}{L_0}}{\alpha} - T_0,$$

où $\delta\varepsilon$ est la déformation thermique, α un coefficient de dilatation thermique, δL le taux de croissance mensuel, L_0 la longueur de l'élément, β le facteur de perception, σ_x la contrainte longitudinale dans l'élément, δG l'incrément de croissance et T_0 la température de référence.

1.7.4 Modèles des muscles et du système neuromusculaire

Beauséjour et al. (1999) ainsi que Garceau et al. (2002; 2000) ont intégré les muscles et le contrôle moteur au modèle par éléments finis original décrit précédemment (section 1.7.2). Un résumé des éléments pertinents à ce projet de doctorat est maintenant présenté.

1.7.4.1 Modifications au modèle par éléments finis original

Dans le but d'étudier les recrutements musculaires du tronc lors d'inflexions latérales, Beauséjour et al. (1999) ont intégré, au modèle par éléments finis original, les muscles multifidus, iliocostalis, longissimus, obliquus internus, obliquus externus, quadratus lumborum et psoas. Ces derniers sont représentés par 160 faisceaux, qui relient en ligne droite les points d'origine et d'insertion. Cela permet de tenir compte des attaches multiples et de l'étendue des sites d'attache des muscles. À cause de la difficulté à représenter la ligne blanche abdominale et le contournement des organes internes, certains faisceaux des muscles obliques et du muscle transverse n'ont pas été introduits. L'aire de section de chaque faisceau est tirée de la littérature (Macintosh & Bogduk, 1987, 1991; Stokes & Gardner-Morse, 1999).

1.7.4.2 Modèle λ du contrôle moteur

Dans les travaux de Beauséjour (1999), le contrôle moteur est représenté par le modèle λ de Feldman. Ce modèle se base sur le principe que les mouvements volontaires résultent de la modification de l'activité musculaire et de la force mais sans que ces derniers ne soient programmés. Les travaux de Feldman (1966) sur la relation force-longueur ont montré l'existence d'une série de courbes de même forme, soit une famille de caractéristiques invariantes paramétrées par le seuil λ (Figure 1.22).

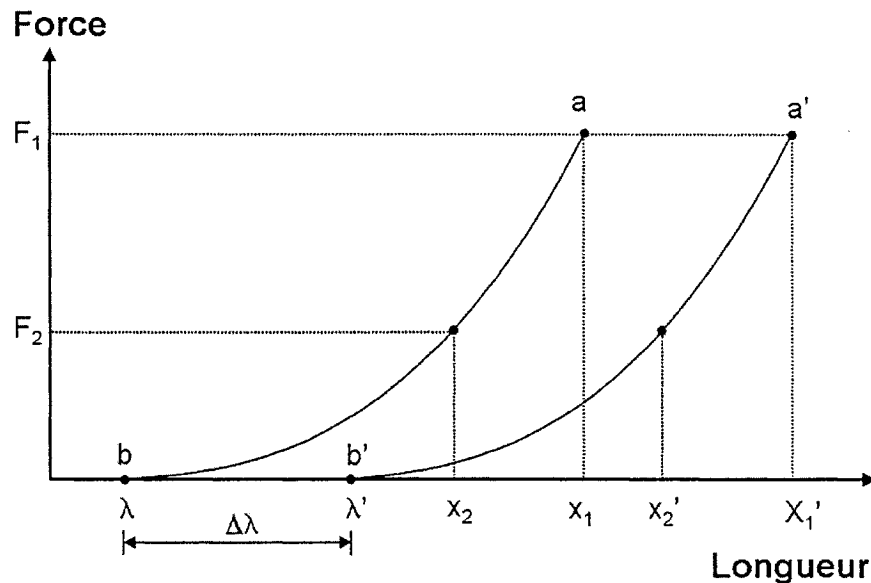


Figure 1.22 : Caractéristiques invariantes schématisées pour un muscle fléchisseur. Un mouvement volontaire s'effectue en déplaçant une caractéristique invariante (a-b à a'-b') par le changement de la longueur seuil λ à λ' . Un changement de la charge externe entraîne une modification du point d'équilibre et de la longueur du muscle le long d'une caractéristique invariante.

La relation force-longueur se définit par :

$$F = f(1 - \lambda),$$

où l est la longueur actuelle et λ la longueur seuil des muscles. Selon le modèle λ , un mouvement volontaire est effectué par un changement du paramètre λ tandis que le niveau d'activation ou d'inhibition est déterminé par la différence entre les longueurs seuil et actuelle. Le paramètre λ est une combinaison de commandes réciproques (R) et de commandes de coactivation (C) :

$$\lambda = R \pm C .$$

La commande R représente l'angle seuil commun à tous les muscles d'une articulation, et sa modification est causée par un déplacement du point d'équilibre. La commande C représente l'activation simultanée des muscles agonistes et antagonistes d'une articulation.

Le problème de redondance des structures musculo-squelettiques est résolu par un principe de correspondance biomécanique : la relation entre les longueurs actuelles des muscles est la même que celle entre les différents λ lorsque les positions angulaires coïncident avec les commandes R et lorsqu'il y a absence de commande C.

1.7.4.3 *Intégration du modèle λ à la méthode des éléments finis*

Dans les travaux de Beauséjour (1999), les faisceaux musculaires sont modélisés par des ressorts tridimensionnels dont la rigidité ne peut être spécifiée en tension seulement (élément LINK 10 dans le logiciel ANSYS (ANSYS Inc., États-Unis). Une approximation du comportement non linéaire du modèle λ est effectuée en y introduisant des éléments bilinéaires. Le module de Young, l'aire de section transversale et la déformation initiale (ISTRN) sont les trois propriétés définissant les faisceaux musculaires. Le dernier critère d'ISTRN est défini comme suit :

$$ISTRN = \frac{\delta}{L} = \frac{L - L_0}{L} ,$$

où L est la longueur de l'étirement, L_0 la longueur initiale, et δ la différence entre L et L_0 . Ce critère permet de déterminer les états actif ($L > L_0$) et inactif ($L < L_0$) de l'élément, qui sont associés aux propriétés de recrutement du modèle λ , où $L_0 = \lambda$.

Le modèle de Beauséjour (1999) simplifie la relation force-longueur selon une courbe bilinéaire. Le raffinement apporté par Garceau (2000) à la définition force-longueur grâce à une combinaison d'éléments LINK10 permet une approximation multilinéaire. Il est ainsi possible de modifier la propriété de rigidité pour chaque incrément de

chargement, au cours du processus de simulation d'un mouvement volontaire, par la commande de changement des propriétés MPCHG (*material properties change*) du logiciel ANSYS (ANSYS Inc., États-Unis).

CHAPITRE 2 - RATIONNELLE DU PROJET ET CADRE MÉTHODOLOGIQUE

La revue des connaissances permet de dégager les aspects suivants en relation avec la problématique de ce projet de recherche :

- 1- les mécanismes de déformations rachidiennes, survenant lors de l'immobilisation dans un fauteuil roulant et lors de l'affaiblissement des muscles du tronc, ne sont pas bien compris;
- 2- les déformations de la colonne vertébrale sont susceptibles de progresser au cours de la croissance;
- 3- la faiblesse musculaire est systématique chez les patients atteints de DMD, et les différences dans la morphologie des muscles peuvent être évaluées par diverses technologies d'imagerie médicale;
- 4- la chirurgie précoce est envisageable dans le cas des déformations rachidiennes progressives;
- 5- dans la DMD, le traitement avec du déflazacort ralentit les pertes de la force musculaire, prolonge la période de marche du sujet et réduit l'incidence du recours à la chirurgie;
- 6- plusieurs modèles biomécaniques du rachis et de la cage thoracique ont été développés; certains modèles intègrent la croissance et la modulation de croissance à la méthode des éléments finis, et d'autres portent sur la modélisation des muscles et leur contrôle neuromusculaire;
- 7- aucune modélisation biomécanique du rachis n'inclut à la fois la croissance, la modulation de croissance et le système musculaire;
- 8- aucun modèle biomécanique n'a été développé pour la pathologie spécifique de la DMD.

Ce projet s'inscrit dans la lignée des travaux sur les déformations rachidiennes, effectués par le groupe de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine et de l'École Polytechnique de Montréal. Il s'appuie sur les hypothèses suivantes :

H1 : à l'adolescence, le traitement avec du déflazacort modifie l'histoire naturelle des déformations rachidiennes dans la DMD;

H2 : les charges induites par la gravité et par un affaiblissement musculaire du tronc sont suffisantes pour moduler la croissance en longueur des vertèbres entraînant ainsi l'accentuation de la progression des déformations rachidiennes dans la DMD;

H3 : une simulation biomécanique de la croissance et de la modulation de croissance des vertèbres incluant le système neuromusculaire modélise l'effet à moyen terme (1 an) de pathomécanismes possiblement reliés aux déformations rachidiennes progressives dans la DMD.

Cette recherche vise les objectifs suivants :

O1 : déterminer si le traitement avec du déflazacort modifie la prévalence, la sévérité des déformations rachidiennes et/ou les patrons géométriques de déformation scoliotiques, en comparant les résultats obtenus avec ceux décrits dans la littérature en l'absence de cette médication;

O2 : développer un nouveau modèle biomécanique de la croissance et du contrôle moteur qui permette d'inclure l'affaiblissement des muscles du tronc causé par une infiltration de tissus adipeux et/ou une variation du taux de croissance;

O3 : à l'aide du modèle, simuler et examiner différents pathomécanismes (affaiblissement des muscles, paramètres de croissance thoracique et lombaire et de modulation de croissance vertébrale) possiblement reliés aux déformations rachidiennes progressives dans la DMD.

Une approche combinant l'analyse de données cliniques et un modèle par éléments finis du tronc sera utilisée pour atteindre les objectifs du projet (Figure 2.1). Dans les grandes lignes, l'étude clinique sur les déformations rachidiennes sera présentée au chapitre 3

CHAPITRE 3 – CARACTÉRISATION DES DÉFORMATIONS RACHIDIENNES SUITE À UN TRAITEMENT AVEC DU DÉFLAZACORT

3.1 *Présentation de l'article #1*

La réalisation du premier objectif portant sur les déformations rachidiennes dans la DMD suite à un traitement avec du déflazacort est présentée dans ce chapitre à l'aide d'un article. Les dossiers médicaux et les radiographies de 60 patients ont été revus rétrospectivement. Cette étude a permis de comparer la prévalence, la sévérité et les patrons de déformations géométriques avec ceux décrits dans la littérature en l'absence de ce traitement. Ce travail indique une modification de l'histoire naturelle des déformations scoliotiques de la DMD suite à un traitement avec du déflazacort.

La contribution de la première auteure à la préparation et à la rédaction de cet article est évaluée à 90%. Cet article a été soumis pour publication à la revue « *Developmental Medicine & Child Neurology* » au mois de novembre 2005.

3.2 *Article #1 : Prevalence and pattern of scoliotic deformities in patients treated with deflazacort in Duchenne muscular dystrophy*

Prevalence and pattern of scoliotic deformities in patients treated with deflazacort in Duchenne muscular dystrophy

A.-M. Huynh^{2,3}, C.-E. Aubin^{1,2,3}, J. Joncas³, H. Labelle^{2,3}

- 1- Ecole Polytechnique of Montreal
P.O. Box 6079, Station Centre-ville
Montreal (Quebec)
H3C 3A7 CANADA
- 2- Ecole Polytechnique of Montreal / University of Montreal
P.O. Box 6128, Station Centre-ville
Montreal (Quebec)
H3C 3J7 CANADA
- 3- Research Center, Ste-Justine Hospital
3175, Cote Sainte-Catherine
Montreal (Quebec)
H3T 1C5 CANADA

Address for correspondence:

Carl-Éric Aubin, Ph.D.
Canada Research Chair "CAD Innovations in Orthopedic Engineering"
Department of Mechanical Engineering
Ecole Polytechnique of Montreal
P.O. Box 6079, Station Centre-ville
Montreal (Quebec)
H3C 3A7 CANADA
Tel: (514) 340-4711, ext. 4437
Fax: (514) 340-5867
E-mail : carl-eric.aubin@polymtl.ca

3.2.1 Abstract

The objective of this study was to determine if deflazacort treatment has modified the prevalence and/or severity of scoliotic deformities in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) compared with series reported before the recent advent of drug therapy in this disorder. The medical and radiographic charts of 60 patients with DMD followed at a paediatric neuromuscular clinic were reviewed retrospectively. The prevalence of scoliotic deformities in the group treated with deflazacort was 49%, which is considerably lower than in previously reported historical series, and the severity of scoliotic deformities was considerably lower compared to historical controls. Curve patterns were different than the ones reported in historical series, as only one C-shape curve pattern typical of neuromuscular scoliosis was observed. This study supports the concept that deflazacort treatment in DMD does alter the natural course of scoliotic deformities in this disorder. Longitudinal studies will be required to determine if deflazacort treatment only slows the progression of scoliosis or if it definitely halts the progression.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; scoliosis; deflazacort; corticosteroid; medical treatment.

Abbreviated title: Deflazacort In Duchenne Muscular Dystrophy

3.2.2 Introduction

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is the most common form of childhood muscular dystrophy with an incidence of 1 out of 3 500 male live births (19). It is an X-linked disorder characterized by progressive proximal muscle weakness, which causes a severe handicap and a decreased life expectancy around 20 years (22). DMD children appear normal at birth and signs of the disease only become evident between the ages of 3 and 6 years, when the diagnosis is usually made. The development of a long thoracolumbar C-shape curvature with pelvic obliquity is frequent (14). Typically, progressive scoliotic

deformities usually appear within the first year of wheelchair dependency, which usually coincides with the adolescent growth spurt. Ninety percent of patients with DMD will develop a scoliosis (17) and approximately one third of these will remain small and non progressive (21;25). Gibson and Wilkins (12) classified the scoliotic curves in five groups according to the stage of progression: early straight, kyphosis, combined kyphosis and lateral curve, severe lateral curve without kyphosis, and extended spines. Surgical correction by instrumentation and fusion from the upper thoracic spine down to the pelvis is the treatment recommended for all subjects with progressive curves over 30 degrees of Cobb angle measurement.

One of the most significant advances in the treatment of this disease over the past decade has been the use of several therapeutic drugs with the aim of slowing down the progression of the disorder. Corticosteroids, such as deflazacort, have been the most popular with documented evidence of their ability to slow down the loss of muscle strength (3;6;7;18;20) and respiratory function (18). With deflazacort, preservation of vital capacity has been observed (18) and the age of wheelchair dependency delayed (5;18). Unfortunately, these studies have also revealed numerous side effects, most frequently weight gain, but also growth suppression, osteoporosis, increased appetite, behavior changes and cataract formation (9).

The information available on the effect of these drugs on the scoliotic deformities is limited. In a first study, Biggar et al. (5) observed that none of treated patients needed scoliosis surgery. Alman et al. (2) reported that 67% of non-treated patients required scoliosis surgery as compared to 17% in a deflazacort treated group. It could not be concluded from their study, if the treatment prevents the development of scoliosis or just delays its onset. The authors stated that deflazacort treatment delayed the need of surgery and slowed the progression of scoliosis in DMD. The prevalence and curve pattern of scoliotic deformity seen with deflazacort treated patients however remains to be documented.

The objective of this study was to determine if corticosteroid treatment with deflazacort has modified the prevalence and/or severity of scoliotic deformities in DMD compared with patients not treated with deflazacort reported in historical controls.

3.2.3 Materials and Methods

We conducted a retrospective review of all patients with a diagnosis of DMD currently treated at the neuromuscular clinic of Marie Enfant Readaptation Center, the main pediatric neuromuscular clinic in the Province of Quebec (Canada), covering a population of approximately 2 to 3 millions. Sixty male children and adolescents with a diagnosis of DMD were available for study in January 2004, when this project was initiated. All medical and radiographic charts were reviewed retrospectively. Of the 60 patients identified, five were under the age of six years and were not considered in the study since scoliotic deformities have not been reported before this age (12;17;24). Three patients had stopped deflazacort or prednisone treatment and were thus excluded from the study. Finally, one patient was hospitalised at the time of review and his medical chart was not available; thus leaving fifty-one subjects for review.

Deflazacort treatment has been offered routinely to every patient followed at our clinic since 1996, after a review of the promising preliminary results of a three year multicentric controlled prospective study (unpublished data). Since then, the pharmaceutical company Aventis has provided deflazacort on a humanitarian basis, after an informed consent has been obtained. Subjects are not recruited in a research protocol anymore and treatment is offered to patients who have lost significant muscle strength since the last bi-annual visit, usually between the ages of 7 and 10 years. The follow-up is done under the supervision of a physician duly authorized for the prescription of this drug, an authorization issued by the Canadian Population and Public Health Branch. A standardized clinical protocol is followed routinely. Deflazacort is administrated orally, once a day, at a dose of 0.9 mg/kg/day. Calcium and vitamin D are also prescribed for

the prevention of osteoporosis. All patients are seen at 3 month intervals for clinical evaluation and control of the medication, with recording of height, weight, blood pressure and of any side effect. Dosage is adjusted as necessary in response to the presence and importance of side effects. A complete physical examination, muscle testing, pulmonary function tests, ophthalmologic screening for cataract and cardiac evaluation are done annually at one of the 2 bi-annual visits. In addition, all patients see a nutritionist at the beginning of treatment and are re-evaluated if excess weight is gained. Spinal radiographs are obtained every 6 to 12 months if a trunk deformity is noted. Bone densitometry is obtained after 6 months of therapy and once every year in the presence of osteopenia. The patient's parents gave informed consent for their child to participate to this medical treatment.

From the medical charts, the following information was retrieved for each of the 51 subjects reviewed: the age at diagnosis; the age at which ambulation was lost; and the age, weight and height of the patient at initiation of deflazacort treatment and at the last visit. The level of ambulatory function of each individual was classified according to four functional levels: community walker, household walker, non-ambulatory independent (independent for transfer), and non-ambulatory dependent (dependent for transfer).

The radiographic evaluation of the spinal deformities was based on the most recent available frontal and/or sagittal plane radiographs. For these evaluations, the type of scoliotic deformity according to 4 main curve patterns (28) and to the King classification (15), and its severity, as determined by the Cobb angle measurement of the main curve (10), were recorded. A scoliotic deformity was defined as any curve with a Cobb angle of 10 degrees or more measured on a frontal plane standing or sitting radiograph. All measurements were done by the same research nurse with 15 years of experience in the measurement of spinal X-rays. The lumbar lordosis and thoracic kyphosis were also measured by the same experienced nurse using the Cobb method in

the sagittal plane, constrained between T4-L1 (kyphosis) and L1-L5 (lordosis). A normal lumbar lordosis was defined as being $-50^{\circ} \pm 30$ (26) and a normal thoracic kyphosis as $34^{\circ} \pm 11$ (11). Pelvic obliquity was noted as present or absent as defined by a difference in height between the two iliac crests greater than 1 cm on the frontal standing or sitting radiographs. All radiographs were taken with either a Picker Transix 801 (Philips Medical System, Bothell, Washington, USA) or a Fuji FCR7501 system (FujiFilm, Tokyo, Japan), and were made in the sitting position on a positioning device called the scoliosis throne (1) for the non-ambulatory patients and with the scoliosis chariot positioning device in the standing position for ambulatory subjects (16). Both devices are designed to standardize patient positioning and have been used routinely at our neuromuscular clinic for the past 2 decades.

Statistical analysis was done using the Mann-Whitney U tests to compare the subjects treated with deflazacort to the non-treated ones, chi-squared tests to compare the level of ambulatory function between the two groups and regression analysis to estimate the relationship between the Cobb angle and other measured variables.

The type of scoliotic deformity (in the frontal and sagittal planes) and the pelvic obliquity recorded in our treated patients were also compared with Gibson and Wilkins classification (12), a historical control found in the literature before the advent of drug therapy. The prevalence of spinal deformities of our patients aged greater than 6 years was also contrasted with historical series, that is the one reported by McDonald et al. (17) and the percentage of patients whom developed a scoliotic curve observed by other research groups (7;8;21;21). The severity of the curvature of our non-treated cohort, (determined by the Cobb angle measurement (10)) were compared with the ones reported with historical controls (7;8;14;23;24).

3.2.4 Results

Of the fifty-one patients studied, thirty-nine were treated with deflazacort for an average period of 5.8 years (range: 0.5-10.8; s.d.: ± 2.8) at the time of review. The average age, height, weight and daily dosage at which patients started deflazacort are presented in Table 3.1. Deflazacort treatment was offered to all patients seen at the clinic, but the offer was turned down by 12 subjects for the following reasons: fear of known secondary effects of steroids, inability to comply to the requested schedule of visits, and no significant loss of muscular strength between the last two visits. The mean age, age at diagnosis, height, weight of the treated group and the non-treated group are compared in the Table 3.2. No significant differences were found between the two groups for age at last follow-up ($p = 0.67$), age at diagnosis ($p = 0.73$), weight at last follow-up ($p = 0.13$), and height at last follow-up ($p = 0.53$). However, the ratio between the weight and the height was significantly different ($p = 0.03$) between the two groups.

The level of ambulatory function for patients treated with deflazacort was distributed as follows: 13 were classified as community walkers, 9 as household walkers, 16 as non-ambulatory dependents, and 1 could not be classified from his medical chart. In the non-treated group, the results were as follows: 6 were community walkers and 6 were non-ambulatory dependent. No significant difference was detected between the two groups ($p = 0.83$) for this variable. The sixteen deflazacort treated patients lost ambulation at an average age of 11.7 years (range: 8.1-16.6; s.d.: ± 2.8) and the five non-treated patients at the average of 9.9 years (range: 7.9-12.7; s.d.: ± 1.8). Patients treated with deflazacort maintained a functional level of ambulation at an average of 1.8 year longer than the untreated group, but this difference was not statistically significant ($p = 0.06$).

None of the fifty-one subjects followed at the neuromuscular clinic had undergone corrective scoliosis surgery at the time of review. Nineteen patients (49%) of the deflazacort treated group presented a scoliotic deformity in the frontal plane and four patients (10%) with no detectable scoliosis were under the age of 11 years. In the non-

treated group, four patients (33%) had a scoliosis while six with no detectable scoliosis (50%) were under the age of 11 years, both differences between the 2 groups not being statistically different ($p = 0.12$). The curve patterns in the patients treated were as follows: four King type III thoracic curves (15) with a mean Cobb angle of $13^\circ \pm 3$, seven thoracolumbar curves measured at $13^\circ \pm 2$ with no pelvic obliquity, six lumbar curve patterns of $17^\circ \pm 12$, and one double thoracic and lumbar curve of 21° and 38° respectively. Only one subject had the C-shape curve pattern $>10^\circ$ with pelvic obliquity typical of a neuromuscular scoliosis. In the untreated group, there were 2 C-shaped thoracolumbar curves with a mean Cobb angle of $69^\circ \pm 24$, one thoracic curve of 10° , and one thoracolumbar of 35° which did not extend to the pelvis (inferior limit vertebra at L1) and was therefore not classified as a C-shape curve. Of the nineteen scoliotic patients treated with deflazacort, eight presented curves with a right convexity, ten with a left convexity and one double curve with a right thoracic and left lumbar pattern. Three of the four scoliotic deformities in the non-treated group were right curvatures, and one was a left one. The data on Cobb angle measurements, on the superior and inferior end vertebrae, apex, side of the curve, and ambulatory function are presented in Table 3.3. Typical curves for a deflazacort treated patient and a non-treated are presented in Figure 3.1.

The presence or absence of pelvic obliquity could not be determined with precision on the sitting frontal plane radiographs of all four scoliotic non-treated patients, which were all non-ambulatory. Of the nineteen patients with scoliosis and treated with deflazacort, thirteen had no evidence of pelvic obliquity, three had the right iliac crest lower than the left and two had the left lower. The presence or absence of pelvic obliquity could not be determined with precision for one patient. Pelvic obliquity was in the same direction as the scoliotic curvature in three subjects, while two were not. Measurements of pelvic obliquity are presented in Table 3.4.

Lateral radiographs were available in eleven patients treated with deflazacort and none were available for the non-treated patients. The mean thoracic kyphosis was 21° (range: 1-43; s.d.: ± 13) and the mean lumbar lordosis was -31° (range: -5 to -62; s.d.: ± 19). One patient had a thoracic lordosis of -36° . Measurements for the sagittal profile are presented in Table 3.5.

No significant correlations were found between the Cobb angle and the age at loss of ambulation ($p = 0.99$), between the Cobb angle and the duration of deflazacort treatment ($p = 0.09$); and between the Cobb angle and the dosage of deflazacort prescribed ($p = 0.06$).

Our results obtained are compared in Table 3.6 with two large DMD studies (2;12) found in the literature with and without deflazacort treatment. The cohort of Gibson and Wilkins (12) (non-treated patients) is divided in five groups according to the stage of progression of the spinal deformities. In the series of Alman et al. (2), spine surgery is suggested to patients with a curve of $\geq 20^{\circ}$. The Cobb angle was not specified in the latter study, but the number of patients whom underwent surgical correction was.

3.2.5 Discussion

In the present study, the prevalence of scoliosis in the population of subjects treated with deflazacort and aged greater than 6 years was 49%. This is considerably lower than in previously reported series. McDonald et al. (17) reported a prevalence of 90% of spinal deformities in a cohort of 96 patients aged greater than 6 years. Renshaw (21) stated that progressive scoliosis develops in about 60% of DMD subjects, which concurred with the findings of Siegel (25), stating that one-third of the curves were minimal and stable. Brooke et al. (7) reported that 89 of the 120 (74%) patients followed developed a scoliotic curve $> 10^{\circ}$. In the series of Cambridge and Drennan (8), 60 of the 63 subjects (95%) presented a spinal curve.

In the present cohort, the prevalence of scoliotic deformities in deflazacort treated patients is higher (49%) than in the untreated group (33%). This difference is not statistically significant ($p=0.16$) but the severity of scoliotic deformities is considerably lower in the treated group even if not statistically significant ($p = 0.10$). The number of patients in the non-treated group (12 patients) is not sufficient to make a significant comparison with the treated group demonstrating the importance to evaluate the results of the treated group with historical controls. The young age of non-treated patients (6 patients under the age of 12) also represents a limit of this study as it has been shown that the age is related to the severity of the curvature (12;17).

The majority of spinal deformities seen in treated patients were very mild curves and the risk of developing a significant scoliosis in this group appears quite low, considering that only two patients had curves that exceeded 20° . According to these results, deflazacort treatment appears to be associated with considerably less severe curves than the ones reported before the advent corticosteroid therapy. Of the 89 scoliotic patients observed by Brooke et al. (7), 16 had a scoliosis between 10 and 20° , 30 between 20 and 30° , 21 between 30 and 70° , 19 between 70 and 120° and 3 had scoliosis greater than 120° . In their cohort of 60 scoliotic subjects, Cambridge and Drennan (8) observed spinal deformities averaging 75 degrees. Seeger et al. (24) examined 24 individuals and observed that spinal deformities progressed from a mean value of 10° for patients under 12 years to a value in the order of 75° at the age of 16 to 18 years, with an average progression of 1° per month. In the 8 non-ambulatory subjects observed by Hsu (14), the spinal deformity progressed from 0.3 to 4.5° per month to a long C-shape curve averaging 61.3° (range: 21-145). Robin and Brief (23) followed 5 patients until their death and noted spinal curves of 56° in average.

Gibson and Wilkins (12) described five patterns of spinal deformity: I- early straight, II- kyphosis and pelvic tilt, III- combined kyphosis, lateral curvature and increased pelvic obliquity (C-shape curve), IV- pelvic rotation with several lateral curves and no

kyphosis, V- extended spine with level pelvis (Table 3.6). From an analysis of 62 patients, the authors proposed two pathways in the pathogenesis of these spinal deformities: a stable pathway (group I evolving to group V) or an unstable pathway (group I evolving to group II, then III, and then IV). In our cohort, most patients could be included in group I of Gibson and Wilkins classification (12) since only curves with small Cobb angles were found (Table 3.6). The C-shape curve pattern with pelvic obliquity, typical of neuromuscular scoliosis was only found in one patient treated with deflazacort. Since the Cobb angle was small, this curve could not be classified in group III of Gibson and Wilkins classification (12). Gibson and Wilkins (12) described the spinal deformity of group III with a Cobb angle of more than 35°. It seems that the pathway of deformity proposed by these authors does not progress to other groups in our cohort of patients. In the lateral view, a severe kyphosis was seen in only one patient. This is also very much in contrast with the report of Gibson and Wilkins (12) who found that the majority of patients will develop a significant kyphosis combined with a scoliotic curve. In addition, they reported an incidence of 61% of pelvic obliquity associated to scoliosis, again very much different from the findings in the present series.

The cohort of Alman et al. (2) showed that 16 of the 24 (67%) non-treated patients required spinal surgery (i.e. curve of $\geq 20^\circ$) at the mean age of 12.9 years (Table 3.6). In our series, 2 of the 19 (11%) treated patients had curves of $\geq 20^\circ$ at a mean age of 13.1 years (Table 3.6). The compared groups between the two studies are small, but the results concur with the treated group of Alman et al. (2) where 5 of the 30 (17%) treated subjects underwent spinal correction at the mean age of 15.1 years (Table 3.6).

Unfortunately, we were unable to determine if deflazacort treatment definitely halts the progression of scoliosis or if it only delays or slows down the process, as suggested by some authors (2;5). In the last case, this would indicate that the timing of scoliosis surgery would only be delayed, the impact of this possible situation being at present unknown. In the second scenario, the non-progressive nature of the scoliotic deformity

could be related to growth suppression, as it is an important side effect of this drug (5). Following onset of the initial deformity, it is generally accepted that scoliosis progresses within a self-sustaining biomechanical process involving asymmetrical growth modulation of vertebrae during growth spurt (27). With reduced growth, it is possible that the vicious biomechanical cycle of progression is attenuated, where asymmetrical loading affects growth modulation of the vertebrae according to the Hueter-Volkman law (4;27). Growth suppression would then have beneficial outcomes in DMD as reported in other studies (5;13). Growth, growth spurt, and growth of vertebrae will need to be documented in future studies in order to assess the hypothesis of the scoliotic vicious cycle theory in these circumstances.

The average dosage of deflazacort at the initiation of treatment was similar to that reported in other studies (2;9;29). However the dosage at the time of last follow-up was significantly lower ($p = 0.02$) compared to the dosage at the beginning of treatment as seen in another study (5). No significant correlation could be detected between the Cobb angle and the duration of deflazacort treatment, as well as between the Cobb angle and the dosage.

Age at loss of ambulation was higher by an average of 1.8 years in the deflazacort group, but this difference was not significant ($p = 0.06$) as compared to other studies (5), a finding which can probably be explained by a type II statistical error secondary to the relatively small number of patients in both groups, as well as by the young age of patients in the non-treated group (6 patients under the age of 12). Age at loss of ambulatory function in both groups is similar to the one reported in the literature (3;5). All boys became non-ambulatory dependent when they lost ambulation and non-ambulatory independent patients were not found. The requirement of assistance for transfers may be explained by the weakness of proximal muscles at time of loss of walking ability.

This study has documented a lower prevalence and a lower severity of scoliotic deformities in DMD subjects treated with deflazacort, which concurs with previous observations (2;5). To our knowledge, the present study is the first to report different curve patterns in the frontal and sagittal planes in DMD patients treated with deflazacort compared to the ones reported with historical controls for the natural history of spinal deformity in DMD (12). We recognize that this case series is small and retrospective, and that a selection bias may be present between the two groups compared. Studies with adult patients treated with deflazacort will need to be done in order to evaluate if life expectancy is actually improved in DMD, if the benefits outweigh the side effects such as osteoporosis, and to determine if scoliosis can still progress after skeletal maturity and require surgical correction. Longitudinal studies will also be required to determine if deflazacort treatment simply slows the progression of scoliosis or if it definitely halts its progression.

3.2.6 Acknowledgements

Supported by the Canadian Institutes of Health Research (#JNM48398), the Muscular Dystrophy Association of Canada, the Amyotrophic Lateral Sclerosis Society of Canada, and MENTOR, a CIHR Training Program in Mobility and Posture Disorders. The scientific assistance of Dr Sylvie Houde is gratefully acknowledged.

3.2.7 References

1. Allard P, Duhaime M, Raso JV *et al.* Pathomechanics and management of scoliosis in Friedreich ataxia patients: preliminary report. *Can J Neurol Sci* 1980; 7: 383-388.
2. Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 519-524.
3. Angelini C, Pegoraro E, Turella E *et al.* Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. *Muscle Nerve* 1994; 17: 386-391.
4. Arkin AM, Katz JF. The effects of pressure on epiphyseal growth; the mechanism

of plasticity of growing bone. *J Bone Joint Surg Am* 1956; 38-A: 1056-1076.

5. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL *et al.* Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001; 138: 45-50.
6. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P *et al.* A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1344-1347.
7. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC *et al.* Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; 39: 475-481.
8. Cambridge W, Drennan JC. Scoliosis associated with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 1987; 7: 436-440.
9. Campbell C, Jacob P. Deflazacort for the treatment of Duchenne Dystrophy: a systematic review. *BMC Neurol* 2003; 3: 7.
10. Cobb JR. Outline for the study of scoliosis. *Am Acad Orthop Surg Instruct Lect* 1948; 5: 261-275.
11. Gelb DE, Lenke LG, Bridwell KH *et al.* An analysis of sagittal spinal alignment in 100 asymptomatic middle and older aged volunteers. *Spine* 1995; 20: 1351-1358.
12. Gibson DA, Wilkins KE. The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy. A new concept of spinal bracing. *Clin Orthop* 1975; 41-51.
13. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR *et al.* Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology* 1993; 43: 520-527.
14. Hsu JD. The natural history of spine curvature progression in the nonambulatory Duchenne muscular dystrophy patient. *Spine* 1983; 8: 771-775.
15. King HA, Moe JH, Bradford DS, Winter RB. The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65: 1302-1313.
16. Koreska J, Schwentker EP, Albisser AM *et al.* A simple approach to standardized spinal radiographs. *Med Instrum* 1978; 12: 59-63.
17. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT *et al.* Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74: S70-92.
18. Mesa LE, Dubrovsky AL, Corderi J *et al.* Steroids in Duchenne muscular

- dystrophy--deflazacort trial. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 261-266.
19. Moser H. Duchenne muscular dystrophy: pathogenetic aspects and genetic prevention. *Hum Genet* 1984; 66: 17-40.
 20. Reitter B. Deflazacort vs. prednisone in Duchenne muscular dystrophy: trends of an ongoing study. *Brain Dev* 1995; 17 Suppl: 39-43.
 21. Renshaw TS. Treatment of Duchenne's muscular dystrophy. *JAMA* 1982; 248: 922-923.
 22. Rideau Y, Gatin G, Bach J, Gines G. Prolongation of life in Duchenne's muscular dystrophy. *Acta Neurol (Napoli)* 1983; 5: 118-124.
 23. Robin GC, Brief LP. Scoliosis in childhood muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 1971; 53: 466-476.
 24. Seeger BR, Sutherland AD, Clark MS. Orthotic management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 83-86.
 25. Siegel IM. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: rationale and method. *Muscle Nerve* 1982; 5: 417-418.
 26. Stagnara P, De Mauroy JC, Dran G *et al.* Reciprocal angulation of vertebral bodies in a sagittal plane: approach to references for the evaluation of kyphosis and lordosis. *Spine* 1982; 7: 335-342.
 27. Stokes I.A.F., Aronsson D.D., Urbam J.P.G. Biomechanical factors influencing progression of angular skeletal deformities during growth. *Eur J Musculoskel Res* 1994; 3: 51-60.
 28. Weinstein S. *Adolescent Idiopathic scoliosis: natural history. The Pediatric Spine*. 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins; 2001, chapter 19.
 29. Wong BL, Christopher C. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal. *J Child Neurol* 2002; 17: 183-190.

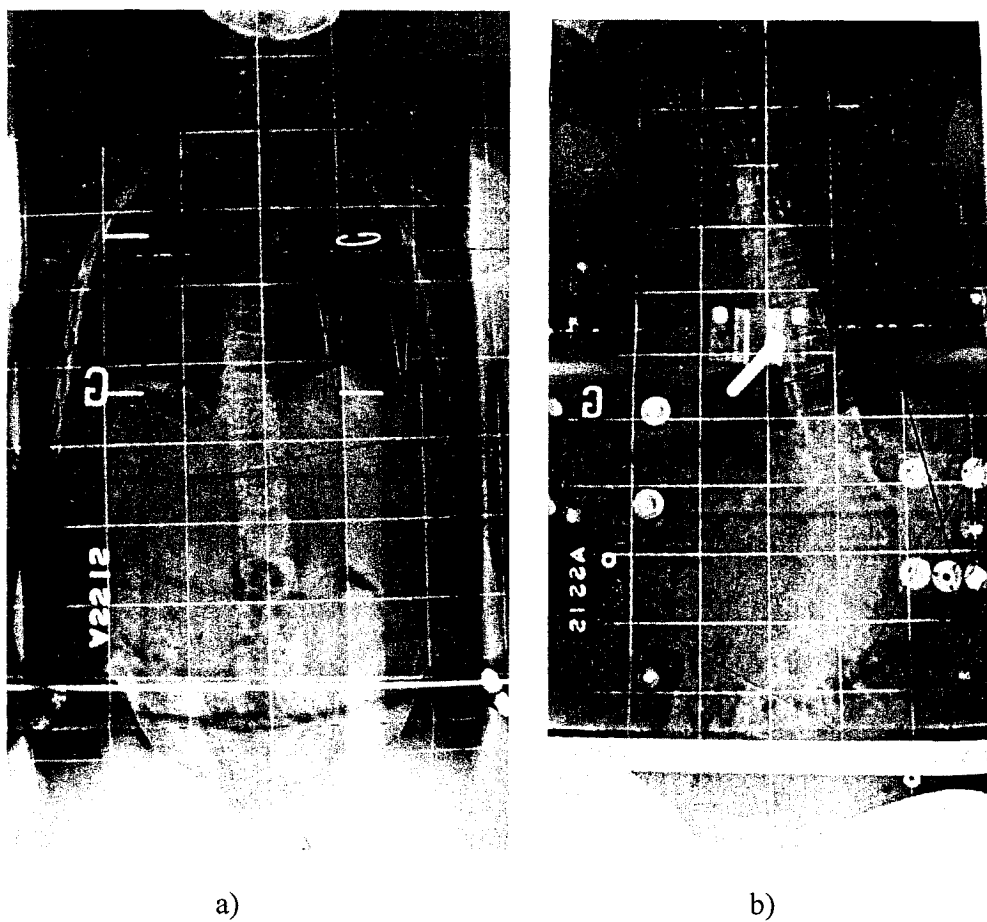


Figure 3.1 : Typical curves for a) deflazacort treated patient, b) non-treated patient

Tableau 3.1 : Characteristics of treated patients at the beginning of deflazacort treatment

		Range	Standard Deviation
Age (year)	7.3	4.4 – 12.5	1.7
Height (cm)	116	106 – 162	12.8
Weight (Kg)	24.5	15 – 65.8	9.5
Dosage (mg/kg)	0.9	0.3 – 1.3	0.3

Tableau 3.2 : Comparison of treated and non-treated patients at the last follow-up

	Treated Patients		Non-treated Patients		P value		
	Range	Standard Deviation	Range	Standard Deviation			
Age (year)	12.6	7.6 – 17.4	2.5	12.1	6.7 – 17.6	4.4	0.67
Age diagnostic (year)	4.8	0.6 – 12.6	2.5	5.3	0 – 13.1	6.0	0.73
Height (cm)	132	108 – 162	12.5	143	119 – 189	26.8	0.53
Weight (Kg)	42.5	16.7 – 69.8	4.4	36.9	18.2 – 80.0	19.9	0.13
Dosage (mg/Kg)	0.6	0.2 – 1.2	0.3	-	-	-	-

Tableau 3.3 : Scoliotic Curve Patterns

Cobb Angle (degrees)	Superior End Vertebra	Inferior End Vertebra	Apex	Side	Ambulatory function
Deflazacort Treated Patients (n=19)					
10	T10	L3	L1	Right	Non-ambulatory
10	T2	L2	T10	Right	Non-ambulatory
10	T12	L5	L3	Left	Non-ambulatory
10	T5	L4	T12	Right	Household walker
11	T4	L1	T10	Right	Community walker
11	T5	L3	T11	Left	Non-ambulatory
11	T5	T12	T9	Left	Community walker
12	T8	L1	T11	Left	Household walker
12	T12	L5	L3	Left	Non-ambulatory
13	T5	T12	T9	Left	Community walker
13	T11	L4	L2	Right	Community walker
13	T7	L2	T11	Left	Community walker
14	T5	L1	T10	Left	Non-ambulatory
14	T7	L1	T12	Left	Non-ambulatory
15	T8	L4	T12	Right	Non-ambulatory
17	T11	L3	L1	Right	Community walker
18	T4	L1	T9	Right	Community walker
40	T12	L5	Disc L2-L3	Left	Non-ambulatory
21;38	T5;T12	T12;L5	T8;L3	Right/Left	Non-ambulatory
Non-Treated Patients (n=4)					
10	T3	T12	T6	Right	Non-ambulatory
35	T3	L1	T9	Right	Non-ambulatory
52	T8	L3	L1	Left	Non-ambulatory
86	T4	L5	T12	Right	Non-ambulatory

T, thoracic; L, lumbar.

Tableau 3.4 : Pelvic Obliquity Patterns in the Deflazacort Treated Patients

Cobb Angle (degrees)	Side	Pelvic Obliquity, lower to the	(cm)
10	Right	Left	0.5
10	Right	Left	1.3
10	Left	Left	0.5
10	Right	Right	1.0
11	Right	-	-
11	Left	Left	0.5
11	Left	-	-
12	Left	-	-
12	Left	-	-
13	Left	N/A	-
13	Right	Right	0.5
13	Left	-	-
14	Left	-	-
14	Left	Left	0.5
15	Right	Right	0.5
17	Right	-	-
18	Right	Right	3.0
40	Left	Right	1.0
21;38	Right/Left	Left	4.0

N/A not visible

Tableau 3.5 : Sagittal curves in the Deflazacort Treated Patients

Cobb Angle (degrees)	Kyphosis (degrees)	Lordosis (degrees)	Ambulatory function
0	33	-40	Community walker
0	43	-5	Household walker
0	28	-62	Non-ambulatory
0	18	-41	Community walker
0	10	-13	Community walker
0*	5*	-6*	Non-ambulatory*
10	10	-35	Household walker
12	30	-45	Non-ambulatory
14	18	-15	Non-ambulatory
18	1	-37	Household walker
40	31	-48	Household walker

* Patient with a thoracic lordosis of -36°.

Tableau 3.6 : Comparison of Duchenne muscular dystrophy cohorts

	N	Age (yrs)	Age at lost of ambulation (yrs)	Cobb angle (°)
Gibson and Wilkison (1975) (non-treated patients)				
Group I	9	9.9	-	7
Group II	16	11.7	11.2	15
Group III	9	14.8	10.6	65
Group IV	14	16.1	9.8	82
Group V	14	19.2	11.5	20
Alman et al. (2004)				
Treated	30	16	12.3	(surgery: curve $\geq 20^\circ$)
	(surgery: 5)	(surgery: 15.1)	?	
Non-treated	24	16	9.8	(surgery: curve $\geq 20^\circ$)
	(surgery: 16)	(surgery: 12.9)	?	
Our cohort				
Treated	39	12.6	11.7	(scoliosis: 16.7, 2 curves $\geq 20^\circ$)
	(scoliosis: 19)	(scoliosis: 13.1)	(scoliosis, 13 patients: 11.7)*	
Non-treated	12	12.1	9.9	(scoliosis: 45.8, 3 curves $\geq 20^\circ$)
	(scoliosis: 4)	(scoliosis: 15.5)	(scoliosis: 9.9)	

* 13 out of 19 scoliotic patients stopped walking at the mean age of 11.7 years

CHAPITRE 4 – REVUE DU MODÈLE BIOMECHANIQUE DEVELOPPÉ

Une revue du modèle biomécanique utilisé dans les deux chapitres suivants est effectuée dans cette section. Des détails méthodologiques décrits succinctement dans les articles #2 et #3 ainsi que des éléments d'évaluation du modèle sont maintenant élaborés.

4.1 *Méthodes de reconstruction 3D et de modélisation géométrique du tronc*

Une technique de reconstruction stéréo-radiographique 3-D, permettant de générer des modèles géométriques personnalisés à la géométrie du tronc du sujet, a été développée à l'Hôpital Sainte-Justine et à l'École Polytechnique de Montréal. Cette technique est sommairement décrite à la section 1.7.1 et est reprise ici avec des détails supplémentaires.

Trois radiographies calibrées (une postéro-antérieure (PA), une latérale (LAT), et une postéro-antérieure avec un angle d'incidence de 20° (PA 20°)) sont prises alors que le sujet est situé en position debout dans un appareil de positionnement. Ce dernier a été construit pour standardiser la position du sujet et contient un objet de calibrage. Cet objet est composé de 55 billes radio-opaques de 2 mm de diamètre dont les coordonnées 3-D sont connues. Les billes sont encastrées dans deux plaques d'acrylique placées en avant et en arrière du sujet.

Sur les vues radiographiques, les images des billes de calibrage sont numérisées à l'aide d'un logiciel de numérisation assistée par ordinateur (NAO) (Beauchamp et al. 1992), ainsi que les repères anatomiques suivants : 10 points sur chacune des vertèbres (centres et extrémités des plateaux vertébraux et sommets des pédicules), 11 points sur la ligne médiane des côtes, 4 points sur le sternum et 21 points sur le bassin.

La géométrie 3-D du patient est reconstruite grâce à l'algorithme développé par Marzan (1976), le *Direct Linear Transformation*. Ce dernier consiste à calculer des paramètres à partir de la position des billes de calibrage projetées sur les vues à calibrer dont les coordonnées 3-D sont connues. Ainsi, la position des repères anatomiques dans l'espace à partir de deux vues sous incidences différentes peut être définie. Cette méthode de reconstruction 3-D permet d'obtenir la position de plusieurs points correspondants à des repères anatomiques, qui peuvent ensuite être reliés afin de générer un modèle géométrique filaire du patient.

Afin d'obtenir un modèle géométrique du sujet, des transformations géométriques et des techniques d'interpolation sont exploitées pour déformer des primitives anatomiques et faire ainsi correspondre ces dernières à la géométrie personnalisée du sujet (Aubin et al., 1995). Pour les vertèbres, les primitives proviennent de la reconstruction tomographique sériée du rachis d'un spécimen cadavérique et sont déformées à l'aide du calcul du krigeage dual. Des données morphologiques ont été utilisées pour générer les primitives des côtes et ces dernières sont déformées par des hyper-patches de Bézier. Ces techniques permettent de générer un modèle surfacique de même qu'un modèle nodal (modèle composé de nœuds, i.e. coordonnées 3-D de points correspondant à des repères anatomiques), pouvant définir un modèle par éléments finis du tronc (Figure 1.20).

4.2 *Modèle par éléments finis du tronc*

Le modèle par éléments finis du tronc développé grâce à la reconstruction 3-D possède 1 500 nœuds inter-reliés par 3 000 éléments représentent les structures osseoligamentaires de la colonne vertébrale, de la cage thoracique et du bassin. Le modèle par éléments finis est construit à l'aide du logiciel ANSYS 8.0 (ANSYS Inc., États-Unis). Les vertèbres, les disques intervertébraux, les côtes, le sternum, le bassin, les facettes articulaires costo-vertébrales, les cartilages costo-condraux et les ligaments costo-vertébraux sont modélisés par des poutres élastiques 3-D. Les ligaments intercostaux,

intervertébraux et capsulaires sont représentés par des ressorts, en tension pour modéliser l'étirement, et en compression pour simuler la compression des tissus mous. Les facettes articulaires sont représentées par des éléments de coque de contact. Les propriétés mécaniques des éléments sont tirées de données de la littérature (Lavaste, 1990; Boudreault, 1994; Roberts & Chen, 1972) ou lorsque aucune étude n'a pu être répertoriée, d'une méthode pour que le comportement du modèle soit rapproché du comportement d'expérimentations in vitro. Dans l'ensemble, les tissus osseux sont très rigides par rapport aux tissus mous et possèdent ainsi des modules d'Young plus élevés (Tableau 4.1).

	Module d'Young	Coefficient de Poisson
Corps vertébral	1 000 MPa	0,3
Pédicule	5 000 MPa	0,3
Apophyse épineuse	3 500 MPa	0,3
Arc postérieur	1 000 MPa	0,3
Côte	5 000 MPa	0,45
Cartilage	480 MPa	0,45
Sternum	10 000 MPa	0,45
Bassin	17 000 MPa	0,45
Disque intervertébral	entre 0,3 – 1,6 N/deg flexion * entre 0,5 – 3.6 N/deg flexion **	0,45
Ligament	entre 16 – 311 N/mm	-
Facette articulaire	500 N/mm	-

*disque thoracique, ** disque lombaire

Tableau 4.1 : Propriétés mécaniques des éléments du modèle (Descrimes et al., 1995; Gauvin, 1996; Villemure et al., 2002)

Dans le cadre de ce projet, un sujet non pathologique en posture debout (taille : 147 cm, âge : 11 ans, poids : 45 Kg) est utilisé pour générer le modèle par éléments finis. Ce sujet, même si normal possède de petites variations au niveau de la symétrie des vertèbres. Puisque ces petites asymétries géométriques peuvent conduire à la progression des déformations rachidiennes telles que démontrée dans l'étude de Villemure et al. (2004), une géométrie « parfaite » a été générée en effectuant la

moyenne par rapport au plan sagittal des noeuds du sujet, puis en exécutant une symétrie dans le plan sagittal.

À ce modèle osséo-ligamentaire, une modélisation de la gravité, du système neuromusculaire et de la croissance et de la modulation de croissance vertébrales sont ajoutées. Ces modélisations sont décrites respectivement dans les sections 4.3 à 4.5.

4.3 Modélisation de la gravité

Liu et al. (1971) ont déterminé les masses et la position des centres de masse des segments vertébraux (coupe en sections transverses, selon les niveaux vertébraux) d'un cadavre humain non embaumé (taille : 170 cm, poids : 69 Kg) (Tableau 4.2). La position du centre de masse est mesurée par rapport au centroïde de la coupe en termes d'excentricités antérieure (axe x positif vers l'avant) et latérale (axe y positif vers la gauche).

	Masses (Kg) des segments	Excentricité en x (mm)	Excentricité en y (mm)		Masses (Kg) des segments	Excentricité en x (mm)	Excentricité en y (mm)
T1	0,6	4,1	-17,3	T10	1,0	64,0	-12,2
T2	1,0	35,8	-1,3	T11	1,0	60,7	-12,2
T3	1,0	29,7	-10,3	T12	1,5	59,9	-1,4
T4	0,8	46,7	-6,1	L1	2,0	37,6	-5,5
T5	1,3	50,0	-1,5	L2	1,8	36,6	-7,4
T6	1,2	53,3	-7,3	L3	2,1	41,1	-6,4
T7	1,6	52,1	-7,7	L4	1,8	27,2	-11,8
T8	1,1	57,2	-11,7	L5	2,2	48,8	-3,1
T9	1,2	78,2	-7,3				

Tableau 4.2 : Masses des segments et excentricités des centres de masse converties en unités du système métrique (adapté de Liu et al., 1971)

Ces données sont insérées dans le modèle par éléments finis en introduisant des nœuds additionnels dont les coordonnées respectent les excentricités déterminées par Liu et al. (1971) par rapport aux centroïdes des vertèbres. Ces nœuds servent de point d'application des forces gravitationnelles correspondant aux masses calculées et sont

reliés rigidement aux centroïde des vertèbres. Les masses des segments sont personnalisées à la masse du sujet recruté (45 Kg) afin de maintenir les proportions entre le poids du corps et celui du tronc déterminé expérimentalement par Liu et al. (1971).

4.4 *Modélisation du système neuromusculaire*

4.4.1 **Modèle λ du contrôle moteur**

Le modèle lambda de Feldman est utilisé pour représenter le contrôle moteur. Les principes de ce modèle sont décrits à la section 1.7.4.2 et les détails pertinents afin d'en comprendre sa modélisation sont rappelés dans cette section.

Pour qu'une contraction musculaire se produise (section 1.4.3), un signal électrique provenant du système nerveux central doit rejoindre les motoneurones. Selon le modèle λ , le potentiel de membrane du motoneurone est sous son seuil de décharge lorsque la longueur du muscle est sous le seuil du réflexe d'étirement. Par contre, une fois que le muscle parvient à sa longueur seuil du réflexe d'étirement, le potentiel de membrane du motoneurone atteint le seuil de décharge et le motoneurone est recruté. Le seuil du réflexe d'étirement correspond au recrutement du premier motoneurone et est appelé le seuil λ .

L'analyse des résultats expérimentaux de Feldman (1966; 1986; 1995) démontre que la relation force-longueur se définit par une fonction exponentielle :

$$Force = a * \exp[\alpha(x - \lambda)], \quad (1)$$

où a est l'air de section transverse du muscle, α le paramètre de forme de la relation force-longueur lié aux propriétés du muscle, x l'élongation du faisceau musculaire et λ la longueur seuil.

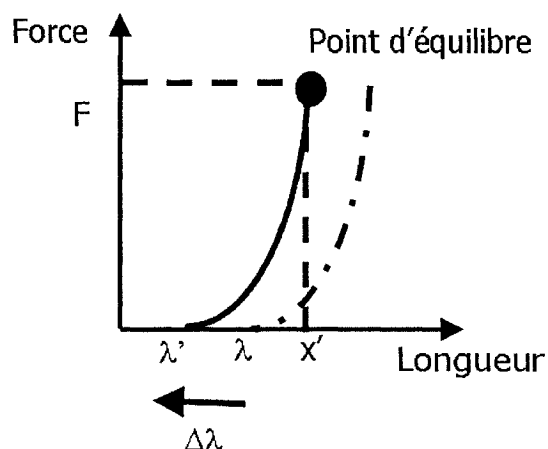


Figure 4.1 : Relation force-longueur expliquant de manière schématique le recrutement musculaire

Le point sur la relation force-longueur où la force musculaire balance le chargement externe est appelé le point d'équilibre (Figure 4.1). Une contraction musculaire s'effectue par un changement du seuil λ par le système nerveux central.

4.4.2 Modélisation des muscles et du contrôle moteur

Huit groupes musculaires sont intégrés au modèle par éléments finis. Il s'agit des muscles multifidus, iliocostalis, longissimus, obliquus internus, obliquus externus, quadratus lumborum et psoas. Ces derniers sont modélisés par 160 faisceaux reliant en ligne droite les points d'origine et d'insertion. L'aire des sections transverses des muscles provient de données de dissection cadavérique (Macintosh & Bogduk, 1987; 1991) ou encore de volumes calculés à partir du Visible Human Project (Stokes & Gardner-Morse, 1999).

Les faisceaux musculaires sont modélisés par un ressort 3D dont la rigidité peut être spécifiée en tension seulement (élément LINK 10 dans le logiciel ANSYS (ANSY inc., États-Unis)). La matrice de rigidité $[K]$ du ressort a la forme suivante :

$$[K] = AE/L \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (2)$$

où L est la longueur de l'élément muscle, A l'aire de la section transverse, E le module de Young. La quantification de ce dernier paramètre est présentée à la section 4.4.3.

Pour recruter les 160 faisceaux musculaires de façon synergiste, un vecteur λ est défini. Le principe de correspondance biomécanique est ensuite utilisé pour définir ces λ_i . Ce principe est basé sur la géométrie et énonce que la longueur seuil λ_i est semblable à la longueur réelle du faisceau musculaire x_i dans la configuration finale projetée. Cette configuration virtuelle n'est pas exactement celle de la configuration réelle finale puisque le corps doit aussi résister aux forces gravitationnelles.

$$\lambda = \begin{Bmatrix} \lambda_1 \\ \dots \\ \lambda_{160} \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} x_1 \\ \dots \\ x_{160} \end{Bmatrix} \quad (3)$$

Par ailleurs, l'élément LINK 10 permet de définir une propriété de déformation initiale (ISTRN) définie par :

$$ISTRN = \frac{\delta}{L}, \quad (4)$$

où δ est la différence entre la longueur de l'élément L et la longueur au repos de l'élément L_0 . L'état actif ou inactif d'un élément est spécifié par l'ISTRN et permet ainsi de tenir compte du λ du modèle de Feldman (i.e. de la propriété de seuil de recrutement des faisceaux musculaires) en définissant $L_0 = \lambda$. Une valeur positive de l'ISTRN implique le recrutement du faisceau en générant une force en tension déjà activée lorsqu'à sa longueur actuelle, alors qu'une valeur négative a pour effet d'inhiber le

recrutement du faisceau musculaire (Figure 4.2). C'est en déplaçant la courbe de l'ISTRN qu'un le faisceau musculaire est recruté ou non.

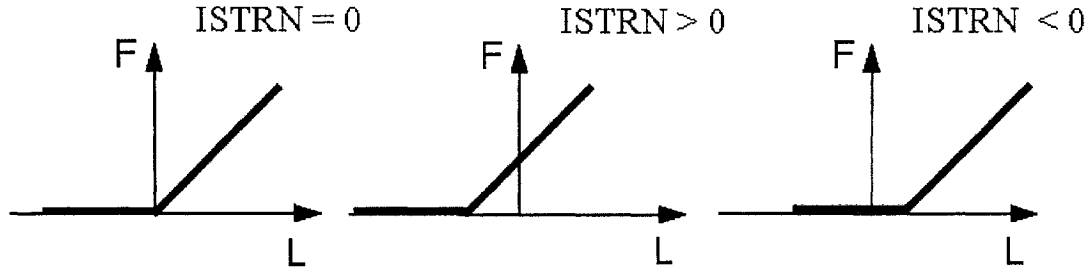


Figure 4.2 : Effet de l'ISTRN sur la relation force-longueur (Beauséjour, 1999)

Afin de tenir compte de la gradation de la force développée en fonction de l'étirement du muscle, Garceau (2000) a raffiné la simplification de la relation force-longueur selon une courbe bilinéaire (modèle de Beauséjour (1999)) par une approximation multilinéaire. Pour ce faire, Garceau (2000) a introduit au modèle une modification du module d'Young au cours du processus de simulation (section 4.4.3).

4.4.3 Évaluation du module d'Young d'un faisceau musculaire

Dans les travaux de Garceau (2000), la courbe force-longueur trouvée expérimentalement par Feldman (1966; 1986; 1995) (équation 1) est reprise de manière à calculer et à modifier le module d'Young lors des itérations de simulation. Il est possible de réécrire l'équation 1 selon la contrainte dans un élément muscle j :

$$\sigma_j = \frac{Force_j}{a_j} = \exp[0,112 * (x - \lambda)] \quad (5)$$

où la valeur $0,112 \text{ mm}^{-1}$ (paramètre α de l'équation 1) provient d'une technique de régression à partir des données force-longueur empiriques mesurées par Feldman et Orlovsky (1972) (Gribble et al., 1998) et de définir la déformation de cet élément j :

$$\varepsilon_j = \frac{\delta_j}{L_0} = \frac{L_j - L_{0j}}{L_{0j}}, \quad (6)$$

où L_j est la longueur de l'élément déformé et L_{0j} la longueur initiale au repos. En utilisant ces équations et celle de l'ISTRN (équation 4), Garceau (2000) a défini une équation selon le module d'Young à partir de variables déjà spécifiées :

$$E_j = \frac{\sigma_j}{\varepsilon_j} = \frac{\exp[0,112 * (ISTRN_j * L_j)]}{ISTRN_j} \quad (7)$$

L'équation 7 est intégrée à la méthode des éléments finis par la commande MPCHG (*material properties change*) du logiciel ANSYS (ANSYS Inc., États-Unis) permettant de redéfinir la propriété du module d'Young lors de chacun des pas de chargement (*time step*) lors de la résolution numérique de l'analyse non-linéaire (section 4.6, étape #3).

4.5 Modélisation de la croissance et de la modulation de croissance vertébrales

Dans le modèle, la croissance et la modulation de croissance sont ajoutées à la partie antérieure de la vertèbre puisque les parties postérieures ont essentiellement terminées leur croissance avant la fin de la première décennie (Vital et al., 1989; Yamazaki et al., 1998). De plus, l'effet des efforts de cisaillement sur la plaque de croissance a été négligé puisque ces forces ont peu d'effet sur l'amplitude de la cunéiformisation vertébrale (Villemure, 2000).

4.5.1 Modélisation des corps vertébraux

Le modèle original par éléments finis (section 4.2) modélise le corps vertébral par deux poutres contiguës. Cette approche ne permet pas de représenter les sollicitations variables sur la plaque de croissance ni la modulation de croissance. Villemure et al. (2002; 2004) ont raffiné ce modèle en ajoutant huit poutrelles localisées sur le pourtour vertébral et reliées au centre du corps vertébral par un système rigide (16 croisillons) (voir section 1.7.3.1 et Figure 1.21). Ces nouveaux éléments sont modélisés par des poutres élastiques 3-D (élément de type BEAM 4) et un coefficient de Poisson et un module d'Young de 0,3 et de 250 MPa respectivement y sont attribués. Cette dernière

valeur a été adaptée des données de la littérature (Lavaste et al., 1992; Goel et al., 1995) par Villemure et al. (2000; 2002).

4.5.2 Modèle mathématique de la croissance et de la modulation de croissance

Seule la croissance osseuse vertébrale longitudinale et sa modulation aux plaques de croissance cartilagineuse sont considérées. Le modèle mathématique phénoménologique proposé par Stokes et Laible (1990), adapté par Villemure et al. (2002) et repris par Carrier et al. (2004) est utilisé :

$$\delta\epsilon_x = \delta G_x (1 + \beta_x \sigma_x) \quad (8)$$

Dans le modèle, l'axe des x représente la direction perpendiculaire aux plaques de croissances des vertèbres. Ce modèle permet de calculer l'incrément global de la croissance $\delta\epsilon_x$ (mm/mois) qui introduit :

- 1- un incrément de croissance de base δG_x (mm/mois) correspondant à un taux physiologique ;
- 2- un incrément de modulation de croissance $\delta G_x \beta_x \sigma_x$ résultant d'un stimulus biomécanique.

Ce stimulus correspond aux contraintes internes σ_x (MPa) et le facteur β_x (MPa⁻¹) représente la sensibilité du tissu osseux à ce stimulus. Une compression interne ($\sigma_x < 0$) dans le corps vertébral réduit sa croissance alors qu'une tension ($\sigma_x > 0$) l'accélère.

Les taux de croissance sont fixés à 0,8 mm/an pour les vertèbres thoraciques et à 1,1 mm/an pour les vertèbres lombaires (Diméglio & Bonnel, 1990; Taylor, 1975). Le facteur de sensibilité β_x est ajusté par la plage de valeurs déterminées par Stokes (2002) (0,4-1,2 MPa⁻¹) et est spécifiée aux chapitres 5 et 6 selon la simulation.

4.5.3 Modélisation de la croissance et de la modulation de croissance

La croissance et la modulation de croissance sont modélisées par une dilatation thermique axiale des éléments composant le corps vertébral. Cette méthode utilisée dans

les travaux de Carrier et al. (2004) est décrite à la section 1.7.3.3 et les principes généraux sont rappelés dans cette section. La commande « BFE » dans ANSYS (ANSYS Inc., États-Unis) permet d'appliquer une température ΔT telle que la déformation de l'élément équivaut à la croissance et à la modulation de croissance souhaitées. La température T équivalant à la croissance est définie par :

$$T = \frac{\delta\varepsilon}{\alpha} - T_0 = \frac{\delta L}{L_0 \alpha} - T_0 \quad (9)$$

et celle correspondant à la modulation de croissance par :

$$T = \frac{\delta\varepsilon}{\alpha} - T_0 = \frac{\beta \sigma_x \delta G}{\alpha} - T_0 = \frac{\beta \sigma_x \frac{\delta L}{L_0}}{\alpha} - T_0 \quad (10)$$

où $\delta\varepsilon$ est la déformation thermique, α le coefficient de dilatation thermique, δL le taux de croissance mensuel, L_0 la longueur de l'élément, β le facteur de sensibilité, σ_x la contrainte longitudinale dans l'élément, δG l'incrément de croissance et T_0 la température de référence. Pour des fins de simplicité de calcul, la température de référence (T_0) est fixée à 0°C et le coefficient de dilatation thermique à 1°C⁻¹ (Carrier, 2004).

4.6 Méthode générale de simulation avec le modèle

Une simulation avec le modèle par éléments finis s'effectue selon un processus itératif simulant successivement les étapes d'application des forces gravitationnelles et musculaires et de croissance et de modulation de croissance (Figure 4.3). La géométrie des composantes du tronc est modifiée en conséquence après chaque itération de croissance et de modulation de croissance. Plus précisément, le processus itératif comprend les étapes suivantes :

- 1- application des forces gravitationnelles selon les masses déterminées par Liu et al. (1971);
- 2- application des forces musculaires avec ou sans déficience musculaire (l'affaiblissement musculaire est modélisé par une réduction de l'aire des sections

transverses des faisceaux musculaires puisque cette dernière correspond à une diminution de la capacité d'un muscle à générer une force);

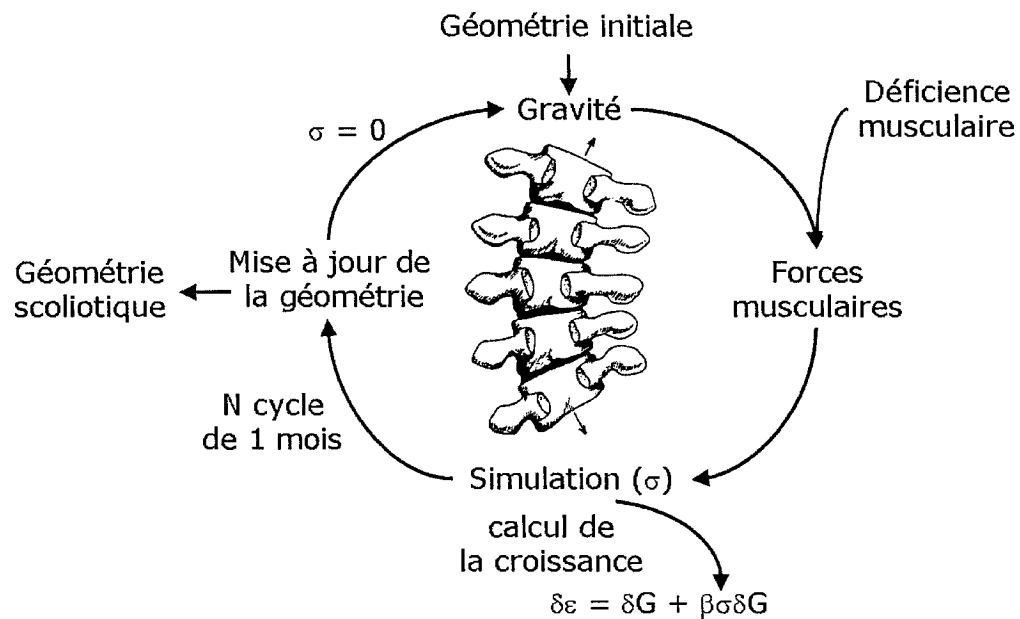


Figure 4.3 : Processus biomécanique itératif simulant successivement les chargements gravitationnel et musculaire et la croissance et la modulation de croissance

3- simulation à l'aide du modèle par éléments finis (résolution numérique de l'analyse non-linéaire par la méthode Newton-Raphson où le chargement est divisé selon huit pas de chargement (*time step* dans le logiciel ANSYS (ANSYS Inc., États-Unis)) pour tenir compte, des déplacements, du changement de statut des éléments de contact et des éléments en tension; à chaque pas de chargement le module d'Young des éléments muscles est calculé puis sa valeur est redéfinie dans le modèle selon la méthode présentée à la section 4.4.3 afin d'obtenir une approximation multilinéaire de la relation force-longueur);

4- calcul des contraintes σ_x engendrées dans les éléments composant le corps vertébral;

5- calcul de l'incrément global de la croissance $\delta\epsilon_x$ pour les éléments composant le corps vertébral;

6- application de l'incrément global de la croissance $\delta\epsilon_x$ par des charges thermiques;

- 7- mise à jour de la géométrie du tronc par une technique de relocalisation des nœuds (qui consiste à modifier les coordonnées des nœuds en se basant sur les déplacements actuels des nœuds (commande UPCOORD dans le logiciel ANSYS (ANSYS Inc., États-Unis));
- 8- remise à zéro de l'état des contraintes afin de calculer les nouvelles contraintes provenant de la nouvelle géométrie;
- 9- retour à l'étape 1 pour le nombre d'incréments de croissance désiré (dans ce processus itératif, un cycle représente un mois).

Tous les degrés de liberté sont bloqués à L5 lors des simulations ainsi que T1 dans le plan transverse. À long terme, le modèle a pour objectif d'évaluer les déformations rachidiennes (stable ou instable) pour un patient donné et ainsi juger la pertinence ou non d'une chirurgie précoce. Des simulations de douze cycles (mois) ont ainsi été choisies afin de répondre à cette question.

4.7 *Évaluation du modèle*

Le modèle par éléments finis osséo-ligamentaire a été validé dans le cadre d'études antérieures en comparant les résultats simulés à des expérimentations in vitro sur trois unités fonctionnelles de spécimens frais (T3-T4, T7-T8, T12-L1) ainsi que le segment L2 à L5. Des tests de flexion, extension, inflexion latérale et torsion ont été effectués sur :

- 1- des unités fonctionnelles complètes,
 - 2- des unités fonctionnelles sans facettes articulaires,
 - 3- la partie antérieure seule d'unités fonctionnelles,
- afin de déterminer l'influence de ces trois « sections » d'unités fonctionnelles sur le comportement mécanique. Des simulations avec les unités fonctionnelles du modèle par éléments finis ont reproduit ces tests avec aucun écart majeur par rapport aux valeurs expérimentales obtenues (Descrimes et al., 1995). De plus, des tests d'inflexion latérale ont été effectués dans le but d'évaluer le comportement mécanique du modèle pour des

sujets non pathologiques et scoliotiques (Descrimes, 1995). La modélisation a également été évaluée en comparant différents indices cliniques provenant de simulation de traitements orthopédiques par corsets de Boston à des mesures in vivo sur dix patients scoliotiques (Aubin et al., 1993; 1995).

La stabilisation musculaire sur le tronc a été évaluée dans les travaux de Beauséjour (1999). Des simulations incluant les forces gravitationnelles ont été réalisées sans les muscles du tronc et en les incluant. La position des centroïdes des corps vertébraux a été comparée à la position initiale. Les simulations sans les muscles entraînent un tronc instable sous l'application de la gravité (tronc déporté vers l'avant avec une déflexion vers la droite); alors que dans les simulations incluant les muscles, le tronc est stabilisé par les efforts musculaires et conserve sa position verticale.

La modélisation des muscles et du contrôle moteur (Beauséjour, 1999) a été évaluée en comparant des tests d'inflexion latérale de patients sains et scoliotiques in vivo aux simulations correspondantes. Pour ce faire, la position en inflexion latérale simulée (les positions des centroïdes des corps vertébraux et les rotations intervertébrales) a été comparée à des données obtenues suite à l'analyse du mouvement à l'aide d'une caméra opto-électronique (Optotrak, Northern Digital, Canada). De plus, les forces musculaires nécessaires pour simuler les inflexions latérales ont été comparées aux patrons électromyographiques mesurés chez les sujets.

Le raffinement de la modélisation des muscles par Garceau (2000) a été évalué en comparant la position des centroïdes des corps vertébraux et la rotation intervertébrale aux données cinématiques des inflexions latérales et de flexion obtenues par Beauséjour (1999) chez des sujets sains. De plus, les contraintes axiales dans les éléments représentant les faisceaux musculaires et les disques intervertébraux ont été comparées à celles du modèle original de Beauséjour (1999).

Dans les travaux de Villemure (2000), le raffinement des corps vertébraux a été évalué en comparant son comportement lors de sollicitations en flexion, inflexion et torsion à celui du modèle original. De plus, les résultats d'unités fonctionnelles du modèle ont été comparés aux résultats d'expérimentaux *in vitro* sur des spécimens cadavériques. Les résultats démontrent que le comportement du rachis suite à l'ajout du raffinement des corps vertébraux se rapproche du modèle original.

Le modèle de la croissance et de la modulation de croissance a été évalué par des études de sensibilité dans les recherches de Carrier (2004). Ces dernières ont démontrées l'importance de l'ajustement de certains paramètres, particulièrement du facteur de sensibilité β_x .

Dans le modèle développé dans cette thèse, les contraintes générées sont premièrement vérifiées à chaque cycle de simulation. Pour ce faire, les contraintes des éléments représentant les différentes structures anatomiques (os, disque, ligament, muscle) sont comparées avec les limites physiologiques retrouvées dans la littérature (Zajac & Winters, 1990). Les ressorts des faisceaux musculaires sont les éléments à surveiller car ce sont ceux se rapprochant de la limite maximale avant le déchirement, i.e. de 0.2 à 0.4 MPa (Zajac & Winters, 1990). Une étude de sensibilité a également été effectuée pour déterminer l'impact de certains facteurs pouvant être ajustés selon une plage de valeur (aire des sections transverses des muscles, δG_x , β_x) et est présentée au chapitre 6 à l'aide de l'article #3. Le modèle a également été évalué en comparant les résultats simulés avec des différentes données répertoriées de la littérature :

- les patrons de déformations rachidiennes dans les plans frontal et sagittal (Gibson & Wilkins, 1975);
- le niveau de l'apex de la courbure (Gibson et al., 1978; Stern & Clark, 1988) ;
- le côté (concave ou convexe) de la courbure de l'affaiblissement musculaire (Zoabli et al., 2004) ;
- l'activité musculaire du côté concave et convexe de la courbure (Thouin et al., 2004) ;

- l'angle de cunéiformisation maximale 3-D vertébrale de l'apex (Deacon et al., 1984; White & Panjabi, 1990);
- la rotation axiale de la vertèbre apicale (Deacon et al., 1984; Parent et al., 2004; Villemure et al., 2001).

Pour évaluer les patrons de déformations rachidiennes, l'angle de Cobb, la cyphose, la lordose et l'obliquité du bassin ont été calculés et comparés à ceux de la classification de Gibson et Wilkins (1975). Le niveau de l'apex des courbures simulées a été évalué en trouvant visuellement dans le plan frontal la vertèbre la plus éloignée de la ligne centrale du rachis, tel qu'effectué par un clinicien sur une radiographie postéro-antérieure. Les forces dans les éléments représentant les faisceaux musculaires ont été comparées aux patrons électromyographiques trouvés chez les sujets de Thouin et al. (2004) des côtés concave et convexe de la courbure. L'angle de cunéiformisation maximale 3-D a été déterminé en mesurant l'angle d'inclinaison 3-D réelle maximale entre les ellipses formant les plateaux vertébraux (Villemure et al., 2001). L'évolution de l'angle de cunéiformisation et de la rotation axiale de l'apex est suivie sur les douze cycles (mois) de simulation avec la progression de la sévérité de la courbure scoliotique (angle de Cobb, cyphose).

CHAPITRE 5 - MODÉLISATION BIOMÉCANIQUE DE LA CROISSANCE ET DU CONTRÔLE MOTEUR DU TRONC

La réalisation du deuxième objectif de ce projet portant sur le développement d'un nouveau modèle biomécanique est présentée dans ce chapitre à l'aide d'un article et d'une section supplémentaire (section 5.3).

5.1 *Présentation de l'article #2*

Le second article porte sur le développement d'une modélisation biomécanique permettant d'étudier l'effet d'une infiltration asymétrique de tissus adipeux dans les muscles érecteurs spinae sur la croissance et la modulation de croissance vertébrales. Pour ce faire, une modélisation de la croissance et la modulation de croissance ainsi qu'une modélisation des forces musculaires engendrées par le système neuromusculaire ont été intégrées au nouveau modèle. Une étude de faisabilité a été réalisée par trois simulations où le pourcentage d'infiltration de tissus adipeux aux muscles érecteurs spinae est modifié.

La contribution de la première auteure à la préparation et à la rédaction de cet article est évaluée à 90%. Cet article a été soumis pour publication à la revue « Clinical Biomechanics » au mois de novembre 2005.

5.2 *Article #2 : Simulation of progressive spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy using a biomechanical model integrating muscles and vertebral growth modulation*

Simulation of progressive spinal deformities in Duchenne muscular
dystrophy using a biomechanical model integrating muscles and
vertebral growth modulation

A.-M. Huynh^{2,3}, C.-E. Aubin^{1,2,3}, P. A. Mathieu², H. Labelle^{2,3}

- 1- Ecole Polytechnique of Montreal
P.O. Box 6079, Station Centre-ville
Montreal (Quebec)
H3C 3A7 CANADA
- 2- Ecole Polytechnique of Montreal / University of Montreal
P.O. Box 6128, Station Centre-ville
Montreal (Quebec)
H3C 3J7 CANADA
- 3- Research Center, Ste-Justine Hospital
3175, Cote Sainte-Catherine
Montreal (Quebec)
H3T 1C5 CANADA

Address for correspondence:

Carl-Éric Aubin, Ph.D.
Canada Research Chair “CAD Innovations in Orthopedic Engineering”
Department of Mechanical Engineering
Ecole Polytechnique of Montreal
P.O. Box 6079, Station Centre-ville
Montreal (Quebec)
H3C 3A7 CANADA
Tel: (514) 340-4711, ext. 4437
Fax: (514) 340-5867
E-mail : carl-eric.aubin@polymtl.ca

5.2.1 Abstract

Background. Ninety percent of Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients develop scoliosis in parallel with evident muscular and structural impairment. Altered muscular spinal loads acting on growing vertebrae are likely to promote a self-sustaining spinal deformation process. The purpose of this study was to develop a model of the trunk integrating vertebral growth factors as well as muscles activity in order to simulate the effect of asymmetrical fat infiltration of the erector spinae muscles combined with vertebral growth modulation over a period of growth spurt.

Methods. A finite element model of the trunk was built. It integrates 1) the longitudinal growth of vertebral bodies and its modulation due to mechanical stresses, and 2) muscles and control processes generating muscle recruitment and forces. Three different impairments of the erector spinae muscles were considered and their actions over 12 consecutive cycles representing a span of 12 months were analyzed.

Findings. When asymmetrical muscle degeneration was simulated and weaker erector spinae muscles were located on the convex side of the curve, mild scoliosis (Cobb angle of 8 to 19°) was induced in the frontal plane and the kyphosis increased from 72° to 110° in all simulations. Those changes were accompanied by a substantial increase of muscle activity in the Rectus Abdominus and Obliquus Internus.

Interpretation. With the developed model, spinal configurations associated to DMD scoliosis, as documented in the literature, could be reproduced. Scoliosis was induced through an asymmetrical activity in the erector spinae muscles and it can be hypothesized that the Rectus Abdominus and Obliquus Internus have a role in maintaining balance and counteracting against spine torsion. This study demonstrated the feasibility of the modeling approach to investigate a musculo-skeletal deformation process based on a neuromuscular deficit.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; scoliosis; growth modulation; motor control; muscles; biomechanical model

5.2.2 Introduction

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common form of muscular dystrophy with an incidence of 1 out of 3 500 male births (10). DMD has a recessive inheritance pattern associated with a gene defect at the Xp21 locus of the X chromosome. This anomaly prevents the production of protein dystrophin inducing a weakness of the muscle membrane structure and leading to an important loss of muscle tissue. Ninety percent of DMD patients will develop scoliosis (25). While one third of them will be small and stable (28), for the others, the deformity can rapidly develop in parallel with evident muscular and structural impairment. In such cases, early surgery is generally recommended (8;16), but no predictive method or model presently allows the identification of factors that could be associated with such progression. Gibson and Wilkins (18) divided DMD spinal deformations in five groups according to the stage of progression: I) early straight, II) kyphosis, III) combined kyphosis and lateral curve, IV) several curves without kyphosis, and V) extended spine. In the authors' series, every patient was first classified in group I and then evolved according to one of two pathways in the pathogenesis of spinal deformities: an unstable pathway (I to II to III to IV) or a stable one (I to V).

A few authors have suggested that pathomechanisms involved in progressive neuromuscular DMD scoliosis occurred following asymmetrical fat infiltration in the erector spinae muscles (29;41). The presence of asymmetrical muscular forces acting on a growing immature skeleton can promote spinal deformity progression (7;26). Moreover, altered spinal loads distribution may induce a biomechanical "vicious cycle" involving asymmetrical growth modulation of vertebrae (26;33).

This is why mathematical models of vertebral growth and growth modulation in response to various asymmetrical load distribution on the spine were integrated to finite element models (FEM) (32;36;37). In a FEM of adolescent idiopathic scoliosis (37), five pathogenesis hypotheses were tested using initial geometrical eccentricity of gravity to trigger the self-sustaining deformation process of the vicious cycle. To reproduce muscle control mechanism during lateral bendings in scoliosis, mechanical and recruitment properties of muscles were integrated in a finite element model of the trunk (3). However, no study has combined the vertebral growth modulation with the neuromuscular behavior to investigate different pathogenesis hypotheses for the development of scoliosis in DMD patients.

In this study, it is hypothesized that progressive deformities in DMD result from weakening and asymmetrical loading from erector spinae muscles. In this context, our objectives were 1) to develop a FEM of the trunk integrating vertebral growth and growth modulation as well as the muscles and the control process generating muscle recruitment and forces, 2) to use the model to simulate asymmetrical fat infiltration of the erector spinae muscles combined with vertebral growth over a period of one year.

5.2.3 Material and Methods

5.2.3.1 *Finite Element Model of the Trunk*

A personalized geometric model is obtained using multi-planar radiographic 3-D reconstruction of bony structures and free-form geometrical modeling (2;9). Briefly, the direct linear transformation (DLT) is used to reconstruct the 3-D coordinates of anatomical landmarks from 3 radiographs (postero-anterior at normal and 20° incidence, and lateral) of the patient's trunk. Anatomical primitives obtained by serial computed tomography-scan reconstruction of cadaveric vertebrae are deformed using the dual kriging equations to fit the reconstruction points. A personalized FEM is then generated from this 3-D reconstruction representing the structural and functional behavior of the patient.

In this study, the generated FEM represented the geometry of a normal subject (height: 147 cm, age: 11 years). The latter, although normal, has small variations in vertebral symmetry at the different vertebral levels. As a slight geometrical asymmetry may lead to progressive spinal deformities (37), a perfect spine was computed by averaging coordinate points of the subject and by making the model symmetrical in the sagittal plane.

The final FEM contains 1725 nodes and 3593 elements corresponding to a wire-frame representation of the thoracic and lumbar spine, rib cage, and pelvis (Figure 5.1a). Vertebrae, intervertebral discs, pelvis, ribs, sternum, costo-chondral cartilages and costo-vertebral ligaments were represented using 3-D elastic beam elements. Articular facets were represented using shell and contact elements (2;36). The mechanical properties of those anatomical structures were collected from experiments and published data (11). The model was built using Ansys 8.0 finite element package (ANSYS Inc., U.S.A.).

Each vertebral body was modeled by ten 3-D beam elements interconnected within a rigid crossbar system (16 beam elements) (Figure 5.1b). Eight of these ten beams are distributed along the vertebral edge to enable a representative distribution of variable internal forces within the vertebral body and therefore represent vertebral deformation (wedging) as presented in the literature (36).

The eight following muscle groups of the trunk were introduced in the FEM: Multifidus, Iliocostalis, Longissimus, Rectus Abdominis, Obliquus Externus, Obliquus Internus, Quadratus Lumborum, and Psoas. They were represented by 160 fascicles linking the anatomical attachment points in straight lines (3). Each fascicle was modeled with a non-linear tension-only link element (15) which length at rest is defined according to the recruitment properties.

5.2.3.2 *Modeling of Bone Growth and Growth Modulation*

Mathematical Model

A phenomenological mathematical model proposed by Stokes and Laible (32) and modified by Villemure et al. (36) was used to represent the longitudinal bone growth and growth modulation occurring at the epiphyseal growth plate (i.e. increase of external dimensions). Only growth in the perpendicular direction (i.e. x-axis) to the growth plate was considered.

$$\delta\epsilon_x = \delta G_x (1 + \beta_x \sigma_x) \quad (1)$$

Equation (1) calculates the global growth increment in length $\delta\epsilon_x$ (mm/month) which combines the physiological baseline growth δG_x (mm/month) and the growth modulation $G_x \beta_x \sigma_x$ (mm/month) resulting from a biomechanical stimulus. The latter is represented by internal stresses σ_x (MPa) and a sensitivity parameter β_x (MPa⁻¹) of bone tissue to that stimulus. According to the Hueter-Volkmann “law”, an increased compression on the plates ($\sigma_x < 0$) reduces the growth rate and an internal tension ($\sigma_x > 0$) accelerates it.

Growth and Growth Modulation Parameters

The baseline growth δG_x was adapted from published growth rates to 0.8 and 1.1 mm/year respectively for the thoracic and lumbar segments (12;34). Vertebral growth of posterior elements was not integrated in the FEM because they were assumed to have essentially completed their growth before the first decade (38;39). The bone sensitivity factor β_x was chosen empirically inside the range of values 0.4 - 1.2 MPa⁻¹ reported by Stokes (30) from animal experiments on growth plates to ensure convergence of the model ($\beta_x = 1$ MPa⁻¹).

Implementation to the Finite Element Model

Global growth increment $\delta\epsilon_x$ was calculated for the vertebral bodies axial element based on the stress σ_x in these elements. To obtain strain of the computed amount $\delta\epsilon_x$, thermal loads were applied to the corresponding beam elements. Growth in the perpendicular

direction (*i.e.* x-axis) to the growth plate was assumed to correspond to the axial local beam axis. Boundary conditions included all degrees of freedom fixed at L5 inferior end plate and translation in the transverse plane blocked at T1. As pelvic obliquity is often implicated in advanced stages of spinal deformities in DMD (18), the pelvis was not constrained. During a simulation, all trunk components could react to bone growth and growth modulation and deform accordingly.

5.2.3.3 *Modeling of Neuromuscular Behavior and Muscle Forces*

Model of Motor Control

The equilibrium point hypothesis, or λ model (13;14) was used to simulate the control processes generating muscle recruitment and force. This model takes into account the dynamic interactions between the control level, proprioceptive systems, muscles and external loads. Muscle recruitment for force production depended on a threshold parameter λ corresponding to the length at which descending inputs to the motoneurons activate the muscle. The muscle force (F) level depended on the muscle fascicle elongation (L) with respect to the threshold length (λ) and the fascicle cross-sectional area (a). The latter was obtained from dissection studies (23;24) or from volume calculation obtained from the Visible Human Project (31). The experimentally obtained relationship between muscle force and length (invariant characteristic) was exponential (14) (Figure 5.2) and calculated according to equation (2) where α was the parameter related to muscle properties:

$$F = a * \exp(\alpha[L - \lambda]) \quad (2)$$

The point on the invariant characteristic where the muscle force balances the external loads is called the equilibrium point. By changing the λ , the nervous system acts on the equilibrium state of the system which results in a motion leading to a new equilibrium point.

Implementation to the Finite Element Model

The implementation of the λ model to the FEM was based on a formulation generalized to multi-muscle and multi-degree of freedom systems (14). This formulation assigned the muscle recruitment in a synergist fashion (i.e. co-contraction of agonist and antagonist muscles). Muscle recruitments are produced by calculating the initial strain (ISTRN) according to the initial (λ_i) and final (λ_f) configurations (equation 3) during each increments of the simulation.

$$ISTRN = \frac{\lambda_i - \lambda_f}{\lambda_i} \quad (3)$$

A positive ISTRN produces a force activation in the corresponding muscle fascicle element (*non-linear tension only link* element) and a negative ISTRN (antagonist muscles) results in a stretch. If a muscle is stretched beyond its threshold length (λ), the muscle becomes active according to the stretch reflex principle (3). Muscles and ligaments growth were indirectly accounted for when their insertion sites changed during spinal growth as suggested in other studies (36).

5.2.3.4 Modeling of Gravity

Gravitational forces were derived from experimentally obtained data concerning the mass of each anatomical level (21). These loads are adjusted proportionally to the patient's weight and are applied at the center of mass of each vertebral level (21).

5.2.3.5 Simulations

The Newton-Raphson method was used to solve the systems of equations. The method of solution considered geometric non-linearity due to large strains and status changes of contact elements and tension-only elements by applying loads in small step increments in an iterative fashion during simulations. Time period is incorporated into the FEM in terms of quasi-static iterations.

Progression of scoliotic deformities was simulated using an iterative procedure shown in Figure 5.3 for a period of 12 months (cycles). Each steps of the simulation cycle are summarized as follows: 1) introduction of gravity and muscle contraction (with or without erector spinae muscles impairments), 2) simulation of growth and growth modulation, 3) geometry update.

Three simulation conditions were considered. The first simulation was done without muscle impairment, the second with left muscle 25% weaker than right, and the third with left muscle 50% weaker than right. Chosen arbitrarily, these weakness levels were considered susceptible to induce detectable effects in the simulations. Muscle weakness was modeled by a reduction of 25% or 50% of the muscle cross-sectional areas (which was associated with a corresponding reduction in force generation capacity of the muscle). Since fat infiltration occurs first in the Iliocostalis and Longissimus muscles (29), the reduction of 25% and 50% in cross-sectional areas was restricted to those muscles.

Analytic Cobb angle (angle between two lines perpendicular to the projected spinal curve at its inflection points) in the frontal plane and kyphosis (calculated using the analytic Cobb method in the sagittal plane) were mathematically evaluated at each iteration (month) of the simulation. Final geometry was categorized according to Gibson classification (18). Muscle forces and stresses were compared to available data (40) to ensure that they did not exceed physiological limits.

5.2.4 Results

Frontal and sagittal views of the reference and resulting spine configuration after a 12 months simulation are presented in Figure 5.4. In the frontal view, mild scoliosis was induced when asymmetrical muscle degeneration was simulated and weaker erector spinae muscles were located on the convex side of the curve. For the three simulations, sagittal views indicated substantial increase in kyphosis. Cobb angle, initially at 0°

stayed more or less the same for simulation 1 and increased for the two other simulations in small C-shaped curve of 8° (simulation 2) and 19° (simulation 3) (Table 5.1) with the apex of the curve at L2. In the sagittal view, the initial kyphosis (35°) increased to 72° (simulation 1), 76° (simulation 2), and 110° (simulation 3) (Table 5.1).

Force distribution between the right and left muscles for the three simulations is presented in Figure 5.5. Muscle forces produced by the Multifidus, Obliquus Externus, Quadratus Lumborum and the Psoas were similar for the three simulations. As expected, when the left erector spinae muscles were impaired (simulations 2 and 3), forces generated by the left muscles group decreased and considerably increased for the right. A substantial increase of muscle activity is seen in the Rectus Abdominis and the Obliquus Internus in simulations 2 and 3 as compared to simulation 1. Stresses computed in the muscle fibers varied between 0.03 and 0.4 MPa.

Simulations were performed with right muscles weaker than left muscles in the same conditions and the results obtained were quite similar.

5.2.5 Discussion and Conclusions

To investigate the induction of spinal deformities in DMD patients, a mathematical model of vertebral growth, vertebral growth modulation, and force production by the neuromuscular system was integrated to a FEM representing the thoracic and lumbar spine, rib cage, and pelvis. The model was tested using three different configurations of muscle impairment allowing investigations of spinal deformities over 12 months. In all simulations, spinal profiles corresponded to clinically observed configurations in frontal and sagittal planes. They adequately reproduced a spinal deformity evolving from group I to II of Gibson classification (18). According to Gibson and Wilkins (18), group II is characterized by a severe kyphosis and in some patients, a lateral curve in the

anteroposterior radiograph is increased, but never more than 35° (18). This is what we obtained (Figure 5.4).

Frontal spine deformity found in simulations 2 and 3 were small C-shaped curve with the apex in the lumbar region. This pattern of scoliosis is frequent in DMD (17;29) and it has been shown that fat infiltration is more severe in the lumbar region (29;41). In simulations 2 and 3, the side of muscle impairment was located at the convexity of the scoliosis as found by Zoabli et al. (41) in a study using magnetic resonance imaging with the same patients. Another study using computed-tomography (29) reported that infiltration was more important on the concave side of the spinal curve. Upon close look of the published data, one can observe that this is the case for only half of the subjects recruited and that standard deviations exceed the mean values when calculated. The results found in our study (consequences of muscle impairment located at the convexity) are in agreement with the Hueter-Volkman “law” (26;33) and suggest that asymmetrical muscle impairment configuration could initiate an imbalance of the spine and induce scoliosis. However, the high activity of the muscles on the convex side by the erector spinae muscles (Figure 5.5) could be a compensating mechanism to counteract the spinal deformation and stabilize the spine as suggested by other authors (35). Origin of an asymmetrical weakness could be induced by an affected central nervous system as seen in animal experiments (22).

Muscle activity increased in the Rectus Abdominus and Obliquus Internus for simulations 2 and 3. Since vertebral rotation and spinal torsion are an important spinal deformity as pathology progressed (18), it can be hypothesized that the Rectus Abdominis and Obliquus Internus are maintaining balance and counteracting the torsion. In order to find which muscles have an influence on pelvis obliquity and rotation of the spine, it could then be important to characterize fat infiltration in other trunk muscles besides the erector spinae muscles. While the computed muscle fibers stresses varied between 0.03 and 0.4 MPa and therefore, did not exceed the maximal stresses of 0.2 to

0.5 MPa reported by Zajak and Winters (40), the availability on information on fat infiltration in many trunk muscles could make the progression of muscle impairment in time more realistic and may lead to spine configurations corresponding to group III and IV of Gibson and Wilkins classification (18). Sensitivity studies on fat infiltration in muscle are also required to study their effect on scoliosis progression.

Our study is limited by the assumptions made on muscles and on the growth parameters. In this paper, 25% and 50% of fat infiltration in the left erector spinae muscles was integrated to the model, but only few studies have quantified fat infiltration (29;41) and specific numbers at which one can expect that spinal deformities will be induced are still to be determined. While weakness in the Longissimus and the Iliocostalis seem to be key players in the kyphosis and lateral curve development, fat infiltration can also affect other muscles that may play a certain role in the scoliotic deformities.

Sensitivity parameter β_x adjustment is problematic since limited data are available. Stokes (30) conducted experiments on growth plates in different anatomical sites and animal species and found a range in the growth sensitivity to stress. Specific data to vertebral human growth plate still needs to be established, especially in pathological conditions. A complementary sensitivity study of this parameter (0.4 to 1.2 MPa^{-1}) has shown that it has a significant influence on the Cobb angle and the kyphosis. A higher value of β_x accentuated these clinical indices up to 19% and the lower value reduced the spinal deformities up to 22%. Further experimental characterization is required to improve the definition of the FEM.

The values of baseline growth rate δG_x were based on normal adolescents. McDonald et al. (25) observed that the height was slightly less in DMD subjects than in the 50th percentile for normal boys before the age of 10. In their series, an important decrease in height relative to non-pathological individuals largely occurred in wheelchair users with scoliosis. According to these authors, accurate measurement of linear height in this

population is difficult and measurement problems may have resulted in underestimation of true height. However in the series of Scott (27), height in ambulant patients was within normal limits. Additional studies are required to determine the growth of DMD patients and the height increase of vertebral bodies during puberty. Moreover, corticosteroids such as deflazacort have been shown to slow the decline of muscle strength (6) in DMD patients and an important side effect documented is growth suppression (5). Attenuation of the vicious cycle theory by an important reduction of growth and growth modulation may explain the lower prevalence of scoliotic deformities in deflazacort treated patients (1;19).

It is known that DMD patients have a lower bone density in the lumbar region compared to healthy subjects (4;20) and that bone density further decreases with loss of ambulation (20). A sensitivity study was thus done to document the effect of the material properties of the vertebral body on the Cobb angle and the kyphosis. In our model, the mechanical properties of vertebral bodies (11) were lowered up to 50% without affecting the results. The role of the material properties of vertebral bodies do not appear to be important in the progression of spinal deformities in DMD.

This study demonstrates the feasibility approach of a FEM integrating vertebral growth and growth modulation as well as force production by the neuromuscular behavior to study asymmetrical loading from the erector spinae muscles. From a phenomenological point of view, the presented model could reproduce spinal configurations evolving from group I to II of Gibson classification (18). To our knowledge, this is the first FEM of the trunk combining vertebral growth, vertebral growth modulation, muscles and control process generating muscle recruitment and forces that simulates spinal deformation due to neuromuscular pathogenesis. More experimental data and clinical observations with DMD patients are required to further validate this biomechanical model. Adjustments of fat infiltration and of sensitivity parameter β_x are essential before extracting additional conclusions from the results. In the long term, this model could be useful to improve the

understanding of progressive scoliosis in DMD and allow its management by early intervention, such as medication or surgery. This could translate in a significant improvement of respiratory functions, sitting comfort and quality of life for the DMD patients.

5.2.6 Acknowledgements

Supported by the Canadian Institutes of Health Research (#JNM48398), the Muscular Dystrophy Association of Canada, the Amyotrophic Lateral Sclerosis Society of Canada, and MENTOR, a CIHR Training Program in Mobility and Posture Disorders. The original osseo-ligamentous finite element model was developed in collaboration between École Polytechnique de Montréal and École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers de Paris.

5.2.7 References

1. Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 519-24.
2. Aubin CE, Descrimes JL, Dansereau J et al. [Geometrical modeling of the spine and the thorax for the biomechanical analysis of scoliotic deformities using the finite element method]. *Ann Chir* 1995; 49: 749-61.
3. Beauséjour, M. Intégration des muscles et du contrôle moteur dans un modèle biomécanique du tronc humain. Canada: Master thesis, Université de Montréal; 1999.
4. Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2003; 14: 761-7.
5. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL et al. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001; 138: 45-50.
6. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1344-7.

7. Burwell RG, Cole AA, Cook TA et al. Pathogenesis of idiopathic scoliosis. The Nottingham concept. *Acta Orthop Belg* 1992; 58 Suppl 1: 33-58.
8. Cervellati S, Bettini N, Moscato M et al. Surgical treatment of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy: a long term follow-up study. *Eur Spine J* 2004; 13: 441-8.
9. Delorme S, Petit Y, de Guise JA et al. Assessment of the 3-D reconstruction and high-resolution geometrical modeling of the human skeletal trunk from 2-D radiographic images. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 989-98.
10. den Dunnen JT, Bakker E, Breteler EG et al. Direct detection of more than 50% of the Duchenne muscular dystrophy mutations by field inversion gels. *Nature* 1987; 329: 640-2.
11. Descrimes JL, Aubin CE, Skalli W et al. Modelling of facet joints in a finite element model of the scoliotic spine and thorax: mechanical aspects. *Rachis* 1995; 7: 301-314.
12. Diméglio, A, Bonnel, F. Le rachis en croissance scoliose, taille assise et puberté. Paris, New York: Springer-Verlag; 1990.
13. Feldman AG. Once more on the equilibrium-point hypothesis (lambda model) for motor control. *Journal of Motor Behavior* 1986;18:17-54.
14. Feldman AG, Levin MF. The origin and use of positional frames of reference in motor control. *Behavioral and Brain Sciences* 1995;18:723-806.
15. Garceau, P. Modélisation du contrôle neurale des muscles du tronc. Canada: Master thesis, École Polytechnique de Montréal; 2000.
16. Gayet LE. [Surgical treatment of scoliosis due to Duchenne muscular dystrophy]. *Chirurgie* 1999; 124: 423-31.
17. Gibson DA, Koreska J, Robertson D et al. The management of spinal deformity in Duchenne's muscular dystrophy. *Orthop Clin North Am* 1978; 9: 437-50.
18. Gibson DA, Wilkins KE. The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy. A new concept of spinal bracing. *Clin Orthop* 1975; 41-51.
19. Huynh AM, Aubin CE, Joncas J, Labelle H. Prevalence and pattern of scoliotic deformities in patients treated with deflazacort in Duchenne muscular dystrophy. *Submitted for publication in: Dev Med Child Neurol* 2005.

20. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 71-4.
21. Liu YK, Laborde JM, Van Buskirk WC. Inertial properties of a segmented cadaver trunk: their implications in acceleration injuries. *Aerosp Med* 1971;42:650-7.
22. Machida M. Cause of idiopathic scoliosis. *Spine* 1999; 24: 2576-83.
23. Macintosh JE, Bogduk N. 1987 Volvo award in basic science. The morphology of the lumbar erector spinae. *Spine* 1987;12:658-68.
24. Macintosh JE, Bogduk N. The attachments of the lumbar erector spinae. *Spine* 1991;16:783-92.
25. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74: S70-92.
26. Perdriolle R, Becchetti S, Vidal J, Lopez P. Mechanical process and growth cartilages. Essential factors in the progression of scoliosis. *Spine* 1993;18:343-9.
27. Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1982; 5: 291-301.
28. Siegel IM. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: rationale and method. *Muscle Nerve* 1982; 5: 417-8.
29. Stern LM, Clark BE. Investigation of scoliosis in Duchenne dystrophy using computerized tomography. *Muscle Nerve* 1988; 11: 775-83.
30. Stokes IA. Mechanical effects on skeletal growth. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002;2:277-80.
31. Stokes IA, Gardner-Morse M. Quantitative anatomy of the lumbar musculature. *J Biomech* 1999;32:311-6.
32. Stokes IA, Laible JP. Three-dimensional osseo-ligamentous model of the thorax representing initiation of scoliosis by asymmetric growth. *J Biomech* 1990;23:589-95.
33. Stokes IA, Spence H, Aronsson DD, Kilmer N. Mechanical modulation of vertebral body growth. Implications for scoliosis progression. *Spine* 1996;21:1162-7.

34. Taylor JR. Growth of human intervertebral discs and vertebral bodies. *J Anat* 1975; 120: 49-68.
35. Thouin JF, Mathieu PA, Ciolofan OC, et al. EMG of back muscles in Duchenne muscular dystrophy patients. International Research Society of Spinal Deformities: Symposium; Vancouver, BC, Canada. 2004.
36. Villemure I, Aubin CE, Dansereau J, Labelle H. Simulation of progressive deformities in adolescent idiopathic scoliosis using a biomechanical model integrating vertebral growth modulation. *J Biomech Eng* 2002; 124: 784-90.
37. Villemure I, Aubin CE, Dansereau J, Labelle H. Biomechanical simulations of the spine deformation process in adolescent idiopathic scoliosis from different pathogenesis hypotheses. *Eur Spine J* 2004; 13: 83-90.
38. Vital JM, Beguiristain JL, Algara C et al. The neurocentral vertebral cartilage: anatomy, physiology and physiopathology. *Surg Radiol Anat* 1989; 11: 323-8.
39. Yamazaki A, Mason DE, Caro PA. Age of closure of the neurocentral cartilage in the thoracic spine. *J Pediatr Orthop* 1998; 18: 168-72.
40. Zajack FE, Winters JM. Modeling musculoskeletal movement systems: joint and body segment dynamics, musculoskeletal actuation, and neuromuscular control. Winters, J. M.; Woo, S. L. Y. Biomechanics and movement organization. New York: Springer-Verlag; 1990. 121-148.
41. Zoabli G, Mathieu PA, Miron MC, et al. Quantification of fat infiltration in spinal muscles in Duchenne muscular dystrophy. International Research Society of Spinal Deformities: Symposium; Vancouver, BC, Canada. 2004.

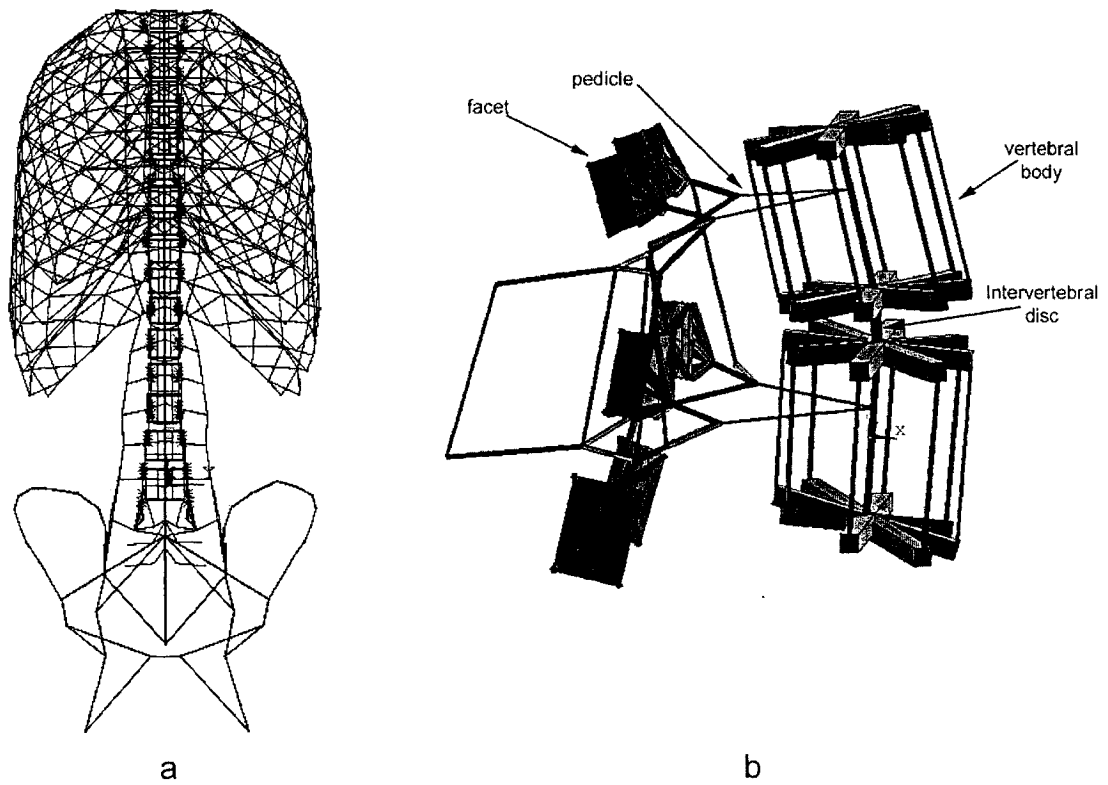


Figure 5.1 : Osseo-ligamentous finite element model of the a) trunk in the postero-anterior view, b) typical functional unit in the lateral view

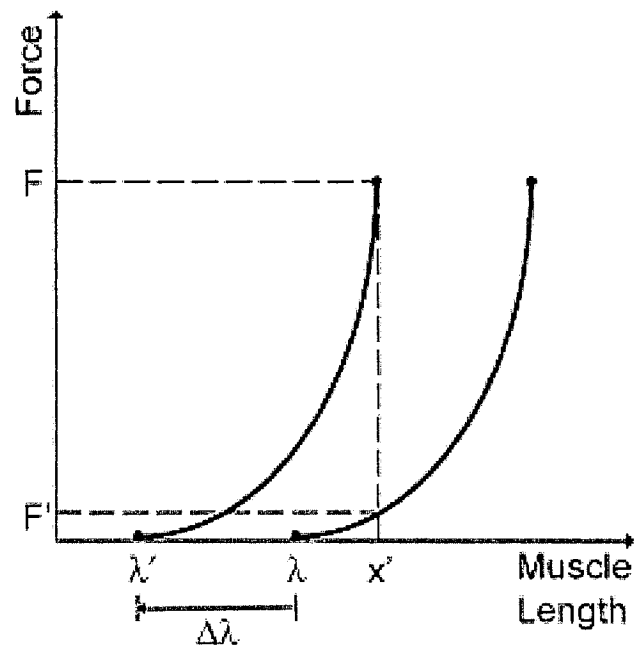


Figure 5.2 : The exponential relationship between muscle force and muscle length (invariant characteristic curve). A change in the force implies a modification of the equilibrium point and of the muscle length. The nervous system can voluntary modify the equilibrium state by changing the λ and shifting the invariant characteristic curve (e.g. $\lambda \rightarrow \lambda'$) and thus resulting in force change to a new equilibrium point

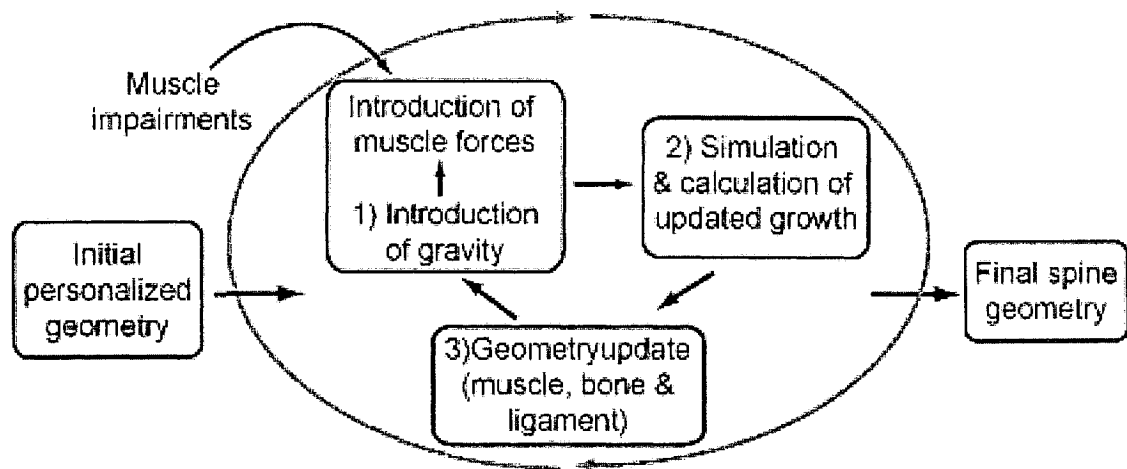


Figure 5.3 : Biomechanical cycle used to simulate the progression of scoliotic deformities in DMD.
One cycle represents one month

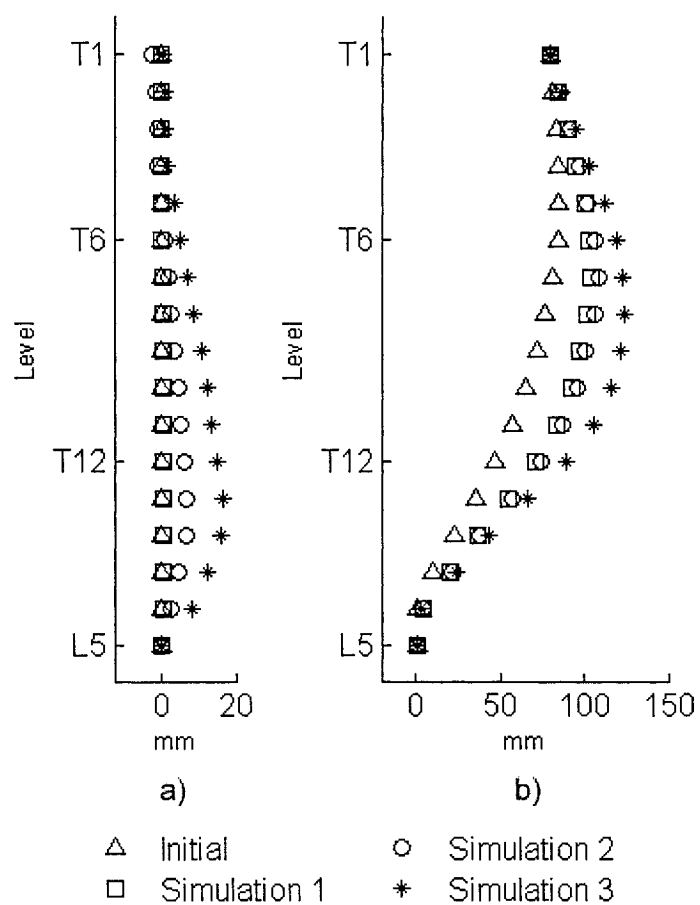


Figure 5.4 : Initial configuration and configuration at the 12th month in (a) frontal and (b) sagittal views with no muscle impairment (simulation 1), left erector spinae muscle wasted at 25% (simulation 2) and 50% (simulation 3)

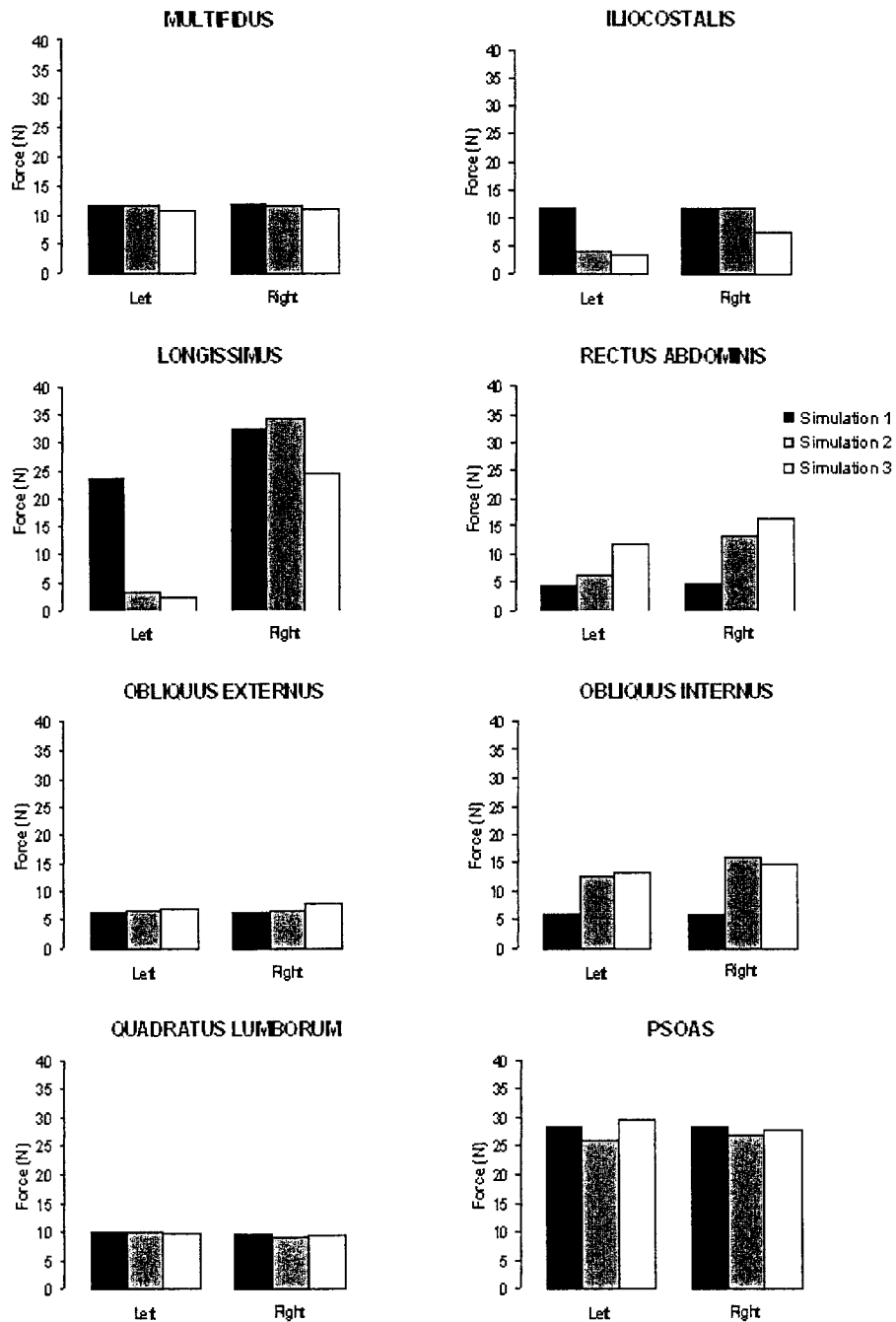


Figure 5.5 : Force distribution for the left and right muscles for simulations at the 12th month with no muscle impairment (simulation 1), left erector spinae muscle wasted at 25% (simulation 2) and 50% (simulation 3)

Tableau 5.1 : Clinical indices computed initially, after 12 months with no muscle impairment (simulation 1), left erector spinae muscle wasted at 25% (simulation 2) and 50% (simulation 3)

	Initial	Simulation 1	Simulation 2	Simulation 3
Cobb Angle (°)	0	1	8	19
Kyphosis (°)	35	72	76	110

5.3 Complément à l'article #2 sur les indices cliniques calculés par le modèle

Dans l'article #2, les valeurs de l'angle de Cobb et la cyphose ont été présentées après un cycle de 12 mois pour les trois simulations testées :

- 1- pas d'infiltration de tissus adipeux,
- 2- affaiblissement de 25% des muscles érecteurs spinae gauche,
- 3- affaiblissement de 50% des muscles érecteurs spinae gauche.

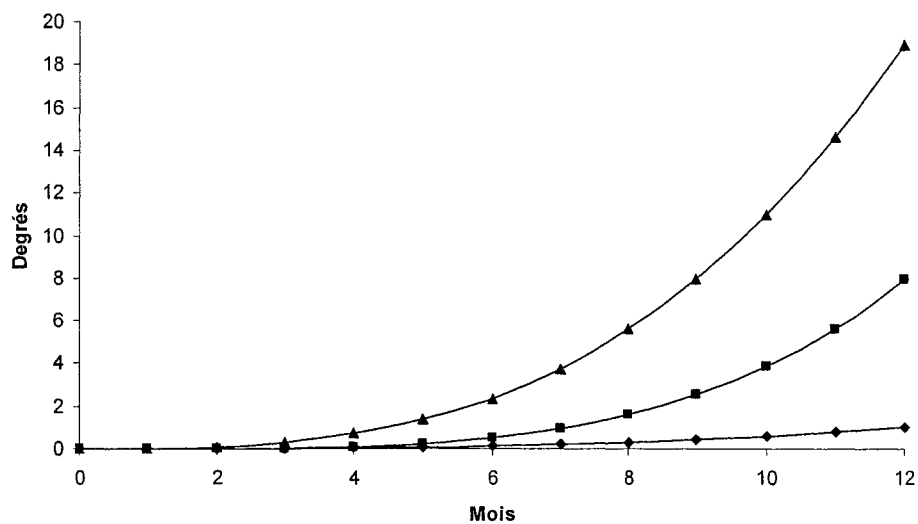
L'évolution mensuelle de ces deux indices cliniques pour ces trois simulations durant le cycle itératif de 12 mois est présentée graphiquement à la Figure 5.6.

L'angle de Cobb qui était initialement de 0° s'est aggravé de façon non-linéaire avec les cycles mensuels de croissance jusqu'à des angles de 1° , 8° et 19° pour les simulations 1, 2 et 3 respectivement. La cyphose, initialement à 35° , s'est accrue de manière non-linéaire avec un angle de 72° , 76° et 110° pour les simulations 1, 2 et 3 respectivement au dernier cycle.

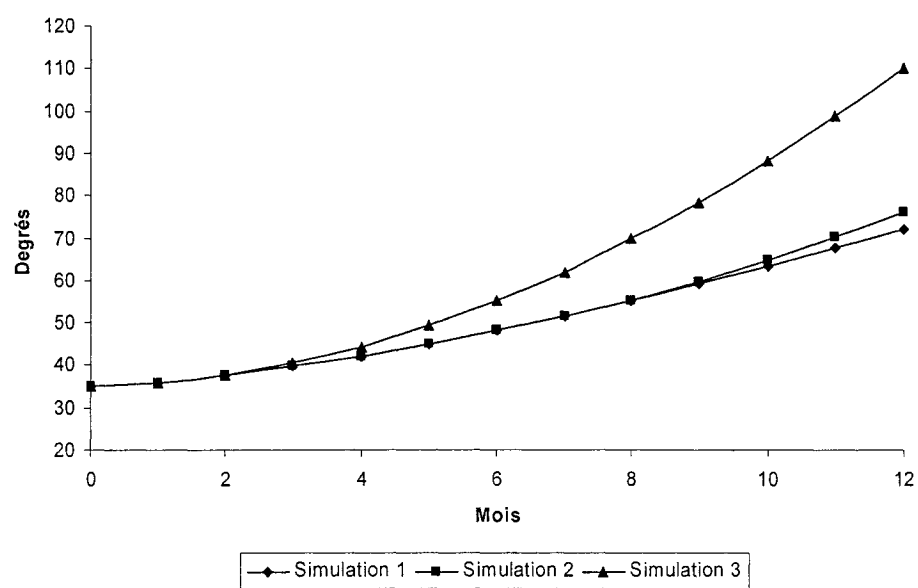
L'évolution non-linéaire de ces deux indices cliniques est en accord avec l'hypothèse du cercle vicieux affirmant qu'une fois la déformation rachidienne initiée, la progression de la scoliose s'opère de façon auto-entretenu dans des conditions pathologiques (Stokes et al., 1996; Villemure et al., 2002). En effet, la croissance cartilagineuse serait modulée lorsque les contraintes mécaniques seraient au-delà d'un seuil de référence (Frost & Schonau, 2001), expliquant qu'une colonne saine ne s'affaisse pas dans le plan sagittal (Poussa et al., 2005).

Deux paramètres géométriques supplémentaires de déformations scoliotiques ont été calculés pour les trois simulations :

- 1- l'angle de cunéiformisation maximale 3-D à L2 (apex), i.e. l'amplitude d'inclinaison 3-D réelle maximale entre les ellipses formant les plateaux vertébraux (Villemure et al., 2001),
- 2- la rotation axiale vertébrale à l'apex selon la méthode de Stokes et al. (1986).

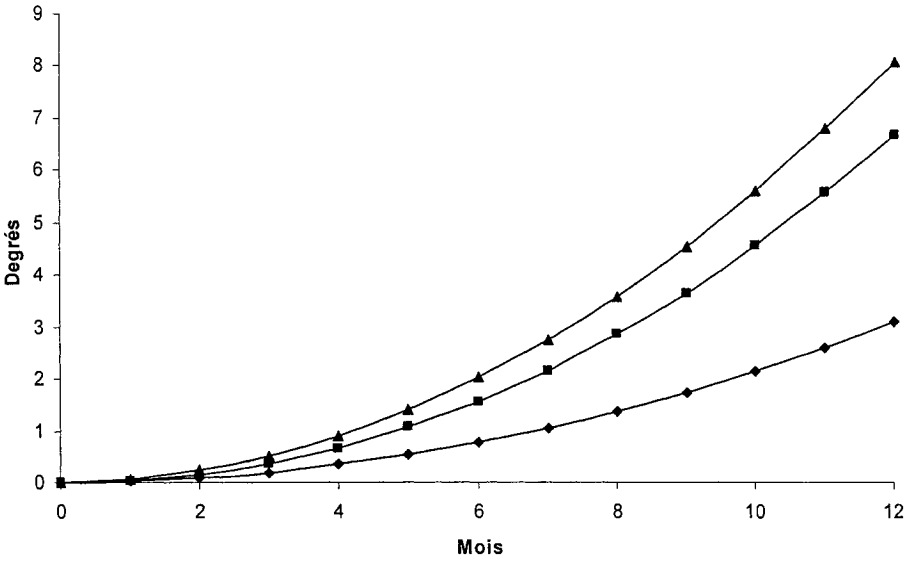


a) Angle de Cobb

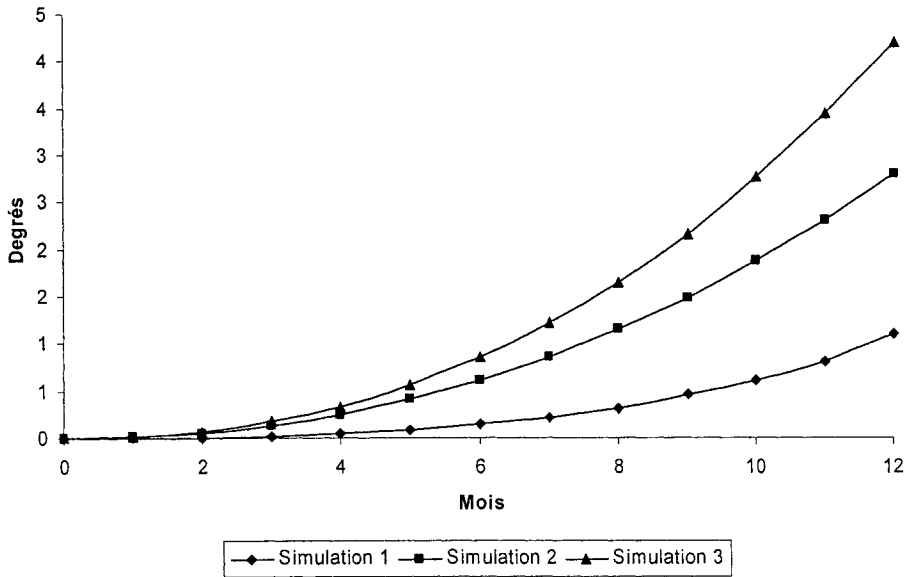


b) Cyphose

Figure 5.6 : Évolution mensuelle de l'angle de Cobb (a) et de la cyphose (b) pour les simulations 1 (pas d'infiltration de tissu adipeux), 2 (affaiblissement de 25% des muscles érecteurs spinae gauche) et 3 (affaiblissement de 50% des muscles érecteurs spinae gauche)



a) Angle de cunéiformisation maximale 3-D



b) Rotation axiale vertébrale

Figure 5.7 : Évolution mensuelle de l'angle de cunéiformisation maximale (a) et de la rotation axiale (b) à l'apex pour les simulations 1 (pas d'infiltration de tissu adipeux), 2 (affaiblissement de 25% des muscles érecteurs spinae gauche) et 3 (affaiblissement de 50% des muscles érecteurs spinae gauche)

Les résultats graphiques de l'évolution de ces deux paramètres sont présentés à la Figure 5.7.

L'angle de cunéiformisation maximale qui était initialement de 0° s'est aggravé de façon non-linéaire jusqu'à des angles de $3,1^\circ$; $6,7^\circ$ et $8,1^\circ$ pour les simulations 1, 2 et 3 respectivement au dernier cycle de croissance. La rotation axiale, initialement de 0° a continué son évolution pour atteindre $1,1^\circ$; $2,8^\circ$ et $4,2^\circ$ pour les simulations 1, 2 et 3 respectivement au dernier cycle. La rotation axiale du corps vertébral à l'apex est orientée vers la convexité de la courbure scoliotique.

Les simulations indiquent que l'angle de cunéiformisation maximale apicale s'aggrave avec la sévérité scoliotique tel que mesuré par l'angle de Cobb. Ces résultats concordent avec des études *in vivo* et *in vitro* sur des adolescents atteints de scoliose idiopathique démontrant que la cunéiformisation évolue conjointement avec la progression scoliotique (Deacon et al., 1984; White & Panjabi, 1990). Les résultats montrent que la rotation apicale progresse vers la convexité de la courbure avec l'aggravation des déformations rachidiennes, ce qui reproduit adéquatement les observations sur des sujets atteints de scoliose idiopathique sur l'évolution de la rotation vertébrale constatées par différents auteurs (Deacon et al., 1984; Parent et al., 2004; Villemure et al., 2001).

CHAPITRE 6 – SIMULATION DE PATHOMÉCANISMES RELIÉS AUX DÉFORMATIONS RACHIDIENNES PROGRESSIVES DANS LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE

6.1 Présentation de l'article #3

La réalisation du troisième objectif de ce projet portant sur l'étude de pathomécanismes de déformations rachidiennes dans la DMD est présentée dans ce chapitre à l'aide d'un article. Les simulations effectuées à l'aide du modèle biomécanique présenté au chapitre précédent ont permis d'étudier l'influence de l'affaiblissement des différents groupes musculaire et des paramètres de croissance sur la progression des déformations rachidiennes.

La contribution de la première auteure à la préparation et à la rédaction de cet article est évaluée à 90%. Cet article a été soumis pour publication à la revue « European Spine Journal » au mois de novembre 2005.

6.2 Article #3 : Investigation of Spinal Deformities in Duchenne Muscular Dystrophy Using a Biomechanical Finite Element Model

Investigation of Spinal Deformities in Duchenne Muscular Dystrophy Using a Biomechanical Finite Element Model

A.-M. Huynh^{2,3}, C.-E. Aubin^{1,2,3}, P. A. Mathieu², H. Labelle^{2,3}

- 1- Ecole Polytechnique of Montreal
P.O. Box 6079, Station Centre-ville
Montreal (Quebec)
H3C 3A7 CANADA
- 2- Ecole Polytechnique of Montreal / University of Montreal
P.O. Box 6128, Station Centre-ville
Montreal (Quebec)
H3C 3J7 CANADA
- 3- Research Center, Ste-Justine Hospital
3175, Cote Sainte-Catherine
Montreal (Quebec)
H3T 1C5 CANADA

Address for correspondence:

Carl-Éric Aubin, Ph.D.
Canada Research Chair "CAD Innovations in Orthopedic Engineering"
Department of Mechanical Engineering
Ecole Polytechnique of Montreal
P.O. Box 6079, Station Centre-ville
Montreal (Quebec)
H3C 3A7 CANADA
Tel: (514) 340-4711, ext. 4437
Fax: (514) 340-5867
E-mail : carl-eric.aubin@polymtl.ca

6.2.1 Abstract

For Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients, the pathogenesis of the spinal deformities is generally related to a stable and an unstable pathways. Our objectives were to investigate two features that could be implicated in the proposed pathogenesis hypotheses: 1- asymmetrical fat infiltration of trunk muscles (unstable pathway), 2- growth parameters following a corticosteroid treatment (stable pathway). A biomechanical model of the trunk integrating vertebral growth, muscles and the neuromuscular behavior was used to simulate the progression of spinal deformities and different factors were tested to examine their influence on global spine geometry (kyphosis, lordosis, pelvic obliquity, thoracic and lordosis Cobb angles) and local descriptors (maximum 3-D wedging angle and the axial rotation). The Iliocostalis and the Longissimus, the back muscles to be initially impaired in the disorder, significantly influenced the kyphosis and the thoracic and lordosis Cobb angles, which characterized the first primary deformities in DMD. As for the Rectus Abdominis and the Psoas, muscles affected in later stage, they accentuated the pelvic obliquity, which has been shown to be combined with spinal deformities later on in the pathology. Decreased spinal growth rates resulting from the corticosteroid treatment (i.e. deflazacort), reduced the spinal deformities generated by the model. The proposed pathways of spinal deformities were refined and seem to result from a multifactorial origin. The results concurred with previous studies and clinical observations. This modeling approach could be used to further study the complex mechanisms involved in spinal deformities development.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; scoliosis; growth modulation; muscles; biomechanical model

6.2.2 Introduction

The x-linked Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common form of muscular dystrophy with an incidence of 1 over 3 500 male births (14). Majority of patients (90%) will develop spinal deformities combined with a pelvic obliquity (31) and only one third of which will be small and stable (38). Scoliosis usually progresses shortly after patients become confined to wheelchair (21). Since spinal deformities progress in parallel with muscular impairment in neuromuscular diseases (poliomyelitis, spinal muscular atrophy, DMD), it is generally accepted that muscle weakness is implicated in the pathogenesis of these scoliosis.

It is also generally accepted that adolescent spinal deformities evolve according to a self-sustaining biomechanical “vicious cycle” (34;45;48) where the presence of asymmetrical forces acting on immature bones would be involved in asymmetrical growth modulation of vertebrae and resulted in vertebra wedging and spinal curvature (Figure 6.1). In the specific pathology of DMD, the asymmetrical forces acting on vertebrae could be generated by asymmetrical gravitational loading due to actual spine curve deformity and unbalanced muscle forces that could be associated with asymmetrical fat infiltration (Figure 6.1) as suggested by magnetic resonance imaging results (55).

In the pathogenesis of DMD spinal deformities, Gibson and Wilkins (21) suggested that the progression of the deformation follows two pathways that lead to five groups. In the first pathway (stable), the early straight spine (Group I) remained extended and with a pelvis level (Group V). Due to lost of muscle power, the second pathway involved unstable conditions which conducted to initially a kyphosis (Group II). Afterwards, the deformities progressed in more complex deformations such as a combined kyphosis,

lateral curve and pelvic obliquity (Group III) and several lateral curves, an important pelvic obliquity and a spine rotation (Group IV).

One of the most significant advances in the treatment of DMD is the introduction of a corticosteroid (deflazacort) which has been shown to slow the progression of the loss of muscle strength (2;7;8;32;36). It has also been observed that the prevalence of spinal deformities is reduced in DMD patients treated with deflazacort (1;23). This lower prevalence may be related to growth suppression, an important side effect of this drug (9) as it could attenuate the “vicious cycle” as proposed in the literature (23).

In a previous study, we have developed a finite element model (FEM) of the spine, rib cage and pelvis that included vertebral growth and growth modulation as well as the muscles and the control process generating muscle recruitment and forces (24). The objectives of the current study are to use this model to investigate the proposed pathogenesis hypothesis by Gibson and Wilkins (21) and to examine the involvement of growth suppression in progressive spinal deformities. To do so, we have studied the influence on scoliotic curves of two features that could be implicated in the “vicious cycle” concept adapted to DMD pathology (Figure 6.1): 1- asymmetrical muscle activity associated to uneven fat infiltration in trunk muscles (unstable pathway), 2- growth and growth modulation parameters (stable pathway).

6.2.3 Material and Methods

6.2.3.1 Finite Element Model of the Trunk

A personalized FEM of the trunk of a normal subject (height: 147 cm, age: 11 years) was obtained from a stereoradiographic technique (3;13). In summary, the direct linear transformation (DLT) method is used to reconstruct 3-D coordinates of anatomical landmarks identified on three radiographs (postero-anterior at 0° and 20° incidence, and lateral view) of the trunk and an atlas of already meshed generic vertebrae were deformed using a free form deformation technique (dual kriging) to fit these

reconstruction points. A FEM is then generated containing 1725 nodes and 3593 elements corresponding to a wireframe representation of the thoracic and lumbar spine, rib cage, and pelvis (Figure 6.2). To eliminate slight variations in vertebral symmetry, which may influence the deformation process (48), a symmetric spine was computed by averaging the coordinates nodes with respect to the sagittal plane.

Vertebrae, intervertebral disc, pelvis, ribs, sternum, costo-chondral cartilages and costovertebral ligaments were modeled with 3-D elastic beam elements and articular facets with shell and contact elements. The mechanical properties of this model were obtained from experiments and published data (15).

In the FEM, 26 elements were used to model each vertebral body (Figure 6.2). The latter is represented using two continuous beams located in the center of the vertebral body and eight distributed along the vertebral edge interconnected within a crossbar system of 16 additional elements. The longitudinal beams allowed the discrete evaluation of internal stresses variation within the vertebral body as well as a simplified means to represent vertebral wedging.

Eight muscle groups (Multifidus, Iliocostalis, Longissimus, Rectus Abdominis, Obliquus Externus, Obliquus Internus, Quadratus Lumborum, Psoas) were integrated into the FEM and modeled by a total of 160 non-linear tension-only link elements connecting the anatomical attachment points in straight lines (4;20). Values of the cross-sectional area of each fascicle, associated with its force generation capacity, was obtained from dissection studies (29;30) or derived from data of the Visible Human Project (43).

6.2.3.2 *Modeling of Bone Growth and Growth Modulation*

Mathematical Model and Growth Parameters

A phenomenological mathematical model proposed by Stokes and Laible (44) and adapted by Villemure et al. (47) was chosen to represent the longitudinal bone growth and growth modulation in the x-direction, i.e. perpendicular direction to the cartilaginous growth plate.

$$\delta\epsilon_x = \delta G_x (1 + \beta_x \sigma_x) \quad (2)$$

According to equation (1), the global growth increment in length $\delta\epsilon_x$ (mm/month) depends on the physiological baseline growth increment δG_x (mm/month), a biomechanical stimulus represented by internal stresses σ_x (MPa) and a sensitivity parameter β_x (MPa⁻¹) of bone tissue to that stimulus. Baseline growth increment δG_x values were adapted from the literature to 0.8 and 1.1 mm/year respectively for the thoracic and lumbar segments (16;46). The growth of the vertebral posterior elements was not included in the model since they were assumed to have essentially completed their growth before the first decade (50;53).

Implementation to the Finite Element Model

The global growth increment in length $\delta\epsilon_x$ was calculated for each axial beam of the vertebral bodies according to the current stresses σ_x in these elements. In order to represent a shape deformation corresponding to the computed global growth increment $\delta\epsilon_x$, thermal loads were applied to the vertebral body beam elements. The growth direction (i.e. x-axis) was assumed to correspond to the axial local beam direction. All degrees of freedom at L5 inferior end plate were fixed and translation in the transverse plane was blocked at T1. No boundary condition constrained the pelvis, as it is often implicated in advance stages of spinal deformities in DMD (21).

6.2.3.3 *Modeling of Neuromuscular Behavior and Muscle Forces*

Model of Motor Control

The λ model of motor control of Feldman (17;18) was used to simulate the muscle force production by the neuromuscular system. The muscle force (F) in this model depends on the muscle fascicle cross-sectional area (a) and the fascicle elongation (L) with respect to a threshold length (λ). An exponential relationship was experimentally obtained (18) between the muscle force and length (invariant characteristic) and it is expressed by equation (2) where α is a parameter related to muscle properties:

$$F = a * \exp(\alpha[L - \lambda]) \quad (2)$$

In the λ model, the equilibrium point corresponds to the length at which the muscle forces balance the external loads. The nervous system can influence the λ value resulting in motion toward a new equilibrium point.

Implementation to the Finite Element Model

The λ model was implemented to the FEM using the formulation generalized to multimuscle and multi-degree of freedom systems (18). To determine the muscle recruitments, the initial strain (ISTRN) is calculated according to equation (3) where λ_i and λ_f represents respectively the initial and final referent muscle configurations during the simulation:

$$ISTRN = \frac{\lambda_i - \lambda_f}{\lambda_i} \quad (3)$$

This model of the neuromuscular behavior assigned the muscle recruitment in a synergist fashion, i.e. the co-contraction of the agonist (ISTRN positive) and the antagonist (ISTRN negative) muscles.

6.2.3.4 *Modeling of Gravity*

Gravitational forces were derived from published data concerning the mass of each anatomical level (27). These loads are applied at the center of mass of each vertebral level and adjusted proportionally to the patient's weight.

6.2.3.5 *Simulations*

Simulations were executed using an iterative procedure (Figure 6.3) for a period of 12 months (cycles). The main iterations are: 1) introduction of gravity, 2) introduction of muscle contraction, 3) simulation of growth and growth modulation and 4) geometry update. For each simulation increment, the analytical Cobb angle (angle between two lines perpendicular to the projected spinal curve at its inflection points) for the thoracic and lumbar segments, the kyphosis, the lordosis and the pelvic obliquity (angle between the two iliac crests in the coronal plane) were computed to characterize the evolution of the trunk deformities. Two local descriptors were also calculated at the apical vertebra (generally the most deformed vertebra), the maximum 3-D wedging angle (real 3-D maximum inclination magnitude between the vertebral endplates (49)) and the axial rotation calculated using an analytical method adapted from Stokes et al. (42).

A sensitivity study was completed to investigate the consequences of asymmetrical fat infiltration in trunk muscles and of growth parameters in spinal deformities according to the "vicious cycle" concept. A fractional experimental design (factorial IV) of 32 simulations with 11 factors at two levels (33) was performed to verify the impact of these factors on the Cobb angle for the thoracic and lumbar segments in the frontal plane, the kyphosis, the lordosis, the pelvic obliquity and the local descriptors. Initially, simulations were done considering that muscles on the right were weaker than on the left. Eight of the factors were thus associated with the cross-sectional areas of the eight right muscle groups introduced in the FEM. These factors were first set at the normal published values for cross-sectional area and then they were reduced by 50%. Two additional factors corresponded to the baseline growth increments δG_x at the thoracic

(0.4 and 1.2 mm/year) and lumbar levels (0.55 and 1.65 mm/year). Finally, the range of the sensitivity parameter β_x was established according to the experimental results of Stokes (41) (i.e. 0.4 and 1.2 MPa⁻¹). The results obtained from the simulations were compared to previous studies and clinical observations.

6.2.4 Results

The initial and mean and standard deviation values of the 32 runs for the thoracic and lumbar Cobb angles, the kyphosis, the lordosis, the pelvic obliquity and the local descriptors at the apex are presented in Table 6.1. The experimental design factors having a significant influence on the computed geometrical parameters and descriptors are sorted by importance in Table 6.2. The factor having the most influence in the FEM is the sensitivity parameter of the bone β_x to the internal stresses during the growth modulation process.

When higher values of β_x and of the thoracic and lumbar growth rates were used, the spinal deformities were amplified as the kyphosis and the thoracic and lumbar Cobb angles increased comparatively to the lower values of these three factors which decreased these three geometrical indices.

A greater fat infiltration in the Iliocostalis and the Longissimus accentuated the spinal deformities by increasing the thoracic and lumbar Cobb angles and the kyphosis. The side of the Iliocostalis and the Longissimus impairment was located at the convexity of the scoliotic curves generated. The fat infiltration in the Longissimus also increased the pelvic obliquity as when the Obliquus Externus was infiltrated. As the force produced by the Rectus Abdominis was reduced, the kyphosis and the pelvic obliquity were enhanced. Infiltration of the Psoas and a higher value of β_x accentuated the lordosis. However, fat infiltration of the Multifidus and the Quadratus Lumborum did not have a significant influence on the studied geometrical indices and local descriptors.

A higher value of β_x amplified the evolution of the wedging of the apical vertebra. When a weakened Rectus Abdominus, Obliquus Externus and Obliquus Internus was simulated, the axial rotation of the vertebral body towards the convexity of the scoliotic curve was increased.

Quite similar results were obtained when simulations were done with the left muscles were made weaker then on the right.

6.2.5 Discussion

A biomechanical model was developed to investigate the pathomechanisms of the scoliotic deformations in the pathology of DMD. The influence of asymmetrical fat infiltration of trunk muscles and growth parameters (baseline growth and growth sensitivity to stress) on geometrical indices (Cobb angle, kyphosis, lordosis, pelvic obliquity) and local descriptors at the apex (maximum 3-D wedging angle and the axial rotation) were tested. The spinal deformities evolution was simulated by the integration of bone growth modulation and muscular force production by the neuromuscular system in the FEM. An experimental design was used to identify the model parameters having a significant influence on spinal deformities. The sensitivity parameter of the bone β_x to the internal stresses during the growth modulation process was found to influence the most the geometrical indices and the maximum 3-D wedging angle. However, the scope of this result may be somewhat limited since β_x values were obtained from an animal study (41), since no data are available for the human growth plate, especially in pathological situations. Further experimentations are thus needed to increase our knowledge on the mechanical response of human loaded growth cells and to clarify the variability of the sensitivity parameter β_x between individuals in a species.

The growth rates of the spine had a significant influence on the kyphosis and the thoracic and lumbar Cobb angles. A threshold response of the bone to mechanical loading has been proposed (19). This means that the skeletal growth would not be

altered by little divergences from the normal range of mechanical stresses otherwise; the curves in the sagittal plane would always be amplified during the growth, which is not the case (35). Following a deflazacort treatment, the growth suppression, an important side effect of the treatment (5), could put the vertebrae under this threshold and hence be linked to the lower prevalence of spinal deformities observed in treated DMD patients (1;23). It can thus be hypothesized that the “vicious cycle” would be considerably slowed or even stopped when minimal growth is present following a deflazacort treatment. This concord with studies on adolescent idiopathic scoliosis, which find that patients with low spinal growth tend to show no progressions of the scoliotic curve (10;51). Moreover, studies on deflazacort treatment have shown a slower decline of muscle strength (2;7;8;32;36) in DMD patients. This factor could also contribute to a reduced spine growth that lowers prevalence of scoliotic deformities as some muscles (Iliocostalis, Longissimus, Rectus Abdominis, Obliquus Externus) were shown to have a significant influence on geometrical indices in our simulation results.

According to Gibson and Wilkins (21), the progressive pathway in the pathogenesis of DMD spinal deformities leads first to a primary deformity, which is a kyphosis and in some cases a presence of lateral curve in the anteroposterior radiograph of less than 35° of Cobb angle (Group II). In our biomechanical model, the Iliocostalis and the Longissimus had a significant influence on the kyphosis and the thoracic and lumbar Cobb angles. These muscles have also been shown to be the first of spinal muscles to be infiltrated by fat (40;55). It can be therefore hypothesized that the presence of larger infiltration of fat in the Iliocostalis and the Longissimus on one side of the spine could be a leading factor to conduct to the Group II of Gibson classification (21).

The Rectus Abdominis and the Obliquus Externus have shown to have a significant influence on the pelvic obliquity, which is affected in a later stage according to the pathway of spinal deformities described by Gibson and Wilkins (21). These results concur with a study where these muscles have shown to be affected by fat infiltration at

a later stage in the disease (26). The muscles of the pelvic girdle may also be key players on the pelvic obliquity as it has been shown that there is an asymmetric involvement in the impairment in these muscle groups (25). Since the pelvis is not constrained by boundary conditions in the model, the pelvis equilibrium thus depends on muscles activity. The femur, which may restrict the rotation/pivoting of the pelvis, was hence not considered.

The rotation of the spine appears in the advance stage of progressive spinal deformities in DMD, i.e. group IV of Gibson classification (21). The vertebral axial rotation was influenced significantly by the Rectus Abdominis, the Obliquus Externus and the Obliquus Internus. These muscles are weakened also at an advance stage of the disease (26) and therefore may be accountable for the rotational progression of the scoliotic curve.

As for the pathway of progressive spinal deformities in DMD proposed by Gibson and Wilkins (21), the unstable conditions could be initiated by an asymmetrical fat infiltration in the Iliocostalis and the Longissimus on the right and on the left of the spine which would induce a deformity that would progress during the age of rapid spine growth. Following the development of the kyphosis (group II), this pathway would then evolve with a pelvic obliquity (group III) by a later impairment of the Rectus Abdominis, the Obliquus Externus and the muscles of the pelvic girdle. The spine rotation (group IV) would then appear following further impairment of the Rectus Abdominis, the Obliquus Externus and the Obliquus Internus. Therefore, progressive spinal deformities in DMD seem to develop according to a multifactorial origin implicating muscles activity and growth factors. Beside fat infiltration, it is also possible that an affected central nervous system could command differently muscles on each side of a spine as seen in animal experiments (28).

The patients categorized in the stable pathway proposed by Gibson and Wilkins (Group V) (21) have less muscle power deterioration, especially in the Iliocostalis and the Longissimus (21). Further studies with patients categorized in the Group V could help to identify the level of fat infiltration at which one can expect the initiation of spinal deformities. It would also be interesting to study the posterior facet joints of those patients since it has been suggested that they are locked into compression and hence limit lateral bending and rotation of the spine (21). The rate of progression of muscle impairment and the order in which muscles are affected have also to be clarified as it appears that fat infiltration in muscles assessed by manual muscle testing (11;37;54), computed-tomography (26) and magnetic resonance imaging (25;55) may be different. As additional data become available, we could hence study further the evolution of the spinal deformities.

The simulations indicated that the maximum 3-D wedging angle increased with the severity of the scoliotic curve measured by the Cobb angle. These results are in agreement with *in vivo* and *in vitro* studies on adolescent idiopathic scoliosis, which have shown that the wedging progress in conjunction with the scoliosis (12;52). The axial rotation of the vertebral body progressed towards the convexity of the curve as the latter increased. This concurs with observations made by authors (12;49) on vertebral rotation in adolescent idiopathic scoliosis. We have compared our results with adolescent idiopathic scoliosis studies, since, to our knowledge, no study has characterized the progression of vertebral deformities in DMD. Since DMD curves present an important kyphosis, the orientation of the plane of maximum 3-D wedging evolved towards the sagittal plane as the kyphosis increases, probably more than one could observe in adolescent idiopathic scoliosis. Therefore longitudinal studies quantifying local descriptors during the scoliotic evolution in DMD should be done to confirm the results obtained with this model.

The Psoas is a hip flexor and when contracted is thought to increase the lumbar lordosis (6). This corresponds with our sensitivity study where the Psoas had a significant influence on this geometrical parameter. In DMD, typical patterns of spinal deformities do not include a pathological lordosis (21) and the mean lordosis of 56.1° found in the simulations correspond to normal lordosis of $50^\circ \pm 30$ (39).

Another factor involved in the “vicious cycle” not considered in this study is the spine curvature. It has been shown in adolescent idiopathic scoliosis that a slight gravity imbalance (3 mm) can trigger a self-sustaining spinal deformities process (48). In the current model, a spinal geometry with no variations in vertebral segment was used and hence the strict effect of muscle weakness and growth was tested. More studies with real DMD patients’ geometries must be done to investigate the impact of “slight” variations in normal subject in the vertebral levels combined with muscle impairment or growth suppression.

In this study, a biomechanical model of the trunk integrating vertebral growth, vertebral growth modulation, and force production by the neuromuscular system was used to investigate the proposed pathogenesis hypothesis by Gibson and Wilkins (21) and the involvement of growth suppression due to the deflazacort treatment in progressive spinal deformities in DMD. The simulated results concurred with previous studies and clinical observations, but more data are needed to validate thoroughly the biomechanical model. At this stage, the latter could be used as guidelines for further imaging the fat infiltration in muscles during the spinal deformity progression. In the long term, this modeling tool could be valuable to improve understanding of the complex mechanisms involved in spinal deformities development.

6.2.6 Acknowledgements

Supported by the Canadian Institutes of Health Research (#JNM48398), the Muscular Dystrophy Association of Canada, the Amyotrophic Lateral Sclerosis Society of Canada,

and MENTOR, a CIHR Training Program in Mobility and Posture Disorders. The original osseo-ligamentous finite element model was developed in collaboration between École Polytechnique de Montréal and École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers de Paris.

6.2.7 References

1. Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 519-24.
2. Angelini C, Pegoraro E, Turella E et al. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. *Muscle Nerve* 1994; 17: 386-91.
3. Aubin CE, Describes JL, Dansereau J et al. [Geometrical modeling of the spine and the thorax for the biomechanical analysis of scoliotic deformities using the finite element method]. *Ann Chir* 1995; 49: 749-61.
4. Beauséjour, M. Intégration des muscles et du contrôle moteur dans un modèle biomécanique du tronc humain. Canada: Master thesis, Université de Montréal; 1999.
5. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL et al. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001; 138: 45-50.
6. Bogduk N, Pearcy M, Handfield G. Anatomy and biomechanics of psoas major. *Clin Biomech* 1992; 7: 109-119.
7. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1344-7.
8. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; 39: 475-81.
9. Campbell C, Jacob P. Deflazacort for the treatment of Duchenne Dystrophy: a systematic review. *BMC Neurol* 2003; 3 : 7.
10. Cheung J, Veldhuizen AG, Halbertsma JP et al. The relation between electromyography and growth velocity of the spine in the evaluation of curve progression in idiopathic scoliosis. *Spine* 2004; 29: 1011-6.

11. Chyatte SB, Vignos PJ Jr, Watkins M. Early muscular dystrophy: differential patterns of weakness in duchenne, limb-girdle and facioscapulohumeral types. *Arch Phys Med Rehabil* 1966; 47: 499-503.
12. Deacon P, Flood BM, Dickson RA. Idiopathic scoliosis in three dimensions. A radiographic and morphometric analysis. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66: 509-12.
13. Delorme S, Petit Y, de Guise JA et al. Assessment of the 3-D reconstruction and high-resolution geometrical modeling of the human skeletal trunk from 2-D radiographic images. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 989-98.
14. den Dunnen JT, Bakker E, Breteler EG et al. Direct detection of more than 50% of the Duchenne muscular dystrophy mutations by field inversion gels. *Nature* 1987; 329: 640-2.
15. Describes JL , Aubin CE, Skalli W et al. Modelling of facet joints in a finite element model of the scoliotic spine and thorax: mechanical aspects. *Rachis* 1995; 7: 301-314.
16. Diméglio A, Bonnel F. Le rachis en croissance scoliose, taille assise et puberté. Paris, New York: Springer-Verlag; 1990.
17. Feldman AG. Once more on the equilibrium-point hypothesis (lambda model) for motor control. *Journal of Motor Behavior* 1986;18:17-54.
18. Feldman AG, Levin MF. The origin and use of positional frames of reference in motor control. *Behavioral and Brain Sciences* 1995;18:723-806.
19. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 3. The hyaline cartilage modeling problem. *Anat Rec* 1990; 226: 423-32.
20. Garceau, P. Modélisation du contrôle neural des muscles du tronc. Canada: Master thesis, École Polytechnique de Montréal; 2000.
21. Gibson DA, Wilkins KE. The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy. A new concept of spinal bracing. *Clin Orthop* 1975; 41-51.
22. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR et al. Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology* 1993; 43: 520-7.

23. Huynh AM, Aubin CE, Joncas J, Labelle H. Prevalence and pattern of scoliotic deformities in patients treated with deflazacort in Duchenne muscular dystrophy. *Submitted for publication in: Dev Med Child Neurol* 2005.
24. Huynh AM, Aubin CE, Mathieu PA, Labelle H. Simulation of progressive spinal deformities in Duchenne muscular Dystrophy using a biomechanical model integrating muscles and vertebral growth modulation. *Submitted for publication in: Clin Biomech* 2005.
25. Liu GC, Jong YJ, Chiang CH, Jaw TS. Duchenne muscular dystrophy: MR grading system with functional correlation. *Radiology* 1993; 186: 475-80.
26. Liu M, Chino N, Ishihara T. Muscle damage progression in Duchenne muscular dystrophy evaluated by a new quantitative computed tomography method. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 507-14.
27. Liu YK, Laborde JM, Van Buskirk WC. Inertial properties of a segmented cadaver trunk: their implications in acceleration injuries. *Aerosp Med* 1971;42:650-7.
28. Machida M. Cause of idiopathic scoliosis. *Spine* 1999; 24: 2576-83.
29. Macintosh JE, Bogduk N. 1987 Volvo award in basic science. The morphology of the lumbar erector spinae. *Spine* 1987;12:658-68.
30. Macintosh JE, Bogduk N. The attachments of the lumbar erector spinae. *Spine* 1991;16:783-92.
31. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74: S70-92.
32. Mesa LE, Dubrovsky AL, Corderi J et al. Steroids in Duchenne muscular dystrophy--deflazacort trial. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 261-6.
33. Montgomery, D. C. Design and Analysis of Experiments. 5th ed. New York: Wiley; 2001.
34. Perdriolle R, Becchetti S, Vidal J, Lopez P. Mechanical process and growth cartilages. Essential factors in the progression of scoliosis. *Spine* 1993;18:343-9.
35. Poussa MS, Heliovaara MM, Seitsamo JT et al. Development of spinal posture in a cohort of children from the age of 11 to 22 years. *Eur Spine J* 2005; 14: 738-42.
36. Reitter B. Deflazacort vs. prednisone in Duchenne muscular dystrophy: trends of an ongoing study. *Brain Dev* 1995; 17 Suppl: 39-43.

37. Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1982; 5: 291-301.
38. Siegel IM. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: rationale and method. *Muscle Nerve* 1982; 5: 417-8.
39. Stagnara P, De Mauroy JC, Dran G et al. Reciprocal angulation of vertebral bodies in a sagittal plane: approach to references for the evaluation of kyphosis and lordosis. *Spine* 1982; 7: 335-42.
40. Stern LM, Clark BE. Investigation of scoliosis in Duchenne dystrophy using computerized tomography. *Muscle Nerve* 1988; 11: 775-83.
41. Stokes IA. Mechanical effects on skeletal growth. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002;2:277-80.
42. Stokes IA, Bigalow LC, Moreland MS. Measurement of axial rotation of vertebrae in scoliosis. *Spine* 1986; 11: 213-8.
43. Stokes IA, Gardner-Morse M. Quantitative anatomy of the lumbar musculature. *J Biomech* 1999;32:311-6.
44. Stokes IA, Laible JP. Three-dimensional osseo-ligamentous model of the thorax representing initiation of scoliosis by asymmetric growth. *J Biomech* 1990;23:589-95.
45. Stokes IA, Spence H, Aronsson DD, Kilmer N. Mechanical modulation of vertebral body growth. Implications for scoliosis progression. *Spine* 1996;21:1162-7.
46. Taylor JR. Growth of human intervertebral discs and vertebral bodies. *J Anat* 1975; 120: 49-68.
47. Villemure I, Aubin CE, Dansereau J, Labelle H. Simulation of progressive deformities in adolescent idiopathic scoliosis using a biomechanical model integrating vertebral growth modulation. *J Biomech Eng* 2002; 124: 784-90.
48. Villemure I, Aubin CE, Dansereau J, Labelle H. Biomechanical simulations of the spine deformation process in adolescent idiopathic scoliosis from different pathogenesis hypotheses. *Eur Spine J* 2004; 13: 83-90.
49. Villemure I, Aubin CE, Grimard G et al. Progression of vertebral and spinal three-dimensional deformities in adolescent idiopathic scoliosis: a longitudinal study. *Spine* 2001; 26: 2244-50.

50. Vital JM, Beguiristain JL, Algara C et al. The neurocentral vertebral cartilage: anatomy, physiology and physiopathology. *Surg Radiol Anat* 1989; 11: 323-8.
51. Wever DJ, Tonseth KA, Veldhuizen AG et al. Curve progression and spinal growth in brace treated idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 169-79.
52. White AA, Panjabi MM. Clinical biomechanics of the spine. Philadelphia: J.B. Lippincott Company ; 1990.
Notes: 722 pages
53. Yamazaki A, Mason DE, Caro PA. Age of closure of the neurocentral cartilage in the thoracic spine. *J Pediatr Orthop* 1998;18:168-72.
54. Ziter FA, Allsop KG, Tyler FH. Assessment of muscle strength in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1977; 27: 981-4.
55. Zoabli G, Mathieu PA, Miron MC, et al. Quantification of fat infiltration in spinal muscles in Duchenne muscular dystrophy International Research Society of Spinal Deformities: Symposium; Vancouver, BC, Canada. 2004.

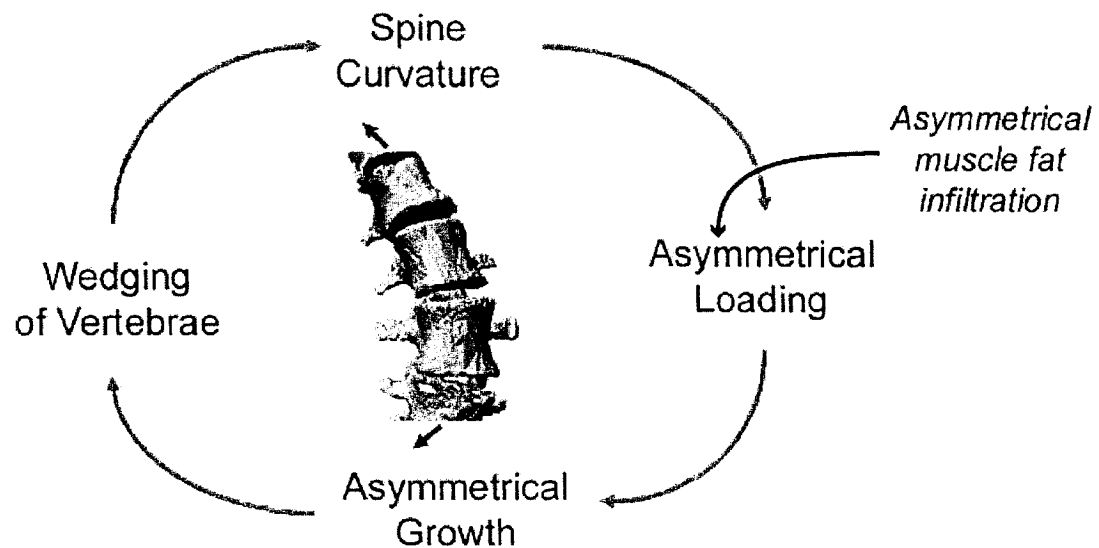


Figure 6.1 : The “vicious cycle” adapted from Stokes et al. (1996) for the pathology of Duchenne muscular dystrophy: asymmetrical loading would cause asymmetric vertebral growth modulation resulting in wedging of the vertebrae and spinal curvature. In this specific pathology, it is hypothesized that asymmetrical loading could be induced by the asymmetrical fat infiltration of the trunk muscles. Growth parameter is altered in patients treated with deflazacort since growth suppression is an important side effect of this therapy

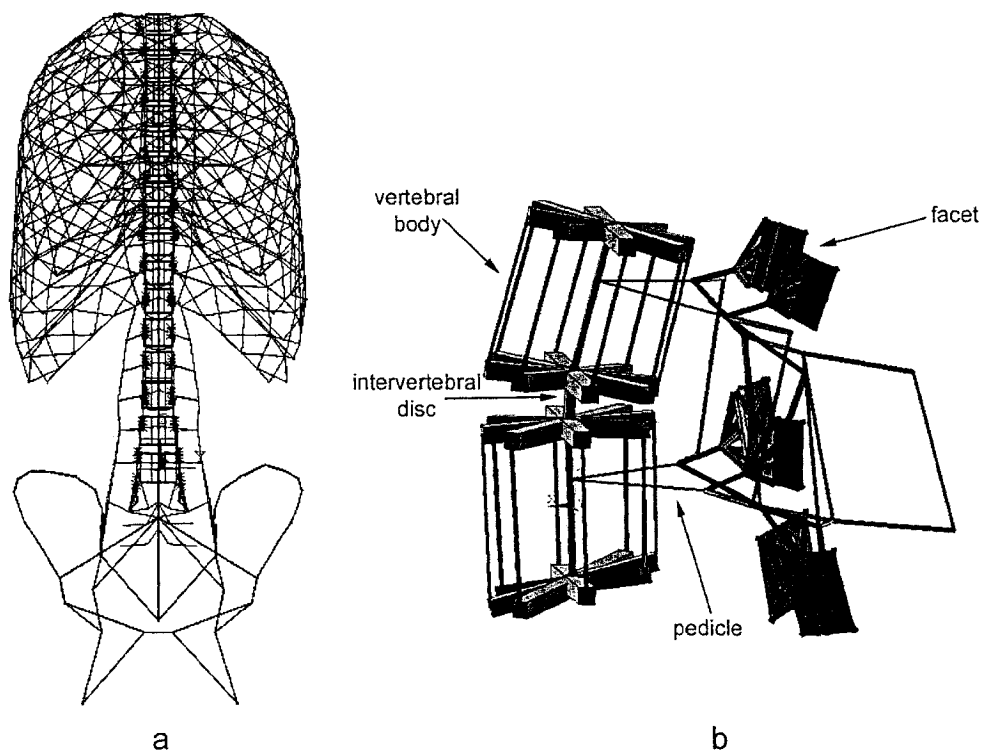


Figure 6.2 : Osseo-ligamentous finite element model of the trunk in the postero-anterior view (a) and the typical functional unit in the lateral view (b)

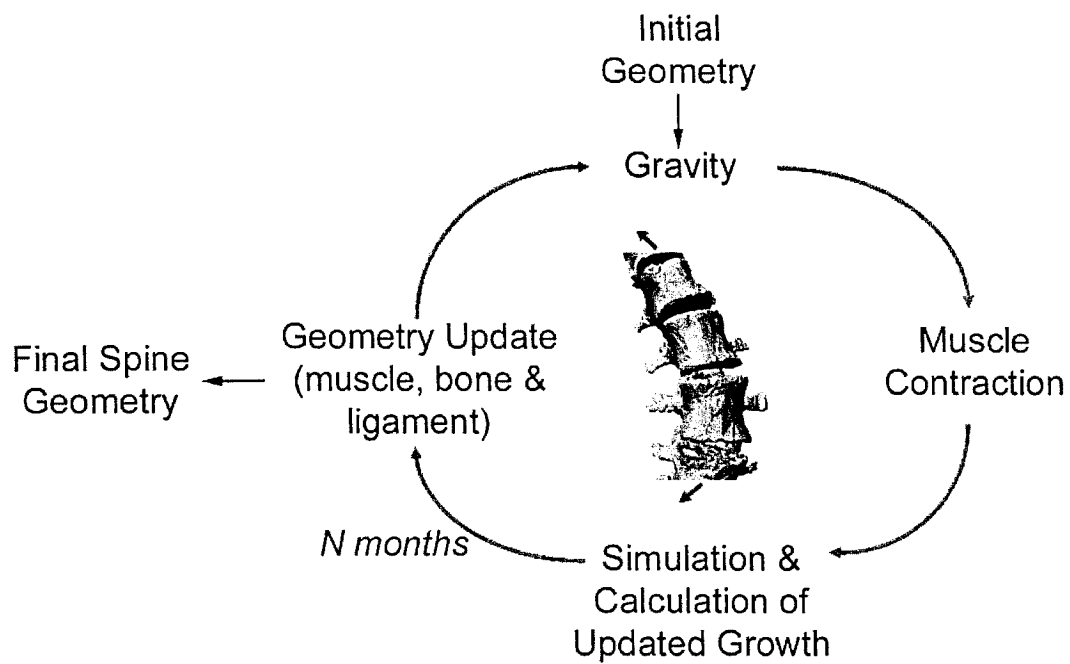


Figure 6.3 : Simulation cycle of the model: 1) introduction of gravity, 2) introduction of muscle contraction, 3) simulation of growth and growth modulation and 4) geometry update. One cycle represents one month

Tableau 6.1 : The initial and mean and standard deviation values of the geometrical indices and local descriptors computed for the 32 runs after 12 months

	Spinal Geometrical Indices				Local Descriptors		
	Cobb (°)		Kyphosis (°)	Lordosis (°)	Pelvic Obliquity (°)	Maximum 3-D Wedging Angle (°)	Axial Rotation (°)
	Thoracic	Lumbar					
Initial	0	0	35	54	0	0	0
Mean	29.9	36.8	80.4	56.1	5.4	7.3	3.8
Standard deviation	7.6	4.4	6.0	8.9	2.4	0.8	1.0

Tableau 6.2 : Significant factors having an influence on the geometrical indices and the local descriptors sorted by importance

Significant Factors	Spinal Geometrical Indices					Local Descriptors		
	Thoracic	Cobb (°)	Lumbar	Kyphosis (°)	Lordosis (°)	Pelvic Obliquity (°)	Maximum 3-D Wedging Angle (°)	Axial Rotation (°)
Sensitivity parameter β_x	*		*	*	*	-	*	-
Longissimus	*		*	*	-	*	-	-
Iliocostalis	*		*	*	-	-	-	-
Baseline growth (thoracic)	*		*	*	-	-	-	-
Baseline growth (lumbar)	*		*	*	-	-	-	-
Rectus Abdominis	-		-	*	-	*	-	*
Obliquus Externus	-		-	-	-	*	-	*
Obliquus Internus	-		-	-	-	-	-	*
Psoas	-		-	-	*	-	-	-
Multifidus	-		-	-	-	-	-	-
Quadratus Lumborum	-		-	-	-	-	-	-

* $p < 0.05$

CHAPITRE 7 - DISCUSSION GÉNÉRALE

La première partie de ce projet portait sur la caractérisation des déformations rachidiennes dans la DMD suite à un traitement avec du déflazacort. La prévalence, la sévérité et les patrons de déformations pour cette population traitée ont été trouvés et comparés avec ceux décrits dans la littérature en l'absence de cette médication. Les résultats présentés dans l'article #1 signalent une altération de l'histoire naturelle des déformations rachidiennes dans la DMD suite à un traitement avec du déflazacort. Le second volet de cette thèse avait comme objectifs principaux de développer et exploiter une modélisation biomécanique par éléments finis du tronc incorporant la croissance, la modulation de croissance, les muscles et le système neuromusculaire. Les simulations effectuées avec le nouveau modèle ont, dans un premier temps, permis de simuler la progression des déformations rachidiennes suite à un affaiblissement asymétrique des muscles érecteurs spinae tels que rencontrés dans la DMD. Dans un deuxième temps, l'influence biomécanique des facteurs musculaires et ceux de la croissance a été évaluée sur les déformations rachidiennes progressives.

La réalisation du premier volet clinique du projet a nécessité une revue des dossiers cliniques et des radiographies de tous les patients atteints de DMD (60) suivis à la clinique neuromusculaire du Centre de Réadaptation Marie-Enfant. Il est important de rappeler que cette recherche était rétrospective et était basée sur un petit groupe de patients et qu'un biais de sélection peut être présent entre les deux groupes étudiés. Depuis 1996, le traitement avec du déflazacort est maintenant offert de manière routinière à tous les patients atteints de DMD suivis au Centre de Réadaptation Marie-Enfant suite aux résultats prometteurs d'une étude prospective multicentrique de trois ans (données non publiées). Puisqu'il y a de nombreux effets bénéfiques documentés suite à ce traitement (Angelini et al., 1994; Biggar et al., 2001; Bonifati et al., 2000; Brooke et al., 1989; Mesa et al., 1991; Reitter, 1995), des raisons éthiques empêchent de conduire une nouvelle étude prospective pour examiner l'influence spécifique de la

médication sur les déformations rachidiennes progressives entre un groupe de patients traité et un non traité. Des études supplémentaires pourront être faites en suivant un groupe ayant accepté le traitement et un autre l'ayant refusé, mais la chance d'avoir des groupes similaires et comparables est faible (ce qui est le cas dans l'article #1). Une autre option est de comparer les déformations rachidiennes observées présentement avec celles décrites dans la littérature avant l'arrivée de cette médication tel que fait dans le premier article.

Ainsi, l'article a documenté une prévalence et une sévérité inférieures des déformations rachidiennes chez les patients atteints de DMD et traités avec du déflazacort comparativement à l'histoire naturelle de la maladie. Ceci concorde avec les quelques autres études retrouvées dans la littérature ayant examiné cette question (Alman et al., 2004; Biggar et al., 2001). Par contre, ces recherches, incluant celle présentée au chapitre 3, n'ont pas pu déterminer si le traitement avec du déflazacort prévenait les déformations rachidiennes ou encore les retardaient et les ralentissaient. Dans le dernier cas, le moment de la chirurgie pour corriger les déformations rachidiennes serait repoussé et l'impact de cette situation possible est inconnu à ce jour. Dans le cas des déformations rachidiennes progressives chez les patients non traités, il y a consensus pour envisager une chirurgie précoce une fois que la courbure scoliothique dépasse les 20° d'angle de Cobb ou si les fonctions pulmonaires diminuent en bas de 40% des valeurs prédites (Alman et al., 2004). De nouvelles recommandations pour une chirurgie à la suite d'un traitement avec du déflazacort devront être formulées dans l'éventualité d'une courbure scoliothique observée tardivement. Puisque les patrons de déformation rachidienne suite à un traitement avec du déflazacort diffèrent géométriquement de ceux décrits dans la littérature (tel que soulevé dans l'article #1), une instrumentation et un nombre de niveaux à fusionner devront être proposés pour les nouvelles courbures observées. Des études longitudinales sont requises pour déterminer si le traitement avec du déflazacort arrête les déformations rachidiennes ou les ralentit et dans ce dernier cas, une description des nouveaux patrons de déformation scoliothique serait appropriée.

Des recherches supplémentaires devront être menées chez des patients adultes atteints de DMD et traités avec du déflazacort pour déterminer si l'espérance de vie est améliorée, si les effets bénéfiques justifient toujours les effets secondaires et s'il y a progression scoliotique après l'atteinte de la maturité du squelette. L'effet du traitement avec du déflazacort seul pourrait s'avérer difficile à déterminer puisque des médicaments additionnelles sont parfois prescrites pour contrer certains effets secondaires. Par exemple, la diminution de la densité osseuse accroissant le risque du nombre de fractures (Bothwell et al., 2003; Larson & Henderson, 2000; McDonald et al., 2002; Talim et al., 2002) justifie la prescription de biphosphonates à l'hôpital Sainte-Justine chez des patients. L'ajout de ces médicaments devra également être étudié dans le contexte des déformations rachidiennes dans des recherches ultérieures.

Dans la partie biomécanique du projet, un nouveau modèle par éléments finis a été développé intégrant la croissance, la modulation de croissance, les muscles et le système neuromusculaire. La modélisation du processus de croissance et de modulation de croissance a été simplifiée par une approche phénoménologique. Cette dernière ne permet pas de représenter l'ensemble des mécanismes impliqués, mais avec l'état des connaissances actuelles, une modélisation plus détaillée aurait été difficile. Dans le modèle biomécanique développé, l'effet des efforts de cisaillement sur la plaque de croissance a été négligé. Des études ont démontrées que seuls les efforts de cisaillement considérables et maintenus peuvent modifier la direction de la croissance (Moreland, 1980). De plus, des auteurs (Carter & Wong, 1988a; Lerner et al., 1998) ont signalé que les plaques de croissance adoptent également une configuration minimisant les efforts de cisaillement. Villemure et al. (2002) ont observé suite aux simulations effectuées avec leur modèle biomécanique que l'altération de croissance générée par des forces perpendiculaires à la croissance longitudinale influençait peu l'amplitude de la cunéiformisation des vertèbres. D'autres études expérimentales devront examiner

l'impact des efforts de cisaillement sur la modulation de croissance pour pouvoir améliorer la modélisation.

Le modèle osséo-ligamentaire est composé principalement d'un assemblage de poutres, ce qui limite ainsi la modélisation de processus biologiques répondant par des stimuli mécaniques. Le développement d'un modèle volumique (éléments solides) amènerait une géométrie plus réaliste des structures anatomiques du tronc, une différenciation des tissus ainsi que de leurs propriétés mécaniques (ex. : os cortical, os spongieux, tissus cartilagineux) et une amélioration de l'évaluation des contraintes dans les tissus. Une modélisation volumique (similairement à celle proposée par Carter et al. (1988a)) aurait pour avantage de tenir compte de l'effet des charges parallèles et perpendiculaires à la plaque de croissance. Pour ce faire, les contraintes axiales dans les éléments solides pourraient caractériser l'état des contraintes, ces dernières serviraient comme stimulus biomécanique dans le processus de modulation de croissance, et la direction de la croissance serait déterminée par la direction de la contrainte principale (dans le modèle présenté aux chapitres 4, 5 et 6, ce sont les contraintes axiales dans les éléments poutres qui sont utilisées pour calculer la composante de la modulation de croissance et la direction de la croissance est prédéterminée par la direction de la poutre axiale). Une modélisation volumique permettrait aussi l'introduction de mécanismes supplémentaires tels que le modelage et le remodelage osseux. Par ailleurs, la considération du changement de densité dans les tissus osseux pourrait jouer sur la variation des contraintes à l'intérieur des structures.

Seule la croissance et la modulation de croissance au niveau des vertèbres ont été considérées dans le modèle. Une étude précédente (Stokes & Laible, 1990) a montré à l'aide d'une modélisation biomécanique osséo-ligamentaire que la croissance asymétrique de la cage thoracique engendrait seulement une très faible courbure scoliotique. La croissance des côtes pourraient donc être ajoutée au modèle développé

dans ce projet afin d'investiguer leur rôle en combinaison avec la gravité et les muscles dans le processus de déformations rachidiennes.

La croissance et la modulation de croissance au niveau des disques intervertébraux et des ligaments ont été négligées. Une étude expérimentale sur des queues de rats a établi que le disque pouvait être modulé de façon similaire à la croissance vertébrale (Stokes et al., 1998). Par contre, une recherche sur 20 adolescents scoliotiques en croissance a démontrée que la variation des hauteurs intervertébrales étaient positives que dans 50% des cas et étaient négligeables (hauteurs variant entre 0 et 0,3 mm/an) (Villemure, 2000). Ceci concorde avec une étude récente affirmant que la croissance de la colonne vertébrale est causée essentiellement par l'allongement de la hauteur des vertèbres puisque les disques cessent de croître après l'âge de 12 ans (Stokes & Windisch, 2005). L'absence de croissance du disque intervertébral à l'adolescence implique que sa cunéiformisation diffère du processus de cunéiformisation des vertèbres dans les déformations rachidiennes. Des recherches futures devront être effectuées pour déterminer quels sont les mécanismes impliqués dans la modulation du disque intervertébral humain et quel est l'impact d'une cunéiformisation discale sur une déformation rachidienne progressive.

Les mécanismes impliqués dans la croissance ligamentaire sont peu connus à ce jour. Certains auteurs ont suggéré que la croissance serait accélérée en présence de forces en tension suite à des études expérimentales (Dahners et al., 1989; Wood et al., 1998) ou des données cliniques (Frost, 1990b). Il est par contre difficile de départager la contribution de l'allongement d'un ligament résultant de sa croissance ou du fluage découlant de son comportement viscoélastique.

Le développement d'une modélisation du processus de croissance des muscles n'a pas été effectué dans le cadre de ce projet de doctorat. Des données supplémentaires sur les mécanismes impliqués dans la croissance de ces tissus, particulièrement dans un

contexte pathologique avec infiltration de tissu adipeux telle que dans la DMD devront être énoncées avant de pouvoir améliorer la modélisation simplifiée des faisceaux musculaires (ressorts tridimensionnels dont la rigidité ne peut être spécifiée en tension seulement) dans le modèle biomécanique.

Les lignes d'action des faisceaux musculaires ont été approximées suivant une trajectoire rectiligne entre leurs points d'origine et d'insertion. Cette approximation est employée par de nombreux auteurs par soucis de simplicité et certains muscles (multifidus, iliocostalis et longissimus) possèdent une orientation pratiquement linéaire (Bogduk et al., 1992). Certains auteurs ont observé (Dumas et al., 1991), suite à des études conduites sur des cadavres, que les muscles sont généralement bien représentés par des lignes d'action droites à l'exception du quadratus lumborum et de l'obliquus externus pour lesquels une trajectoire arquée est recommandée. Cette approximation sur les lignes d'action pourrait avoir un impact sur les résultats puisque l'obliquus externus a démontré avoir une influence significative sur l'obliquité du bassin (chapitre 6).

Les muscles incorporés dans le modèle sont ceux ayant une importance biomécanique reconnue dans le maintien de postures physiologiques avec ou sans charge ainsi que dans l'exécution de mouvements (Cholewicki et al., 1995; Schultz et al., 1982; Stokes & Gardner-Morse, 1995; Takashima et al., 1979). Certains muscles n'ont pas pu être introduits puisque le modèle n'incluait pas certaines structures anatomiques nécessaires à leurs sites d'attache. En outre, les muscles de la ceinture pelvienne dont leurs sites d'attache se retrouvent aux membres inférieurs n'ont pas pu être incorporés. Une étude a observé que ces muscles étaient infiltrés de manière asymétrique par des tissus adipeux (Liu et al., 1993a). La modélisation de ces muscles pourrait ainsi être un facteur additionnel affectant l'obliquité du bassin, une caractéristique importante des déformations rachidiennes dans la DMD (Gibson & Wilkins, 1975).

Lors des simulations, tous les degrés de liberté du plateau inférieur de la vertèbre L5 ont été bloqués ainsi que la translation dans le plan transverse à la vertèbre T1. D'autres études réalisées avec le modèle osséo-ligamentaire (section 1.7.2) ont démontré que le choix des conditions frontières à T1 a une influence importante dans les simulations de correction par corset (Aubin et al., 1995; Descrimes et al., 1995; Gignac et al., 2000). Puisqu'il est difficile de modéliser le comportement postural de redressement avec des conditions aux limites à T1, ces dernières pourraient être remplacées par une co-contraction appropriée de muscles suite à des études futures sur le sujet. Certaines pistes peuvent également être envisagées suite aux observations de Haderspeck et Schultz (1981) à partir de leur modèle biomécanique. Ces auteurs ont constaté que le longissimus ou le rectus abdominis contrôlerait le redressement du rachis dans le plan sagittal alors que la contraction unilatérale du psoas, des iliocostalis ou encore de l'obliquus internus dans le plan latéral. L'infiltration de tissus adipeux dans ces muscles retrouvée dans la pathologie de la DMD peut par contre créer des instabilités, particulièrement si la dégénérescence est asymétrique. Des mécanismes compensatoires seraient possiblement présents (Thouin et al., 2004), mais le niveau d'affaiblissement musculaire où un tel mécanisme prendrait place reste à être déterminé.

La modélisation du contrôle neuromusculaire repose sur le modèle λ . Les principes de ce dernier se fondent sur le déplacement du point d'équilibre et fournit une approche originale et validée expérimentalement (Feldman, 1986). Ce projet de doctorat ne visait pas à vérifier le fondement de ce modèle et son utilisation dans cette recherche s'appuie sur l'hypothèse de sa capacité à représenter adéquatement le contrôle moteur. Par contre, le modèle λ a été développé pour des sujets sains et non des patients atteints de DMD. Il a été montré chez des patients atteints d'hémiplégie que les longueurs seuils λ étaient diminuées comparativement à des sujets sains (Levin & Feldman, 1994). Pour ce faire, les bras des sujets restaient passifs et étaient déployés d'un arc de 100 degrés par un mécanisme contrôlé par un moteur couplé. Lors du mouvement du bras, le déplacement, la vitesse et l'EMG y étaient mesurés. Des protocoles particuliers devront

être développés pour la DMD puisque des tissus adipeux considérables sont présents chez ses patients et peuvent entraîner des pertes importantes du signal EMG (Thouin et al., 2004). Par ailleurs, le changement des propriétés mécaniques des muscles (par une infiltration de tissus adipeux dans la DMD) pourrait aussi contribuer à une modification des longueurs seuils lambda (Jobin & Levin, 2000). Le niveau de dégénérescence auquel un changement significatif des propriétés mécaniques musculaires se produit reste à être défini.

Les masses déterminées par Liu et al. (1971), à partir desquelles les forces gravitationnelles dans le modèle ont été dérivées, n'incluent pas les masses des bras, des épaules, du cou et de la tête. Il faut préciser que ces données provenaient d'un seul cadavre et que des divergences entre différents individus soient probables. Par ailleurs, l'emplacement du centre de masse des segments vertébraux est altéré par le développement de déformations rachidiennes. Des études supplémentaires sur des cadavres scoliotiques devraient être entreprises pour mesurer la masse des segments vertébraux et leur centre de masse.

Dans le chapitre 6, il a été démontré que la sensibilité des plaques de croissance (β_x) aux contraintes biomécaniques dans le processus de modulation de croissance était un facteur significatif sur l'évolution de certains indices cliniques. L'ajustement de ce facteur a été fondé sur une étude expérimentale (Stokes et al., 1996) réalisée chez différentes espèces animales et sur des plaques de croissance situées à différents sites anatomiques autres que les vertèbres thoraciques et lombaires. Des recherches additionnelles devront être effectuées pour déterminer s'il existe des variations dans la sensibilité des tissus osseux aux contraintes entre différentes espèces animales, entre différents individus d'une même espèce et entre différents sites anatomiques d'un même individu. Ces recherches devront également caractériser l'influence des contraintes sur les plaques de croissance dans des conditions pathologiques telles que les déformations rachidiennes ou encore en présence d'un corticostéroïde. Frost et Schonau (2001) ont

énoncé que les stimuli en bas d'un seuil de référence n'ont pas d'effet sur la croissance cartilagineuse. Cette dernière ne serait ainsi pas modifiée par de faibles variations autour de la plage normale des contraintes mécaniques. Ce principe explique ainsi que pas toutes les courbes rachidiennes n'évoluent lors de la croissance (exemple : la cyphose et la lordose demeurent généralement stables chez la population normale (Poussa et al. (2005)). Des études expérimentales supplémentaires devront être effectuées pour définir ce seuil de référence pour les différentes plaques de croissance de l'humain.

Les résultats trouvés dans le troisième article déterminent que les croissances de base aux niveaux thoracique et lombaire sont des facteurs significatifs pour l'évolution de l'angle de Cobb et de la cyphose. Un faible taux de croissance ou encore une non-croissance, comme retrouvée à la suite d'un traitement avec du déflazacort (Biggar et al., 2001), peut ainsi limiter la modulation de croissance et donc les déformations rachidiennes progressives. Ceci peut être relié à la diminution de la prévalence des déformations rachidiennes observées chez les patients atteints de DMD et traités avec du déflazacort (Alman et al., 2004; Huynh et al., 2005a). Des études devront être menées pour caractériser la croissance vertébrale chez ces patients traités. Pour ce faire, des mesures sur des radiographies ou des informations provenant d'ostéodensitométries (ces dernières indiquent l'aire des vertèbres lombaires) pourront être utilisées.

Les résultats des simulations indiquent un angle de cunéiformisation maximal à l'apex qui s'aggrave avec la sévérité de la déformation rachidienne concordant avec des études *in vivo* et *in vitro* sur la scoliose idiopathique (Deacon et al., 1984; White & Panjabi, 1990). La rotation apicale du corps vertébral simulée progresse vers la convexité de la courbure avec son aggravation telle que démontrée dans la scoliose idiopathique par différents auteurs (Deacon et al., 1984; Parent et al., 2004; Villemure et al., 2001). Des recherches additionnelles sur les déformations locales dans les vertèbres spécifiques à la pathologie de la DMD devront être effectuées pour améliorer la modélisation biomécanique.

Dans la voie progressive des déformations rachidiennes proposée par Gibson et Wilkins (1975), les conditions instables entraînant la cyphose peuvent être initiées par l'infiltration asymétrique (gauche droite par rapport au rachis) des iliocostalis et des longissimus. Cette infiltration induirait une courbure scoliotique qui progresserait lors de la poussée de croissance. Le développement des déformations du groupe 2 de la classification de Gibson et Wilkins (1975) évoluerait par la suite avec une obliquité du bassin (groupe 3) par un affaiblissement des muscles rectus abdominis et obliques externus. L'obliquité du bassin peut également être affectée par les muscles de la ceinture pelvienne ainsi que des facteurs posturaux non considérés dans le modèle. Par exemple, un mauvais positionnement dans un fauteuil roulant peut entraîner des positions compensatoires et promouvoir ainsi les déformations (Gibson & Wilkins, 1975). La rotation de la colonne (groupe 4) apparaîtrait par un affaiblissement du rectus abdominis, de l'oblique externe et de l'oblique interne. La progression des déformations rachidiennes dans la DMD se développerait ainsi selon une origine multifactorielle impliquant l'activité musculaire et les paramètres de croissances.

Un facteur additionnel non étudié dans ce projet et impliqué dans le « cercle vicieux » (Figure 5.1) est la géométrie de la courbure rachidienne. Avec un modèle biomécanique, Villemure et al. (2004) ont simulé des courbes typiques retrouvées dans la scoliose idiopathique adolescente suite à des débalancements thoraciques (3 mm) impliquant le plan frontal, combinés ou non à une excentricité sagittale et/ou transverse. Des études avec des géométries « réelles » et non modifiées de patients atteints de DMD devront être effectuées pour évaluer l'impact de faibles variations normales aux niveaux vertébraux sur les déformations rachidiennes progressives. Ces variations normales géométriques devront également être simulées avec une détérioration musculaire et/ou une altération de la croissance.

Une minorité de patients atteints de DMD (et non traités avec du déflazacort) évoluent sans déformations rachidiennes, i.e. vers le groupe 5 de la classification de Gibson et Wilkins (1975) avec une hyper-extension de la colonne et un bassin à niveau ou incliné antérieurement dans le plan latéral. Chez ces patients, la détérioration des muscles, particulièrement des érecteurs spinae, est moindre et la position en hyper-extension du rachis bloquerait les facettes postérieures (Gibson & Wilkins, 1975). Des études complémentaires devront être menées pour quantifier l'infiltration musculaire à l'aide de patients répondant aux critères du groupe 5 et déterminer si l'affaiblissement musculaire est symétrique. De plus, des radiographies d'un patient typique de ce groupe devront être prises pour générer un modèle de cette géométrie typique. Ainsi, des simulations avec le modèle pourront être réalisées pour analyser la croissance vertébrale dans ces conditions spécifiques.

La limite principale du modèle par éléments finis développé demeure sa validation. Cette dernière est difficile puisque les forces générées par les muscles ne sont pas connues *in vivo* chez l'humain ni les variations inter-sujets. De plus, les contraintes agissant sur les plaques de croissance sont difficilement mesurables *in vivo* chez l'humain. Tout de même, l'évaluation du modèle utilisé a été réalisée par des études antérieures ainsi que de la comparaison de données simulées et celles répertoriées dans la littérature (section 4.7). Un protocole à réaliser pour la suite de ces travaux, pouvant aider la validation du modèle, serait d'acquérir des données par résonance magnétique des muscles du tronc (Zoabli et al., en préparation) ainsi que les radiographies nécessaires pour la reconstruction de patients atteints de DMD. Le protocole devrait être répété un an plus tard pour observer l'évolution de l'infiltration adipeuse musculaire et de comparer la déformation rachidienne des patients avec celle simulée à l'aide du modèle biomécanique.

Malgré les limites actuelles de la modélisation développée dans le cadre de ce projet de doctorat, celle-ci est un outil prometteur pour améliorer les connaissances des

mécanismes complexes impliqués dans les déformations rachidiennes progressives. Déjà, le modèle a permis d'analyser l'influence de paramètres (infiltration des muscles du tronc, croissance vertébrale, sensibilité des plaques de croissance (β_x) aux contraintes) pour lesquels il existe peu de données dans la littérature. À long terme, le modèle pourra être utilisé comme outil d'évaluation des scolioses (stable ou instable) pour un patient donné et ainsi diagnostiquer la pertinence ou non d'une chirurgie précoce. Par contre, des raffinements au modèle devront être amorcés pour pouvoir tirer ces conclusions. En outre, des données personnalisées devront être définies pour ajuster les propriétés mécaniques des éléments du modèle à un patient donné, et également pour ajuster son taux de croissance et sa détérioration musculaire. Les taux de croissance utilisés présentement s'appuient sur des moyennes de croissance d'adolescents sains et d'âge variable. Hors, la croissance actuelle d'un patient atteint de DMD ainsi que son potentiel de croissance (pouvant être altéré par un traitement avec du déflazacort) sont des paramètres déterminants pour les déformations rachidiennes progressives. Connaissant ces données et le pourcentage d'infiltration adipeux dans les muscles du tronc, la modélisation pourrait devenir un outil d'assistance aux orthopédistes dans leur décision d'effectuer, ou non, une chirurgie précoce.

CHAPITRE 8 - CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

De façon globale, le projet doctoral visait à étudier les déformations rachidiennes dans la DMD avec et sans traitement avec du déflazacort à l'aide de deux volets complémentaires clinique et biomécanique. La première partie visait spécifiquement à déterminer si le traitement avec du déflazacort modifie la prévalence, la sévérité et les patrons de déformations géométriques du rachis à partir de données cliniques rétrospectives d'adolescents atteints de DMD et en comparant les résultats obtenus avec ceux décrits dans la littérature en l'absence de cette médication. Le second volet de cette thèse avait pour objectifs de développer un modèle biomécanique du tronc de la croissance et du contrôle moteur et de simuler, à l'aide de l'approche de modélisation développée, des pathomécanismes reliés aux déformations rachidiennes progressives dans la DMD.

Ainsi, dans la première partie, une étude rétrospective des dossiers cliniques et des radiographies de 60 patients atteints de DMD a été conduite. La prévalence des déformations rachidiennes de patients atteints de DMD, âgés de plus de six ans et traités avec du déflazacort a été évaluée à 49%. Ceci concorde avec des études récentes (Alman et al., 2004; Biggar et al., 2001) et est considérablement moindre que la prévalence reportée par des cohortes non traitées avec déflazacort (Brooke et al., 1989; Cambridge & Drennan, 1987; McDonald et al., 1995; Renshaw, 1982; Siegel, 1982). La majorité des déformations scoliotiques observées chez les patients traités étaient faibles et seulement deux adolescents avaient des courbes dépassant les 20° d'angle de Cobb. La prescription de cette médication semble donc être associée à des courbes moins sévères que celles signalées avant cette thérapie (Brooke et al., 1989; Cambridge & Drennan, 1987; Hsu, 1983; Robin & Brief, 1971; Seeger et al., 1984). L'étude a également décrit pour la première fois des patrons scoliotiques dans les plans frontal et sagittal différents chez les patients traités comparativement aux contrôles historiques de l'histoire naturelle (Gibson & Wilkins, 1975). Aucune courbe importante en forme de « C » impliquant le

bassin, typique des scolioses neuromusculaires n'a été observée. Seul un sujet présentait une cyphose sévère alors que Gibson et Wilkins (1975) ont rapporté que la majorité des patients développe une cyphose importante combinée à une courbure scoliotique. Ce groupe de chercheurs a également signalé une incidence de 61% d'obliquité du bassin ce qui diffère une fois de plus avec les données présentées aux chapitre 3. Les résultats décrivant les patrons de déformations rachidiennes constituent une contribution originale puisque la littérature ne présente aucune étude ayant examiné les patrons scoliotiques suite à un traitement avec des corticostéroïdes.

Dans la seconde partie, pour la première fois, non seulement un modèle biomécanique a été développé spécifiquement pour la pathologie de la DMD, mais une nouvelle modélisation incorporant la croissance, la modulation, les muscles et le contrôle moteur a été conçue. La faisabilité et la cohérence de l'approche de modélisation ont été testées par des simulations avec différents niveaux d'infiltration de tissus adipeux dans les muscles érecteurs spinae. D'un point de vue phénoménologique, le modèle a reproduit les déformations rachidiennes évoluant du groupe 1 au groupe 2 de la classification de Gibson et Wilkins (1975). Dans ces simulations, l'accroissement non-linéaire des indices cliniques concorde avec la progression auto-entretenu de la scoliose (Stokes et al., 1996; Villemure et al., 2002). L'aggravation de l'angle de cunéiformisation maximale apicale conjointement observée avec la sévérité scoliotique correspond avec des études *in vivo* et *in vitro* (Deacon et al., 1984; White & Panjabi, 1990). L'amplification de la rotation apicale vers la convexité de déformation rachidienne et avec l'aggravation de cette dernière reproduit les constatations d'auteurs (Deacon et al., 1984; Parent et al., 2004; Villemure et al., 2001).

Différentes hypothèses pathogéniques des déformations rachidiennes dans la DMD ont été testées. L'influence d'une détérioration musculaire et des paramètres de croissance a été déterminée à l'aide de simulations. Certains muscles ont démontré avoir une influence significative sur des indices cliniques caractéristiques de différents stades de l'évolution

des déformations rachidiennes dans la DMD. La progression des déformations rachidiennes dans la DMD semblerait se développer selon une origine multifactorielle impliquant l'activité musculaire et les paramètres de croissances.

L'influence significative des paramètres de croissance indique la nécessité d'entreprendre des études expérimentales afin de raffiner la modélisation biomécanique et d'améliorer l'ajustement de ces facteurs. Par ailleurs, cette nouvelle approche de modélisation s'oriente vers une représentation plus complète du tronc scoliotique comparativement aux études répertoriées.

Une étude clinique a permis de déterminer la prévalence, la sévérité et pour la première fois les patrons de déformations rachidiennes suite à un traitement avec du déflazacort dans la DMD. Un nouveau modèle biomécanique par éléments finis du tronc a reproduit l'évolution des courbures scoliotiques dans la DMD et a examiné les facteurs musculaires et de croissance ayant une influence sur les déformations rachidiennes. Toutefois, des analyses cliniques et des études biomécaniques futures permettraient d'améliorer l'état des connaissances sur le traitement avec du déflazacort et l'outil de modélisation :

1. des études longitudinales devraient se poursuivre pour déterminer si le traitement avec du déflazacort arrête les déformations rachidiennes ou les ralentit;
2. des recherches incluant un grand nombre de patients adultes atteints de DMD et traités avec du déflazacort devraient être effectuées pour déterminer l'effet à long terme de cette médication (espérance de vie, effets secondaires, progression scoliotique après l'atteinte de la maturité du squelette, etc.);
3. la croissance des vertèbres thoraciques et lombaires suite à un traitement avec du déflazacort devrait être caractérisée;
4. l'ordre et la quantification de la détérioration des muscles du tronc devraient être clarifiés dans la DMD avec et sans présence de médication;

5. des projets portant sur la prescription de médicaments additionnelles (biphosphonates, testostérone) devraient être menés pour étudier leur influence combinée au déflazacort sur les déformations rachidiennes, la croissance vertébrale et l'infiltration de tissus adipeux dans les muscles du tronc;
6. les déformations locales vertébrales (cunéiformisation, angle de rotation) et au niveau du disque intervertébrale spécifique aux déformations rachidiennes de la DMD devraient être mieux documentées;
7. des simulations supplémentaires devraient être effectuées sur des sujets atteints de DMD pour confirmer les tendances observées par cette étude biomécanique;
8. les muscles de la ceinture pelvienne devraient être ajoutés au modèle (ainsi que l'intégration des membres inférieurs) pour déterminer leur impact sur l'obliquité du bassin;
9. des études expérimentales devraient être entreprises pour caractériser les mécanismes impliqués dans la croissance cartilagineuse et la modulation de croissance pour ainsi clarifier l'effet de l'environnement mécanique sur celles-ci;
10. des recherches similaires à celles proposées au #9 devraient être établies pour les disques intervertébraux, les ligaments et les muscles;
11. des longueurs seuils lambda spécifiques à la pathologie de la DMD devraient être calculées pour améliorer la représentation du contrôle moteur;
12. des méthodes permettant d'évaluer des données personnalisées au patient (propriétés mécaniques, taux de croissance, potentiel de croissance résiduelle, etc.) devraient être développées;
13. l'ajout de la croissance des côtes et des forces intra-abdominales devrait être ajoutées au modèle en vue d'étudier leur rôle biomécanique dans le processus des déformations rachidiennes.

À long terme, les résultats cliniques ainsi que les travaux biomécaniques de ce projet et leurs raffinements futurs conduiront à une meilleure compréhension des mécanismes

complexes impliqués dans les déformations rachidiennes dans la DMD et pourront apporter éventuellement des connaissances complémentaires à d'autres pathologies musculo-squelettiques.

RÉFÉRENCES

1. ALLARD, P., DUHAIME, M., RASO, J. V., THIRY, P. S., DROUIN, G. et GEOFFROY, G. (1980). Pathomechanics and management of scoliosis in Friedreich ataxia patients: preliminary report. Can J Neurol Sci **7**, 383-8.
2. ALMAN, B. A., RAZA, S. N. et BIGGAR, W. D. (2004). Steroid treatment and the development of scoliosis in males with duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg Am **86-A**, 519-24.
3. ANDO N. , TAKAYANAGI T. , FUJIMOTO Y. et MANO Y. (1992). Mechanism to induce scoliosis in Duchenne muscular dystrophy - A study of paraspinal muscle by X-ray computed tomography. Rinsho Shinkeigaku **32**, 956-961.
4. ANGELINI, C., PEGORARO, E., TURELLA, E., INTINO, M. T., PINI, A. et COSTA, C. (1994). Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. Muscle Nerve **17**, 386-91.
5. ARKIN, A. M. et KATZ, J. F. (1956). The effects of pressure on epiphyseal growth. The mechanism of plasticity of growing bone. J Bone Joint Surg Am **38-A**, 1056-76.
6. AUBIN, C. E., DANSEREAU, J., et LABELLE, H. (1993). Simulation biomécanique de l'effet du corset de Boston sur un modèle de la colonne vertébrale et du thorax scoliotique. Med Biol Eng Comput **35**, 611-8.
7. AUBIN, C. E., DANSEREAU, J., PARENT, F., LABELLE, H. et DE GUISE, J. A. (1997). Morphometric evaluations of personalised 3D reconstructions and geometric models of the human spine. Ann Chir **47**, 881-7.

8. AUBIN, C. E., DESCRIMES, J. L., DANSEREAU, J., SKALLI, W., LAVASTE, F. et LABELLE, H. (1995). [Geometrical modeling of the spine and the thorax for the biomechanical analysis of scoliotic deformities using the finite element method]. Ann Chir 49, 749-61.
9. BEAUCHAMP, A., DANSEREAU, J., DE GUISE, J. et LABELLE, H. (1992). Computer assisted digitization for system for scoliotic spinal radiographs. International Research Society of Spinal Deformities: Symposium, 18-25.
10. BEAUSEJOUR, M., AUBIN, C. E., FELDMAN, A. G. et LABELLE, H. (1999). [Simulation of lateral bending tests using a musculoskeletal model of the trunk]. Ann Chir 53, 742-50.
11. BEAUSÉJOUR, Marie. (1999) Intégration des muscles et du contrôle moteur dans un modèle biomécanique du tronc humain. 166 p. Maîtrise ès sciences appliquées, Institut de génie biomédical, Université de Montréal.
12. BIANCHI, M. L., MAZZANTI, A., GALBIATI, E., SARAIFOGER, S., DUBINI, A., CORNELIO, F. et MORANDI, L. (2003). Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. Osteoporos Int 14, 761-7.
13. BIGGAR, W. D., GINGRAS, M., FEHLINGS, D. L., HARRIS, V. A. et STEELE, C. A. (2001). Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy: J Pediatr 138, 45-50.
14. BOGDUK, N., MACINTOSH, J. E. et PEARCY, M. J. (1992). A universal model of the lumbar back muscles in the upright position. Spine 17, 897-913.
15. BONIFATI, M. D., RUZZA, G., BONOMETTO, P., BERARDINELLI, A., GORNI, K., ORCESI, S., LANZI, G. et ANGELINI, C. (2000). A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne

- muscular dystrophy. Muscle Nerve **23**, 1344-7.
16. BOTHWELL, J. E., GORDON, K. E., DOOLEY, J. M., MACSWEEN, J., CUMMINGS, E. A. et SALISBURY, S. (2003). Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. Clin Pediatr (Phila) **42**, 353-6.
 17. BOUDREAULT, Francis. (1994) Comportement mécanique des unités fonctionnelles : T3-T4, T7-T8 et T12-L1 saines et lésées du rachis humain. 152 p. Maîtrise ès sciences appliquées, Département de génie mécanique, École Polytechnique de Montréal.
 18. BROOKE, M. H., FENICHEL, G. M., GRIGGS, R. C., MENDELL, J. R., MOXLEY, R., FLORENCE, J., KING, W. M., PANDYA, S., ROBISON, J., SCHIERBECKER, J., et al (1989). Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. Neurology **39**, 475-81.
 19. BROOKE, M. H., FENICHEL, G. M., GRIGGS, R. C., MENDELL, J. R., MOXLEY, R., MILLER, J. P. et PROVINCE, M. A. (1983). Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. Muscle Nerve **6**, 91-103.
 20. BURWELL G.R. (1994). The aetiology and pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. European Spinal Resonances **4**, 3-6.
 21. BURWELL, R. G., COLE, A. A., COOK, T. A., GRIVAS, T. B. , KIEL, A. W., MOULTON, A., THIRLWALL, A. S., UPADHYAY, S. S., WEBB, J. K., WEMYSS-HOLDEN, S. A., et al (1992). Pathogenesis of idiopathic scoliosis. The Nottingham concept. Acta Orthop Belg **58 Suppl 1**, 33-58.
 22. CAMBRIDGE, W. et DRENNAN , J. C. (1987). Scoliosis associated with Duchenne muscular dystrophy. J Pediat Orthop **7**, 436-440.
 23. CAMPBELL, C. et JACOB, P. (2003). Deflazacort for the treatment of

- Duchenne Dystrophy: a systematic review. BMC Neurol **3**, 7
24. CAMPBELL, N. A. (1995). Biologie. Saint-Laurent, Quebec: Éditions du renouveau pédagogique Inc.
 25. CARRIER, Josée. (2004) Étude biomécanique de l'effet immédiat et à long terme de chirurgies costales pour le traitement des scolioses. 188 p. Maîtrise ès sciences appliquées, Institut de génie biomédical, École Polytechnique de Montréal.
 26. CARRIER, J., AUBIN, C. E., VILLEMURE, I. et LABELLE, H. (2004). Biomechanical modelling of growth modulation following rib shortening or lengthening in adolescent idiopathic scoliosis. Med Biol Eng Comput **42**, 541-8.
 27. CARTER, D. R., BEAUPRE, G. S., GIORI, N. J. et HELMS, J. A. (1998). Mechanobiology of skeletal regeneration. Clin Orthop **S41-55**.
 28. CARTER, D. R. et BEAUPRÉ, G. S. (2001). Skeletal function and form: mechanobiology of skeletal development, aging, and regeneration. Cambridge, U.K.; New York: Cambridge University Press.
 29. CARTER, D. R., ORR, T. E., FYHRIE, D. P. et SCHURMAN, D. J. (1987). Influences of mechanical stress on prenatal and postnatal skeletal development. Clin Orthop **237-50**.
 30. CARTER, D. R. et WONG, M. (1988a). Mechanical stresses and endochondral ossification in the chondroepiphysis. J Orthop Res **6**, 148-54.
 31. CARTER, D. R. et WONG, M. (1988b). The role of mechanical loading histories in the development of diarthrodial joints. J Orthop Res **6**, 804-16.
 32. CERVELLATI, S., BETTINI, N., MOSCATO, M., GUSELLA, A., DEMA, E. et MARESI, R. (2004). Surgical treatment of spinal deformities in Duchenne

- muscular dystrophy: a long term follow-up study. Eur Spine J **13**, 441-8.
33. CHEUNG, J., VELDHUIZEN, A. G., HALBERTSMA, J. P., MAURITS, N. M., SLUITER, W. J., COOL, J. C. et VAN HORN, J. R. (2004). The relation between electromyography and growth velocity of the spine in the evaluation of curve progression in idiopathic scoliosis. Spine **29**, 1011-6.
 34. CHOLEWICKI, J. et MCGILL, S. M. (1996). Mechanical stability of the in vivo lumbar spine: implications for injury and chronic low back pain. Clin Biomech (Bristol, Avon) **11**, 1-15.
 35. CHOLEWICKI, J., MCGILL, S. M. et NORMAN, R. W. (1995). Comparison of muscle forces and joint load from an optimization and EMG assisted lumbar spine model: towards development of a hybrid approach. J Biomech **28**, 321-31.
 36. CHUNG, M. K. , SONG, Y. W., HONG, Y. et CHOI, K. I. (1999). A novel optimisation model for predicting trunk muscle forces during asymmetric lifting tasks. International Journal of Industrial Ergonomics **23**, 41-50.
 37. CHYATTE, S. B., VIGNOS, P. J. JR et WATKINS, M. (1966). Early muscular dystrophy: differential patterns of weakness in duchenne, limb-girdle and facioscapulohumeral types. Arch Phys Med Rehabil **47**, 499-503.
 38. COBB, J. R. (1948). Outline for the study of scoliosis. Am Acad Orthop Surg Instruct Lect **5**, 261-275.
 39. COERS, C. et TELERMAN-TOPPET, N. (1977). Morphological changes of motor units in Duchenne's muscular dystrophy. Arch Neurol **34**, 396-402.
 40. DAHNERS, L. E., SYKES, K. E. et MULLER, P. R. (1989). A study of the mechanisms influencing ligament growth. Orthopedics **12**, 1569-72.
 41. DEACON, P., FLOOD, B. M. et DICKSON, R. A. (1984). Idiopathic scoliosis in

- three dimensions. A radiographic and morphometric analysis. J Bone Joint Surg Br **66**, 509-12.
42. DELORME, S., PETIT, Y., DE GUISE, J. A., LABELLE, H., AUBIN, C. E. et DANSEREAU, J. (2003). Assessment of the 3-D reconstruction and high-resolution geometrical modeling of the human skeletal trunk from 2-D radiographic images. IEEE Trans Biomed Eng **50**, 989-98.
 43. DEN DUNNEN, J. T., BAKKER, E., BRETELER, E. G., PEARSON, P. L. et VAN OMMEN, G. J. (1987). Direct detection of more than 50% of the Duchenne muscular dystrophy mutations by field inversion gels . Nature **329**, 640-2.
 44. DESCRIMES, J.-L. (1995) Modélisation par éléments finis du rachis thoracique et lombaire pour l'étude des déformations scoliotiques. 166 p. Thèse de doctorat, École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers de Paris.
 45. DESCRIMES, J. L., AUBIN, C. E., SKALLI, W., ZELLER, R., DANSEREAU, J. et LAVASTE, F. (1995). Introduction des facettes articulaires dans une modélisation par éléments finis de la colonne vertébrale et du thorax scoliotique: aspects mécaniques. Rachis **7**, 301-314.
 46. DIMÉGLIO, A. et BONNEL, F. (1990). Le rachis en croissance scoliose, taille assise et puberté. Paris, New York: Springer-Verlag.
 47. DUMAS, G. A., POULIN, M. J., ROY, B., GAGNON, M. et JOVANOVIC, M. (1991). Orientation and moment arms of some trunk muscles. Spine **16**, 293-303.
 48. DUPORT, G., GAYET, E., PRIES, P., THIRAUULT, C., RENARDEL-IRANI, A., FONS, N., BACH, J. R. et RIDEAU, Y. (1995). Spinal deformities and wheelchair seating in Duchenne muscular dystrophy: twenty years of research

and clinical experience. Semin Neurol 15, 29-37.

49. EZQUERRO, F., SIMON, A., PRADO, M. et PEREZ, A. (2004). Combination of finite element modeling and optimization for the study of lumbar spine biomechanics considering the 3D thorax-pelvis orientation. Med Eng Phys 26, 11-22.
50. FELDMAN A.G. (1966). Functional tuning of the nervous system with control of movement or maintenance of steady posture II. Controllable parameters of the muscle. Biophysics 11, 565-578.
51. FELDMAN, A. G. (1986). Once More on the Equilibrium-Point Hypothesis (lambda Model) for Motor Control. J Mot Behav 18, 17-54.
52. FELDMAN, A. G. et LEVIN, M. F. (1995). The origin and use of positional frames of reference in motor control. Behavioral and Brain Sciences 18, 723-806.
53. FELDMAN, A. G. et ORLOVSKI, G. N. (1972). The influence of different descending systems on the tonic stretch reflex in the cat. Experimental Neurol 37, 481-94.
54. FINK, B., NEUEN-JACOB, E., LIENERT, A., FRANCKE, A., NIGGEMEYER, O. et RUTHER, W. (2001). Changes in canine skeletal muscles during experimental tibial lengthening. Clin Orthop 207-18.
55. FINK, B., VON GIESEN, H. J., WILCKE, C., LEHMANN, J., SAGER, M., SCHMIELAU, G. et RUTHER, W. (2000). Electromyographically evident changes in skeletal muscles during tibial lengthening in dogs using the Ilizarov method. Arch Orthop Trauma Surg 120, 79-83.
56. FROST, H. M. (1990a). Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 3. The hyaline cartilage modeling problem. Anat Rec 226, 423-32.

57. FROST, H. M. (1990b). Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 4. Mechanical influences on intact fibrous tissues. Anat Rec **226**, 433-9.
58. FROST, H. M. et JEE, W. S. (1994). Perspectives: a vital biomechanical model of the endochondral ossification mechanism. Anat Rec **240**, 435-46.
59. FROST, H. M. et SCHONAU, E. (2001). On longitudinal bone growth, short stature, and related matters: insights about cartilage physiology from the Utah paradigm. J Pediatr Endocrinol Metab **14**, 481-96.
60. GAGNON, D., LARIVIERE, C. et LOISEL, P. (2001). Comparative ability of EMG, optimization, and hybrid modelling approaches to predict trunk muscle forces and lumbar spine loading during dynamic sagittal plane lifting. Clin Biomech (Bristol, Avon) **16**, 359-72.
61. GALASKO, C. S., DELANEY, C. et MORRIS, P. (1992). Spinal stabilisation in Duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg Br **74**, 210-4.
62. GARCEAU, P., BEAUSEJOUR, M., CHERIET, F., LABELLE, H. et AUBIN, C. E. (2002). Investigation of muscle recruitment patterns in scoliosis using a biomechanical finite element model. Stud Health Technol Inform **88**, 331-5.
63. GARCEAU, Patrick. (2000) Modélisation du contrôle neural des muscles du tronc. 157 p. Maîtrise ès sciences appliquées, Institut de génie biomédical, École Polytechnique de Montréal.
64. GARDNER-MEDWIN, D. (1980). Clinical features and classification of the muscular dystrophies. Br Med Bull **36**, 109-15.
65. GAUVIN, Chantal. (1996) Reconstruction et modélisation tridimensionnelles personnalisées du bassin humain. 217 p. Maîtrise ès sciences appliquées, Département de génie mécanique, École Polytechnique de Montréal.

66. GAYET, L. E. (1999). [Surgical treatment of scoliosis due to Duchenne muscular dystrophy]. Chirurgie 124, 423-31.
67. GELB, D. E., LENKE, L. G., BRIDWELL, K. H., BLANKE, K. et MCENERY, K. W. (1995). An analysis of sagittal spinal alignment in 100 asymptomatic middle and older aged volunteers. Spine 20, 1351-8.
68. GIBSON, D. A., KORESKA, J., ROBERTSON, D., KAHN, A. 3RD et ALBISSER, A. M. (1978). The management of spinal deformity in Duchenne's muscular dystrophy. Orthop Clin North Am 9, 437-50.
69. GIBSON, D. A. et WILKINS, K. E. (1975). The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy. A new concept of spinal bracing. Clin Orthop 41-51.
70. GIGNAC, D., AUBIN, C. E., DANSEREAU, J. et LABELLE, H. (2000). Optimization method for 3D bracing correction of scoliosis using a finite element model. Eur. Spine J. 9, 185-90.
71. GOEL, V. K., KONG, W., HAN, J. S., WEINSTEIN, J. N. et GILBERTSON, L. G. (1993). A combined finite element and optimization investigation of lumbar spine mechanics with and without muscles. Spine 18, 1531-41.
72. GOODING, C. A. et NEUHAUSER, E. B. (1965). Growth and development of the vertebral body in the presence and absence of normal stress. Am J Roentgenol Radium Ther Nuclear Med 93, 388-94.
73. GOUBEL, F. et LENSEL-COBREL, G. (2003). Biomécanique - Éléments de mécanique musculaire. Paris: Masson.
74. GRANATA, K. P. et MARRAS, W. S. (1993). An EMG-assisted model of loads on the lumbar spine during asymmetric trunk extensions. J Biomech 26, 1429-38.

75. GRANATA, K. P. et MARRAS, W. S. (1995). An EMG-assisted model of trunk loading during free-dynamic lifting. J Biomech **28**, 1309-17.
76. GRIBBLE, P. L., OSTRY, D. J., SANGUINETI, V. et LABOISSIERE, R. (1998). Are complex control signals required for human arm movement? J Neurophysiol **79**, 1049-24.
77. GRIGGS, R. C., MOXLEY, R. T. 3RD, MENDELL, J. R., FENICHEL, G. M., BROOKE, M. H., PESTRONK, A., MILLER, J. P., CWIK, V. A., PANDYA, S., ROBISON, J., et al (1993). Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). Neurology **43**, 520-7.
78. HADERSPECK, K. et SCHULTZ, A. (1981). Progression of idiopathic scoliosis: an analysis of muscle actions and body weight influences. Spine **6**, 447-55.
79. HAN, J. S., AHN, J. Y., GOEL, V. K., TAKEUCHI, R. et MCGOWAN, D. (1992). CT-based geometric data of human spine musculature part 1. Japanese patients with chronic low back pain. Journal of Spinal Disorders **5**, 448-458.
80. HAN, J. S., GOEL, V. K. et KUMAR, S. (1991). A non-linear optimisation force model of the human lumbar spine. International Journal of Industrial Ergonomics **8**, 289-301.
81. HEEGAARD, J. H., BEAUPRE, G. S. et CARTER, D. R. (1999). Mechanically modulated cartilage growth may regulate joint surface morphogenesis. J Orthop Res **17**, 509-17.
82. HENNEMAN, E., SOMJEN, G. et CARPENTER, D. O. (1965). Excitability and inhibitability of motoneurons of different sizes. J Neurophysiol **28**, 599-620.
83. HERZOG, W. (1987). Individual muscle force estimations using a non-linear optimal design. J Neurosci Methods **21** , 167-79.

84. HSU, J. D. (1983). The natural history of spine curvature progression in the nonambulatory Duchenne muscular dystrophy patient. Spine 8, 771-5.
85. HUYNH, A. M., AUBIN, C. E., JONCAS, J. et LABELLE, H. (2005a). Prevalence and pattern of scoliotic deformities in patients treated with deflazacort in Duchenne muscular dystrophy. Submitted for publication in: Dev Med Child Neurol
86. HUYNH, A. M., AUBIN, C. E., MATHIEU, P. A. et LABELLE, H. (2005b). Investigation of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy using a biomechanical finite element model. Submitted for publication in: Eur Spine J
87. HUYNH, A. M., AUBIN, C. E., MATHIEU, P. A. et LABELLE, H. (2005c). Simulation of progressive spinal deformities in Duchenne muscular Dystrophy using a biomechanical model integrating muscles and vertebral growth modulation. Submitted for publication in: Clin Biomech
88. ILIZAROV, G. A. (1989a). The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. Clin Orthop Relat Res 249-61.
89. ILIZAROV, G. A. (1989b). The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. Clin Orthop Relat Res 263-85.
90. JOBIN, A. et LEVIN, M. F. (2000). Regulation of stretch reflex threshold in elbow flexors in children with cerebral palsy: a new measure of spasticity. Dev Med Child Neurol 42, 531-40.
91. KANBE, K., HASEGAWA, A., TAKAGISHI, K., SHIRAKURA, K., NAGASE, M., YANAGAWA, T. et TOMIYOSHI, K. (1998). Analysis of muscle bioenergetic metabolism in rabbit leg lengthening. Clin Orthop Relat Res 214-

- 21.
92. KANDEL, E. R. (1991). Principles of Neural Science. New York, USA: Elsevier Science Publishing inc.
93. KARPATI, G. et ACSADI, G. (1993). The potential for gene therapy in Duchenne muscular dystrophy and other genetic muscle diseases. Muscle Nerve 16, 1141-53.
94. KAWAMURA, B., HOSONO, S., TAKAHASHI, T., YANO, T., KOBAYASHI, Y., SHIBATA, N. et SHINODA, Y. (1968). Limb lengtening by means of subcutaneous osteotomy. Experimental and clinical studies. J Bone Joint Surg Am 50, 851-78.
95. KIEFER, A., SHIRAZI-ADL, A. et PARNIANPOUR, M. (1998). Synergy of the human spine in neutral postures. Eur Spine J 7, 471-9.
96. KING, H. A., MOE, J. H., BRADFORD, D. S. et WINTER, R. B. (1983). The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. J Bone Joint Surg Am 65, 1302-13.
97. KLEISSEN, R. F., BUURKE, J. H., HARLAAR, J. et ZILVOLD, G. (1998). Electromyography in the biomechanical analysis of human movement and its clinical application. Gait Posture 8, 143-158.
98. KORESKA, J., SCHWENTKER, E. P., ALBISSER, A. M., GIBSON, D. A. et MILLS, R. H. (1978). A simple approach to standardized spinal radiographs. Med Instrum 12, 59-63.
99. KURZ, L. T., MUBARAK, S. J. et SCHULTZ, P. (1983). Correlation of scoliosis and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. J Pediat Orthop 3, 347-353.

100. LADIN, Z. (1990). Use of musculoskeletal models in the diagnosis and treatment of low back pain. In: Multiple Muscle Systems: Biomechanics and Movement Organization, J. M. Winters and S. L. Y. Woo: Springer-Verlag.
101. LARSON, C. M. et HENDERSON, R. C. (2000). Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop **20**, 71-4.
102. LAVASTE, F. (1990) Contribution à l'étude du comportement biomécanique du rachis lombaire. Thèse de doctorat, Université de Paris VI.
103. LEE, D. Y., CHOI, I. H., CHUNG, C. Y., CHUNG, P. H., CHI, J. G. et SUH, Y. L. (1993). Effect of tibial lengthening on the gastrocnemius muscle. A histopathologic and morphometric study in rabbits. Acta Orthop Scand **64**, 688-92.
104. LERNER, A. L., KUHN, J. L. et HOLLISTER, S. J. (1998). Are regional variations in bone growth related to mechanical stress and strain parameters? J Biomech **31**, 327-35.
105. LEVIN, M. F. et FELDMAN, A. G. (1994). The role of stretch reflex threshold regulation in normal and impaired motor control. Brain Res **657**, 23-30.
106. LINDBOE, C. F., FJELD, T. O. et STEEN, H. (1985). Morphological changes in continuously stretched skeletal muscles in sheep. Eur J Appl Physiol Occup Physiol **54**, 184-90.
107. LIU, G. C., JONG, Y. J., CHIANG, C. H. et JAW, T. S. (1993a). Duchenne muscular dystrophy: MR grading system with functional correlation. Radiology **186**, 475-80.
108. LIU, M., CHINO, N. et ISHIHARA, T. (1993b). Muscle damage progression in Duchenne muscular dystrophy evaluated by a new quantitative computed tomography method. Arch Phys Med Rehabil **74**, 507-14.

109. LIU, Y. K., LABORDE, J. M. et VAN BUSKIRK, W. C. (1971). Inertial properties of a segmented cadaver trunk: their implications in acceleration injuries. Aerosp Med 42, 650-7.
110. MACHIDA, M. (1999). Cause of idiopathic scoliosis. Spine 24, 2576-83.
111. MACINTOSH, J. E. et BOGDUK, N. (1987). 1987 Volvo award in basic science. The morphology of the lumbar erector spinae. Spine 12, 658-68.
112. MACINTOSH, J. E. et BOGDUK, N. (1991). The attachments of the lumbar erector spinae. Spine 16, 783-92.
113. MARIEB, E. N. (1999). Anatomie et physiologie humaine. Saint-Laurent, Québec: Éditions du renouveau pédagogique Inc.
114. MARRAS, W. S. et GRANATA, K. P. (1995). A biomechanical assessment and model of axial twisting in the thoracolumbar spine. Spine 20, 1440-51.
115. MARRAS, W. S. et GRANATA, K. P. (1997). Spine loading during trunk lateral bending motions. J Biomech 30, 697-703.
116. MARTIN, J. B. (1995). Gene therapy and pharmacological treatment of inherited neurological disorders. Trends Biotechnol 13, 28-35.
117. MARTIN, R. B., BURR, D. B. et SHARKEY, N. A. (1998). Skeletal tissue mechanics. New York: Springer.
118. MARZAN G.T. (1976). Rational design for close-range photogrammetry. These de doctorat. Université de l'Illinois
119. MCCALL, I. W., GALVIN, E., O'BRIEN, J. P. et PARK, W. M. (1981). Alterations in vertebral growth following prolonged plaster immobilisation. Acta Orthop Scand 52, 327-30.

120. MCDONALD, C. M., ABRESCH, R. T., CARTER, G. T., FOWLER, W. M. JR, JOHNSON, E. R., KILMER, D. D. et SIGFORD, B. J. (1995). Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil 74, S70-92.
121. MCDONALD, D. G., KINALI, M., GALLAGHER, A. C., MERCURI, E., MUNTONI, F., ROPER, H., JARDINE, P., JONES, D. H. et PIKE, M. G. (2002). Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol 44, 695-8.
122. MCGILL, S. M. (1992). A myoelectrically based dynamic three-dimensional model to predict loads on lumbar spine tissues during lateral bending. J Biomech 25, 395-414.
123. MCGILL, S. M. et NORMAN, R. W. (1986). Partitioning of the L4-L5 dynamic moment into disc, ligamentous, and muscular components during lifting. Spine 11, 666-78.
124. MESA, L. E., DUBROVSKY, A. L., CORDERI, J., MARCO, P. et FLORES, D. (1991). Steroids in Duchenne muscular dystrophy--deflazacort trial. Neuromuscul Disord 1, 261-6.
125. MONTGOMERY, D. C. (2001). Design and Analysis of Experiments. 5th ed. New York: Wiley.
126. MORELAND, M. S. (1980). Morphological effects of torsion applied to growing bone. An in vivo study in rabbits. J Bone Joint Surg Br 62-B, 230-7.
127. MORGAN, J. E. (1994). Cell and gene therapy in Duchenne muscular dystrophy. Hum Gene Ther 5, 165-73.
128. MOSER, H. (1984). Duchenne muscular dystrophy: pathogenetic aspects and genetic prevention. Hum Genet 66, 17-40.

129. NETTER, F. H. (1991). The Ciba Collection of Medical Illustration, Volume 8: Musculoskeletal System, Part I: Anatomy, Physiology, and Metabolic Disorders. New York: CIBA.
130. NETTER, F. H. (1999). Atals d'anatomie humaine. New Jersey: Éditions Maloine.
131. NUSSBAUM, M. A. et CHAFFIN, D. B. (1998). Lumbar muscle force estimation using a subject-invariant 5-parameter EMG-based model. J Biomech **31**, 667-72.
132. ODA, T., SHIMIZU, N., YONENOBU, K., ONO, K., NABESHIMA, T. et KYOH, S. (1993). Longitudinal study of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. J Pediat Orthop **13**, 478-788.
133. PARENT, S., LABELLE, H., SKALLI, W. et DE GUISE, J. (2004). Vertebral wedging characteristic changes in scoliotic spines. Spine **29**, E455-62.
134. PAUWELS, F. (1980). Biomechanics of the locomotor apparatus: contributions on the functional anatomy of the locomotor apparatus. Berlin: Springer-Verlag.
135. PERDRIOLLE, R., BECCHETTI, S., VIDAL, J. et LOPEZ, P. (1993). Mechanical process and growth cartilages. Essential factors in the progression of scoliosis. Spine **18**, 343-9.
136. POMERO, V., LAVASTE, F., IMBERT, G. et SKALLI, W. (2004). A proprioception based regulation model to estimate the trunk muscle forces. Comput Methods Biomech Biomed Engin **7**, 331-8.
137. POUSSA, M. S., HELIOVAARA, M. M., SEITSAMO, J. T., KONONEN, M. H., HURMERINTA, K. A. et NISSINEN, M. J. (2005). Development of spinal posture in a cohort of children from the age of 11 to 22 years. Eur Spine J **14**, 738-42.

138. RAJWANI, T., BHARGAVA, R., MOREAU, M., MAHOOD, J., RASO, V. J., JIANG, H. et BAGNALL, K. M. (2002). MRI characteristics of the neurocentral synchondrosis. Pediatr Radiol 32, 811-6.
139. RAMAEKERS, V. T., DISSELHORST-KLUG, C., SCHNEIDER, J., SILNY, J., FORST, J., FORST, R., KOTLAREK, F. et RAU, G. (1993). Clinical application of a noninvasive multi-electrode array EMG for the recording of single motor unit activity. Neuropediatrics 24, 134-138.
140. REITTER, B. (1995). Deflazacort vs. prednisone in Duchenne muscular dystrophy: trends of an ongoing study. Brain Dev 17 Suppl, 39-43.
141. RENSHAW, T. S. (1982). Treatment of Duchenne's muscular dystrophy. JAMA 248, 922-3.
142. RIDEAU, Y., GATIN, J. et GINIES, G. (1983). Prolongation of life in duchenne's muscular dystrophy. Acta Neurol 5, 118-124.
143. ROAF, R. (1960). Vertebral growth and its mechanical control. J Bone Joint Surg Br 42-B, 40-59.
144. ROBERTS, S. B. et CHEN, P. H. (1972). Global geometric characteristics of typical human ribs. J Biomech 5, 191-201.
145. ROBIN, G. C. et BRIEF, L. P. (1971). Scoliosis in childhood muscular dystrophy. J Bone Joint Surg Am 53, 466-76.
146. SCHULTZ, A., ANDERSSON, G. B., ORTENGREN, R., BJORK, R. et NORDIN, M. (1982). Analysis and quantitative myoelectric measurements of loads on the lumbar spine when holding weights in standing postures. Spine 7, 390-7.
147. SCHUMACHER, B., KELLER, J. et HVID, I. (1994). Distraction effects on

- muscle. Leg lengthening studied in rabbits. Acta Orthop Scand **65**, 647-50.
148. SCOTT, O. M., HYDE, S. A., GODDARD, C. et DUBOWITZ, V. (1982). Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve **5**, 291-301.
 149. SEEGER, B. R., SUTHERLAND, A. D. et CLARK, M. S. (1984). Orthotic management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil **65**, 83-6.
 150. SHEFELBINE, S. J., TARDIEU, C. et CARTER, D. R. (2002). Development of the femoral bicondylar angle in hominid bipedalism. Bone **30**, 765-70.
 151. SHIRAZI-ADL, A., EL-RICH, M., POP, D. G. et PARNIANPOUR, M. (2005). Spinal muscle forces, internal loads and stability in standing under various postures and loads-application of kinematics-based algorithm. Eur Spine J **14**, 381-92.
 152. SHORTEN, R. M. (1987). Muscle elasticity and human performance. In: *Medecine and Sport Science*, vol. 25, B. Van Gheluwe, J. Basel: J. Atha Edition.
 153. SIEGEL, I. M. (1982). Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: rationale and method. Muscle Nerve **5**, 417-8.
 154. SIMPSON, A. H., WILLIAMS, P. E., KYBERD, P., GOLDSPINK, G. et KENWRIGHT, J. (1995). The response of muscle to leg lengthening. J Bone Joint Surg Br **77**, 630-6.
 155. SMITH, A. D., KORESKA, J. et MOSELEY, C. F. (1989). Progression of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy . J Bone Joint Surg Am **71**, 1066-74.
 156. STAGNARA, P., DE MAUROY, J. C., DRAN, G., GONON, G. P., COSTANZO, G., DIMNET, J. et PASQUET, A. (1982). Reciprocal angulation

of vertebral bodies in a sagittal plane: approach to references for the evaluation of kyphosis and lordosis. Spine **7**, 335-42.

157. STERN, L. M. et CLARK, B. E. (1988). Investigation of scoliosis in Duchenne dystrophy using computerized tomography. Muscle Nerve **11**, 775-83.
158. STERN, L. M., FEWINGS, J. D., BRETAG, A. H., BALLARD, F. J., TOMAS, F. M., COOPER, D. M. et GOLDBLATT, E. (1981). The progression of Duchenne muscular dystrophy: clinical trial of allopurinol therapy. Neurology **31**, 422-6.
159. STEVENS, S. S., BEAUPRE, G. S. et CARTER, D. R. (1999). Computer model of endochondral growth and ossification in long bones: biological and mechanobiological influences. J Orthop Res **17**, 646-53.
160. STOKES, I. A. (1994). Three-dimensional terminology of spinal deformity. A report presented to the Scoliosis Research Society by the Scoliosis Research Society Working Group on 3-D terminology of spinal deformity. Spine **19**, 236-48.
161. STOKES, I. A. (2002). Mechanical effects on skeletal growth. J Musculoskel Neuron Interact **2**, 277-80.
162. STOKES, I. A., ARONSSON, D. D., SPENCE, H. et IATRIDIS, J. C. (1998). Mechanical modulation of intervertebral disc thickness in growing rat tails. J Spinal Disord **11**, 261-5.
163. STOKES, I. A., BIGALOW, L. C. et MORELAND, M. S. (1986). Measurement of axial rotation of vertebrae in scoliosis. Spine **11**, 213-8.
164. STOKES, I. A. et GARDNER-MORSE, M. (1995). Lumbar spine maximum efforts and muscle recruitment patterns predicted by a model with multijoint muscles and joints with stiffness. J Biomech **28**, 173-86.

165. STOKES, I. A. et GARDNER-MORSE, M. (1999). Quantitative anatomy of the lumbar musculature. J Biomech **32**, 311-6.
166. STOKES, I. A. et GARDNER-MORSE, M. (2001). Lumbar spinal muscle activation synergies predicted by multi-criteria cost function. J Biomech **34**, 733-40.
167. STOKES, I. A. et LAIBLE, J. P. (1990). Three-dimensional osseo-ligamentous model of the thorax representing initiation of scoliosis by asymmetric growth. J Biomech **23**, 589-95.
168. STOKES, I. A., MENTE, P. L., IATRIDIS, J. C., FARNUM, C. E. et ARONSSON, D. D. (2002). Enlargement of growth plate chondrocytes modulated by sustained mechanical loading. J Bone Joint Surg Am **84-A**, 1842-8.
169. STOKES, I. A., SPENCE, H., ARONSSON, D. D. et KILMER, N. (1996). Mechanical modulation of vertebral body growth. Implications for scoliosis progression. Spine **21**, 1162-7.
170. STOKES, I. A. F., ARONSSON, D. D. et URBAM, J. P. G. (1994). Biomechanical factors influencing progression of angular skeletal deformities during growth. Eur J Musculoskel Res **3**, 51-60.
171. STOKES, I. A. F. et WINDISCH, L. (2005). Vertebral height growth predominates over intervertebral disc height growth in adolescents with scoliosis . 35e réunion annuelle de la Société de la scoliose du Québec. **22**
172. SUSSMAN, M. D. (1984). Advantage of early spinal stabilization and fusion in patients with Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop **4**, 532-7.
173. SZMIDT-SALKOWSKA, E., ROWINSKA-MARCINSKA, K., FIDZIANSKA, A. et HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I. (1999). Macroemg in manifesting

- carriers of Duchenne muscular dystrophy. Electromyogr Clin Neurophysiol 39, 87-92.
174. TAKASHIMA, S. T., SINGH, S. P., HADERSPECK, K. A. et SCHULTZ, A. B. (1979). A model for semi-quantitative studies of muscle actions. J Biomech 12, 929-39.
 175. TALIM, B., MALAGUTI, C., GNUDI, S., POLITANO, L. et MERLINI, L. (2002). Vertebral compression in Duchenne muscular dystrophy following deflazacort. Neuromuscul Disord 12, 294-5.
 176. TAYLOR, J. R. (1975). Growth of human intervertebral discs and vertebral bodies. J Anat 120, 49-68.
 177. THOUIN, J.-F., MATHIEU, P. A., CIOLOFAN O.C. , JONCAS, J. et AUBIN, C. E. (2004). EMG of back muscles in Duchenne muscular dystrophy patients. International Research Society of Spinal Deformities: Symposium. 293-296
 178. VILLEMURE, I., AUBIN, C. E., DANSEREAU, J. et LABELLE, H. (2002). Simulation of progressive deformities in adolescent idiopathic scoliosis using a biomechanical model integrating vertebral growth modulation. J Biomech Eng 124, 784-90.
 179. VILLEMURE, I., AUBIN, C. E., DANSEREAU, J. et LABELLE, H. (2004). Biomechanical simulations of the spine deformation process in adolescent idiopathic scoliosis from different pathogenesis hypotheses. Eur Spine J 13, 83-90.
 180. VILLEMURE, I., AUBIN, C. E., GRIMARD, G., DANSEREAU, J. et LABELLE, H. (2001). Progression of vertebral and spinal three-dimensional deformities in adolescent idiopathic scoliosis: a longitudinal study. Spine 26, 2244-50.

181. VILLEMURE, Isabelle. (2000) Étude biomécanique du processus de croissance et de déformation du rachis scoliotique. 227 p. Thèse de doctorat, Institut de génie biomédical, Université de Montréal.
182. VITAL, J. M., BEGUIRISTAIN, J. L., ALGARA, C., VILLAS, C., LAVIGNOLLE, B., GRENIER, N. et SENEGAS, J. (1989). The neurocentral vertebral cartilage: anatomy, physiology and physiopathology. Surg Radiol Anat 11, 323-8.
183. WEINSTEIN S. (2001). Adolescent Idiopathic scoliosis: natural history. In The Pediatric Spine, ed. WEINSTEIN S. L., pp. Chapter 19 Lippincott Williams & Wilkins.
184. WEVER, D. J., TONSETH, K. A., VELDHUIZEN, A. G., COOL, J. C. et VAN HORN, J. R. (2000). Curve progression and spinal growth in brace treated idiopathic scoliosis. Clin Orthop Relat Res 169-79.
185. WHITE, A. A. et PANJABI, M. M. (1990). Clinical biomechanics of the spine. Philadelphia: J.B. Lippincott Company.
186. WILLIAMS, P., SIMPSON, H., KYBERD, P., KENWRIGHT, J. et GOLDSPINK, G. (1999). Effect of rate of distraction on loss of range of joint movement, muscle stiffness, and intramuscular connective tissue content during surgical limb-lengthening: a study in the rabbit. Anat Rec 255, 78-83.
187. WONG, B. L. et CHRISTOPHER, C. (2002). Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal. J Child Neurol 17, 183-90.
188. WOOD, M. L., LESTER, G. E. et DAHNERS, L. E. (1998). Collagen fiber sliding during ligament growth and contracture. J Orthop Res 16, 438-40.
189. YAMASHITA, T., KANAYA, K., KAWAGUCHI, S., MURAKAMI, T. et YOKOGUSHI, K. (2001a). Prediction of progression of spinal deformity in

- Duchenne muscular dystrophy: a preliminary report. Spine **26**, E223-6.
190. YAMASHITA, T., KANAYA, K., YOKOGUSHI, K., ISHIKAWA, Y. et MINAMI, R. (2001b). Correlation between progression of spinal deformity and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop **21**, 113-6.
 191. YAMAZAKI, A., MASON, D. E. et CARO, P. A. (1998). Age of closure of the neurocentral cartilage in the thoracic spine. J Pediatr Orthop **18**, 168-72.
 192. ZAJAK, F. E. et WINTERS, J. M. (1990). Modeling musculoskeletal movement systems: joint and body segment dynamics, musculoskeletal actuation, and neuromuscular control. In Biomechanics and movement organization, eds. WINTERS, J. M. et WOO, S. L. Y., pp. 121-148. New York: Springer-Verlag .
 193. ZITER, F. A., ALLSOP, K. G. et TYLER, F. H. (1977). Assessment of muscle strength in Duchenne muscular dystrophy. Neurology **27**, 981-4.
 194. ZOABLI, G., MATHIEU, P. A. et AUBIN, C. E. (en préparation). Magnetic resonance imaging of the erector spinae muscles of Duchenne muscular dystrophy patients. J Biomech
 195. ZOABLI, G., MATHIEU, P. A., MIRON, M.-C., BELLEFLEUR, C., JONCAS, J. et AUBIN, C. E. (2004). Quantification of fat infiltration in spinal muscles in Duchenne muscular dystrophy. International Research Society of Spinal Deformities: Symposium. **327-330**