

## TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE .....	3
1.1 Ostéosarcome .....	3
1.2 Traitements disponibles .....	4
1.2.1 Amputation .....	4
1.2.2 Opération de sauvetage de membre .....	5
1.2.3 Types de plaques commerciales.....	7
1.3 Fabrication additive en médecine .....	9
1.4 Modélisation numérique .....	11
1.4.1 Propriétés des matériaux .....	12
1.5 Tests d’implants utilisés pour l’opération de sauvetage de membre .....	13
1.5.1 Tests biomécaniques .....	14
1.6 Discussion et définition des objectifs de l’étude.....	16
CHAPITRE 2 DESIGN, ADDITIVE MANUFACTURING, NUMERICAL MODELING AND IN VITRO TESTING OF PATIENT-SPECIFIC ENDOPROSTHESES FOR LIMB SPARING IN DOGS.....	17
2.1 Avant-propos.....	17
2.2 Résumé.....	17
2.3 Abstract.....	18
2.4 Introduction.....	19
2.4.1 Osteosarcoma.....	19
2.4.2 Commercial limb-sparing implants.....	22
2.4.3 Personalized implants design and manufacturing.....	23
2.4.4 Testing and modeling of limb-sparing implants .....	23
2.5 Materials and methods .....	24
2.5.1 Technological workflow from data acquisition to surgery .....	25
2.5.1.1 Reconstruction .....	25
2.5.1.2 Computer-Aided Design .....	26
2.5.1.3 Manufacturing of endoprosthesis and cutting guide.....	28
2.5.2 Numerical model and experimental testing .....	31
2.5.2.1 Biomechanical testing.....	31
2.5.2.2 Non-linear numerical analysis .....	32
2.5.2.3 Experimental testing .....	34
2.5.3 Model validation .....	36
2.6 Results.....	38
2.6.1 Kinematics analysis .....	38
2.6.2 Force-displacement diagrams .....	39
2.6.3 Stress analysis of the implant.....	39
2.7 Discussion.....	41

2.7.1	Personalized endoprosthesis .....	41
2.7.2	Modelling and experimental testing.....	43
2.8	Conclusion .....	44
2.9	Competing interests .....	45
2.10	Funding .....	45
2.11	Ethical approval .....	46
2.12	Data availability .....	46
CHAPITRE 3 TEST D'UNE ENDOPROTHÈSE COMMERCIALE.....		47
3.1	Test biomécanique .....	47
3.2	Comparaison avec l'endoprothèse personnalisée .....	48
CHAPITRE 4 ANALYSE DE TEMPS ET DES COÛTS DES 5 CAS CLINIQUES.....		53
4.1	Patients, endoprothèses personnalisées et guides de coupe .....	53
4.2	Analyse de temps .....	56
4.3	Analyse des coûts.....	58
CONCLUSIONS.....		61
RECOMMANDATIONS .....		63
ANNEXE I	LISTE DE CONTRIBUTIONS, COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS.....	65
LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		69
Table 1 :	Numerical model material properties (E is the Young's modulus; $\nu$ is the Poisson's coefficient; $S_y$ is the yield stress; UTS is the ultimate tensile strength; A is the elongation to failure).....	33

## LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1.1 : Composition osseuse d'un membre avant canin.....	4
Figure 1.2 : Opération de sauvetage de membre du radius distal.....	5
Figure 1.3 : Défaillance de l'instrumentation (bris des vis).....	7
Figure 1.4 : Plaques de compression a) dynamique et b) autobloquante .....	8
Figure 1.5 : a) Plaques en système de perles et b) plaques de sauvetage de membre avec endoprothèse.....	8
Figure 1.6 : Applications de la fabrication additive en médecine : a) modèle physique pour planification de neurochirurgie, b) guide de coupe pour un fémur, et c) implants en treillis conçus et implantés dans le fémur.....	9
Figure 1.7 : Implants personnalisés produits par fabrication additive.....	10
Figure 1.8 : Modèle numérique de membre canin instrumenté avec a) plaque d'arthrodèse et b) plaque et endoprothèse de sauvetage de membre .....	12
Figure 1.9 : Essai de flexion quatre points de plaque selon ASTM F382 .....	13
Figure 1.10 : Montages de test biomécanique .....	14
Figure 2.1 : CT scan pilot view of a forelimb afflicted by OS of the distal radius (Flint Animal Cancer Center, Colorado State University).....	20
Figure 2.2 : a) Commercial limb-sparing plate and endoprosthesis (Veterinary Orthopedic Implants [VOI], USA), b) limb-sparing surgery at the distal radius using a commercial plate and endoprosthesis (Université de Montréal, Faculty of Veterinary Medicine) .....	22
Figure 2.3 : Methodology employed in this study: technological workflow in blue and model validation in orange.....	25
Figure 2.4 : Bone structure reconstruction stages .....	26
Figure 2.5 : Bone model conversion stages (radius): a) STL representation, b) surface model, and c) solid model .....	26
Figure 2.6 : Prosthesis design stages a) solid bone models of the affected limb, b) mirror and positioning of the healthy contralateral radius,	

	c) resection of the affected part of the radius using cutting plane, d) replacement with the healthy radius, e) design of the contoured plate, f) placement of holes and consolidation with healthy radius section, g) thickness verification and adjustment .....	27
Figure 2.7 :	Cutting guide design .....	28
Figure 2.8 :	Prosthesis manufacturing stages .....	30
Figure 2.9 :	Manufacturing steps of the personalized cutting guide .....	31
Figure 2.10 :	Testing configuration used in the present study .....	32
Figure 2.11 :	a) CT-issued geometry finite element model, b) simplified finite element model .....	34
Figure 2.12 :	Cadaveric limb instrumentation with the personalized endoprosthesis .....	35
Figure 2.13 :	Bone extremities embedded in polyurethane resin: a) humerus, b) metacarpals .....	35
Figure 2.14 :	Test setup for the personalized endoprosthesis.....	36
Figure 2.15 :	Markers tracked on the personalized endoprosthesis a) experimentally and b) numerically .....	37
Figure 2.16 :	Displacements of the experimental markers vs numerical probes for imposed displacements of 10, 20, 30 and 40 mm.....	38
Figure 2.17 :	Force-displacement diagrams obtained by modeling and experimentation.....	39
Figure 2.18 :	Stress distribution analysis of the endoprosthesis for a) endoprosthesis stiffness variation analysis and b) design variation analysis (Young's modulus of the implant material of 110 GPa).....	41
Figure 2.19 :	a) Special case of endoprosthesis with bifurcation and b) 'conventional' personalized endoprosthesis for limb-sparing of the distal radius.....	42
Figure 3.1 :	Membre cadavérique instrumenté avec une plaque et endoprothèse commerciales (VOI, É.-U.).....	48
Figure 3.2 :	a) Montage expérimental avec plaque commerciale et b) zone de fracture .....	49
Figure 3.3 :	Déplacements des cibles lors des deux tests expérimentaux .....	50



Figure 3.4 :	Courbes force-déplacement des essais expérimentaux .....	51
Figure 3.5 :	Radiographie post-experimentale du membre instrumenté d'endoprothèse : a) personnalisée et b) commerciale .....	51
Figure 4.1 :	Cinq cas traités lors de l'étude clinique, les endoprothèses et les guides de coupe.....	54
Figure 4.2 :	a) Orientation de fabrication de l'endoprothèse pour le cas 1 (supports en rouge), b) vue explosée de l'assemblage de l'endoprothèse .....	55
Figure 4.3 :	Distribution des temps moyens des étapes de production .....	56
Figure 4.4 :	Distribution des temps dépensés à chaque étape pour les cinq cas.....	57
Figure 4.5 :	Distribution des coûts moyens de production.....	58
Figure 4.6 :	Évolution des coûts en fonction du temps dépensé à chaque étape pour les cinq cas.....	60



## LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

3-D	Trois dimensions
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
CAD	<i>Computer-aided design</i>
CT	Tomodensitométrie ( <i>Computerized Tomography</i> )
DICOM	<i>Digital imaging and communications in medicine</i>
FA	Fabrication additive
FDETS	Fonds de développement de l'ÉTS
FRQ-NT	Fonds de recherche du Québec Nature et Technologies
LPBF	Fusion par laser sur lit de poudre ( <i>Laser Powder Bed Fusion</i> )
LVDT	Capteur électrique de déplacements linéaires ( <i>Linear Variable Differential Transformer</i> )
NSERC	Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada ( <i>Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada</i> )
OS	Ostéosarcome ( <i>Osteosarcoma</i> )
STL	Stéréolithographie ( <i>Stereolithography</i> )
VOI	Veterinary Orthopedic Implants



## **LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS DE MESURE**

E, GPa	Module d'élasticité
S <sub>y</sub> , MPa	Contrainte d'écoulement
UTS, MPa	Contrainte ultime
A,	Élongation à la rupture
$\nu$	Coefficient de Poisson



## INTRODUCTION

La forme de cancer des os la plus fréquente chez le chien est l'ostéosarcome. Chaque année, plus de 10 000 chiens sont touchés par ce type de cancer aux États-Unis (Withrow, Page et Vail, 2013). Cette tumeur affecte principalement les os longs de chiens de grande race et de race géante. L'endroit le plus à risque est le squelette appendiculaire, plus particulièrement le radius distal. Parmi les traitements disponibles sont l'amputation et l'opération de sauvetage de membre couplés à la chimiothérapie. L'opération de sauvetage de membre implique l'excision de la partie affectée de l'os et l'installation d'une plaque métallique dans les os restants. Cette technique offre une meilleure qualité de vie au chien car, contrairement à l'amputation, le patient garde sa mobilité. Toutefois, les risques de complications post chirurgicales comme l'infection ou la défaillance de l'implant et de l'os demeurent importants, ce qui rend ce traitement sous-optimal. De plus, les plaques métalliques disponibles commercialement sont mal adaptées aux patient et doivent être modifiées lors de la chirurgie, créant des inconvénients pour les patients et les chirurgiens.

L'arrivée de nouvelles technologies de fabrication comme la fabrication additive (FA) permet la création de pièces avec des géométries de plus en plus complexes. Le coût de production de la FA étant élevé comparé aux techniques de fabrication conventionnelles, cette technologie est intéressante pour la production de pièces à forte valeur ajoutée, dans des situations où la quantité à produire est faible et la géométrie des pièces est complexe. Ceci est applicable dans le domaine biomédical pour la création de solutions personnalisées à chaque individu comme les implants personnalisés et les guides chirurgicaux.

Cette étude porte sur la FA d'endoprothèses et de guides de coupe personnalisés pour utilisation dans l'opération de sauvetage de membre chez des chiens atteints d'ostéosarcome du radius distal. Cette alternative ne nécessite pas de manipulations d'ajustement au patient durant la chirurgie, permettant de réduire la durée d'opération et potentiellement les risques de complications. De plus, le guide de coupe personnalisé assiste le chirurgien dans le positionnement et l'orientation de l'ostéotomie, réduisant la complexité de la chirurgie. Un

autre avantage est le transfert de la charge de façon plus physiologique, car les interfaces de contact entre l'implant et l'os sont identiques ce qui pourrait réduire les risques de défaillance.

L'objectif principal de ce projet de recherche est le développement de la chaîne technologique permettant la conception et la fabrication d'une prothèse et d'un guide de coupe personnalisés reliant l'imagerie CT à la chirurgie de sauvetage du membre canin. L'objectif secondaire est la validation de la résistance de l'endoprothèse personnalisée par l'entremise de simulations numériques et d'essais expérimentaux ex-vivo. Finalement, des potentiels d'amélioration aux concepts du guide de coupe et de l'implant personnalisé peuvent être identifiés suite à l'observation de validations chirurgicales effectuées par les chirurgiens vétérinaires.

Le mémoire est réparti en quatre sections : le premier chapitre est composé d'une revue de la littérature sur la problématique ainsi que des solutions disponibles présentement. Le deuxième chapitre expose la solution proposée et la démarche de recherche employée sous forme d'un article soumis dans le journal *Medical Engineering and Physics*. Le troisième chapitre traite de la comparaison des performances de la solution proposée et d'une alternative disponible commercialement. Le quatrième chapitre présente l'analyse de temps et des coûts de la solution proposée. Une conclusion générale et des recommandations s'ensuivent pour boucler le mémoire.

Il est à noter que certaines parties de ces travaux ont aussi fait partie de communications, de présentations orales et d'affiches. De plus, une demande de brevet et une déclaration d'invention ont été déposées avec l'ÉTS détaillant la conception et l'utilisation du guide de coupe développé. Vous pouvez consulter les références de ces publications à ANNEXE I.



# CHAPITRE 1

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

Ce chapitre présente tout d'abord une mise en contexte sur la problématique de l'ostéosarcome chez les chiens. Ensuite, les traitements présentement disponibles pour l'ostéosarcome du squelette appendiculaire ainsi que leurs limitations sont abordés. Après, un survol est effectué sur les applications de la FA dans le domaine médical. Par la suite, un regard est porté sur le sujet de la validation de la résistance des implants en analysant la littérature sur la simulation numérique et les tests mécaniques des implants utilisés dans ce domaine.

### 1.1 Ostéosarcome

Il s'agit de la forme la plus courante de cancer de l'os qui affecte les chiens. Elle touche principalement les chiens de grande race comme les Rottweilers, les Bergers allemands, les grands Danois et les Dobermans (Fan et Khanna, 2015; Szewczyk, Lechowski et Zabielska, 2015). Toutefois, certaines études ont démontré que le facteur prédominant dans le développement de l'ostéosarcome est le poids et la taille du chien plutôt que sa race (Withrow, Page et Vail, 2013). Les chiens pesant plus de 80 livres sont 185 fois plus à risque de développer un ostéosarcome comparé aux chiens de moins de 20 livres (Withrow et al., 1991). Généralement, l'ostéosarcome survient au niveau du squelette appendiculaire (Figure 1.1), plus particulièrement au radius distal et à l'humérus proximal (Buracco et al., 2002; Fan et Khanna, 2015).

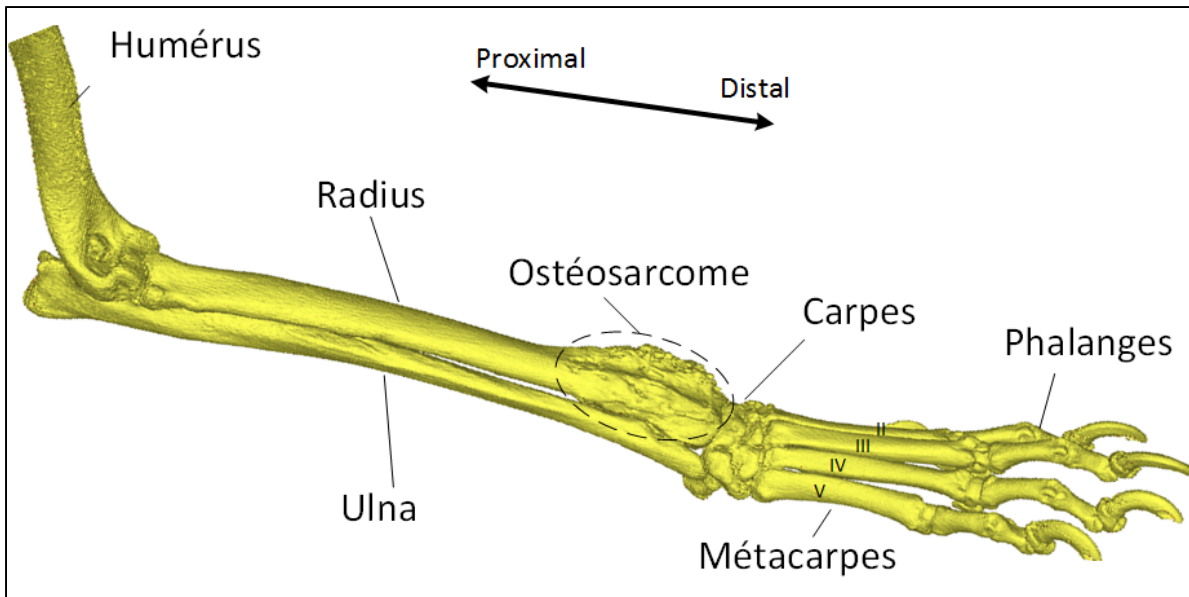


Figure 1.1 : Composition osseuse d'un membre avant canin

L'ostéosarcome se manifeste par la destruction locale de la structure osseuse et une déformation de l'aspect normal de l'os. Puisque l'ostéosarcome est plus fréquent dans le squelette appendiculaire, les symptômes sont le boitement et l'enflure de la zone affectée (Dernell et al., 2007). Laissé sans traitement, un chien atteint d'ostéosarcome a un pronostic de vie d'un à trois mois (Coomer et al., 2009; Selvarajah et Kirpensteijn, 2010).

## 1.2 Traitements disponibles

### 1.2.1 Amputation

La technique la plus couramment utilisée pour traiter l'ostéosarcome est l'amputation du membre affecté par l'ostéosarcome. En effectuant cette opération relativement simple, la tumeur est complètement excisée et les risques de complications et d'infection sont minimisés. Toutefois, les risques de métastase demeurent très élevés et l'espérance de vie moyenne varie entre 18 et 20 semaines (Selvarajah et Kirpensteijn, 2010; Spodnick et al., 1992). Une étude sur 65 chiens souffrant d'ostéosarcome indique que 40 d'entre eux ont développé des métastases pulmonaires et seulement 10.7% ont survécu plus qu'un an suite à l'amputation

(Brodey et Abt, 1976). Il a été démontré que la combinaison de la chimiothérapie avec l'amputation allonge l'espérance de vie moyenne jusqu'à 43 à 47 semaines (Bergman et al., 1996; Phillips et al., 2009). Cependant, pour certains chiens ayant d'autres problèmes de santé, cette opération n'est pas une solution valable. Environ 20% des chiens âgés de plus d'un an sont affectés par l'ostéoarthrite ce qui les rend inéligibles pour l'amputation (Comblain et al., 2016; Sandersoln et al., 2009). Pourtant, même si le chien est un candidat pour l'amputation, certains propriétaires s'opposent à cette opération en tant que traitement pour leurs chiens (Straw et Withrow, 1996).

### 1.2.2 Opération de sauvetage de membre

L'alternative à l'amputation est l'intervention chirurgicale de sauvetage de membre qui consiste en l'ostéctomie de la partie de l'os affectée par l'ostéosarcome suivie de l'installation d'une plaque à la structure osseuse restante (Figure 1.2). Pour combler le vide créé par l'ostéctomie, une greffe osseuse ou une endoprothèse métallique peuvent être installées. La fixation de la plaque implique souvent l'arthrodèse de l'articulation proximale et comme indiqué précédemment, l'ostéosarcome appendiculaire survient généralement au radius distal et à l'humérus proximal. Par conséquent, l'application de ce traitement résulte dans l'immobilisation du poignet ou de l'épaule respectivement.

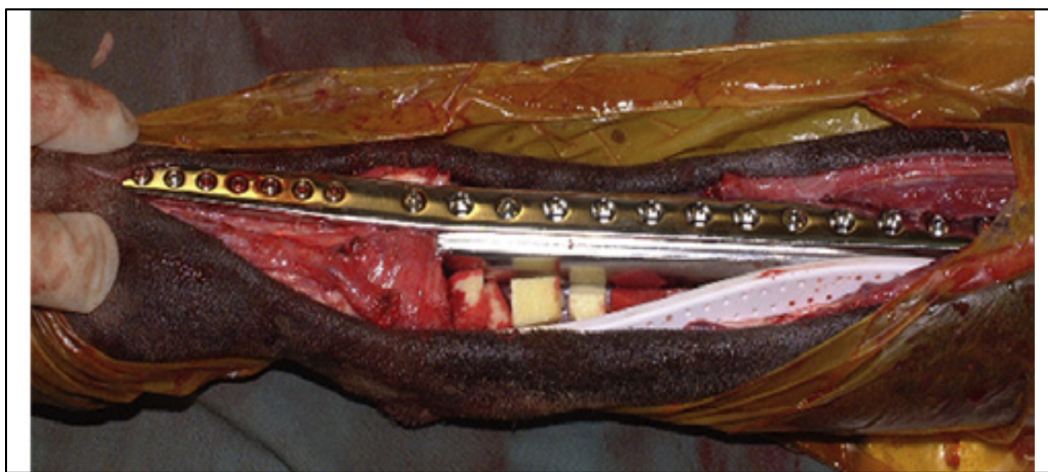


Figure 1.2 : Opération de sauvetage de membre du radius distal  
Tirée de Morello, Martano et Buracco (2011)

Étant donné que l'épaule est une articulation importante pour le bon fonctionnement des membres chez les quadrupèdes, son immobilisation suite à la chirurgie de sauvetage de membre résulte en une fonction inadéquate (Liptak et al., 2006b). Par conséquent, ce traitement ne doit pas être recommandé pour l'humérus proximal, sans amélioration dans la préservation du fonctionnement de l'articulation (Charles A. Kuntz, 1998).

La mobilité du chien étant peu affectée par l'arthrodèse du poignet contrairement à celle de l'épaule, l'opération de '*limb-sparing*' est le plus souvent utilisée pour l'ostéosarcome du radius distal (Mitchell et al., 2016; Selvarajah et Kirpensteijn, 2010). Généralement, la plaque est vissée dans le troisième métacarpe distalement et dans le radius et l'ulna proximement. Pour combler le vide, la greffe osseuse peut provenir du patient (autogreffe) : utilisation de l'ulna (Séguin et al., 2003); du radius excisé pasteurisé (Buracco et al., 2002; Morello et al., 2003) ou du radius excisé irradié (Liptak et al., 2004). L'autre option de greffe osseuse est l'utilisation d'une allogreffe d'os cortical (Morello et al., 2001). Le désavantage de l'utilisation d'autogreffes est la durée de la chirurgie et les risques de récurrence locale (Morello et al., 2003). Les allogreffes nécessitent des banques osseuses qui sont difficiles à entretenir et dispendieuses.

L'alternative aux greffes osseuses est le remplacement de la partie d'os excisée par une endoprothèse métallique comme celles disponibles commercialement en acier inoxydable ou usinées à partir d'un bloc de tantale sous forme de métal trabéculaire (MacDonald et Schiller, 2010). L'inconvénient des endoprothèses métalliques est dans la quantité limitée de tailles offertes pour accommoder la panoplie de tailles de chiens et les différents stades d'avancement des tumeurs.

L'opération de sauvetage de membre résulte en une espérance de vie moyenne similaire à celle post-amputation : 41 semaines selon Mitchell et al. (2016), mais avec le bénéfice de conservation du fonctionnement du membre du patient. Par contre, cette opération comporte un risque plus élevé de complications, les principales étant l'infection, la défaillance de l'implant et la récurrence de l'ostéosarcome (Morello, Martano et Buracco, 2011; Szewczyk,

Lechowski et Zabielska, 2015). La défaillance de l'implant peut impliquer le bris de la plaque (11%) et le desserrage ou bris des vis (36-40%) comme illustré à la Figure 1.3 (Liptak et al., 2006a; Morello et al., 2001; Morello et al., 2003).



Figure 1.3 : Défaillance de l'instrumentation (bris des vis)  
Tirée de Liptak et al. (2006a)

### 1.2.3 Types de plaques commerciales

Les techniques de sauvetage de membre présentées ont un point commun : l'utilisation d'une plaque métallique se fixant aux os restants. Cette section porte sur les différentes plaques utilisées pour les chirurgies de sauvetage de membre.

Quatre types de plaques sont disponibles commercialement. Ces plaques sont principalement fabriquées en acier inoxydable 316L, mais certains fabricants offrent des variantes en titane. Une gamme limitée de longueurs et épaisseurs standards sont disponibles pour accommoder la taille du chien et de la tumeur à exciser. Elles sont catégorisées en fonction du diamètre des vis à utiliser. Comme indiqué précédemment, ces plaques peuvent être utilisées en combinaison avec des greffes osseuses ou des endoprothèses métalliques.

Les plaques de compression dynamique (Figure 1.4a) sont les plus simples parmi les quatre instrumentations. Elles utilisent des vis corticales en mode neutralisation et comportent des trous elliptiques permettant la variation de l'orientation des vis pour faciliter l'installation. Ce sont aussi les plaques les moins dispendieuses. La Figure 1.4b illustre une plaque de

compression autobloquante. Ces plaques ont la particularité de contenir des filets coniques dans les trous qui, utilisés avec des vis autobloquantes ayant des têtes filetées, offrent une meilleure stabilité (Uhl et al., 2008).

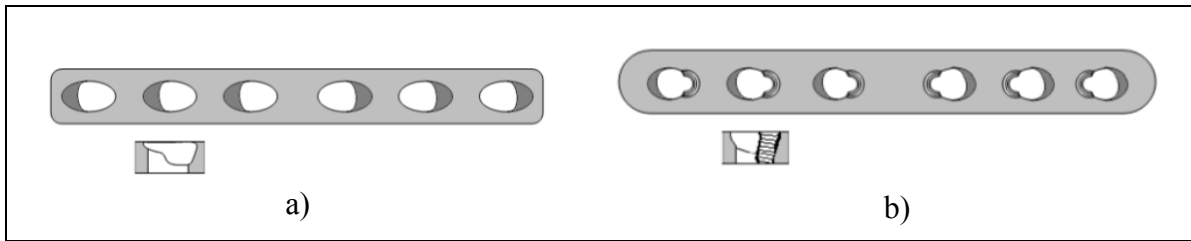


Figure 1.4 : Plaques de compression a) dynamique et b) autobloquante  
Tirées de DePuySynthes (2014)

Le système en perles (Figure 1.5a) est avantageux dans sa facilité d'adaptation pour épouser la forme des os lors de la chirurgie. Par contre, comme il est plus mince, la résistance mécanique et la rigidité sont aussi moins grandes. Le dernier type d'implant est la plaque de sauvetage de membre avec endoprothèse montrées à la Figure 1.5b. Généralement autobloquantes, ces implants sont spécifiquement fabriqués pour la chirurgie de sauvetage de membre. Une extrémité est plus mince et accueille des vis de diamètre plus petit pour utilisation dans le métacarpe. L'endoprothèse est disponible en seulement deux longueurs, imposant la longueur de coupe que le chirurgien peut effectuer.

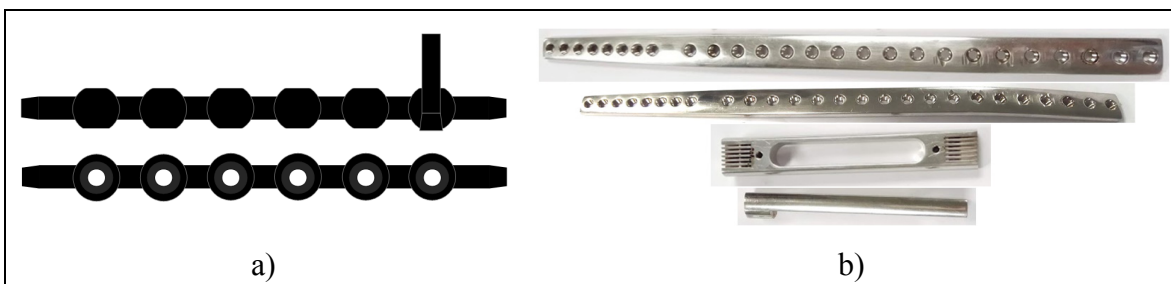


Figure 1.5 : a) Plaques en système de perles et b) plaques de sauvetage de membre avec endoprothèse  
Tirées de VOI (2017)

Comme il peut être remarqué, le désavantage des plaques disponibles commercialement est la nécessité de les plier pour les accommoder aux structures osseuses du patient. Ce travail augmente la durée de l'opération et les manipulations intra-/extra-corporelles, augmentant ainsi les risques d'infection et entraînant des résultats sous-optimaux.

### 1.3 Fabrication additive en médecine

La FA est de plus en plus utilisée dans le domaine médical, avec trois usages principaux : la visualisation et la planification d'interventions, la fabrication de guides chirurgicaux, et la création de prothèses et d'implants personnalisés (Bray et al., 2017; Douglas, 2014; Harrysson, Marcellin-Little et Horn, 2015; Simoneau et al., 2017; Tetsworth, Block et Glatt, 2017; Ventola, 2014; Wong, 2016). Afin de produire ces géométries complexes, différentes techniques de FA peuvent être employées : le dépôt de fil de plastique, la stéréolithographie de résines photosensibles, le frittage sélectif par laser de poudres plastiques, céramiques et métalliques, et la fusion sur lit de poudre métallique avec un laser ou un faisceau d'électrons (Wong, 2016). Les méthodes utilisant des matériaux plastiques sont plus axées sur la visualisation et la fabrication de guides, tandis que les méthodes utilisant des métaux sont plus adaptées pour la fabrication de prothèses et d'implants.

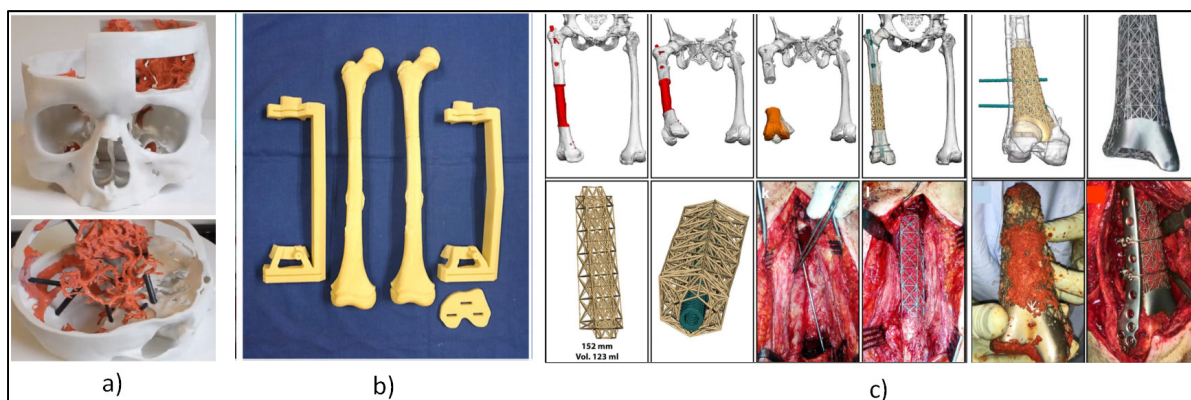


Figure 1.6 : Applications de la fabrication additive en médecine : a) modèle physique pour planification de neurochirurgie, b) guide de coupe pour un fémur, et c) implants en treillis conçus et implantés dans le fémur

Tirées et adaptées de a) Ventola (2014), b) Wong (2016),  
et c) Tetsworth, Block et Glatt (2017)



Les prothèses et les implants produits par FA étant spécifiques à chaque patient, une compatibilité géométrique idéale est assurée. Généralement, ces implants sont conçus sur la base de reconstructions provenant d'une tomographie par rayons X et sont fabriqués en métal par les techniques de frittage sélectif ou de fusion de poudres métalliques.

Peu d'exemples d'implants personnalisés pour l'opération de sauvetage de membre chez les chiens avec ostéosarcome du radius distal sont disponibles. Horn (2014) a conçu et fabriqué des implants personnalisés en alliage de titane par le procédé de fusion par faisceau d'électrons (Figure 1.7a). Ces endoprothèses ont été évaluées expérimentalement et comparées à des assemblages plaque – endoprothèse commerciaux. Les tests seront discutés dans la section 1.5.

La Figure 1.7b montre un implant personnalisé conçu à l'Université Massey et fabriqué en alliage de titane par le procédé de fusion par laser sur lit de poudre (Bray et al., 2017). Ces implants ont été utilisés dans une étude clinique pour caractériser le remplacement de tissus osseux affectés par des tumeurs avec des implants personnalisés. Parmi cinq cas traités pour l'ostéosarcome du radius distal, trois ont subi des complications post-chirurgicales et la survie médiane des chiens était de 24 semaines. Deux des trois complications étaient dû à un problème de conception de l'implant.

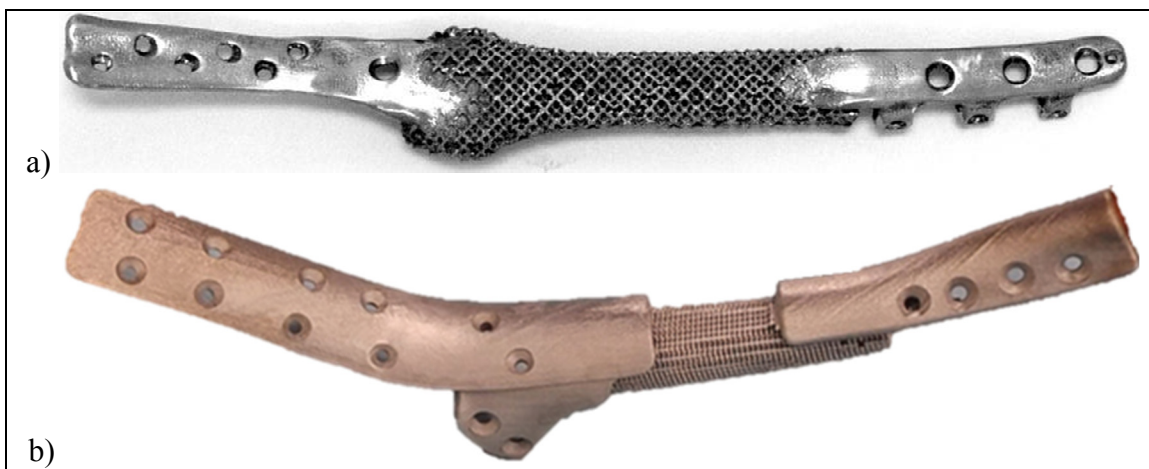


Figure 1.7 : Implants personnalisés produits par fabrication additive  
Tirées de a) Horn (2014) et b) Bray et al. (2017)



Dans les deux études, des vis corticales ont été utilisées et une structure poreuse prenait la place du radius excisé. Les raisons principales pour la structure réticulaire étaient le potentiel d'ostéo-intégration et la diminution du poids de l'implant.

Les limitations de ces recherches étaient le manque d'essai clinique (Horn, 2014) et le manque de validation *ex-vivo* (Bray et al., 2017). De plus, aucune de ces études n'a effectué une analyse numérique de la résistance mécanique de ces implants.

#### **1.4 Modélisation numérique**

Les modèles numériques, une fois validés, sont des outils puissants permettant l'analyse virtuelle de différentes structures évitant ainsi la nécessité de les tester physiquement. Les modèles par éléments finis existants traitant de la physiologie canine sont généralement axés sur les implants dentaires (Barbier et al., 1998), la force de morsure (Cai et al., 2015) et les modèles musculosquelettiques servant à déterminer les forces musculaires (Gillette et Angle, 2008; Helms et al., 2009; Shahar et Banks-Sills, 2004). Néanmoins, deux exemples de modèles de membre instrumenté existent : le premier portant sur l'arthrodèse du carpus avec une plaque de compression dynamique (Rothstock et al., 2012) et le deuxième sur un membre avec une plaque de sauvetage de membre (Shetye, 2010).

Les deux études ont traité les données de tomodensitométrie pour extraire les structures osseuses qui ont été importées dans ABAQUS tel qu'illustré à la Figure 1.8. Les ligaments et certains contacts ont été modélisés par des éléments de ressorts linéaires. L'extrémité inférieure était immobilisée et la force était appliquée sur le radius et l'ulna proximaux. Afin de valider le modèle par éléments finis, Rothstock et al. (2012) ont effectué un test biomécanique sur un membre instrumenté. Le modèle numérique de Shetye (2010), simulant initialement un membre canin intact, a été validé avec un test biomécanique sur un membre canin intact. Le modèle a ensuite été modifié pour simuler un membre canin instrumenté d'une plaque commerciale de sauvetage de membre (Figure 1.8b). Ultimement ce modèle a servi pour le

développement d'un nouveau concept d'endoprothèse modulaire pour l'opération de sauvetage de membre.

Un élément limitant de ces deux analyses était la condition de contact entre les vis et la plaque étant considérée liée. Ceci peut rendre le comportement du modèle numérique jusqu'à 8 fois plus rigide que les données expérimentales (MacLeod, Simpson et Pankaj, 2018). Pour réduire cet effet, d'autres types de contact auraient pu être envisagés tels que l'application de ressorts linéaires de contact ou la réduction de la rigidité du contact. De plus, dans les deux modèles l'articulation huméro-radiale n'a pas été modélisée, mais les validations expérimentales étaient effectuées sur des membres avec le coude préservé.

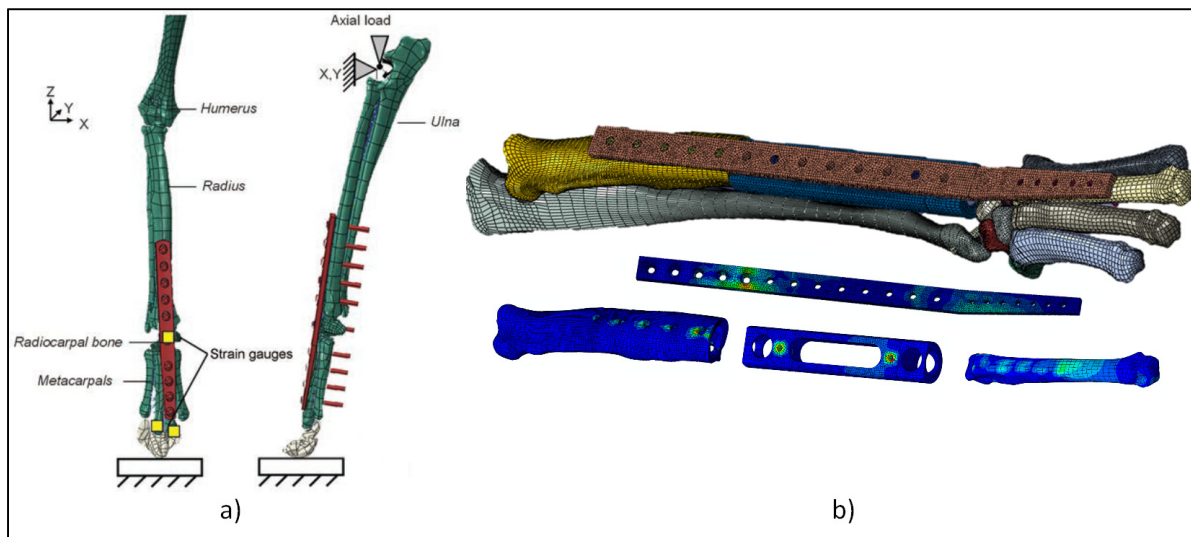


Figure 1.8 : Modèle numérique de membre canin instrumenté avec a) plaque d'arthrodèse et b) plaque et endoprothèse de sauvetage de membre  
Tirées et adaptées de a) Rothstock et al. (2012) et b) Shetye (2010)

#### 1.4.1 Propriétés des matériaux

Puisque les propriétés des tissus biologiques sont différentes d'un individu à un autre, les plages de variation des propriétés des os et des ligaments sont très larges. L'os cortical est généralement modélisé isotrope et linéairement élastique, avec un module d'élasticité  $E$  variant entre 7 et 30 GPa et un coefficient de Poisson  $\nu$ , entre 0.2 et 0.4 (Burstein et al., 1972; Martin

et al., 2015; Natali et Meroi, 1989; Ratner et al., 2004; Rho, Kuhn-Spearing et Zioupos, 1998). Les ligaments ont une rigidité variant entre 40 et 150 N/mm (Patterson et al., 1991; Shetye et al., 2009; Sugita et Amis, 2001; Woo et al., 1983)

### 1.5 Tests d'implants utilisés pour l'opération de sauvetage de membre

Afin de tester de façon expérimentale la résistance mécanique des plaques utilisées pour les opérations de sauvetage de membre avec greffe osseuse, il est possible de se baser sur la norme ASTM (2014) F382 - *Standard Specification and Test Method for Metallic Bone Plates* créée à titre de référence pour standardiser la méthode de test. Le test consiste en un essai de flexion quatre points comme montré à la Figure 1.9.

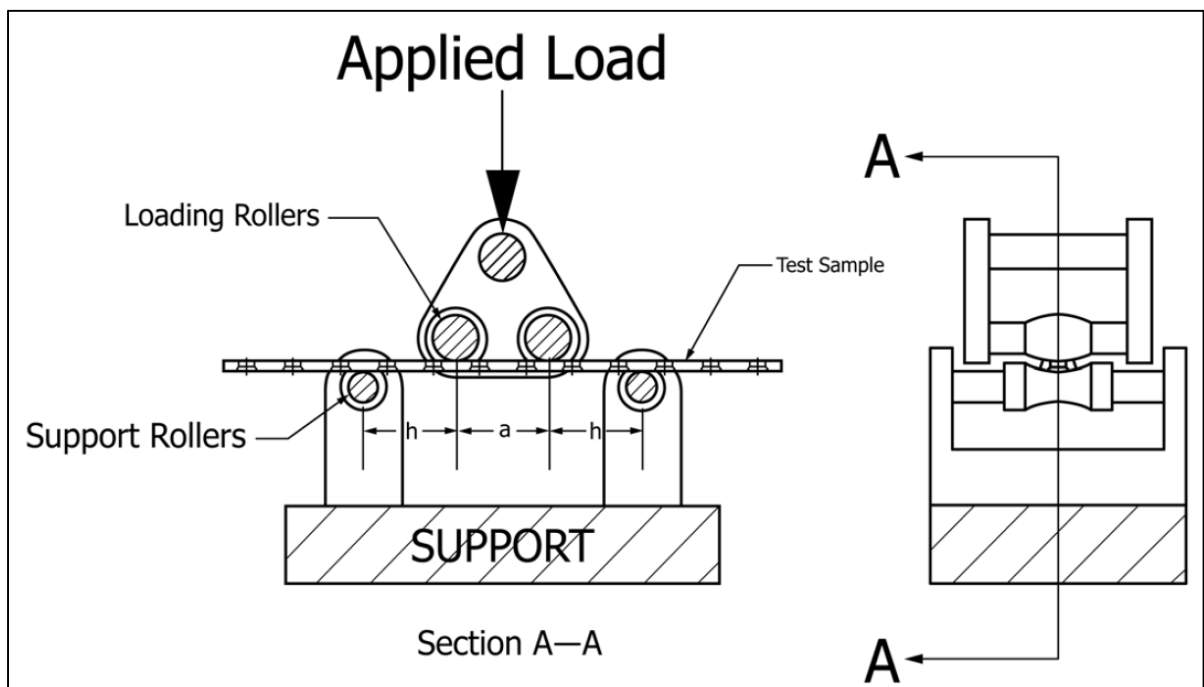


Figure 1.9 : Essai de flexion quatre points de plaque selon ASTM F382  
Tirée de la norme ASTM (2014)

Comme indiqué dans la norme, celle-ci ne définit pas les critères de performance pour les plaques, mais sert plutôt de référence pour permettre la comparaison entre différentes plaques. La limitation principale de cette norme est le chargement non représentatif des forces

appliquées sur l'implant lorsqu'installé dans le corps du patient. De plus, si la plaque est utilisée avec une endoprothèse métallique ou s'il s'agit d'une endoprothèse personnalisée, ce banc d'essai est mal adapté pour les tester. Il est donc nécessaire d'effectuer des tests représentatifs de la biomécanique des membres instrumentés.

### 1.5.1 Tests biomécaniques

Des essais expérimentaux *ex-vivo* sur des membres canins ont été effectués par Pooya et al. (2004), Liptak et al. (2006b), Rothstock et al. (2012), Horn (2014) et Shetye (2010). Ces études ont caractérisé différentes techniques de sauvetage de membre sauf Rothstock et al. (2012) qui ont testé un membre instrumenté d'une plaque d'arthrodèse et Shetye (2010) qui a testé des membres intacts pour la validation du modèle numérique. Néanmoins, la méthodologie de test biomécanique était similaire dans toutes ces études (Figure 1.10).

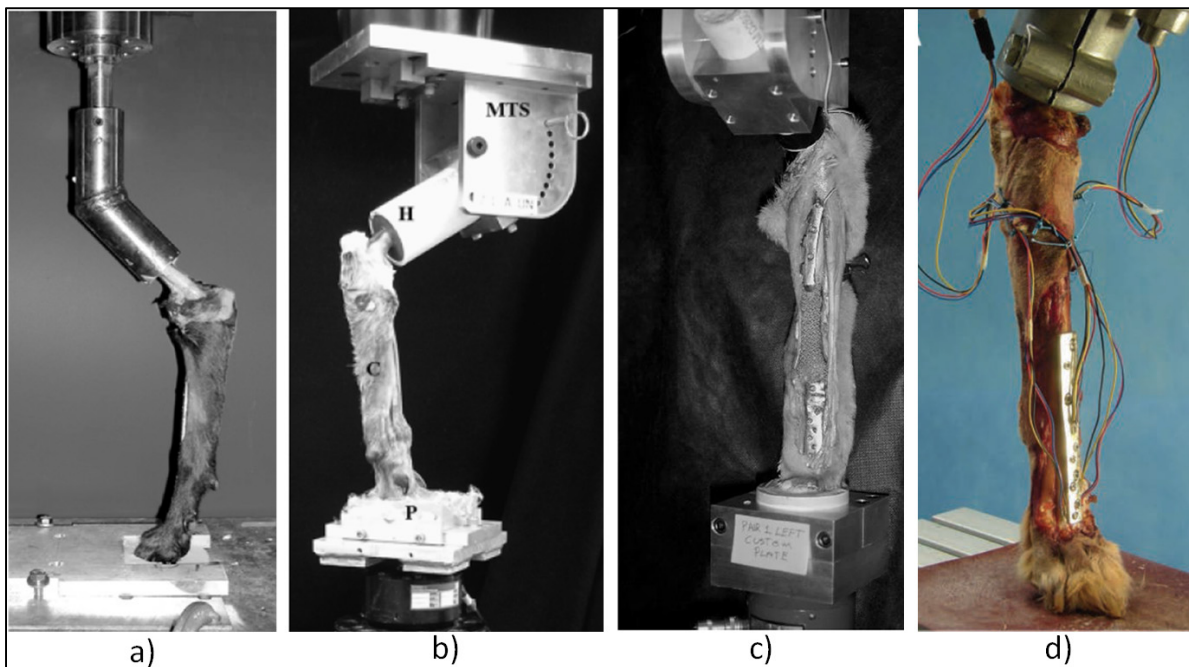


Figure 1.10 : Montages de test biomécanique  
Tirées de a) Pooya et al. (2004), b) Liptak et al. (2006b) et Shetye (2010),  
c) Horn (2014), et d) Rothstock et al. (2012)

Les membres avant de chiens ayant été euthanasiés étaient installés dans une machine d'essais mécaniques et étaient testés en compression. L'humérus était encastré à l'aide de la résine dans un gabarit spécialement conçu. Les phalanges étaient appuyées fermement sur la table d'essai (Figure 1.10d) ou étaient encastrées dans un gabarit avec de la résine (Figure 1.10a, b, c). Le coude était fixé à un angle entre 125-135° représentatif du positionnement normal de la patte. Sur certains bancs d'essai, le gabarit de fixation de l'humérus permettait l'ajustement de l'angle du coude (Figure 1.10b, c).

Les tests étaient contrôlés en force ou en déplacement. Lorsque contrôlés en force, la vitesse de compression était de 300N/s pour simuler la vitesse de chargement de la patte lors de la marche d'un chien (Kirpensteijn et al., 2000). Dans l'étude de Horn (2014), le test était contrôlé en déplacement et deux vitesses de chargement ont été utilisées, toutefois la vitesse de compression n'avait pas d'influence sur la rigidité de l'assemblage.

Les membres étaient testés jusqu'à défaillance (Liptak et al., 2006b; Pooya et al., 2004) ou jusqu'à une certaine force prédéterminée par les auteurs (Horn, 2014; Rothstock et al., 2012; Shetye, 2010). Pour chaque patte, le mode de défaillance, la rigidité ou des déformations locales étaient mesurés. De plus, la force et le déplacement étaient enregistrés à l'aide d'une cellule de charge et du LVDT de la machine, respectivement.

Ces tests biomécaniques ne sont pas sans limitations. Puisque le test est effectué ex-vivo, les forces exercées par les muscles ne sont pas simulées. De plus, dans la réalité, les membres sont sujets à d'autres cas de chargement combinant la compression, la flexion et la torsion, qui ne sont pas présents dans ces tests biomécaniques. Un autre point à considérer est la dégradation des propriétés mécaniques des os et des ligaments due à la méthode de préservation des membres cadavériques. Pourtant, ce type de test reste la meilleure option disponible pour valider la résistance d'un implant avant de l'utiliser dans un contexte clinique.

## 1.6 Discussion et définition des objectifs de l'étude

L'opération de sauvetage de membre est le plus souvent employée chez les chiens dans les cas où l'ostéosarcome se manifeste au radius distal. Les techniques présentement disponibles sont sous-optimales en termes de facilité d'implantation, d'adaptabilité au patient et de résultats post-opératoires, ayant des taux de complications allant jusqu'à 80%. L'utilisation croissante de la FA dans le domaine médical ouvre la possibilité de création de solutions personnalisées. Des exemples d'implants personnalisés pour l'opération de sauvetage de membre sont présents dans la littérature, toutefois aucun ne combine la FA à l'analyse de la résistance mécanique par simulation numérique et par tests expérimentaux ex-vivo. En fait, une déficience peut être remarquée dans l'utilisation de modèles numériques pour simuler le comportement de membres instrumentés de plaques métalliques.

Ce projet de recherche a pour objectif le développement de la méthodologie de conception et de fabrication d'endoprothèses et de guides de coupe personnalisés. L'objectif secondaire est la création d'un modèle numérique d'un membre instrumenté ainsi que sa validation par l'entremise d'essais biomécaniques ex-vivo.

Les endoprothèses personnalisées sont conçues à partir des tomodensitométries des patients en utilisant les logiciels Mimics (Materialise, Belgique) et Catia (Dassault Systèmes, France). Les techniques de FA de fusion par laser sur lit de poudre et de dépôt de fil sont employées pour produire les endoprothèses et les guides de coupe personnalisés. Un modèle par éléments finis d'un membre instrumenté avec endoprothèse personnalisée est développé avec Ansys Workbench (ANSYS, É.-U.) et partiellement validé par un test biomécanique expérimental ex-vivo. Les concepts de l'implant personnalisé et du guide de coupe peuvent être améliorés suite à l'observation de validations chirurgicales effectuées par les chirurgiens vétérinaires.

## CHAPITRE 2

### DESIGN, ADDITIVE MANUFACTURING, NUMERICAL MODELING AND IN VITRO TESTING OF PATIENT-SPECIFIC ENDOPROTHESES FOR LIMB SPARING IN DOGS

Anatolie Timercan<sup>1</sup>, Vladimir Brailovski<sup>1</sup>, Yvan Petit<sup>1</sup>, Bertrand Lussier<sup>2</sup>, Bernard Séguin<sup>3</sup>

1 - École de technologie supérieure, Montreal, QC, Canada.

2 - Université de Montréal, Faculty of Veterinary Medicine, Saint-Hyacinthe, QC, Canada.

3 - Colorado State University Flint Animal Cancer Center, Fort Collins, CO, USA

Article soumis dans la revue « Medical Engineering and Physics » le 30 juillet 2018

#### 2.1 Avant-propos

Cette section détaille l'approche personnalisée proposée, particulièrement la méthodologie de conception et de FA ainsi que l'analyse numérique et la validation expérimentale à l'aide d'un test biomécanique. Une fois validé, ce modèle numérique peut être utilisé pour optimiser l'endoprothèse personnalisée.

#### 2.2 Résumé

Contexte: L'ostéosarcome est le type de cancer de l'os le plus courant chez les chiens, traitable par l'amputation ou l'opération de sauvetage de membre (limb spare en anglais). Les assemblages plaque – endoprothèse disponibles commercialement pour les chirurgies de sauvetage de membre entraînent des résultats sous-optimaux. Une alternative prometteuse est l'utilisation d'endoprothèses et de guides de coupe personnalisés, produits par fabrication additive.

Méthodologie: Des logiciels spécialisés sont utilisés pour la reconstruction des structures osseuses à partir des tomodensitométries du patient et pour la conception des endoprothèses et des guides de coupe. Les prothèses sont fabriquées à partir d'un alliage de titane sur un système

de fusion laser sur lit de poudre, les guides de coupe sont fabriqués à partir de plastique ABS sur un système de dépôt de fil. Un modèle par éléments finis d'un membre instrumenté est développé et validé par un test expérimental d'un membre cadavérique implanté avec une endoprothèse personnalisée.

Résultats et conclusions: Cette étude démontre que des endoprothèses et des guides de coupe personnalisés peuvent être fabriqués avec des techniques de fabrication additive métallique et plastique, pour utilisation dans les opérations de sauvetage de membre chez les chiens. Ceci permet de réduire la durée du temps de chirurgie par 25 à 50 % et pourrait réduire les risques de défaillance de l'implant. Le modèle numérique est validé à l'aide du comportement cinématique du membre instrumenté ainsi que des diagrammes force-déplacement. Le modèle indique qu'un matériau de l'implant avec un module d'élasticité variant de 25 à 50 GPa améliorerait la distribution des contraintes dans l'implant.

### **2.3 Abstract**

Background: Osteosarcoma is the most common type of bone cancer in dogs, treatable by amputation or limb-sparing surgery. For the latter, commercially available plate – endoprosthesis assemblies require contouring, to be adapted to the patient's bone geometry, and lead to sub-optimal results. The use of additively-manufactured personalized endoprostheses and cutting guides for distal radius limb-sparing surgery in dogs presents a promising alternative.

Methods: Specialized software is used for the bone structure reconstruction from the patient's CT scans and for the design of endoprostheses and cutting guides. The prostheses are manufactured from a titanium alloy using a laser powder bed fusion system, while the cutting guides are manufactured from an ABS plastic using a fused deposition modeling system. A finite element model of an instrumented limb was developed and validated using experimental testing of a cadaveric limb implanted with a personalized endoprosthesis.



Results and conclusions: Personalized endoprostheses and cutting guides can reduce limb sparing surgery time by 25-50% and may reduce the risk of implant failure. The numerical model was validated using the kinematics and force-displacement diagrams of the implant-limb construct. The model indicated that a modulus of elasticity of an implant material ranging from 25 to 50 GPa would improve the stress distribution within the implant.

## **2.4 Introduction**

Over the past thirty years, additive manufacturing technologies, also known as 3D printing, have evolved significantly. They offer the possibility of creating functional parts with complex geometries, which are difficult to reproduce using conventional manufacturing technologies (Conner et al., 2014). New materials, such as high strength polymers and various metallic alloys, are being developed and adapted for additive manufacturing, which increases the number of possible applications. 3D printing offers agility and tool-free production, which makes this technology perfectly suited for the manufacture of patient-specific (personalized) implants (Douglas, 2014; Ventola, 2014). This study focuses on the design, 3D printing, modeling, and in vitro testing of patient-specific endoprostheses for limb-sparing surgery in dogs affected by osteosarcoma of the distal radius.

### **2.4.1 Osteosarcoma**

Osteosarcoma (OS) is the most common form of bone cancer that affects dogs. Each year, over 10,000 dogs are afflicted with OS in the United States (Withrow, Page et Vail, 2013). This type of cancer mainly involves large breed dogs, such as Rottweilers, German Shepherds, Great Danes, and Dobermans (Fan et Khanna, 2015; Szewczyk, Lechowski et Zabielska, 2015). Studies have shown that the predominant factor in the development of osteosarcoma is the weight and size of the dog, rather than its breed (Withrow, Page et Vail, 2013). Generally, OS occurs at the appendicular skeleton (75%), affecting the long bones (radius, ulna, humerus, femur, tibia), the most common site being the distal radius (Buracco et al., 2002; Fan et Khanna, 2015), as illustrated in Figure 2.1.

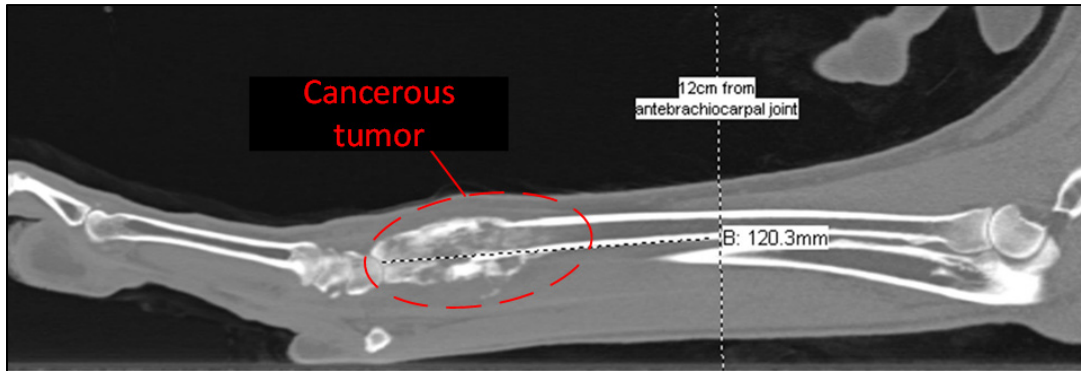


Figure 2.1 : CT scan pilot view of a forelimb afflicted by OS of the distal radius (Flint Animal Cancer Center, Colorado State University)

Common care practices include amputation and limb-sparing surgery with adjuvant chemotherapy. Amputation of the limb affected by osteosarcoma is the most commonly used technique. With this relatively simple operation, the tumor is completely removed, and the risks of complications and infection are minimized. However, the risks of metastasis remain high, and the average life expectancy ranges from 18 to 20 weeks (Selvarajah et Kirpensteijn, 2010; Spodnick et al., 1992). A combination of adjuvant chemotherapy with amputation has been shown to increase the average life expectancy to 43 to 45 weeks (Bergman et al., 1996; Phillips et al., 2009). Nonetheless, as osteosarcoma affects large and giant breeds dogs which are also afflicted by degenerative joint disease, it often renders these patients bad candidates for amputation. Moreover, some dog owners are opposed to amputation as a treatment since this intervention severely affects the quality of life of their pets (Straw et Withrow, 1996).

The alternative to amputation is limb-sparing surgery, which consists of ostectomy of a part of the affected bone and resection of certain carpus tendons followed by the installation of a metallic construct to bridge the remaining bone structures. Such a treatment often involves arthrodesis of the adjacent joint, and since the appendicular OS occurs most commonly at the distal radius or proximal humerus, the limb-sparing surgery results in the immobilization of the carpus or shoulder, respectively. The shoulder being a crucial joint allowing correct limb function in quadruped mammals, its immobilization significantly compromises the function of the limb (Charles A. Kuntz, 1998; Liptak et al., 2006b). Conversely, because arthrodesis of the

carpus is much less detrimental, limb-sparing surgery in dogs for the distal radius is performed much more often (Mitchell et al., 2016; Selvarajah et Kirpensteijn, 2010). Although life expectancy after limb-sparing surgery remains similar to that following amputation (40 to 41 weeks) (Mitchell et al., 2016; Withrow et al., 1993), the benefit of preserving the patient's limb function makes this treatment worthwhile.

There are multiple variants for limb sparing of the distal radius. Firstly, the distal aspect of the radius where the tumor is arising from is resected. Then, a bone graft or metal endoprosthesis is placed in the defect resulting from the ostectomy. Bone grafts can take the form of cortical bone allografts (Morello et al., 2001) or autografts via ulna transposition, intraoperative radius pasteurization or irradiation (Buracco et al., 2002; Liptak et al., 2004; Morello et al., 2003; Séguin et al., 2003). Finally, a metal plate is screwed into the bone graft or metal endoprosthesis, into the third metacarpal, and into the residual radius. The main limitation of using the radial autograft is that it requires intra-operative irradiation or pasteurization, which results in extended surgery time. For allografts, the necessity of a canine bone bank is costly and time consuming. The use of a plate-endoprosthesis all-metal construct (Figure 2.2) constitutes, therefore, a promising alternative.

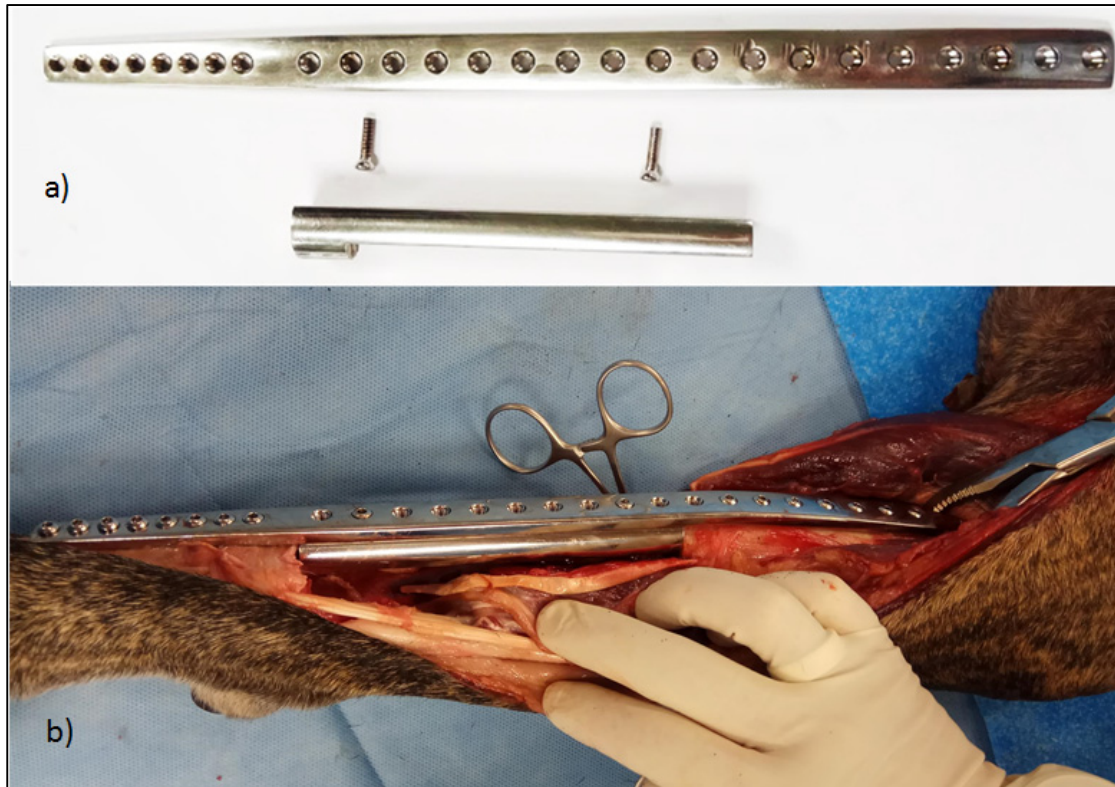


Figure 2.2 : a) Commercial limb-sparing plate and endoprosthesis (Veterinary Orthopedic Implants [VOI], USA), b) limb-sparing surgery at the distal radius using a commercial plate and endoprosthesis (Université de Montréal, Faculty of Veterinary Medicine)

#### 2.4.2 Commercial limb-sparing implants

There are only a few types of bone plates and endoprostheses commercially available for limb-sparing surgeries in dogs. These implants are generally made of 316L stainless steel, with some companies offering titanium variants. For example, only two plate lengths and two endoprosthesis lengths are available at Veterinary Orthopedic Implants (VOI, USA) to accommodate a plethora of tumor and dog sizes. To offer a better stability to a limb-sparing construct, the bone plates are generally provided with conical threads in the screw holes to receive self-locking head screws (Uhl et al., 2008).

The disadvantage of commercial bone plates is the need to adapt them to the remaining bone structures by performing intra-operative contouring, which has limited degrees of freedom. In

addition, since commercial endoprotheses are only available in a very limited number of sizes, the cut lengths must also be adapted. These tasks lengthen the surgery and increase the number of intra-/extra-corporeal manipulations, thus potentially increasing the risks of infection. As a result of such a suboptimal treatment, there is also the risk of implant/bone failure and loosening/breaking of the screws (36-40%) (Liptak et al., 2006a; Mitchell et al., 2016).

### **2.4.3 Personalized implants design and manufacturing**

Some recent works (Harrysson, Marcellin-Little et Horn, 2015; Tetsworth, Block et Glatt, 2017; Wong, 2016) proposed the design of personalized implants using bone structures reconstructed from the CT scan of the patient, and the production of these implants using metal additive manufacturing technologies. The advantage of such an approach is to provide an adapted implant for each patient. This approach would decrease surgical time, thus potentially decreasing postoperative infections, would be individualized, thus improving the implant fit in the implantation site, and, finally, the design of every implant could be optimized, thus making it more resistant to failure. Since this approach is relatively new, no commercially available personalized implants for the distal radius of dogs exist, and only few examples are reported in the literature. For example, Bray et al. (2017) designed and manufactured personalized limb-sparing implants using laser powder bed fusion technology. In that case, a solid plate covered the metacarpals and the remaining part of the radius was connected to a porous structure replacing the removed radius. This approach aimed to offer the possibility of bone ingrowth, for better implant fixation, and reduced stiffness, for improving the load sharing at the implantation site. Note that no modeling of the implant-limb behavior was carried out in this case, which limits the results obtained to the specific implant geometry.

### **2.4.4 Testing and modeling of limb-sparing implants**

To assess the mechanical behavior of bone plate-endoprosthesis constructs, one must rely on biomechanical testing of instrumented cadaveric limbs. To this end, Horn (2014) carried out biomechanical testing of limbs implanted with personalized limb-sparing implants; the testing setup was inspired by Liptak et al. (2006b) and Pooya et al. (2004). The personalized implants

were similar in design to those in Bray et al. (2017), and were manufactured using electron beam powder bed fusion of Ti-6Al-4V powder. The instrumented limbs were placed in a standard materials testing system and then compressed to simulate the weight of the dog. The input loading on the implant represented a complex combination of compression and bending, and the output data provided the stiffness of the implant-limb construct under these loading conditions. Note that in this case, as in the preceding work of Bray et al. (2017), no modeling of the implant-limb behavior was carried out.

On the other hand, Shetye (2010) built a numerical model of the dog limb using the CT scan data and validated this model by carrying out biomechanical testing of an intact cadaveric limb. Following validation, the model was used to develop a new type of modular endoprosthesis. Note however that these prostheses were neither manufactured nor tested.

To compensate for some limitations of the previous studies, this study is intended to offer an integrated approach for the design, manufacturing, numerical modeling and biomechanical testing of personalized endoprotheses for dogs. The novel endoprotheses, coupled with personalized cutting guides, are intended to reduce the duration of surgery and the risks of post-surgical complications. The numerical model of the implant-bone construct is destined to serve for prosthesis design optimization.

## **2.5 Materials and methods**

The personalized endoprosthesis in this work is composed of a bone plate which reproduces the bone curvature and a spacer, which replaces the excised affected radius. The cutting guide uses the ulnar styloid process and the lateral ulna for positioning, and incorporates a cutting slot that affixes over the radius (Brailovski et al., 2017).

Figure 2.3 depicts the methodological approach of this study, which is divided into two parts: the design and manufacturing workflow, extending from the data acquisition (CT scan) to

surgery, and the numerical model workflow, including the model development and its experimental validation.

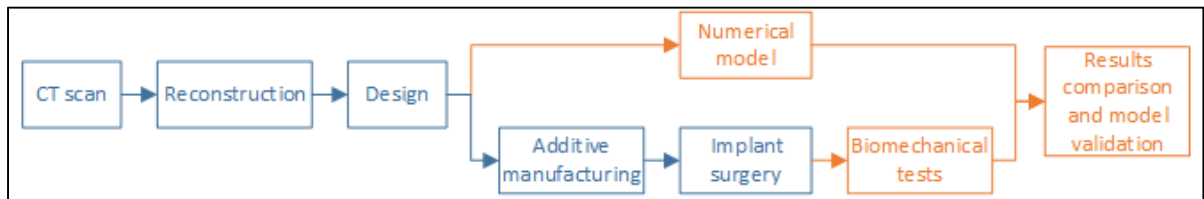


Figure 2.3 : Methodology employed in this study: technological workflow in blue and model validation in orange

## 2.5.1 Technological workflow from data acquisition to surgery

### 2.5.1.1 Reconstruction

A CT scan with a 1 mm slice thickness is performed at the veterinary clinic on both front limbs of the ailing dog. The paws are positioned with extension of the antebrachioacarpal joint with a normal standing angle determined for each individual dog. The veterinary surgeon identifies the tumor on the CT scan and marks the optimal cutting distance from the antebrachioacarpal joint, taking into consideration a 5 cm margin of safety beyond the border of the tumor. The DICOM images are transferred through cloud storage to the engineering team. The images are processed with Mimics Research19 (Materialise, Leuven, Belgium), and the reconstructed bone structures are used for the implant and cutting guide designs (Figure 2.4.1-4). A segmentation procedure is finally carried out to separate the radius, ulna and carpal/metacarpal bones on the affected limb and the healthy radius, on the contralateral limb (Figure 2.4.5). The bone models are smoothed and exported in STL format into a CAD environment (Figure 2.4.6).

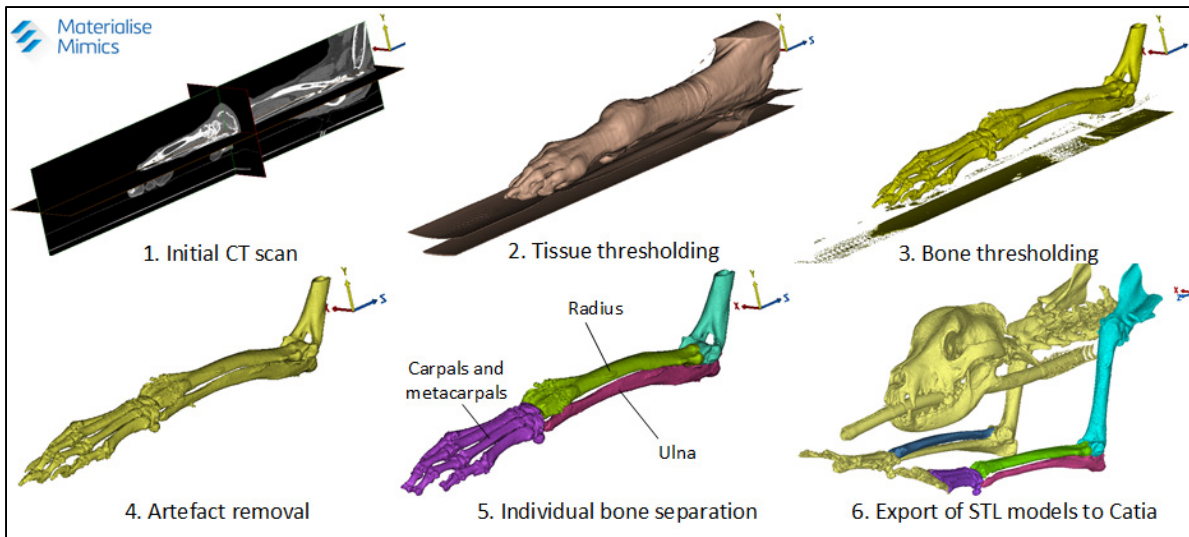


Figure 2.4 : Bone structure reconstruction stages

### 2.5.1.2 Computer-Aided Design

Figure 2.5 illustrates the bone model conversion from STL to solid, using Catia V5R21 software (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, France).

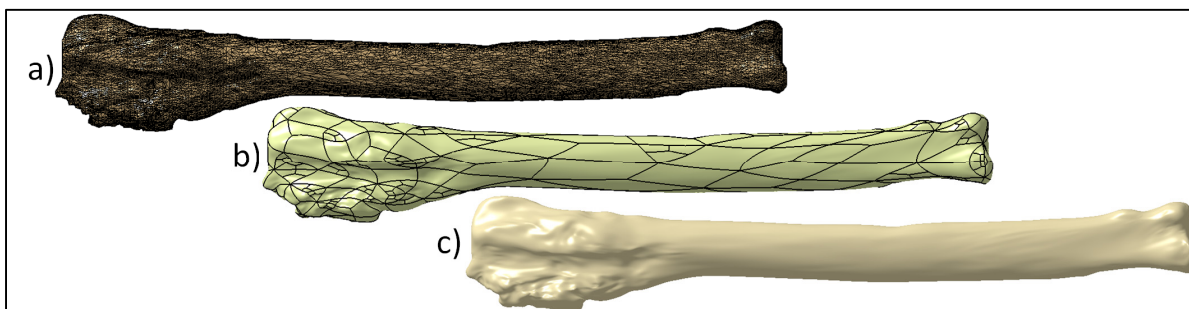


Figure 2.5 : Bone model conversion stages (radius): a) STL representation, b) surface model, and c) solid model

The contralateral (healthy) radius which is of similar size and proportion is mirrored and superposed on the affected radius (Figure 2.6b). Next, the osteotomy plane is created at the prescribed distance perpendicular to the long axis of the bone (Figure 2.6c). The affected part of the radius is virtually removed and replaced by its healthy counterpart (Figure 2.6d). A



contoured plate, featuring conical self-locking threaded holes, is created to accept commercially-offered screws (Figure 2.6e-f). Afterward, the contoured plate, the healthy radius section and an intramedullary stem, corresponding to 70% of the intramedullary canal diameter are joined via additive Boolean operations. Then, subtractive Boolean operations are carried out with the objective of ensuring perfect surface contact between the endoprosthesis and the bones: the carpal/metacarpal bones and the salvaged part of the affected radius are removed from the plate. Finally, the implant thickness is verified and thin areas are reinforced (Figure 2.6g).

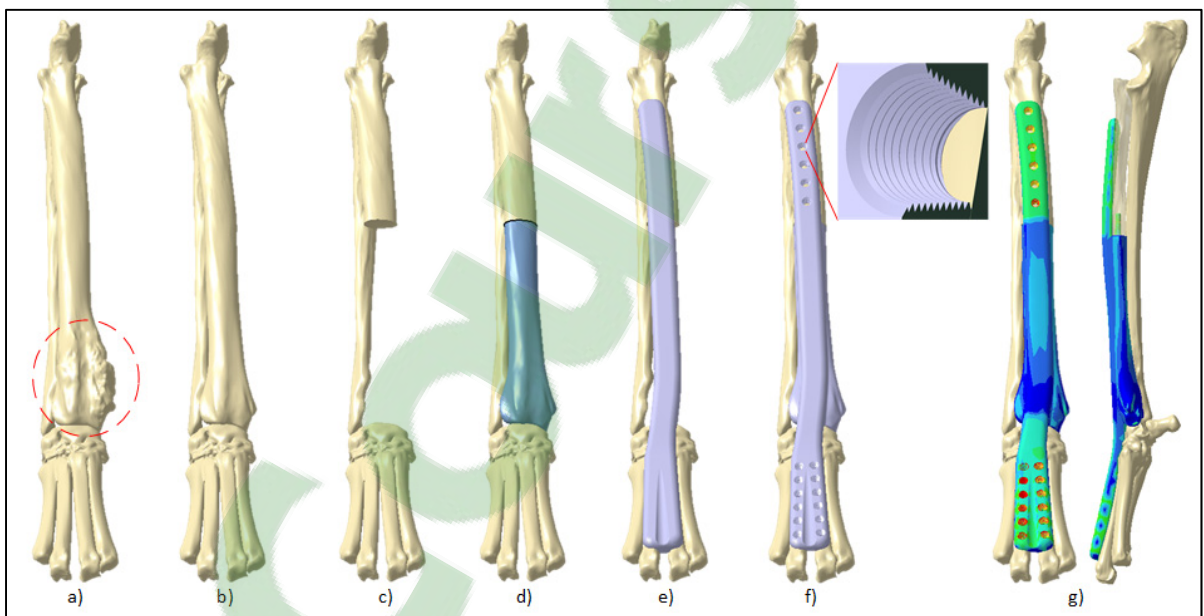


Figure 2.6 : Prosthesis design stages a) solid bone models of the affected limb, b) mirror and positioning of the healthy contralateral radius, c) resection of the affected part of the radius using cutting plane, d) replacement with the healthy radius, e) design of the contoured plate, f) placement of holes and consolidation with healthy radius section, g) thickness verification and adjustment

A parametric cutting guide template is then placed on the radius and adjusted to comply with the bone geometry. It features a cutting slot that coincides with the previously created osteotomy plane, ensuring correct alignment between the cut and the endoprosthesis (Figure

2.7). To create matching surfaces, Boolean operations of removal are performed on the guide using the ulna and radius solid models.

Before the manufacturing stage, the endoprosthesis and guide designs are validated with the veterinary surgeon and then converted into STL file format.

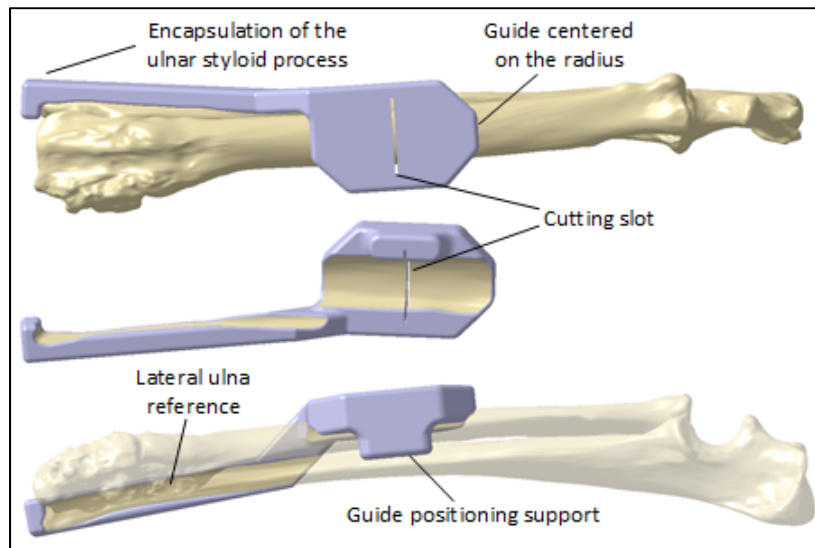


Figure 2.7 : Cutting guide design

### 2.5.1.3 Manufacturing of endoprosthesis and cutting guide

The endoprosthesis is manufactured using a Ti-6Al-4V alloy powder (Ti64) and a laser powder bed fusion (LPBF) EOSINT M280 400W Ytterbium fiber laser system (EOS GmbH, Munich, Germany) (Figure 2.8.3). This alloy has the advantage of being corrosion- and mechanically-resistant, low-stiffness and lightweight material (yield stress of 1000 MPa, Young's modulus of 110 GPa, and density of 4.41 g/cm<sup>3</sup>). Multiple studies in recent years have discussed the biocompatibility of additively-manufactured Ti64 medical parts, concluding that this material is suitable for use in load-bearing implants (Haslauer et al., 2010; Murr et al., 2009; Sing et al., 2016; Vandenbroucke et Kruth, 2007; Wang et al., 2016; Yan et al., 2015).

Given that the LPBF process fuses powder locally, significant thermal stresses are induced in the part due to rapid temperature changes and significant temperature gradients. To prevent resulting thermal distortions and stabilize the parts during manufacturing, supports that bind the parts to the manufacturing plate are generated beforehand, using Magics 17 software (Materialise, Leuven, Belgium). A combination of fully dense and hatch supports is used to ensure firm attachment of the part to the build plate. During manufacturing, as illustrated in Figure 2.8.1, the endoprosthesis is oriented horizontally, thus reducing the build time and the amount of powder feedstock required, both being proportional to build height. The disadvantage of this orientation is that it involves a large amount of support structures, which need to be removed after manufacturing.

Once the supports are generated, model slicing and laser path programming are performed using the PSW 3.6 software (EOS GmbH, Munich, Germany) (Figure 2.8.2). Fabrication parameters were set to the 'EOS Ti64 Performance Parameters Set', which uses 30 micron-thick layers. After manufacturing, the solid parts and the build plate are cleaned of loose powder (Figure 2.8.4). Residual stresses are released by performing an EOS-recommended 4-hour heat treatment at 800°C in an inert gas (argon) atmosphere (Figure 2.8.5). During heat treatment, the build plate is placed in a protective gas box of an N41/H furnace (Nabertherm GmbH, Lilienthal, Germany) and ultra-high purity argon (5.0) is pumped into the box at the following rates: 15 L/min during the treatment and 25 L/min, during preflushing and cooling.

The separation of the parts from the manufacturing plate is performed by cutting the supports, using a Baxter horizontal band saw. This is followed by finishing and polishing steps using files, tungsten carbide burrs, sanding and a MicroPeen 250 microblasting piece of equipment (IEPCO AG, Switzerland) with 0.5 mm steel shot media. Surfaces in contact with the skin are fine-polished, while those in contact with bones and muscles are simply microblasted (Figure 2.8.6). The self-locking threads in the conical holes are rectified using custom-manufactured hand taps. The finished endoprosthesis is cleaned in an ultrasonic bath with a cleaning solvent.

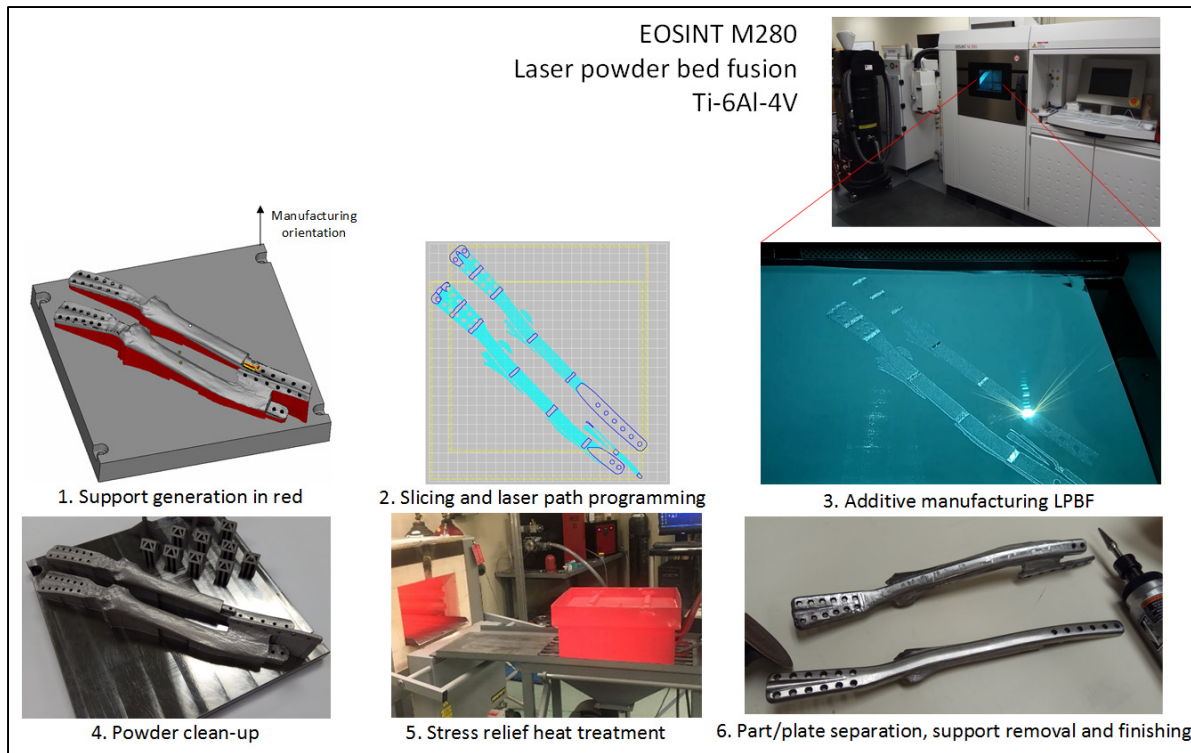


Figure 2.8 : Prosthesis manufacturing stages

The cutting guide is fabricated from ABS plastic using a Fortus 250mc fused deposition modeling system (Stratasys Ltd., Minneapolis, USA) (Figure 2.9.2). The part interior is designed using fully dense rendering, and the horizontal build orientation is chosen to minimize build height and the quantity of support material (Figure 2.9.1). ‘Smart’ supports are generated using Insight 11.9 software (Stratasys Inc., Minnesota, USA). After printing, the part is placed in a WaterWorks solution ultrasonic bath for dissolution of supports.

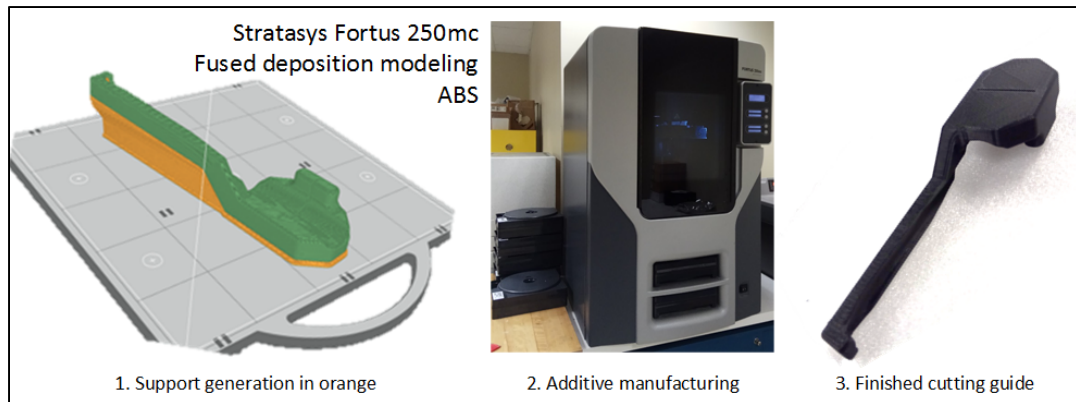


Figure 2.9 : Manufacturing steps of the personalized cutting guide

The endoprosthesis and cutting guide kit are now ready to be shipped to the veterinary clinic, where sterilization must be performed before surgery.

## 2.5.2 Numerical model and experimental testing

### 2.5.2.1 Biomechanical testing

The finite element model and the experimental testing of this study were inspired by the biomechanical test setups proposed by Horn (2014); Liptak et al. (2006b); Pooya et al. (2004); Shetye (2010). In all these studies, cadaveric dog limbs were instrumented using different limb-sparing techniques; the extremities of the humerus and phalanges were embedded in custom fixtures, and the elbows, positioned at angles varying between  $125^{\circ}$ - $135^{\circ}$ , which is representative of normal limb positioning. In this study, these setups were modified to allow free longitudinal travel of the metacarpals, with the objective of avoiding application of a flexural moment on the load cell (Figure 2.10).

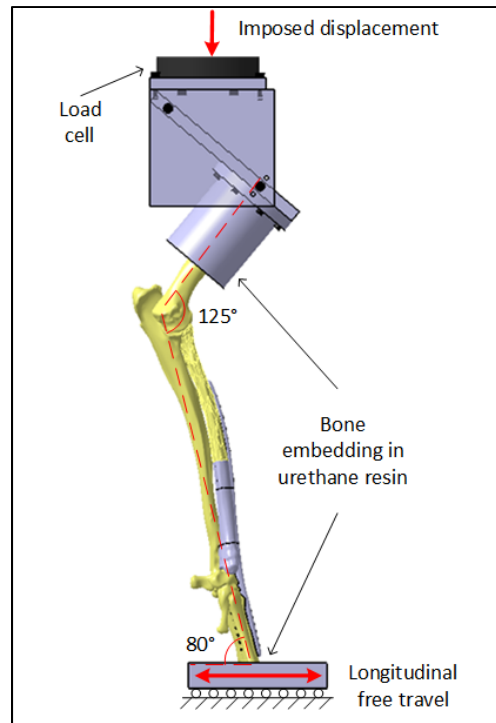


Figure 2.10 : Testing configuration used in the present study

The forelimb of a 70 kg Great Dane afflicted by osteosarcoma of the distal radius, which had been euthanized at the request of his owners, was salvaged for this study and preserved at  $-25^{\circ}\text{C}$  after being covered with tissues soaked with saline solution. The limb was CT-scanned and a personalized endoprosthesis was designed and manufactured, following the previously described procedure. Self-tap cortical screws were purchased from Veterinary Orthopedic Implants (VOI, USA), for a total of twelve 2.7 mm and six 3.5 mm screws for use in the distal and proximal portions of the personalized endoprosthesis, respectively.

### 2.5.2.2 Non-linear numerical analysis

The reconstructed solid bone models and personalized endoprosthesis with screws were imported as STP files in Ansys Workbench 18.2 (ANSYS, Canonsburg, PA, USA). Only cortical bones were modeled, and screw threads were not designed. Resin embeddings were created around the humerus and metacarpals. The material properties displayed in Table 1 were

applied to the various components and the boundary conditions were imposed as illustrated in Figure 2.11a. All the materials were assumed to have isotropic bilinear behavior.

Table 1 : Numerical model material properties (E is the Young's modulus;  $\nu$  is the Poisson's coefficient;  $S_y$  is the yield stress; UTS is the ultimate tensile strength; A is the elongation to failure)

Material	Properties				
	E (GPa)	$\nu$	$S_y$ (MPa)	UTS (MPa)	A (%)
Bone (Burstein et al., 1972; Ratner et al., 2004)	15	0.3	40	110	4
Ti-6Al-4V (EOS datasheet)	110	0.33	945	1055	13
Urethane resin (Axson datasheet)	2.7	0.35	30	50	3

The size and complexity of the CT scanned bone geometry proved to be too costly in terms of computational power requirements. To facilitate model solving, bones were represented as hollow tubes with outside diameters and wall thicknesses corresponding to the average values of the cortical bone structure. The personalized endoprosthesis was modeled as a straight plate extending from the salvaged part of the radius to the metacarpals. The plate covered two metacarpals and was combined with a cylindrical part representing the removed part of the radius. The symmetry was exploited to reduce the mesh size and the large deflections option was activated. The medial collateral, lateral collateral and interosseous ligaments of the elbow joint were defined as spring elements on the surfaces corresponding to the attachment points determined from the CT scan. The ligament stiffness was taken as 70 N/mm (Sugita et Amis, 2001; Woo, Gomez et Akeson, 1981). The contact conditions between the model components were defined as shown in Figure 2.11b. The Advanced Lagrangian contact formulation with a 0.5 stiffness coefficient was used to facilitate model solving, and resulted in negligible contact penetration. A convergence study was conducted to obtain a mesh with 37,144 tetrahedral elements and 75,655 nodes.

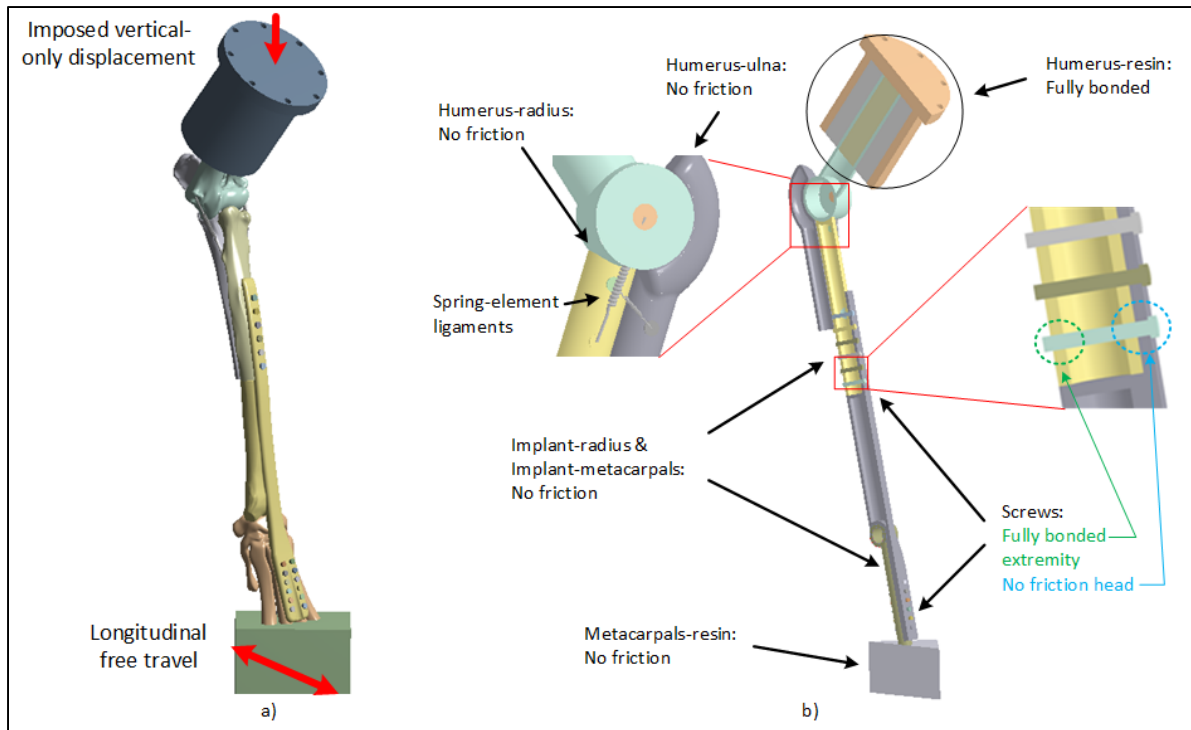


Figure 2.11 : a) CT-issued geometry finite element model, b) simplified finite element model

### 2.5.2.3 Experimental testing

The cadaveric limb of the Great Dane was instrumented using the proposed personalized limb-sparing technique at the Université de Montréal's Faculty of Veterinary Medicine. In the proximal part of the construct, six 3.5 mm cortical screws were used (Figure 2.12), while twelve 2.7 mm cortical screws were used in its distal part to affix the endoprosthesis to the third and fourth metacarpals. All screws were applied in neutralization mode.



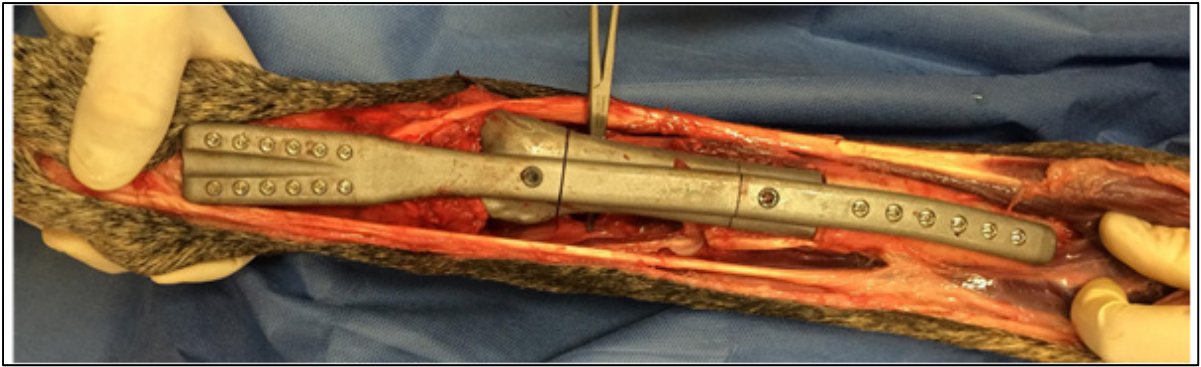


Figure 2.12 : Cadaveric limb instrumentation with the personalized endoprosthesis

Biomechanical testing was conducted at the Research Center of the Sacré-Cœur de Montréal Hospital. To this end, muscles were stripped away from the humerus and metacarpals, with care taken to leave ligaments intact. Custom fixtures were used to embed the limb extremities in F100 polyurethane resin (Axson Technologies, France), as can be seen in Figure 2.13. A 0.9% saline solution was used to keep the specimen moistened throughout dissection and testing.



Figure 2.13 : Bone extremities embedded in polyurethane resin: a) humerus, b) metacarpals

Figure 2.14 illustrates limb installation in an MTS 858 Bionix II with a 15 kN uniaxial load cell (MTS System Inc., Eden Prairie, MN, USA). The elbow was positioned at an angle of about  $125^\circ$ , and the metacarpal fixture was installed on a uniaxial translation table. Markers were placed on the endoprostheses and fixtures, and tracked with an ARAMIS 5M non-contact optical measurement system (GOM mbH, Braunschweig, Germany). The instrumented limb

was then tested in compression with a crosshead speed of 0.5 mm/s. Forces and crosshead displacements were measured using a load cell and an LVDT of the MTS, respectively.

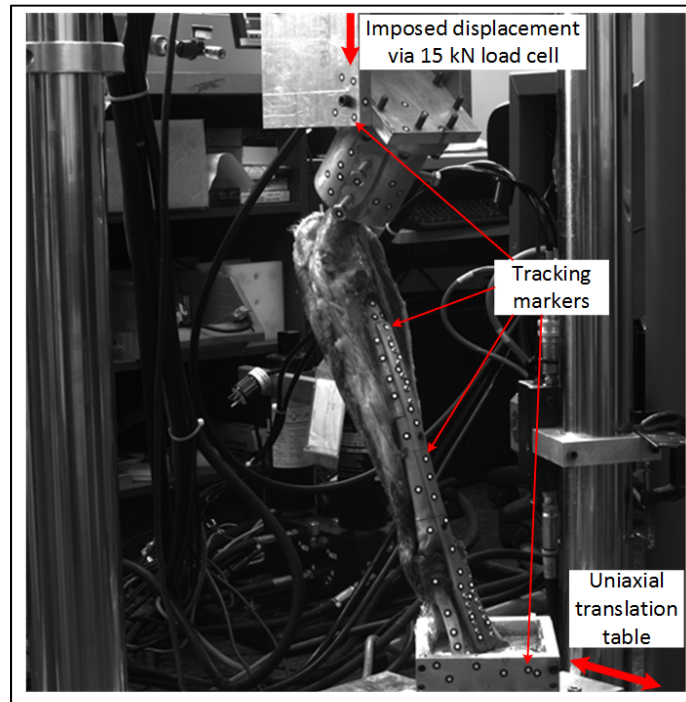


Figure 2.14 : Test setup for the personalized endoprosthesis

### 2.5.3 Model validation

Three-stage model validation was carried out by comparing the numerically modeled and the experimentally measured data. Firstly, implant-limb kinematics was evaluated using numerical probes created at positions corresponding to the tracking markers placed on the endoprosthesis and fixtures (Figure 2.15). Individual displacements of probes were numerically analyzed. First, the images captured by the Aramis system were treated using ProAnalyst (Xcitex Inc, USA) software to calculate marker displacements (minimum accuracy 0.6 mm). The numerical and experimental data were exported and compared using a custom MatLab 2016b routine (MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Secondly, the force-displacement diagrams, as well as the modes of failure detected by modeling and experimentation, were compared. Finally, the

maximum stresses calculated in the different model constituents were compared to the mechanical properties of their respective materials.

To provide an example of the model application, the latter was used to evaluate the impact of the implant material stiffness on the stress distribution in the implant.

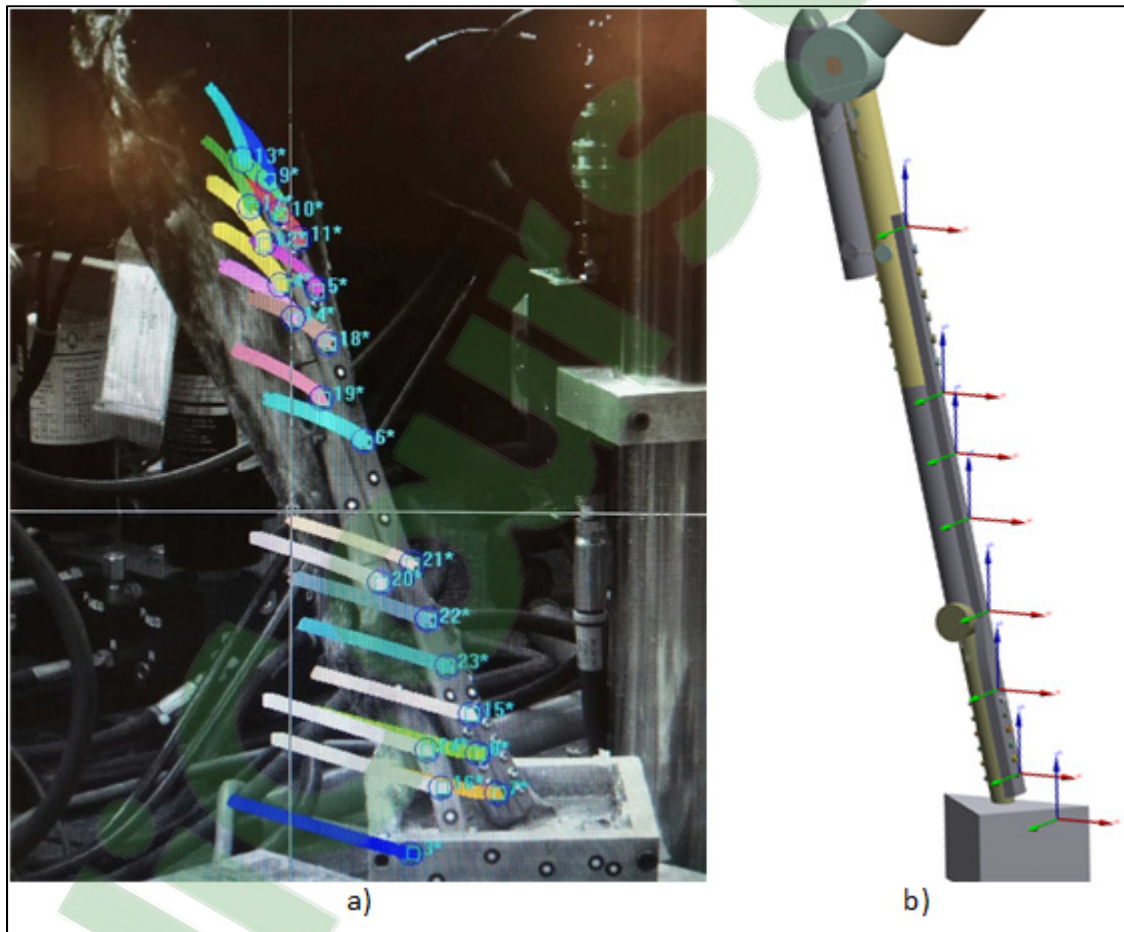


Figure 2.15 : Markers tracked on the personalized endoprosthesis a) experimentally and b) numerically

## 2.6 Results

### 2.6.1 Kinematics analysis

Figure 2.16 compares the displacements of the experimental markers and their numerical representation. To facilitate analysis, the numerical and experimental displacements of the markers are plotted against each other at imposed displacements of the upper part of the construct of 10, 20, 30 and 40 mm. Similar results are observed, indicating that the numerical model represents well the actual kinematics of the limb-prosthesis construct.

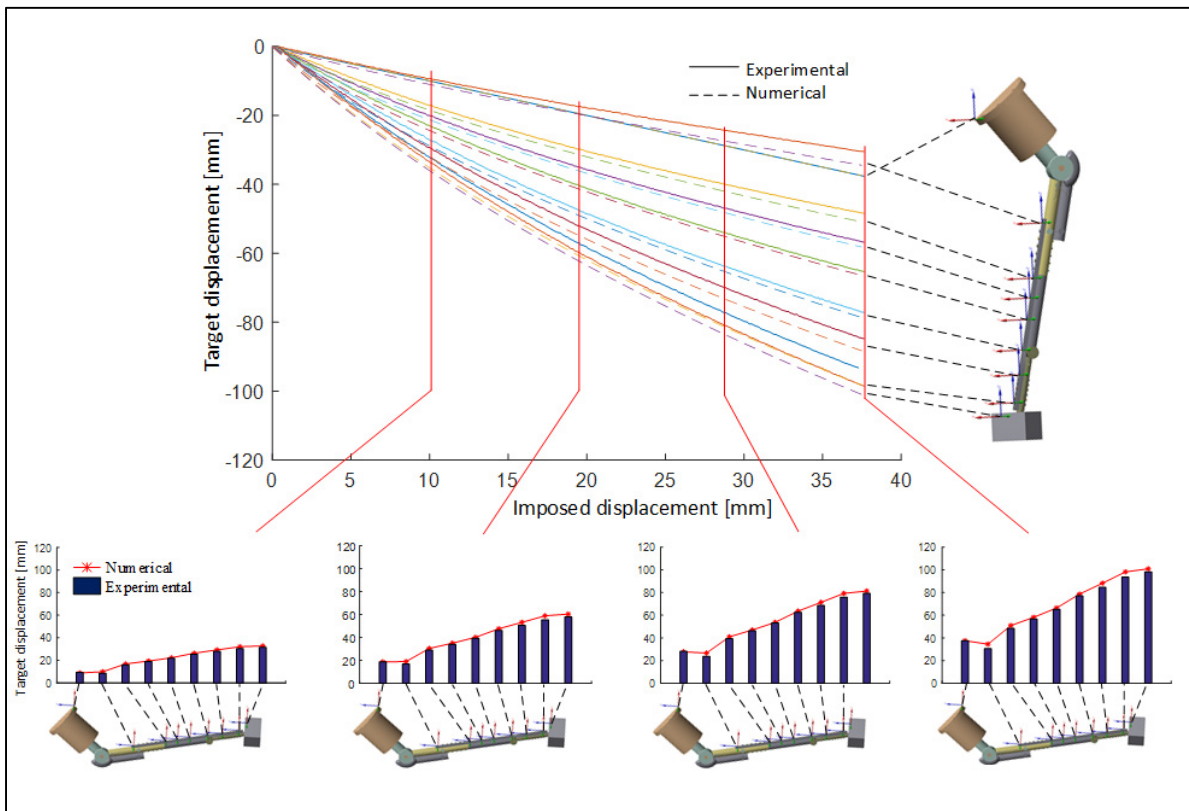


Figure 2.16 : Displacements of the experimental markers vs numerical probes for imposed displacements of 10, 20, 30 and 40 mm

### 2.6.2 Force-displacement diagrams

Figure 2.17 compares the experimentally measured force-displacement diagram and its numerical equivalent. The numerical model exhibits slightly stiffer behavior than the experimental construct, which may be due to model simplifications, such as neglecting the presence of cartilage layers within joints, for example.

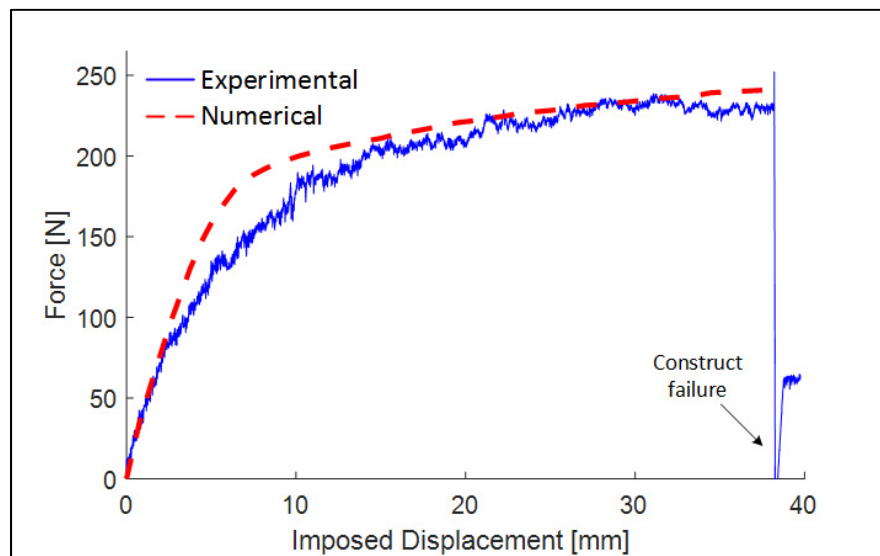


Figure 2.17 : Force-displacement diagrams obtained by modeling and experimentation

The limbs suffered failure in the metacarpal region, at a force of 230 N. Failure was due to bending moments generated by the increasing offset between the crosshead axis and the metacarpal embedding zone. The same phenomenon was also observed with the numerical model, with the stress within the metacarpal bone (200 MPa) being higher than the bone ultimate strength reported in the literature (110 MPa) (Ratner et al., 2004).

### 2.6.3 Stress analysis of the implant

As an example of the application of the numerical model, a sensitivity analysis was carried out to study the effect of varying implant material stiffness on the stress distribution in the implant.

The stress distributions within the endoprosthesis were analyzed numerically and stress risers were identified in the region covering the carpal bones. The maximal calculated stress in the implant was ~300 MPa, which is significantly lower than the yield stress of the additively manufactured Ti64 ( $S_y = 945$  MPa, EOS Datasheet). These calculations lead to the conclusion that under this particular loading configuration, the endoprosthesis could resist a threefold increase in load before yielding.

The effect of varying the implant stiffness on the stress distribution in the implant and bone structure can be observed in Figure 2.18a. This analysis was realized with the objective of estimating the extent of stress sharing between the implant and the adjacent bones. The stress distribution is improved with a virtual implant material having modulus of elasticity ranging from 25 to 50 GPa. In this case, stress concentration in the implant is reduced, and maximum stresses are evenly distributed over the area between the carpal stress riser and the distal screw fixation. In the metacarpal, bone stress concentration is unaffected, but maximum stresses are however slightly reduced. Currently, the only metallic materials for biomedical applications offering such low moduli of elasticity are superelastic beta-Ti alloys (Sheremetyev et al., 2016). It is worth noting that by decreasing the implant stiffness, there is a risk of it becoming too compliant, thus increasing stresses in bones and provoking bone failure.

The model can also be used in experiments with various endoprosthesis designs. For example, Figure 2.18b shows that transversal pockets can be added in the radial part of the endoprosthesis, allowing a 30% mass reduction, without significantly affecting the maximal stresses in the implant. Additionally, the endoprosthesis design can be modified to reinforce its carpal portion, thus attenuating the stress concentration in this zone and allowing for a better stress distribution.



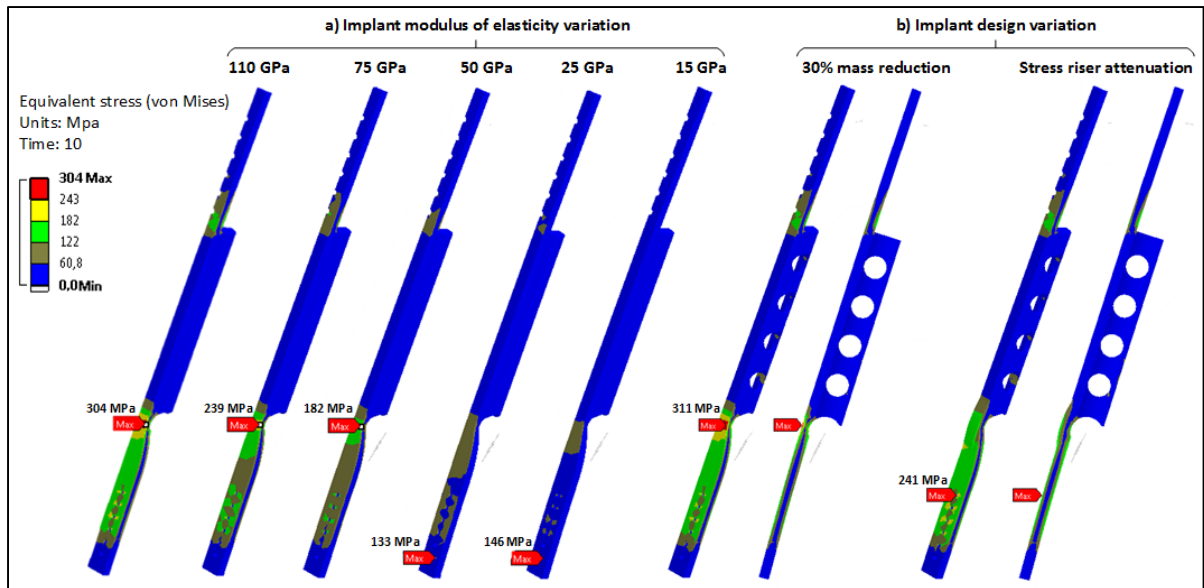


Figure 2.18 : Stress distribution analysis of the endoprosthesis for a) endoprosthesis stiffness variation analysis and b) design variation analysis (Young's modulus of the implant material of 110 GPa)

## 2.7 Discussion

### 2.7.1 Personalized endoprosthesis

Commercially available prostheses for limb-sparing surgery are limited in available geometries and sizes. They are only available in two plate lengths and two spacer sizes (VOI, USA), for a total of four configurations. This causes difficulties for veterinary surgeons by requiring them to adapt the plate to the bone geometry and the osteotomy plane, to the available length of the endoprosthesis. The proposed workflow for the design and manufacture of personalized endoprotheses solves these problems by offering prostheses which are perfectly adapted to each patient, and, when combined with the personalized cutting guides, facilitates and reduces the time of surgery.

One of the main advantages of the proposed approach is the versatility of the designs that can be produced by additive manufacturing. For example, if 95% of the radius had to be removed

in the patient, the prosthesis design could be modified in order to be reinforced with screws in the ulna, as can be seen in Figure 2.19.



Figure 2.19 : a) Special case of endoprosthesis with bifurcation and  
b) 'conventional' personalized endoprosthesis for limb-sparing  
of the distal radius

The other main problems encountered in limb-sparing surgery are high complication rates due to infection, implant/bone failure and metastasis (Morello, Martano et Buracco, 2011; Szewczyk, Lechowski et Zabielska, 2015). By using personalized cutting guides and endoprostheses, surgery time could be reduced by 25 to 50%. The time savings come from the non-necessity to bend (contour) the commercially-available plates to better approximate the morphology of bones at the surgery site. The reduction was calculated by dividing the difference in surgery times of the conventional and personalized limb-sparing surgeries by the surgery time of the conventional technique. Surgery duration was calculated from the beginning of the skin incision to the finishing of the closure of the skin incision.

This reduction in surgery duration might reduce the risk of postoperative infection, given that infection risks are linked to surgery time (Buracco et al., 2002; Morello et al., 2001). Implant/bone failure risks may also be reduced thanks to a more physiological load transfer between endoprostheses and bones via an intimate surface contact between them.



It must be noted that this technological workflow was developed and validated in an academic research environment presenting significant equipment and facility limitations. It may be optimized in a production environment by improving some of the steps, such as bone model reconstruction using programmed algorithms, design of endoprostheses using parametric templates, and automation of finishing post-treatments.

### **2.7.2 Modelling and experimental testing**

The numerical model of a simplified instrumented limb was validated experimentally both in terms of its kinematics and the construct stiffness, by comparing the marker displacements and the force-displacement diagrams. The numerical and experimental values were in an agreement, despite a slightly stiffer behavior of the model.

The model is a powerful tool that provides indications on the endoprosthesis optimization. It was shown that a better stress distribution in such an implant could be reached if the modulus of elasticity of the implant material was in the 25 to 50 GPa range. This opens up the possibility of replacing a conventional implant material with shape memory alloys, such as beta-Ti alloys, or high strength polymers, such as PEEK or PEKK. These materials are advantageous as they provide better compliance and lower weight, while offering relatively high mechanical resistance. Simultaneously, further optimization of the endoprostheses could be realized by reinforcing areas at-risk and removing material where the implant is not solicited, thus resulting in even more lightweight devices.

Among the study limitations is that only one experiment was carried out to validate the model. Due to experimental testing limitations, the numerical model was developed with free longitudinal translation of the lower extremity embedding. The fact that the metacarpals were not fixed changed the biomechanics of the constructs as compared to tests performed by Horn (2014); Liptak et al. (2006b); Pooya et al. (2004); Shetye (2010). Therefore, a direct comparison of the construct stiffness, load at failure and failure mode obtained in this study with those found in the literature is not appropriate.

However, since the model has been validated for a given set of boundary conditions, the latter could be modified to mimic the published setups and to compare the results obtained with those in the literature. For example, by numerically immobilizing the metacarpal embedding and changing the implant material properties to those of 316L stainless steel ( $E = 200 \text{ GPa}$ ,  $\nu = 0.33$ ), the model predicts failures of the construct at a force of 2600 N by rupture of the humerus at the embedded junction. This outcome can be compared with the results of Liptak et al. (2006b): commercial plate-endoprosthesis constructs of the latter study failed at a load varying from  $3053 \pm 528$  to  $3445 \pm 418$  N, depending on the resection or preservation of the ulna, respectively. The failure modes include metacarpus or radius failure (41.7%) and humerus fracture at the potting junction (58.3%). Even though such a comparison involves a high degree of approximation, it constitutes a potentially promising approach.

## **2.8 Conclusion**

The objective of this study was twofold: first, to develop a technological workflow for the design and additive manufacturing of personalized endoprostheses and cutting guides and second, to develop and experimentally validate a numerical model of a canine limb instrumented with a personalized endoprosthesis.

A methodology was put in place for the design and manufacturing of personalized endoprostheses in which CT scan data was used to reconstruct the bone models of affected and contralateral limbs. These models served as supports for the design of the personalized endoprosthesis and cutting guide. The designs were validated by the veterinary surgeon and additively manufactured. Following several post-treatments, the prosthesis and cutting guide were ready to be shipped to the clinic where sterilization must be performed before surgery.

A simplified numerical model of an instrumented limb was developed and validated from experimental testing of a cadaveric limb instrumented with a personalized endoprosthesis. The calculated and measured construct kinematics and force-displacement diagrams were in agreement. The validated numerical model can be used to study various effects of input

parameters such as material properties, implant geometry and loading conditions, and predicting the implant-limb behavior with a certain degree of confidence.

Several limitations of the model and experimental testing were identified such as the numerical model simplifications, the boundary conditions diverging from biomechanical tests described in the literature and only one experimental validation. The authors recommend further validation of the model using different boundary conditions, as well as testing an endoprosthesis manufactured out of a more flexible material.

To date, five dogs have successfully been implanted with personalized endoprostheses during the ongoing clinical trial at the Colorado State University Flint Animal Cancer Center. The turnaround time between data acquisition and shipment of the prosthesis-guide kits has varied from 65 to 85 hours. The average time distribution is as follows: ~6 h for reconstruction, ~16.5 h for design, ~20 h for manufacturing, and ~27 h for post-treatments. As earlier stated, in a context of commercial service, some operations could be automated to increase efficiency.

Currently, the only benefit of the proposed solution that can be confirmed is a 25 to 50% reduction of surgery duration. A detailed report on the outcome of the clinical trial will be published in a specialized veterinary peer-reviewed journal.

## **2.9 Competing interests**

The authors are inventors on a patent application for the cutting guide described in this study [US20170360453A1].

## **2.10 Funding**

This work was supported by the Fonds de développement de l'École de technologie supérieure (FDÉTS) [grant number 909423], the Fonds de recherche du Québec – Nature et technologies (FRQNT) [grant number 205969], V. Brailovski's Discovery grant of the Natural Sciences and

Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Colorado State University Research Foundation, the Aligo Innovation company, the Mitacs Accelerate program [grant number IT08188], and the Blue Buffalo Foundation Pet Cancer Awareness Program.

### **2.11 Ethical approval**

The study involved biomechanical tests on cadaveric dog limbs and a clinical study on five dogs. Approval was received from the Ethics committee of the Montreal Sacred-Heart Hospital Research Center, which is certified by the Canadian Council on Animal Care. In addition, the Clinical Review Board of the Department of Clinical Sciences at the Colorado State University Flint Animal Cancer Center also reviewed and approved the clinical study.

### **2.12 Data availability**

The raw/processed data required to reproduce these findings cannot be shared at this time as the data also forms part of an ongoing study.

## CHAPITRE 3

### TEST D'UNE ENDOPROTHÈSE COMMERCIALE

Outre le test expérimental effectué pour la validation du modèle numérique, un autre test a été réalisé sur un membre implanté avec un assemblage plaque-endoprothèse commerciale. Le but étant de comparer le comportement de l'endoprothèse personnalisée à celui d'implants disponibles commercialement. Cette section expose le test biomécanique de la prothèse commerciale et offre la comparaison des résultats de ce test avec ceux de l'endoprothèse personnalisée.

#### 3.1 Test biomécanique

Le membre avant sain du chien de race Grand Danois mentionné à la section 2.5.2.1 a été instrumenté avec une plaque de sauvetage de membre longue de 290 mm et d'une largeur de 16 mm ainsi que d'une endoprothèse longue de 122 mm procurés chez Veterinary Orthopedic Implants (VOI, É.-U.). Des vis corticales auto-taraudantes de 3.5 mm ont été utilisées : six vis dans le troisième os métacarpien, deux dans le carpe et sept pour la partie restante du radius (Figure 3.1). L'opération a été effectuée à la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal par Dr. Lussier.

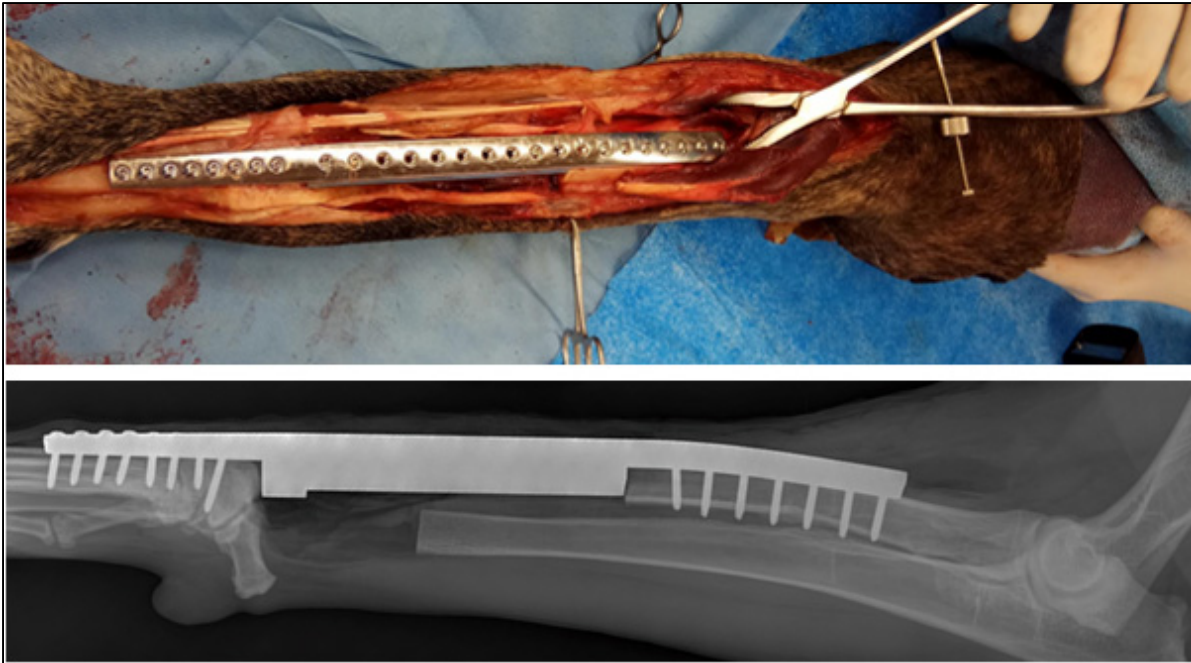


Figure 3.1 : Membre cadavérique instrumenté avec une plaque et endoprothèse commerciales (VOI, É.-U.)

La patte a ensuite été transportée au centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et entreposée dans un congélateur à  $-25^{\circ}\text{C}$ . La même préparation du membre cadavérique et la même configuration de tests biomécaniques ont été utilisées que celles décrites précédemment (Figure 3.2a). Par ailleurs, la méthodologie de test et de traitement des données employée était identique à celle sur le membre implanté de l'endoprothèse personnalisée décrite aux sections 2.5.2.3 et 2.5.3.

### 3.2 Comparaison avec l'endoprothèse personnalisée

Le mode de défaillance du membre avec la plaque commerciale est par fracture du métacarpe à la vis distale (Figure 3.2b). La cause de défaillance est le moment de flexion engendré par le désaxement entre l'axe d'application de la force et l'encastrement des métacarpes sur la table de translation. Ceci est similaire au test du membre avec l'endoprothèse personnalisée même si la plaque commerciale est vissée sur un métacarpe et l'endoprothèse personnalisée utilise deux métacarpes. Cela semble indiquer que la configuration de test est propice à défailir dû à

une fracture métacarpienne. L'utilisation de la table de translation pour diminuer le moment de flexion ressenti par la cellule de charge uni axiale a pour effet de créer une concentration de contraintes à l'encastrement des métarpes. Néanmoins, nous croyons que le test peut servir comme base de référence pour la comparaison des deux types d'implants.

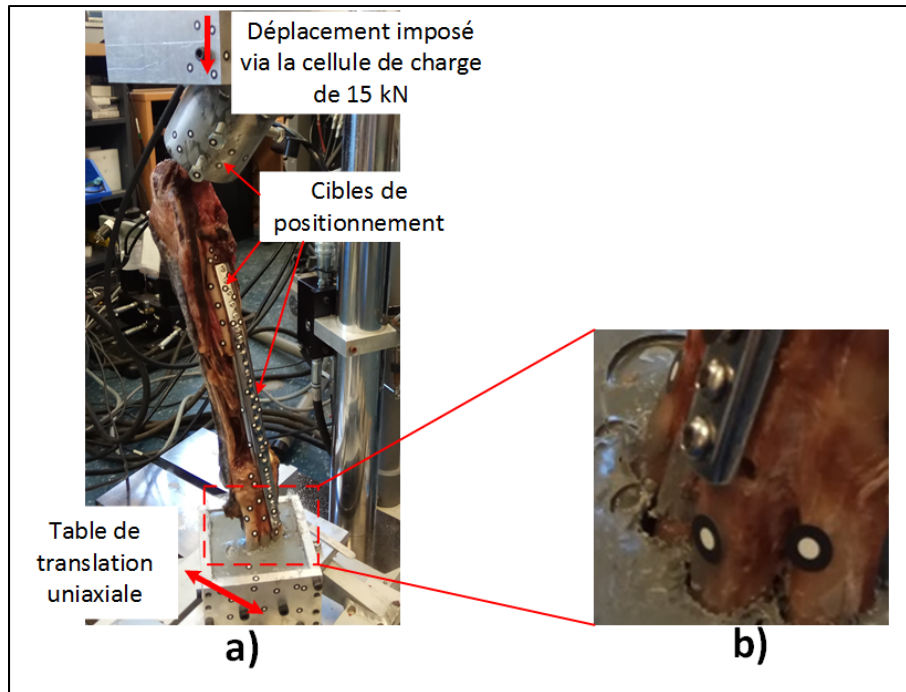


Figure 3.2 : a) Montage expérimental avec plaque commerciale et b) zone de fracture

La cinématique des deux types d'implants peut être comparée en analysant les déplacements des cibles de positionnement (Figure 3.3). Puisque les cibles n'étaient pas placées exactement aux mêmes endroits sur les deux membres testés, certaines approximations sont effectuées sur la concordance des cibles. Il est possible d'observer que les déplacements des cibles sur le membre avec plaque commerciale sont moindres que ceux des cibles sur le membre avec l'endoprothèse personnalisée.

En comparant les courbes de force-déplacement présentées à la Figure 3.4, un comportement très semblable entre les deux membres instrumentés peut être remarqué. La plaque

commerciale subit un déplacement imposé moins important que l'endoprothèse personnalisée (29 mm comparé à 38 mm), par contre montre une force plus élevée (250 N comparé à 230 N).

Une explication pour les différences dans la cinématique et les courbes force-déplacement est le matériau à partir duquel les implants sont fabriqués : l'assemblage plaque-endoprothèse commerciale est en acier inoxydable (rigidité d'environ 200 GPa) tandis que l'endoprothèse personnalisée est en Ti-6Al-4V (rigidité de 110 GPa). En plus de la différence de rigidité, la configuration d'implantation a un impact sur le comportement en compression des membres testés. La Figure 3.5 illustre des radiographies des membres testés où les différences de fixation des implants dans les membres peuvent être observées.

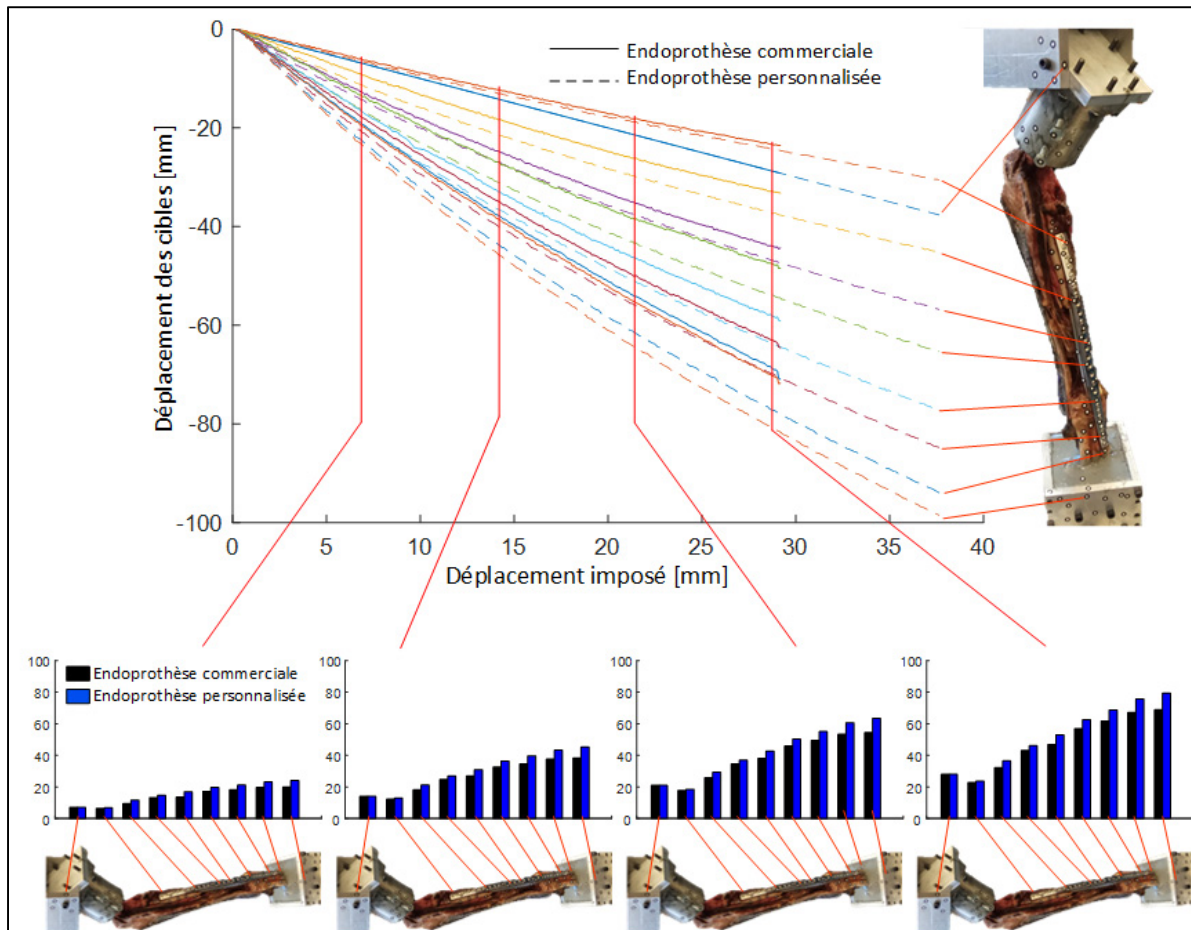


Figure 3.3 : Déplacements des cibles lors des deux tests expérimentaux



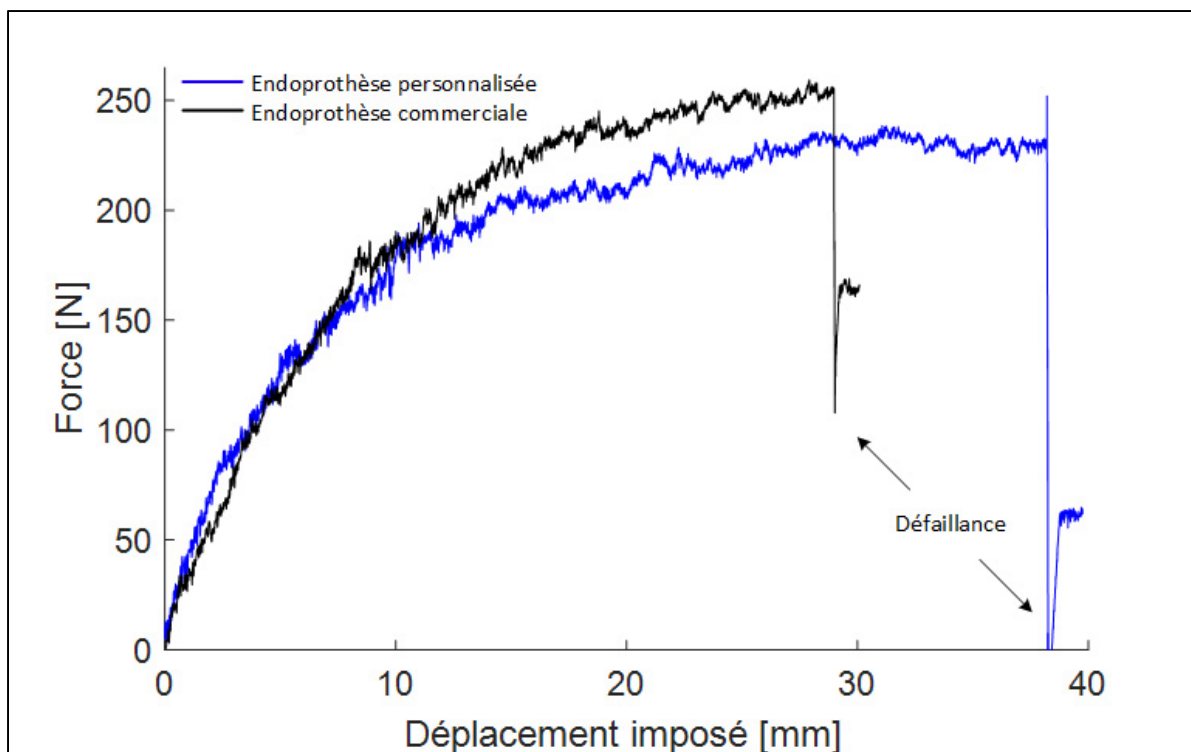


Figure 3.4 : Courbes force-déplacement des essais expérimentaux

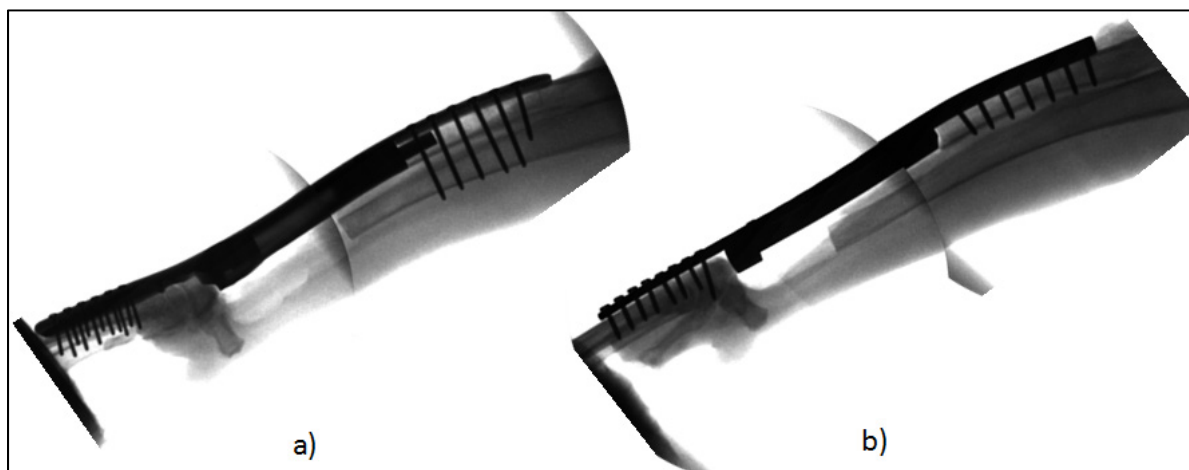


Figure 3.5 : Radiographie post-expérimentale du membre instrumenté d'endoprothèse :  
a) personnalisée et b) commerciale

La rigidité de l'assemblage plaque et endoprothèse commerciale étant environ deux fois plus grande que celle de l'endoprothèse personnalisée, mais la fixation de la plaque commerciale

étant sur un seul métacarpe comparé à deux, pour l'endoprothèse personnalisée, ces deux effets se contrebalancent et les résultats des deux tests sont très semblables. Ceci indique que les performances de l'endoprothèse personnalisée sont au moins équivalentes, sinon meilleures, aux assemblages disponibles commercialement.

Puisqu'un seul test de comparaison a été effectué, les conclusions présentent un certain degré d'incertitude. Afin d'affirmer la supériorité des endoprothèses personnalisées au niveau de leur résistance mécanique et du transfert de charges plus représentatif physiologiquement, d'autres tests biomécaniques avec des configurations différentes devraient être réalisés.

## CHAPITRE 4

### ANALYSE DE TEMPS ET DES COÛTS DES 5 CAS CLINIQUES

Dans le cadre d'un essai clinique se déroulant au Flint Animal Cancer Center de la Colorado State University, cinq chiens ont été implantés avec des endoprothèses personnalisées. Cette section présente les patients traités et les endoprothèses fabriquées ainsi qu'une analyse du temps et des coûts de production.

#### 4.1 Patients, endoprothèses personnalisées et guides de coupe

Les cinq chiens étaient de races et de poids divers, de plus, le stade d'avancement de l'ostéosarcome était différent d'un chien à l'autre. Ceci implique une diversité importante dans les concepts des endoprothèses et des guides de coupe. La Figure 4.1 illustre les patients traités, les endoprothèses personnalisées avant implantation, les radiographies après implantation ainsi que les guides de coupe respectifs.

Les endoprothèses des cas 1, 3 et 5 différaient de la méthode générale de conception et fabrication présentée à la section 2.5.1. Lors du cas 1, l'endoprothèse avait été fabriquée en trois pièces (Figure 4.2a) afin de réduire la quantité de supports nécessaires et les risques de problèmes de FA dus aux contraintes thermiques. Les désavantages de cette configuration étaient l'augmentation des temps de conception et de fabrication et le besoin d'assembler l'endoprothèse à l'aide de vis (Figure 4.2b). Les surfaces de contact étant cruciales, l'étape de finition était aussi impactée.





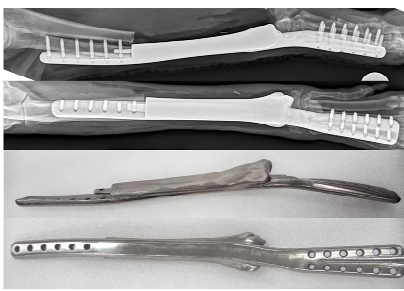




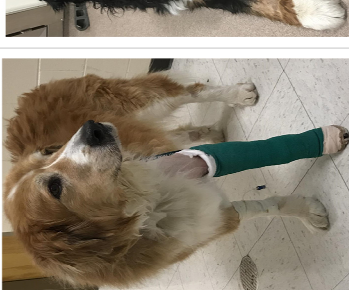


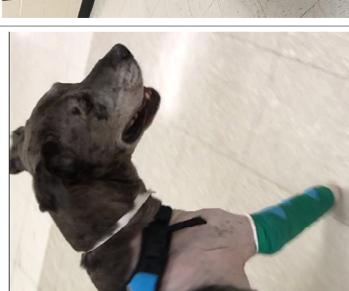


Cas 5		<p>Diesel Saint-Bernard; 7 ans; 87 kg</p>		
Cas 4		<p>Persephone des Pyrénées; 6 ans; 51.8 kg</p>		
Cas 3		<p>Elly Bouvier Bernois; 5 ans; 66 kg</p>		
Cas 2		<p>Maybelle Race croisée; 9 ans; 42.7 kg</p>		
Cas 1		<p>Douglas Race croisée; 9 ans; 37 kg</p>		
Patient		Implant		Guide de coupe

Figure 4.1 : Cinq cas traités lors de l'étude clinique, les endoprothèses et les guides de coupe

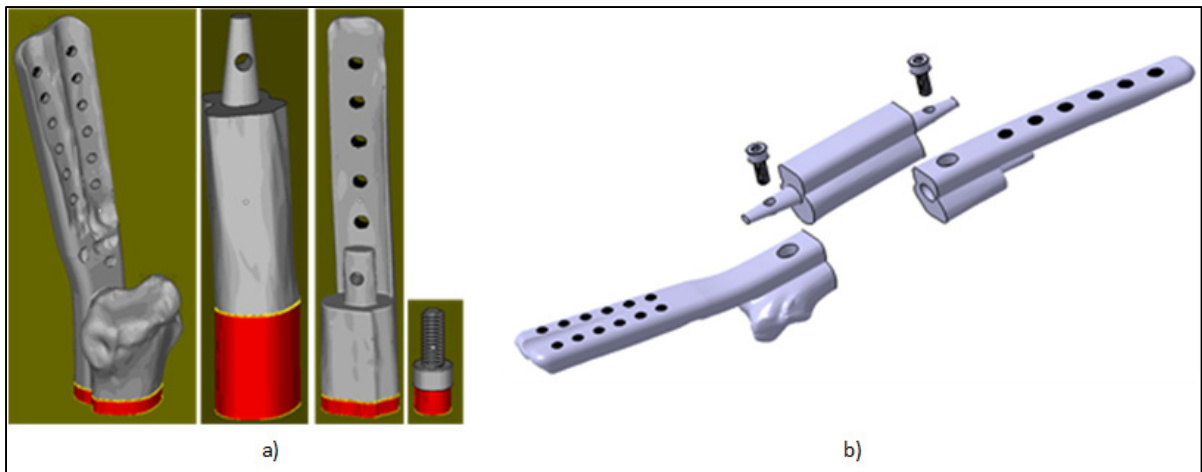


Figure 4.2 : a) Orientation de fabrication de l'endoprothèse pour le cas 1 (supports en rouge),  
b) vue explosée de l'assemblage de l'endoprothèse

Le cas 3 était particulier dans l'état d'avancement de la tumeur : il était nécessaire d'exciser environ 95% du radius. Ceci aurait entraîné une fixation inadéquate entre l'endoprothèse et le radius. Par conséquent, le concept de l'endoprothèse a été modifié en ajoutant une extension s'apposant sur l'ulna (Figure 4.1 Cas 3). Ce cas a démontré parfaitement l'avantage de l'approche personnalisée, l'endoprothèse a pu être adaptée selon les besoins du patient sans affecter grandement le coût de production.

Le cas 5 était un autre bon exemple de l'adaptabilité des endoprothèses personnalisées. Le chien traité était un Saint-Bernard de 87 kg. La taille importante du chien nécessitait un implant plus grand et avec des vis plus grandes, une option qui n'était pas disponible commercialement. Au lieu d'utiliser des vis de 3.5 mm, les trous avaient été conçus pour accommoder des vis de 5 mm. Pour éviter la fracture longitudinale du radius dû à la taille des vis, il était possible de décaler les trous tel qu'affiché sur la partie supérieure de l'implant dans la Figure 4.1 Cas 5.

Le concept des guides de coupe a aussi été amélioré suivant les retours des chirurgiens vétérinaires. Suite au cas 1, la partie apposée sur le radius a été allongée et une extension médiale a été ajoutée permettant un meilleur positionnement.

## 4.2 Analyse de temps

La durée entre l'acquisition des données et l'envoi de l'endoprothèse et du guide de coupe varie entre 65 and 85 heures (Figure 4.3). Le délai entre le diagnostic et le traitement étant crucial dans les cas traitant d'ostéosarcome, dû à la nature progressive de ces tumeurs, il est nécessaire d'améliorer la chaîne technologique pour réduire les délais d'attente.

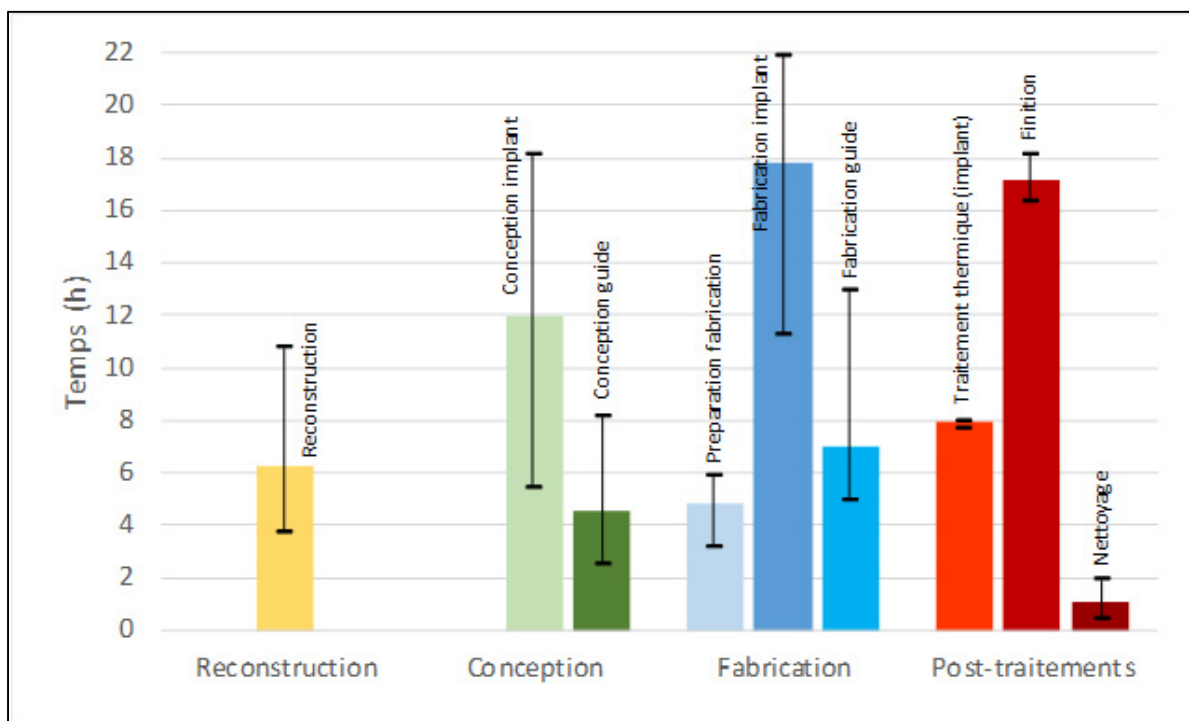


Figure 4.3 : Distribution des temps moyens des étapes de production

En analysant la distribution de temps entre les différentes étapes de production, des goulots d'étranglement peuvent être identifiés. Les étapes les plus longues sont : l'enlèvement des supports et la finition, la fabrication de l'endoprothèse, et la conception de l'endoprothèse. L'étape d'enlèvement des supports et de finition est la plus importante. En effet, cette étape était effectuée de façon manuelle, quasi-artisanale avec l'utilisation d'outils simples dans le contexte académique de ce projet. Dans un contexte industriel, cette étape pourrait être automatisée et optimisée, ce qui réduirait la durée de cette étape de façon significative.

Certains procédés comme la fabrication et le traitement thermique ne peuvent pas être raccourcis à cause de limites technologiques et physiques. La vitesse de fabrication de la machine de FA est limitée par les paramètres de fabrication comme la puissance et la vitesse du laser ainsi que le raclage des couches de poudre. En ce qui touche le traitement thermique, pour permettre la relaxation de contraintes, la durée doit être de 4 heures à 800°C avec 2 heures pour le réchauffement et 2 heures de refroidissement.

L'autre goulot d'étranglement qui pourrait être mentionné est la conception des endoprothèses. Une des raisons de la durée élevée de l'étape de conception est la nécessité d'accommoder les particularités de certains patients comme discuté précédemment pour les cas 1 et 3 (Figure 4.4). En ayant des gabarits préparés pour diverses situations, la conception ne prendrait qu'une fraction du temps, toutefois ceci comprend un investissement initial de temps pour la création d'une banque de gabarits adaptables à une gamme de patients.

Sur la Figure 4.4, il est possible de remarquer une décroissance du temps de conception de l'endoprothèse pour les cas 2, 4 et 5 qui utilisaient le même type de concept. Ceci peut refléter l'effet d'apprentissage, qui indique une augmentation d'efficacité lors de la conception d'implants similaires.

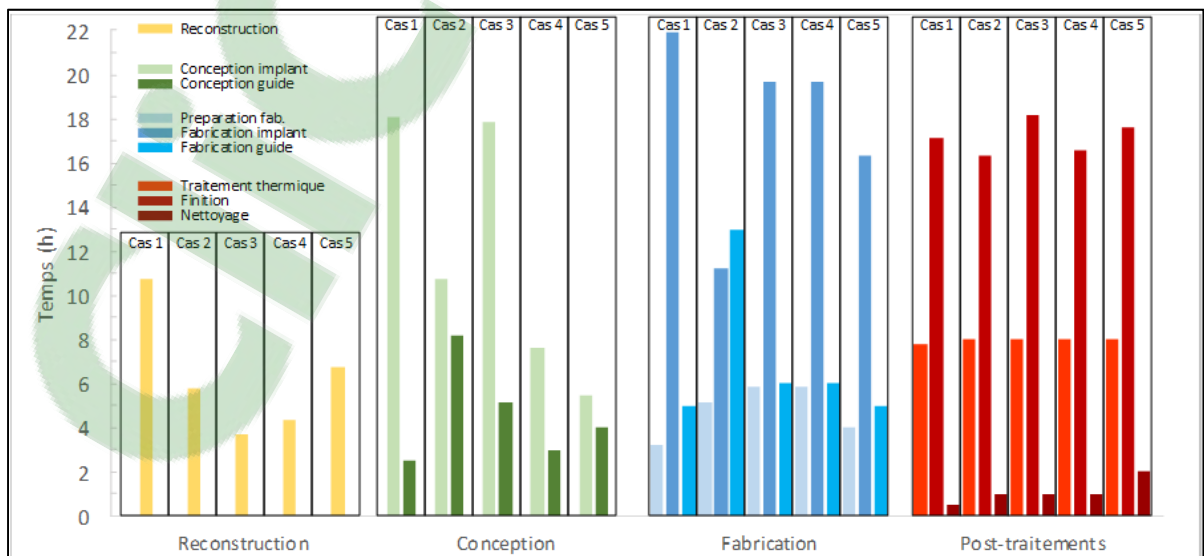


Figure 4.4 : Distribution des temps déployés à chaque étape pour les cinq cas



### 4.3 Analyse des coûts

Les coûts de production sont calculés pour chaque stade de la chaîne technologique. Un taux horaire de 25\$/heure est utilisé pour les étapes nécessitant un technicien. Les coûts liés aux logiciels (Catia, Mimics, Magics) et aux outils utilisés pour la finition ne sont pas pris en compte. Pour l'évaluation du coût de fabrication plusieurs paramètres sont considérés comme la matière première, les consommables, la maintenance et l'amortissement de la machine. Il est à noter que ces sommes sont valables pour une utilisation dans le domaine académique seulement. Puisque la machine ne fonctionne pas en continu et les matériaux de fabrication sont changés souvent, le rendement et les coûts de maintenance ne sont pas représentatifs du milieu industriel. La Figure 4.5 illustre la répartition des coûts où il peut être remarqué que les étapes les plus critiques correspondent à celles qui sont les plus longues : la fabrication de l'endoprothèse, l'enlèvement de supports et la finition, et la conception de l'implant.

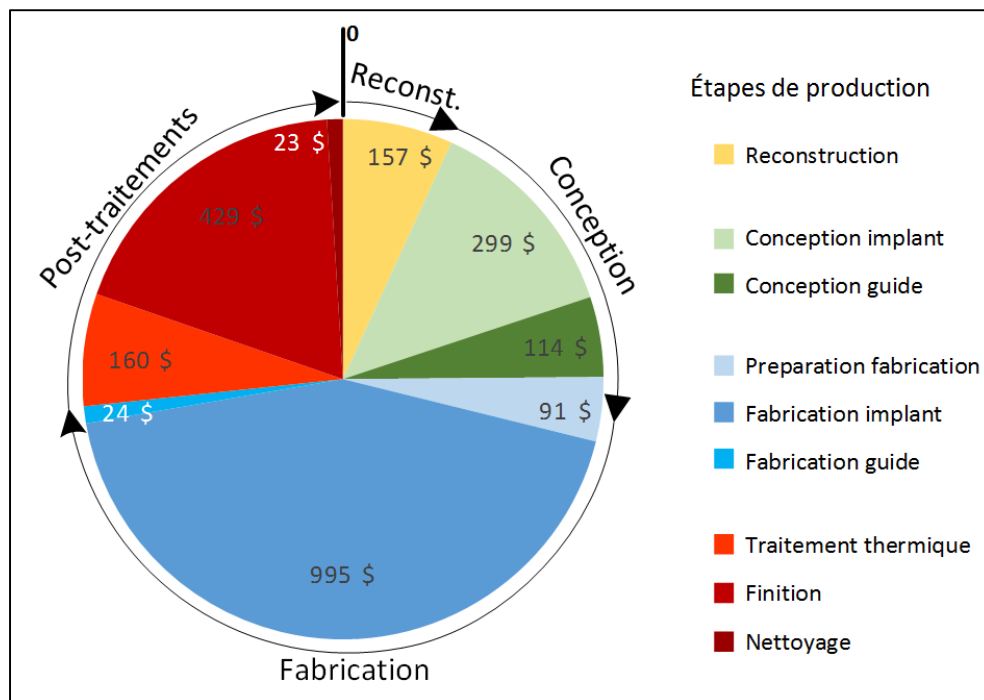


Figure 4.5 : Distribution des coûts moyens de production



La comparaison suivante s'effectue entre le coût de la solution proposée qui est à un niveau de prototype et le coût d'un produit commercial pour lequel la chaîne technologique est mature et qui comprend une marge de profits. Néanmoins, elle permet d'avoir un aperçu sur l'ordre de grandeur de la différence entre les coûts des deux solutions.

Le coût moyen d'une endoprothèse personnalisée avec un guide de coupe est de 2224\$. Cette valeur est d'environ 70-100% plus élevée que le coût d'une plaque avec une endoprothèse commerciales qui se situe aux environs de 1300\$ (VOI, É.-U.) Toutefois, les bénéfices en termes de temps sauvé lors de la chirurgie (25-50%), de la facilité de l'opération ainsi que la diminution potentielle des risques d'infection et de défaillance pourraient bien décaler cette différence de coûts entre la solution proposée et celle qui est disponible commercialement. Ces effets sont difficiles à quantifier et à prendre en compte, particulièrement les risques de complications post opératoires et de défaillance des endoprothèses, qui ne peuvent être évalués sans avoir effectué plusieurs études cliniques pour connaître les bénéfices des endoprothèses personnalisées. Selon le Dr. Séguin du Flint Animal Cancer Center de la Colorado State University :

Le temps gagné économise seulement sur les coûts d'anesthésie [200\$/heure] et opératoires [300\$/heure] en tant que tel. [Si] en moyenne on économise 2 heures, on a sauvé \$1000 en coûts. [...] Par contre et de façon très importante, si on réduit les risques de complications biomécaniques, on pourrait éviter une autre chirurgie et ceci peut facilement coûter un autre 5000-10,000\$ dépendamment de la sévérité. Sans compter la morbidité pour le patient et l'anxiété pour le propriétaire, et pour ça, ça n'a pas de valeur!

Un des moyens de réduction du coût autre que les améliorations proposées précédemment pour raccourcir les délais de la chaîne technologique est la fabrication de plusieurs endoprothèses simultanément. Ceci peut être observé à la Figure 4.6, sachant que les endoprothèses des cas 3 et 4 ont été produites en tandem. Cette combinaison permet de répartir certains coûts de fabrication et de post-traitement sur plusieurs endoprothèses. Par exemple la préparation de la

fabrication, la sortie de la plaque ainsi que le traitement thermique sont effectués sur plusieurs implants d'un seul coup.

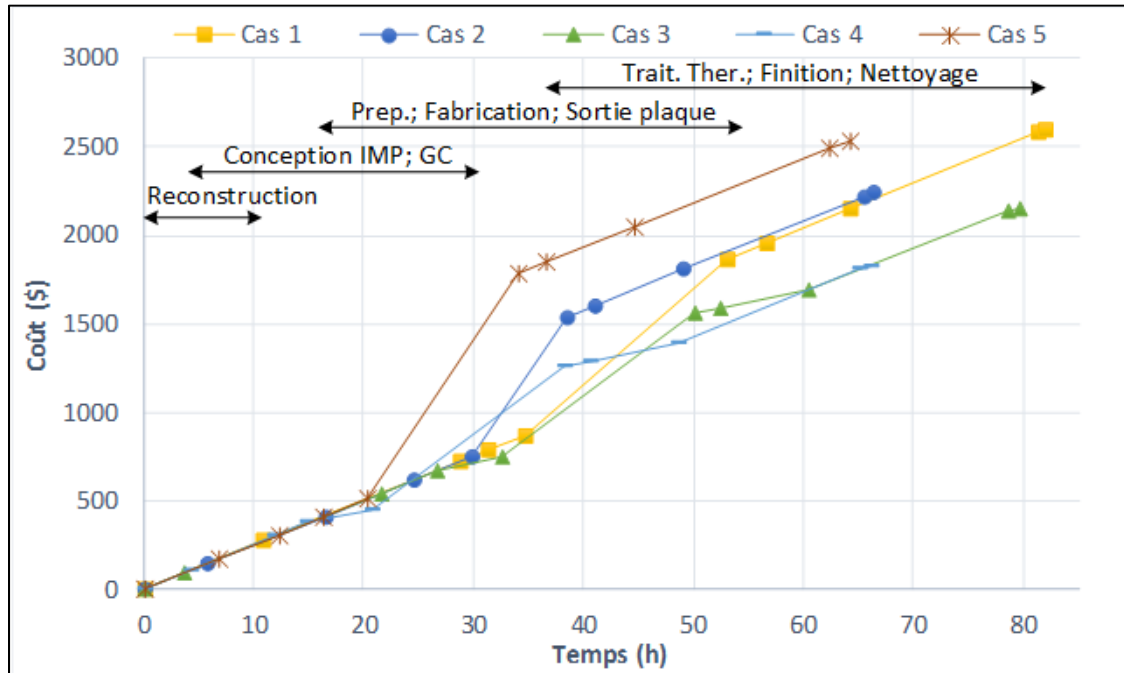


Figure 4.6 : Évolution des coûts en fonction du temps dépensé à chaque étape pour les cinq cas

## CONCLUSIONS

L'objectif principal de cette étude était de développer la chaîne technologique de conception et de fabrication d'endoprothèses et de guides de coupe personnalisés pour des chiens atteints d'ostéosarcome au radius distal. Pour ce faire, une méthodologie a été élaborée débutant par le traitement de données issues d'une tomодensitométrie du patient avec un logiciel de segmentation afin de reconstruire les modèles osseux du membre affecté et controlatéral. Ces modèles ont servi à la conception de l'endoprothèse et du guide de coupe qui épousent idéalement la forme des os. La FA était entamée après validation des concepts par les chirurgiens vétérinaires. L'endoprothèse était fabriquée en Ti-6Al-4V et le guide de coupe était en plastique ABS. Suite à certaines étapes de post-traitement, l'ensemble endoprothèses – guide de coupe pouvait être expédié à la clinique vétérinaire où l'opération de sauvetage de membre était effectuée.

Cette méthodologie a pu être testée dans le cadre de cinq cas traités pour l'étude clinique présentement en cours au Flint Animal Cancer Center de la Colorado State University. En moyenne, le temps d'attente pour un patient était de 65 à 85 heures entre la tomодensitométrie et l'expédition de l'implant vers la clinique vétérinaire. Certaines améliorations aux concepts de l'endoprothèse et du guide de coupe ont été apportées et les goulots d'étranglement du flux de travail ont été identifiés comme la finition et la conception. Le coût moyen de cette approche était de 2224\$ ce qui est 70-100% plus élevé que les alternatives disponibles commercialement. Toutefois, cette solution permet une réduction de 25 à 50% du temps de chirurgie, facilite les manipulations et a un potentiel de réduire les risques d'infection et de défaillance qui ne sont pas quantifiables pour l'instant.

Les performances mécaniques de l'endoprothèses ont été évaluées de façon numérique avec un modèle par éléments finis et de façon expérimentale, en effectuant des essais biomécaniques ex-vivo. Le modèle numérique simplifié d'un membre instrumenté avec une endoprothèse personnalisée a été développé et validé en comparant le comportement cinématique et les courbes force-déplacement avec les valeurs mesurées expérimentalement. Le modèle

numérique ainsi que les tests expérimentaux comportaient certaines limitations comme la configuration de test utilisée, les simplifications importantes de la géométrie du modèle numérique et le faible nombre de tests expérimentaux. Néanmoins, le modèle numérique validé pourrait servir à étudier l'impact des conditions d'entrée comme les propriétés des matériaux et les conditions aux limites. Par exemple il a été observé que les contraintes étaient mieux distribuées dans l'implant lorsque son module d'élasticité se situe entre 25 et 50 GPa. D'autre part, les tests biomécaniques sur des membres cadavériques implantés ont permis d'observer un comportement similaire entre une endoprothèse personnalisée et un ensemble plaque – endoprothèse commercial, compte non tenu de la différence de matériau et de configuration de fixation.

Cette étude a démontré la faisabilité d'utiliser des implants et guides de coupe personnalisés produits par des techniques de FA dans le domaine biomédical. Comme ces technologies sont en évolution constante, il est envisageable qu'elles soient appliquées de façon standard pour l'humain dans un futur rapproché. Toutefois, contrairement à cette étude vétérinaire qui n'a pas nécessité une approbation de la part de Santé-Canada ou de la *Food and Drug Administration*, chez l'humain les certifications sont nécessaires et extrêmement sévères, donc la démarche pour arriver à un produit utilisable risque d'être plus longue et ardue.

Les contributions et les communications résultantes de ces travaux sont présentées dans l'ANNEXE I.

## RECOMMANDATIONS

Plusieurs recommandations et pistes de recherche sont envisageables suivant ces travaux. D'abord, concernant la chaîne technologique, il serait intéressant de créer une banque de gabarits d'endoprothèses qui seraient adaptables à des situations particulières comme celles rencontrées dans les cas 3 et 5 de l'étude clinique avec diverses tailles de vis ou des configurations de fixation spécifiques. Une amélioration de la méthode de finition serait nécessaire pour réduire les délais d'attente et standardiser le processus. Ceci pourrait être réalisé en automatisant l'étape d'enlèvement des supports ou en utilisant des outils plus performants.

Ensuite, comme mentionné au chapitre 2, des matériaux différents pour l'endoprothèse comme des alliages superélastiques en titane ou des plastiques à haute résistance mécanique pourraient offrir de meilleures performances de l'endoprothèse en termes de compatibilité biomécanique, de légèreté et de répartition des contraintes dans le membre implanté. Ceci pourrait aussi être envisagé avec l'utilisation de structures poreuses, qui permettraient aussi de réduire le poids de l'endoprothèse.

La préservation de l'articulation serait une piste à explorer, mais dû à la complexité de l'articulation du poignet et au nombre important de ligaments, cette tâche devrait être effectuée dans le cadre d'un projet de plus grande envergure.

Finalement, le modèle numérique bénéficierait d'être validé sous d'autres conditions de chargement en effectuant un plus grand nombre de tests biomécaniques sur des membres cadavériques provenant de chiens de diverses tailles et races.



## ANNEXE I

### LISTE DE CONTRIBUTIONS, COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS

Les contributions principales réalisées dans le cadre de cette maîtrise sont :

- Développement de la chaîne technologique de conception, de fabrication et de finition d'endoprothèses et guides de coupe personnalisés;
- Développement d'un guide de coupe utilisant un repère anatomique et permettant la bonne orientation du plan de coupe, et dépôt de deux applications de brevet ouvrant la possibilité de commercialisation de cette technologie;
- Développement d'un modèle numérique qui peut servir comme outil d'analyse et d'optimisation de l'endoprothèse personnalisée, et sa validation à l'aide d'un test biomécanique ex-vivo;
- Incorporation et gestion des aspects techniques, numériques, chirurgicaux et cliniques reliant la définition de la problématique à la mise en pratique de la solution sur cinq chiens dans le cadre d'un essai clinique.

Ci-dessous se trouvent les références des publications et des communications ayant traité des travaux effectués.

Publications :

- Article soumis dans le journal *Medical Engineering and Physics*, le 30 juillet 2018. Timercan A; Brailovski V; Petit Y; Lussier B and Séguin B « Design, additive manufacturing, numerical modeling and in vitro testing of patient-specific endoprostheses for limb sparing in dogs »

Applications de brevet :

- Brailovski, Vladimir; Petit, Yvan; Lussier, Bertrand; Seguin, Bernard; Brummund, Martin and Timercan, Anatolie. 2017. « Limb sparing in mammals using patient-specific endoprostheses and cutting guides », US20170360453A1.

- Brailovski, Vladimir; Timercan, Anatolie; Seguin, Bernard; Lussier, Bertrand; Petit, Yvan. 2018. « Limb-sparing in dogs using cutting/positioning guides: design, manufacture and validation (modification to VAL 180 declaration received 04/02/2016) », déposé le 11 janvier 2018.

#### Présentations :

- Lussier B; Seguin B; Timercan A; Petit Y and Brailovski V. 2018. « Limb sparing in dogs using patient-specific endoprotheses and cutting guides: design, manufacture and preliminary validation ». Accepted 52088 (oral presentation) to the 39th World Orthopedic Congress/SICOT (Montreal, Canada, October 10-13th 2018)
- Timercan, Anatolie; Brailovski, Vladimir; Petit, Yvan; Lussier, Bertrand and Séguin, Bernard. 2018. « Limb sparing in dogs using patient-specific endoprotheses and cutting guides: design, manufacture and preliminary validation ». Exposition orale numéro 78 présentée lors de la conférence : CMBBE2018 (Lisbonne, Portugal, Mars 26-29, 2018).
- Lussier, Bertrand; Brailovski, Vladimir; Petit, Yvan; Lecoq, Thomas; Brummund, Martin; Timercan, Anatolie and Séguin, Bernard. 2016. « Novel limb sparing technique using customized 3D printed patient-specific endoprotheses for tumors of the distal radius ». Affiche numéro 24 présentée lors de la conférence : ACVS Surgery Summit (Seattle, WA, USA, Oct. 05-08, 2016).

#### Informations grand public :

- Émilie Corriveau. 7 avril 2018. « Quand l'impression 3D améliore les traitements chirurgicaux ». <https://www.ledevoir.com/societe/science/524367/quand-l-impression-3d-ameliore-les-traitements-chirurgicaux>
- Mathieu Roy. 26 février 2018. « Des prothèses vétérinaires 3D ». <http://tva.canoe.ca/emissions/salutbonjour/chroniques/detail/des-protheses-veterinaires-3d>
- Valentine Chamard. 23 avril 2018. « Des endoprothèses personnalisées à l'étude pour les chiens atteints d'ostéosarcome ». <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la->



[semaine-veterinaire/article/n-1756/des-endoprotheses-personnalisees-a-l-etude-pour-les-chiens-atteints-d-osteosarcome.html](#)

- Anatolie Timercan; Vladimir Brailovski; Yvan Petit; Bertrand Lussier et Bernard Séguin. 8 mai 2018. « Prothèses canines personnalisées imprimées en 3D ». <https://substance.etsmtl.ca/en/protheses-canines-personnalisees-imprimees-3d>



## LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ASTM. 2014. *Standard Specification and Test Method for Metallic Bone Plates*. Consulté le April 20, 2017.
- Barbier, L, J Vander Sloten, G Krzesinski et E Schepers Van Der Perre. 1998. « Finite element analysis of non-axial versus axial loading of oral implants in the mandible of the dog ». *Journal of oral rehabilitation*, vol. 25, n° 11, p. 847-858.
- Bergman, Philip J, E Gregory MacEwen, Ilene D Kurzman, Carolyn J Henry, Alan S Hammer, Deborah W Knapp, Ann Hale, Stephen A Kruth, Mary K Klein et Jeffrey Klausner. 1996. « Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991 to 1993) ». *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 10, n° 2, p. 76-81.
- Socovar LP, Universite de Montreal, Colorado State University Research Foundation 2017. *Limb sparing in mammals using patient-specific endoprostheses and cutting guides*. < <https://patents.google.com/patent/US20170360453A1/en> >.
- Bray, Jonathan P, Andrew Kersley, Warwick Downing, Katherine R Crosse, Andrew J Worth, Arthur K House, Guy Yates, Alastair R Coomer et Ian WM Brown. 2017. « Clinical outcomes of patient-specific porous titanium endoprostheses in dogs with tumors of the mandible, radius, or tibia: 12 cases (2013–2016) ». *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 251, n° 5, p. 566-579.
- Brodey, RS, et DA Abt. 1976. « Results of surgical treatment in 65 dogs with osteosarcoma ». *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 168, n° 11, p. 1032-1035.
- Buracco, Paolo, Emanuela Morello, Marina Martano et Maria Elisabetta Vasconi. 2002. « Pasteurized tumoral autograft as a novel procedure for limb sparing in the dog: a clinical report ». *Veterinary Surgery*, vol. 31, n° 6, p. 525-532.
- Burstein, Albert H, John D Currey, Victor H Frankel et Donald T Reilly. 1972. « The ultimate properties of bone tissue: the effects of yielding ». *Journal of biomechanics*, vol. 5, n° 1, p. 35-42.
- Cai, Yongqing, Xiaoxiang Yang, Bingwei He et Jun Yao. 2015. « Finite element method analysis of the periodontal ligament in mandibular canine movement with transparent tooth correction treatment ». *BMC oral health*, vol. 15, n° 1, p. 106.

- Charles A. Kuntz, Tonia L. Asselin, William S. Dernell, Barbara E. Powers, Rodney C. Straw, Stephen J. Withrow. 1998. « Limb Salvage Surgery for Osteosarcoma of the Proximal Humerus: Outcome in 17 Dogs ». *Veterinary Surgery*, vol. 27, p. 417-422.
- Comblain, Fanny, Samuel Serisier, Nicolas Barthelemy, Marc Balligand et Yves Henrotin. 2016. « Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014 ». *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, vol. 39, n° 1, p. 1-15.
- Conner, Brett P, Guha P Manogharan, Ashley N Martof, Lauren M Rodomsky, Caitlyn M Rodomsky, Dakesha C Jordan et James W Limperos. 2014. « Making sense of 3-D printing: Creating a map of additive manufacturing products and services ». *Additive Manufacturing*, vol. 1, p. 64-76.
- Coomer, A, J Farese, R Milner, J Liptak, N Bacon et D Lurie. 2009. « Radiation therapy for canine appendicular osteosarcoma ». *Veterinary and comparative oncology*, vol. 7, n° 1, p. 15-27.
- DePuySynthes. 2014. « Implant Guide ». < <http://us.synthesvet.com/Implant-Guide-W38.aspx> >. Consulté le 20 avril 2017.
- Dernell, WS, NP Ehrhart, RC Straw et DM Vail. 2007. « Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology ». *Saunders Elsevier*, vol. 4, p. 540-582.
- Douglas, Tania S. 2014. « Additive manufacturing: From implants to organs ». *SAMJ: South African Medical Journal*, vol. 104, n° 6, p. 408-409.
- Fan, Timothy, et Chand Khanna. 2015. « Comparative Aspects of Osteosarcoma Pathogenesis in Humans and Dogs ». *Veterinary Sciences*, vol. 2, n° 3, p. 210-230.
- Gillette, Robert L, et T Craig Angle. 2008. « Recent developments in canine locomotor analysis: a review ». *The Veterinary Journal*, vol. 178, n° 2, p. 165-176.
- Harrysson, Ola L. A., Denis J. Marcellin-Little et Timothy J. Horn. 2015. « Applications of Metal Additive Manufacturing in Veterinary Orthopedic Surgery ». *Jom*, vol. 67, n° 3, p. 647-654.
- Haslauer, Carla Maria, Jessica Collins Springer, Ola LA Harrysson, Elizabeth G Lobo, Nancy A Monteiro-Riviere et Denis J Marcellin-Little. 2010. « In vitro biocompatibility of titanium alloy discs made using direct metal fabrication ». *Medical Engineering and Physics*, vol. 32, n° 6, p. 645-652.

- Helms, Gabriele, Bernd-Arno Behrens, Martin Stolorz, Patrick Wefstaedt et Ingo Nolte. 2009. « Multi-body simulation of a canine hind limb: model development, experimental validation and calculation of ground reaction forces ». *Biomedical engineering online*, vol. 8, n° 1, p. 36.
- Horn, Timothy Joseph. 2014. « Development and Experimental Evaluation of a Novel, Patient Specific Implant for Limb Sparing Surgery ». North Carolina State University.
- Kirpensteijn, J., R. van den Bos, W. E. van den Brom et H. A. W. Hazewinkel. 2000. « Ground reaction force analysis of large breed dogs when walking after the amputation of a limb ». *Veterinary Record*, vol. 146, n° 6, p. 155-159.
- Liptak, Julius M, William S Dernell, Nicole Ehrhart, Mary H Lafferty, Gabrielle J Monteith et Stephen J Withrow. 2006a. « Cortical Allograft and Endoprosthesis for Limb-Sparing Surgery in Dogs with Distal Radial Osteosarcoma: A Prospective Clinical Comparison of Two Different Limb-Sparing Techniques ». *Veterinary Surgery*, vol. 35, n° 6, p. 518-533.
- Liptak, Julius M, William S Dernell, B Duncan X Lascelles, Susan M Larue, Vicki J Jameson, Barbara E Powers, Douglas J Huber et Stephen J Withrow. 2004. « Intraoperative extracorporeal irradiation for limb sparing in 13 dogs ». *Veterinary Surgery*, vol. 33, n° 5, p. 446-456.
- Liptak, Julius M, Nicole Ehrhart, Brandon G Santoni et Donna L Wheeler. 2006b. « Cortical Bone Graft and Endoprosthesis in the Distal Radius of Dogs: A Biomechanical Comparison of Two Different Limb-Sparing Techniques ». *Veterinary Surgery*, vol. 35, n° 2, p. 150-160.
- MacDonald, Tamara L, et Teresa D Schiller. 2010. « Limb-sparing surgery using tantalum metal endoprosthesis in a dog with osteosarcoma of the distal radius ». *The Canadian Veterinary Journal*, vol. 51, n° 5, p. 497.
- MacLeod, A, AHRW Simpson et P Pankaj. 2018. « Experimental and numerical investigation into the influence of loading conditions in biomechanical testing of locking plate fracture fixation devices ». *Bone and Joint Research*, vol. 7, n° 1, p. 111-120.
- Martin, R Bruce, David B Burr, Neil A Sharkey et David P Fyhrie. 2015. « Mechanical properties of bone ». In *Skeletal tissue mechanics*. p. 355-422. Springer.

- Mitchell, K. E., S. E. Boston, M. Kung, S. Dry, R. C. Straw, N. P. Ehrhart et S. D. Ryan. 2016. « Outcomes of Limb-Sparing Surgery Using Two Generations of Metal Endoprosthesis in 45 Dogs With Distal Radial Osteosarcoma. A Veterinary Society of Surgical Oncology Retrospective Study ». *Vet Surg*, vol. 45, n° 1, p. 36-43.
- Morello, E, P Buracco, M Martano, B Peirone, C Capurro, A Valazza, D Corro, R Ferracini et M Sora. 2001. « Bone allografts and adjuvant cisplatin for the treatment of canine appendicular osteosarcoma in 18 dogs ». *Journal of Small Animal Practice*, vol. 42, n° 2, p. 61-66.
- Morello, E., M. Martano et P. Buracco. 2011. « Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: similarities and differences with human osteosarcoma ». *Vet J*, vol. 189, n° 3, p. 268-77.
- Morello, Emanuela, Elisabetta Vasconi, Marina Martano, Bruno Peirone et Paolo Buracco. 2003. « Pasteurized tumoral autograft and adjuvant chemotherapy for the treatment of canine distal radial osteosarcoma: 13 cases ». *Veterinary Surgery*, vol. 32, n° 6, p. 539-544.
- Murr, LE, SA Quinones, SM Gaytan, MI Lopez, A Rodela, EY Martinez, DH Hernandez, E Martinez, F Medina et RB Wicker. 2009. « Microstructure and mechanical behavior of Ti-6Al-4V produced by rapid-layer manufacturing, for biomedical applications ». *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, vol. 2, n° 1, p. 20-32.
- Natali, AN, et EA Meroi. 1989. « A review of the biomechanical properties of bone as a material ». *Journal of biomedical engineering*, vol. 11, n° 4, p. 266-276.
- Patterson, Russell H, Gail K Smith, Thomas P Gregor et Charles D Newton. 1991. « Biomechanical stability of four cranial cruciate ligament repair techniques in the dog ». *Veterinary Surgery*, vol. 20, n° 2, p. 85-90.
- Phillips, Brenda, Barbara E Powers, William S Dernell, Rod C Straw, Chand Khanna, Gary S Hogge et David M Vail. 2009. « Use of single-agent carboplatin as adjuvant or neoadjuvant therapy in conjunction with amputation for appendicular osteosarcoma in dogs ». *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 45, n° 1, p. 33-38.
- Pooya, H. A., B. Seguin, D. R. Mason, P. J. Walsh, K. T. Taylor, P. H. Kass et S. M. Stover. 2004. « Biomechanical comparison of cortical radial graft versus ulnar transposition graft limb-sparing techniques for the distal radial site in dogs ». *Vet Surg*, vol. 33, n° 4, p. 301-8.

- Ratner, B.D., A.S. Hoffman, F.J. Schoen et J.E. Lemons. 2004. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. Elsevier Science.
- Rho, Jae-Young, Liisa Kuhn-Spearing et Peter Zioupos. 1998. « Mechanical properties and the hierarchical structure of bone ». *Medical Engineering & Physics*, vol. 20, n° 2, p. 92-102.
- Rothstock, Stephan, Michael P Kowaleski, Randy J Boudrieau, Brian S Beale, Alessandro Piras, Mark Ryan, Ludovic Bouré et Stefano Brianza. 2012. « Biomechanical and computational evaluation of two loading transfer concepts for pancarpal arthrodesis in dogs ». *American journal of veterinary research*, vol. 73, n° 11, p. 1687-1695.
- Sandersoln, RO, C Beata, RM Flipo, JP Genevois, C Macias, S Tacke, A Vezzoni et JF Innes. 2009. « Systematic review of the management of canine osteoarthritis ». *Veterinary Record*, vol. 164, n° 14, p. 418-424.
- Séguin, Bernard, Peter J Walsh, David R Mason, Erik R Wisner, Jessica L Parmenter et William S Dernell. 2003. « Use of An ipsilateral Vascularized Ulnar Transposition Autograft for Limb-Sparing Surgery of the Distal Radius in Dogs: An Anatomic and Clinical Study ». *Veterinary Surgery*, vol. 32, n° 1, p. 69-79.
- Selvarajah, Gayathri Thevi, et Jolle Kirpensteijn. 2010. « Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma ». *The Veterinary Journal*, vol. 185, n° 1, p. 28-35.
- Shahar, R, et L Banks-Sills. 2004. « A quasi-static three-dimensional, mathematical, three-body segment model of the canine knee ». *Journal of biomechanics*, vol. 37, n° 12, p. 1849-1859.
- Sheremetyev, V, V Brailovski, S Prokoshkin, K Inaekyan et S Dubinskiy. 2016. « Functional fatigue behavior of superelastic beta Ti-22Nb-6Zr (at%) alloy for load-bearing biomedical applications ». *Materials Science and Engineering: C*, vol. 58, p. 935-944.
- Shetye, S. 2010. « Development of a novel endoprosthesis for canine limb-sparing using a finite element approach ». Fort Collins, Colorado, Colorado State University, 109 p.
- Shetye, Snehal S, Ketan Malhotra, Stewart D Ryan et Christian M Puttlitz. 2009. « Determination of mechanical properties of canine carpal ligaments ». *American journal of veterinary research*, vol. 70, n° 8, p. 1026-1030.

- Simoneau, Charles, Patrick Terriault, Bruno Jetté, Mathieu Dumas et Vladimir Brailovski. 2017. « Development of a porous metallic femoral stem: Design, manufacturing, simulation and mechanical testing ». *Materials & Design*, vol. 114, p. 546-556.
- Sing, Swee Leong, Jia An, Wai Yee Yeong et Florencia Edith Wiria. 2016. « Laser and electron-beam powder-bed additive manufacturing of metallic implants: A review on processes, materials and designs ». *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 34, n° 3, p. 369-385.
- Spodnick, GJ, J Berg, WM Rand, SH Schelling, G Couto, HJ Harvey, RA Henderson, G MacEwen, N Mauldin et DL McCaw. 1992. « Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988) ». *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 200, n° 7, p. 995-999.
- Straw, Rodney C, et Stephen J Withrow. 1996. « Limb-sparing surgery versus amputation for dogs with bone tumors ». *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, vol. 26, n° 1, p. 135-143.
- Sugita, Takehiko, et Andrew A Amis. 2001. « Anatomic and biomechanical study of the lateral collateral and popliteofibular ligaments ». *The American journal of sports medicine*, vol. 29, n° 4, p. 466-472.
- Szewczyk, M., R. Lechowski et K. Zabielska. 2015. « What do we know about canine osteosarcoma treatment? Review ». *Vet Res Commun*, vol. 39, n° 1, p. 61-7.
- Tetsworth, Kevin, Steve Block et Vaida Glatt. 2017. « Putting 3D modelling and 3D printing into practice: virtual surgery and preoperative planning to reconstruct complex post-traumatic skeletal deformities and defects ». *SICOT-J*, vol. 3.
- Uhl, Justin M, Bernard Seguin, Amy S Kapatkin, Kurt S Schulz, Tanya C Garcia et Susan M Stover. 2008. « Mechanical comparison of 3.5 mm broad dynamic compression plate, broad limited-contact dynamic compression plate, and narrow locking compression plate systems using interfragmentary gap models ». *Veterinary surgery*, vol. 37, n° 7, p. 663-673.
- Vandenbroucke, Ben, et Jean-Pierre Kruth. 2007. « Selective laser melting of biocompatible metals for rapid manufacturing of medical parts ». *Rapid Prototyping Journal*, vol. 13, n° 4, p. 196-203.
- Ventola, C Lee. 2014. « Medical applications for 3D printing: current and projected uses ». *Pharmacy and Therapeutics*, vol. 39, n° 10, p. 704.



- VOI, Veterinary Orthopedic Implants. 2017. « Special situation ». < <http://vetimplants.com/2015/wp-content/uploads/2017/01/Special-Situation.pdf> >. Consulté le 20 avril 2017.
- Wang, Xiaojian, Shanqing Xu, Shiwei Zhou, Wei Xu, Martin Leary, Peter Choong, M Qian, Milan Brandt et Yi Min Xie. 2016. « Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: a review ». *Biomaterials*, vol. 83, p. 127-141.
- Withrow, S.J., R. Page et D.M. Vail. 2013. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology - E-Book*. Over 10 000 diagnosed with OS in the US. Elsevier Health Sciences.
- Withrow, SJ, DE Thrall, RC Straw, BE Powers, RH Wrigley, SM Larue, RL Page, DC Richardson, KW Bissonette et CW Betts. 1993. « Intra-arterial cisplatin with or without radiation in limb-sparing for canine osteosarcoma ». *Cancer*, vol. 71, n° 8, p. 2484-2490.
- Withrow, Stephen J, Barbara E Powers, Rodney C Straw et Ross M Wilkins. 1991. « Comparative aspects of osteosarcoma. Dog versus man ». *Clinical orthopaedics and related research*, n° 270, p. 159-168.
- Wong, Kwok Chuen. 2016. « 3D-printed patient-specific applications in orthopedics ». *Orthop Res Rev*, vol. 8, p. 57-66.
- Woo, S L-Y, MA Gomez, Y Seguchi, CM Endo et WH Akeson. 1983. « Measurement of mechanical properties of ligament substance from a bone-ligament-bone preparation ». *Journal of orthopaedic research*, vol. 1, n° 1, p. 22-29.
- Woo, SL-Y, MA Gomez et WH Akeson. 1981. « The time and history-dependent viscoelastic properties of the canine medial collateral ligament ». *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 103, n° 4, p. 293-298.
- Yan, Chunze, Liang Hao, Ahmed Hussein et Philippe Young. 2015. « Ti-6Al-4V triply periodic minimal surface structures for bone implants fabricated via selective laser melting ». *journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, vol. 51, p. 61-73.

