

Im 11.3494.7

Université de Montréal

Comparaison de la survie fonctionnelle des disques
intervertébraux chez le mini-porc ayant subi une chirurgie de
scoliose avec système d'ostéosynthèse fixe versus
ostéosynthèse mobile.

par
Marco Bérard

Université de Montréal
Sciences Biomédicales

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en Sciences Biomédicales

Août 2005
Copyright, Marco Bérard, 2005



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce Mémoire intitulé :

Comparaison de la survie fonctionnelle des disques
intervertebraux chez le mini-porc ayant subi une chirurgie de
scoliose avec système d'ostéosynthèse fixe versus
ostéosynthèse mobile.

présenté par :
Marco Bérard

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Nicholas Newman
président rapporteur

Dr Charles-Hilaire Rivard
directeur de recherche

Dr Maurice Duhaime
membre du jury

Résumé en français et mots clés français

Titre: Comparaison de la survie fonctionnelle des disques intervertébraux chez le mini-porc ayant subi une chirurgie de scoliose avec système d'ostéosynthèse fixe versus ostéosynthèse mobile.

Matériel et Méthode: Une scoliose thoraco-lombaire est induite chez 12 mini-porcs et maintenue avec un système d'ostéosynthèse vertébrale: 6 avec un système fixe non-mobile et 6 avec le système mobile d'ostéosynthèse (Orthobiom). Aucune greffe osseuse n'est effectuée. Trois (3) mini-porcs, chez qui aucune scoliose n'est induite, servent de groupe contrôle pour l'analyse des disques intervertébraux. Après un suivi post-opératoire de 12 à 18 mois, les disques sont retirés après euthanasie des sujets et des analyses immunohistochimiques sont réalisées pour démontrer l'apparition de Collagène Type X, signifiant la dégénérescence dans les disques intervertébraux. La quantification des proportions du Collagène Type X dans les différents groupes est effectuée via logiciel informatique. Une étude radiologique des facettes et une évaluation subjective de la mobilité des segments instrumentés sont réalisées

Résultats: Les 15 mini-porcs ont été euthanasiés et les disques prélevés. Chez les sujets avec ostéosynthèse fixe, une fusion vertébrale est observée à tous les niveaux inclus dans la fixation. Aucun nucleus pulposus n'est observé et seulement quelques fibres de fibrosus sont isolées. Aucun mouvement facettaire n'est noté. Chez les sujets avec l'ostéosynthèse mobile, nous constatons une préservation du nucleus pulposus et de l'annulus fibrosus aux niveaux inclus dans la fixation. Un mouvement facettaire est observé. L'immunohistochimie et la quantification informatique (du Collagène Type X) démontre une apparition du Collagène type X chez les les mini-porcs instrumentés avec le système fixe.

Discussion/Conclusion : Macroscopiquement, nous notons une différence importante quant à l'aspect radiologique et quant à la mobilité des segments instrumentés : la préservation est meilleure avec le système Orthobiom. L'immunohistochimie démontre que la quantité de Collagène type X est statistiquement supérieure dans le groupe fixe non-mobile comparé au groupe Orthobiom, signifiant une préservation de la fonction dans ce dernier groupe.

Mots clés français : Scoliose Idiopathique, Immunohistochimie, Collagène type X, Orthobiom, Ostéosynthèse vertébrale

Résumé en anglais et mots clés anglais

SURVIVAL ANALYSIS OF THE MINI-PIG INTERVERTEBRAL DISC USING SURGICAL SPECIMENS: COMPARISON BETWEEN A NON-MOBILE OSTEOSYNTHESIS SYSTEM AND A MOBILE OSTEOSYNTHESIS SYSTEM.

Materials and Methods: Thoraco-lumbar scoliosis was induced and maintained in 12 minipigs: 6 with a non-mobile osteosynthesis system, 6 with a mobile osteosynthesis system (Orthobiom). No bone fusion was performed. The control group did not receive any instrumentation (3 minipigs). After 12 to 18 months of follow-up, the discs were removed and an immunohistochemical analysis was performed to assess the appearance of collagen Type X in the discs of the three groups. The concentration of Type X Collagen, a sign of disc degeneration, was compared among the three groups. A radiologic assessment of the intervertebral facets and a subjective evaluation of the spine mobility were performed.

Results: Macroscopically, in the non-mobile group, fusion of all levels fixed by the instrumentation was observed: no nucleus pulposi were seen at any of the levels. Only a few fibers of the annulus fibrosus were found. In the Orthobiom minipigs, the pulposi were preserved. The immunohistochemistry, done by computerized analysis, showed significant amounts of Type X Collagen in the non-mobile fused discs of the Colorado mini-pigs. The Orthobiom mini-pigs showed smaller proportions of Type X Collagen in the discs, similar to control pigs. The mobility and the facet preservation were significantly higher in the mobile Orthobiom group.

Discussion: With the immunochemical analysis, it was shown that the morphology of the discs is better preserved with a system that allows movement compared with a system that is rigid and does not allow any movement. The quantity of Type X Collagen was significantly less in the mobile Orthobiom group, indicating a better survival of the intervertebral discs. The mobility and the preservation of the facets as seen with the CT-scan analysis point toward the same affirmation.

Conclusion: a mobile osteosynthesis system permits better function and preservation of the intervertebral discs. Fewer long-term disc complications may be expected in a patient treated with this instrumentation as compared with conventional fusion-osteosynthesis system.

English key words: Idiopathic Scoliosis, Type X Collagen, Immunohistochemistry, Vertebral Osteosynthesis, Orthobiom

Table des matières

Liste des Tableaux.....	1-2
Liste des Figures.....	3-10
Liste des sigles et abréviations.....	11-12
Dédicace.....	13-14
Remerciements.....	15-16
Avant-Propos.....	17-18
Corps de l'ouvrage.....	19-59
Les Sources Documentaires.....	60-64
Appendice	65-85

Liste des Tableaux

Tableau/Table I : Données Démographiques des sujets à l'étude

Experimental Design:
Surgery on 6-month old mini-pigs

Spinal Implant	Mini-pigs Follow-up	Euthanasia
Fixed System	1- 6 month = 0 2- 12 months = 1 3- 18 months = 5 4- 2 years = 0	Total = 6
Orthobiom	1- 6 months = 1 2- 12 months = 3 3- 18 months = 3 4- 2 years = 2	Total = 9
Control	1- 12 months = 2 2- 18 months = 1	Total = 3

Liste des Figures

Figure 1 : système d'ostéosynthèse mobile Orthobiom / Orthobiom mobile osteosynthesis system

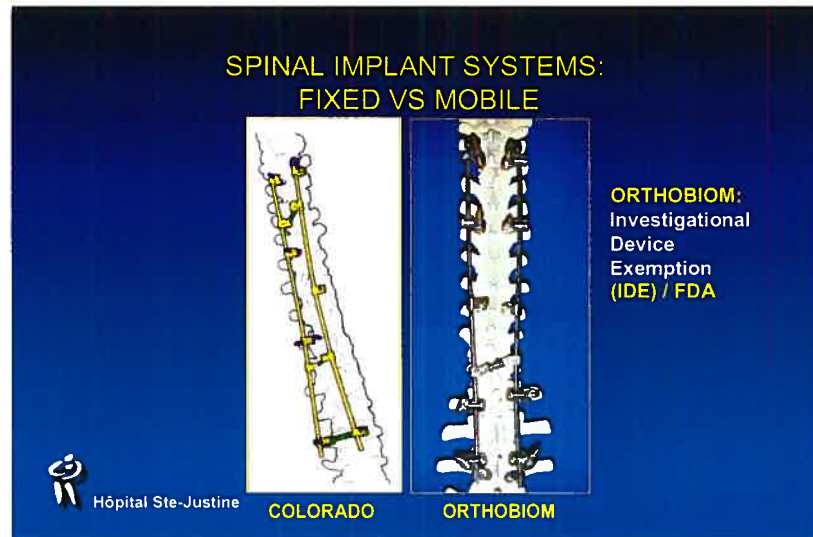
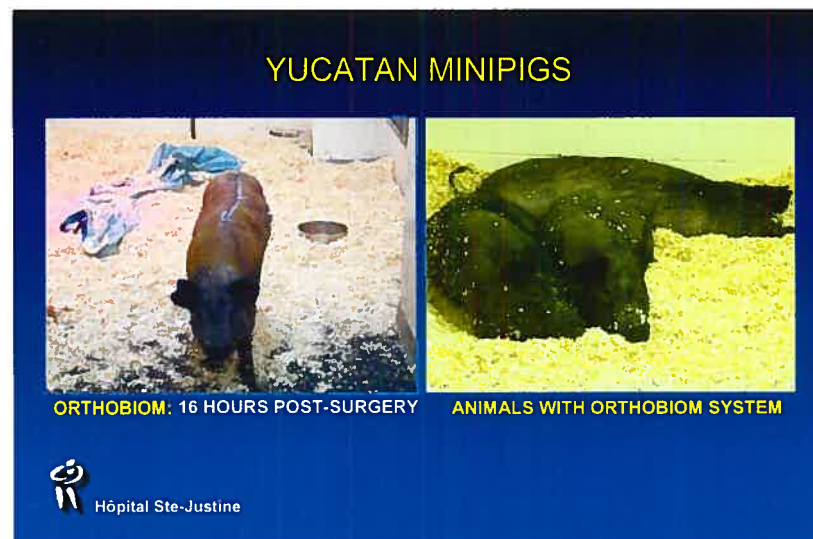
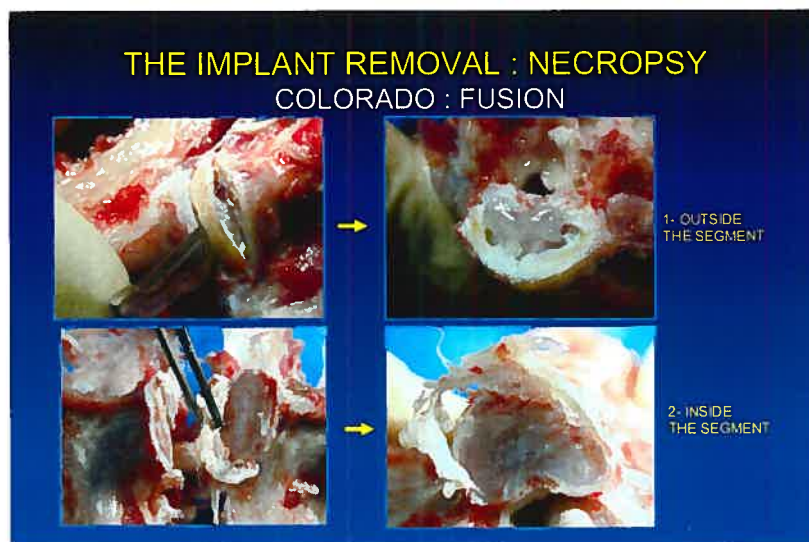


Figure 2 : Mini-porc Yucatan / Yucatan Mini-Pig



**Figure 3 : disques intervertébraux avec ostéosynthèse fixe /
intervertebral discs with non-mobile osteosynthesis**



**Figure 4 : disques intervertébraux avec ostéosynthèse mobile /
intervertebral discs with mobile osteosynthesis**

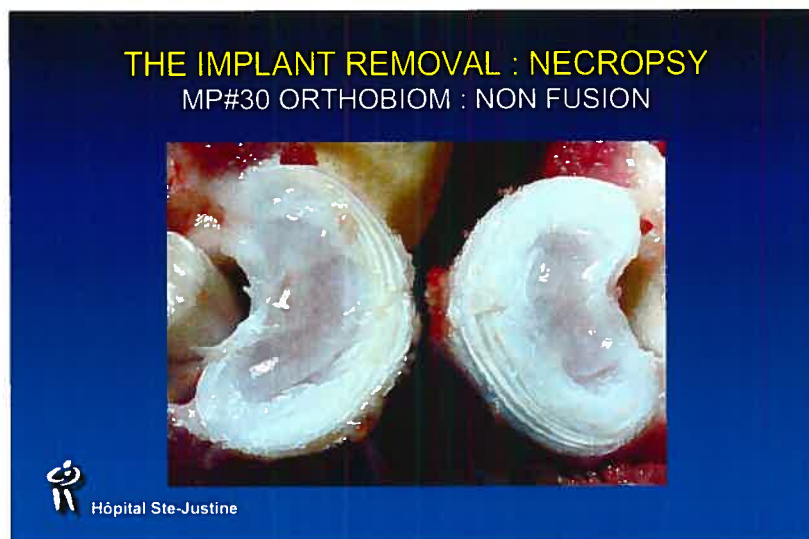


Figure 5 : Clemex Technologies / Collagen X (bleu / blue)



Figure 6 : Clemex Technologies / Collagen I & II (vert / green)

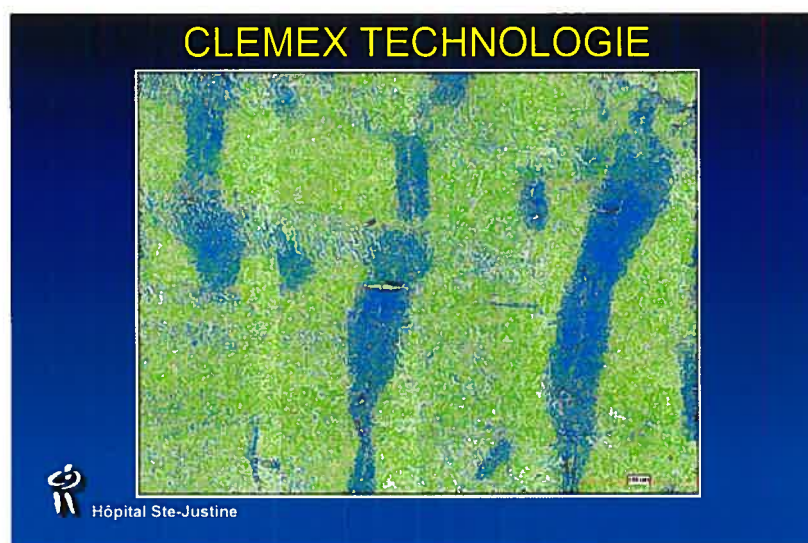


Figure 7: Clemex Technologies / Fond – Background (rouge/red)

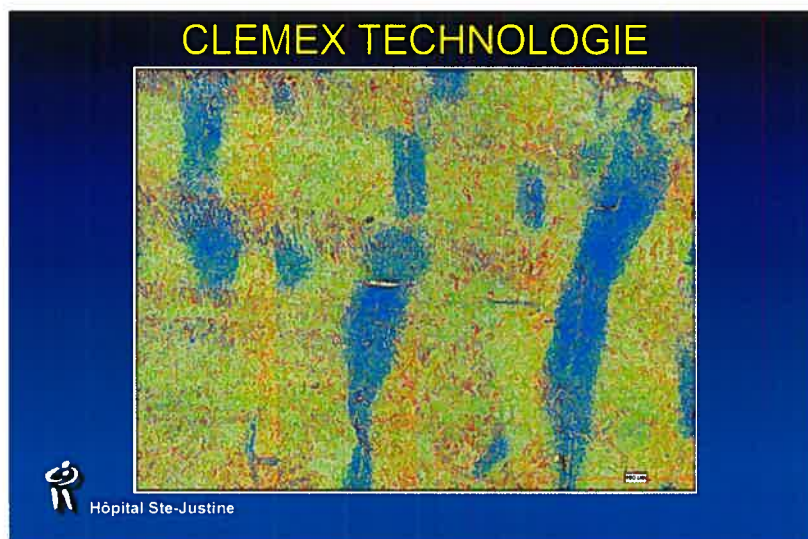


Figure 8 : Clemex Technologies Résumé / Summary

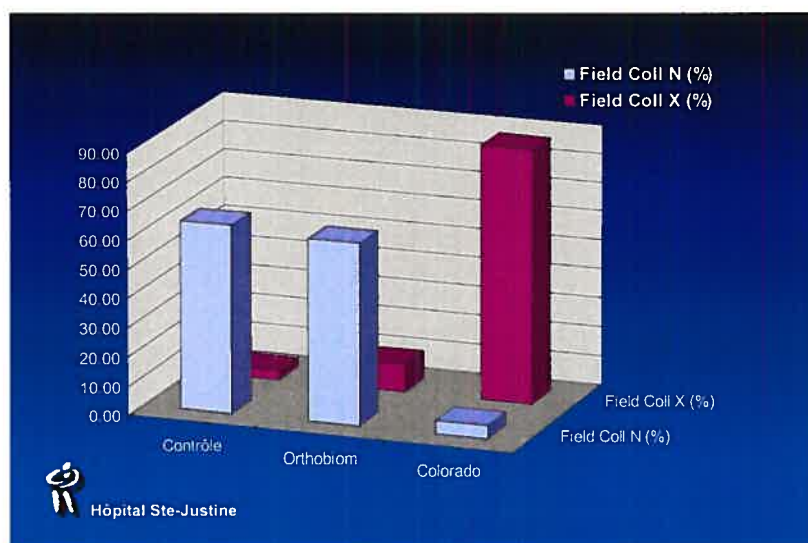


Figure 9: ANOVA Collagène Normal / Normal Collagen

Collagen Normal (%) <u>P Value</u>			
	Contrôle	Orthobiom	Colorado
Contrôle	-	0.72774	0.00040
Orthobiom	0.72774	-	0.00044
Colorado	0.00040	0.00044	-



 Hôpital Ste-Justine

Figure 10 : ANOVA Collagen X

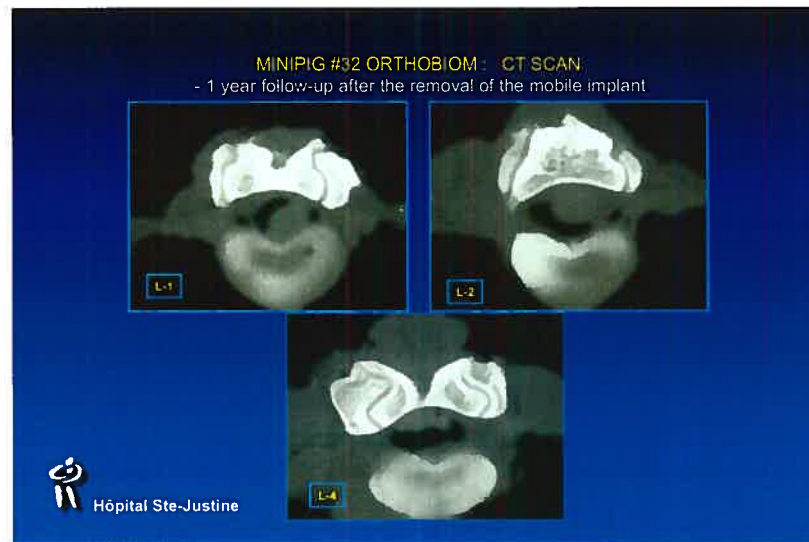
Collagen X (%) <u>P Value</u>			
	Contrôle	Orthobiom	Colorado
Contrôle	-	0.43063	0.00074
Orthobiom	0.43063	-	0.00094
Colorado	0.00074	0.00094	-

 Hôpital Ste-Justine

**Figure 11 : Ct-Scan Facettes Articulaires sujet Contrôle /
Articular Facet Control subject**



**Figure 12 : Ct-Scan Facettes Articulaires sujet ostéosynthèse mobile /
Articular Facet mobile osteosynthesis subject**



**Figure 13 : Ct-Scan Facettes Articulaires sujet ostéosynthèse fixe /
Articular Facet non-mobile osteosynthesis subject**



Liste des sigles et abréviations

Français : SI – Scoliose Idiopathique

Anglais : IS – Idiopathic Scoliosis

Dédicace

*À un professeur,
qui par une déterminante rencontre en un jour d'automne mil neuf
cent quatre-vingt-quatorze, guida ma carrière. Depuis ce jour, il
devint mon mentor et mon inspiration et ce, pour beaucoup plus
que la recherche : en chaque patient que je soigne,
il y a un peu de lui.*

*Dr Rivard,
du plus profond de mon cœur, je vous remercie
et vous serai toujours redevant.*

Marco

Remerciements

*À Souad,
Sans qui, je n'aurais jamais atteint ce but.
Par ta simple écoute, ton support et tes conseils judicieux,
tu as su me faire progresser et ce, non seulement dans la recherche,
mais dans mon cheminement en tant qu'orthopédiste.*

Merci mille fois pour tout ce que tu as fait pour moi!

Marco

Avant-propos

L'objet de cette maîtrise s'inscrit dans un but plus vaste : le développement d'un système d'ostéosynthèse vertébrale qui serait utilisé, *sans greffe osseuse*, pour la correction de la déformation du rachis rencontrée dans la Scoliose Idiopathique.

La fonction de cette instrumentation est de corriger une déformation vertébrale et maintenir cette correction tout en préservant l'intégrité et la fonction ultérieure des disques intervertébraux.

Ce faisant, les patients ayant subi une chirurgie du rachis avec une telle instrumentation, seraient moins susceptibles aux complications futures associées avec la fusion vertébrale, concept présentement utilisé.

Corps de l'ouvrage

Titre et introduction.....	21-26
Matériel et méthode.....	27-30
population à l'étude.....	28
manipulation tissulaire.....	28-29
immunohistochimie.....	29
évaluation macroscopique de la mobilité.....	30
imagerie des facettes articulaires intervertébrales.....	30
Résultats.....	31-33
immunohistochimie.....	32-33
mobilité segmentaire.....	33
imagerie des facettes articulaires intervertébrales.....	33
Discussion.....	34-36
Conclusion.....	37-39
Article présenté.....	40-59

Titre et Introduction

Comparaison de la survie fonctionnelle des disques intervertébraux chez le mini-porc ayant subi une chirurgie de scoliose avec système d'ostéosynthèse fixe versus ostéosynthèse mobile.

Introduction

Les disques intervertébraux, en tant que composantes primordiales de la colonne vertébrale chez l'humain, sont des structures complexes permettant une répartition des forces biomécaniques et une flexibilité au rachis, permettant à la colonne vertébrale flexion et rotation.¹ Cependant, pour soutenir ce rôle primordial de fonction biomécanique, une organisation structurée de tous les composantes majeures des disques intervertébraux est requise. Sous des conditions normales, les constituants majeurs des disques sont les protéoglycans, l'eau et le collagène. Il est bien établi que dans le disque intervertébral normal, sept types de collagène sont présents et leurs proportions varient selon les structures discales.^{1,2} Ghosh et al. ont démontré que, en conditions normales avec une morphologie intacte, l'anneau fibreux est constitué majoritairement de collagène type I et le noyau pulpeux de collagène type II.

Avec les changements dégénératifs, Nerlich et al. ont démontré que dans le noyau pulpeux, il existe une quantité détectable par immunohistochimie de collagène type X qui est non détectable dans les disques fœtaux ou d'adolescents / jeunes adultes². Ce type de collagène est donc hautement suggestif de changements dégénératifs du rachis. Il est démontré que la quantité de collagène type II est également significativement réduite lors de tels changements. Le collagène type IV démontre une hausse précoce et une baisse lors des stades avancés de dégénérescence discale. De tels changements dégénératifs sont rencontrés dans plusieurs pathologies chez l'humain et plus particulièrement chez des sujets atteints de Scoliose Idiopathique (SI) ayant requis une fusion vertébrale.

La SI, condition caractérisée par une déformation géométrique du rachis, est diagnostiquée selon une évaluation clinique et des analyses radiologiques des plans frontaux et sagittaux du rachis. C'est une des conditions ? orthopédiques rachidiennes? les plus prévalentes chez l'adolescent.^{3,4} La prévalence estimée de cette condition varie de 2% à 14% de la population nord américaine dépendant des critères diagnostics utilisés⁵⁻¹¹. Les filles sont plus atteintes que les garçons^{5,6,8,10}, et cette pathologie progresse dans la période de croissance accélérée. Le pronostic demeure toujours difficile à établir¹²⁻¹⁵.

Le traitement envisagé dépend de l'amplitude de la scoliose, évaluée selon la méthode de Cobb¹⁶. Selon l'évolution

de la SI, lorsque la déformation progresse chez un rachis immature¹⁷ ayant un angle de Cobb entre 15° et 40°, un traitement par corset est l'option de choix et 6 à 10% des patients démontrant une SI progressive vont requérir un traitement par corset^{5,6,18,19}. Par contre, certains patients vont démontrer une sévère détérioration, et ce, en dépit d'un traitement par corset. Lorsque l'angle de Cobb atteint 45° à 60°, tenant compte de l'âge, de la maturité du patient, de la localisation de la scoliose et de l'expérience clinique de l'orthopédiste, un traitement chirurgical est planifié. Jusqu'à 0.6% de la population ayant une SI vont nécessiter une chirurgie²⁰ dont le but ultime est de contrer les effets nocifs sur les organes internes d'une déformation progressive du rachis²¹⁻²³. Cependant, même si 23 à 54% des adolescents avec SI présentent des douleurs au dos²⁴⁻²⁵, la douleur ne semble pas corrélée avec l'amplitude de la déformation et n'est donc pas un élément décisif dans la décision d'opter pour le traitement chirurgical, contrairement à la population scoliotique adulte²⁶.

Depuis le début des années 1900, la fusion segmentaire du rachis a été réalisée pour limiter la progression de la SI. Harrington²⁷, avec l'utilisation de barres métalliques, a été le premier à introduire le concept de la correction de la déformation spinale sans fusion osseuse inter segmentaire. Cette approche révolutionnaire n'a eu qu'un succès très limité. Dans les faits, l'implant a à soutenir la correction de la déformation du rachis tout en contrant la mobilité des vertèbres et les

larges forces créés par la marche du patient. La fusion a été donc réintroduite pour stabiliser et maintenir la correction de la du rachis instrumenté. L'implant n'a donc plus à soutenir des forces de contrainte pour une période prolongée car la fusion accomplie déjà seule cette tâche approximativement 6 mois après la chirurgie. De ces idées et concepts innovateurs ont émergé plusieurs nouvelles techniques chirurgicales, mais tous se basaient sur le principe de l'instrumentation vertébrale avec qu'implant fixe associée à la fusion osseuse définitive du rachis.

L'instrumentation vertébrale conventionnelle est une procédure irréversible qui peut engendrer des impacts négatifs. L'instrumentation–fusion résulte en une perte de la mobilité proportionnelle à l'étendue du segment fusionné. Cette mobilité réduite induit d'énormes stress sur les zones mobiles adjacentes aux segments fusionnés. Les structures caudales à la fusion subissent d'énormes forces biomécaniques. Des dommages permanents et de la douleur peuvent subvenir durant la vie adulte ²⁸⁻³⁷. De ces faits, l'idée de créer un système d'ostéosynthèse vertébral mobile qui exclurait la fusion osseuse émergea de nouveau.

Le but ultime recherché est de créer un système d'ostéosynthèse vertébral mobile, Orthobiom (figure 1, rubrique liste des figures), qui sera utilisé pour correction du rachis atteint de SI, avec angle de Cobb inférieur à 50°, qui sera maintenu en place jusqu'à maturité, servira

de tuteur interne et permettra aux disques intervertébraux de maintenir leur intégrité et ainsi de continuer leur croissance. Le tout, malgré la présence d'instrumentation vertébrale. L'aspect clinique espéré est moins de dégénérescence discale comparé à un rachis instrumenté-fusionné.

L'objectif propre de l'étude ci-présentée est la comparaison de la survie fonctionnelle des disques intervertébraux chez le mini-porc ayant subi une chirurgie de scoliose avec système d'ostéosynthèse fixe versus ostéosynthèse mobile. Cette comparaison se base sur l'analyse quantitative immunohistochimique du collagène de type X. Les autres objectifs primordiaux de cette étude sont d'évaluer qualitativement la mobilité du segment vertébral instrumenté et de réaliser une évaluation radiologique des facettes vertébrales. Le tout se réalise via groupes comparatifs de mini-porcs.

Matériel et Méthode

Matériel et méthode

Population à l'étude. 18 mini-porcs (figure 2, rubrique liste des figures) sont utilisés : 6 ont subi une chirurgie avec système d'ostéosynthèse non-mobile fixe (TRSH (1) et Colorado (5)) et 9 avec le système d'ostéosynthèse mobile Orthobiom.

Une scoliose thoraco-lombaire de 20⁰ est induite chez 18 mini-porcs. De plus, trois servent de groupe contrôle. L'âge au moment de la chirurgie varie de 5.5 mois à 7 mois. À l'euthanasie, les sujets sont âgés entre 6 mois et deux ans. L'âge des sujets contrôle à l'euthanasie est de 12 mois pour deux sujets et de 18 mois pour un sujet. Les spécifications de la population à l'étude sont données au Tableau 1 (Tableau 1, rubrique liste des tableaux).

Manipulation Tissulaire. L'euthanasie des mini-porcs est réalisée par induction par Somnotol (65mg/kg) immédiatement suivie de l'injection d'Euthanyl (240mg/ml, 1ml/2.5kg). Les segments fusionnés sont excisés par une approche postérieure. Les niveaux excisés incluent deux segments vertébraux non fusionnés de part et d'autre de l'instrumentation. Si l'instrumentation inclut L4 ou L5, le sacrum est excisé.

Les disques intervertébraux sont excisés avec un scalpel (lame #23) et avec l'aide d'un ostéotome si l'excision par scalpel s'avère impossible secondaire à la fusion intervertébrale (figure 3-4, rubrique liste des figures). Toutes les étapes sont documentées avec caméra digitale.

Tous les disques sont ensuite traités avec une solution de formaldéhyde 10% (ph 7.4) jusqu'au moment de l'immunohistochimie. Les disques sont ensuite enduits de paraffine. Des blocs qui en résultent, des coupes de 2 à 4 microns sont réalisées et placées sur lamelles pour l'immunohistochimie.

Immunihistochimie. Les sections appropriées de disque intervertébral sont pré-traitées enzymatiquement pour en augmenter l'immunoréactivité avec H₂O₂ et trypsine 0.1gr / 50cc de solution tampon dicialane à 35° Celcius pour 20 minutes. Après cette étape, les échantillons sont traités avec PBS et la réaction neutralisante est réalisée pendant 10 minutes. Les échantillons sont ensuite traités pendant 24 heures à 4° Celcius avec l'anti-corps approprié selon les concentrations suivantes : négative, 1/20, 1/50, 1/100. Ensuite, un autre traitement avec PBS, Dab et Mayer termine la préparation des échantillons.

L'anti-corps utilisé est un anticorps de collagène X53 monoclonal anti-humain issu d'un hybridôme de souris contenant 10% de sérum fétal de bouvillon. Les anticorps sont une gracieuseté du Centre de Médecine Moléculaire, Université Nikolaus-Fiebiger, en Allemagne.

La technologie utilisée pour quantifier le taux de collagène X dans les échantillons est issue de Clemex Technologies Processing. Trente-

deux échantillons des mini-porcs contrôle et 16 échantillons des deux groupes instrumentés sont analysés par Clemex Technologie Processing.

Évaluation macroscopique de la mobilité des segments vertébraux fusionnés. Avant l'excision des disques intervertébraux, et après le retrait de l'instrumentation vertébrale, une évaluation de la mobilité intervertébrale est réalisée. Des mouvements de rotation et de flexion sont induits. Une caméra digitale est utilisée pour enregistrer et ensuite évaluer la mobilité des segments. Une évaluation qualitative de la mobilité entre les systèmes d'ostéosynthèse fixe et le système d'ostéosynthèse mobile, Orthobiom, est réalisée. Le tout, comparé au groupe contrôle.

Imagerie des facettes articulaires intervertébrales. Un Ct-Scan des facettes du groupe contrôle et des groupes instrumentées est réalisé. Le but est d'analyser l'aspect macroscopique des facettes articulaires intervertébrales. L'imagerie est réalisée avec coupes de 1mm à L4-L5 et L5-S1. L'imagerie est réalisée dans le plan axial.

Résultats

Résultats

Immunohistochimie. L'évaluation par Clemex Technologies Processing est basée sur l'attribution d'une pixel de couleur au collagène X, au collagène normal (I et II) et au bruit de fond (background). Le nombre de pixels est ensuite converti en pourcentage de collagène X, collagène normal et bruit de fond pour le champs analysé (figures 5-7, rubrique liste des figures).

Pour le groupe contrôle, le pourcentage moyen de collagène normal est de 64.84% par champs analysé. Le pourcentage moyen pour le collagène type X est de 1.49%. Le bruit de fond correspond à 21.10% du champs étudié (figure 8, rubrique liste des figures).

Pour les échantillons Orthobiom, le collagène normal est représenté à 62.96%, le collagène X à 7.84% et le bruit de fond à 14.81%. Pour les échantillons du groupe fixe non-mobile, le collagène normal est indétectable, le collagène X est représenté à 92.84% et le bruit de fond à 6.42% (figure 8, rubrique liste des figures).

Une analyse statistique de variance (ANOVA) est réalisée pour comparer les différents groupes. Entre le groupe contrôle et le groupe Orthobiom, l'analyse démontre une valeur P de 0.72774 pour le collagène normal et de 0.43063 pour le collagène X. Entre le groupe

contrôle et le groupe fixe (Colorado), l'on obtient une valeur P de 0.00040 pour le collagène normal et de 0.00074 pour le collagène X. L'analyse entre le groupe Orthobiom et Colorado révèle une valeur P de 0.00044 pour le collagène normal et de 0.00094 pour le collagène X (figure 9-10, rubrique liste des figures).

Mobilité segmentaire. L'évaluation de la mobilité segmentaire révèle que pour le système fixe non-mobile d'ostéosynthèse vertébrale, il n'y a aucun mouvement décelé entre chaque niveau instrumenté. L'analyse qualitative de la mobilité du groupe contrôle et du groupe Orthobiom révèle que la mobilité entre facettes instrumentées est maintenue et comparable entre ces deux derniers groupes.

Imagerie des facettes articulaires intervertébrales. L'imagerie par CT-Scan des facettes lombo-sacrées révèle que pour le groupe contrôle et le groupe Orthobiom, un espace radio transparent entre deux facettes adjacentes est encore visible (figure 11-12, rubrique liste des figures). Cet espace radio transparent définit le cartilage articulaire encore présent composant la surface articulaire facettaire. Pour le groupe fixe non-mobile, aucune évidence d'espace radio transparent n'est notable. Il y a même disparition des délimitations facettaires (figure 13, rubrique liste des figures).

Discussion

Discussion

Les résultats des trois composantes de l'étude concordent sur le fait que le système d'ostéosynthèse vertébral mobile Orthobiom préserve l'intégrité des disques intervertébraux et le système fixe non-mobile mène à une détérioration des disques intervertébraux et à une fusion prématurée des segments instrumentés et ce, même si aucune greffe osseuse n'a été réalisée lors de l'instrumentation.

En effet, l'étude immunohistochimique révèle la présence statistiquement significative de collagène type X chez le groupe non-mobile lorsque comparé aux groupe Contrôle et au groupe Orthobiom (figure 9-10, rubrique liste des figures). La comparaison entre le groupe fixe non-mobile et le groupe Orthobiom révèle une différence encore une fois statistiquement significative quant au collagène normal et collagène X (figure 9-10, rubrique liste des figures)

L'évaluation qualitative de la mobilité segmentaire intervertébrale et l'évaluation par CT-scan des facettes lombo-sacrées permettent de réaliser que le groupe Orthobiom a maintenu une morphologie facettaire plus près du groupe contrôle lorsque comparé au groupe fixe non-mobile. Et comme ces deux évaluations sont deux des buts premiers de cette étude, il est intéressant de voir l'ensemble de ces données s'orienter vers le même constat soit que la détérioration des disques intervertébraux est statistiquement plus importante chez le groupe fixe non-mobile. Le fait que le système

Orthobiom maintient un mouvement entre les segments vertébraux fusionnés nous mène à penser que l'intégrité des disques est préservée.

Un fait a été soulevé sur la méthodologie de cette étude en ce qui concerne l'utilisation d'un quadrupède comme animal modèle et l'utilisation des données de telles études pour le développement d'une instrumentation vertébrale qui sera utilisée chez l'humain bipède. Un doute peut être soulevé quant aux charges auxquelles les disques intervertébraux sont soumis : ces charges sont-elles équivalentes à celles de l'humain. Smit et al.³⁸ ont décrit une étude validant l'utilisation de quadrupède pour de telles recherches sur le rachis. Les considérations biomécaniques étaient le principal aspect étudié. Ils conclurent que le quadrupède est un modèle valide en ce sens que le quadrupède subit des forces intervertébrales axiales compressives de loin supérieures à celles rencontrées chez l'humain. Selon leur étude, les résultats de telles recherches sont donc significatives pour le développement d'instrumentation vertébrale destinée à l'utilisation chez l'humain.

Conclusion

Conclusion

L'apparition du collagène type X chez les mini-porcs ayant subi une chirurgie avec le système d'ostéosynthèse vertébral fixe non-mobile comparé au groupe ayant reçu le système mobile Orthobiom soutient l'hypothèse que la survie fonctionnelle des disques intervertébraux est meilleure avec l'utilisation du système vertébral mobile Orthobiom.

L'étude réalisée a mis au point une nouvelle technique pour analyser la survie des disques intervertébraux basée sur l'apparition de Collagène type X et sa quantification par le logiciel informatique de Clemex Technologies Processing. Cette technique n'avait jamais été utilisée auparavant.

En analysant dans leur ensemble les résultats de l'immunohistochimie, l'analyse de la mobilité segmentaire et l'imagerie des facettes, toutes les données s'orientent vers le même constat : le système d'ostéosynthèse vertébral mobile Orthobiom permet une survie des disques intervertébraux. Donc, le développement de ce système d'ostéosynthèse vertébral mobile doit continuer et mener à une instrumentation qui sera utilisée pour le traitement de la SI chez l'humain.

Ce système d'ostéosynthèse vertébral mobile, Orthobiom, préviendra la fusion des segments intervertébraux instrumentés tout en conservant la correction de la déformation du rachis scoliotique.

Ultimement, le système Orthobiom préviendra les complications rencontrées chez la population adulte ayant subi dans leur adolescence une chirurgie avec fusion vertébrale pour la correction de la Scoliose Idiopathique.

Article présenté

- **Analysis of Mini-pig Intervertebral Disc Survival**

Comparison of surgical specimens between a non-mobile osteosynthesis system and a mobile osteosynthesis system

Marco Berard, M.D., D.M.V., Souad Rhalmi, MSc , Christine Coillard, M.D., and Charles-Hilaire Rivard, M.D.

Ste-Justine Hospital Research Center, Montreal, Canada.
Department of Surgery, University of Montreal Medical School,
Montreal, Canada.

The human intervertebral discs are highly specialized structures that permit load transmission and flexibility throughout the vertebral spine, allowing the vertebral spine to bend and rotate.¹ The proper organization of all the components of the intervertebral discs is required to sustain this primary role of mechanical function. Under normal conditions, the major constituents of the discs are large aggregating proteoglycans, water, and collagen. It is well established that in the normal intervertebral discs, seven type of collagen are present and their proportion varies among structures.²⁻⁶ Ghosh et al. demonstrated that there is an inverse gradient of collagen Types I and II from the outer Annulus Fibrosus to the inner Nucleus Pulposus.² Thus, under normal conditions, the Annulus Fibrosus contains more Type I collagen than Type II, whereas the Nucleus Pulposus is composed mainly of collagen Type II.

With degenerative changes in the Nucleus Pulposus,, Nerlich et al. demonstrated the appearance of immunochemically detectable amounts of collagen Type X that was not detectable in the fetal/infantile or in the adolescent / young adult group. This type of collagen is highly suggestive of degenerative changes. They also found that the amounts of collagen Type II were markedly reduced², the Type VI collagen showed an early increase and a very late decrease in areas with severe degenerative changes and the collagen Type IV was expressed in younger individuals with early signs of degeneration.² In the Annulus Fibrosus, Nerlich et al. demonstrated increased amounts of collagen Type X in the degenerated discs and changes in the collagen Type IV similar to those seen in the Nucleus Pulposus.² Such degenerative changes were found to be present in clinical conditions that require spinal fusion as treatment. One of these is Idiopathic Scoliosis.

Idiopathic Scoliosis, a condition characterized by a geometrical deformation of the spine, is diagnosed by a clinical examination and the analysis of the frontal and sagittal radiographs of the patient's trunk. It is one of the most common orthopaedic conditions affecting adolescents^{3,4}. The estimated prevalence of this condition ranges from 2% to 14% of the population in North America depending on the criteria used⁵⁻¹¹. Girls are more affected by IS than boys^{5,6,8,10}, the deformity is progressive during growth spurts and the prognosis is difficult to establish¹²⁻¹⁵.

The treatment varies with the magnitude of the spinal curvatures as quantified with the technique proposed by Cobb¹⁶.

When the spinal deformity progresses in the immature¹⁷ skeleton to a Cobb angle between 15 and 40 degrees, brace treatment is the option normally accepted. Six to ten percent of the patients showing progressive IS require brace treatment^{5,6,18,19}. Some patients will, however, show severe deterioration, even during the brace treatment. When the Cobb angle reaches 45 to 60 degrees, depending on the age and maturity of the patient, on the location of the curve and on the physician's clinical experience, a more definitive treatment is required, usually surgery. Up to 0.6% of the IS patient population will require surgery²⁰ mainly to avoid negative effects of the growing spinal deformation on internal organs²¹⁻²³. However, even if 23 to 54% of the adolescent IS patients have back pain²⁴⁻²⁵, this pain does not seem to be correlated with the magnitude of the deformation. Pain does not represent a major consideration in the decision for surgery in the adolescent as opposed to the adult scoliosis population²⁶.

Since the beginning of the 1900's, fusion of the spine segments has been used to limit the progression of the scoliosis curves. Harrington²⁷ was the first to introduce the concept of spinal deformation correction without fusion, using metal rods. This revolutionary approach had, unfortunately, little success. In fact, the fixed implant had to maintain the spinal correction in the face of large forces created by the movement of the patient. Fusion was subsequently re-introduced to stabilize the instrumented spine after correction with the metallic implant. The rod no longer needed to

sustain forces for a long period of time as the fusion already accomplished this task from 6 months after the surgery. From these innovative ideas and concepts, new techniques were developed but they all rely on the same principle of a fixed implant combined with fusion of the spine.

Conventional spinal instrumentation is an irreversible procedure that changes the nature of the system with some negative implications. The instrumentation-fusion results in a loss of mobility proportional to the length of the fused segment of the spine. This mobility limitation will induce enormous stresses above and below the fusion. Structures at the caudal end of the rigid spine segment will have to sustain the largest forces. Damages to these structures and pain could develop during adulthood²⁸⁻³⁷. Thus, the idea to create a mobile osteosynthesis system that will avoid fusion re-emerged.

The ultimate goal is to create a mobile osteosynthesis system, Orthobiom (figure 1) for use in IS with less than 50 degrees Cobb angle. The system will be kept in place until maturity and will serve as an internal tutor that will permit the intervertebral discs to continue their growth despite the deformity correction. The anticipated outcome is less degenerative change in the intervertebral discs.

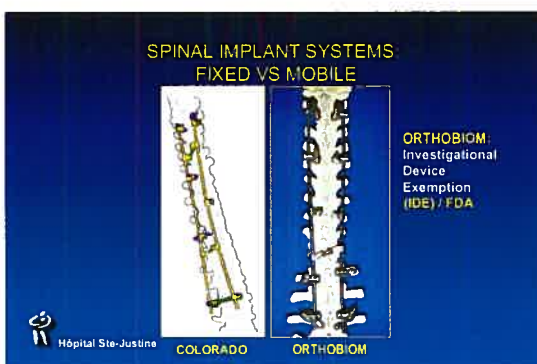


Figure 1 : Orthobiom osteosynthesis system

And as a part of this global project, the objective of this study is to compare the mini-pig intervertebral disc survival between a group who received a non-mobile osteosynthesis vertebral system and a group who received a mobile osteosynthesis vertebral system. Immunohistologic quantitative analysis of collagen type X is used as a measure of discs degeneration. Others measures used are qualitative mobility of the instrumented segments and a radiologic assessment of the facets.

Materials and methods

Study population. In this study, 18 mini-pigs (figure 2) were enrolled: 6 of them had surgery with a non-mobile osteosynthesis model (TSRH for 1 and Colorado System for 5 of them) and 9 received the mobile osteosynthesis system.



Figure 2 : Yucatan Mini-Pig

We induced a thoracolumbar scoliosis of 20 degrees in all of them. The last 3 mini-pigs are the control group. The age at the surgery was between 5.5 and 7 months and the follow-up period was from 6 months to 2 years. The age of the controls at the euthanasia was 18 months (1 mini-pig) and 12 months (2 mini-pig). The specifications of the study population are given in Table I.

Experimental Design:
Surgery on 6-month old minipigs

Spinal Implant	Minipigs Follow-up	Euthanasia
Fixed System	5- 6 month = 0 6- 12 months = 1 7- 18 months = 5 8- 2 years = 0 9-	Total = 6
Orthobiom	5- 6 months = 1 6- 12 months = 3 7- 18 months = 3 8- 2 years = 2	Total = 9
Control	3- 12 months = 2 4- 18 months = 1	Total = 3

Table1. Study Population

Tissue processing. The euthanasia of each mini-pig was performed by induction with somnotol (65mg/kg) followed by the injection of Euthanyl (240mg/ml, 1ml/2.5kg), immediately. The fused segments were removed by a posterior approach to the spine, including two levels proximal and two levels distal to the instrumentation. If the instrumentation included L4 or L5, the pelvis was removed.

The intervertebral discs were removed by scalpel excision with #23 blade and with the use of an osteotome if removal by scalpel was impossible due to intervertebral disc fusion (figure 3-4).

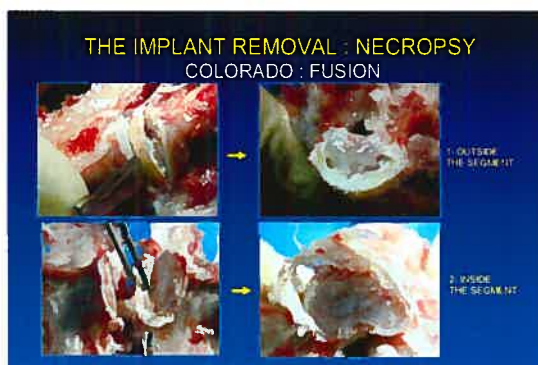


Figure 3 : intervertebral discs with non-mobile osteosynthesis

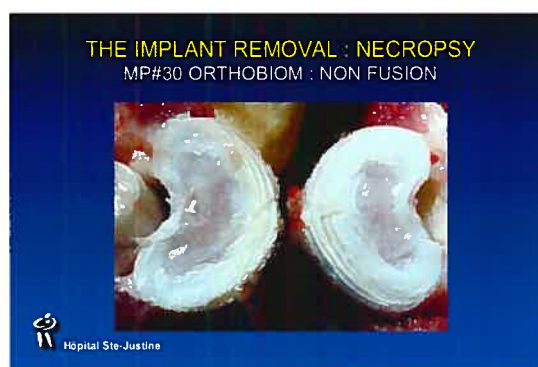


Figure 4 : intervertebral discs with mobile osteosynthesis

All these procedures were documented with a digital camera. All the intervertebral discs were then fixed in 10% buffered formaldehyde solution (pH 7.4) and then embedded into paraffin. From the resulting blocks, paraffin sections of two to four microns were cut and placed on glass slides for immunohistochemistry.

Immunohistochemistry. The appropriate tissue sections were enzymatically pretreated to enhance immunoreactivity using H₂O₂ and trypsin 0.1 gram per fifty cc tampon dicalane at thirty-five degrees Celsius for twenty minutes. After this, the samples were treated with PBS and the blocking reaction was performed for ten minutes. The next step was to process the samples with the proper antibody in the negative solution in the 1/20, 1/50, 1/100 dilution for twenty-four hours at four degrees Celsius. After this all the samples were treated again with PBS and finally processed with Dab and Mayer.

The antibody used is a monoclonal anti-human collagen antibody X53. This is a mouse hybridoma supernatant containing 10% fetal calf serum. For the immunohistology the dilution went up to 1% dilution. The antibodies came from Nikolaus-Fiebiger Molecular Medicine Center of the Friedrich-Alexander-University, Germany.

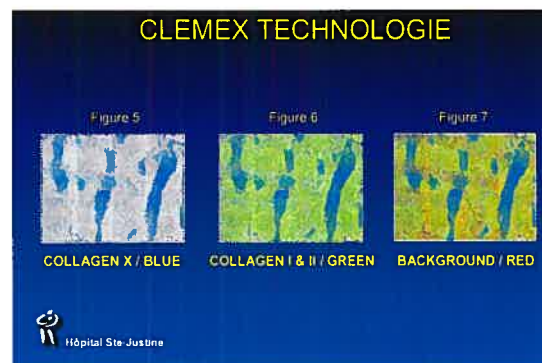
Thirty-two samples of control mini-pigs and sixteen samples of each instrumented group were processed with the Clemex Technologies technique for measurement of the percentage of Collagen X.

Assessment of macroscopic mobility of the spine. To remove the instrumentation, we used the appropriate screwdrivers and osteotomes. We used a digital camera to film the mobility of the spines and performed subjective assessment of the mobility of the fixed and mobile Orthobiom systems and compared with the control group.

Imaging of the articular intervertebral facets. The control and instrumented spine facets were imaged with axial CT-scan at 1 mm intervals to permit a subjective comparison of the intervertebral articular facets.

Results

Immunohistochemistry. The Clemex Technologies' assessment is based on the attribution of color pixels to the collagen X, to the normal collagen and to the background of the samples. The number of pixels was then transformed into a percentage content of collagen X, of normal collagen and of background (figure 5-7).



For the control intervertebral disc the mean percentage of normal collagen was 64.84% of the field. The mean content for collagen X was 1.49% and the background represented 21.10% of the field (figure 8).

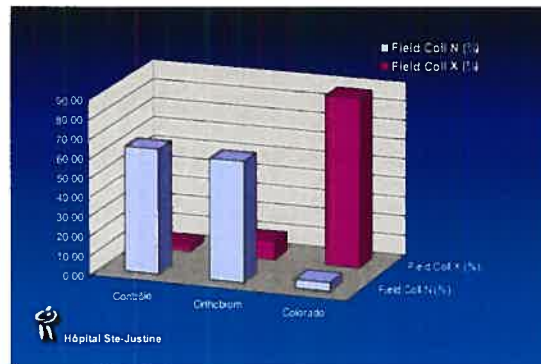


Figure 8 : Clemex Technologies Summary

For the Orthobiom samples the normal collagen represent 62.96% of the field, the collagen X represented 7.84% and the background 14.81% (figure 8). For the non-mobile systems the collagen X represented 92.84% of the field and the background up to 6.42% of the field (figure 8).

The anova statistic analysis for the comparison between the control system versus the Orthobiom revealed a P value of 0.43. The P value for the comparison between the control and Colorado system revealed a P value of 0.00074. The comparison between the Orthobiom and Colorado system revealed a P value of 0.00094 (table2) (figure 9-10).

Collagen Normal (%) P Value			
	Contrôle	Orthobiom	Colorado
Contrôle	-	0.72774	0.00040
Orthobiom	0.72774	-	0.00044
Colorado	0.00040	0.00044	-

Hôpital Ste-Justine

Figure 9: ANOVA Normal Collagen

Collagen X (%) P Value			
	Contrôle	Orthobiom	Colorado
Contrôle	-	0.43063	0.00074
Orthobiom	0.43063	-	0.00094
Colorado	0.00074	0.00094	-

Hôpital Ste-Justine

Figure 10 : ANOVA Collagen X

Macroscopic mobility. The subjective macroscopic evaluation revealed that for the non-mobile vertebral osteosynthesis system, there was no mobility of the instrumented spine segments. The subjective assessment of the control group and Orthobiom group revealed that the mobility of the facets were maintained and were subjectively similar.

Imaging of the lumbo-sacral facets. The CT-scan imaging of the lumbar-sacral facets revealed that for the control group and the Orthobiom group (figure 11-12) a radio-lucent line was visible between the facets of two adjacent levels. This lucency represents the articular cartilage of the joint facet.



Figure 11 : Ct-Scan Articular Facet Control subject



Figure 12 : Ct-Scan Articular Facet mobile osteosynthesis subject

For the non-mobile group, there is no evidence of any radio-lucency at any of the instrumented lumbar-sacral segments (figure 13).

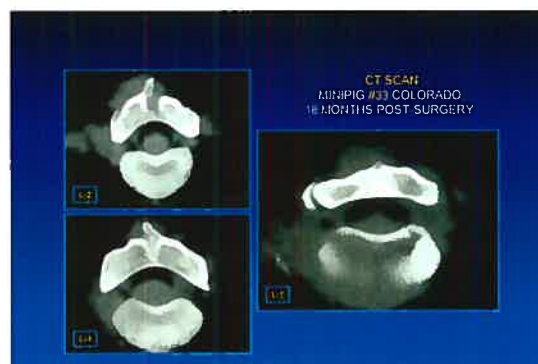


Figure 13 : Ct-Scan Articular Facet non-mobile osteosynthesis subject

Discussion.

The results show that the Orthobiom mobile osteosynthesis system preserves the integrity of the intervertebral discs and the non-mobile osteosynthesis instrumentation leads to deterioration of the intervertebral discs and to a fusion of the instrumented segments even if no bone grafting is done.

The immunohistochemistry shows much more of collagen X in the non-mobile groups than in the mobile osteosynthesis group (Orthobiom).

The macroscopic evaluation of the mobility and the CT scan imaging of the intervertebral lumbar-sacral facet bring more evidence to support the use of the Orthobiom mobile osteosynthesis system.

A question may be raised regarding the relevance of a quadruped model for the development of spine instrumentation for use in the upright human. Smith and al³⁸ described a study to validate the use of quadruped model for the study of a spine via the biomechanical properties. They concluded that the quadruped can be a valuable animal model for spine research from the fact that the quadruped has to sustain even higher spinal axial compression and torsion stresses than the human. The forces sustained by the quadruped spine are similar to those sustained by the human spine and the quadruped model is relevant for studies of human spinal instrumentation.

The evaluation of the survival of the mini-pig intervertebral discs by the appearance of collagen X using the Clemex Technologies has never been done for this specific application. The occurrence of collagen X in the non-mobile osteosynthesis system and its relative absence in the mobile osteosynthesis system leads us to conclude that the Orthobiom system is better than the non-mobile osteosynthesis system.

Conclusion.

The fact that the macroscopic mobility and the analysis of the CT scan imaging of the facets point in the same direction as the immunohistochemistry allows us to say that the mobile osteosynthesis system leads to better survival of the mini-pig intervertebral discs. The development of a mobile osteosynthesis system may lead to analogous instrumentation that can be used in humans for treatment of Idiopathic Scoliosis.

The future human Orthobiomtm instrumentation will prevent the fusion of the instrumented spine level while maintaining correction of the deformity. Ultimately, we hope the Orthobiom system will lead to fewer complications in the adult population after surgical correction of adolescent Idiopathic Scoliosis.

Bibliography:

1. Ghosh, P. The biology of the intervertebral disc. CRC Press: Florida, 1998
2. Nerlich, A. Immunohistologic markers for age-related changes of human lumbar intervertebral discs. *Spine* 1997; 22 (24): 2781-2795
3. Caillet R. Scoliosis: diagnosis and management. FA Davis: Philadelphia, 1975.
4. Kelsey 1. Epidemiology of musculoskeletal disorders. New-York: Oxford University Press, 1982.
5. Rogala EJ, Drummond DS, Gurr 1. Scoliosis: incidence and natural history. A prospective epidemiological study. *JBJS-A* 1978; 60 (2): 173-6.
6. Stirling AJ, Howel D, Millner P A, Sadiq S, Sharples D, Dickson RA. Late-onset idiopathic scoliosis in children six to fourteen years old. A cross-sectional prevalence study. *JBJS-A* 1996; 78 (9): 1330-6.
7. Brooks HL, Azen SP, Gerberg E, Brooks R, Chan L. Scoliosis: A prospective epidemiological study. *JBJS-A* 1975; 57 (7): 968-72.
8. Morais T, Bernier M, Turcotte F. Age- and sex-specific prevalence of scoliosis and the value of school screening programs. *Am J Public Health* 1985; 75 (12): 1377-80.
9. Kane WI. Scoliosis prevalence: a call for a statement of terms. *Clinical Orthopaedics* 1977; 126: 43-6.
10. Robitaille Y, Villavicencio-Pereda C, Gurr 1. Adolescent idiopathic scoliosis: epidemiology and treatment outcome in a large cohort of children six years after screening. *Int J Epidemiol* 1984; 13 (3): 319-23.
11. Payne WK 3rd, Ogilvie JW, Resnick MD, Kane RL, Transfeldt EE, Blum RW. Does scoliosis have a psychological impact and does gender make a difference? *Spine* 1997; 22 (12): 1380-4.
12. Skaggs DL, Bassett GS. Adolescent idiopathic scoliosis: an update. *Am Fam Physician* 1996; 53 (7): 2327-35.

13. Kohashi Y, Oga M, Sugioka Y. A new method using top views of the spine to predict the progression of curves in idiopathic scoliosis during growth. *Spine* 1996; 21 (2): 212-7.
14. Soucacos PN, Zacharis K, Gelalis J, Soultanis K, Kalos N, Beris A, et al. Assessment of curve progression in idiopathic-scoliosis. *European Spine J* 1998; 7 (4): 270-7.
15. Lonstein JE, Carlson JM. The prediction of curve progression in untreated idiopathic scoliosis during growth. *JBJS-A* 1984; 66 (7): 1061-71.
16. Cobb JR. Outline for the study of scoliosis. In *Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons*, Ann Arbor, JW Edwards; vol. 5, 1948.
17. Labelle H, Dansereau J. Orthotic treatment of pediatric spinal disorders and diseases. In *Spine: State of the art reviews*, Philadelphia, Hanley & Belfus, Inc; vol. 4 (1), 1990.
18. Emans JB. Scoliosis: diagnosis and current treatment. *Women Health* 1984; 9: 81-102.
19. Farady JA. Current principles in the nonoperative management of structural adolescent idiopathic scoliosis. *Physical Therapy* 1983; 63 (4): 512-23.
20. Goldberg CJ, Dowling FE, Fogarty EE, Moore DP. School scoliosis screening and the United States Preventive Services Task Force. An examination of long-term results. *Spine* 1995; 20 (12): 1368-74.
21. Ascani E, Bartolozzi P, Logroscino CA, Marchetti PG; Ponte A, Savini R et al. Natural history of untreated idiopathic scoliosis after skeletal maturity. *Spine* 1986; 11 (8): 784-9.
22. Weinstein SL, Zavala DC, Ponseti IV. Idiopathic scoliosis: long-term follow-up and prognosis in untreated patients. *JBJS-A* 1981; 63 (5): 702-12.
23. Pehrsson K, Larsson S, Oden A, Nachemson A. Long-term follow-up of patients with untreated scoliosis. A study of mortality, causes of death, and symptoms. *Spine* 1992; 17 (9): 1091-6.

24. Ramirez N, Johnston CE, Browne RH. The prevalence of back pain in children who have idiopathic scoliosis. *JBJS-A* 1997; 79 (3): 364-368.
25. Joncas J, Labelle H, Poitras B, Duhaime M, Rivard CH, Le Blanc R. Douleur dorsolombaire et scoliose idiopathique de l'adolescence. *Ann Chir* 1996; 50 (8): 637-640.
26. Poitras B, Mayo N, Goldberg M et al. The Sainte-Justine adolescent idiopathic scoliosis cohort study. Part III: back pain. *Spine* 1994; 19: 1573-1781.
27. Harrington PR. Treatment of scoliosis. Correction and internal fixation by spine instrumentation. *JBJS-A* 1962; 44: 591-611.
28. Sawatzky BJ, Tredwell SJ, Jang SB, Black AH. Effects of three-dimensional assessment on surgical correction and on hook strategies in multi-hook instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1998; 23 (2): 201-205.
29. Ecker ML, Betz RR, Trent PS, Mahboubi S, Mesgarzadeh M, Bonakdapour A et al. Computer tomography evaluation of Cotrel-Dubousset instrumentation in idiopathic scoliosis. *Spine* 1988; 13 (10): 1141-1144.
30. Puno RM, Johnson JR, Ostermann P A, Holt RT. Analysis of the primary and compensatory curvatures following Zielke instrumentation for idiopathic scoliosis. *Spine* 1989; 14 (7): 738-743.
31. Wojcik AS, Webb JK, Burwell RG. Harrington-Luque and Cotrel-Dubousset instrumentation for idiopathic thoracic scoliosis. A postoperative comparison using segmental radiologic analysis. *Spine* 1990; 15 (5): 424-431.
32. Winter RB, Lonstein JE, VanderBrink K, Anderson MB. Harrington rod with sub laminar wires in the treatment of adolescent idiopathic thoracic scoliosis: A study of sagittal plane correction. Proceedings of the 21 st Annual Meeting of the Scoliosis Research Society, combined with British Scoliosis Society, Hamilton, Bermuda, September 21-25, 1986.
33. Dickson RA, Archer IA. Surgical treatment of late-onset idiopathic thoracic scoliosis: The Leeds procedure. *J.B.J.S.-B* 1987; 69: 709-714.

34. Willers D, Hedlund R, Aaro S, Nonnelli H, Westman L. Long-term results of Harrington instrumentation in idiopathic scoliosis. *Spine* 1993; 18 (6): 713-717.

35. Stokes IA, Ronchetti PI, Aronsson DD. Changes in shape of the adolescent idiopathic scoliosis curve after surgical correction. *Spine* 1994; 19 (9): 1032-1037.

36. Shuffeiberger HL, Wesley FK. Composite measurement of scoliosis: A new method of analysis of the deformity. *Spine* 1987; 12 (2): 228-232.

37. Cheung KM, Luk KD. Prediction of correction of scoliosis with use of the fulcrum bending radiograph. *JBS-A* 1997; 79 (8): 1144-1150.

Sources Documentaires

1. Ghosh, P. The biology of the intervertebral disc. CRC Press: Florida, 1998
2. Nerlich, A. Immunohistologic markers for age-related changes of human lumbar intervertebral discs. Spine 1997; 22 (24): 2781-2795
3. Caillet R. Scoliosis: diagnosis and management. FA Davis: Philadelphia, 1975.
4. Kelsey 1. Epidemiology of musculoskeletal disorders. New-York: Oxford University Press, 1982.
5. Rogala EJ, Drummond DS, Gurr 1. Scoliosis: incidence and natural history. A prospective epidemiological study. JBJS-A 1978; 60 (2): 173-6.
6. Stirling AJ, Howel D, Millner P A, Sadiq S, Sharples D, Dickson RA. Late-onset idiopathic scoliosis in children six to fourteen years old. A cross-sectional prevalence study. JBJS-A 1996; 78 (9): 1330-6.
7. Brooks HL, Azen SP, Gerberg E, Brooks R, Chan L. Scoliosis: A prospective epidemiological study. JBJS-A 1975; 57 (7): 968-72.
8. Morais T, Bernier M, Turcotte F. Age- and sex-specific prevalence of scoliosis and the value of school screening programs. Am J Public Health 1985; 75 (12): 1377-80.
9. Kane WI. Scoliosis prevalence: a call for a statement of terms. Clinical Orthopaedics 1977; 126: 43-6.
10. Robitaille Y, Villavicencio-Pereda C, Gurr 1. Adolescent idiopathic scoliosis: epidemiology and treatment outcome in a large cohort of children six years after screening. Int J Epidemiol 1984; 13 (3): 319-23.
11. Payne WK 3rd, Ogilvie JW, Resnick MD, Kane RL, Transfeldt EE, Blum RW. Does scoliosis have a psychological impact and does gender make a difference? Spine 1997; 22 (12): 1380-4.

12. Skaggs DL, Bassett GS. Adolescent idiopathic scoliosis: an update. *Am Fam Physician* 1996; 53 (7): 2327-35.
13. Kohashi Y, Oga M, Sugioka Y. A new method using top views of the spine to predict the progression of curves in idiopathic scoliosis during growth. *Spine* 1996; 21 (2): 212-7.
14. Soucacos PN, Zacharis K, Gelalis J, Soultanis K, Kalos N, Beris A, et al. Assessment of curve progression in idiopathic-scoliosis. *European Spine J* 1998; 7 (4): 270-7.
15. Lonstein JE, Carlson JM. The prediction of curve progression in untreated idiopathic scoliosis during growth. *JBJS-A* 1984; 66 (7): 1061-71.
16. Cobb JR. Outline for the study of scoliosis. In *Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons*, Ann Arbor, JW Edwards; vol. 5, 1948.
17. Labelle H, Dansereau J. Orthotic treatment of pediatric spinal disorders and diseases. In *Spine: State of the art reviews*, Philadelphia, Hanley & Belfus, Inc; vol. 4 (1), 1990.
18. Emans JB. Scoliosis: diagnosis and current treatment. *Women Health* 1984; 9: 81-102.
19. Farady JA. Current principles in the nonoperative management of structural adolescent idiopathic scoliosis. *Physical Therapy* 1983; 63 (4): 512-23.
20. Goldberg CJ, Dowling FE, Fogarty EE, Moore DP. School scoliosis screening and the United States Preventive Services Task Force. An examination of long-term results. *Spine* 1995; 20 (12): 1368-74.
21. Ascani E, Bartolozzi P, Logroscino CA, Marchetti PG; Ponte A, Savini R et al. Natural history of untreated idiopathic scoliosis after skeletal maturity. *Spine* 1986; 11 (8): 784-9.

22. Weinstein SL, Zavala DC, Ponseti IV. Idiopathic scoliosis: long-term follow-up and prognosis in untreated patients. *JBJS-A* 1981; 63 (5): 702-12.
23. Pehrsson K, Larsson S, Oden A, Nachemson A. Long-term follow-up of patients with untreated scoliosis. A study of mortality, causes of death, and symptoms. *Spine* 1992; 17 (9): 1091-6.
24. Ramirez N, Johnston CE, Browne RH. The prevalence of back pain in children who have idiopathic scoliosis. *JBJS-A* 1997; 79 (3): 364-368.
25. Joncas J, Labelle H, Poitras B, Duhaime M, Rivard CH, Le Blanc R. Douleur dorsolombaire et scoliose idiopathique de l'adolescence. *Ann Chir* 1996; 50 (8): 637-640.
26. Poitras B, Mayo N, Goldberg M et al. The Sainte-Justine adolescent idiopathic scoliosis cohort study. Part III: back pain. *Spine* 1994; 19: 1573-1781.
27. Harrington PR. Treatment of scoliosis. Correction and internal fixation by spine instrumentation. *JBJS-A* 1962; 44: 591-611.
28. Sawatzky BJ, Tredwell SJ, Jang SB, Black AH. Effects of three-dimensional assessment on surgical correction and on hook strategies in multi-hook instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1998; 23 (2): 201-205.
29. Ecker ML, Betz RR, Trent PS, Mahboubi S, Mesgarzadeh M, Bonakdapour A et al. Computer tomography evaluation of Cotrel-Dubousset instrumentation in idiopathic scoliosis. *Spine* 1988; 13 (10): 1141-1144.
30. Puno RM, Johnson JR, Ostermann P A, Holt RT. Analysis of the primary and compensatory curvatures following Zielke instrumentation for idiopathic scoliosis. *Spine* 1989; 14 (7): 738-743.

31. Wojcik AS, Webb JK, Burwell RG. Harrington-Luque and Cotrel-Dubousset instrumentation for idiopathic thoracic scoliosis. A postoperative comparison using segmental radiologic analysis. *Spine* 1990; 15 (5): 424-431.
32. Winter RB, Lonstein JE, VanderBrink K, Anderson MB. Harrington rod with sub laminar wires in the treatment of adolescent idiopathic thoracic scoliosis: A study of sagittal plane correction. Proceedings of the 21 st Annual Meeting of the Scoliosis Research Society, combined with British Scoliosis Society, Hamilton, Bermuda, September 21-25, 1986.
33. Dickson RA, Archer IA. Surgical treatment of late-onset idiopathic thoracic scoliosis: The Leeds procedure. *J.B.J.S.-B* 1987; 69: 709-714.
34. Willers D, Hedlund R, Aaro S, Nonnelli H, Westman L. Long-tenn results of Harrington instrumentation in idiopathic scoliosis. *Spine* 1993; 18 (6): 713-717.
35. Stokes IA, Ronchetti PI, Aronsson DD. Changes in shape of the adolescent idiopathic scoliosis curve after surgical correction. *Spine* 1994; 19 (9): 1032-1037.
36. Shuffeiberger HL, Wesley FK. Composite measurement of scoliosis: A new method of analysis of the deformity. *Spine* 1987; 12 (2): 228-232.
37. Cheung KM, Luk KD. Prediction of correction of scoliosis with use of the fulcrum bending radiograph. *JBJS-A* 1997; 79 (8): 1144-1150.
38. Smit, T. The use of a quadruped as an in vivo model for the study of the spine-biomechanical considerations. *Eur Spine J* 2002; 11:137-144.

Appendice

Présentation réalisée
au Centre des Congrès de Paris dans le cadre
de la Conférence Internationale SIROT / SICOT

Master in Biomedical Sciences, University of Montreal, 2000-2002

Comparison between a Fixed versus a Mobile vertebral osteosynthesis system on the Physiology of the minipig Intervertebral Discs

BERARD M, MD, DVM, RHALMI S, MSc, DEMONTIGNY A,
KENISBERG, R, MSc, PhD, COILLARD, C, MD, RIVARD C-H, MD.
Sainte-Justine Hospital, MONTREAL, Canada.



Hôpital Ste-Justine

Introduction

- Idiopathic Scoliosis = 3D deformation
- Prevalence: 2% to 14% / Girls
- Continuum: Evolution / Treatment
- Surgery: Stop the deformation
- Harrington: Concept of Correction without Fusion...Failed
Emergence of the Spine Fusion
- Fusion: Growth limitation
Restricted Mobility
Distal Discs: Higher Loading / Stress
Disc Degeneration



Hôpital Ste-Justine

Introduction

- Disc Degeneration
 - Changes in the distribution of Type I & II Collagen
 - Appearance of Carboxymethyl-lysine
 - Appearance of COLLAGEN X



Hôpital Ste-Justine

HYPOTHESIS

« THE INTERVERTEBRAL DISCS
MORPHOLOGY AND PHYSIOLOGY
WILL BE PRESERVED WITH A
VERTEBRAL OSTEOSYNTHESIS
SYSTEM PERMITTING A
MICRO-MOVEMENT »



Hôpital Ste-Justine

GOALS

(1) Create a vertebral osteosynthesis system

- Mobile
- Idiopathic Scoliosis
- Cobb 35° - 50° / 20% reducible
- Cobb 51° - 60° / 30% reducible
- Cobb »61° / 40% reducible
- T1-L5
- Removed at the end of growth
- Preserve the Intervertebral disc Physiology

(2) Comparison of the Minipigs intervertebral discs morphology between a mobile and a fixed system



Hôpital Ste-Justine

SPINAL IMPLANT SYSTEMS: FIXED VS MOBILE



COLORADO



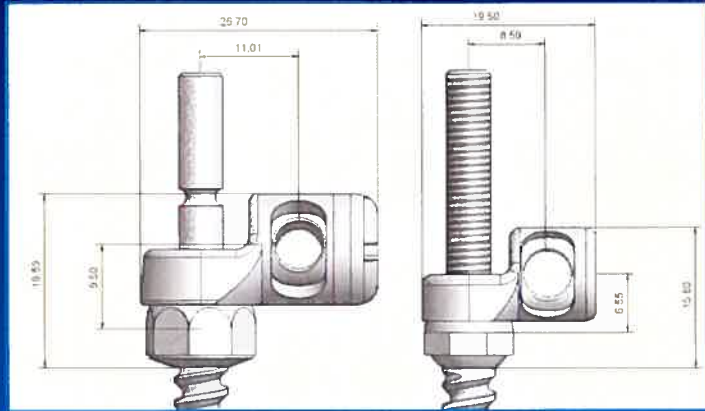
ORTHOBIOM

ORTHOBIOM:
Investigational
Device
Exemption
(IDE) / FDA



Hôpital Ste-Justine

SPINAL IMPLANT SYSTEMS: FIXED VS MOBILE



YUCATAN MINIPIGS



ORTHOBIOM: 16 HOURS POST-SURGERY

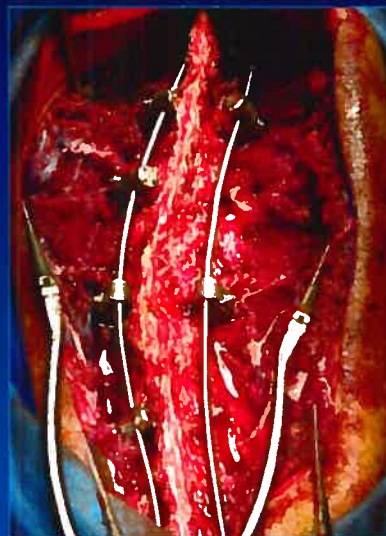


ANIMALS WITH ORTHOBIOM SYSTEM

**EXPERIMENTAL DESIGN:
SURGERY ON A 6 MONTH OLD MINIPIGS**

SPINAL IMPLANT	MINIPIGS FOLLOW-UP	EUTHANASIA
COLORADO	1- 6 Months = 0	TOTAL = 6
	2- 12 Months = 1	
	3- 18 Months = 5	
	4- 2 Years = 0	
ORTHOBIOM	1- 6 Months = 1	6 Months = 1
	2- 12 Months = 3	12 Months = 2
	3- 18 Months = 4	18 Months = 2
	4- 2 Years = 1	2 Years = 0
CONTROL	1- 12 Months = 2	12 Months = 2
	2- 18 Months = 1	18 Months = 1
ORTHOBIOM REMOVAL AND A MINIPIG SURVIVAL	After 12 Months = 2	AFTER 1 YEAR
	TOTAL = 20 Minipigs	FOLLOW-UP = 1

SURGERY: ORTHOBIOM



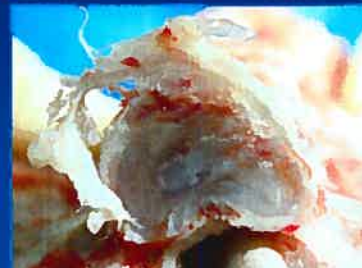
THE IMPLANT REMOVAL : NECROPSY COLORADO : FUSION



THE IMPLANT REMOVAL : NECROPSY COLORADO : FUSION



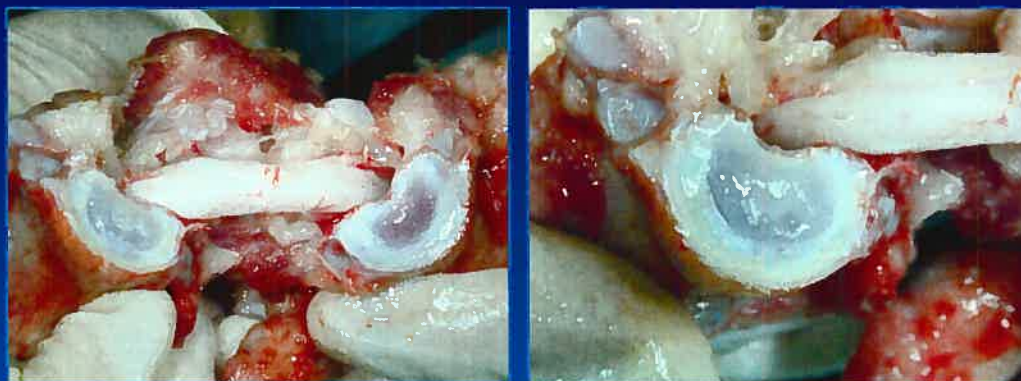
1- OUTSIDE
THE SEGMENT



2- INSIDE
THE SEGMENT

THE IMPLANT REMOVAL : NECROPSY

MP#30 ORTHOBIOM : NON FUSION



L2 - L3



Hôpital Ste-Justine

INSIDE THE SEGMENT: MOBILE CHARIOT

THE IMPLANT REMOVAL : NECROPSY

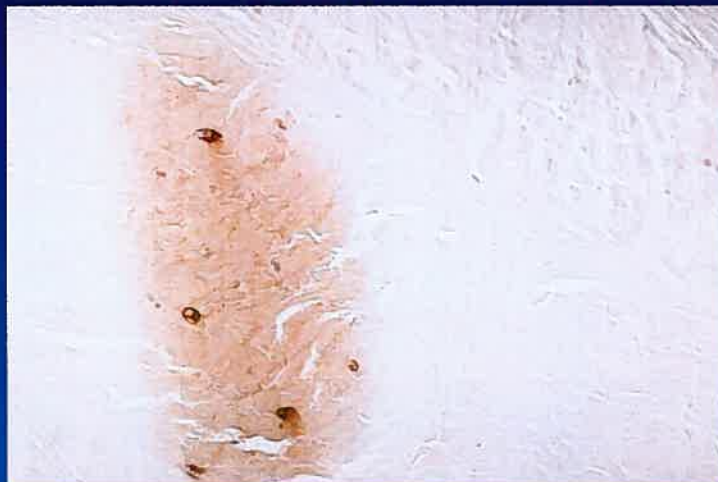
MP#30 ORTHOBIOM : NON FUSION



Hôpital Ste-Justine

IMMUNOCHEMISTRY / Collagen X

Control



Hôpital Ste-Justine

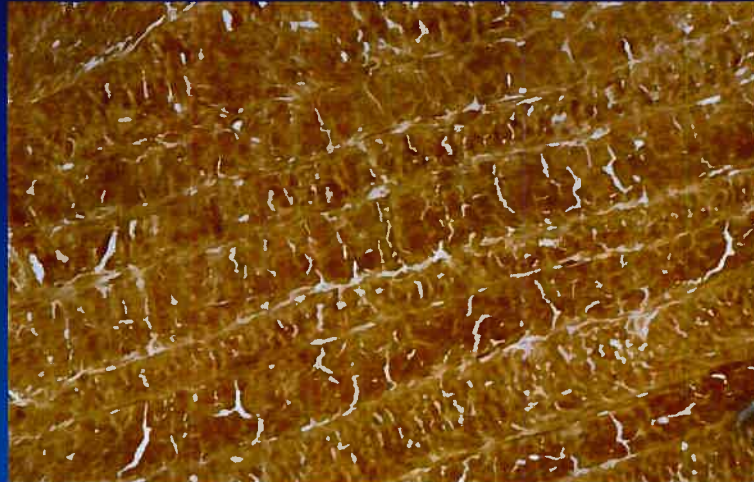
IMMUNOCHEMISTRY / Collagen X

Orthobiom



Hôpital Ste-Justine

IMMUNOCHEMISTRY / Collagen X Colorado



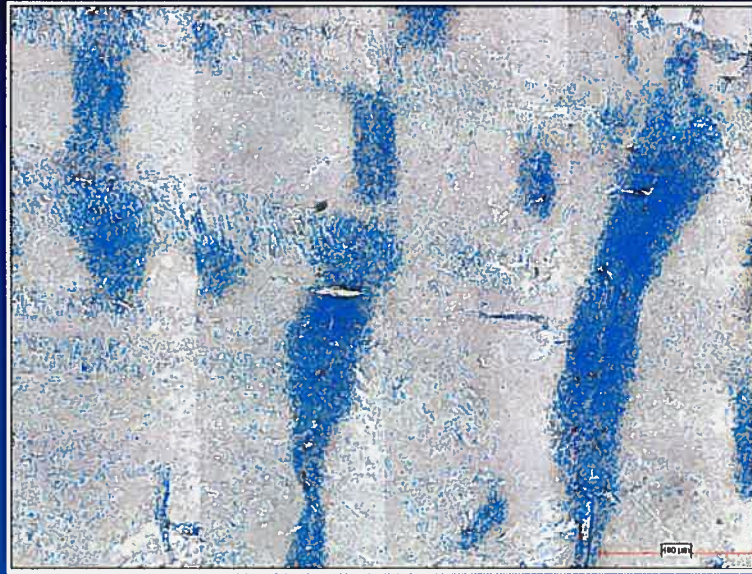
Hôpital Ste-Justine

CLEMEX TECHNOLOGIE



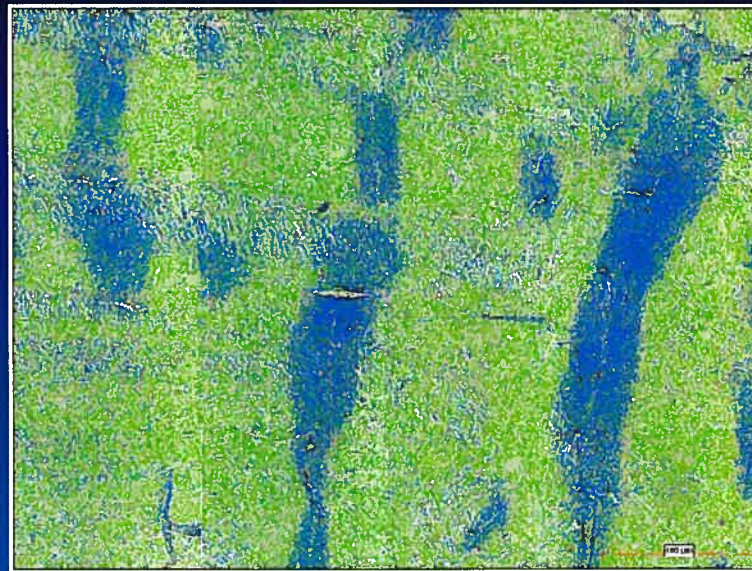
Hôpital Ste-Justine

CLEMEX TECHNOLOGIE



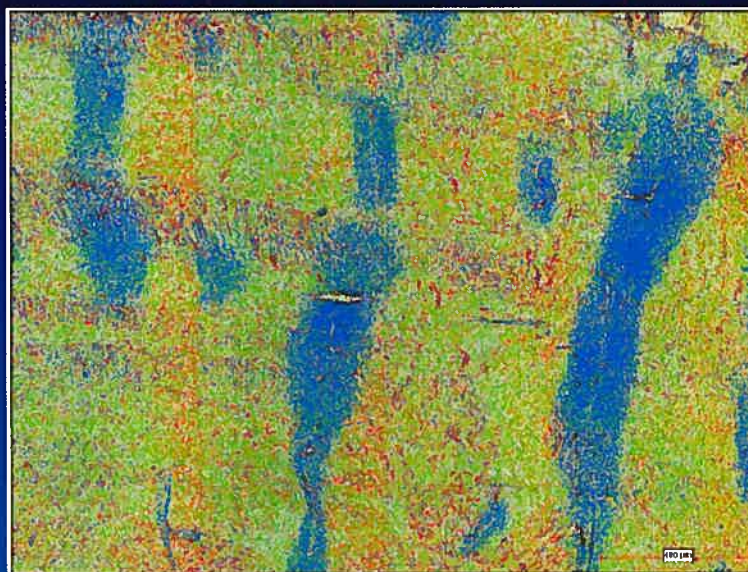
Hôpital Ste-Justine

CLEMEX TECHNOLOGIE



Hôpital Ste-Justine

CLEMEX TECHNOLOGIE



Hôpital Ste-Justine

CLEMEX TECHNOLOGIE

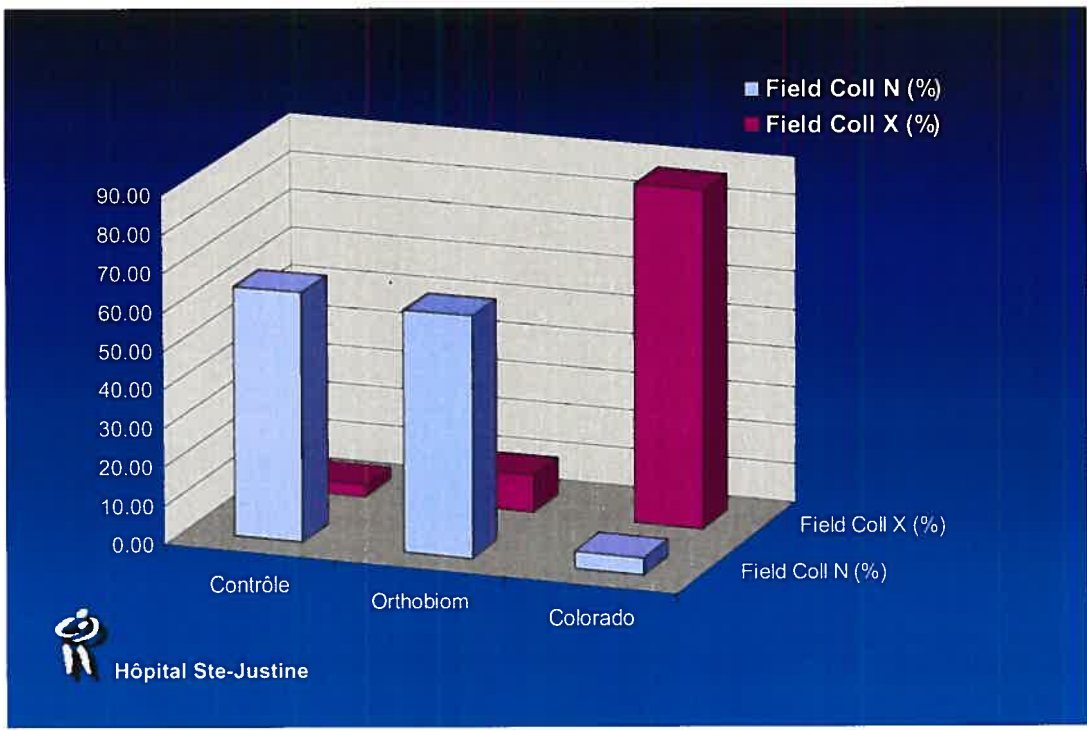


Hôpital Ste-Justine

CLEMEX TECHNOLOGIE



 Hôpital Ste-Justine



Collagen X (%) P Value

	Contrôle	Orthobiom	Colorado
Contrôle	-	0.43063	0.00074
Orthobiom	0.43063	-	0.00094
Colorado	0.00074	0.00094	-



Hôpital Ste-Justine

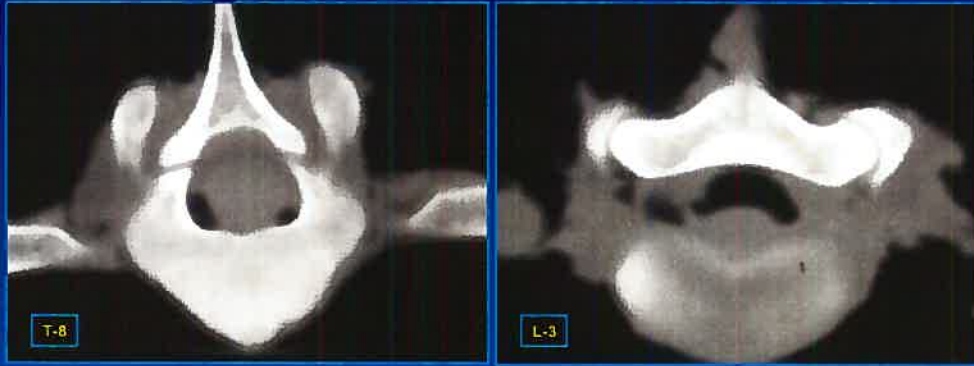
Collagen Normal (%) P Value

	Contrôle	Orthobiom	Colorado
Contrôle	-	0.72774	0.00040
Orthobiom	0.72774	-	0.00044
Colorado	0.00040	0.00044	-



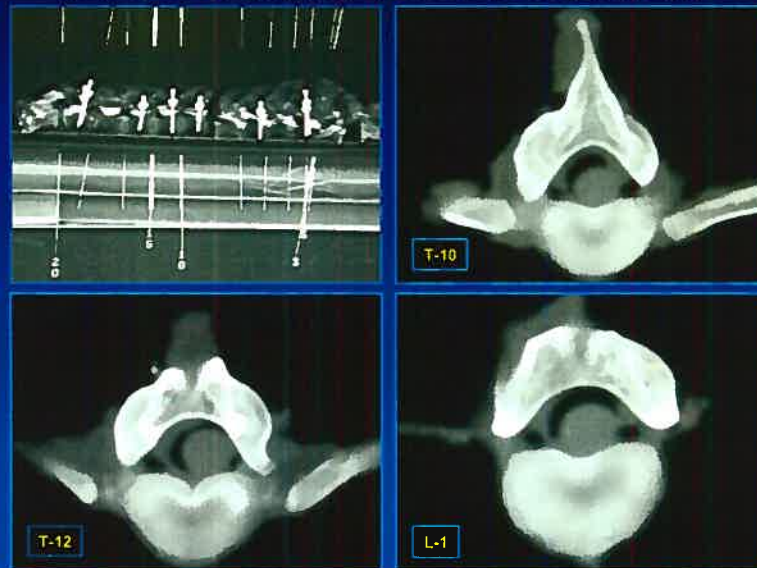
Hôpital Ste-Justine

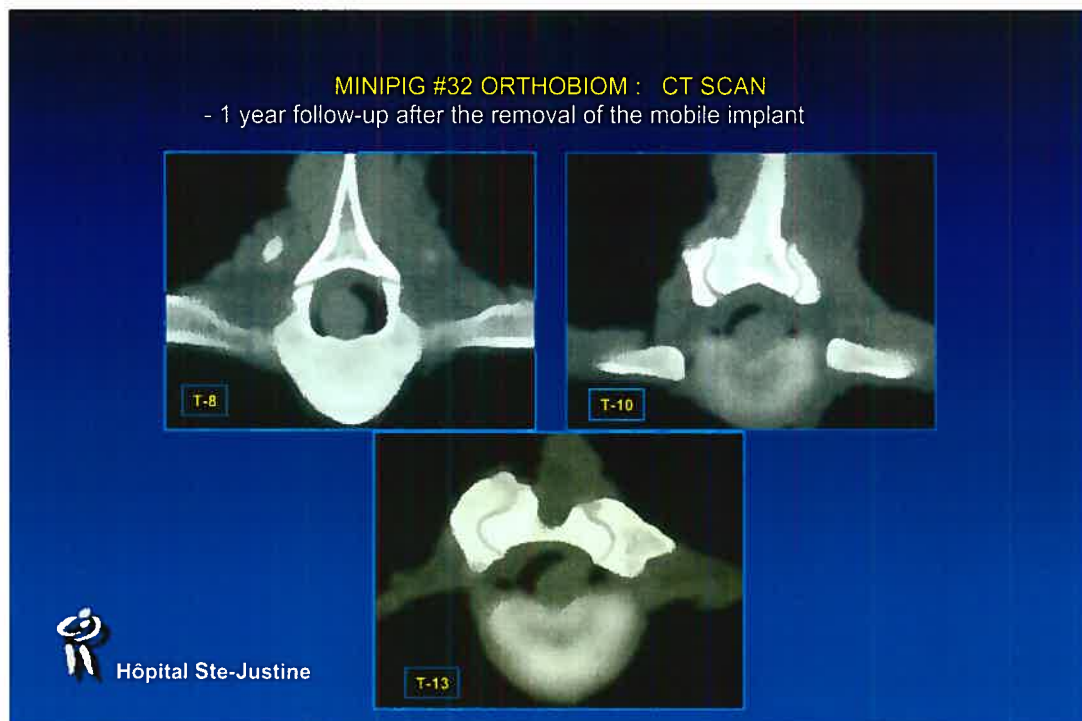
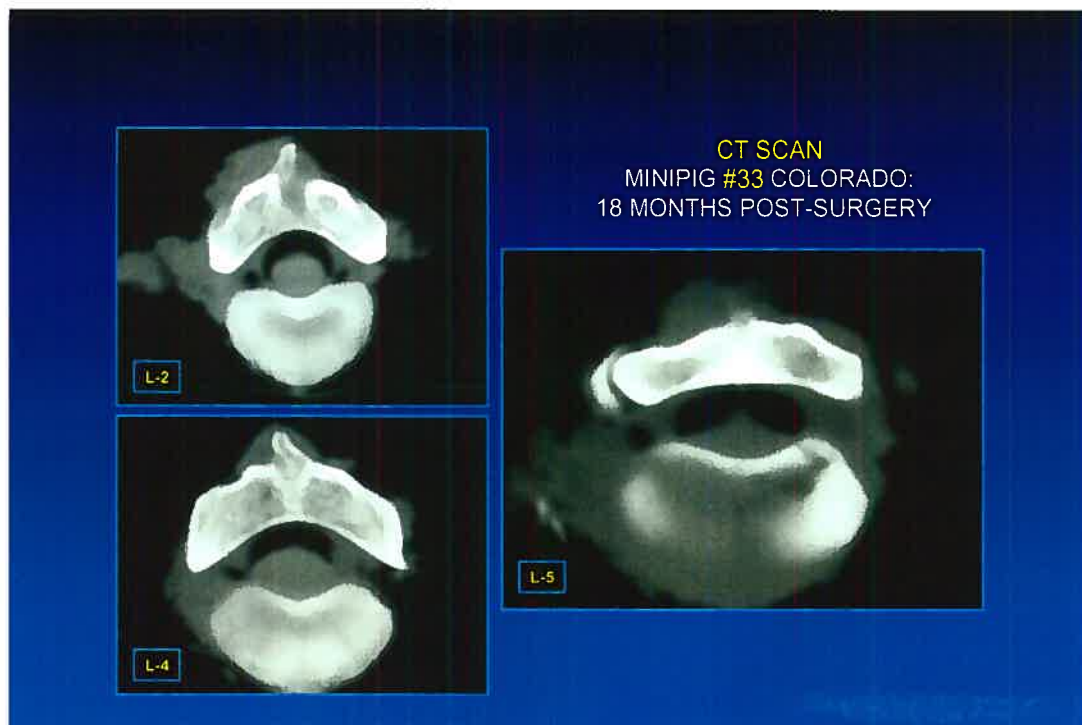
CT SCAN
MINIPIG #46 CONTROL : 2 YEARS OLD

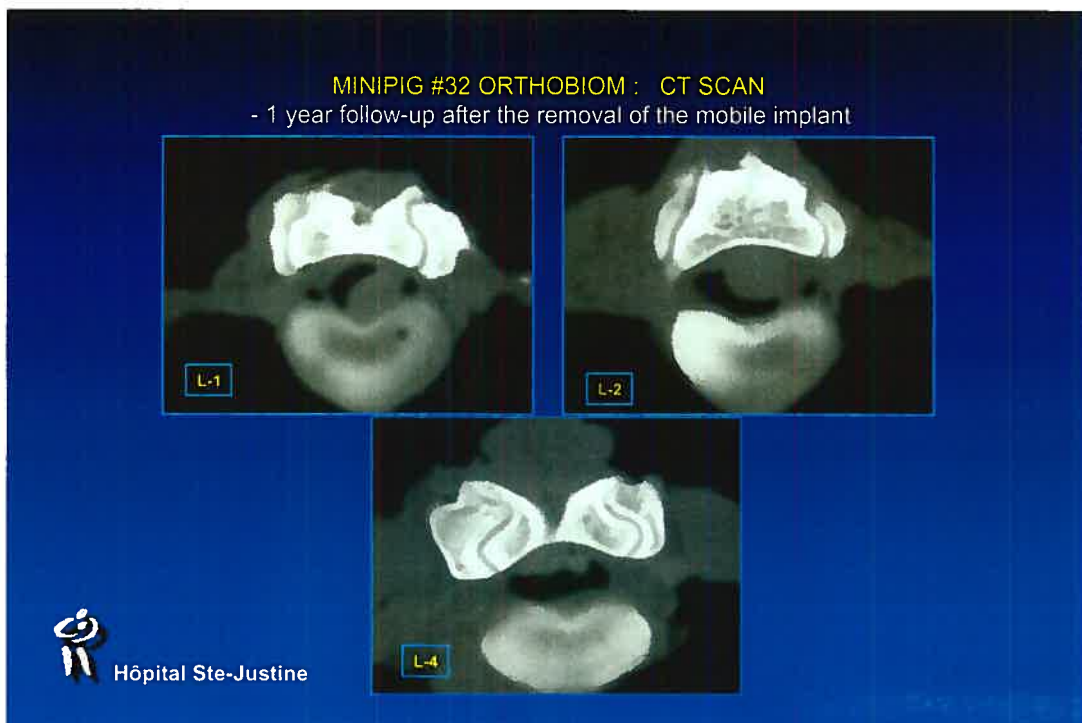


 Hôpital Ste-Justine

CT SCAN
MINIPIG #33 COLORADO: 18 MONTHS POST-SURGERY







Results under Hypothesis

Mobile osteosynthesis system = Less fusion

*Disc: Normal Morphology
Facet: Preserved*

Preserved Intervertebral Disc Physiology

Immunochemistry / Lower Collagen X

... Less Degenerative Changes in the disc



Hôpital Ste-Justine

CONCLUSION

AFTER 18 MONTHS, GOOD INTERVERTEBRAL
DISC PHYSIOLOGY IS PRESENT WITH
THE MOBILE SYSTEM.



Hôpital Ste-Justine

CONTRIBUTION

CREATE A DEVICE TO QUANTIFY THE
DEGENERESCENCE OF COLLAGEN

...Never been done

...More accurate

...Applications: menisci ; cartilage...



Hôpital Ste-Justine

Grateful Thanks...

Andrée Demontigny

Roda Kenisberg

(Canada...Switzerland...Austria...Germany!!!)

Souad Rhalmi !!!



Hôpital Ste-Justine

Grateful Thanks...

Dr Charles-Hilaire Rivard !!!

...more than just a research Director !



Hôpital Ste-Justine

And especially...to my little
beautiful girls !!!



Hôpital Ste-Justine