

Titre: Design d'une microagrafe intravertébrale pour la correction
minimalement invasive de la scoliose par modulation de croissance
vertébrale
Title:

Auteur: Éliane Catherine Schmid
Author:

Date: 2007

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Schmid, É. C. (2007). Design d'une microagrafe intravertébrale pour la correction
minimalement invasive de la scoliose par modulation de croissance vertébrale
Citation: [Master's thesis, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie.
<https://publications.polymtl.ca/8026/>

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

URL de PolyPublie:
PolyPublie URL: <https://publications.polymtl.ca/8026/>

**Directeurs de
recherche:** Carl-Éric Aubin, & Alain Moreau
Advisors:

Programme: Unspecified
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

DESIGN D'UNE MICROAGRAFE INTRAVERTEBRALE POUR LA
CORRECTION MINIMALEMENT INVASIVE DE LA SCOLIOSE PAR
MODULATION DE CROISSANCE VERTÉBRALE

ÉLIANE CATHERINE SCHMID
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

JUIN 2007



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: 978-0-494-35699-9

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-35699-9

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

Ce mémoire intitulé :

DESIGN D'UNE MICROAGRAFE INTRAVERTEBRALE POUR LA
CORRECTION MINIMALEMENT INVASIVE DE LA SCOLIOSE PAR
MODULATION DE CROISSANCE VERTÉBRALE

présenté par : SCHMID ÉLIANE CATHERINE

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté 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. MOREAU Alain, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. LABELLE Hubert, M.D., membre

DÉDICACE

Une personne qui n'a jamais commis d'erreurs n'a jamais innové.

Albert Einstein

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon directeur de recherche le Dr Carl-Éric Aubin, professeur titulaire au département de génie mécanique de l'École Polytechnique de Montréal, pour m'avoir confié ce projet de maîtrise qui m'a permis de découvrir de nombreux aspects du génie biomédical. Je tiens également à le remercier pour son support constant et son enthousiasme tout au long du projet. Il m'a appris à être très méthodique et concise et je lui en suis très reconnaissante.

Je remercie aussi sincèrement mon codirecteur de recherche, le Dr Alain Moreau, professeur agrégé au département de médecine dentaire et de biochimie de l'Université de Montréal, pour l'apport de son expertise en biologie moléculaire à ce projet. Ce fut un plaisir de pouvoir échanger avec lui et d'apprendre sur ce domaine qui m'était moins connu.

J'aimerais souligner la précieuse participation du Dr Stefan Parent, chirurgien orthopédiste au CHU Ste-Justine et professeur adjoint au département de chirurgie de l'Université de Montréal. Il m'a beaucoup appris sur les aspects chirurgicaux des pathologies spinales. De plus son enthousiasme, sa disponibilité et sa bonne humeur ont rendu cette collaboration des plus agréables.

Je remercie également le Dr. John Sarwark, chirurgien orthopédiste au Children's Memorial Hospital de Chicago, pour son apport indispensable au démarrage du projet et son soutien tout au long de ma maîtrise.

Mes remerciements vont également à M. Guy Gironne, technicien au laboratoire de fabrication de l'École Polytechnique de Montréal. Ses conseils lors de la fabrication des pièces m'ont été très profitables.

Je tiens à remercier chaleureusement Mme. Denise Carrier, responsable de l'animalerie du CHU Ste-Justine, ainsi que ses collaborateurs. J'ai beaucoup apprécié leur disponibilité et leur gentillesse. Ils m'ont beaucoup appris sur l'usage des animaux dans un contexte de recherche.

Je remercie également M. Michael Cademartori, technicien en radiologie du CHU Ste-Justine. Il a montré beaucoup de flexibilité pour accommoder son horaire au mien afin de pouvoir collaborer dans ce projet. Je le remercie pour l'intérêt qu'il porte au bon déroulement de ma maîtrise même après avoir terminé d'y contribuer concrètement.

J'aimerais remercier Mme Josée Dépôt, assistante de recherche du CHU Ste-Justine, pour son aide et son apport important dans la partie histologique de mon projet.

Je remercie également Mme Sophie Lerouge, chercheure du CHUM et professeure à l'École de Technologie Supérieure, ainsi que sa technicienne Mme Zhao Qin pour leur aide lors de la préparation des coupes histologiques.

Je remercie très sincèrement tous les membres des laboratoires LIS3D et LMBCAO pour leur gentillesse et leurs réponses à mes nombreuses questions.

Je tiens à remercier les étudiants et membres des laboratoires du Dr. Alain Moreau, du laboratoire du Dr. Florina Moldovan et du laboratoire du Dr. Isabelle Villemure pour leurs réponses à mes questions et particulièrement Mathilde Cancel pour son aide pour

les essais d'immunohistochimie et Bouziane Azzedine pour son aide précieuse apportée à mon projet.

Mes chaleureux remerciements vont aux étudiants du laboratoire LMBCAO qui en font un lieu d'échange et d'amitié en particulier Geneviève, Pierre-Luc, Karine, Marwan, Vivien et Fanny.

Je tiens à remercier Dr Donita Bylski-Austrow ainsi que Dr Ian Stokes pour les échanges que j'ai eus avec eux et qui m'ont beaucoup appris.

Je remercie sincèrement mes amis d'ici et d'ailleurs pour leur soutien, particulièrement Stéphanie et Aurélie. Merci d'être là pour moi.

Je remercie infiniment mes parents pour leur soutien et leur aide tout au long de mes études.

« Last but definitely not least », je tiens à remercier mon conjoint, Jean-François, pour son soutien quotidien. Merci de croire inconditionnellement en mes capacités!

Ce projet a été financé par le Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (CRSNG) dans le cadre de la chaire de recherche industrielle CRSNG-Medtronic en biomécanique de la colonne vertébrale.

RÉSUMÉ

La scoliose idiopathique adolescente est une déformation tridimensionnelle de la colonne vertébrale. Les formes les plus sévères de cette pathologie nécessitent une intervention chirurgicale qui permet de corriger la géométrie du rachis. Ces chirurgies sont très invasives et les vertèbres instrumentées du patient sont fusionnées afin d'obtenir une plus grande stabilité. Ainsi, les patients ayant subi cette chirurgie perdent une grande part de mobilité de la colonne vertébrale.

Les implants n'induisant pas de fusion vertébrale développés dans les dernières années démontrent une capacité de corriger ou d'induire des courbures rachidiennes, cependant ils entourent les disques intervertébraux. Ainsi, lors de leur action de modulation de croissance, ils exercent une compression sur le disque intervertébral et peuvent mener à son altération. L'objectif de ce projet de maîtrise est de tester le design d'un implant qui repose sur un nouveau concept permettant de moduler la croissance vertébrale de façon minimalement invasive, sans fusionner les vertèbres et sans altérer le disque intervertébral. Ce concept physaire implique que l'implant agit uniquement sur la plaque de croissance sans couvrir le disque intervertébral. Cet objectif a impliqué le développement d'une microagrafe adaptée à un petit modèle animal dans le but de lui induire une courbure vertébrale contrôlée.

Après des essais sur plusieurs animaux cadavériques, les vertèbres caudales de rat se sont révélées être le modèle animal le plus adéquat pour ce projet. Le concept de correction physaire a été adapté à ce modèle animal en une microagrafe fixée aux

vertèbres par une petite vis. Le protocole expérimental comportait trois groupes : un premier groupe de onze rats instrumentés (Cd7 à Cd10), un groupe *sham* de cinq rats et un groupe contrôle de cinq rats. L'expérience a duré sept semaines durant lesquelles cinq radiographies ont été prises, tous les douze jours, sur tous les animaux en plus des radiographies préopératoires. Lors de la prise de ces radiographies, des marqueurs fluorescents (tétracycline et calcéïne) ont été injectés alternativement afin de marquer l'os en croissance. Après le sacrifice des animaux, les vertèbres Cd6 à Cd11 ont été prélevées sur tous les rats et enrobées dans une résine de méthyl méthacrylate (MMA). Des radiographies à haute résolution ainsi que trois micro-CT scans ont été pris sur les tissus prélevés. Des coupes histologiques ont été réalisées afin de procéder à une première analyse histomorphométrique, ainsi qu'une analyse de la plaque de croissance et des disques intervertébraux.

Les analyses radiographiques ont mis en évidence des déformations avec des angles de Cobb importants de 30° en moyenne (maximum : 35° et minimum : 25°) obtenus après 23 jours d'implantation pour les animaux du groupe instrumentés ayant présenté une réponse complète de modulation de croissance. Ces angles se sont ensuite légèrement résorbés à une moyenne de 23° (maximum : 30° et minimum : 17°). Les vertèbres de ce sous-groupe ont été cunéiformisées à un maximum de 22° (10° en moyenne) durant les sept semaines d'implantation. Le groupe *sham* n'a pas montré de différence significative de modulation de croissance, par rapport au groupe contrôle. Une analyse histologique descriptive des disques intervertébraux se basant sur des critères extraits d'inspection visuelle a permis de voir que la plupart d'entre eux (11/16) semblent sains.

Cette étude démontre la faisabilité d'une technique de modulation de croissance sans fusion sur un modèle de vertèbres caudales de rat. La diminution des angles de Cobb observée en fin d'expérimentation est probablement due à la force de la plaque de croissance qui pousse les implants latéralement hors de leur position d'origine. Le mauvais positionnement de certains implants peut être attribué à la difficulté des chirurgies. À l'âge de 26 jours, les animaux étaient très petits et leur physé difficile à différencier du reste du cartilage osseux, même sous un microscope. Dans ce cas, ils ne produisent pas de modulation de croissance efficace. Dans un modèle animal plus grand ou chez les humains, ce problème de positionnement devrait être résolu par la plus grande taille des vertèbres. La plupart des disques intervertébraux semblent sains. Cinq des seize disques présentent des particularités. Trois d'entre eux proviennent d'un même animal et présentent du tissu fibreux, ce qui pourrait être dû à une légère infection postopératoire ou à des altérations occasionnées lors de l'intervention. Les deux autres présentent une hernie qui est probablement due aux manœuvres chirurgicales.

La microagrafe testée dans ce projet a permis de moduler la croissance vertébrale de façon très efficace lorsqu'elle était bien positionnée. Ce nouvel implant induit une courbure rachidienne de façon minimalement invasive, sans fusion vertébrale et sans endommager le disque intervertébral. La prochaine étape est l'adaptation de cet implant à un modèle animal plus grand et dans le futur pour des corrections de scolioses idiopathiques de l'adolescent.

ABSTRACT

Adolescent idiopathic scoliosis is a tridimensional spinal deformation. The most severe cases require a surgical correction using a rod and implant construct. These surgeries are very invasive and imply a fusion of the instrumented vertebrae. After their surgery, the patients face a great loss of mobility.

Fusionless staples have been developed in the past years and they showed a successful induction or correction of spinal curvatures. However, they all span the intervertebral disc space, which is changing the spine kinematics and applying a compression on the disc. This in turn may alter the exchange by diffusion of nutrients and waste inside the disc and can possibly lead to disc degeneration. The objective of this project was to test the design of an implant based on a new concept of fusionless growth modulation inducing no alteration of the intervertebral disc. This implies the development of a physal device adapted to the size of a small animal model in which controlled spinal curvature was induced.

The chosen animal model was the rat tail. The concept was adapted to fit the size of the caudal vertebrae. The device was attached to the vertebra by a screw and intended to apply load on the vertebral physis to slow down the growth on the instrumented side. The experimental protocol had a group of 11 instrumented rats (Cd7 to Cd10, one device on each vertebra), a sham group of 5 rats and a control group of 5 rats. The implantation lasted for 7 weeks during which 5 radiographs were taken on all animals, every 12 days. After sacrifice (CO₂), the vertebrae from Cd6 to Cd11 were harvested and embedded in

methyl metacrylate (MMA). High resolution radiographs and three microCT Scans were taken on the harvested tissues. Histological analyses were done on the growth plate and on the intervertebral disc.

Mean Cobb angles of 30° (maximum 35°) were obtained at 23rd day postop in the subgroup of rats presenting a complete growth modulation response. These angles decreased a little to a mean angle of 23° (maximum 30°). Vertebrae of this subgroup presented a significant wedging with a maximal angle of 22° (average: 10°). The rats from the sham group showed no significant long term growth modulation compared to the control group. Descriptive histological analyses showed that in most cases (11/16), there was no alteration of the intervertebral disc in the operated segments.

The present study demonstrates the feasibility of a fusionless growth modulation technique on a rat tail model. Decreasing deformities were observed at the end of the experience. It is thought that the strength of the physal plate and its growth pushes the device out of its position; the vertebrae overgrow the devices and this way the deformities decrease.

Improperly positioned devices did not produce growth modulation. A proper position thus is the key to an efficient growth modulation; however a device with a limited time effect could be a new research way for early and targeted scoliosis treatments. In larger animals or in humans, the problem will be lessened because of the dimensions of the vertebrae. The bad positioning may be attributed to the difficulty of the surgery: at the age of 26 days, the animals were very young and the physes were difficult to

differentiate from the rest of the cartilage. Their very small and cartilaginous vertebrae made it difficult to position the device properly even under a microscope.

This study presents experimental evidence that this new vertebral physeal device, when properly positioned, induced a significant controlled wedging to vertebrae, while maintaining spinal flexibility. The intervertebral discs were not altered, except one animal having grown lots of fibrous tissue and two discs presenting hernia which are probably due to the surgical procedure. Deeper analysis of the intervertebral discs needs to be undertaken. This new surgical concept and device can then be tested on larger animal models and possibly transferred and adapted to humans with the clinical strategic goal of early treatment of scoliosis by controlled modulation of vertebral growth.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	IV
REMERCIEMENTS	V
RÉSUMÉ	VIII
ABSTRACT.....	XI
TABLE DES MATIÈRES.....	XIV
LISTE DES FIGURES	XVII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXI
LISTE DES ANNEXES.....	XXII
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 REVUE DES CONNAISSANCES	3
1.1. ANATOMIE DESCRIPTIVE DE LA COLONNE VERTÉBRALE.....	3
1.2. STRUCTURE ET COMPOSITION DES TISSUS SQUELETTIQUES	7
1.2.1. <i>Tissus osseux</i>	7
1.2.2. <i>Tissus cartilagineux</i>	9
1.3. CROISSANCE ET MAINTIEN DES TISSUS SQUELETTIQUES.....	10
1.3.1. <i>Croissance osseuse</i>	11
1.3.2. <i>Modulation de croissance</i>	12

1.3.3. Remodelage osseux.....	15
1.4. SCOLIOSE.....	16
1.4.1. Description de la pathologie.....	16
1.4.2. Corrections de la scoliose.....	20
1.4.2.1. Corset.....	21
1.4.2.2. Instrumentation chirurgicale et ostéosynthèse.....	23
1.4.2.3. Agrafes.....	24
1.5. MODÈLES ANIMAUX POUR L'ÉTUDE BIOMÉCANIQUE DU RACHIS.....	28
CHAPITRE 2 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE DU PROJET ET	
DESCRIPTION DE LA MÉTHODE DE DESIGN.....	31
2.1. MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE DU PROJET.....	33
2.2. DESCRIPTION DE LA MÉTHODE DE DESIGN.....	34
CHAPITRE 3 ARTICLE.....	38
2.3. PRÉSENTATION DE L'ARTICLE.....	38
2.4. A NOVEL FUSIONLESS VERTEBRAL PHYSEAL DEVICE INDUCING SPINAL GROWTH MODULATION.....	39
3.2.1. Structured abstract.....	41
3.2.2. Introduction.....	44
3.2.3. Materials and Methods.....	45
3.2.4. Results.....	48
3.2.5. Discussion.....	50

3.2.6. <i>Conclusion</i>	53
3.2.7. <i>References</i>	55
3.2.8. <i>Figures</i>	57
CHAPITRE 4 ASPECTS METHODOLOGIQUES ET RESULTATS	
COMPLEMENTAIRES.....	64
4.1. MÉTHODOLOGIE	64
4.1.1. <i>Marquages fluorescents</i>	64
4.2. RÉSULTATS	68
4.2.1. <i>Marquages fluorescents</i>	68
CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE	71
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	83
LISTE DE RÉFÉRENCES	86
ANNEXES	95

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1: La colonne vertébrale, vue sagittale et le détail d'une vertèbre thoracique et lombaire (Gray's anatomy, image du domaine public, www.wikipedia.org).....	4
Figure 1.2: Structure de l'os (Basic Human Anatomy, Alexander Spence, réimprimé avec la permission de Pearson Education Inc.)	9
Figure 1.3: Zones constituant la plaque de croissance (droits autorisés de www.gla.ac.uk , consulté le 21/09/06).....	12
Figure 1.4: Croissance en fonction du chargement appliqué (Stokes et coll, 1996, droits autorisés par Lippincott Williams & Wilkins).....	14
Figure 1.5: Mécanisme de croissance osseuse à gauche et de remodelage osseux à droite (adaptée de http://webanatomy.net/ , consulté le 15/05/06).....	16
Figure 1.6: Mesure de l'angle de Cobb analytique (a) dans le plan frontal; (b) dans le plan sagittal (adapté de Delormes et coll. 2003, droits autorisés par © 2003 IEEE).....	18
Figure 1.7: Le processus autoentretenu de la progression de la scoliose (Villemure, 2000, droits autorisés par l'auteure).....	19
Figure 1.8: Corsets de Boston (tiré de www.ortotech.ro , consulté le 12/12/06, droits autorisés de Ortotech-Romania).....	22
Figure 1.9: Corset de Charleston (tiré de www.scoliosis.org , consulté le 12/12/2006, droits autorisés par le détenteur)	22
Figure 1.10: Radiographie postopératoire d'une scoliose. (Image du domaine public, www.wikipedia.org).....	24

Figure 1.11: Implant rigide couvrant deux plaques de croissance (G), deux centre d'ossification secondaire (E), un disque intervertébral (D) et une partie des deux corps vertébraux (V), (Wall et coll. 2005, droits autorisés par Lippincott Williams & Wilkins)	26
Figure 1.12: Agrafes à mémoire de forme à deux ou quatre pattes (Betz 2003, droits autorisés par Lippincott Williams & Wilkins)	26
Figure 1.13 : Deux fixations osseuses avec une boucle d'attache flexible (Braun et coll. 2006, droits autorisés par Lippincott Williams & Wilkins)	26
Figure 1.14: Types de design d'agrafes physiques (tiré du brevet Groiso, US_20060167459_A1, image libre de droits)	27
Figure 1.15: Positionnement de l'agrafe. A: agrafe en phase martensitique, B : agrafe en phase austénitique (tiré du brevet Groiso, US_20060167459_A1, image libre de droits)	28
Figure 2.1: Étapes du projet de maîtrise	33
Figure 2.2: Concept physique initial	34
Figure 3.1: Cobb angles versus time postop for all the rats of the experimental group (1).	57
Figure 3.2: Effective growth modulation of the 7 th caudal vertebra in Rat 18 (3D reconstruction of micro CT Scan images, after sacrifice)	58
Figure 3.3: Vertebral wedging of versus time. 7 th to 10 th vertebrae are plotted for the four rats from long term response subgroup.	59

Figure 3.4: Global growth deformations in the tail of rat 5 presenting a long term growth modulation response. The five pictures show the evolution of the curvature in time....	60
Figure 3.5: Growth rate estimation versus days post-op for the rats from all three experimental groups.....	61
Figure 3.6: High resolution radiographs showing the position of 3 devices. A: efficient position, B: position of the device being pushed out by the vertebra, C: inefficient position.....	62
Figure 3.7 : a) intervertebral disc showing no visible alteration; b) deformed intervertebral disc showing no visible alteration; c) intervertebral disc with fibrous tissues; d) intervertebral disc with a hernia.....	63
Figure 4.1: Marquage perturbé sous l'implant, grossissement 10x (A15-2_C8_si_10x).	66
Figure 4.2: Schéma présentant les mesures de minéralisation et de croissance osseuse par les marquages fluorescents.....	67
Figure 4.3: Minéralisation en fonction du temps	68
Figure 4.4: Croissance longitudinale durant les 12 derniers jours	69
Figure 5.1: Correction maximale obtenue chez le rat et correction potentielle chez l'humain.....	74
Figure B.1: Dessin de définition de la microagrafe	96
Figure B.2: Dessin de définition de l'outil de maintien.....	97
Figure C.1: Self-sustained biomechanical process.....	100
Figure C.2: Lateral view of the vertebral column.....	106
Figure C.3: Typical thoracic vertebra	106

Figure C.4: Sagittal section of a lumbar vertebra	106
Figure C.5: Growth vs. load of bodyweight (Stokes et al., 1996).....	108
Figure C.6: Stress vs. strain for NiTi and stainless steel (Morgan, 2004)	111
Figure C.7: Stress vs. strain curves for several materials (Morgan, 2004)	111
Figure C.8: Ms fonction of Ni%(Guénin, 1996).....	112
Figure C.9: Design example 1	115
Figure C.10: Design example 2.....	115
Figure C.11: Design example 3.....	115
Figure C.12: Design example 4.....	115
Figure C.13: Staple insertion around the epiphyseal plate.....	116
Figure C.14: Staple in its "austenitic position"	116
Figure C.15: Idea of design for the staple	117
Figure C.16: Structure of the intervertebral disc.....	118
Figure C.17: Types of lesions done on sheeps'intervertebral discs (Thompson et coll., 2004)	118

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1-1: Résumé de quelques études portant sur la modulation de croissance osseuse	14
Tableau 1-2: Croissance restante de la colonne vertébrale complète en fonction de l'âge et du sexe.....	20
Tableau 1-3: Comparaison de trois techniques de modulation de croissance sans fusion	26
Tableau 1-4: Modèles animaux pour la colonne vertébrale	30
Tableau 2-1: Étude de praticabilité de 6 solutions	35
Tableau 4-1: Dosage des marqueurs fluorescents.....	64
Tableau 4-2: Zones de mesures pour la minéralisation.....	65
Tableau A-1: Choix du modèle animal	95
Tableau C-1: Steps of the project.....	104
Tableau C-2: Dimensions of spinal elements.....	107
Tableau C-3: Summary of some growth modulation experiments in animals.....	108
Tableau C-4: Stresses induced in previous studies	110
Tableau C-5: Mechanical characteristics of spinal elements (Iatridis et al., 2005; Leahy & Hukins, 2001; Abdulshafi, 1993).....	110
Tableau C-6: Physical properties of martensitic and austenitic NiTi (Lebreton, 2004) .	113
Tableau C-7: Paired comparison of criterions	120

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE A. CHOIX DU MODÈLE ANIMAL	95
ANNEXE B. DESSINS DE DÉFINITION.....	96
ANNEXE C. CAHIER DES CHARGES DU PROJET	98
C.1 INTRODUCTION.....	100
C.2 DESCRIPTION OF THE PROBLEM	102
C.2.1. <i>Needs</i>	102
C.2.2. <i>Hypothesis</i>	103
C.2.3. <i>Objectives</i>	103
C.2.4. <i>Steps of the project</i>	104
C.3 ACTUAL KNOWLEDGE AND RESTRICTIONS	105
C.3.1. <i>Anatomy and geometry of the spine and vertebrae</i>	105
C.3.2. <i>Growth modulation and required load</i>	107
C.3.3. <i>Mechanical characteristics of the spinal elements</i>	110
C.3.4. <i>Material characteristics</i>	111
C.3.5. <i>Staples used for growth modulation</i>	114
C.3.6. <i>Intervertebral disc damages</i>	117
C.4 EVALUATION.....	118
C.3.7. <i>Criteria</i>	119
C.3.8. <i>Paired comparisons</i>	120

C.5	CONCLUSION.....	121
C.6	REFERENCES	122

INTRODUCTION

La scoliose idiopathique adolescente est une déformation tridimensionnelle de la colonne vertébrale. Dans les cas les plus sévères, il est nécessaire de faire une intervention chirurgicale afin de corriger les courbures scoliotiques. Ces chirurgies permettent d'obtenir en général une bonne correction des déformations, mais elles engendrent aussi plusieurs désavantages. L'intervention est très invasive, nécessite un long rétablissement pour le patient. De plus cette chirurgie induit une fusion vertébrale sur la section instrumentée et donc un changement important au niveau de la mobilité de la colonne vertébrale.

Depuis quelques années il existe de nouvelles approches technologiques minimalement invasives, notamment la chirurgie antérieure par endoscopie. Le temps de rétablissement est plus court et les cicatrices beaucoup plus petites. Cependant la colonne reste fusionnée sur plusieurs niveaux. Des technologies récentes ont été développées afin d'obtenir une correction de la courbure scoliotique par modulation de croissance vertébrale tout en maintenant une certaine mobilité du rachis. Ces nouveaux implants sont des agrafes intervertébrales de différents designs qui englobent le disque intervertébral. Elles fonctionnent en appliquant une compression sur les plaques de croissance ou en empêchant la croissance d'un côté de la vertèbre. Ainsi le disque intervertébral est également en compression, puisqu'il est englobé par l'implant. Ce

système avasculaire est sensible aux compressions externes qui peuvent mener à sa dégénérescence.

Ainsi l'objectif de ce projet est de développer un nouvel implant qui permet une modification de courbure du rachis par modulation de croissance tout en conservant la physiologie et la viabilité du disque intervertébral. L'efficacité de ce nouvel implant est testée sur un modèle animal. Ensuite il est vérifié que l'implant n'affecte pas le disque intervertébral.

Ce mémoire par article est divisé en 4 chapitres. Le premier présente une revue des connaissances nécessaires à la bonne compréhension du projet. Il contient des notions sur l'anatomie du rachis, la scoliose, les techniques de correction de cette pathologie, en particulier celles minimalement invasives et sans fusion. Le chapitre 2 décrit la méthodologie générale du projet, ses objectifs spécifiques et présente un diagramme des différentes étapes du projet. Le corps du mémoire est constitué d'un article constituant le 3^{ème} chapitre. Il présente l'implant développé ainsi que son étude de faisabilité sur un petit modèle animal. Des résultats concernant son effet sur la modulation de croissance des vertèbres, sur la croissance de l'os et sur le disque intervertébral y sont présentés et discutés. Le chapitre 4 contient des résultats histologiques complémentaires à ceux présentés dans l'article. Le chapitre 5 comprend une discussion générale sur le projet. Une section de conclusion et de recommandations pour des travaux futurs clôt ce mémoire.

CHAPITRE 1 REVUE DES CONNAISSANCES

Ce chapitre contient des notions d'anatomie du rachis sain ainsi que la description de la scoliose et des corrections possibles pour cette pathologie, en particulier celles minimalement invasives et sans fusion. Il contient également des notions concernant les tissus squelettiques, leur croissance et leur maintien.

1.1. Anatomie descriptive de la colonne vertébrale

La colonne vertébrale est un assemblage longitudinal et courbé d'os, de ligaments et de cartilages. Les vertèbres sont les principaux éléments qui la constituent. Un adulte possède généralement 7 vertèbres cervicales (C1-C7), 12 vertèbres thoraciques (T1-T12), 5 vertèbres lombaires (L1-L5), 5 vertèbres sacrées et 3 à 5 vertèbres coccygiennes. Les vertèbres sacrées sont soudées entre elles ainsi que les coccygiennes (Standring, 2005). À la naissance, les vertèbres sont très semblables. Petit à petit, les vertèbres se différencient pour pouvoir répondre aux fonctions qu'elles doivent remplir. Ainsi les vertèbres lombaires sont plus larges et robustes afin de supporter le poids du corps. Les vertèbres cervicales, sont plus petites et plus mobiles (Standring, 2005). Toutes les vertèbres ont certaines caractéristiques en commun. Elles possèdent un corps vertébral (partie antérieure) et un arc vertébral (partie postérieure). La moelle épinière passe par leurs trous vertébraux qui sont délimités par le corps vertébral et l'arc vertébral. Cette

morphologie permet de protéger la moelle épinière et de présenter un solide support pour le tronc.

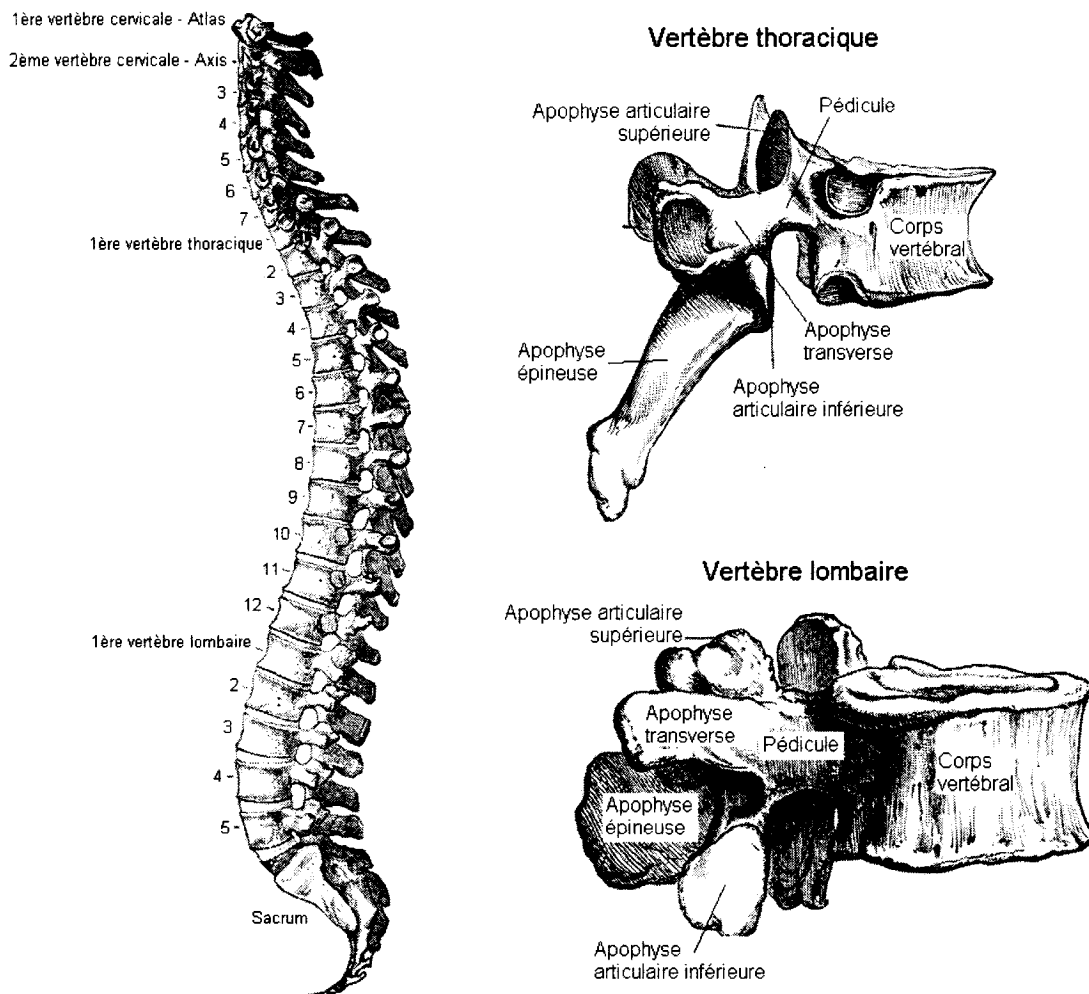


Figure 1.1: La colonne vertébrale, vue sagittale et le détail d'une vertèbre thoracique et lombaire (Gray's anatomy, image du domaine public, www.wikipedia.org)

La partie postérieure des vertèbres a une géométrie complexe qui permet des mouvements de la colonne dans les 3 plans anatomiques ainsi qu'une protection de la

moelle épinière. Comme l'illustre la figure 1.1, les *apophyses transverses* se projettent latéralement à partir de l'arc vertébral et l'*apophyse épineuse* part de la surface postérieure. Ces deux apophyses servent de points d'attache pour les muscles et ligaments. La partie de l'arc vertébral entre le corps vertébral et l'apophyse transverse est le *pédicule*. La *lame* est la partie entre l'apophyse transverse et l'apophyse épineuse. De chaque côté de l'arc vertébral, une paire d'apophyses articulaires supérieures se projettent vers le haut et une paire d'apophyses articulaires inférieures se projettent vers le bas à partir du même endroit (Standring 2005).

Les vertèbres comprises entre la 3ème cervicale et la 5ème lombaire comportent entre elles un disque intervertébral. Le disque intervertébral est constitué d'un anneau fibreux (*annulus fibrosus*) et d'un noyau mou (*nucleus pulposus*). L'*annulus fibrosus* est constitué de plusieurs couches de fibres de collagènes dont l'orientation est parallèle dans une même couche. Le *nucleus pulposus* est composé d'environ 90% d'eau à la naissance. Ce contenu en eau diminue avec l'âge jusqu'à environ 60%, ce qui rend le noyau moins souple (Iatridis et coll. 1997). Les disques permettent d'absorber les chocs que subissent les vertèbres et offre à la colonne une mobilité.

Les ligaments de soutien principaux sont les *ligaments longitudinaux antérieur et postérieur*. Ils longent la colonne vertébrale entière du cou au sacrum, l'un antérieur l'autre postérieur. Le ligament longitudinal antérieur est plus large et évite l'hyperextension de la colonne vers l'arrière. Il est fixé sur les corps vertébraux et les

disques intervertébraux. Le ligament longitudinal postérieur, plus mince et moins résistant, est fixé uniquement aux disques intervertébraux. Il a pour fonction d'éviter l'hyperflexion vers l'avant.

Douze paires de côtes constituent le thorax. Les sept premières (vraies côtes ou côtes sternales) sont fixées en avant sur le sternum et en arrière sur les vertèbres thoraciques. Les trois suivantes sont les fausses côtes ou côtes asternales. Les deux dernières sont les côtes flottantes. Elles sont plus courtes et ne sont pas attachées sur le sternum.

Chez une personne saine, la colonne vertébrale est droite dans le plan frontal. Dans le plan sagittal, elle présente quatre courbures, comme le montre la figure 1.1. Deux courbures à convexité postérieure (cyphose) et deux courbures à convexité antérieure (lordose). La cyphose thoracique et la cyphose sacro-coccygienne sont présentes dès la naissance de l'enfant. La lordose cervicale apparaît lorsque l'enfant relève la tête et la lordose lombaire lorsqu'il commence à marcher (Standring, 2005). La colonne vertébrale permet de supporter le tronc en lui offrant une certaine flexibilité. Elle protège également la moelle épinière.

1.2. Structure et composition des tissus squelettiques

Le texte qui suit est principalement documenté par les notes du cours d'histologie de l'université Paris IV Pierre et Marie Curie, Paris (Escudier et coll. 2005).

1.2.1. Tissus osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif caractérisé par la nature solide de sa matrice extra-cellulaire. Cette matrice se calcifie, ce qui la rend opaque aux rayons X et permet une analyse par radiographie. Le squelette a trois fonctions principales. La fonction *mécanique* assure le soutien et la protection des organes. La fonction *métabolique* permet le remodelage constant du tissu osseux. La libération et le stockage des particules minérales contrôlent le métabolisme phosphocalcique. La fonction *hématopoïétique* permet la différenciation des cellules sanguines créées par la moelle osseuse.

La matrice extracellulaire de l'os est constituée d'une partie organique et d'une partie minérale. La partie organique est composée de plusieurs éléments servant à relier les cellules osseuses à l'hydroxyapatite et intervenant dans la minéralisation de l'os. La partie minérale est constituée d'hydroxyapatite et de carbonate de calcium. Le squelette contient 98% du calcium de l'organisme; il en représente donc un énorme réservoir et joue un rôle important dans le métabolisme phosphocalcique.

Parmi les cellules osseuses, il existe des cellules formatrices (les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes) et des cellules résorbantes (les ostéoclastes). Les ostéoblastes sont cubiques et situées à la surface externe et interne du tissu osseux en croissance. Elles peuvent devenir des ostéocytes, des cellules bordantes ou mourir par apoptose. Les ostéocytes sont des anciennes cellules ostéoblastes. Elles ne peuvent pas se diviser, leur taille est petite et fusiforme. Leur capacité de synthèse et de résorption osseuse est faible. Ces cellules participent au maintien de la matrice osseuse et contribuent à l'homéostasie de la concentration calcique dans le sang. Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos. Elles peuvent être sollicitées pour redevenir des ostéoblastes actifs. Les ostéoclastes sont les cellules ostéorésorbantes. Elles sont très volumineuses et contiennent plusieurs noyaux. Ces cellules se trouvent à l'intérieur de la matrice osseuse, ont une très grande mobilité et peuvent se déplacer à la surface des travées osseuses.

Les tissus osseux sont classés selon leur porosité. L'os trabéculaire (spongieux ou primaire) est très poreux (75-95%). Il a la structure d'un réseau tridimensionnel de barres, plaques et arches. Il est essentiellement présent dans les os courts, les os plats et les épiphyses des os longs (Carrier, 2003). Les pores sont remplis de moelle osseuse et de vaisseaux. L'os compact (cortical, secondaire ou haversien) qui ne contient que 5-10% de pores est très dense. Ce dernier est constitué de lamelles osseuses cylindriques concentriques autour d'un canal de Havers. Ce canal contient les capillaires sanguins et nerveux. Ces systèmes de Havers ou ostéones offrent à l'os compact une grande

résistance. Ce tissu se trouve principalement dans la diaphyse des os longs. La figure 1.2 montre les différentes composantes de l'os.

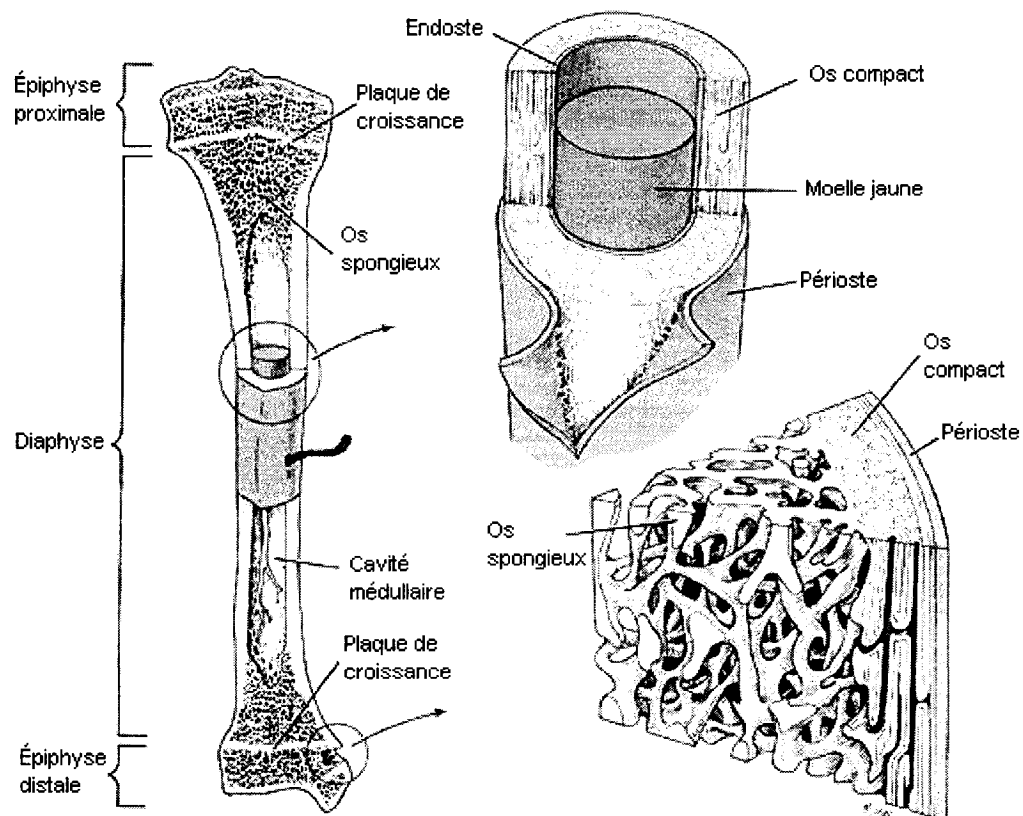


Figure 1.2: Structure de l'os (Basic Human Anatomy, Alexander Spence, réimprimé avec la permission de Pearson Education Inc.)

1.2.2. Tissus cartilagineux

Le tissu cartilagineux, comme le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé. Il est communément appelé " cartilage ". Il a une consistance dure mais il n'est pas minéralisé. Il ne contient pas de vaisseaux sanguins, ni de nerfs. Les échanges de

nutriments et de déchets s'y font par diffusion. Il est formé de chondrocytes, des cellules volumineuses et arrondies, dans une matrice extracellulaire complexe. Cette matrice est constituée d'eau (70-80%), de fibres collagènes et élastiques. Selon la proportion de ces fibres, le cartilage peut prendre trois formes.

Le cartilage hyalin contient des microfibrilles de collagène, disposées dans un réseau larges. Il recouvre les surfaces des articulations, afin de minimiser le frottement entre les os. Le cartilage *fibreux* contient de larges fibres de collagène orientées le long des lignes de forces ce qui lui offre une bonne résistance. L'*annulus fibrosus* des disques intervertébraux en est constitué. Le cartilage *élastique* est plus dense que les deux précédents et contient beaucoup de fibres élastiques, ce qui le rend très déformable.

1.3. Croissance et maintien des tissus squelettiques

Le tissu osseux subit deux types de modifications structurales: la croissance endochondrale (à partir du tissu cartilagineux) et la croissance endoconjonctive (à partir du tissu conjonctif). La croissance endochondrale agit sur la longueur des os; elle est décrite dans la section *1.3.1 croissance osseuse*. La croissance endoconjonctive agit sur la largeur et la morphologie des os; elle est décrite dans la section *1.3.3 remodelage osseux*.

1.3.1. Croissance osseuse

L'ossification endochondrale se fait à partir du cartilage. Les chondrocytes germent dans du cartilage hyalin. Ils sont de formes rondes et se multiplient par mitoses successives, pour former des colonnes verticales. Les cellules cessent de se diviser lorsqu'elles arrivent dans la zone hypertrophique. À ce stade, les chondrocytes augmentent considérablement leur volume. Ils synthétisent ensuite du collagène de type X. Des cristaux d'hydroxyapatite sont formés, les chondrocytes dégèrent et sont remplacés par des cellules ostéoformatrices. Du nouvel os est ainsi formé. L'arrivée de vaisseaux sanguins permet aux nouveaux tissus osseux de recevoir des nutriments et d'éliminer les déchets. L'os s'organise ainsi et, entre chaque épiphyse et la diaphyse, se trouve une plaque de croissance. L'histologie de cette plaque est détaillée plus loin. Les deux épiphyses et la diaphyse sont constituées d'os spongieux. Lorsque l'os a terminé son développement, les plaques de croissances disparaissent et il y a fusion des épiphyses à la diaphyse. L'ossification endochondrale n'est alors plus possible.

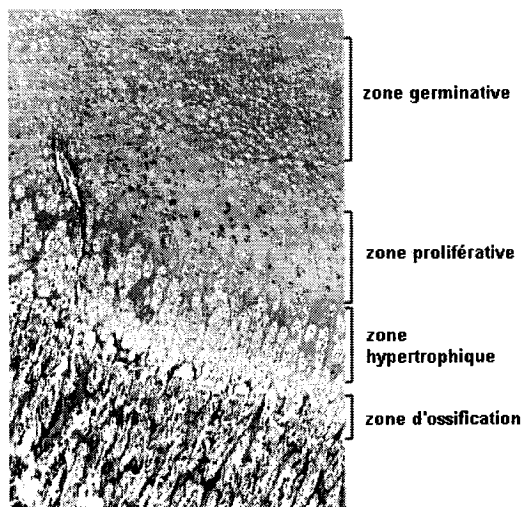


Figure 1.3: Zones constituant la plaque de croissance (droits autorisés de www.gla.ac.uk, consulté le 21/09/06)

1.3.2. Modulation de croissance

Pendant la croissance osseuse, la morphologie des os est modifiée par des facteurs génétiques, hormonaux et biomécaniques (Stokes et coll. 1996, Villemure 2000). En effet, selon le concept de *Hueter-Volkmann* (Kujala et coll. 2002a, Ryhanen et coll. 1999, Kujala et coll. 2002b) lorsque les plaques de croissance d'un os sont en compression uniaxiale, le taux de croissance de l'os est diminué. Par ailleurs, une traction uniaxiale appliquée sur la plaque de croissance a tendance à augmenter la croissance osseuse dans cette direction. Une traction de l'ordre de $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ du poids du corps entraîne une augmentation de croissance de 10-20%. (Stokes et coll. 1996). Certains chercheurs (Stokes et coll. 1998) affirment que le disque intervertébral peut subir les mêmes changements par des stimuli biomécaniques. Ils ont établi qu'une traction permet d'augmenter l'épaisseur du disque et qu'une compression la diminue. Il

est difficile d'établir exactement la cunéiformisation d'un tissu mou tel que le disque intervertébral puisque la déformation peut être due à une déformation élastique momentanée lors de la mesure.

Certaines études (Robling et coll. 2001, Kujala et coll. 2002a, Kapanen et coll. 2001, Kujala et coll. 2002b) précisent que c'est un chargement dynamique qui est nécessaire pour stimuler cette modulation. Dans la plupart des études faites sur ce sujet, le dispositif utilisé induit une contrainte statique, mais le sujet étudié est libre de bouger, ce qui crée un chargement dynamique. Par ailleurs Frost (1990) étudia l'historique de chargement et arriva aux conclusions suivantes. Des chargements importants et uniques n'ont pas d'influence sur le comportement de croissance de l'os, tant que les tissus osseux ne sont pas endommagés. La modulation est activée par une moyenne de chargements. De plus, il existe un seuil de chargement qu'il faut dépasser afin d'atteindre ce phénomène de développement osseux. Des charges de très faibles amplitudes n'ont aucune influence.

Stokes et coll. (1996) ont étudié la modulation de croissance des vertèbres caudales de rats. Un appareillage externe induisait une compression ou une tension entre 25 et 75% du poids du corps. Ces études ont permis de trouver une relation linéaire entre le taux de croissance et le chargement en pourcentage du poids du corps. (voir figure 1.4)

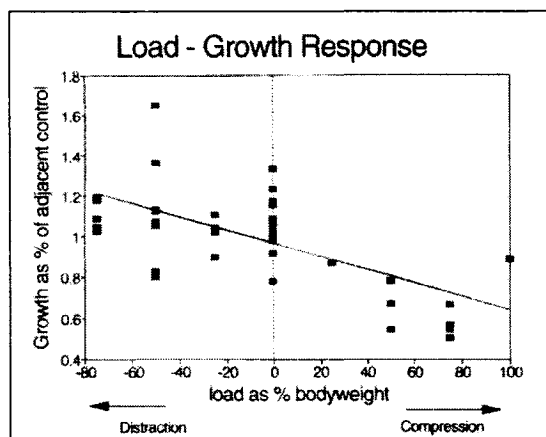


Figure 1.4: Croissance en fonction du chargement appliqué (Stokes et coll, 1996, droits autorisés par Lippincott Williams & Wilkins)

Le tableau 1-1 résume quelques études expérimentales importantes de modulation de croissance osseuse.

Tableau 1-1: Résumé de quelques études portant sur la modulation de croissance osseuse

Chercheurs	Animaux	Os	Appareil	Chargement	Durée
Stokes, 1994	Rats	Tibia	Externe	Compression: $\geq$ Poids corps Tension: $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ Poids corps	
Stokes, 1996	Rats	Vertèbre caudale	Externe	Compression et tension: 25-75% poids corps	6/9 semaines
Stokes, 1998	Rats	Vertèbre caudale	Externe	Compression: 54% poids corps Distraction: 45% poids corps	9 semaines
Stokes, 2005	Rats	Vertèbre caudale	Externe	Compression: 0.1 MPa	24/24h 12/24h jour 12/24h nuit
Ohashi, 2001	Rats	Ulna	Externe	4N, 8.5N et 17 N	
Robling, 2001	Rats	Ulna	Externe	8.5N et 17 N: statique 17 N: dynamique	10 mm/jour
Tremblay, 2004	Porcs	Vertèbre thoracique	Interne (Agrafes)	Agrafe, 27N	2.5 mois

1.3.3. Remodelage osseux

Une fois la croissance osseuse terminée, les os sont encore modifiés, malgré l'absence des plaques de croissance. Ce phénomène s'appelle le remodelage osseux. La modification se fait à deux niveaux : interne et externe. Le remodelage interne concerne la structure intrinsèque de l'os et le remodelage externe affecte la forme et les dimensions de l'os. Le remodelage interne se fait par l'action des cellules ostéoblastes et ostéoclastes. Les ostéoclastes détruisent l'os par petites zones et les ostéoblastes reconstruisent l'os. Ce remodelage permet d'avoir constamment un tissu osseux fonctionnel. Ces cellules osseuses sont activées par des stimuli biochimiques ou mécaniques. Le cycle complet de remodelage osseux de l'humain prend environ quatre mois.

Le remodelage externe entraîne des changements de la géométrie des os par un différentiel entre la résorption par les ostéoclastes et la déposition par les ostéoblastes (Villemure, 2000).

La figure 1.5 résume de façon schématique, les différents phénomènes de modulation de croissance et de remodelage osseux qui peuvent se produire.

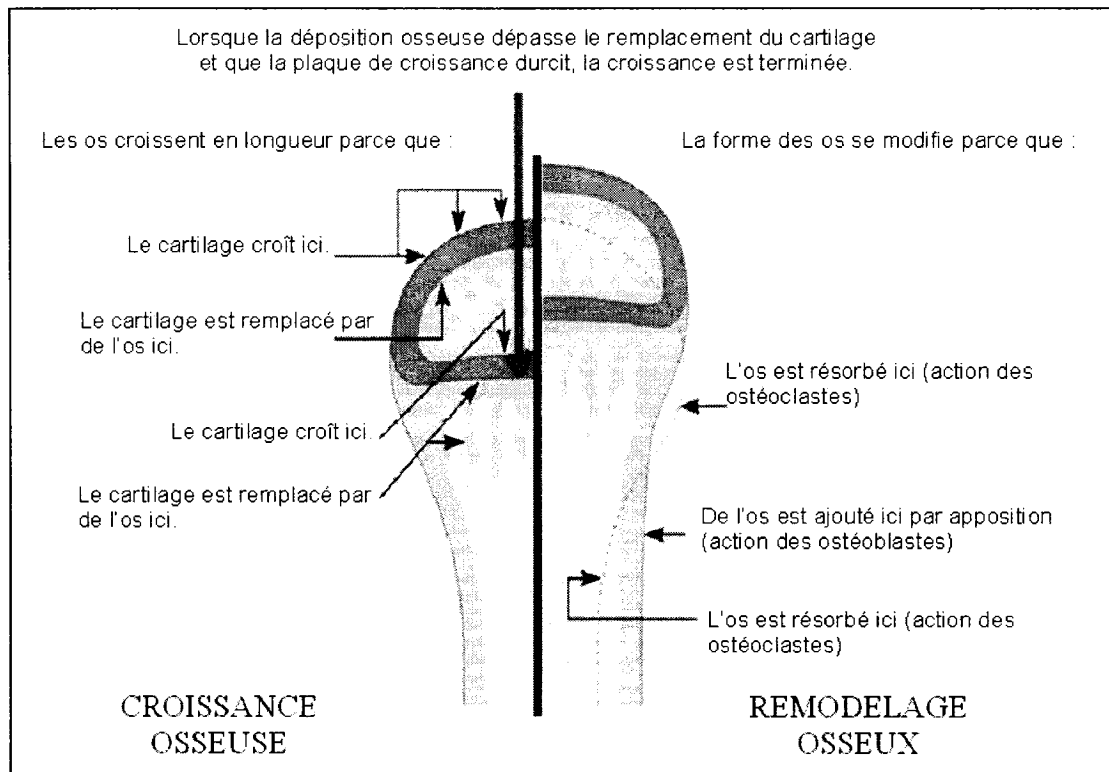


Figure 1.5: Mécanisme de croissance osseuse à gauche et de remodelage osseux à droite (adaptée de <http://webanatomy.net/>, consulté le 15/05/06)

1.4. Scoliose

1.4.1. Description de la pathologie

La scoliose est une pathologie caractérisée par une déformation tridimensionnelle de la colonne vertébrale qui implique des modifications géométriques du rachis et du thorax. La colonne vertébrale est déformée dans les trois plans anatomiques: une déformation latérale dans le plan frontal, généralement un aplatissement des courbures

naturelles dans le plan sagittal (figure 1.1) et une rotation des vertèbres dans le plan coronal. La scoliose entraîne également une déformation des côtes et du bassin.

Il existe des scolioses congénitales ou neuromusculaires mais les plus fréquentes (80%) sont les scolioses idiopathiques dont l'origine n'est pas clairement identifiée. Plusieurs causes leur sont attribuées comme des facteurs génétiques, des facteurs hormonaux, des facteurs neurologiques, des facteurs biomécaniques, une croissance anormale ou une différence entre la longueur des jambes (Burgoyne et coll. 2001, Villemure 2000). Les courbures de plus de 20 degrés sont cinq fois plus fréquentes chez les jeunes filles que chez les garçons (Roach et coll. 1999).

Dans le plan frontal, l'amplitude de la scoliose peut être mesurée par la méthode de l'angle de Cobb. Cet angle est mesuré sur les radiographies postéro-antérieures des patients. Il représente l'intersection entre une droite parallèle au plateau supérieur de la vertèbre située au point d'inflexion supérieur de la courbure et une droite parallèle au plateau inférieur de la vertèbre se trouvant au point d'inflexion inférieur. La même méthode est utilisée dans le plan sagittal pour mesurer les angles de cyphose et lordose (voir figure 1.6).

Lors de l'examen clinique, deux autres indices sont mesurés sur les patients scoliotiques : le déjettement, qui est le déplacement latéral entre la vertèbre T1 et le sacrum et la gibbosité qui est une mesure de la torsion du thorax, mesuré par un scoliomètre.

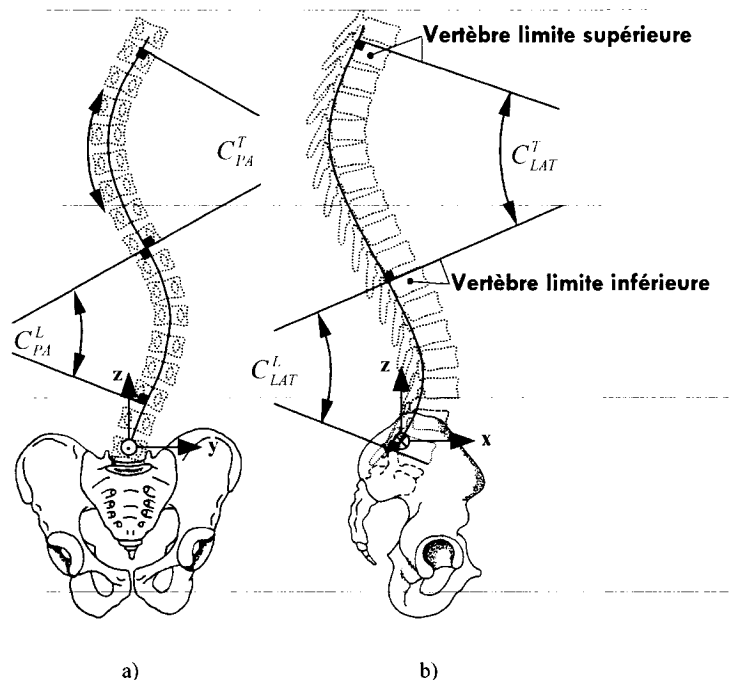


Figure 1.6: Mesure de l'angle de Cobb analytique (a) dans le plan frontal; (b) dans le plan sagittal (adapté de Delormes et coll. 2003, droits autorisés par © 2003 IEEE)

Les vertèbres des patients atteints de scoliose sont cunéiformisées. La courbure de la colonne dans le plan frontal induit une différence de contraintes entre le côté gauche et droit des vertèbres se trouvant dans la courbure. Le côté de la vertèbre qui se trouve dans la partie concave de la courbe est en plus forte compression que le côté qui se trouve dans la partie convexe. Comme expliqué plus haut, la croissance d'un os en compression est ralentie (*principe de Hueter-Volkman*). Ce phénomène induit un processus biomécanique autoentretenu qui mène à une aggravation de la scoliose. Stokes (1998) a démontré que la vertèbre et le disque intervertébral subissent une cunéiformisation. Cette dernière est plus prononcée dans la vertèbre, mais en la considérant par rapport à l'épaisseur de la vertèbre et du disque, la différence n'est pas

significative. La figure 1.7 illustre le processus autoentretenu de la progression de la scoliose.

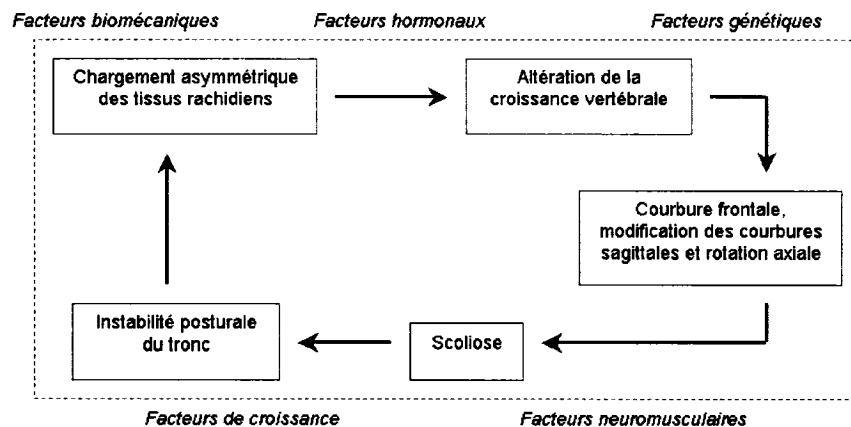


Figure 1.7: Le processus autoentretenu de la progression de la scoliose (Villemure, 2000, droits autorisés par l'auteure)

Comme la scoliose représente un phénomène autoentretenu, son aggravation dépend du potentiel de croissance restant. Il est donc important d'agir rapidement dès qu'une courbure anormale de la colonne est détectée. Si l'angle de Cobb dépasse 100°, il est possible que la scoliose mène à une insuffisance respiratoire, des problèmes cardiaques et même la mort précoce (Carrier, 2003).

La progression de la scoliose est difficile à prévoir, elle dépend d'un très grand nombre de facteurs en particulier le potentiel de croissance restant. Dimeglio a étudié la croissance des enfants et plus particulièrement la croissance des patients scoliotiques. Il a déduit que les deux premières années de la puberté sont décisives puisque 90% des courbes progressent durant cette période. Un patient ayant une courbure d'au moins 30°

avant ce pic de croissance va progresser très rapidement et a une très forte probabilité de devoir subir une chirurgie (Dimeglio 2001, Charles et coll. 2006). La croissance durant l'adolescence permet une correction de 5° à 10° par année pour un segment de cinq vertèbres formant l'apex de la courbure spinale. (Sarwark et coll. 2007)

Le potentiel de croissance moyen des colonnes vertébrales d'adolescents est résumé dans le tableau 1-2. Les valeurs sont tirées des études de Dimeglio et collaborateurs (Charles et coll. 2006). Les valeurs entre parenthèses représentent la croissance moyenne pour chaque vertèbre du segment considéré.

Tableau 1-2: Croissance restante de la colonne vertébrale complète en fonction de l'âge et du sexe

	À l'âge de 11 ans pour les filles et 13 ans pour les garçons		Deux ans après le pic de croissance	
	Segment thoracique	Segment lombaire	Segment thoracique	Segment lombaire
Fille	3.6 cm (3mm/vert.)	2.1 cm (4.2mm/ vert.)	1.5 cm (1.25mm/ vert.)	0.9 cm (1.8mm/ vert.)
Garçon	3.9 cm (3.25mm/ vert.)	2.3 cm (4.6mm/ vert.)	1.6 cm (1.3mm/ vert.)	0.9cm (1.8mm/ vert.)

1.4.2. Corrections de la scoliose

Le type de correction dépend de la sévérité de la scoliose, du potentiel de croissance restant et de la santé générale du patient. Pour connaître le degré de sévérité de la scoliose d'un patient, les orthopédistes se basent sur une observation visuelle du dos, de mesures sur des radiographies (une en postéro-antérieur qui montre la courbure

dans le plan frontal et une en latéral qui montre la colonne vertébrale dans le plan sagittal) et sur des indices cliniques comme la gibbosité ou le déjettement.

Dans les cas de faibles scolioses (angle de Cobb de moins de 20°), il est indiqué de faire un suivi régulier du patient, en particulier durant la plus forte période de croissance, sans autre intervention. Pour les cas de scolioses plus sévères mais dont l'angle de Cobb est inférieur à environ 40 degrés, un corset est prescrit au patient ce qui permet, dans le meilleur des cas, de cesser l'aggravation de la scoliose durant la croissance. Dans le cas de scolioses sévères (angle de Cobb supérieur à 40° et progression rapide de la pathologie), il est nécessaire de procéder à une chirurgie afin de redresser la colonne vertébrale. Ces chirurgies sont généralement très invasives, entraînent la fusion des vertèbres instrumentées et réduisent la mobilité du rachis du patient. Il est important de garder à l'esprit que les orthopédistes ne se basent pas uniquement sur la valeur de l'angle de Cobb pour le choix du type de correction. Leur décision se fait sur l'état global du dos du patient.

1.4.2.1. Corset

Il existe plusieurs types de corsets. Leur but principal est de redresser la déviation du rachis afin de favoriser la croissance des vertèbres du côté concave. Ce redressement peut être passif, actif ou mixte (Khoury et al. 2004a; Khoury et al. 2004b). Le redressement passif consiste en une traction sur les deux extrémités de la courbe ou en une pression en trois points (un appui et deux contre-appuis). Un redressement qui est totalement passif ne stimule aucunement les muscles dorsaux qui sont alors développés

asymétriquement. Il est important qu'un patient avec un corset maintienne son activité physique afin de stimuler ses muscles dorsaux.

De nombreux types de corsets ont été développés afin d'optimiser la correction de la scoliose. Le plus courant en Amérique du Nord est le corset de Boston qui est porté de façons diurne et nocturne. Le patient le retire uniquement pour se laver et lors d'activités sportives. Le corset de Charleston est également prescrit pour certains patients. Ce corset offre une surcorrection de la colonne vertébrale et n'est porté que durant la nuit. Le traitement par corset est efficace pour les cas de scolioses légères (Nachemson et coll. 1995, Goldberg et coll. 2001). Cependant, les enfants et adolescents refusent parfois de le porter pour des raisons esthétiques.

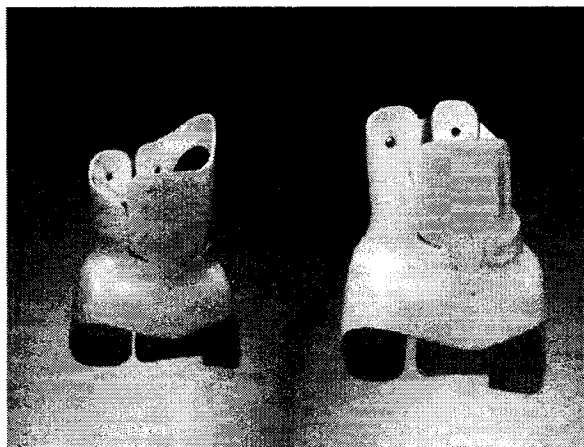


Figure 1.8: Corsets de Boston (tiré de www.ortotech.ro, consulté le 12/12/06, droits autorisés de Ortotech-Romania)

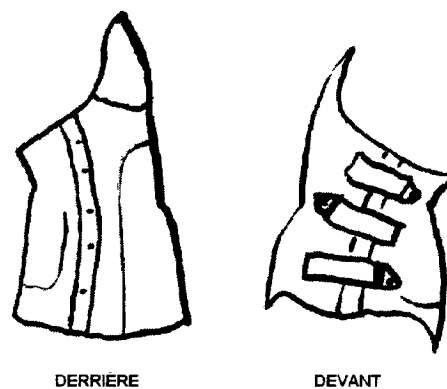


Figure 1.9: Corset de Charleston (tiré de www.scoliosis.org, consulté le 12/12/2006, droits autorisés par le détenteur)

1.4.2.2. Instrumentation chirurgicale et ostéosynthèse

Les chirurgies de la scoliose se font par deux voies : antérieure ou postérieure. Le choix entre ces deux approches dépend de la courbure de la colonne vertébrale et de l'expérience du chirurgien. Les objectifs cliniques de ces interventions sont de corriger la déformation scoliotique, d'empêcher sa progression ainsi que d'obtenir de bons résultats concernant la douleur et la fonctionnalité du patient. Une chirurgie de la scoliose implique une fixation permanente de la zone instrumentée puisqu'il y a fusion de ces vertèbres. La perte de mobilité est importante ainsi que le temps de rétablissement pour le patient.

Les techniques d'instrumentation de la scoliose ont grandement évolué depuis les cinquantes dernières années. Les plus utilisées actuellement sont basées sur une fixation transpédiculaire proposée par Cotrel et Dubousset en 1984; elle permet une correction sélective tridimensionnelle par un montage solide et stable, qui évite une contention externe. Par l'approche postérieure, la fixation des tiges se fait avec des vis transpédiculaires ou des crochets pédiculaires. Dans le cas d'approche antérieure, les vis sont fixées dans le corps vertébral. Depuis les années 1990, il existe aussi des techniques de chirurgie minimalement invasive par abord antérieur. Cette option est très appréciée par les patients puisqu'elle permet d'avoir de très petites cicatrices. La figure 1.10 illustre la mise en place des deux tiges lors de la manœuvre de Cotrel-Dubousset. La colonne est replacée par un mouvement de rotation et ensuite fixée ce qui lui assure une très bonne stabilité.

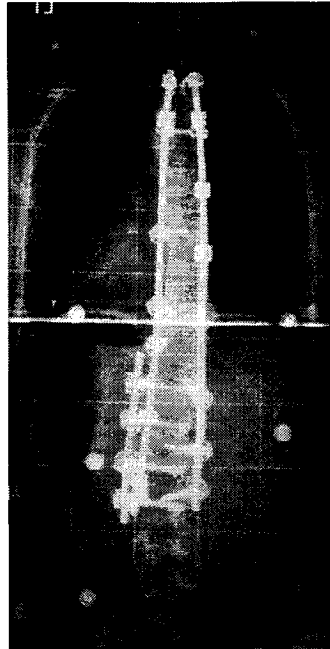


Figure 1.10: Radiographie postopératoire d'une scoliose. (Image du domaine public, www.wikipedia.org)

1.4.2.3. Agrafes

Les plus récents développements portent sur des implants minimalement invasifs qui ne fusionnent pas le rachis au complet. Le Dr Betz et la compagnie Medtronic Sofamor Danek développent une approche antérieure minimalement invasive avec des agrafes à mémoire de forme (figure 1.12). Les pattes des agrafes sont insérées dans deux corps vertébraux adjacents en franchissant le disque intervertébral sur le côté convexe de la courbe scoliotique. Ces agrafes sont faites en alliage à mémoire de forme. Lorsque le matériau atteint la température du corps, les pattes se referment, ce qui induit une compression du disque et des plaques de croissance, assurant un effet immédiat. De plus, le système entraîne une correction à long terme par modulation de la croissance

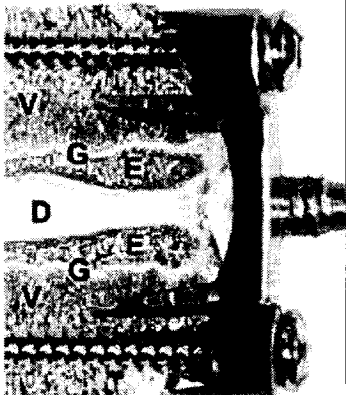
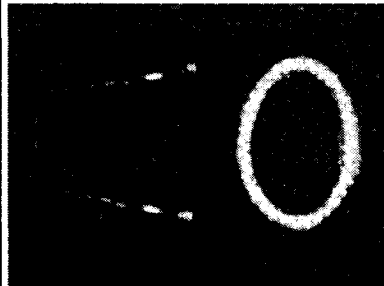
(principe de *Hueter-Volkman*). La géométrie de la vertèbre est alors altérée et la courbure scoliotique corrigée. L'utilisation clinique de ces types d'agrafe est très récente et prometteuse (Betz 2003, Betz 2005).

Bylski-Austrow et Wall ont aussi testé des agrafes permettant une hémiphysiodèse mécanique implantées (Wall et coll. 2005). Ces implants furent testés sur des vertèbres thoraciques porcines et ont permis d'induire une modulation de croissance significative de $17.8^\circ (\pm 10.5)$ après 8 semaines chez des porcs opérés à l'âge de 3-4 mois. Ce système comprend deux pattes et est de plus fixé aux vertèbres par des vis ce qui le rend plus rigide que celui utilisé par Betz (figure 1.11).

Un système plus flexible a été testé par Braun (figure 1.13). Il comporte deux vis permettant un ancrage osseux, liées par une boucle ligamentaire flexible (Braun et coll, 2005, Braun et coll. 2006-1, Braun et coll. 2006-2, Akuyz et coll. 2006). Après avoir induit des courbures scoliotiques importantes (plus de 70°) dans un modèle animal de chèvre, ce système flexible a permis une correction des courbures en maintenant une mobilité du rachis.

Les trois systèmes présentés permettent de corriger ou induire des courbures spinales dans le but ultime de corriger des courbures scoliotiques. Sans fusion, elles permettent toutes de maintenir une certaine mobilité du rachis. Elles peuvent cependant être classées en fonction de leur flexibilité comme montré dans le tableau 1-3.

Tableau 1-3: Comparaison de trois techniques de modulation de croissance sans fusion

Moins flexible	→	Plus flexible
Wall, Bylski-Austrow	Betz	Braun, Akuyz
Fixation par 2 pattes et 2 vis	Fixation par 2 pattes à mémoire de forme	Fixation par 2 vis et un lien ligamentaire flexible
 Figure 1.11: Implant rigide couvrant deux plaques de croissance (G), deux centre d'ossification secondaire (E), un disque intervertébral (D) et une partie des deux corps vertébraux (V), (Wall et coll. 2005, droits autorisés par Lippincott Williams & Wilkins)	 Figure 1.12: Agrafes à mémoire de forme à deux ou quatre pattes (Betz 2003, droits autorisés par Lippincott Williams & Wilkins)	 Figure 1.13 : Deux fixations osseuses avec une boucle d'attache flexible (Braun et coll. 2006, droits autorisés par Lippincott Williams & Wilkins)

Ces technologies sont efficaces pour une modulation de croissance minimalement invasive et sans fusion du rachis ; elles présentent néanmoins quelques désavantages. Leur fonctionnement repose sur l'application d'une compression sur les plaques de croissance mais leur design et leur positionnement induisent également une compression du disque intervertébral. Le disque est un système avasculaire dont la régulation des déchets et des nutriments est basée sur la diffusion. La diffusion est fonction de la pression du disque. Lorsqu'un disque est comprimé, sa pression d'équilibre et sa

physiologie sont modifiées. Il n'existe actuellement que peu de données sur les effets à long terme de l'utilisation de ces types d'agrafes sur la santé des disques intervertébraux des patients, mais il est probable que la pression supplémentaire appliquée sur le disque puisse mener à sa dégénérescence.

Il existe également d'autres types d'agrafes brevetées pour des applications non vertébrales. Celles présentées aux figure 1.14 et figure 1.15 proviennent d'un brevet de Jorge Abel Groiso. Elles sont implantées autour de la plaque de croissance (physe) d'os long pour contrôler leur croissance. Ces agrafes, en alliage à mémoire de forme, induisent une distraction de la physe, ce qui accélère la croissance osseuse du côté instrumenté (*Hueter-Volkman*).

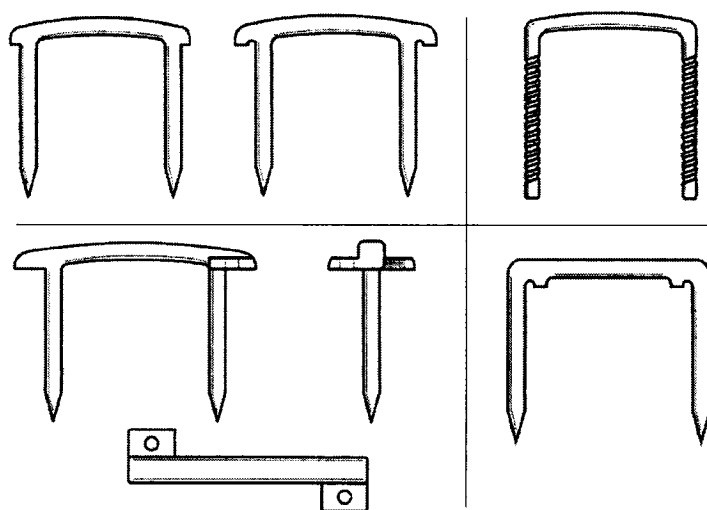


Figure 1.14: Types de design d'agrafes physaires (tiré du brevet Groiso, US_20060167459_A1, image libre de droits)

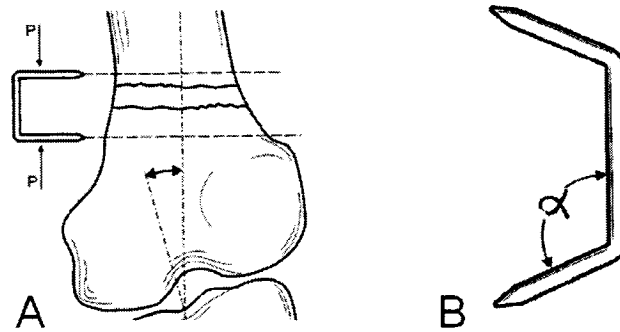


Figure 1.15: Positionnement de l'agrafe. A: agrafe en phase martensitique, B : agrafe en phase austénitique (tiré du brevet Groiso, US_20060167459_A1, image libre de droits)

1.5. Modèles animaux pour l'étude biomécanique du rachis

Dans la recherche biomédicale, il est possible de faire des études clinique, en se basant sur des données recueillies sur des patients, des études de simulation numérique en créant un modèle qui s'approche le mieux possible de la réalité, des études *in vitro*, et des études sur des animaux. Les études cliniques sont très pertinentes puisque, dans le cas d'une étude sur une pathologie humaine, ce sont des humains qui sont testés même si ces derniers présentent une grande variabilité entre eux. Néanmoins certaines études sont trop invasives ou à un stade de développement trop peu avancé pour être testées en cliniques.

Les modèles numériques sont très utiles en recherche biomédicale mais ils ont toutefois certaines limites et reposent sur des hypothèses d'une réalité simplifiée. Ainsi dans beaucoup d'études, l'utilisation des animaux devient nécessaire. Le choix de l'espèce animale est fait selon le type d'étude réalisée. Dans le cas d'études

biomécaniques du rachis et d'études concernant la modulation de croissance, ce sont principalement des quadrupèdes, des lapins, des singes, des poulets ou des rongeurs qui sont utilisés.

Le tableau 1-4 résume quelques avantages et inconvénients d'animaux utilisés comme modèle de la colonne vertébrale.

Tableau 1-4: Modèles animaux pour la colonne vertébrale

Espèce	Avantages	Inconvénients	Références
Souris	■ Peu coûteux ■ Croissance rapide ■ Certaines lignées développent des courbures semblables à la scoliose	■ Très petites vertèbres ■ Biomécanique rachidienne de quadrupède (sauf souris bipédales)	Oyama et coll. 2006 Machida et coll. 2006
Rat	■ Peu coûteux ■ Croissance rapide ■ Espèce très résistante ■ Possibilité d'induire une courbure semblable à la scoliose	■ Petites vertèbres ■ Biomécanique rachidienne de quadrupède	Stokes et coll. 1996 Stokes et coll. 1999 Stokes et coll. 2002 Stokes et coll. 2005 Machida et coll. 1999 Machida et coll. 2005
Poulet	■ Peu coûteux ■ Croissance rapide ■ Possibilité d'induire une courbure semblable à la scoliose	■ Risque infectieux lié au virus de la grippe aviaire. ■ Petites vertèbres	Inoh et coll. 2001 Machida et coll. 2001
(Porc, Chèvre)	■ Vertèbres cervicales ont une apparence très proche de celles des humains ■ Vertèbres cervicales sont un bon modèle pour vertèbres lombaires humaines (propriétés mécaniques similaires à celles des adolescents et jeunes adultes)	■ Coûteux ■ Biomécanique rachidienne de quadrupède	Oxland et coll. 1991 Yingling et coll. 1999 Wilke et coll. 1997 a Wilke et coll. 1997b
Bovin	■ Grandes vertèbres	■ Coûteux ■ Biomécanique rachidienne de quadrupède	Newton et coll. 2002
Babouin	■ Morphologie très semblable aux êtres humains ■ Quadrupède mais souvent debout et assis comme les humains	■ Très coûteux ■ Littérature peu nombreuse	Tominaga et coll. 1995 Setton et coll. 1993

CHAPITRE 2 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE DU PROJET

ET DESCRIPTION DE LA MÉTHODE DE DESIGN

La revue de littérature présentée précédemment comporte des éléments importants sur lesquels se base le projet présenté dans ce mémoire.

- La scoliose est une déformation tridimensionnelle de la colonne vertébrale qui nécessite une chirurgie corrective dans les cas les plus sévères.
- Les techniques de corrections chirurgicales actuelles sont très invasives et réduisent considérablement la mobilité du rachis.
- Récemment, plusieurs chercheurs (Betz, Braun, Wall et Bylski-Autrow) ont développé des dispositifs intervertébraux permettant de moduler la croissance vertébrale dans le but ultime de corriger les courbures rachidiennes sans fusionner les vertèbres entre elles. Ces dispositifs ont été testés sur des modèles animaux (porc, chèvre) et une étude pilote sur des humains a également été réalisée.
- Ces nouveaux dispositifs englobent le disque intervertébral et le mettent en compression. Cet élément avasculaire est sensible à la compression et risque d'être altéré par celle-ci.

Ce projet vise donc à développer un nouveau dispositif permettant de moduler efficacement la croissance vertébrale tout en conservant la physiologie et la viabilité du disque intervertébral intact.

Ainsi, les objectifs du projet sont les suivants :

O1 : Développer une microagrafe intravertébrale

O2 : Tester et valider le concept de cette microagrafe sur un modèle animal.

O2a : Concevoir un banc d'essai sur un modèle animal.

O2b : Tester le concept de cette nouvelle microagrafe en l'implantant dans un modèle animal.

O2c : Caractériser l'effet de la microagrafe sur l'altération de croissance de la vertèbre et sur le disque intervertébral.

La réussite de ces objectifs est basée sur les hypothèses suivantes:

H1 : Une microagrafe intravertébrale (physaire) peut moduler la croissance vertébrale par le principe de Hueter-Volkman.

H2 : Cette microagrafe intravertébrale n'affecte pas la physiologie et la viabilité du disque intervertébral.

2.1. Méthodologie générale du projet

Le diagramme ci-dessous représente les étapes du projet de maîtrise. Le cœur du travail est présenté dans l'article qui constitue le chapitre 3 de ce mémoire.

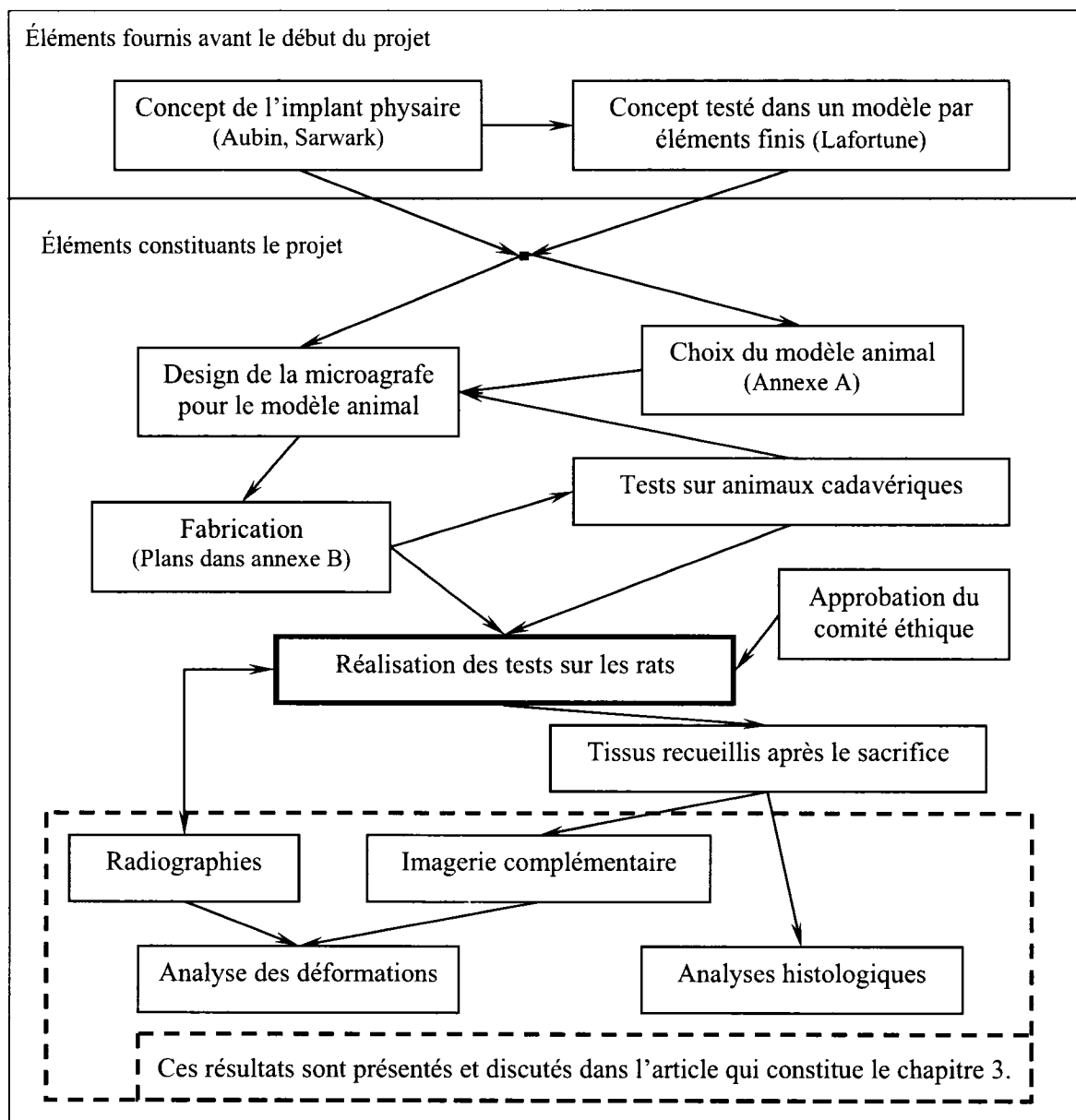


Figure 2.1: Étapes du projet de maîtrise

2.2. Description de la méthode de design

Le concept initial développé par Aubin et Sarwark en 2004 repose sur l'idée d'un implant agissant uniquement sur la physe (en vert dans figure 2.2) pour moduler la croissance de la vertèbre sans couvrir le disque intervertébral.

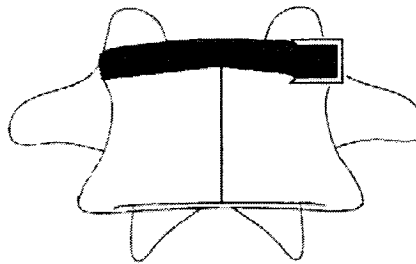


Figure 2.2: Concept physaire initial

Une méthode de design comprenant les étapes suivantes a été utilisée afin d'obtenir un implant reposant sur ce concept et qui puisse être testé sur un modèle animal.

- Définition du problème (élaboration du cahier des charges)
- Recherche de solutions (« brainstorming »)
- Choix du concept parmi les solutions trouvées en fonction des critères établis dans le cahier des charges

Le cahier de charges se trouve en annexe, à la page 98. Il décrit les hypothèses du projet, ses objectifs et les étapes principales prévues dans ce projet. Une section concerne les connaissances actuelles concernant la modulation de croissance par des agrafes et également les restrictions qui s'appliquent à ce projet. Des critères d'évaluation des différentes solutions sont établis afin de pouvoir faire un choix entre elles.

Suite à ce cahier des charges une séance de « brainstorming » a été réalisée et a permis d'obtenir plusieurs solutions qui ont été regroupées en six idées. Une étude de praticabilité de ces six solutions a été faite. Elle est résumée dans le tableau 2-1.

Tableau 2-1: Étude de praticabilité de 6 solutions

Solutions	Praticabilité				Décision
	Aspects physiques	Aspects économiques	Facteurs de temps	Facteurs environnementaux	
1. Agrafe avec pattes en secteur circulaire	OUI	OUI	OUI	OUI	Retenue
2. Bague maintenue autour de la vertèbre avec guide	OUI	OUI	OUI	NON difficile à insérer	Rejetée
3. Altération biologique de la plaque	OUI	OUI	OUI	OUI	Retenue
4. Insertion d'un objet expansible dans la vertèbre	OUI	OUI	OUI	OUI	Retenue
5. Système intelligent qui contrôle la contrainte	NON	OUI-NON	NON, nouvelle technologie	OUI	Rejetée
6. Implant avec une partie résorbable et l'autre rétractable	OUI, hydrogel et ciment à voir	OUI, sûrement cher	OUI	OUI	Retenue (complément de l'idée 1)

Trois d'entre elles ont été retenues pour une analyse plus profonde. La première solution était une agrafe qui aurait entouré la plaque de croissance en y appliquant une compression. La compression aurait pu provenir d'un alliage à mémoire de forme ou

d'un implant statique qui empêche la croissance. L'agrafe aurait aussi pu être couverte d'un matériau résorbable comprenant un médicament. La deuxième solution était un changement de croissance par une altération biologique. Une partie de la plaque de croissance aurait pu être retirée ou altérée, ainsi cette zone aurait cessé de croître. La troisième solution était un implant expansible. Ce dernier aurait pu être implanté dans le corps vertébral et prendre de l'expansion après son implantation. Des mécanismes d'expansion par un gaz, un petit ballon ou un alliage à mémoire de forme auraient été possibles.

Parallèlement à cette méthode de design, le choix du modèle animal a été fait suite à des tests sur des animaux cadavériques (résumés en annexe, page 95). Le choix de l'animal s'est porté sur les vertèbres caudales de rats. Ainsi de nouveaux critères concernant la taille des vertèbres ont été intégrés au choix entre les trois solutions restantes.

La solution choisie était celle de l'agrafe parce qu'elle s'adaptait facilement à la petite taille de vertèbres de rats et semblait être celle qui permettait le meilleur contrôle de la modulation de croissance.

Le design précis de l'implant et de son outil de maintien a été possible suite à un deuxième essai sur un cadavre de rat. Les dimensions de ses vertèbres ont permis de fixer les dimensions de l'implant. Cinq implants ont été fabriqués ainsi qu'un outil de maintien. Un test d'implantation a alors été réalisé sur un cadavre de rat ayant le même âge que celui prévu dans le protocole de chirurgie. Suite à ce premier test, la taille de l'implant a été réduite de 1 mm et la position respective de l'outil de maintien par rapport à la microagrafe a été modifiée afin de rendre la chirurgie plus aisée. Ses

dernières modifications ont permis de faire fabriquer la totalité des implants et leur nouvel outil de maintien et de procéder aux chirurgies, après l'acceptation du protocole éthique.

CHAPITRE 3 ARTICLE

2.3. Présentation de l'article

L'article porte sur l'étude de faisabilité du concept d'implant intravertébral. Une microagrafe a été développée afin d'être testée sur un modèle animal de rat. Les objectifs du test sont de créer une déformation dans les vertèbres caudales de rats (approche inverse), d'analyser l'effet de modulation de croissance et de vérifier la viabilité des disques intervertébraux. L'article présente les résultats obtenus sur 21 rats immatures dont 11 sont instrumentés, 5 ont une opération *sham* et 5 constituent le groupe contrôle.

La contribution du premier auteur à la préparation et à la rédaction de cet article est d'environ 85%. Cet article a été soumis pour publication à la revue «Spine » au mois de juin 2007.

2.4. A novel fusionless vertebral physéal device inducing spinal growth modulation

Eliane Schmid, B. Eng^{1, 2} Carl-Éric Aubin, PhD, P.Eng.^{1, 2} Alain Moreau, PhD^{2, 3, 4}, John Sarwark, MD⁵ and Stefan Parent, MD, PhD²

1) Ecole Polytechnique de Montréal, Biomedical Engineering Institute, Montreal, Canada

2) Research Centre, Sainte-Justine University Hospital, Montreal, Canada;

3) Department of Stomatology, Faculty of Dentistry, Université de Montréal, Montréal, Canada;

4) Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Canada.

5) Children's Memorial Hospital, Chicago, USA

Corresponding author: Carl-Éric Aubin, Ph.D., P.Eng, Full Professor

Canada Research Chair, “CAD Innovations in Orthopedic Engineering,” & NSERC/Medtronic Industrial Research Chair in Spine Biomechanics

Ecole Polytechnique de Montreal, Mechanical Engineering Department

P.O. Box 6079 Station “Centre-ville,”

Montreal, QC, H3C 3A7 Canada.

Phone: 514-340-4711 ext4437

Fax: 514-340-5867

carl-eric.aubin@polymtl.ca

Acknowledgements: Funded by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, Medtronic Sofamor Danek and the Canada Research Chair Program.

3.2.1. Structured abstract

Objective: Current fusionless scoliosis surgery techniques span the intervertebral disc space, may alter spinal stiffness, disc pressure equilibrium and possibly lead to disc degeneration. A new fusionless physeal device was designed to modulate vertebral growth by compressing the physeal ring without spanning the intervertebral disc while maintaining maximum segmental spinal mobility. This study's objectives were to test the feasibility of the device on a small animal model in creating induction of scoliotic deformities (inverse approach), to analyze the growth modification and to verify that the disc's physiology is viable.

Methods: This study was conducted on caudal vertebrae of 21 rats (26 days old) divided into 3 groups: 1) "experimental" (n=11) with 4 instrumented vertebrae, 2) sham (n=5) and 3) control (n=5). Serial radiographs were obtained at regular intervals during the 7 weeks of implantation. Tissues were embedded in methyl metacrylate MMA, prepared by the cutting/grinding method and stained (Toluidine Blue). Disc physiology alteration was assessed by visual inspection of the histological sections.

Results: A mean maximal Cobb angle of 30° ($\pm 6^{\circ}$) and a mean maximal vertebral wedging angle of 10° (± 3) were obtained between the 23rd and 35th day post-op in the subgroup presenting a long term response to the device. The sham group presented no growth alteration as compared to the control group. Descriptive histological analyses

showed that in 69% of the cases, there was no alteration of the intervertebral disc in the operated segments.

Conclusion: This study presents experimental evidence that this device induces a significant controlled wedging to vertebrae, while maintaining spinal flexibility. In most discs, there was no visible morphological alteration induced. Further analysis of the disc and testing this device on a larger animal is now recommended with the future objective of developing an early treatment of scoliosis for humans.

Key words

Scoliosis, fusionless correction, minimally invasive, growth modulation, hemiepiphysiodesis

Key points

- This new physeal device can induce a significant spinal curvature without vertebral fusion.
- In most cases, the induced controlled wedging to the vertebrae did not alter the intervertebral disc.
- This device offers a new way of slowing down, or even correcting, spine deformities in a minimally invasive way and without fusion in the skeletally immature patient.

Mini abstract

A fusionless physeal device designed to modulate vertebral growth compresses the physis without spanning the intervertebral disc. This study presents the experimental evidence that this device induced a significant controlled wedging to vertebrae, while maintaining spinal flexibility. In most of the vertebrae, there was no visible alteration of the disc.

Running head

Physeal device inducing growth modulation

3.2.2. Introduction

In the past years there have been many attempts to develop and test fusionless devices for correcting spinal deformities ¹⁻⁶. These minimally invasive approaches which maintain a certain spinal flexibility, depending on the design of the implants. Wall et al ³ introduced rigid 2 prongs vertebral staples fixed to two adjacent vertebral bodies slowing down growth on one side of the spine. They were tested on a pig model and showed the induction of significant spinal curvature (reverse problem). Braun et al ⁴⁻⁶ tested two different fusionless scoliosis treatments in spinal curvatures induced by an asymmetric tether in a goat model: a flexible ligament tether attached to bone anchors and a rigid-shape memory alloy staple with 2 prongs. Both systems allowed to successfully correcting the deformity by growth modulation. This shape memory alloy stapling technique, with a 2- and 4-prongs design, was also used by Betz et al. in a pilot study in humans for the treatment of AIS ^{1,2}.

These new promising fusionless implants have shown their capacity to modulate the growth and correct spinal deformities. However, they all span the intervertebral disc space, which may change the spine kinematics due to an applied compression on the disc. This in turn may alter the exchange by diffusion of nutrients and waste inside the disc⁷ and can possibly lead to disc degeneration.

In order to address this important concern, we have designed a new minimally invasive and fusionless concept: a device that compresses only the physes without crossing the intervertebral disc. The objectives of this study were to test this device's feasibility in an

animal model by inducing a spinal deformity (inverse scoliosis model approach), to analyze the growth modification and to verify that the disc's physiology is not altered.

3.2.3. Materials and Methods

The chosen animal model was the rat tail because of the accessibility to the caudal vertebrae and of the numerous studies of growth modulation done on this model ^{8,9}. Rats' caudal vertebrae, as many others animals' vertebrae, have a second ossification center ⁹ and the new concept of this device was adapted to fit the physiology and size of these vertebrae.

The adapted device is an L-shaped part with a prong designed to fit between the intervertebral disc and the bony endplate. It is made of titanium (grade 5, 6Al4V) and has 2 small holes for inserting a holding tool (for the installation) and a bigger hole for inserting a 1mm diameter maxillofacial-type screw to fix the device against the vertebral body. This device spans only one growth plate (ie. The prong is between the intervertebral disc and the bony endplate and the screw into the vertebral body) and acts as a growth stopper on one side of the vertebra. This local growth modulation is intended to induce a spinal curvature (Hueter-Volkman principle ⁹⁻¹¹).

All procedures were reviewed and approved by the institutional committee for care and use of animals. The study was conducted on 21 immature rats (Male, Sprague-Dawley, age of 26 days at the time of surgery) divided into 3 groups: 1) the *experimental* group (n=11) in which the physal devices were installed on four adjacent caudal vertebrae

(Cd7-Cd10). 2) The sham group (n=5) in which the rats had incisions at the sites where the device would have been implanted on Cd7 to Cd 10. 3) The control group (n=5) in which the rats had no surgery at all.

The rats were operated at the age of 26 days and kept alive for 7 weeks. They were anesthetized by isoflurane (induction at 3-4%, maintained at 2-3% during the procedure) and the surgeries were done under a binocular microscope. For the rats from group 1 (*experimental*), an incision of about 2 mm deep (11-blade) was done between the intervertebral disc and the bony endplate. The prong of the physcal device was inserted into this incision and the device fixed to the vertebra with the screw (length of 3 or 4 mm depending on the size of the operated vertebra). The skin was then continuously sutured (vicryl 5-0). The rats from group 2 (sham) had the same intervention, but without the implantation of the devices and screws.

In these two first groups, postoperative pain control was done by buprenorphine injections (sc, 0.1-0.5 mg/kg). One injection was done an hour before the surgery and another 5 hours after the surgery. Operated rats were radiographed before and after the surgery as well as at every 12 days postop. Each time, the animals were in the same ventral decubitus position for a postero-anterior radiograph.

All radiographs were digitized and analyzed using dedicated image analysis software to perform local measurements (SliceOMatic, version 4.2; Tomovision, Montreal, QC, Canada). The global deformations were measured with the Cobb method on the Cd7-Cd10 segment (angle from the superior endplate of the proximal instrumented vertebra to the inferior endplate of the distal instrumented vertebra). Local measurement on Cd6

to Cd11 was also done: Vertebral wedging was measured by fitting a line on the proximal vertebral plate and one on the distal vertebral plate. The angle between these two lines was the wedging angle. The vertebral heights were also measured in the middle of the vertebrae.

After sacrifice (CO₂), all rat tails were radiographed using a high resolution radiographic system (Faxitron MX-20, Faxitron X-ray Corporation, Wheeling IL, USA). CT Scans were performed on three samples using a desktop micro-CT instrument (Model 1072, Skyscan, Aartselaar, Belgium). Samples were scanned at a magnification resulting in a pixel size of 15.95µm. The cross-sections along the specimen axis were reconstructed using NRecon Software (SkyScan), with a distance between each cross-section of 31.90 µm.

For histological analyses, the tissues were fixed in 5% paraformaldehyde solution and dehydrated in solutions with increasing alcohol concentrations. Tissues were cleared in xylene and then embedded in methyl methacrylate solutions (MMA) with increasing concentrations of polymerization agent.

Eight specimens showing at least three harvested vertebrae (6 specimens of the experimental group presenting significant deformation, 1 of the sham group and 1 of the control group) were prepared for histological observation of the intervertebral disc. The cutting/grinding method was used to cut thick slices (30-40µm) containing the implant using the Technovit 7200 (EXAKT Technologies, Inc. Oklahoma City, OK) and the slices were stained with Toluidine blue.

Eight blocks of tissues were selected for descriptive histological analyses. Six of them were prepared with vertebrae harvested from instrumented animals (resulting in 16 intervertebral discs), one from a sham animal (with 3 intervertebral discs) and one from a control (with 3 intervertebral discs). Pictures of the intervertebral discs were taken using an optical microscope (Leika DMR) and classified into three categories: discs with no visible alteration, discs showing fibrous tissues and discs showing alterations like an hernia.

3.2.4. Results

Nine of the animals from the experimental group and all of the others were followed during the entire 7 weeks period. One peroperative death occurred because of anesthesia related issues. One of the instrumented rats had to be sacrificed because of severe postoperative infection. Five animals had minor postop infections, which were healed within 2 days by local antibiotics (Polysporin Ophthalmic ointment).

The nine animals from the experimental group were divided into 3 groups depending on their growth modulation response (see figure 3.1): a) The “long term response” group (n=4), in which the device induced a growth modulation response from the first radiograph taken immediately after the surgery until the sacrifice, b) the “partial response” group (n=3) in which the device induced a growth modulation response over a short period of time and that was observed on only one radiograph and c) the “non

response” group (n=2) in which the device induced no growth modulation response at all.

The long term response group showed vertebral wedging angles in the instrumented vertebrae which reached maxima of 22°, 20°, 15° and 10° between 12 and 35 days postop (Figure 3.2 and Figure 3.3). These local growth modulations lead to global deformations (Figure 3.4). The maximum Cobb angle of 35° was obtained 23 days postop in one of the four rats, the other had maximums of 34°, 34° and 25° between 23 and 35 days postop. The spinal curve was slightly reduced to an average of 23° after 49 days postop.

In the partial response group, a spinal curvature was induced after the instrumentation: 28° (12 days postop), 10° and 15° (35 days postop) but disappeared subsequently. (Figure 1)

In the sham group, three had no deformity at all while two had a small deformity (10° and 16°) 12 days postop. These angles were significant compared to the absence of angle in the control group ($p=0.01$) but they disappeared within the next 12 days.

Figure 3.2 shows the 3D reconstruction after microCT scan of an instrumented vertebra. This image is a good example of the physeal device being in proper position and efficient for growth modulation. The vertebral wedging of this vertebra is 35°.

The sham and experimental groups had their growth peak at the same time within the 12 first days postop, the former being significantly larger than the latter ($3.1 \text{ mm} \pm 0.6$ versus $2.4 \text{ mm} \pm 0.5$). The control group has its growth peak later (12-23 days postop) with an average of $2.2 \text{ mm} \pm 0.3$. (Figure 3.5)

Eight animals were selected for the histological analysis: six from the experimental group, one from the sham group and one from the control group. 15 sections from these animals containing each 1 or 2 discs which made a total of 22 different intervertebral discs (16 from the instrumented group, 3 from the sham group and 3 from the control group) were analyzed using descriptive histology and classified into three categories: no visible alteration, presence of fibrous tissue or hernia. Eleven of the 16 discs from the instrumented vertebrae showed no visible alteration (Figure 7a), with four of them being deformed but not altered (Figure 7b). As for the remaining five images from the instrumented group, three of them (from the same one rat) showed fibrous tissues (Figure 7c) and two showed a hernia (Figure 7d). The three discs from the sham group and the three discs from the control groups showed no alteration at all.

3.2.5. Discussion

The present study demonstrated the feasibility of a fusionless growth modulation technique in a small animal model. Significant spinal deformities were induced to the caudal vertebrae by the physeal device. Global deformities reached a maximum of 35° and vertebral deformities a maximum of 22°. Decreasing deformities are observed at the end of the experience. It is thought that the strength of the physeal plate and its growth pushed the device out of its position. The vertebrae overgrew the devices, the device became less efficient and this way the deformities decreased.

The observed outpush of the device was often angulated compared to its initial position. The device was a single rigid piece fixed to the vertebra by a rigid screw. The junction between these two pieces was not completely rigid. As the vertebra grew, it pushed the device out but the screw was tightly fixed in the vertebral body (Figure 3.6B).

Three of the nine instrumented rats had a partial growth modulation response (figure 3.1) and two of the nine had no growth response at all. The high resolution radiographs taken after sacrifice showed that the devices implanted in these animals were not properly positioned. A proper position appears to be the key to an efficient growth modulation. Figure 3.6, shows 3 typical device positions: A) a proper and efficient position, B) a device, which was overgrown by the vertebra and C) a device in an inadequate and inefficient position. Improperly positioned devices did not produce a growth modulation. At the time of surgery the animals were very young (26 days), the caudal vertebrae very small (approximately 4 mm of length; 3 mm of diameter) and the physis (approx. 0.1 mm) was difficult to differentiate from the rest of the cartilage (height of the intervertebral disc: approx. 0.5 mm). Their very small and cartilaginous vertebrae made it difficult to position the device properly even under a microscope. This brings a limit of surgical precision for this animal model.

Animals from the sham group showed no significant long term growth modulation. A local disturbance, with no device implanted to compress the growth plate, did not induce a significant long term growth modulation. However this disturbance probably brought increased blood flow and cellular activity around the wound, which could have lead to the highest growth peak of all the three tested groups. A similar cellular activity

probably occurred in the experimental group but the physal device slowed the growth down. The growth peak of the control group appeared later around the age of 40 days as reported by others^{12,13}.

Two intervertebral discs showed hernia; we think that these alterations are probably due to the surgical procedure. The incision that should have helped the insertion of the device might have been done in the intervertebral disc, which led to a clear hernia. One of the herniated discs came from an animal from the long term response subgroup regarding the growth modulation response (Rat 20). Although the global deformity of its tail is important (25°), the local wedging of the herniated vertebra reached a maximum of 5 degrees and ended with no wedging. The other herniated disc came from an animal from the partial response subgroup (Rat 16). The three discs that showed fibrous tissues all came from Rat 5 which is one of the animals that had a postop infection. The presence of the fibrous tissue could be due to the healing of this infection. All the other discs showed no alteration; their annulus fibrosus and nucleus pulposus seemed intact and functional. Deeper analysis of the intervertebral discs using immunohistochemistry to label type X collagen could be done in a complementary phase to evaluate if the intervertebral discs were calcified. Also histomorphometric analysis could be done in future work to better analyze the effects of the device on the vertebra's biology.

Although the animals were always positioned in a similar way during the X-Rays (ventral decubitus), the position of their tails may have varied slightly from one radiograph to the other. The tail was in an optimal position on the x-ray if the device was seen from the side. If the device was seen from another angle, the vertebral deformities

could still be measured unless the device was too angulated or even seen from a frontal view. Two x-rays of a rat showing no deformation at all were taken in a way that couldn't permit any angle measurement. For the other animal the measurement errors were estimated to a maximum of 5 degrees.

The results of this study are promising for early treatment of scoliosis in human. The use of physeal devices could correct spinal deformations detected before the adolescent growth peak to avoid a later surgery that fuses multiple spinal segments. It is difficult for the clinician to predict which patients will progress rapidly when they are seen in an orthopedic clinic at the age of 11-13 years. Serous tests are being developed by Moreau et al¹⁴ (personnal communication) with the objective of diagnosing which patient's scoliosis is likely to progress rapidly and which is not. In the future, the clinical use of this physeal device could be combined with these serous tests to choose which patients need a minimally invasive surgery that could avoid a rapid progression of their scoliosis. A device with a limited time effect could also be a new research way. This intelligent device could bring an anatomical and time targeted correction.

3.2.6. Conclusion

This study presents experimental evidence that this new vertebral physeal device, when properly positioned, induced a significant controlled wedging to vertebrae, while maintaining spinal flexibility. The intervertebral discs were not altered, except one animal having grown lots of fibrous tissue and two discs presenting hernia which are

probably due to the surgical procedure. Deeper analysis of the intervertebral discs needs to be undertaken. This new surgical concept and device can then be tested on larger animal models and possibly transferred and adapted to humans with the clinical strategic goal of early treatment of scoliosis by controlled modulation of vertebral growth.

3.2.7. References

1. Betz RR, Kim J, D'Andrea LP et al. An Innovative Technique of Vertebral Body Stapling for the Treatment of Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Feasibility, Safety and Utility Study. *Spine* 2003; 28:S255-S265
2. Betz RR, D'Andrea LP, Mulcahey MJ et al. Vertebral Body Stapling Procedure for the Treatment of Scoliosis in the Growing Child. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2005; 434:55-60.
3. Wall EJ, Bylski-Austrow DI, Kolata RJ et al. Endoscopic Mechanical Spinal Hemiepiphysiodesis Modifies Spine Growth *Spine*, 2005; 30:10, 1148–1153
4. Braun JT, Akyuz E, Udall H et al. Three-Dimensional Analysis of 2 Fusionless Scoliosis Treatments: A Flexible Ligament Tether versus a Rigid-Shape Memory Alloy Staple *Spine* 2006; 31:3, 262–268
5. Braun JT, Ogilvie JW, Akyuz E et al Creation of an Experimental Idiopathic-Type Scoliosis in an Immature Goat Model Using a Flexible Posterior Asymmetric Tether *Spine* 2006; 31: 13, 1410-1214
6. Akyuz E, Braun JT, Brown NAT et al Static Versus Dynamic Loading in the Mechanical Modulation of Vertebral Growth *Spine*, 2006; 31:25, E952-E958
7. Grunhagen T, Wilde G, Soukane DM et al. Nutrient Supply and Intervertebral Disc Metabolism *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006; 88:30-35

8. Stokes IAF, Gwadera J, Dimock A et al. Modulation of vertebral and tibial growth by compression loading: diurnal versus full-time loading. *Journal of Orthopaedic Research* 2005; 23:188-195.
9. Stokes IAF, Spence H, Aronsson DD et al. Mechanical Modulation of Vertebral Body Growth: Implications for Scoliosis Progression. *Spine* 1996; 21:1161-1167.
10. Mente PL, Stokes IAF, Spence H et al. Progression of Vertebral Wedging in an Asymmetrically Loaded Rat Tail Model. *Spine* 1997; 22:1292-1296
11. Sarwark J, Aubin CE Growth Considerations of the Immature Spine. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2007; 89:8-13
12. Hunziker EB, Schenk RK, Physiological Mechanisms adopted by chondrocyte regulating longitudinal bone growth in rats *Journal of Physiology* 1989; 414: 55-71
13. Alvarez J, Balbin M, Santos F et al. Different bone growth rates are associated with changes in the Expression Pattern of Types II and X collagens and Collagenase 3 in Proximal Growth Plates of the Rat Tibia *Journal of Bone and Mineral Research* 2000; 15:1, 82-94
14. Moreau A, Wang DS, Forget S et al. Melatonin Signaling Dysfunction in Adolescent Idiopathic Scoliosis *Spine* 2004, 29:16, 1772-1781

3.2.8. Figures

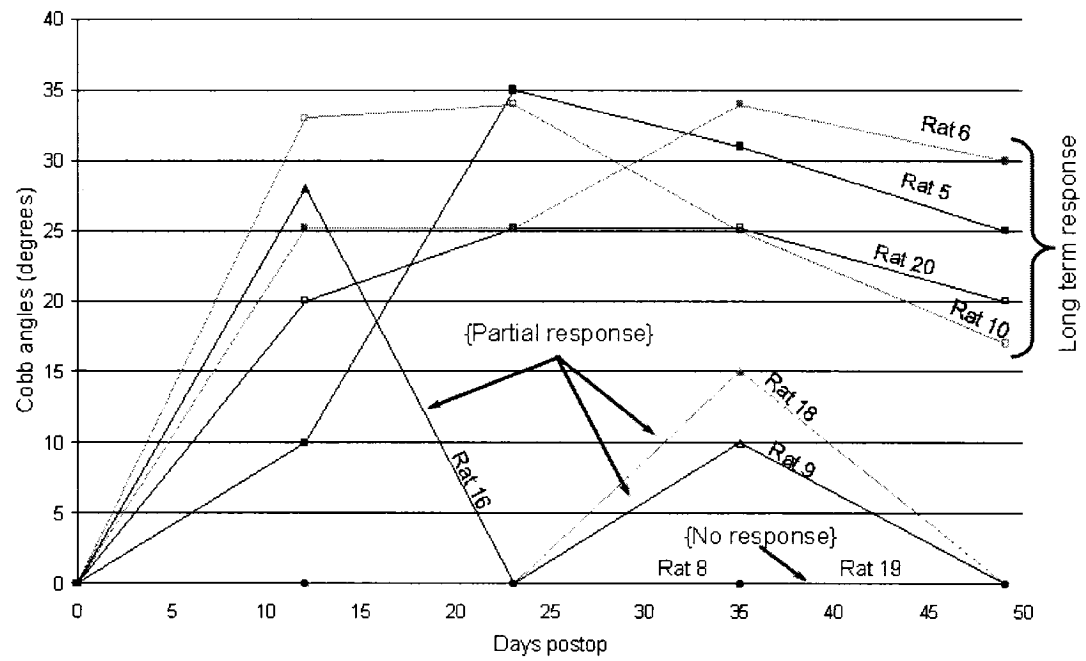


Figure 3.1: Cobb angles versus time postop for all the rats of the experimental group (1).

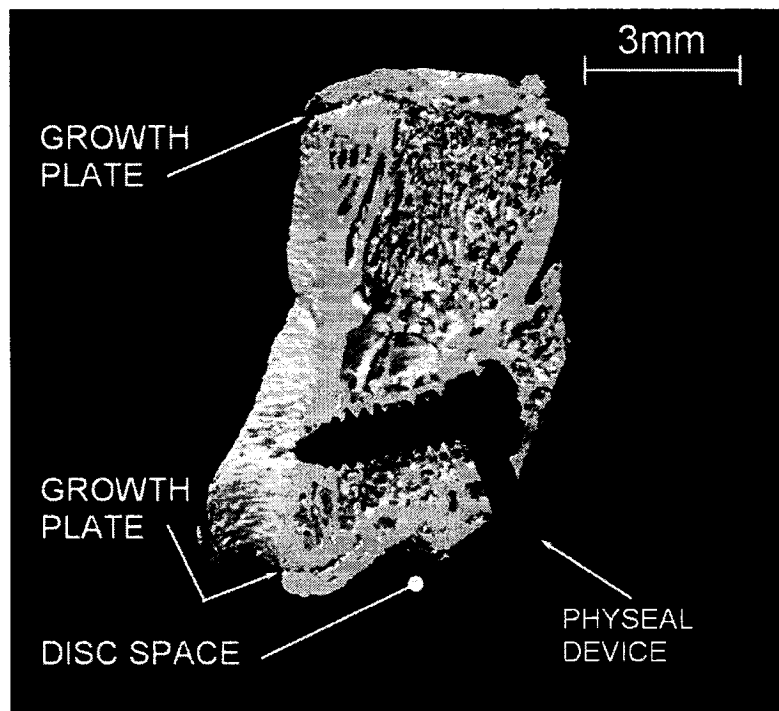


Figure 3.2: Effective growth modulation of the 7th caudal vertebra in Rat 18 (3D reconstruction of micro CT Scan images, after sacrifice)

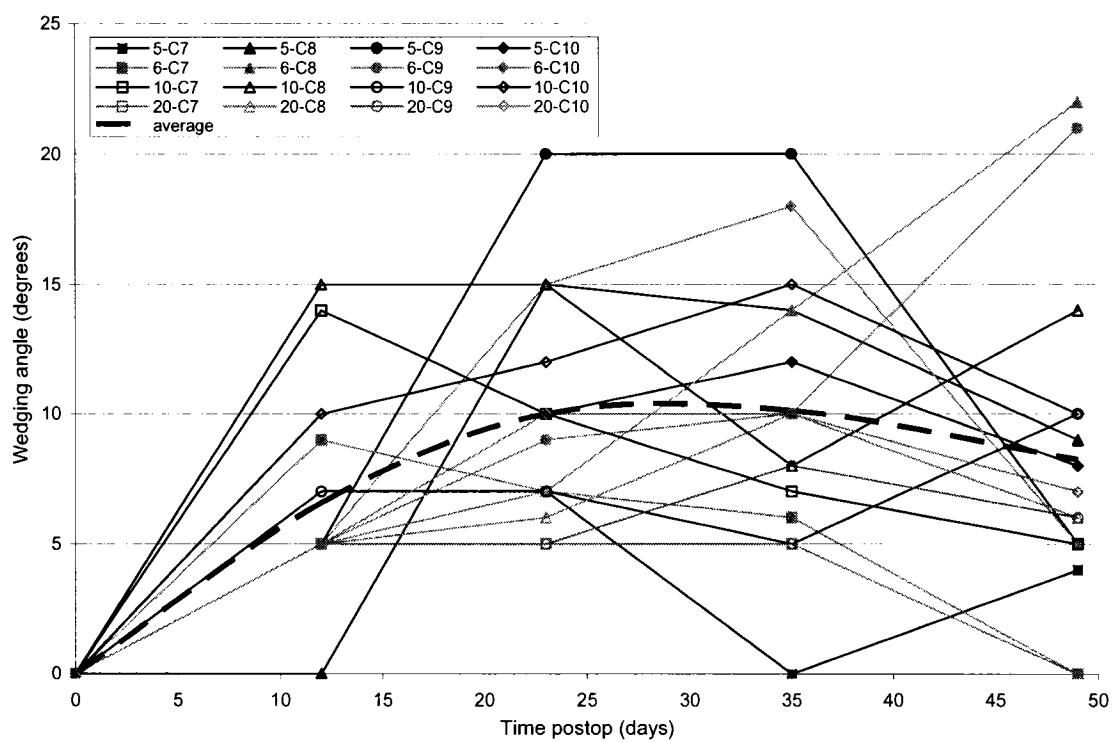


Figure 3.3: Vertebral wedging of versus time. 7th to 10th vertebrae are plotted for the four rats from long term response subgroup.

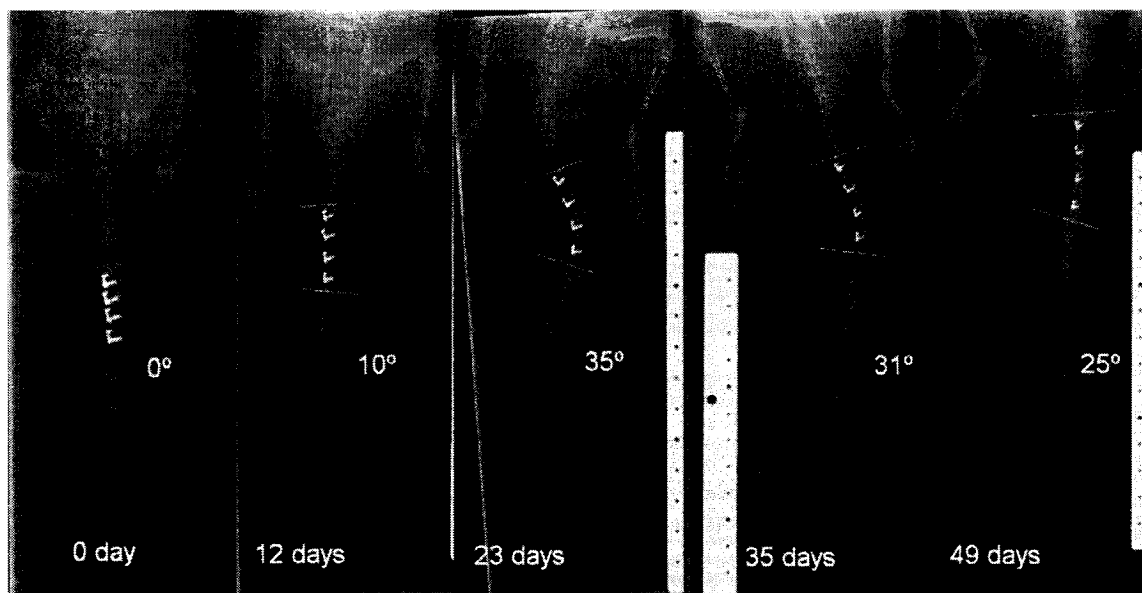


Figure 3.4: Global growth deformations in the tail of rat 5 presenting a long term growth modulation response. The five pictures show the evolution of the curvature in time.

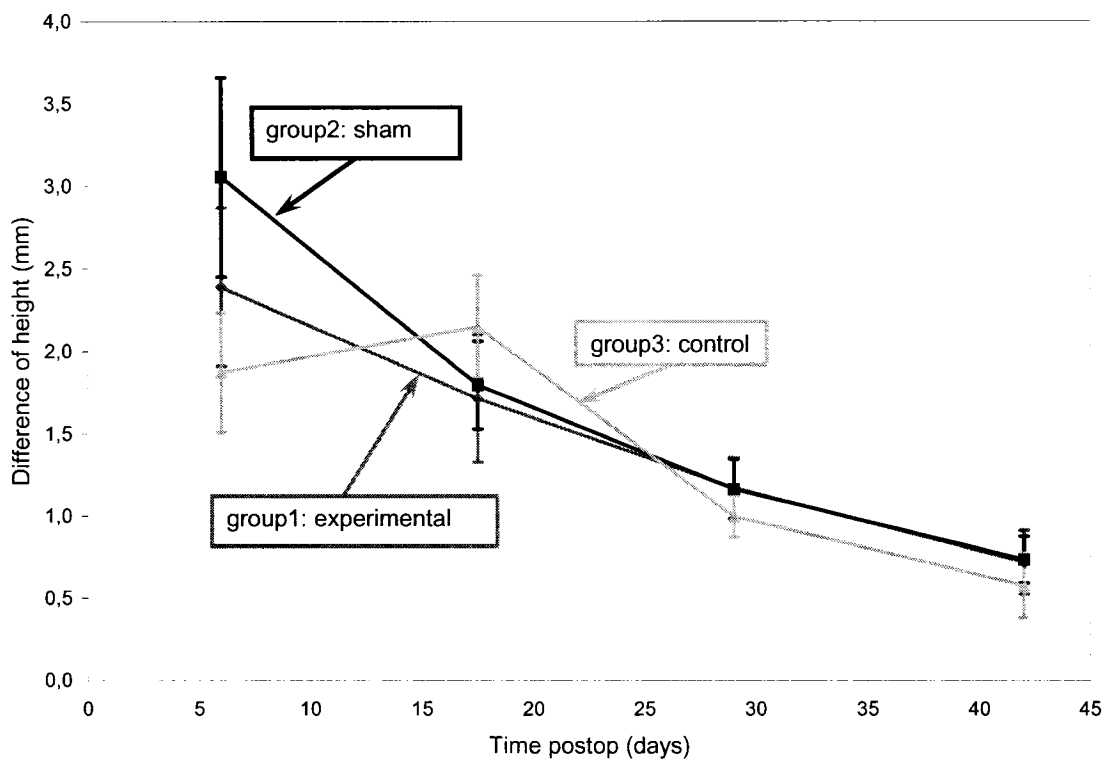


Figure 3.5: Growth rate estimation versus days post-op for the rats from all three experimental groups

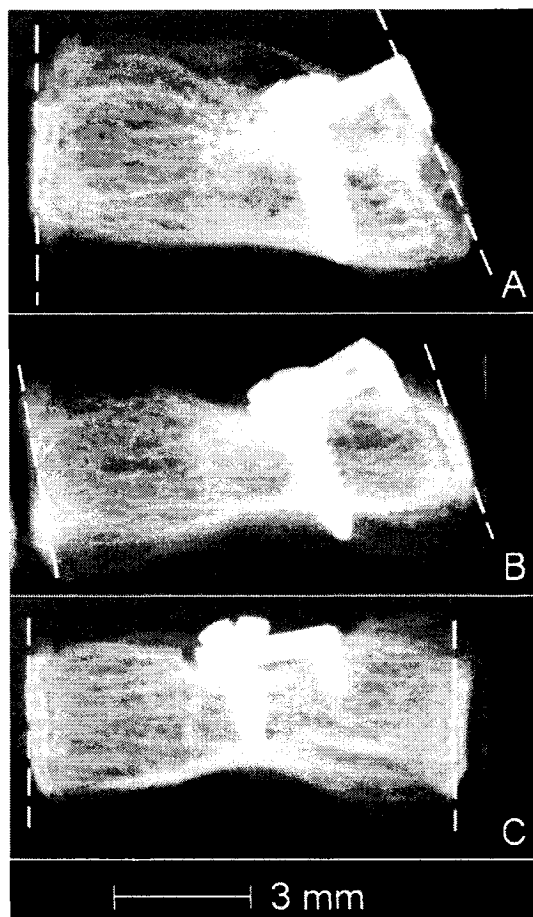


Figure 3.6: High resolution radiographs showing the position of 3 devices. A: efficient position, B: position of the device being pushed out by the vertebra, C: inefficient position

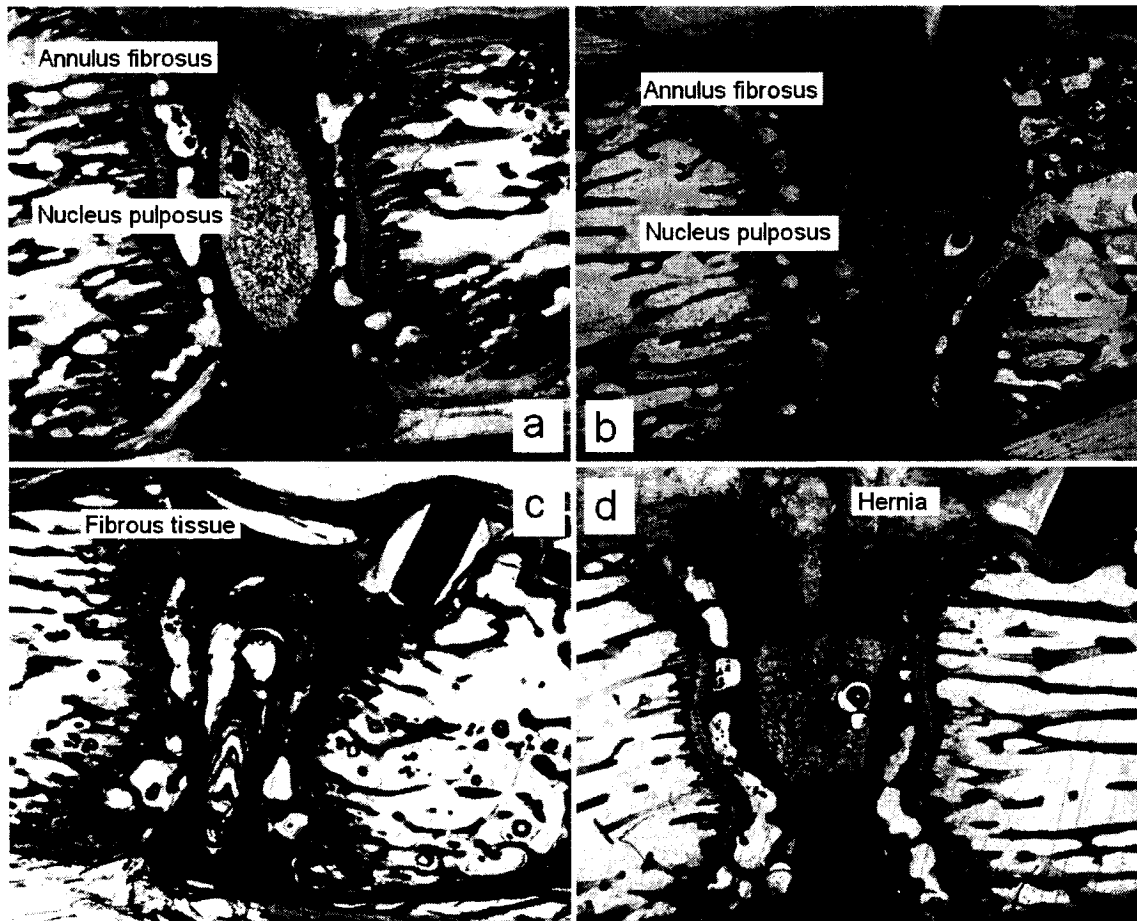


Figure 3.7 : a) intervertebral disc showing no visible alteration; b) deformed intervertebral disc showing no visible alteration; c) intervertebral disc with fibrous tissues; d) intervertebral disc with a hernia.

CHAPITRE 4 ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES ET

RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

Ce chapitre contient la méthodologie et les résultats des analyses de marquages fluorescents complémentaires aux résultats présentés dans l'article qui constitue le chapitre précédent.

4.1. Méthodologie

4.1.1. Marquages fluorescents

Lors des cinq radiographies prises durant les sept semaines de l'expérience, des marqueurs fluorescents ont été injectés aux rats selon les dosages suivants (tableau 4-1) :

Tableau 4-1: Dosage des marqueurs fluorescents

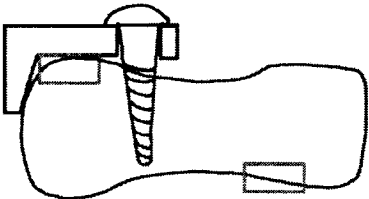
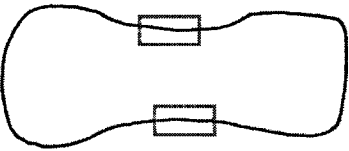
	1 ^{er} jour (chirurgie)	13 ^{ème} jour	25 ^{ème} jour	37 ^{ème} jour	49 ^{ème} jour
Tétracycline	I. P.		I. P.		I. P.
Calcéine		I. P.		I. P.	
Volume	5-10 ml/kg	5-10 ml/kg	5-10 ml/kg	5-10 ml/kg	5-10 ml/kg
Concentration	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg

Comme décrit dans le chapitre précédent, des lames histologiques ont été préparées à partir des tissus prélevés après le sacrifice des animaux. Des lames épaisses (environ 30 µm) ont été préparées à partir des tissus contenant des implants et des lames minces (6

μm) ont été préparées à partir des tissus ne contenant pas d'implants (groupe sham et groupe contrôle).

Ces lames ont été observées au microscope optique (Leica DMR) avec un filtre permettant de voir la fluorescence de la tétracycline (en jaune) et celle de la calcéine (en vert). À partir de ces marquages, deux mesures ont été réalisées (voir figure 4.2) Au niveau de l'os cortical, les distances entre les cinq marquages ont permis de mesurer la minéralisation des vertèbres en fonction du temps. Lorsque la vertèbre observée était instrumentée, les deux zones mesurées se trouvent sous l'implant et du côté opposé à l'implant. Dans une vertèbre non instrumentée, deux zones ont été mesurées environ dans le milieu de la vertèbre et les résultats moyennés (voir le tableau 4.1 ci-dessous).

Tableau 4-2: Zones de mesures pour la minéralisation

Vertèbre avec implant	Vertèbre sans implant
	
Mesures dans la zone sous l'implant Mesures dans la zone opposée à l'implant	Moyenne des mesures prises sur 2 zones

Le choix des zones mesurées était parfois adapté à l'état du marquage sur chaque vertèbre. La zone mesurée sous l'implant était toujours mesurée à cet endroit, bien que parfois les marquages étaient tordus ou effacés (figure 4.1). Les autres zones étaient mesurées environ aux endroits cités précédemment.

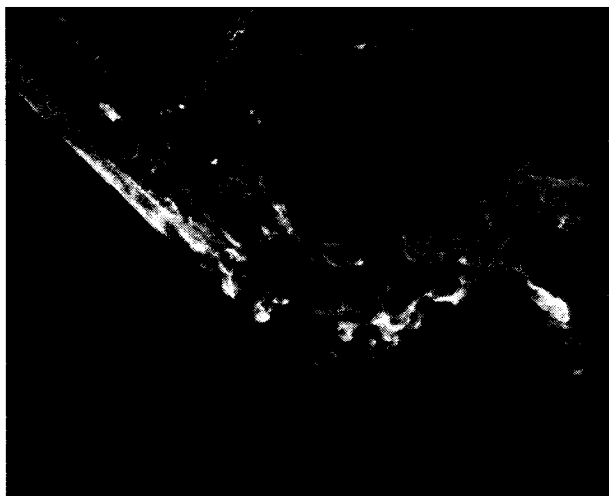


Figure 4.1: Marquage perturbé sous l'implant, grossissement 10x (A15-2_C8_si_10x)

Au niveau de la plaque de croissance, les distances entre les deux marquages les plus récents ont permis de mesurer la croissance longitudinale qui a eu lieu dans les douze derniers jours. Les images ont été prises par une caméra (Q Imaging Retiga 1300) fixée sur le microscope et reliée à un logiciel d'acquisition d'images (Q Capture). Les distances entre les marquages ont ensuite été mesurées par un logiciel dédié (SliceOMatic, version 4.2; Tomovision, Montreal, QC, Canada) en considérant un facteur d'échelle adéquat. Dans certains cas, les marquages n'étaient pas assez définis pour pouvoir mesurer les distances entre eux.

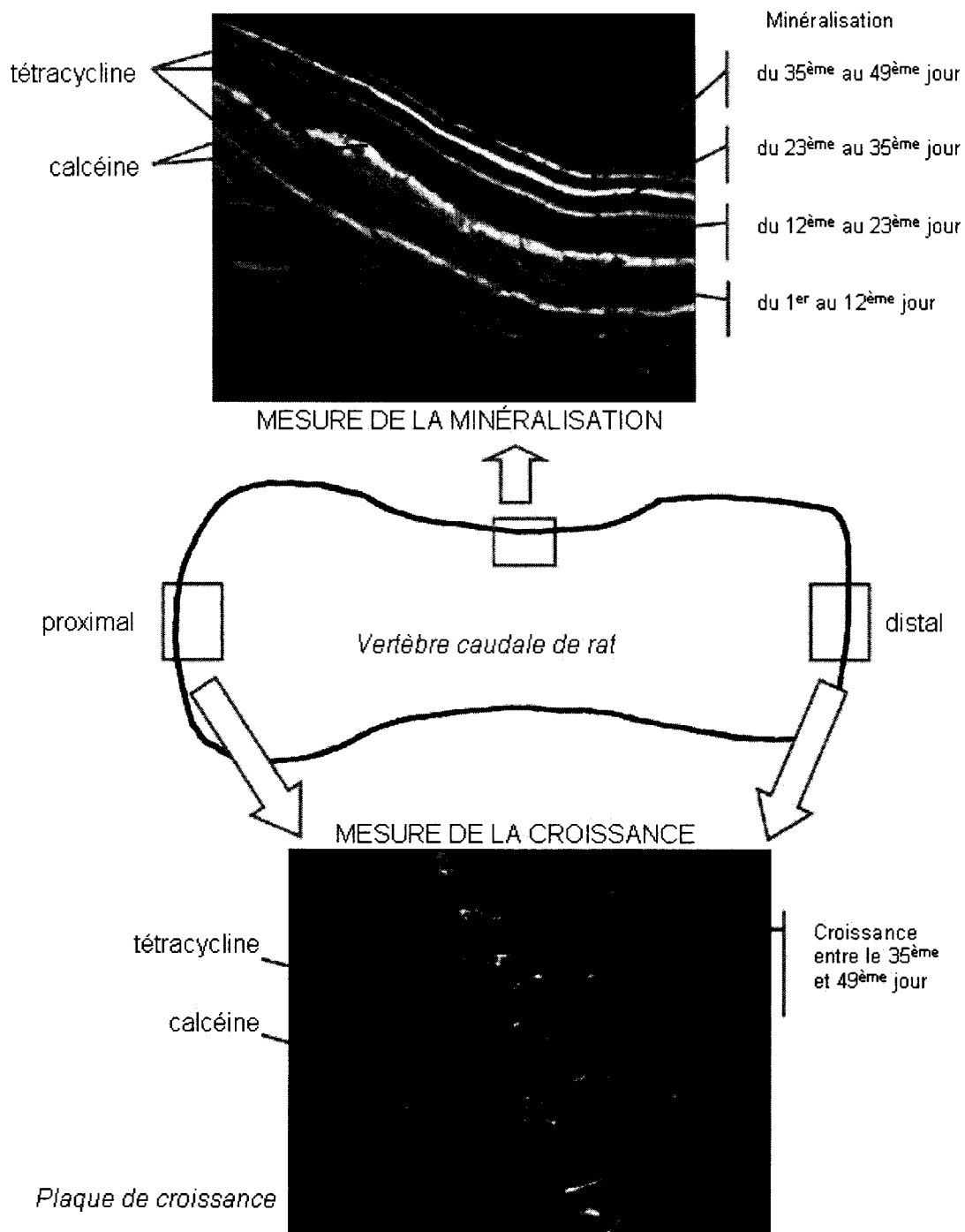


Figure 4.2: Schéma présentant les mesures de minéralisation et de croissance osseuse par les marquages fluorescents

4.2. Résultats

4.2.1. Marquages fluorescents

Le graphique de la figure 4.3 présente la minéralisation en fonction du temps. Il n'a pas été possible de prendre de mesure de la minéralisation durant la première période pour une zone se trouvant sous l'implant, à cause des marquages effacés dans cette zone.

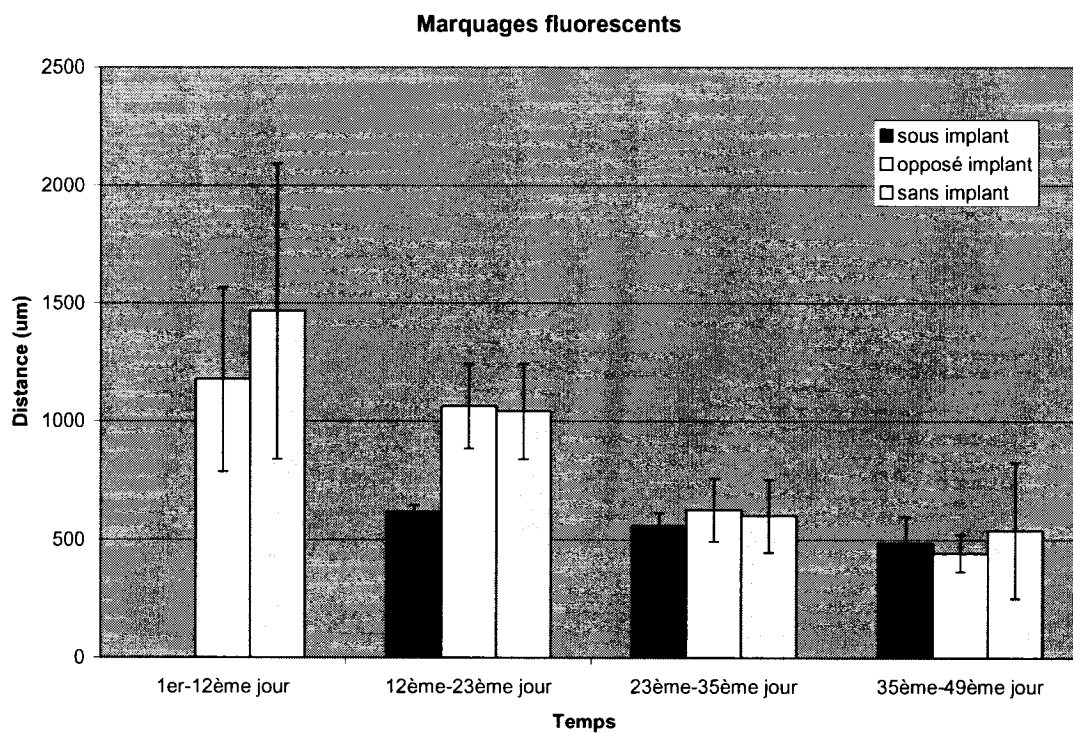


Figure 4.3: Minéralisation en fonction du temps

Le graphique de la figure 4.4 présente la croissance qui a eu lieu au niveau des plaques de croissance entre le 35^{ème} et le 49^{ème} jour de l'expérience pour 4 lames provenant de deux animaux différents. Les marquages précédents ont été effacés par le remodelage osseux.

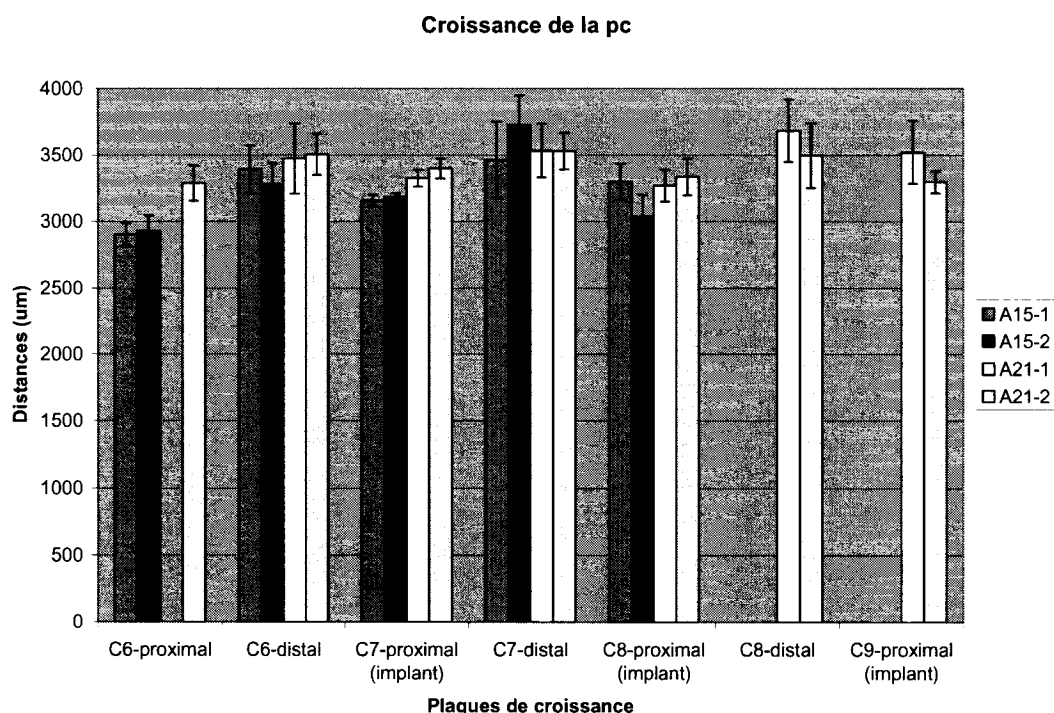


Figure 4.4: Croissance longitudinale durant les 12 derniers jours

Les côtés proximaux des vertèbres C7, C8 et C9 sont instrumentés et les côtés distaux ne le sont pas. Les vertèbres C6 ne sont pas instrumentées. Ce graphique indique que durant les 23 premiers jours, la minéralisation sous l'implant est plus faible que celle dans une zone loin de l'implant ou dans une vertèbre non instrumentée. Cependant les minéralisations de ces zones ne présentent pas de différences significatives entre le 23^{ème} et le 35^{ème} jour, ni entre le 35^{ème} et le 49^{ème} jour. Ainsi, durant les premiers jours

la minéralisation est dérangée par la présence de l'implant mais elle est rétablie à long terme.

De manière générale, les plaques de croissance proximales ont une croissance légèrement plus faible que les plaques de croissance distales. Ceci est expliqué par la présence de l'implant du côté proximal. Ce phénomène est également présent pour la vertèbre C6 qui n'a pas été instrumentée. En considérant les erreurs (écart-type) des barres de l'histogramme, les différences de croissance entre les différentes plaques sont très faibles ou même inexistantes. Les plaques de croissance proximales des lames A15 ont des croissances légèrement plus faibles que les autres plaques.

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans le cadre de ce projet de maîtrise, une microagrafe reposant sur un nouveau concept de correction locale (physaire) par modulation de croissance et adaptée aux vertèbres caudales de rat a été fabriquée et ensuite testée sur ce modèle animal dans le but d'induire des cunéiformisations (Disparition de l'aspect parallèle des plateaux vertébraux d'une ou plusieurs vertèbres sur une projection frontale ou sagittale) aux vertèbres instrumentées. La modulation de croissance a été très efficace dans les cas où l'implant était bien positionné (ie. la partie supérieure de l'agrafe se trouvant précisément entre le disque intervertébral et la plaque de croissance).

Dans le cas des rats instrumentés, 3 d'entre eux ont montré une réponse partielle (figure 3.1). Le rat 16 a eu une réponse unique après 12 jours et les rats 18 et 9 ont eu une réponse unique plus tardive, après 35 jours. Il est possible que ces 2 types de réponses partielles ne correspondent pas au même phénomène. La première réponse unique du rat 16 pourrait être semblable aux réponses obtenues dans deux animaux du groupe sham, c'est-à-dire une réponse due à la guérison de la blessure induite par la chirurgie. Les réponses plus tardives des rats 18 et 9 peuvent être dues à un changement de position de l'implant lors de la croissance, ce changement aurait permis à la microagrafe d'être efficace durant une courte période de temps.

Une analyse descriptive de 16 disques intervertébraux provenant de six rats instrumentés a permis de constater que la majorité des disques (11/16) semble ne pas être affectée par la présence du dispositif. Les cinq autres ont été affectés et présentent du tissu fibreux

(3) ou une hernie (2). Les trois disques ayant développé du tissu fibreux proviennent du même animal alors que les hernies ont été observées sur deux autres rats. L'apparition de tissu fibreux est possiblement due à une légère infection postop ou à des altérations occasionnées lors de la chirurgie. Dans le cas des hernies, elles ont probablement été induites par une légère erreur de manœuvre chirurgicale lors de la mise en place du dispositif. Afin de mieux comprendre les causes de ces phénomènes, de plus amples études sont nécessaires. Par exemple une analyse histomorphométrique approfondie permettrait de mieux quantifier la croissance et des tests d'immunohistochimie permettraient de déterminer si les disques intervertébraux ont été calcifiés.

Potentiel de croissance du modèle animal choisi

Durant les sept semaines de l'expérience, les vertèbres des rats du groupe contrôle, qui n'ont donc pas été instrumentées, ont grandi d'environ 6 mm. Si l'on considère que la taille des vertèbres de rats mature est de 10 mm, 60% de la longueur des vertèbres est gagnée entre l'âge de 26 jours et l'âge de 75 jours. Chez les humains, dans le cas d'une scoliose diagnostiquée au début de l'adolescence (11 ans chez les filles, 13 ans chez les garçons), les vertèbres thoraciques ont encore environ 3 mm de croissance résiduelle chacune et les vertèbres lombaires environ 4.2 mm chacune (Charles et coll. 2003). Si l'on considère que la hauteur des vertèbres matures humaines est d'environ 20 mm, seul 15-21% de la hauteur totale des vertèbres est gagnée durant la fin de l'adolescence. Ainsi le potentiel de croissance des rats dans cette expérience a été plus élevé que celui des humains traités pour la scoliose durant leur adolescence. Cet animal a néanmoins été

choisi pour cette étude de faisabilité pour maximiser l'effet de modulation de croissance qu'offre la microagrafe.

Potentiel de correction de l'implant adapté à l'humain

Reprenons la valeur de croissance restante au début de l'adolescence chez les humains, environ 3 mm par vertèbre, c'est-à-dire 1.5mm par plaque de croissance. En considérant que le diamètre de la vertèbre humaine est d'environ 25 mm et que l'agrafe arrête complètement la croissance d'un côté, une différence de hauteur de 1.5 mm du côté libre signifie un angle de cunéiformisation d'environ 3.4° . Avec les deux plateaux vertébraux instrumentés, le potentiel de correction maximale sur une vertèbre serait d'environ 6° . Comme les déformations dans un segment de colonne vertébrale humaine scoliotique (6 à 12 vertèbres) progressent d'environ 12 degrés par année pour les scolioses très évolutives (Dimeglio 2001, Sarwark et coll. 2006), on peut considérer que la cunéiformisation de chaque vertèbre s'aggrave d'environ un à deux degrés par année. Ainsi, avec une scoliose évolutive d'environ 30° qui est détectée assez tôt, vers 11-13 ans, il serait possible avec une agrafe reposant sur le concept physaire d'obtenir une correction complète.

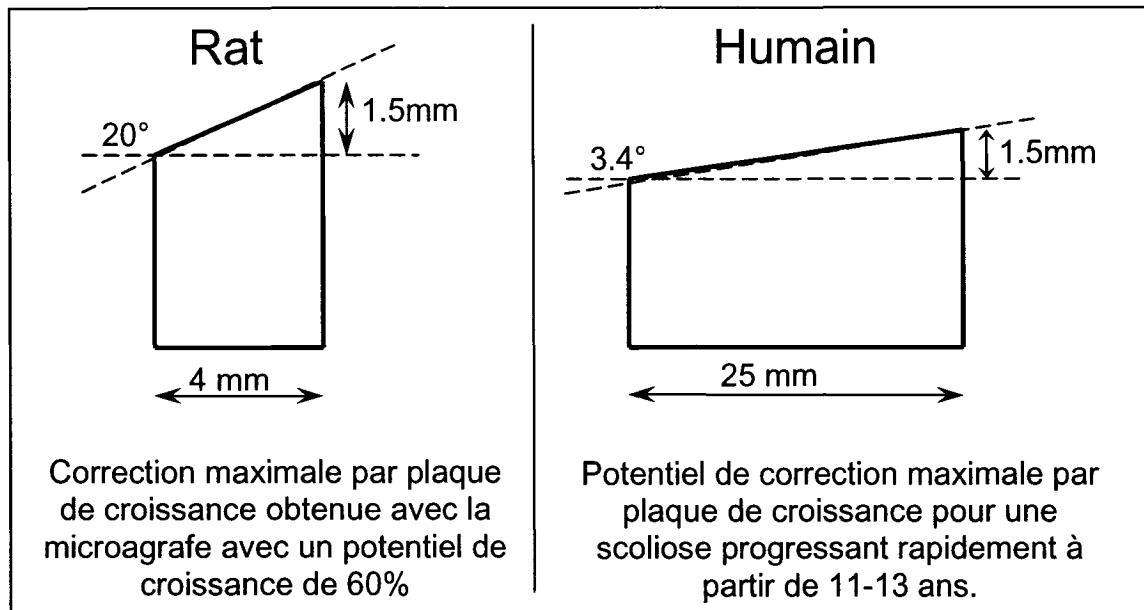


Figure 5.1: Correction maximale obtenue chez le rat et correction potentielle chez l'humain

Tailles des vertèbres de rat

Au moment de la chirurgie, les vertèbres caudales des jeunes rats étaient petites (environ 3 mm de diamètre et 4 mm de longueur), ainsi que les tissus mous les entourant (disque intervertébral : épaisseur d'environ 0.5 mm et plaque de croissance environ 0.1 mm) ceci a rendu le positionnement des agrafes par rapport aux plaques de croissance plus difficile malgré l'utilisation d'un microscope pour les chirurgies. L'outil de maintien permettait de manipuler la microagrafe et de la positionner. Sur les neuf animaux instrumentés (onze au départ et deux décès précoces), une réponse de modulation de croissance partielle a été observée pour trois d'entre eux et deux animaux n'ont présenté aucune modulation de croissance. Ces manques de réponse sont probablement dus à la position de l'implant puisque les radiographies hautes résolutions prises après le sacrifice montrent que les implants sont mal positionnés pour ces cinq animaux. Puisque

la position de l'implant est si importante, une méthode d'implantation plus précise serait bénéfique. Toutefois, compte tenu de l'épaisseur du disque intervertébral (environ 0.5mm) et de la plaque de croissance (environ 0.1mm), même une chirurgie par fluoroscopie n'offrirait probablement pas une visualisation assez précise des tissus mous chez le rat. Ainsi ce modèle animal présente une limite dans la précision des manœuvres chirurgicales possibles. La transposition sur un modèle animal plus grand ou à l'humain devrait poser moins de problème. Les vertèbres humaines ont en effet une hauteur d'environ 20 mm, le disque intervertébral d'environ 5 mm et la plaque de croissance environ 1 mm. Les difficultés liées à la taille seraient donc considérablement réduites.

Lors du suivi radiographique, il est important de mettre les animaux dans la même position d'un cliché à l'autre. Comme ils sont très légèrement anesthésiés à l'isoflurane, il faut agir rapidement pour les positionner et prendre la radiographie. Pour prendre les mesures de cunéiformisation et de déformation globale dans la queue du rat, le cliché optimal présente l'implant en vue de côté. Lorsque l'implant est vu d'un autre angle sur la radiographie, la position de l'animal n'est pas parfaitement optimale. Il est alors tout de même possible de mesurer les déformations locales et globales, sauf lorsque que l'implant est vu de face. Seuls deux des clichés du rat ne présentant aucune déformation étaient pris dans une orientation qui ne permettait pas de prendre les mesures adéquates. Pour les autres animaux, l'erreur sur les mesures est estimée à moins de 5 degrés et est principalement influencée par l'identification des repères anatomiques correspondant aux coins des vertèbres. Un positionnement imparfait sur la radiographie résulte en des

zones de dégradés de gris dus à une diminution progressive de l'épaisseur d'os irradié.

Un positionnement optimal résulte en une transition nette entre deux niveaux de gris puisque l'épaisseur d'os irradié change brusquement d'un point à l'autre.

Un système de fixation de l'animal et de sa queue permettrait de prendre des clichés de façon plus contrôlée. Un tel système radiotransparent pourrait être développé pour les prochains tests sur animaux, particulièrement pour des tests sur des vertèbres caudales.

Chargements biomécaniques

Les chargements biomécaniques des vertèbres caudales de rats sont différents de ceux des vertèbres thoraciques ou lombaires de l'humain. En effet, les vertèbres caudales de rats subissent très peu de contraintes, ce qui a permis d'obtenir une modulation de croissance importante en peu de temps. Si l'implant est adapté et testé sur des vertèbres thoraciques ou lombaires humaines, l'effet sera plus faible puisque les plaques de croissances de ces vertèbres subiront des contraintes de compression et de cisaillement induites entre autres par la gravité, l'action des muscles dorsaux, les mouvements, etc. Il est alors probable que l'effet de l'implant serait moins important s'il était implanté dans une région thoracique ou lombaire.

Prochains designs de l'implant

Le nouveau concept physique a été adapté pour le test de faisabilité sur le modèle animal du rat. L'implant développé dans ce projet se devait d'être très petit afin de pouvoir être utilisé sur les vertèbres caudales de rats. Ainsi, son design est très simple et lors de

l'implantation, il n'est pas attendu que l'implant induise une compression immédiate. L'implant impose plutôt une résistance à la croissance qui, avec le temps, induit une compression sur la plaque de croissance. Si le concept est transposé à un modèle animal plus grand ou même à l'humain, le design de l'implant pourrait être plus sophistiqué. Un implant en alliage à mémoire de forme (NiTi) pourrait induire une compression directe lors de l'implantation. (Villiermaux et coll. 1996) Une compression plus forte pourrait éventuellement induire une modulation de croissance plus importante. L'effet de mémoire de forme, i.e. la compression initiale engendrée par le changement de phase du matériau, ne devrait cependant pas être trop fort afin de ne pas endommager la plaque de croissance. À partir de l'étude de Tremblay (2004) portant sur les agrafes intervertébrales testées sur des porcs, une contrainte d'environ 60 kPa ne devrait être dépassée pour ne pas endommager la plaque de croissance.

Les vertèbres humaines, au contraire des vertèbres animales, ne présentent pas de seconds centres d'ossification. Ainsi une application de la microagrafe aux humains nécessiterait un design qui répartit la force sur une surface assez grande pour ne pas endommager la plaque de croissance. Il n'existe actuellement pas d'étude chez l'humain qui définit précisément quelles sont les contraintes nécessaires pour une modulation de croissance efficace, ni quelles sont les contraintes qui endommagent la plaque de croissance. Cependant, quelques données sont disponibles pour le rat. Des chargements de l'ordre de 100% du poids de l'animal ont été induits sur les plaques de croissance de vertèbre caudales de rats (Stokes et coll. 1996). La modulation de croissance a été importante suite à ces chargements et n'a pas endommagé la plaque de croissance. Le

design définitif de la microagrafe doit donc impliquer des essais supplémentaires sur des modèles animaux. Une autre alternative est d'utiliser un modèle numérique, comme le modèle par éléments finis d'une agrafe physaire qui avait été développé avant le début de ce projet par Pierre Lafortune lors d'un stage (2005), afin de tester différents designs de microagrafes.

Le modèle de Pierre Lafortune représente le concept de l'agrafe adapté et implanté dans des vertèbres humaines modélisées par des cylindres. Le modèle prend en compte la croissance de la colonne et la modulation de croissance apportée par l'agrafe. Ce modèle numérique démontrait qu'une agrafe physaire permet d'induire une courbure dans un rachis en croissance. Il serait intéressant d'intégrer le modèle de la microagrafe développée dans ce mémoire, dans un modèle par éléments finis qui inclut la croissance afin de comparer les résultats expérimentaux avec les résultats numériques.

Applications aux humains – « early treatment »

Si le concept est appliqué aux humains, on peut envisager un traitement précoce des colonnes vertébrales scoliotiques évolutives. L'utilisation d'implants physaires permettrait de corriger les courbures d'amplitude moyenne en bas âge, afin d'éviter une chirurgie plus tardive, qui implique la fusion de plusieurs niveaux vertébraux. Toutefois, il n'est pas possible de prédire précisément l'évolution d'une courbure scoliotique uniquement à partir de radiographies qui représentent la géométrie de la colonne vertébrale à un temps donné. Deux patients ayant la même déformation et le même potentiel de croissance restant peuvent évoluer différemment. Les tests sériques (basée

sur le sérum sanguin) de diagnostic de la scoliose et particulièrement un test permettant de savoir quelles courbures ont le plus de risque d'évoluer permettraient de sélectionner les patients ayant besoin d'une correction chirurgicale minimalement invasive avec cette nouvelle microagrafe, par rapport aux patients pour lesquels le port d'un corset serait suffisant pour corriger leurs courbures. De tels tests de détection sériques sont en développement par l'équipe du Dr Moreau au CHU Ste-Justine (Moreau et coll. 2004).

Un implant avec une efficacité limitée dans le temps pourrait également être une nouvelle option de traitement. Cet implant induirait une modulation de croissance pendant une certaine période de temps, comme il a été observé dans le sous-groupe présentant une réponse partielle. Les déformations vertébrales seraient corrigées de façon très précise au niveau anatomique et également au niveau temporel. Ces microagrafes pourraient être implantées à un jeune âge, dès qu'une légère courbure scoliotique apparaît et une fois leur action de modulation de croissance terminée, elles cesseraient de fonctionner. Cet arrêt d'efficacité pourrait être dû à un système dans lequel la microagrafe ne serait plus dans une position qui lui permette de moduler la croissance.

Histologie

L'analyse histologique avait pour but de voir l'effet de l'implant sur le disque intervertébral et sur la croissance osseuse. Plusieurs difficultés techniques ont été rencontrées lors des manipulations histologiques et des essais d'analyse

d'immunohistochimie. Elles sont principalement dues au polymère choisi pour l'enrobage et à la présence des implants dans les blocs. Il existe deux principales matières d'enrobage : la paraffine et le méthyle méthacrylate (MMA). Pour enrober des tissus osseux dans la paraffine, il est nécessaire de les décalcifier au préalable. Dans cette étude, les marqueurs fluorescents qui ont été injectés aux animaux se sont fixés sur l'os en croissance. En décalcifiant, ces données auraient été perdues. De plus, la paraffine est un matériau relativement mou et n'est pas adéquat pour des tissus contenant des implants en titane qui sont très durs. Le MMA a donc été choisi pour enrober les tissus dans cette étude. Cependant, ce type de polymère n'est pas idéal pour des études d'immunohistochimie puisque les protocoles concernant ces tests sont tous basés sur des blocs de paraffine. Pourtant, Yang et coll (2003) ont réussi à faire un marquage immunohistochimique de protéines de la matrice osseuse sur des tissus enrobés dans de la résine de MMA. Ils suggèrent qu'il est possible de faire de l'immunohistochimie pour d'autres composants se trouvant dans des tissus enrobés dans le MMA. Après deux essais infructueux réalisés dans le cadre de ce projet, il apparaît qu'il est nécessaire de développer davantage le protocole pour qu'il fonctionne avec l'anticorps anti-collagène type X. Ces tests comportent de nombreuses étapes qui ont chacune différents paramètres pouvant être optimisés afin que le marquage du collagène de type X soit visible.

Comme le projet de maîtrise visait principalement à démontrer la faisabilité du nouveau concept physaire, les études de l'effet de la microagrafe sur la biologie des vertèbres

sont limitées dans ce mémoire. Une étude histomorphométrique plus complète sera requise pour la suite de ce projet afin de quantifier les volumes de l'os cortical et de l'os spongieux, les volumes d'ostéoïdes présents dans les vertèbres, etc. Ces paramètres donneraient des indications sur la santé de l'os. Des analyses plus poussées de l'effet de l'implant sur le disque intervertébral pourraient également être faites. Un protocole d'immunohistochimie permettant de détecter le collagène de type X dans les blocs de MMA pourrait être établi à partir du protocole proposé par Yang et coll. (2003). Ce protocole inclut un produit (2-methoxyethyl acétate) permettant la déplasitification du MMA et utilise l'anti-corps dans une proportion plus élevée que dans les essais d'immunohistochimie qui ont été réalisés dans cette étude. Le collagène de type X est un indicateur de calcification, en effet lorsque les cellules cartilagineuses se calcifient, il y a présence de collagène de type X. S'il était présent dans les disques intervertébraux, ces derniers auraient subi une calcification. Comme les coupes préparées contiennent également deux plaques de croissance dans lesquelles il est normal de trouver du collagène de type X, il est possible de savoir si le test d'immunohistochimie est réussi. Les plaques de croissance constituent un indicateur de réussite du test puisqu'elles contiennent normalement du collagène de type X. Les analyses réalisées dans ce projet n'ont pas permis de faire cette observation, indiquant que les tests ont échoué.

Si l'implant est testé à nouveau sur un modèle de rat ou s'il est adapté et testé sur un modèle animal plus grand, par exemple le porc, il serait intéressant de recueillir des échantillons sanguins des animaux durant l'expérience, afin d'étudier l'effet du

chargement biomécanique sur différents facteurs sériques qui sont actuellement étudiés chez les adolescents atteints de scoliose idiopathique. Ces mêmes facteurs provenant du sérum sanguins sont particuliers chez les adolescentes atteintes de scoliose par rapport aux adolescentes saines. (Moreau et coll. 2004).

Les résultats obtenues dans cette étude de faisabilité d'un nouveau concept physaire de modulation de croissance sont très encourageants et ouvrent une nouvelle voie de correction minimalement invasive des courbures rachidiennes sans fusion vertébrale. Le bon positionnement de l'implant par rapport à la plaque de croissance reste un élément clé pour l'efficacité du système. Suite à une étude histomorphométrique plus complète, la prochaine étape est l'adaptation de cet implant à un modèle animal plus grand et, éventuellement, dans le futur pour des corrections de scolioses idiopathiques de l'adolescent.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Les objectifs de ce projet de maîtrise étaient de développer une microagrafe intravertébrale permettant une modulation de croissance des vertèbres et de valider le concept sur un modèle animal en caractérisant son effet expérimental sur la croissance vertébrale et le disque intervertébral.

Les expériences conduites durant ce projet de maîtrise ont apporté les premiers résultats expérimentaux démontrant qu'il est possible d'induire une cunéiformisation significative aux vertèbres caudales de rats grâce à la nouvelle microagrafe. La bonne position de l'implant est primordiale pour obtenir une modulation de croissance efficace.

La majorité des disques intervertébraux n'ont pas été altérés par la présence des implants. Deux d'entre eux ont présentés des hernies probablement dues aux manœuvres chirurgicales et trois d'entre eux (provenant du même rat) ont montré une présence de tissus fibreux.

En regard de l'hypothèse H1 de ce mémoire (p.32), les différents résultats de ce mémoire permettent de soutenir que la microagrafe intravertébrale peut moduler la croissance vertébrale par le principe de Hueter-Volkman lorsque sa partie supérieure est positionnée sous le disque intervertébral et qu'elle permet d'induire une compression sur la plaque de croissance. En regard de la deuxième hypothèse, les résultats de ce mémoire permettent d'affirmer qu'après une première analyse histologique descriptive,

dans la plupart des cas, la microagrafe intravertébrale semble ne pas affecter la physiologie et la viabilité du disque intervertébral.

Cette étude démontre la faisabilité du nouveau concept de cet implant et ouvre la porte sur une nouvelle voie de correction chirurgicale minimalement invasive des courbures spinales tout en maintenant une mobilité rachidienne. L'objectif clinique de cette nouvelle approche repose dans la correction précoce des courbures scoliotiques.

Les quelques recommandations suivantes pourront être utiles pour les travaux futurs.

1. Si des tests sont à refaire sur le modèle de la queue du rat, il serait nécessaire d'établir un protocole très précis pour la prise de radiographies et le positionnement de l'animal durant celles-ci.
2. Si des tests sont à refaire avec un protocole incluant des radiographies hautes résolution, il serait intéressant de radiographier également les fémurs des animaux afin de témoigner de leur croissance.
3. Des outils de simulation, tels que des modèles par éléments finis, pourraient être utiles pour le développement du design de microagrafes. Plusieurs designs pourraient être évalués sur un modèle comprenant la croissance vertébrale avant de pouvoir tester le meilleur design sur un modèle animal.
4. Pour mieux évaluer l'effet des microagrafes sur les disques intervertébraux, des études histologiques plus poussées pourraient être conduites. Des tests d'immunohistochimie pour détecter la présence de collagène de type X

permettraient de donner une bonne indication sur l'état physiologique des disques intervertébraux.

5. Pour permettre des analyses histologiques plus aisées il serait possible, avant d'enrober les tissus, de les couper en deux selon le plan sagittal. Ainsi une moitié pourrait être enrobées dans de la paraffine (en ôtant également les implants) et une autre dans du MMA.
6. Des analyses histomorphométriques permettraient d'obtenir des informations pertinentes sur l'état de l'os constituant les vertèbres. Ainsi il serait possible de connaître l'effet de la microagrafe sur la biologie de l'os.

LISTE DE RÉFÉRENCES

- AKYUZ, E., BRAUN, J. T., BROWN, N. A. et BACHUS, K. N. (2006). Static versus dynamic loading in the mechanical modulation of vertebral growth. Spine 31, E952-8.
- ALVAREZ, J., BALBIN, M. et SANTOS, F. (2000). Different bone growth rates are associated with changes in the Expression Pattern of Types II and X collagens and Collagenase 3 in Proximal Growth Plates of the Rat Tibia. Journal of Bone and Mineral Research 15:1, 82-94.
- ARMITAGE, D. A. et GRANT, D. M. (2003). Characterisation of surface-modified nickel titanium alloys. Materials Science and Engineering A 349, 89-97.
- BETZ, R. R., D'ANDREA, L. P., MULCAHEY, M. J. et CHAFETZ, R. (2005). Vertebral body stapling procedure for the treatment of scoliosis in the growing child. Clinical Orthopaedics and Related Research 434, 55-60.
- BETZ, R. R., KIM, J., D'ANDREA, L. P., MULCAHEY M. J. , BALSARA, R. K. et CLEMENTS, D. H. (2003). An innovative technique of vertebral body stapling for the treatment of patients with adolescent idiopathic scoliosis: A feasibility, safety and utility study. Spine 28, S255-S265.
- BRAUN, J. T. et AKYUZ, E. (2005). Prediction of curve progression in a goat scoliosis model. J Spinal Disord Tech 18, 272-6.
- BRAUN, J. T., AKYUZ, E. et OGILVIE, J. W. (2005). The use of animal models in fusionless scoliosis investigations. Spine 30, S35-45.
- BRAUN, J. T., AKYUZ, E., OGILVIE, J. W. et BACHUS, K. N. (2005). The efficacy and integrity of shape memory alloy staples and bone anchors with ligament tethers in the fusionless treatment of experimental scoliosis. J Bone Joint Surg Am 87, 2038-51.

BRAUN, J. T., AKYUZ, E., UDALL, H., OGILVIE, J. W., BRODKE, D. S. et BACHUS, K. N. (2006). Three-dimensional analysis of 2 fusionless scoliosis treatments: a flexible ligament tether versus a rigid-shape memory alloy staple. Spine 31, 262-8.

BRAUN, J. T., HINES, J. L., AKYUZ, E., VALLERA, C. et OGILVIE, J. W. (2006). Relative versus absolute modulation of growth in the fusionless treatment of experimental scoliosis. Spine 31, 1776-82.

BRAUN, J. T., HOFFMAN, M., AKYUZ, E., OGILVIE, J. W., BRODKE, D. S. et BACHUS, K. N. (2006). Mechanical modulation of vertebral growth in the fusionless treatment of progressive scoliosis in an experimental model. Spine 31, 1314-20.

BRAUN, J. T., OGILVIE, J. W., AKYUZ, E., BRODKE, D. S. et BACHUS, K. N. (2006). Creation of an experimental idiopathic-type scoliosis in an immature goat model using a flexible posterior asymmetric tether. Spine 31, 1410-4.

BRAUN, J. T., OGILVIE, J. W., AKYUZ, E., BRODKE, D. S. et BACHUS, K. N. (2004). Fusionless scoliosis correction using a shape memory alloy staple in the anterior thoracic spine of the immature goat. Spine 29, 1980-9.

BRAUN, J. T., OGILVIE, J. W., AKYUZ, E., BRODKE, D. S., BACHUS, K. N. et STEFKO, R. M. (2003). Experimental scoliosis in an immature goat model: a method that creates idiopathic-type deformity with minimal violation of the spinal elements along the curve. Spine 28, 2198-203.

BRAUN, J. T., OGILVIE, J. W., AKYUZ, E., BRODKE, D. S., BACHUS, K. N. et STEFKO, R. M. (2003). Experimental scoliosis in an immature goat model: a method that creates idiopathic-type deformity with minimal violation of the spinal elements along the curve. Spine 28, 2198-203.

BURGOYNE, W. et FAIRBANK, J. (2001). The management of scoliosis. Current

Paediatrics 11, 323-331.

CARRIER, J. (2003). Étude biomécanique de l'effet immédiat et a long terme de chirurgies costales pour le traitement des scolioses. Mémoire de maîtrise ès sciences appliquées (génie biomédical) École Polytechnique, Université de Montréal.

CHARLES, Y. P., DAURES, J. P., DE ROSA, V. et DIMEGLIO, A. (2006). Progression risk of idiopathic juvenile scoliosis during pubertal growth. Spine 31, 1933-42.

DELORME, S., PETIT, Y., DE GUISE, J. A., LABELLE, H., AUBIN, C.-E. et DANSEREAU, J. 2003. «Assessment of the 3D reconstruction and high-resolution geometrical modeling of the human skeletal trunk from 2-D radiographic images». IEEE Trans Biomed Eng. 50:8. 989-998.

DIMEGLIO, A. (2001). Growth in pediatric orthopaedics. J Pediatr Orthop 21, 549-55.

DUERIG, T., PELTON, A. et STOCKEL, D. (1999). An overview of nitinol medical applications. Materials Science and Engineering A 273-275, 149-160.

ESCUDIER, E., POIRIER, J., ANDRÉ, J.-M. et MORČRE, J.-M. (2005). Cours d'histologie: les tissus. In Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Université Paris VI Pierre et Marie Curie.

FROST, H. M. (1990). Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 3. The hyaline cartilage modeling problem. Anat. Rec. 226, 423-32.

GOLDBERG, C. J., MOORE, D. P., FOGARTY, E. E. et DOWLING, F. E. (2001). Adolescent idiopathic scoliosis: the effect of brace treatment on the incidence of surgery. Spine 26, 42-7.

GROISO, J. A. (2003). Bone staple and methods for correcting bone deficiencies by controllably suppressing and/or inducing the growth of the epiphysel plate. Brevet

US 20060167459 A1, 5-6.

GRUNHAGEN, T., WILDE, G. et SOUKANE, D.M. (2006). Nutrient Supply and Intervertebral Disc Metabolism. Journal of Bone and Joint Surgery. Am.; 88:30-35.

GUÉNIN, G. (1996). Alliages a mémoire de forme M530. In Techniques de l'ingénieur.

HUNZIKER, E.B. et SCHENK, R.K. (1989). Physiological Mechanisms adopted by chondrocyte regulating longitudinal bone growth in rats. Journal of Physiology; 414: 55-71.

IATRIDIS, J. C. J. C. et AP GWYNN, I. (2004). Mechanisms for mechanical damage in the intervertebral disc annulus fibrosus. Journal of Biomechanics 37, 1165-1175.

IATRIDIS, J. C., SETTON, L. A., WEIDENBAUM, M. et MOW, V. C. (1997). The viscoelastic behavior of the non-degenerate human lumbar nucleus pulposus in shear. Journal of Biomechanics 30, 1005-1013.

INOH, H., KAWAKAMI, N., MATSUYAMA, Y., AOKI, T., KANEMURA, T., NATSUME, N. et IWATA, H. (2001). Correlation between the age of pinealectomy and the development of scoliosis in chickens. Spine 26, 1014-21.

KAPANEN, A., RYHANEN, J., DANILOV, A. et TUUKKANEN, J. (2001). Effect of nickel-titanium shape memory metal alloy on bone formation. Biomaterials 22, 2475-2480.

KHOURI, N., VIALLE, R., MARY, P. et MARTY, C. (2004). Scoliose idiopathique. Strategie diagnostique, physiopathologie et analyse de la deformation: Idiopathic Scoliosis. Strategy, Pathophysiology, and Deformity Analysis. EMC - Rhumatologie-Orthopedie 1, 17-44.

KHOURI, N., VIALLE, R., MARY, P. et BIOT, B. (2004). Scoliose idiopathique en periode de croissance. Indications et programmes therapeutiques: Idiopathic Scoliosis

during the Growth Period. Treatment indications. EMC - Rhumatologie-Orthopedie 1, 45-63.

KUJALA, S., RYHANEN, J., JAMSA, T., DANILOV, A., SAARANEN, J., PRAMILA, A. et TUUKKANEN, J. (2002). Bone modeling controlled by a nickel-titanium shape memory alloy intramedullary nail. Biomaterials 23, 2535-2543.

KUJALA, S., TUUKKANEN, J., JAMSA, T., DANILOV, A., PRAMILA, A. et RYHANEN, J. (2002). Comparison of the bone modeling effects caused by curved and straight nickel-titanium intramedullary nails. Journal of Materials Science: Materials in Medicine 13, 1157-1161.

LEAHY, J. C. et HUKINS, D. W. L. (2001). Viscoelastic properties of the nucleus pulposus of the intervertebral disk in compression. Journal of Materials Science: Materials in Medicine 12, 689-692.

LEBRETON, C. (2004). Alliages a mémoire de forme de type nickel titane M 532. In Techniques de l'ingénieur.

MACHIDA, M., MURAI, I., MIYASHITA, Y., DUBOUSSET, J., YAMADA, T. et KIMURA, J. (1999). Pathogenesis of Idiopathic Scoliosis : Experimental Study in Rats. Spine 24(19), 1985.

MACHIDA, M., DUBOUSSET, J., SATOH, T., MURAI, I., WOOD, K., YAMADA, T. et RYU JUNNOSUKE. (2001). Pathologic Mechanism of Experimental Scoliosis in Pinealectomized Chickens Spine 26, E385-391.

MACHIDA, M., SAITO, M., DUBOUSSET, J., YAMADA, T., KIMURA, J. et SHIBASAKI, K. (2005). Pathological mechanism of idiopathic scoliosis: experimental scoliosis in pinealectomized rats European Spine Journal, 14: 843-848.

MACHIDA, M., DUBOUSSET, J., YAMADA, T., KIMURA, J., SAITO, M., SHIRAISHI, T. et YAMAGISHI, M. (2006) Experimental scoliosis in melatonin-

deficient C57BL/6J mice without pinealectomy. Journal of Pineal Research, 41(1): 1-7.

MENTE, P. L., ARONSSON, D. D., STOKES, I. A. F. et IATRIDIS, J. C. (1999). Mechanical modulation of growth for the correction of vertebral wedge deformities. Journal of Orthopaedic Research 17, 518-524.

MOREAU, A., WANG, D.S., FORGET, S., AZEDDINE, B., ANGELONI, D., FRASCHINI, F., LABELLE, H., POITRAS, B., RIVARD, C.-H. et GRIMARD, G. (2004). Melatonin Signaling Dysfunction in Adolescent Idiopathic Scoliosis. Spine 29 (16), 1772-1781.

MORGAN, N. B. (2004). Medical shape memory alloy applications--the market and its products. Materials Science and Engineering A 378, 16-23.

NACHEMSON, A.L. et PETERSON, L.E. (1995). Effectiveness of treatment with a brace in girls who have adolescent idiopathic scoliosis. A prospective, controlled study based on data from the Brace Study of the Scoliosis Research Society. J Bone Joint Surg Am 77 (6), 815-22.

NEWTON, P. O., FRICKA, K. B., LEE, S. S., FARNSWORTH, C. L., COX, T. G. et MAHAR, A. T. (2002). Asymmetrical flexible tethering of spine growth in an immature bovine model. Spine 27, 689-93.

OHASHI NAKO, ROBLING, A., BURR, D. et TURNER, C. (2002). The effects of Dynamic Loading on the Rat Growth Plate. Journal of Bone and Mineral Research 17, 284-292.

OXLAND, T. R., PANJABI, M. M., SOUTHERN, E. P. et DURANCEAU, J. S. (1991). Anatomic basis for spinal instability. A porcine trauma model. Journal of Orthopaedic Research 9, 452-462.

OYAMA, J., MURAI, I., KANAZAWA, K. et MACHIDA, M. (2006) Bipedal ambulation induces experimental scoliosis in C57BL/6J mice with reduced plasma and

pineal melatonin levels. Journal of Pineal Research. 40(3), 219-24.

PLANT, S. D., GRANT, D. M. et LEACH, L. (2005). Behaviour of human endothelial cells on surface modified NiTi alloy. Biomaterials 26 , 5359-5367.

POPE, M. H., STOKES, I. A. F. et MORELAND, M. (1984). Biomechanics of scoliosis. CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering 11, 157-188.

ROACH, J. W. (1999). Adolescent idiopathic scoliosis. Orthop Clin North Am 30, 353-65.

ROAR, R. (1960). Vertebral growth and its mechanical control. The Journal of Bone and Joint Surgery 42, 40-59.

ROBLING, A. G., DUIJVELAAR, K. M., GEEVERS, J. V., OHASHI, N. et TURNER, C. H. (2001). Modulation of appositional and longitudinal bone growth in the rat ulna by applied static and dynamic force. Bone 29, 105-113.

RYHANEN, J., KALLIOINEN, M., TUUKKANEN, J., LEHENKARI, P., JUNILA, J., NIEMELA, E., SANDVIK, P. et SERLO, W. (1999). Bone modeling and cell-material interface responses induced by nickel-titanium shape memory alloy after periosteal implantation. Biomaterials 20, 1309-1317. Elsevier Science Ltd, Exeter, Engl.

SARWARK, J. et AUBIN, C. E. (2007). Growth considerations of the immature spine. J Bone Joint Surg Am 89 Suppl 1, 8-13.

SETTON, L. A., ZHU, W., WEIDENBAUM, M., RATCLIFFE, A. et MOW, V. C. (1993). Compressive properties of the cartilaginous end-plate of the baboon lumbar spine. Journal of Orthopaedic Research 11, 228-239.

STANDRING, S. (2005). Gray's anatomy 39th edition. Elsevier Churchill Livingstone.

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.

STOKES, I. A., GWADERA, J., DIMOCK, A. et ARONSSON, D. D. (2002). Mechanical modulation of vertebral and tibial growth: diurnal versus full-time loading. Stud Health Technol Inform 91, 97-100.

STOKES, I. A., GWADERA, J., DIMOCK, A., FARNUM, C. E. et ARONSSON, D. D. (2005). Modulation of vertebral and tibial growth by compression loading: diurnal versus full-time loading. Journal of Orthopaedic Research 23, 188-195.

STOKES, I. A. F., SPENCE, H., ARONSSON, D. D. et KILMER, N. (1996). Mechanical Modulation of Vertebral Body Growth: Implications for Scoliosis Progression. Spine 21, 1161-1167.

THOMPSON, R. E., PEARCY, M. J. et BARKER, T. M. (2004). The mechanical effects of intervertebral disc lesions. Clinical Biomechanics 19, 448-455.

TOMINAGA, T., DICKMAN, C. A., SONNTAG, V. K. et COONS, S. (1995). Comparative anatomy of the baboon and the human cervical spine. Spine 20, 131-7.

TREMBLAY, M. (2004). Caractérisation expérimentale de la modulation de croissance vertébrale à l'aide d'agrafes à mémoire de forme pour la correction de la scoliose idiopathique: étude de faisabilité. . Mémoire de maîtrise ès sciences appliquées (génie biomédical) École Polytechnique de Montréal, Université de Montréal.

VILLEMURE, I. (2000). Étude biomécanique du processus de croissance et de déformation du rachis scoliotique. Thèse de doctorat en génie biomédical École Polytechnique de Montréal Université de Montréal.

VILLERMAUX, F., TABRIZIAN, M., YAHIA L'H., CZEREMUSZKIN, G., PIRON, D.L., (1996). Corrosion resistance improvement of NiTi osteosynthesis staples by plasma polymerized tetrafluoroethylene coating. Biomed Mater Eng 6:241-254.

WALL, E. J., BYLSKI-AUSTROW, D. I., KOLATA, R. J. et CRAWFORD, A. H. (2005). Endoscopic mechanical spinal hemiepiphysiodesis modifies spine growth. Spine 30, 1148-53.

WILKE, H. J., KETTLER, A. et CLAES, L. E. (1997). Are sheep spines a valid biomechanical model for human spines? Spine 22, 2365-74.

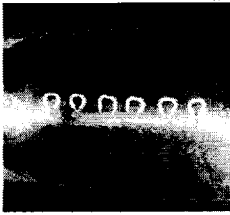
WILKE, H. J., KETTLER, A., WENGER, K. H. et CLAES, L. E. (1997). Anatomy of the sheep spine and its comparison to the human spine. Anat Rec 247, 542-55.

YANG, R., DAVIES, C.M., ARCHER, C.W. et RICHARDS, R.G. (2003). Immunohistochemistry of matrix markers in the Technovit 9100®-embedded undecalcified bone sections. European Cells and Materials 6, 57-71.

YINGLING, V. R., CALLAGHAN, J. P. et MCGILL, S. M. (1999). The porcine cervical spine as a model of the human lumbar spine: an anatomical, geometric, and functional comparison. J Spinal Disord 12, 415-23.

ANNEXE A. CHOIX DU MODÈLE ANIMAL

Tableau A-1: Choix du modèle animal

Vertèbres	Souris		Rat		Lapin	Poulet	Porc
	Thoracique		Thoracique	Caudal	Thoracique	Thoracique	Thoracique
Risques	Non		Non	Non	Non	Grippe aviaire	Non
Taille corps vertébral	Trop petit Ø: 0.8 mm h: 0.9 mm		Petit Ø: 3.9 mm h: 7.4 mm	Petit Ø: 3.8 mm h: 9 mm	Moyen Ø: 5 mm h: 4.5 mm	-	Grand Ø: 35 mm h: 30 mm
Étude préliminaire						-	
Accessibilité	-	Difficile	Excellente	Excellente	Bonne	-	Bonne
Expérience	-	-	Excellente	Excellente	Bonne	-	Bonne
Coût	-	-	Bas	0.29\$/jour	Moyen	-	Élevée 11.71\$/jour
Décision	Rejeté	Rejeté	Choisi	Choisi	Rejeté	Rejeté	Rejeté

ANNEXE B. DESSINS DE DÉFINITION

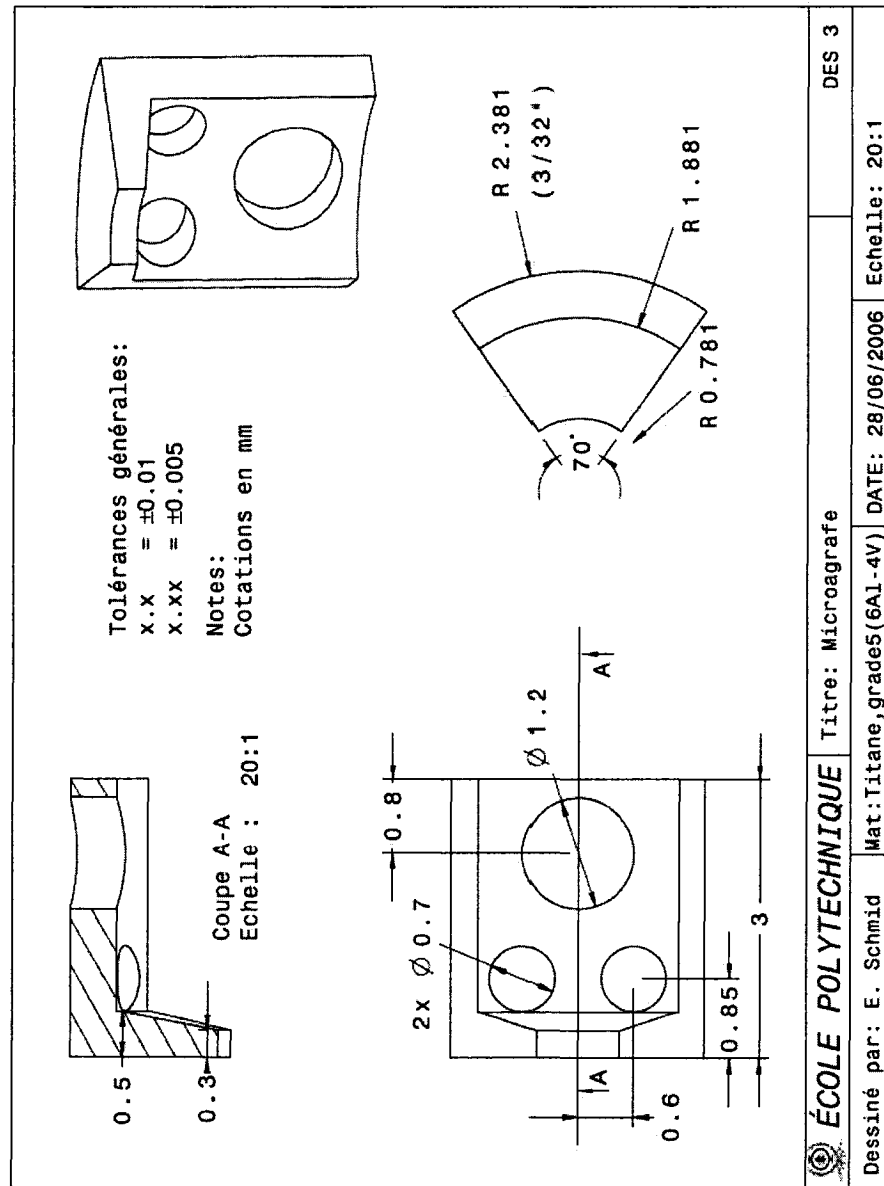


Figure B.1: Dessin de définition de la micrografe

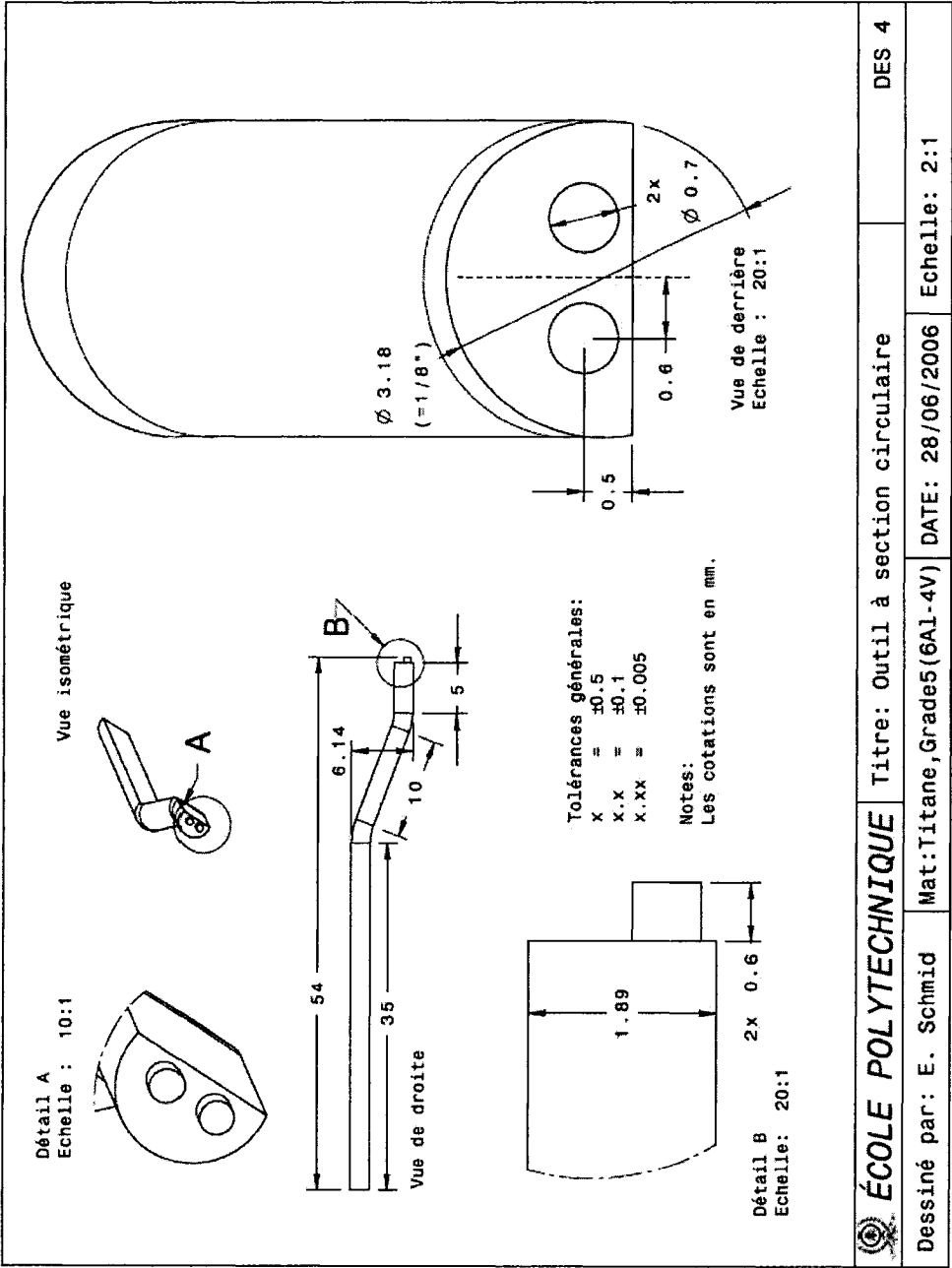


Figure B.2: Dessin de définition de l'outil de maintien

ANNEXE C. CAHIER DES CHARGES DU PROJET

Ci-après se trouve le cahier des charges du projet qui a été rédigé au début du projet de maîtrise. Le document est en anglais parce qu'il a été réalisé dans le cadre d'une collaboration avec Medtronic Sofamor Danek et le Dr. John Sarwark de Chicago.

Il décrit les besoins du projet, ses hypothèses, ses objectifs et les étapes prévues du projet. L'état des connaissances actuelles et les restrictions appliquées au projet sont également décrits. La méthode d'évaluation des différentes solutions est expliquée avant la conclusion.

Design of an intravertebral staple for the treatment of
scoliosis by vertebral growth modulation:

Project Specifications

Eliane Schmid

June 10, 2005

C.1 Introduction

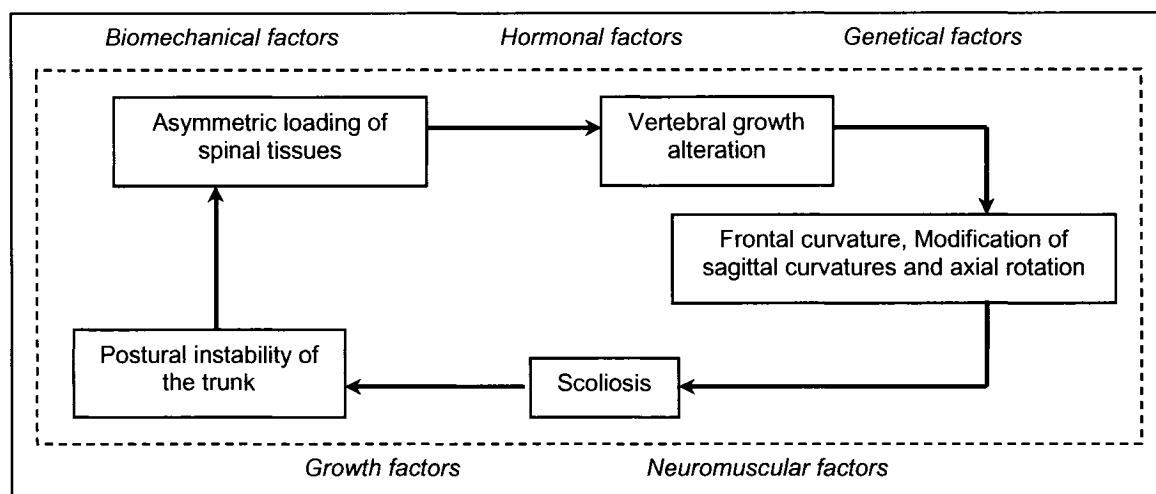


Figure C.1: Self-sustained biomechanical process

Scoliosis is a three-dimensional deformity of the spine. It is growth-related and most often idiopathic. A self-sustained biomechanical process is induced by several factors.

As shown in the diagram, an asymmetric loading of the spinal tissue induces an alteration of the vertebral growth, because of the Hueter-Volkman principle (Kujala et al., 2002a). This principle states that mechanical loading can influence bone growth. A compression load slows the growth rate and a tension on the bone helps it to grow faster. When the vertebral growth is altered, its geometry changes. The side of the vertebra that grows slower is smaller than the side that grows faster. The spine becomes scoliotic which induces a postural instability. Once this self-sustained process is started the only way of treating scoliosis is to stop the process at one of its steps.

The severity of scoliosis is measured by the Cobb angle. This angle is measured by the extension of the surfaces of the two vertebrae that represent the points of inflexion of the

scoliotic curve. For cases with a low Cobb angle (under 40°), non-surgical treatments are recommended like wearing a corset. For scoliosis with a Cobb angle higher than $40-50^\circ$ there's a need for surgical treatment. In some cases vertebral fusion helps to reduce the geometrical deformation. More often a medical device is implanted to help this. Rods are attached to the vertebrae with screws or hooks. The rods bring back the straightness of the spine; the self-sustained process is hence stopped. The vertebral growth is brought back to normal and the scoliosis is reduced. This type of surgery is effective but reduces the mobility of the patient. When bone growth isn't completed sometimes the scoliosis tends to grow back. (Crankshaft phenomenon)

Staples made with shape memory alloy are also used to treat scoliosis. One of their prongs is inserted in a vertebra and the other in the adjacent vertebra, on the convex side of the curve. The staples stop the self-sustained process by changing the local stress of the growth plate. There's a growth modulation if the staple is implanted in growing patients. These staples are relatively big and span the disc space. They compress the growth plate but also the intervertebral disc. The nutriments and waste exchange to the disc are made by diffusion. The discal pressure regulates this diffusion. A change in pressure alters the exchanges in this avascular structure. Moreover these staples modify the stiffness of the vertebral column.

The aim of this project is to develop a new staple that is smaller and intravertebral. The surgery will become minimally invasive. One of its prongs will be inserted in the vertebra and the other between the intervertebral disc and the growth plate, on the convex side of the curve. The growth plate will be compressed and with respect to the

Hueter-Volkman principle, the growth of this side of the vertebra will be slowed. The geometry of the vertebra will stop being asymmetric and the scoliosis will be reduced.

The material used for this device will probably be NiTi. This shape memory alloy has interesting properties for this application. When it is deformed in its martensitic state (at lower temperature) it can have a strain up to 8%. When the temperature rises, a phase transformation occurs. The new austenitic phase cannot be as much deformed. The material goes back to the shape it had before deformation. NiTi is often used in biomedical applications. Despite its high Ni concentration, it has a good biocompatibility. A very thin titanium oxide layer is spontaneously created on the material. This helps to make a chemical and physical barrier between Ni and the tissues. NiTi is also biomechanically compatible because its behavior is very similar to that of the bone.

C.2 Description of the problem

C.2.1. Needs

With the actual treatments for severe idiopathic scoliosis there's a need for a new functional device that treats scoliosis in a minimally invasive way. The device should not reduce the mobility of the patient. Its action on growth modulation should restore the right geometry of the spine by modulating the growth of the vertebrae. This device should not induce a compression of the intervertebral disc.

To sum up:

- Minimally invasive
- No reduce of mobility for the patient
- Growth modulation
- Minimal compression on the disc

C.2.2. Hypothesis

The success of this project relies on three main hypotheses:

H1: A load variation applied locally on the epiphyseal growth plate can modulate vertebral bone growth

H2: This growth modulation can be used to modify the progression of scoliosis and treat it.

H3: Mechanical tests and simulations *in vitro* can be used to study the stress induced by the staples *in vivo*.

C.2.3. Objectives

The objectives of this project are:

O1: To develop the new staple (design, fabrication)

O2: To characterize and determine the force delivered by the staple (mechanical tests and simulations)

O3: To test and validate the concept of the staple in an animal model.

C.2.4. Steps of the project

Tableau C-1: Steps of the project

Design and fabrication	Mechanical Characterisation	Animal model
➤ Project specifications ➤ Design of the staple ➤ Fabrication	➤ Protocol of mechanical tests ➤ Proceeding to mechanical tests ➤ Numerical simulations to determine the force induced by the staple	➤ Protocol of surgeries ➤ Approval of protocol by ethical committee ➤ Proceeding to surgeries ➤ Radiographing of spines at regular intervals ➤ Histomorphometric analysis of vertebrae, growth plate and discs

C.3 Actual knowledge and restrictions

C.3.1. Anatomy and geometry of the spine and vertebrae

The adult vertebral column is made of 33-35 vertebrae: 7 cervical vertebrae, 12 thoracic vertebrae, 5 lumbar vertebrae, 5 sacral vertebrae and 4 to 6 coccygeal verbrae. The sacrals are fused and so are the coccygeals. Between the other vertebrae, lies an intervertebral disc. This disc is made of a nucleus (*nucleus pulposus*) that is soft and has a very high water content. It is surrounded by annular collagen fibres (*annulus fibrosus*). The intervertebral disc absorbs the shocks of the spine and gives the spine certain mobility.

In a healthy subject, the spine is straight in the frontal plane. There are four curvatures in the sagittal plane: two convex curvatures (*kyphoses*) and two concave curvatures (*lordosis*) (See Figure C.2, below). The vertebral column has a total length of about 70 cm (28 in.) in the male and about 60 cm (24 in.) in the female.

As shown in Figure C.3, a vertebra has two main parts: an anterior segment: the *body* and a posterior part: the *vertebral arch*, also called neural arch. These enclose a hole, the *vertebral foramen*. The foramens piled up together contain the spinal cord.

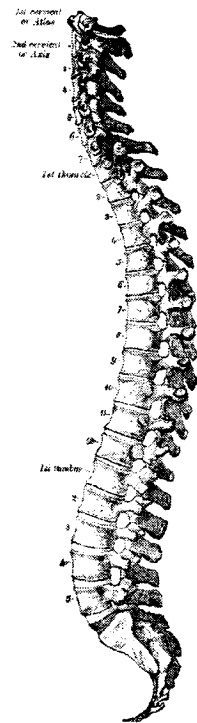


Figure C.2: Lateral view of the vertebral column

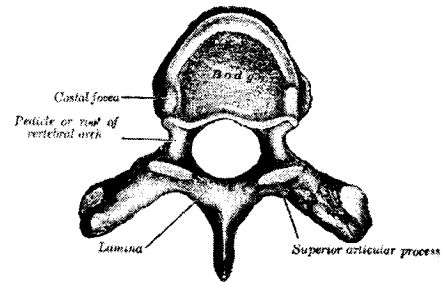


Figure C.3: Typical thoracic vertebra

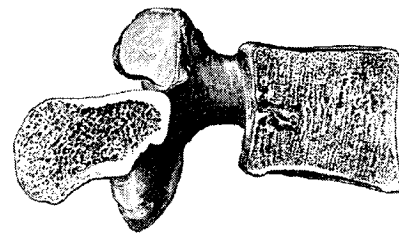


Figure C.4: Sagittal section of a lumbar vertebra

The shape and size of a vertebra is different depending on the type of vertebra. The body of the cervical vertebra is smaller as it doesn't support a great load. The cervical foramen is bigger because the upper part of the spinal cord is large. The lumbar vertebra has a large body to support the load of the upper body.

The following measures represent the size of a medium vertebra, intervertebral disc and growth plate. As the staple will be used in children or adolescent, the smallest of these values will be considered for the design of the staple.

Tableau C-2: Dimensions of spinal elements

Element	mm	in.
Vertebral height	16-20	0.6-0.8
Vertebral diameter	25-35	1-1.4
Intervertebral disc height	7	0.3
Growth plate height	1	0.04

C.3.2. Growth modulation and required load

At birth the spine has a C-shape conformation. The vertebrae are not yet differentiated; they will do so during the developpement. The cervical curvature develops when the baby lifts its head and the lumbar curvature when it starts to walk. The spine and the vertebrae adapt their shape and composition in response to biochemical, hormonal and biomechanical stimuli (Roar, 1960).

The Hueter-Volkmann principle states that bone growth can be modulated as follows: uniaxial compression reduces bone growth and uniaxial tension accelerates bone growth. (Kujala et al., 2002a; Stokes, 2004; Mente et al., 1999; Pope et al., 1984; Ryhanen et al., 1999b; Kujala et al., 2002b; Stokes et al., 1996) The compression and tension are applied on the growth plate. This principle will be used to modulate the growth and the shape of the growing vertebra in a scoliotic spine. The more growth potential is left, the more the vertebra and the whole spine can be modulated.

Stokes et al. (Tremblay, 2004; Stokes et al., 1996) have studied extensively the growth modulation of rat-tails. External devices induced compression or distraction on the tails.

The loads were percentage (25-75%) of the body weight of the rats. These studies showed the relation between the growth modulation and the load applied.

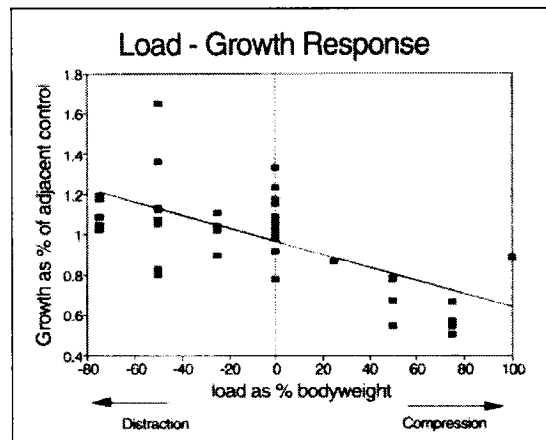


Figure C.5: Growth vs. load of bodyweight (Stokes et al., 1996)

Several other studies have been made to induce growth modulation in animals. Hereafter some of them are presented in the table below.

Tableau C-3: Summary of some growth modulation experiments in animals

Researchers	Animals	Bone	Device	Load	Duration
1. Stokes, 1994	Rats	Tibia	External	Compression: body weight and higher Distraction: $\frac{1}{4}$ to $\frac{1}{2}$ of body weight	
2. Stokes, 1996	Rats	Caudal vertebrae	External	Compression and distraction: 25-75% body weight	6 or 9 weeks
3. Stokes, 1998	Rats	Caudal vertebrae	External	Compression: 54% body weight Distraction: 45% body weight	9 weeks
4. Stokes, 2005	Rats	Caudal vertebrae	External	Compression: 0.1 Mpa	24/24h full loading 12/24h day-loading 12/24h

					night-loading
5. Ohashi, 2001	Rats	Ulna	External	4N, 8.5N and 17 N	
6. Robling, 2001	Rats	Ulna	External	8.5N and 17 N: static loading 17 N: dynamic loading	10 mm/day
7. Tremblay, 2004	Pigs	Vertebra	Internal (Staple)	Stapling, 27N	2.5 months

The load induced on the bones is different depending on its function and the animal chosen. Most of the tests above have been done with external devices and one with staples. The load is often function of the weight of the growing animal. With an external device, the load can be adjusted when the animal gains weight.

Let's consider the following parameters to compare the studies mentioned above:

Weight of a rat: 350g

Diameter of caudal vertebra (rat): 15mm Surface compressed: 177 mm²

Diameter of a vertebra (pig): 35 mm Surface compressed by staple: <481 mm²

$$pressure(MPa) = \frac{load(N)}{surface(mm^2)}$$

Tableau C-4: Stresses induced in previous studies

Researchers	Stokes et al.			Ohashi and Robling	Tremblay
Study from above	1	3	4	5,6	7
Compression loading	Body weight and higher	54% body weight		4N/8.5 N/17N	27 N
Pressure	>0.02 MPa	0.01 MPa	0.1 MPa	0.02MPa 0.05MPa 0.1MPa	>0.06 MPa

The pressure induced by the devices is between 0.01 and 0.1 MPa. The growth modulation results are better for higher pressure, except for Tremblay, where some staples penetrated the growth plate. This problem could also have other reasons. The optimal pressure is set between **0.05 and 0.1 MPa**.

C.3.3. Mechanical characteristics of the spinal elements

Tableau C-5: Mechanical characteristics of spinal elements (Iatridis et al., 2005; Leahy & Hukins, 2001; Abdulshafi, 1993)

	E	Ultimate failure stress	Ultimate tensile strain	Compressive modulus	Shear modulus	Poisson' ratio
Vertebra	10-20 GPa					
Annulus fibrosus		2.94 MPa	21%	0.74 MPa		
Nucleus pulposus	20-60 kPa			0.31 MPa	7-20kPa	
Growth plate	280 kPa				103 kPa	0.39

C.3.4. Material characteristics

As stated above, the nickel-titanium alloy NiTi seems to be a very good material for this application. The Figure C.6 below shows that the elastic zone of NiTi is higher than for stainless steel. The mechanical behaviour of NiTi is similar to the biological material's because it goes into a hysteresis, as shown in Figure C.7, below. These two characteristics are very important and give to this material a biomechanical compatibility.

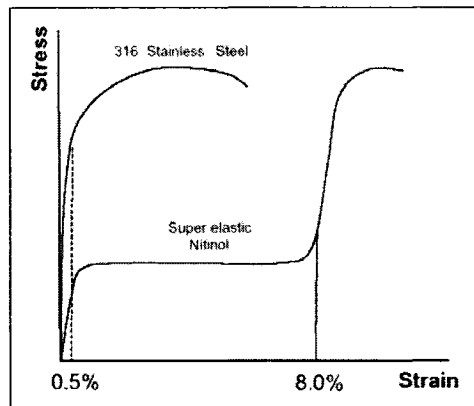


Figure C.6: Stress vs. strain for NiTi and stainless steel (Morgan, 2004)

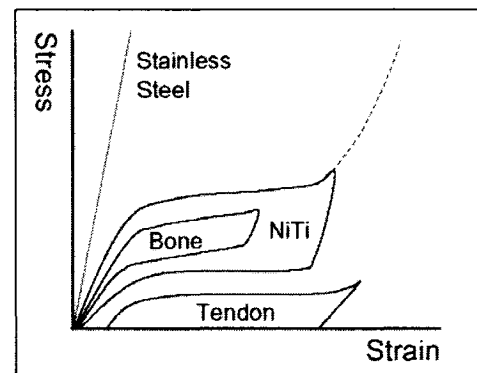


Figure C.7: Stress vs. strain curves for several materials (Morgan, 2004)

The other important characteristic of NiTi is its shape memory property. As mentioned in the introduction, after a deformation this material is capable of taking back its shape with a temperature rise. The phase transformation occurring is the passage from martensitic to austenitic state and is characterised by four temperatures: $M_F < M_S < A_S < A_F$. (Note: F states for finish and S for start)

Let's consider a temperature rise from below M_F to above A_F :

$T < M_F$: The material is completely martensitic

$M_F < T < M_S$: The material contains martensitic phase.

$M_S < T$: The material contains no martensitic phase.

$A_S < T < A_F$: The material contains austenitic phase.

$A_F < T$: The material is completely austenitic.

These four temperatures depend on the composition of the material. The staple will have two shapes: a martensitic position at T below M_F and an austenitic position at T above A_F . The staple will be inserted at martensitic position and austenitic position will deliver the required stress. The martensitic position is considered as the original position of the material. When the staple is implanted, the temperature in the material rises up to 36°C ; this means that A_F must be equal or below 36°C . To ease the surgical procedure, the staple should not go into its austenitic position at room temperature, this implies that A_S must be above 20°C . Moreover, the handling is easier if M_S and M_F are not too low.

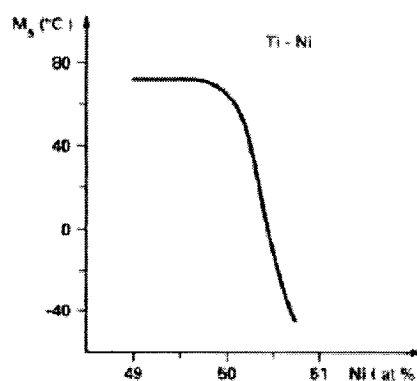


Figure C.8: M_S fonction of Ni%(Guénin, 1996)

This figure shows how M_s drops with an increase of nickel percentage. With very few changes in the composition, significant differences in transformation temperature can be achieved.

Many physical properties of NiTi vary between the austenitic and martensitic phase.

Tableau C-6: Physical properties of martensitic and austenitic NiTi (Lebreton, 2004)

	Martensitic	Austenitic
Thermal dilatation at 20°C (μK^{-1})	11	6.6
Thermal conductivity at 20°C (W/m K)	18	8.6
Thermal capacity (J/kg K)	840	840
Electric resistivity at 20°C ($\mu\Omega \text{ m}$)	0.7	1.0
Young Modulus (GPa)	28-41	83
Poisson's ratio	0.33	0.33
Yield strength (MPa)	70-140	195-690
Tensile strength (MPa)	work hardened: 1900 annealed: 895	
Ultimate strain (%)	work hardened: 5-10 annealed: 25-50%	

NiTi used in biomedical application usually have these transition temperatures and composition (Lebreton, 2004):

$A_S: 15 \pm 5^\circ\text{C}$
 $A_F: 35 \pm 5^\circ\text{C}$

55.5%Ni + 44.5% Ti

As mentioned in the introduction, NiTi is biocompatible. It has a high nickel content (about 50%), which could be worrying because nickel is a toxic and carcinogenic material. However, the nickel that is contained in the material doesn't diffuse into the tissues thanks to a titanium oxide layer that forms naturally on the surface. (Morgan, 2004; Duerig et al., 1999) Several studies showed that this layer is effective and that NiTi does not induce more nickel in the tissues than does stainless steel (Ryhanen et al., 1999b; Kapanen et al., 2001; Ryhanen et al., 1999a). Titanium oxide is thermodynamically very stable and acts as a chemical and physical barrier. Nonetheless, it is possible to do a heat treatment (oxidation) at 500-600°C (Plant et al., 2005; Armitage & Grant, 2003). This treatment changes nickel into nickel oxide, just below the titanium oxide layer and nickel oxide is thermodynamically more stable than nickel.

C.3.5. Staples used for growth modulation

Staples from patents

The staples that have been done yet are all intervertebral which means that they span two vertebrae. Their prongs are inserted into the body of each vertebra, on the convex side of the scoliotic curvature. The staples are usually made of shape memory alloy. With a rise in temperature up to body temperature, the prongs of the staples tend to go together and

induce compression. Parts of the two vertebrae, the two growth plates and the intervertebral disc are compressed. The stress on the growth plates slows the growing process on one side of the vertebra. This growth modulation changes the geometry of the vertebrae that the staple spans.

The design of these staples is quite simple in general. The main shape is U-like. The staples presented below are taken from the patent US 2003/0139746 A1 from inventor Jorge Abel Groiso. This staple, which can have different designs, is made to control the growth of the epiphyseal plate of long bones. This staple induces a distraction of the epiphyseal plate, which accelerates bone growth. Its “martensitic position” is shown in the Figure C.13, below. The Figure C.14 shows the “austenitic position” of the staple. The patent specifies that the optimal angle α is 135° . This geometry and the shape memory properties provide to this staple the capacity of distracting the epiphyseal plate.

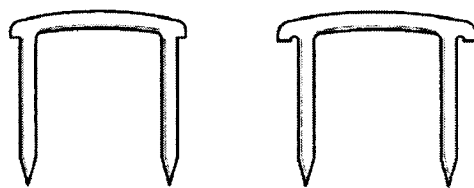


Figure C.9: Design example 1

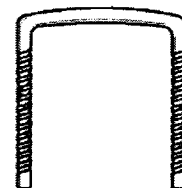


Figure C.10: Design example 2

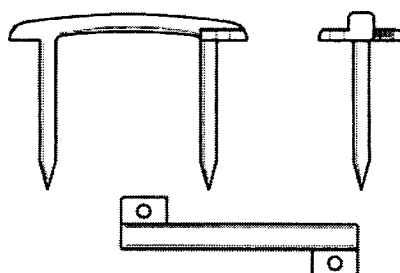


Figure C.11: Design example 3

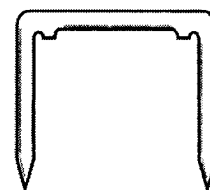


Figure C.12: Design example 4

Figures above come from patent US 2003/0139746 A1

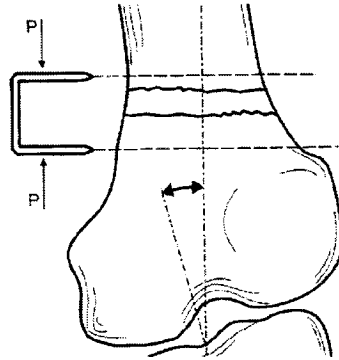


Figure C.13: Staple insertion around the epiphyseal plate

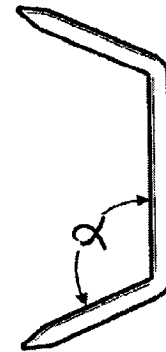


Figure C.14: Staple in its "austenitic position"

Figures above come from patent US 2003/0139746 A1

Ideas for the new intravertebral staple

The staples shown above will inspire the design of the intravertebral staple. It will be smaller so that one of its prongs can be inserted in the vertebra and the other between the intervertebral disc and the growth plate. The “martensitic position” will be similar to the one shown in Figure C.13, but the “austenitic position” will have an angle α smaller than 90° , so that the staple induces compression.

As the staple will be a lot smaller than the ones shown above, the prongs should cover a larger area, so that the load delivered induces compression over a wide surface. Previous document on this project shows a preliminary idea of design for the staple.

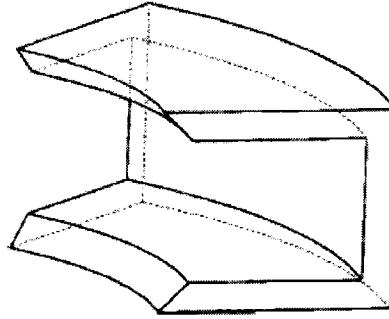


Figure C.15: Idea of design for the staple

C.3.6. Intervertebral disc damages

As shown in Figure C.16, below the intervertebral disc is composed of a nucleus (NP), which is surrounded by a fibrous annulus (AF). The nucleus is soft and has a very high water content, which decreases with aging: about 90% for children and adolescent and 60% for elderly. The annulus is made of oriented fibres that confers it good stability and resistance.

Intervertebral disc degeneration can occurs because of aging of mechanical default. Thompson et al. (Thompson et al., 2004) have studied the effect of three kinds of disc lesions on the mechanical behaviour of the disc, as shown in Figure C.17 below.

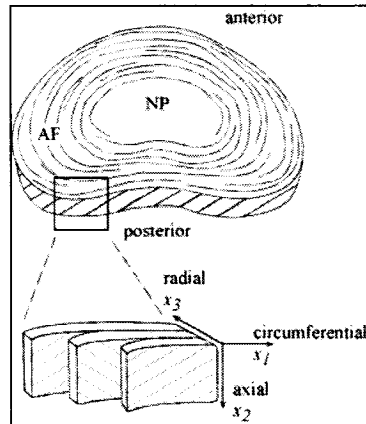


Figure C.16: Structure of the intervertebral disc

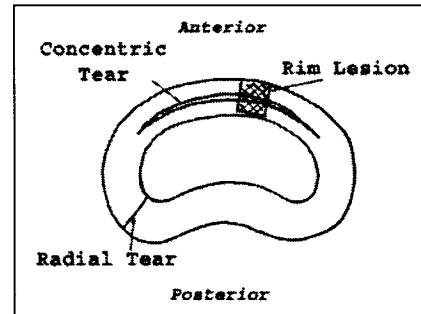


Figure C.17: Types of lesions done on sheep's intervertebral discs (Thompson et coll., 2004)

They found out that radial tear (2mm radial cut) interrupts the annular fibres. These fibres run from vertebral body to vertebral body, a vertical disruption only affects a small proportion of the whole resistance capacity of the disc. Concentric tear does not affect significantly the disc's behaviour. Rim lesions induce significant changes in the disc's mechanical properties. It also has been noticed that all types of lesions reduce the hysteresis, which means that stress distribution in the disc has been altered. The insertion of the staple's prong between the intervertebral disc and the growth plate can be associated to a radial tear.

C.4 Evaluation

This section will be used for the choice between the solutions that will be proposed. It contains the criterions, how to quantify them and their respective weight.

Biocompatibility is not considered as criterion because it is absolutely necessary. An idea of solution cannot be considered if it's not biocompatible.

C.3.7. Criteria

Growth Modulation (A)

The staple should induce growth modulation. Based on the first hypothesis, growth modulation is function of the load applied on the growth plate. This criterion will be evaluated by measuring the force induced by the staple. The optimal load has been defined between 0.05MPa and 0.1 MPa. Points will be given as follows:

Load between 0.05MPa and 0.1 MPa	100%
Difference between load and optimal range < 0.05MPa	50%
Else	0%

Minimally invasive (B)

Inserting this device in the spine should be minimally invasive. This will be evaluated by the size of the staple in its “martensitic position”. The solutions will be classified from the smallest to the biggest.

Minimal Intervertebral disc compression (C)

As mentioned above, the nutrients and waste exchanges of the intervertebral disc depend strongly of the pressure applied on it. This device should minimise the

compression of the disc. This will be evaluated by the surface that the device will cover with its compression. The solutions will be classified from smallest to biggest.

Ability to produce the staple (D)

The staple should have a geometry that makes it possible to be manufactured. The technique of mechanical working is not yet defined and does not affect this criterion.

Cost (E)

The cost of the staple should be reasonable. It depends mainly on the material and the technique of manufacturing. The first staples will be built only in very small quantities. If this project becomes an industrial product, the cost will lower because of the size of the batch produced.

C.3.8. Paired comparisons

To evaluate the relative importance of these criterions, they are compared two by two. The criterions in the right column are compared to those on the horizontal line. “Is A more important than B?” yes: 1/ no: 0

Tableau C-7: Paired comparison of criterions

	A	B	C	D	E	Sum	Ratio
A		1	1	1	1	4	0.8
B	0		0	1	1	2	0.4
C	0	1		1	1	3	0.6
D	0	0	0		1	1	0.2
E	0	0	0	0		0	0

The importance ratio will be helpful for the decision between several solutions.

C.5 Conclusion

This document states the description of the problem, its needs, hypothesis and objectives. The main steps of the project have been announced. The actual knowledge of the anatomy and geometry that is necessary for this project is defined. The required load for growth modulation is not defined precisely yet because the animals that will be used for the testing is not defined so far. Characteristics of shape memory alloy are presented and some design of intervertebral staple too. Types of intervertebral disc lesions are described. Evaluation criterions and ways to quantify them have been defined

C.6 References

1. ABDULSHAFI, W. A. (1993). Mechanical properties of the growth plate cartilage. University of Nebraska-Lincoln.
2. ARMITAGE, D. A. et GRANT, D. M. (2003). Characterisation of surface-modified nickel titanium alloys. Materials Science and Engineering A 349, 89-97.
3. DUERIG, T., PELTON, A. et STOCKEL, D. (1999). An overview of nitinol medical applications. Materials Science and Engineering A 273-275, 149-160.
4. GUÉNIN, G. (1996). Alliages a mémoire de forme M530. In Techniques de l'ingénieur
5. IATRIDIS, J. C., MACLEAN, J. J. et RYAN, D. A. (2005). Mechanical damage to the intervertebral disc annulus fibrosus subjected to tensile loading. Journal of Biomechanics 38, 557-565.
6. KAPANEN, A., RYHANEN, J., DANILOV, A. et TUUKKANEN, J. (2001). Effect of nickel-titanium shape memory metal alloy on bone formation. Biomaterials 22, 2475-2480
7. KUJALA, S., RYHANEN, J., JAMSA, T., DANILOV, A., SAARANEN, J., PRAMILA, A. et TUUKKANEN, J. (2002a). Bone modeling controlled by a nickel-titanium shape memory alloy intramedullary nail. Biomaterials 23, 2535-2543.

8. KUJALA, S., TUUKKANEN, J., JAMSA, T., DANILOV, A., PRAMILA, A. et RYHANEN, J. (2002b). Comparison of the bone modeling effects caused by curved and straight nickel-titanium intramedullary nails. Journal of Materials Science: Materials in Medicine 13, 1157-1161.
9. LEAHY, J. C. et HUKINS, D. W. L. (2001). Viscoelastic properties of the nucleus pulposus of the intervertebral disk in compression. Journal of Materials Science: Materials in Medicine 12, 689-692.
10. LEBRETON, C. (2004). Alliages a mémoire de forme de type nickel titane M 532. In Techniques de l'ingénieur
11. MENTE, P. L., ARONSSON, D. D., STOKES, I. A. F. et IATRIDIS, J. C. (1999). Mechanical modulation of growth for the correction of vertebral wedge deformities. Journal of Orthopaedic Research 17, 518-524.
12. MORGAN, N. B. (2004). Medical shape memory alloy applications--the market and its products. Materials Science and Engineering A 378, 16-23.
13. PLANT, S. D., GRANT, D. M. et LEACH, L. (2005). Behaviour of human endothelial cells on surface modified NiTi alloy. Biomaterials 26 , 5359-5367.
14. POPE, M. H., STOKES, I. A. F. et MORELAND, M. (1984). Biomechanics of scoliosis. CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering 11, 157-188..
15. ROAR, R. (1960). Vertebral growth and its mechanical control. The Journal of

Bone and Joint Surgery 42, 40-59.

16. RYHANEN, J., KALLIOINEN, M., SERLO, W., PERAMAKI, P., JUNILA, J., SANDVIK, P., NIEMELA, E. et TUUKKANEN, J. (1999a). Bone healing and mineralization, implant corrosion, and trace metals after nickel-titanium shape memory metal intramedullary fixation. Journal of Biomedical Materials Research 47, 472-480.
17. RYHANEN, J., KALLIOINEN, M., TUUKKANEN, J., LEHENKARI, P., JUNILA, J., NIEMELA, E., SANDVIK, P. et SERLO, W. (1999b). Bone modeling and cell-material interface responses induced by nickel-titanium shape memory alloy after periosteal implantation. Biomaterials 20, 1309-1317
18. STOKES, I. A. F. (2004). Special issue on spinal biomechanics. Journal of Biomechanics 37, 171. Elsevier Ltd.
19. STOKES, I. A. F., SPENCE, H., ARONSSON, D. D. et KILMER, N. (1996). Mechanical Modulation of Vertebral Body Growth: Implications for Scoliosis Progression. Spine 21, 1161-1167.
20. THOMPSON, R. E., PEARCY, M. J. et BARKER, T. M. (2004). The mechanical effects of intervertebral disc lesions. Clinical Biomechanics 19, 448-455.
21. TREMBLAY, M. (2004). Caractérisation expérimentale de la modulation de croissance vertébrale à l'aide d'agrafes à mémoire de forme pour la correction de la

scoliose idiopathique: étude de faisabilité. École Polytechnique de Montréal,
Institut de génie biomédical.