

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 REVUE DE LITTÉRATURE	5
1.1 Anatomie et biomécanique du rachis thoracolombaire.....	6
1.1.1 L'os vertébral.....	6
1.1.2 Les disques intervertébraux	7
1.1.3 Les ligaments	9
1.1.4 La mobilité du rachis	11
1.2 Anatomie et histologie du système nerveux central	14
1.2.1 La moelle épinière.....	15
1.2.2 Les racines nerveuses.....	17
1.2.3 Insertion de la moelle épinière dans le rachis	17
1.2.4 Pie mère	18
1.2.5 Dure mère.....	18
1.2.6 Liquide céphalo-rachidien (LCR).....	18
1.2.7 Structures ligamentaires.....	19
1.3 Propriétés mécaniques du SNC.....	19
1.3.1 Moelle épinière	20
1.3.2 Structures anatomiques environnantes.....	22
1.4 Classification des lésions du rachis.....	23
1.5 Lésions de la moelle épinière et critère de lésion neurologique	24
1.6 Modèles par éléments finis du rachis.....	27
1.6.1 Corps vertébraux ou vertèbres isolées	27
1.6.2 Unités fonctionnelles (2 ou 3 vertèbres).....	28
1.6.3 Rachis complet ou humain complet.....	29
1.7 Modèles éléments finis du système nerveux central.....	30
1.7.1 Modèles de moelle isolée.....	30
1.7.2 Modèle de SNC et rachis	31
1.8 Bilan sur la littérature.....	33
CHAPITRE 2 HYPOTHESES ET OBJECTIFS.....	35
CHAPITRE 3 PREDICTION OF BONE ANISOTROPIC MECHANICAL PROPERTIES IN OSTEOPOROTIC HUMAN VERTEBRAL BODY FROM MICROSTRUCTURAL PARAMETERS	39
3.1 Introduction.....	40
3.2 Methods.....	40
3.3 Results and Discussion	42
3.4 Conclusion	44

CHAPITRE 4	REGIONAL DISTRIBUTION OF ANISOTROPIC MECHANICAL PROPERTIES IN THE VERTEBRAL BODY TRABECULAR BONE FROM MIROSTRUCTURAL PARAMETERS.....	45
4.1	Introduction	46
4.2	Material and methods	47
4.3	Results	50
4.4	Discussion.....	54
CHAPITRE 5	BIOMECHANICS OF THORACOLUMBAR JUNCTION VERTEBRAL FRACTURES FROM VARIOUS KINEMATIC CONDITIONS.....	59
5.1	Introduction	60
5.2	Methods	61
5.3	Results	66
5.4	Discussion.....	72
5.5	Conclusion.....	75
CHAPITRE 6	MORPHOMETRICS OF THE ENTIRE HUMAN SPINAL CORD AND SPINAL CANAL MEASURED FROM IN VIVO HIGH RESOLUTION ANATOMICAL MRI.....	77
6.1	Introduction	78
6.2	Material and methods	79
	6.2.1 MR protocol.....	79
	6.2.2 Post processing and statistical analyses.....	81
6.3	Results	84
	6.3.1 SC measurements	84
	6.3.2 Leave one out analysis and SC invariants	87
	6.3.3 CSF and spinal canal	88
	6.3.4 Inter-observer reliability	90
6.4	Discussion.....	91
CHAPITRE 7	DYNAMIC PROPERTIES OF THE PORCINE SPINAL CORD UNDER TRANSVERSE COMPRESSION DEPENDING ON STRAIN RATE.....	95
7.1	Introduction	96
7.2	Material and methods	98
7.3	Results	101
7.4	Discussion.....	105
7.5	Conclusion.....	108
CHAPITRE 8	NUMERICAL STUDY OF SPINAL CORD CONTUSION: MECHANICAL CHARACTERISTICS AND PROTECTIVE ROLE OF CEREBROSPINAL FLUID	109
8.1	Introduction	110
8.2	Material and methods	111

8.3	Results.....	115
8.4	Discussion.....	118
CHAPITRE 9 DEVELOPPEMENT D'UN CRITERE DE LESION MEDULLAIRE TRAUMATIQUE PAR APPROCHE COMBINEE NUMERIQUE ET EXPERIMENTALE.....		
		121
9.1	Introduction.....	121
9.2	Matériel et méthode	123
	9.2.1 Modèle expérimental de contusion.....	123
	9.2.2 Suivi post-trauma.....	124
	9.2.3 Modèle par éléments finis.....	125
9.3	Résultats.....	126
9.4	Discussion.....	131
9.5	Conclusion	135
CHAPITRE 10 DISCUSSION GENERALE.....		
		137
CONCLUSION.....		
		144
ANNEXE 1 REVUE DES PROTOCOLES DÉSSAIS MECANIQUES SUR LA MOELLE EPINIÈRE		
		146
10.1	Traction.....	146
	10.1.1 Bilston et Thibault (Bilston and Thibault 1996).....	146
	10.1.2 Fiford et Bilston (Fiford and Bilston 2005).....	147
	10.1.3 Galle (Galle, Ouyang et al. 2007).....	149
	10.1.4 Ichihara(Ichihara, Taguchi et al. 2001).....	150
	10.1.5 Oakland (Oakland, Hall et al. 2006).....	150
10.2	Compression	152
	10.2.1 Galle (Galle, Ouyang et al. 2007).....	152
ANNEXE 2 COMPLEMENTS AU CHAPITRE 6 (“supplementary digital content” – SDC).....		
		154
LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		
		158

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 1.1 Récapitulatif des propriétés de la moelle épinière reportées dans la littérature.....	21
Tableau 3.1 Table 1 Correlation between mechanical parameters measured experimentally and calculated with relations from Goulet et al. (Goulet, Goldstein et al. 1994) or from this study	43
Tableau 4.1 Table 1 Overall means and standard deviation for all microstructural and mechanical parameters. T-tests results, which evaluate differences between anterior and posterior, between proximal, medial and distal, and between central and peripheral VOIs.....	52
Tableau 4.2 Table 2 Overall means and standard deviations for all microstructural and mechanical parameters. T-tests results are p-values evaluating significant differences between anterior and posterior, between proximal, medial and distal, and between central and peripheral VOIs.....	54
Tableau 6.1 Table 1 Intra- and inter-individual variability and bias compared to post mortem data(Kameyama, Hashizume et al. 1994)	86
Tableau 6.2 Table 2 Inter-operator reliability results	90
Tableau 7.1 Table 1 Description of the loading types and the experimental plan.....	100
Tableau 7.2 Table 2 Anteroposterior and mediolateral diameters of the spinal cord samples, and ramp tests results grouped by spinal levels and strain rates	104
Tableau 8.1 Table 1 Mesh characteristics and material properties of the model's different morphological features.....	113
Tableau 8.2 Table 2 Maximum Von Mises stress in white (WM) and gray matters (GM) grouped by models, impactor type and vertebral level.....	116
Tableau 9.1 Résultat des paramètres mesurés par IRM, à l'état basal, aux jours 1 et 35 suivant le traumatisme, et au niveau d'altération maximal.....	127

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1.1 Identification des différentes zones d'une vertèbre vue de dessus. Tirée de Drake (2006)	6
Figure 1.2: Structure du disque intervertébral. Tirée de Kamina (1997).....	8
Figure 1.3: Ligaments postérieur et antérieur. Tirée de Drake (2006).	9
Figure 1.4: Ligaments inter-épineux, jaunes et inter-apophysaires. Tirée de Drake (2006).....	10
Figure 1.5: Mobilité du rachis: A. flexion extension, B. inflexion latérale, C. torsion. Tirée de Kapandji (1994).....	12
Figure 1.6: Flexion – extension. Tirée de clubortho.fr	13
Figure 1.7: Coupes de la moelle au niveau C4 (sur la gauche) et au niveau de la queue de cheval (à droite). Tirée de Schuenke (2007).....	15
Figure 1.8: Schéma à échelle cellulaire des substances blanche et grise. Tirée de Schuenke (2007)	16
Figure 1.9: canaux ascendants et descendants de la moelle épinière. D'après Mikael Häggström.	16
Figure 1.10 Niveaux spinaux et niveaux vertébraux	17
Figure 1.11: Comportement en traction de la moelle épinière à différents taux de déformations. Tirée de Fiford (2005, p. 1511).....	20
Figure 1.12: Comportement d'échantillons isolés de substances blanche et grise. Tirée de Ichihara (2001, p. 364).....	21
Figure 1.13: Phénomènes physico-chimiques déclenchés par un traumatisme médullaire. Tirée de Kwon (2004, p. 456).....	25
Figure 1.14: occlusion dynamique du canal médullaire. Tirée de Wilcox (2002, p. 383)	26
Figure 1.15 Différents types de modèles par éléments finis de vertèbres isolées.....	28
Figure 1.16: Différents types de modèles par éléments finis de segments vertébraux.	29

Figure 1.17: Modèle HUMOS(Robin 2001).....	30
Figure 1.18 Modèles segments de moelle épinière isolés.....	31
Figure 1.19 Modèles de moelle épinière dans la cage vertébrale.....	32
Figure 2.1 Organisation générale du travail de doctorat. Les deux thématiques de travail (blessures vertébrales ou médullaires) sont abordées par le développement ou l'utilisation de MEF.....	38
Figure 3.1 Slice of a sample of trabecular bone after segmentation.....	41
Figure 3.2 Contribution of the different microstructural parameters in prediction of E (A) and σ_{max} (B).....	43
Figure 4.1: Location of the volumes of interest (VOIs) in a micro-CT image of cadaveric vertebra. Complete volume of trabecular bone was divided into three slices in the infero-superior direction. Each slice was subdivided into 23 VOIs as represented in the figure, resulting in 69 VOIs for each of the 13 cadaveric specimens. These VOIs were used to calculate local micro-structural parameters.....	49
Figure 4.2: Cartography of trabecular bone microstructural parameters throughout the vertebral body. Each column represents the 69 volumes of interest for each parameter. The numbers indicate mean values over the 13 cadaveric specimens.....	51
Figure 4.3 Cartography of mechanical parameters throughout the vertebral body trabecular bone. Each column represents the 69 volumes of interest for one specific parameter. The numbers indicate mean values over the 13 cadaveric specimens.....	53
Figure 5.1 T12-L2 segment from finite element model SM2S that was used in this study. Vertebrae, intervertebral discs, ligaments and coordinate system are represented on this figure.....	63
Figure 5.2 Imposed velocity directions for the four loading categories: (a) compression; (b) shear; (c) distraction; (d) rotation. Sollicitations are combinations of velocity in the main (red arrows) and secondary (black arrows) directions. + and – signs indicate the positive and negative values.....	65
Figure 5.3 Effect of flexion/extension velocity on coronal plane fracture. Posterior-anterior shear (4m.s-1) was combined with (from left to right): extension at 5°.ms-1; extension at 1°.ms-1; flexion at 1°.ms-1; flexion at 5°.ms-1. The fracture plane was close to the	

posterior wall in hyper extension and to the anterior vertebral body for hyper flexion	68
Figure 5.4 Fracture patterns for lateral bending combined with axial rotation at: (a) 5°.ms-1 and (b) 7°.ms-1. The fracture initiated under the right pedicle and propagated towards the upper anterior wall, or following pedicle insertion on the vertebral body for the low and high speed of torsion respectively	69
Figure 5.5 Energy at first element deletion as a function of compression velocity for cases with similar fracture mechanisms (collapse of the vertebral body).....	72
Figure 6.1 MGE transverse slices acquired at different vertebral levels (C, T, L) (left and middle columns) and position of the 7 transverse slices at each vertebral level (right column).	81
Figure 6.2 Dimensions measured on 0.5x0.5mm ² resolution MR images. For the spinal cord (left image) ØAP, ØT, WMarea, SCarea, AW, and PW were measured. For the dural tube (right image) AP, RL, A, P, R, L directions were measured. All acronyms are described in the text.	82
Figure 6.3 Data analysis: (a) Ratio calculation for each volunteer (subscript i = spinal level). (b) Partial invariant database (*) created from all subjects except test subject. (c) Theoretical dimensions of test subject calculated using the partial database, which will then be statistically compared to measurements of the test subject's MRI images.....	83
Figure 6.4 Measurements and calculated ratios of the spinal cord. Data from this study (dark continuous lines with error bars), from Kameyama et al. (Kameyama, Hashizume et al. 1994) (dotted lines and dark gray confidence interval (1SD)), and from Ko et al. (Ko, Park et al. 2004) (light continuous lines and range (light gray, SD not available for this study).	85
Figure 6.5 Theoretical ØT, ØAP (calculated with ØAPnorm) and SCarea calculated from invariant database and SC C3 level measurements of one volunteer superposed to the real measurements of ØT, ØAP and SCarea of the same subject.....	87
Figure 6.6 Lateral eccentricity (dotted line) and antero-posterior eccentricity (continuous line). Results show that lateral eccentricity is close or lower than 10%, and that spinal cord is closer from vertebral body posterior wall at cervical levels and from posterior arch at	

thoracic levels, which confirmed the antero-posterior eccentricity seen on figure 6.1a.	89
Figure 6.7 Canal occupation ratio (continuous line) and spinal canal area (dotted line).	90
Figure 7.1 Mean stress-strain curves and experimental corridor comparison grouped by vertebral level (left) or by strain rates (right)	103
Figure 7.2 DMA tests results: a) E^* , E' , E'' and b) $\tan(\delta)$ variations with frequency	104
Figure 8.1 Stress strain curves for white matter (circle marker) and gray matter (square marker) at $5e-4s^{-1}$ strain rate (dotted line) and $1s^{-1}$ (continuous line). Properties for strain rates between $5e-4s^{-1}$ and $1s^{-1}$ are interpolated by the calculation solver.....	113
Figure 8.2 Finite element model of the spinal cord: a) sagittal section of the complete model (spinal cord in red, dura matter in yellow), with transverse cross-section of the spinal cord for both vertebral levels (T6 and L1) tested in this study; b) representation of the different models used for the sensitivity study.....	115
Figure 8.3 Typical evolution of spinal cord antero-posterior (AP) diameter evolution through time during compression. Von Mises stress are seen on transverse cross-sections of the spinal cord at initial state (a), at dura matter contact (b), at spinal cord contact (c), at maximum compression (d), and after impactor's rebound (e).....	117
Figure 9.1 Exemple de suivi IRM et histologique des spécimens incluant : (a) une image pilote de localisation, (b) des images pondérées en T2, (c, d) des images pondérées en diffusion le long (z) et perpendiculaire (xy) à l'axe de la moelle, (e) une cartographie de perfusion, en baseline, en phase aïgue (1 dpi) et à la fin du suivi longitudinal (35 dpi) (images acquises à 11.75T au CRMBM). Marquages immunohistologiques à la GFAP (f), MBP (g), NF (h) et au CD31 (i) à partir des prélèvements postmortem au niveau lésionnel (analyse effectuée dans le service d'anatomie pathologique de l'hôpital de la Timone, AP-HM). Figure issue de Callot et al., Multimodal spinal cord MRI for structural and vascular temporal characterization of posttraumatic events in a mouse model of spinal cord injury, to be submitted for publication (2013).....	128
Figure 9.2: Courbes force-déplacement pour les essais expérimentaux (groupe 20K en bleu; groupe 40K en rouge) comparées aux courbes	

issues des simulations (20K en noir trait plein; 40K en noir pointillés). Les termes « LXX » correspondent aux numéros d'identifications des différents spécimens.....	130
Figure 9.3 Contrainte de Von Mises sur une coupe transverse de la moelle épinière à la fin de la phase de maintien. L'image a) correspond au cas de chargement du groupe : a) 20K et b) 40K.....	130
Figure 9.4 Contrainte de Von Mises sur une vue dorsale dans les substances blanche (WM) et grise (GM) pour les cas de chargement du groupe : a) 20K et b) 40K	131

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

ALE	Arbitrary lagrangian eulerian
ANR	Agence nationale de la recherche
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
AP	Anteroposterior
AW	Anterior horns width
BMD	Bone mineral density
BV/TV	Bone volume fraction
CEMEREM	Centre d'exploration métabolique par résonance magnétique
Conn.Dn	Connectivity density
CP	Compression percentage
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computed tomography
CR	Compression ratio
DA	Degree of anisotropy
DMA	Dynamic mechanical analysis

XXVIII

DDL	Degré de liberté
FEM	Finite element model
GM	Grey matter
HRP	Horseradish peroxidase
ICC	Intraclass correlation coefficient
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IS	Inferosuperior
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MA	Mechanical anisotropy
MÉF	Modèle éléments finis
MIL	Mean intercept length
ML	Mediolateral
MRI	Magnetic resonance imaging
PW	Posterior horns width
OR	Occupation ratio

RMSE	Root mean squared errors
SA	Structural anisotropy
SC	Spinal cord
SCBF	Spinal cord blood flow
SDC	Supplementary digital content
SEM	Standard error in measurement
SM2S	Spine Model for Safety and Surgery
SMF	Strain rate multiplication factor
SMI	Structure model index
SNC	Système nerveux central
Tb.N	Trabecular number
Tb.Sp	Trabecular separation
Tb.Th	Trabecular thickness
TLJ	Thoracolumbar junction
VOI	Volume of interest

XXX

WM

White matter

LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS DE MESURE

UNITÉS DE BASE

m mètre (unité de longueur)
kg kilogramme (unité de masse)
s seconde (unité de temps)
ms milliseconde (unité de temps)

Aire

cm² centimètre carré
mm² millimètre carré

Volume

cm³ centimètre cube

UNITÉS GÉOMÉTRIQUES

Longueur

m mètre
cm centimètre
mm millimètre
μm micromètre

UNITÉS DE MASSE

Masse

g gramme
mg milligramme

Masse volumique

kg/m³ kilogramme par mètre cube

UNITÉS MÉCANIQUES

Vitesse

m/s mètre par seconde

Accélération

m/s² mètre par seconde carré

UNITÉS DE TEMPS

h heure

min minute

s seconde

ms milliseconde

μs microseconde

Moment d'une force

N.m newton-mètre

Énergie,

J joule

Contrainte, pression

MPa mégapascal

Pa pascal

INTRODUCTION

En 2006 au Canada, une incidence de 50 lésions rachidiennes par million d'individu a été reportée (Pickett, Campos-Benitez et al. 1976). En 2012 aux États-Unis, approximativement 1,5 million de fractures vertébrales par compression ont été relevées, engendrant un coût annuel de 746 millions de dollars (Alexandru and So 2012). Les traumatismes du rachis incluent des ruptures osseuses, des lésions ligamentaires et du disque intervertébral (hernies discales, déchirure du disque). Leurs causes principales sont les accidents véhicules moteurs, les chutes à faible ou haute énergie, et la pratique sportive (Pickett, Campos-Benitez et al. 1976; Leucht, Fischer et al. 2009; Lenehan, Street et al. 2012). Leur traitement est souvent lourd, impliquant par exemple 71% de choix de chirurgie au Canada en 2006, et une durée d'hospitalisation de 16,8 jours (Pickett, Campos-Benitez et al. 1976). Le taux de récurrence (26,1% de fractures suite à une chirurgie du rachis (Lindsay, Burge et al. 2005) est également important et soulève la nécessité d'amélioration des soins. De plus, des prévalences de 15 à 25% environ de lésions de la moelle épinière (ou lésions médullaires) suivant une fracture vertébrale ont été reportées (Magerl, Aebi et al. 1994; Leucht, Fischer et al. 2009). Les lésions médullaires peuvent aller d'une atteinte incomplète des fonctions sensitive et motrices sans séquelles à long terme, à une tétraplégie complète (perte totale des fonctions sensitive et motrice à partir du cou). La fondation Christopher et Dana REEVES rapporte pour chaque patient un coût immédiat d'environ 1 million de dollars, puis un coût annuel d'environ 200 000 dollars pour une tétraplégie haute (niveaux vertébraux C1 à C4). Les fractures vertébrales et les lésions médullaires associées ont donc un fort impact sur la qualité de vie des patients, un fort coût sociétal. La protection du rachis et le traitement des traumatismes impliqués est en constante amélioration (Lenehan, Street et al. 2012), mais des lacunes dans leur compréhension persistent.

L'étude des traumatismes du rachis est ardue notamment car de nombreux types de lésions existent. Les différents patrons de fracture vertébrale ont été observés et décrits dans des classifications cliniques (Holdsworth 1970; Denis 1983; Magerl, Aebi et al. 1994; Vaccaro, Lehman et al. 2005), et sont généralement regroupées en fractures par compression,

par distraction (ou traction), par cisaillement ou par rotation. Ces classifications ont permis de supposer par déduction la cause mécanique d'apparition des différents patrons de fractures. Cependant, le lien entre les conditions de chargement du rachis et les fractures observés est encore mal compris. De même, les blessures médullaires peuvent être de type contusion (suivant une fracture comminutive), cisaillement (suivant une dislocation vertébrale) ou traction (suivant une hyper-flexion du rachis). Les difficultés expérimentales sur la moelle épinière et la complexité de l'environnement morphologique (variation géométriques, interactions fluide-structure) font que la biomécanique des lésions médullaires est encore mal comprise. Ce projet de thèse s'intéresse donc à la fois aux fractures vertébrales thoracolombaires, dont la prévalence est très forte, et aux lésions médullaires associées.

En s'attardant sur la littérature, on observe que les études expérimentales (Duma, Kemper et al. 2006; Garges, Nourbakhsh et al. 2008; Zhu, Lane et al. 2008) ou numériques (Jones and Wilcox 2008) à ce sujet se focalisent généralement sur un seul type de fracture. Les connaissances générées par ces études ne sont donc pas suffisantes pour expliquer la cause de l'ensemble des patrons de fractures connus. Concernant les blessures médullaires, les propriétés intrinsèques de la moelle épinière (matériau mou viscoélastique (Cheng, Clarke et al. 2008), dégradation post-mortem rapide (Oxland, Bhatnagar et al. 2011)) les rendent difficiles à étudier. Il apparaît cependant que l'outil numérique permet de s'affranchir des biais expérimentaux, et est particulièrement adapté à l'étude de comportements lésionnels multiples causés par différentes sollicitations mécaniques. Il est très important de noter que la sensibilité du comportement des modèles numériques aux propriétés qui leur sont données est très forte. Il existe actuellement un manque de connaissance fondamentale sur les propriétés des différentes structures du rachis et de la moelle épinière, notamment sous des conditions traumatiques dynamiques.

L'objectif principal de cette thèse est donc d'améliorer la compréhension des causes mécaniques d'apparition des différents types de fractures vertébrales, ainsi que des éléments d'influence (conditions de chargement, niveau vertébral, effet protecteur du liquide céphalo-

rachidien (LCR)) et de la biomécanique de la contusion médullaire. La problématique sera divisée en sous-objectifs, qui viseront soit l'amélioration des connaissances sur les propriétés de l'os vertébral ou de la moelle épinière, soit l'utilisation de modèles nourris de ces propriétés pour comprendre les phénomènes lésionnels précédemment évoqués.

Ce rapport de thèse se divise en 10 chapitres. Il débutera par une revue de la littérature en rapport avec les thématiques scientifiques abordées (Chapitre 1), suivi d'une présentation des objectifs de la thèse qui découlent des lacunes de la littérature (Chapitre 2). Les réponses à ces objectifs seront présentées dans un acte de conférence (Chapitre 3), 5 articles scientifiques (Chapitres 4 à 8), et un chapitre complémentaire (Chapitre 9). Le rapport se terminera par une discussion générale (Chapitre 10), et une conclusion.

Les connaissances fondamentales sur la biomécanique des traumatismes du rachis acquises durant cette thèse dépassent le simple cadre de l'analyse du traumatisme. Elles seront utilisées dans la prévention des lésions, dans le développement de protections innovantes. De même, elles seront utiles à la mise en œuvre de dispositifs médicaux ou encore dans le choix de stratégies opératoires. Ainsi, les différentes problématiques abordées donneront suite à des recommandations dans les domaines de la clinique, de la protection, et des techniques de modélisation.

CHAPITRE 1

REVUE DE LITTÉRATURE

Cette revue de littérature est un état des connaissances générales portant sur les thématiques concernées par le sujet de thèse. Une revue de littérature approfondie concernant le sujet spécifique traité est proposée en début de chaque chapitre.

Le rachis est une structure mobile, complexe dont l'étude de l'anatomie descriptive et fonctionnelle est indispensable pour la compréhension des processus traumatiques. Cette analyse sera focalisée ici sur l'anatomie du rachis thoracolombaire ainsi que sur celle du système nerveux central. De même la biomécanique des différentes structures qui contribuent à la réponse mécanique des vertèbres sera abordée. Cela concernera tout particulièrement la mobilité relative des vertèbres du rachis thoracolombaire. Enfin, les propriétés mécaniques des structures osseuses et disco-ligamentaires ayant été l'objet d'une thèse précédente dans le cadre du projet « Spine Model for Safety and Surgery » (SM2S - travaux d'Eric WAGNAC), seules les propriétés mécaniques du système nerveux central relatées dans la littérature seront exposées. Enfin, au regard des choix méthodologiques, il est indispensable de fournir une vision aussi complète que possible de la modélisation du rachis. A ce titre, l'ensemble des modèles éléments finis de la colonne vertébrale et du système nerveux central ayant donné lieu à des publications sera décrit et comparés. Enfin, l'ensemble des informations disponibles dans la littérature relatives aux lésions du rachis, puis de la moelle épinière sera recensé. La revue de la littérature concernant l'anatomie et les lésions du rachis est inspirée du rapport de projet de fin d'études de Solenne Lefevre (Lefevre 2010).

1.1 Anatomie et biomécanique du rachis thoracolombaire

1.1.1 L'os vertébral

Toutes les vertèbres possèdent une même structure de base (voir Figure 1.1). Elles se composent d'un corps vertébral, qui constitue la région portante, et en arrière d'un arc vertébral. Le corps vertébral et l'arc vertébral délimitent le trou vertébral ou foramen vertébral. La succession des trous vertébraux forme le canal vertébral qui renferme la moelle épinière. Il est important de noter que les vertèbres cervicales, thoraciques et lombaires ont des géométries légèrement différentes les unes des autres, en particulier l'orientation des facettes articulaires varie en fonction du niveau vertébral.

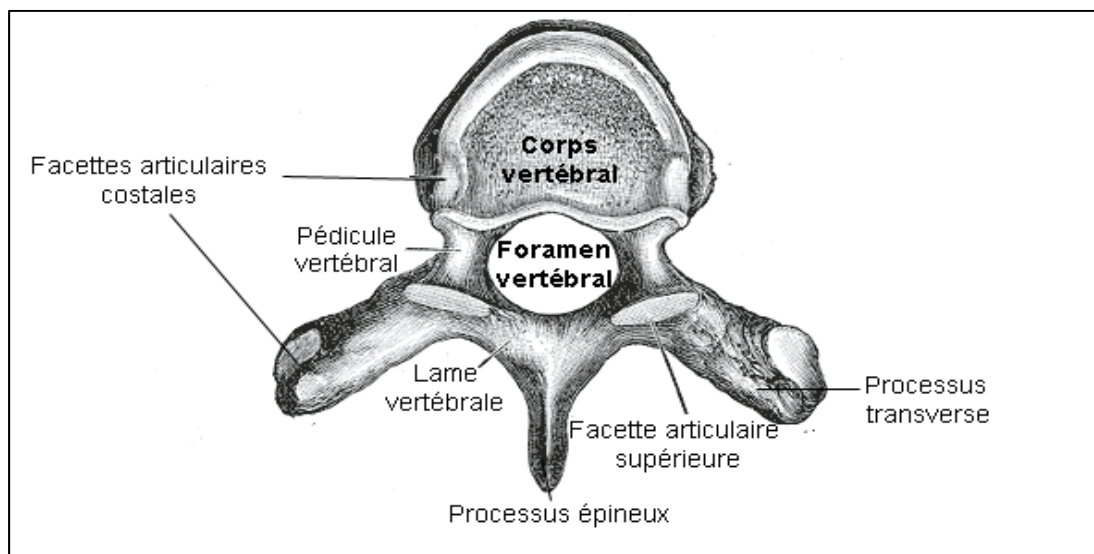


Figure 1.1 Identification des différentes zones d'une vertèbre vue de dessus. Tirée de Drake (2006)

L'arc vertébral est composé de trois processus et de deux lames. Le corps vertébral et l'arc vertébral sont reliés par les pédicules vertébraux. Les pédicules sont des petits cylindres osseux qui prolongent le corps vertébral vers l'arrière. Enfin, sur l'arc vertébral s'attachent les processus transverses, le processus épineux et les facettes articulaires. Ces dernières participent aux liaisons intervertébrales.

L'aspect extérieur des vertèbres pourrait porter à croire que leur structure est homogène et isotrope. Cependant, chaque vertèbre est composée d'os cortical et d'os spongieux. L'os cortical est la partie dure et résistante de l'os, formant une coque externe mince autour de la vertèbre. Au niveau des plateaux vertébraux, son épaisseur varie entre 0,15 et 3,18 mm (Zhao, Pollintine et al. 2009). L'os spongieux est moins dense que l'os cortical et est présent essentiellement dans le corps vertébral de la vertèbre. Il est constitué de lamelles osseuses appelées trabécules, assimilables à des poutres. La répartition des trabécules dans le corps vertébrale est inhomogène et isotrope (Gong, Zhang et al. 2007). Leur organisation et leur orientation sont régies par les contraintes mécaniques exercées sur le corps vertébral (Wolff, Maquet et al. 1986).

1.1.2 Les disques intervertébraux

La taille des disques augmente depuis le haut jusqu'au bas du rachis, avec approximativement 45 mm en dimension antéropostérieure, 64 mm de large et 11 mm d'épaisseur dans la région lombaire.

Chaque disque intervertébral ressemble à un coussinet constitué de deux parties; le noyau pulpeux et l'anneau discale (voir Figure 1.2).

Le noyau pulpeux occupe la zone centrale; c'est une masse gélatineuse hydrophile qui procure au disque une certaine élasticité et compressibilité. Il contient près de 85% d'eau. Par ailleurs, il n'existe pas de limite nette entre le noyau et l'anneau discal mais une zone de transition. Le noyau est entouré d'une zone périphérique de fibres de collagène et de cartilage fibreux résistant: l'anneau fibreux. L'anneau fibreux est souvent considéré comme un composite multicouches. Dans chaque couche, les fibres de collagène sont orientées dans le même sens mais cette orientation change d'une couche à l'autre.

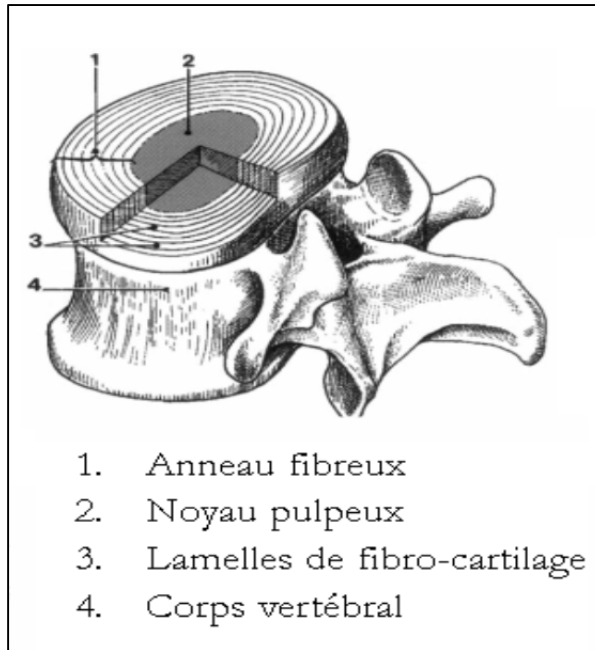


Figure 1.2: Structure du disque intervertébral.
Tirée de Kamina (1997)

Cette organisation confère au disque intervertébral sa résistance et sa rigidité. L'activité physique et les phases de repos entraînent des cycles de chargement mécanique et provoquent ainsi des circulations de fluide entre le disque et les vertèbres. Les disques solidarissent les vertèbres et résistent à la tension dans la colonne vertébrale, ils font office d'amortisseurs lors de l'activité physique, ils permettent à la colonne vertébrale de fléchir, de s'étendre et de se pencher sur le côté. En position debout, le disque intervertébral est principalement soumis à des contraintes compressives.

Le comportement mécanique du disque intervertébral est viscoélastique. La viscoélasticité concerne les matériaux biphases se comportant comme un fluide visqueux et un solide élastique. Elle se traduit par une réponse variant dans le temps lors de l'application d'une contrainte ou d'une déformation constante. On distingue le fluage, ou phénomène de déformation croissante lorsqu'une contrainte constante est appliquée, de la relaxation de contraintes, ou phénomène de diminution des contraintes lorsqu'une déformation constante est appliquée.

1.1.3 Les ligaments

La colonne vertébrale est maintenue par un système complexe de ligaments dont les principaux sont les ligaments longitudinaux antérieur et postérieur (voir Figure 1.3). Il existe aussi les ligaments inter et supra épineux, les ligaments jaunes, les ligaments inter apophysaires et les ligaments capsulaires (voir Figure 1.4).



Figure 1.3: Ligaments postérieur et antérieur.
Tirée de Drake (2006).

Le ligament longitudinal antérieur est amarré à la base du crâne par son extrémité supérieure et à la face antérieure du sacrum par son extrémité inférieure. Il s'élargit graduellement de haut en bas en adhérant fortement aux corps vertébraux. Ce ligament empêche l'hyper extension de la colonne.

Le ligament longitudinal postérieur est disposé sur la face postérieure des corps vertébraux. Tout comme le ligament longitudinal antérieur, il est solidaire tout le long de la colonne des corps vertébraux et des disques intervertébraux. Le ligament longitudinal

postérieur s'oppose lui à l'hyper flexion de la colonne, il est plus étroit et moins résistant que le ligament longitudinal antérieur.

Les ligaments inter-épineux et supra-épineux s'étendent entre les processus épineux des vertèbres adjacentes. Ils s'insèrent sur toute la hauteur du processus épineux.

Les ligaments jaunes relient entre elles les lames des deux vertèbres adjacentes. Ces ligaments minces sont essentiellement composés de tissu élastique et participent à la formation de la paroi extérieure du canal vertébral. Ces ligaments empêchent l'écartement des lames lors des mouvements de flexion et guident le retour à la position anatomique lors de l'extension.

Les ligaments inter-apophysaires sont des ligaments de petites tailles qui relient les apophyses transverses.

Les ligaments capsulaires maintiennent le contact entre les processus articulaires.

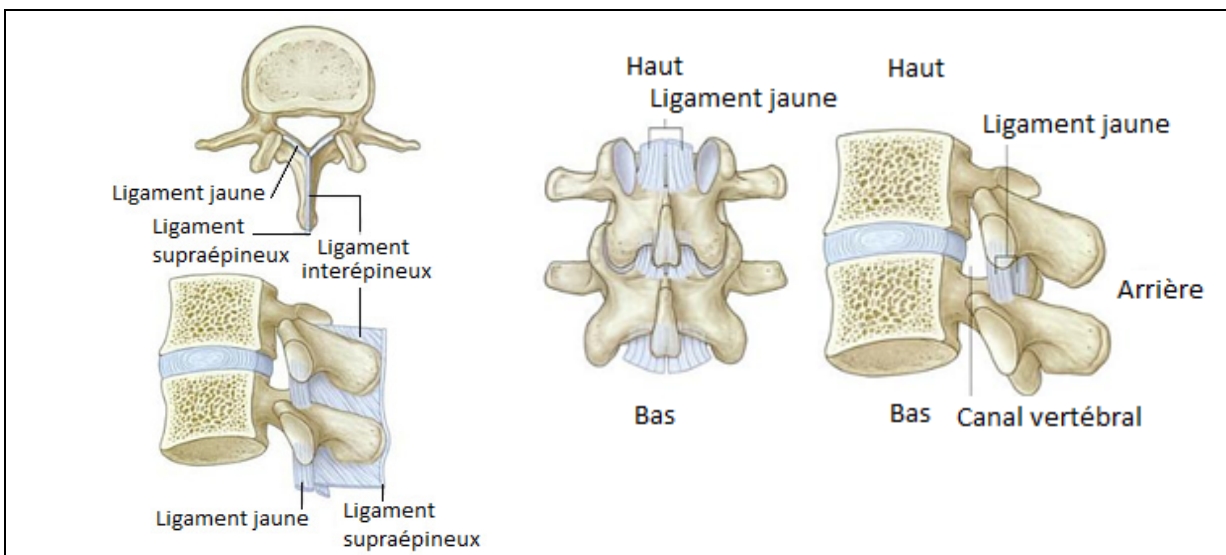


Figure 1.4: Ligaments inter-épineux, jaunes et inter-apophysaires. Tirée de Drake (2006)

1.1.4 La mobilité du rachis

Le rachis supporte d'importantes charges, du fait du poids du corps sus-jacent et des forces générées par les efforts de soulèvement, ce qui requière une grande stabilité. Il doit également assurer avec les hanches la mobilité du tronc.

Tout d'abord, la stabilité du rachis est assurée à tous les niveaux par trois systèmes :

- un appareil articulaire composé en avant par les deux corps vertébraux et le disque intervertébral, et en arrière par deux articulations unissant les apophyses articulaires des deux arcs postérieurs.
- les ligaments; l'ensemble des ligaments limite l'amplitude des mouvements.
- de faibles contractions musculaires s'adaptant aux variations de posture.

La mobilité du rachis est le fruit de plusieurs contributions. Au niveau d'une unité fonctionnelle (segment de 3 vertèbres), le disque intervertébral permet une grande étendue de mouvements (6 degrés de liberté), mais ceux-ci sont limités par le jeu des articulations apophysaires et la mise en tension des ligaments. Plus précisément, les facettes articulaires se comportent comme des guides dont la fonction est d'orienter le mouvement et les structures ligamentaires et les muscles comme des freins qui vont lui donner des limites physiologiques. Les amplitudes de ces mouvements sont très variables suivant les individus (âge, sexe, musculature et élasticité des tissus) et suivant le niveau considéré. Chaque mouvement du rachis est la somme de mouvements intervertébraux des unités fonctionnelles de faible amplitude.

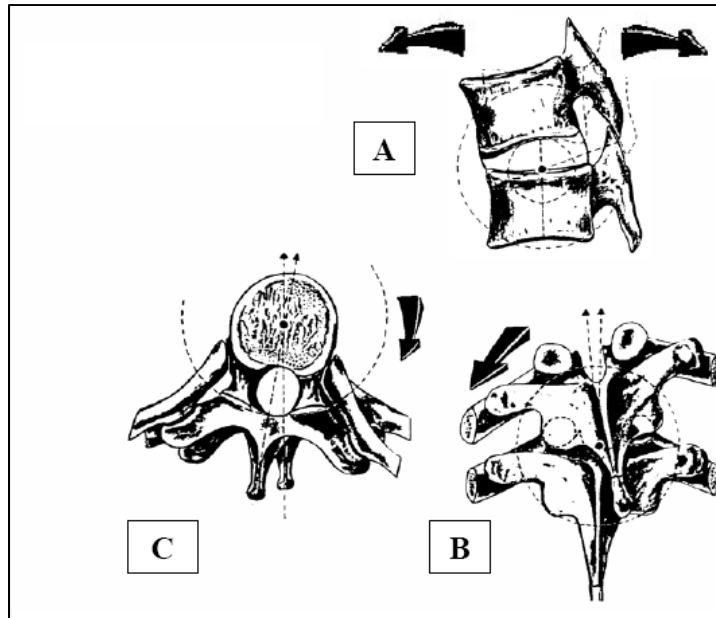


Figure 1.5: Mobilité du rachis: A. flexion extension, B. inflexion latérale, C. torsion. Tirée de Kapandji (1994)

Le mouvement de **flexion** (amplitude de 110° .) est un mouvement plan de la colonne vertébrale. Il entraîne, dans le plan sagittal, des mouvements de rotation d'un axe perpendiculaire au plan sagittal et de translation pour chacune des vertèbres, c'est un mouvement d'ensemble postéro-antérieur. Le mouvement de flexion induit un pincement en avant (antérieurement) ainsi qu'un bâillement en arrière (postérieurement) du disque intervertébral. Le mouvement est guidé par les apophyses articulaires. Il est surtout limité par les ligaments communs postérieurs, supra épineux et interépineux.

Le mouvement d'**extension** a une amplitude de 35° avec pour extrême 145° pour les sujets très souples. Le mouvement d'extension est similaire au mouvement de flexion mais inversé c'est-à-dire que c'est un mouvement antéro-postérieur. De même, à l'inverse du mouvement de flexion, le mouvement d'extension induit un pincement sur les fibres postérieures et un bâillement sur les fibres antérieures du disque intervertébral. Le mouvement est lui aussi guidé par les apophyses articulaires et limité par le ligament longitudinal antérieur ainsi que par le contact des apophyses épineuses.

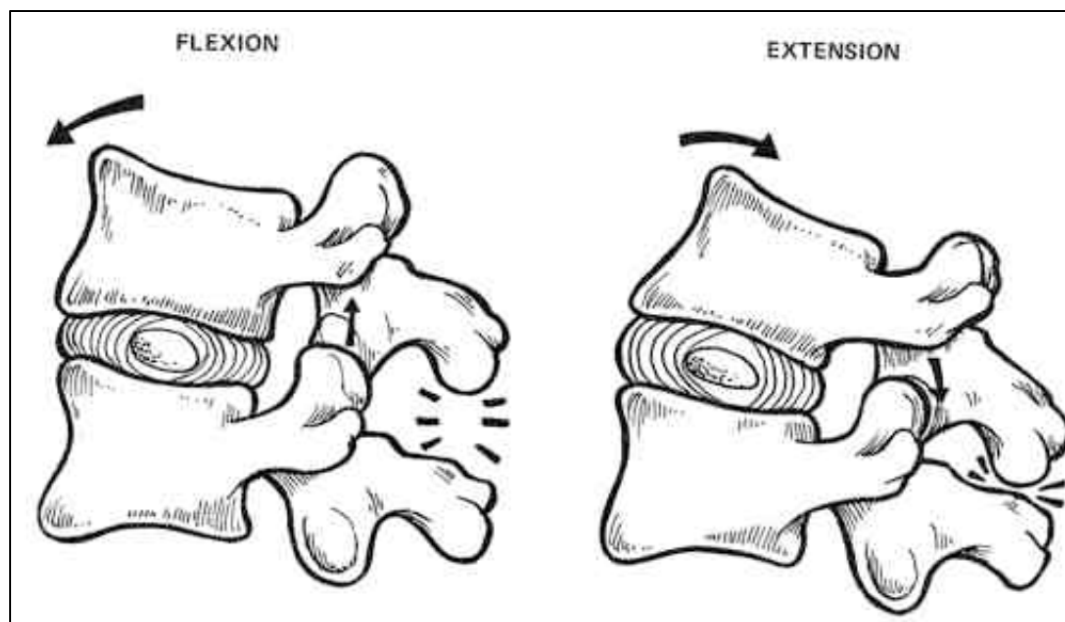


Figure 1.6: Flexion – extension. Tirée de clubortho.fr

Le mouvement d'**inclinaison latérale** ou inflexion (amplitude de 75° par côté) s'accompagne d'une rotation anatomique des vertèbres autour d'un axe perpendiculaire au plan frontal ainsi que de mouvements de translation parallèles au plan frontal. Les mouvements d'inclinaison latérale sont obtenus par glissements antisymétriques au contact des deux surfaces articulaires associés à un écrasement latéral du disque intervertébral. En effet le mouvement d'inflexion latérale fait intervenir un pincement discal du côté de l'inflexion, un bâillement discal de l'autre côté. Ce mouvement est guidé par les apophyses articulaires qui glissent selon le plan sagittal. Au niveau thoracique, l'inclinaison des vertèbres s'accompagne de rotation axiale et vice versa. Les mécanismes d'inclinaison latérale et de rotation axiale se combinent pour créer cette synergie appelée aussi couplage.

Le mouvement de **rotation** (amplitude de 90° de chaque côté) autour de l'axe vertébral est un mouvement induit par une sollicitation en torsion. Lors d'un mouvement de rotation axiale, les fibres du disque intervertébral sont fortement sollicitées de manière oblique. Le mouvement est ici aussi guidé par les apophyses articulaires.

Les données concernant l'amplitude de mouvement sont générales à l'ensemble du rachis, mais chaque zone rachidienne a ses propres amplitudes de déplacement.

Chaque mouvement primaire décrit ci-dessus (mouvements de flexion-extension, inflexion torsion) est accompagné de mouvements secondaires. Ces mouvements secondaires sont le résultat des phénomènes de couplages induits par les facettes articulaires et par le jeu de tensions asymétriques des ligaments verticaux et obliques. Le tableau et la figure suivants (Delerba 2001) synthétisent ces couplages.

Tableau 1.1 Mouvements couplés. Tirée de Delerba (2001). La direction x est postéro-antérieure, la direction y est de droite à gauche, et la direction z est caudo-rostrale.

Couplages	Niveaux thoraciques		Niveaux lombaires	
	Mouvement principal	Mouvement couplé	Mouvement principal	Mouvement couplé
Flexion	Rotation de la vertèbre supérieure autour de y+ et translation suivant x+	/	Rotation de la vertèbre supérieure autour de y+ et translation suivant x+	/
Extension	Rotation de la vertèbre supérieure autour de y- et translation suivant x-	/	Rotation de la vertèbre supérieure autour de y- et translation suivant x-	/
Torsion gauche	Rotation de la vertèbre supérieure autour de z+ et translation suivant y+	Rotation autour de x- ou de x+	Rotation de la vertèbre supérieure autour de z+ et translation suivant y+	Rotation autour de x- ou de x+
Inflexion latérale gauche	Rotation de la vertèbre supérieure autour de x- et translation suivant y+	Rotation autour de z+ ou de z-	Rotation de la vertèbre supérieure autour de x- et translation suivant y+	Rotation autour de z+ ou de z-

1.2 Anatomie et histologie du système nerveux central

Le système nerveux central est un système anatomique majeur dans le contrôle sensori-moteur du corps humain. C'est lui qui fait le lien fonctionnel entre le cerveau et l'ensemble de l'appareil nerveux et musculaire réparti dans tout le corps humain. Il est composé d'éléments morphologiques fonctionnels comme la substance blanche, la substance grise, les racines nerveuses, un système sanguin, et d'éléments morphologiques structurels comme la pie-mère, l'arachnoïde, la dure-mère, un ensemble de ligaments et de la graisse. La

moelle épinière (substances blanche et grise) est baignée par du liquide céphalo-rachidien qui joue à la fois un rôle fonctionnel et structurel. L'ensemble de ces structures anatomiques sont visibles sur la Figure 1.7.

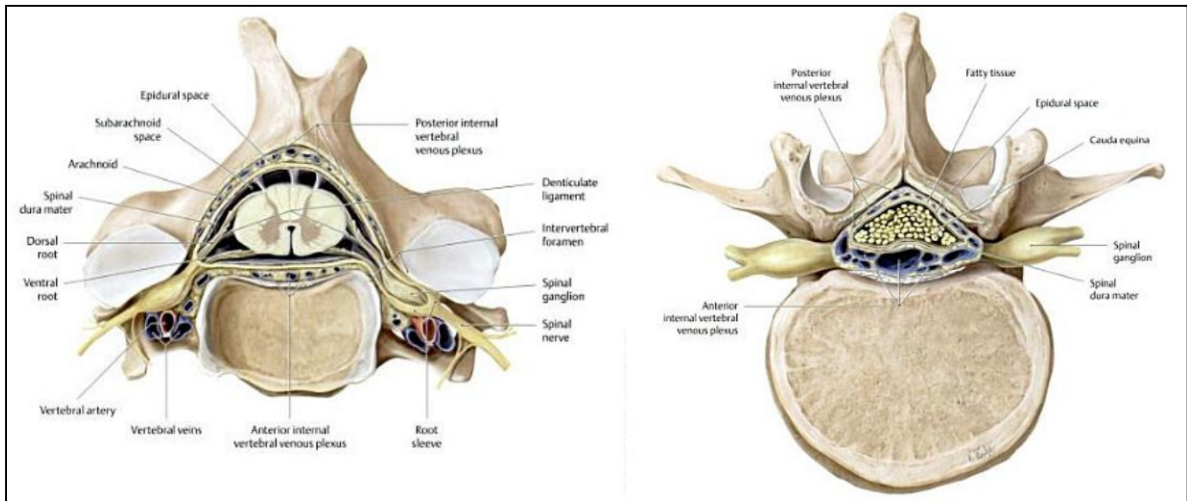


Figure 1.7: Coupes de la moelle au niveau C4 (sur la gauche) et au niveau de la queue de cheval (à droite). Tirée de Schuenke (2007)

1.2.1 La moelle épinière

La moelle épinière est composée de la substance grise et de la substance blanche. Ces deux substances sont en fait des zones spécifiques de la moelle épinière dans lesquelles sont répartis respectivement les noyaux et les axones de mêmes cellules nerveuses. Un lien mécanique lie donc ces deux structures (voir Figure 1.8).

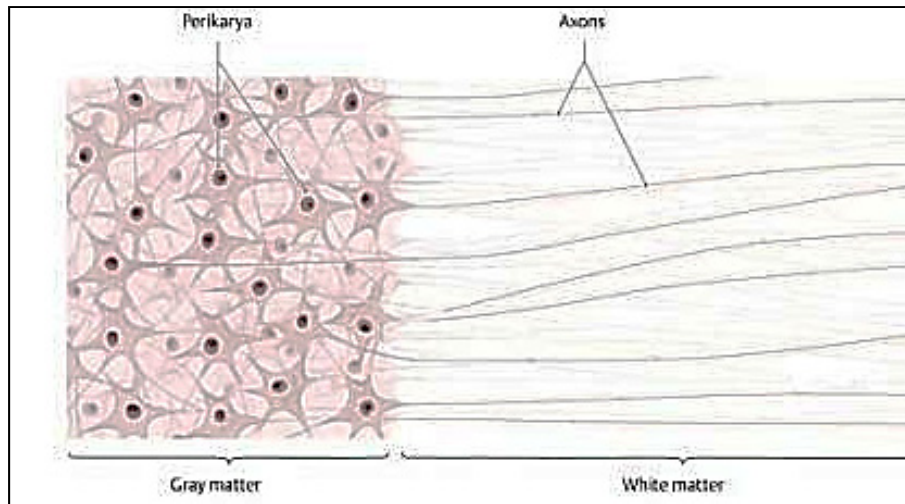


Figure 1.8: Schéma à échelle cellulaire des substances blanche et grise. Tirée de Schuenke (2007)

La substance blanche est composée des axones, qui sont les structures cellulaires qui servent à véhiculer les informations. Il existe dans la substance blanche des canaux descendants, allant du cerveau vers les muscles, qui véhiculent des informations motrices. De la même manière, des informations provenant de toutes les structures nerveuses réparties dans le corps humain circulent dans des canaux ascendants vers le cerveau. La localisation de ces canaux (visible en Figure 1.9) est très importante en traumatologie. En effet, une lésion pourra avoir un impact différent s'il ne touche que les canaux ascendants ou descendants.

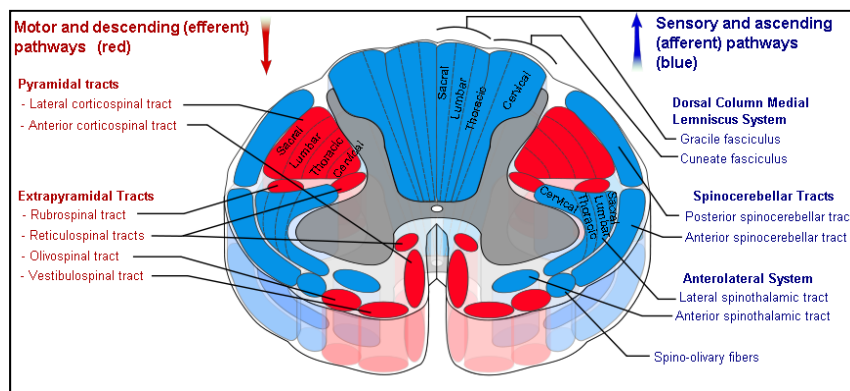


Figure 1.9: canaux ascendants et descendants de la moelle épinière. D'après Mikael Häggström.

1.2.2 Les racines nerveuses

Des extrémités des cornes ventrales et dorsales de la moelle épinière sortent les racines nerveuses. De chaque côté (droite et gauche) de la moelle épinière, les racines antérieures et postérieures cheminent vers les espaces interpédiculaires avant de fusionner et de sortir de la cage osseuse constituée par les vertèbres. Sur les racines dorsales, avant leur fusion avec les racines ventrales, se trouvent les ganglions spinaux, qui sont un amas de corps cellulaires de neurones sensitifs. Les ganglions spinaux se trouvent entre les pédicules de deux vertèbres différentes, et sont souvent lésés dans le cas de disques intervertébraux atteints de pathologies dégénératives. Ils peuvent également être atteints dans certains cas traumatiques.

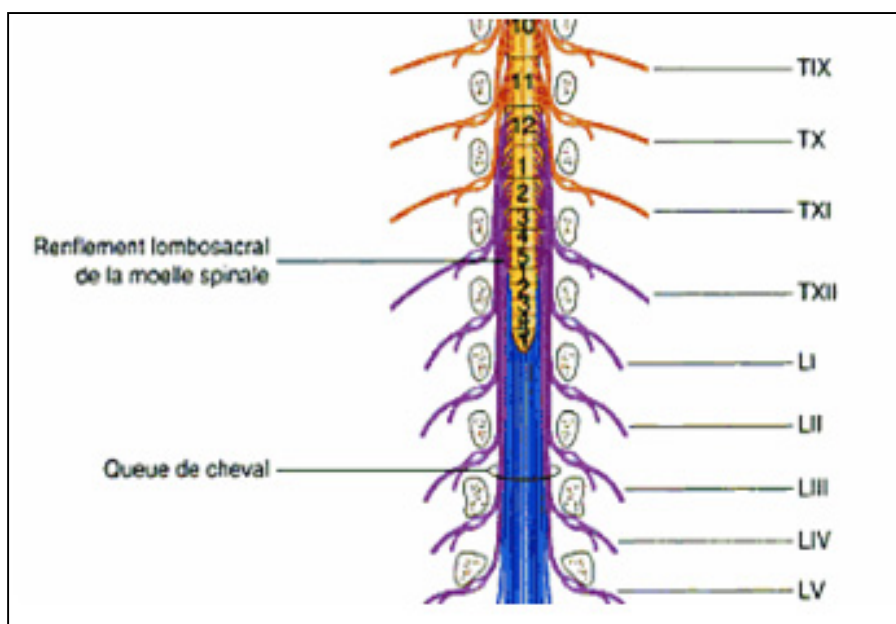


Figure 1.10 Niveaux spinaux et niveaux vertébraux

1.2.3 Insertion de la moelle épinière dans le rachis

La moelle épinière circule tout au long de la colonne vertébrale dans le canal médullaire. A l'état immature, la moelle épinière a la même taille que le rachis. Cependant la moelle ne grandissant pas aussi vite que le rachis, celle-ci se termine chez l'adulte entre les

vertèbres lombaires L1 et L2 (selon l'individu). Chez un sujet mature, les niveaux vertébraux ne correspondent donc pas aux niveaux spinaux (voir Figure 1.10). Les racines circulantes entre les vertèbres de L2 au sacrum forment un réseau de racines appelé *cauda equina* (ou queue de cheval). À son extrémité rostrale, la moelle épinière est fixée au cerveau, et à son extrémité caudale (*conus medullaris*), la moelle est fixée au sacrum par l'intermédiaire du *filum terminale*, qui est la prolongation de la pie-mère.

1.2.4 Pie mère

La pie mère est une membrane fine de tissu conjonctif vascularisé, qui tapisse la surface externe de la matière blanche et des racines nerveuses. Elle joue à la fois un rôle nourricier de par les vaisseaux sanguins qui y circulent avant de pénétrer dans la moelle, et un rôle protecteur de par son module d'élasticité supérieur à la moelle. La pie mère est parfois associée à l'arachnoïde, qui est une membrane avasculaire ayant l'apparence d'une toile d'araignée située entre la pie mère et la dure mère.

1.2.5 Dure mère

La dure mère est la membrane la plus externe du système nerveux central. Il s'agit d'une membrane fibreuse rigide jouant un fort rôle protecteur. Elle est séparée des structures osseuses par l'espace péri-dural dans lequel se trouvent de la graisse ainsi que des veines et artères. La dure mère, l'arachnoïde et la pie mère forment les méninges, qui sont présentes de la boîte crânienne au sacrum.

1.2.6 Liquide céphalo-rachidien (LCR)

Entre la dure mère et la pie mère circule le LCR, qui est un fluide corporel assurant le transport d'hormones et de nutriments, et qui joue un rôle immunologique. Le LCR assure également un rôle protecteur en faisant office de coussin fluide protégeant la moelle de chocs mécaniques. Son volume total est d'environ 150mL, qui se renouvèlent 3 à 4 fois par jour.

1.2.7 Structures ligamentaires

La moelle est maintenue à la dure mère de manière longitudinale et sur toute sa longueur par les ligaments dentelés. Les ligaments dentelés sont des extensions latérales de la pie mère, qui ont des points de fixation sur la dure mère, entre chaque racine nerveuse. Chaque individu est doté de 21 à 22 paires de ligaments dentelés.

La dure mère est liée aux structures osseuses par différents ligaments (Barbaix, Girardin et al. 1996; Grimes, Massie et al. 2000; Wadhvani, Loughenbury et al. 2004). Les ligaments de Hoffman sont présents dans différentes directions, antérieurement aux racines spinales, ou entre celles-ci. Les ligaments de Trolard lient la dure mère au mur postérieur du corps vertébral. Les opercules de Forestier lient la dure mère qui entoure les racines nerveuses aux pédicules les plus proches.

1.3 Propriétés mécaniques du SNC

Le système nerveux central est un système mécanique composé de plusieurs éléments assemblés, entre lesquels il existe des liens mécaniques, et des propriétés de contact spécifiques. Chaque élément a des propriétés mécaniques propres, souvent complexes comme pour la plupart des tissus organiques. En 1978, Tunturi propose une évaluation mécanique du SNC chez le chien *in vivo*. Les propriétés mécaniques de différentes structures (moelle, pie mère, ligaments dentelés) sont décrites séparément. De la même manière, le comportement de la pie mère par le biais d'un test mécanique sur le système pie mère – parenchyme (substances blanche et grise) a été décrit (Ozawa, Matsumoto et al. 2004). Les autres études se sont focalisées sur la description détaillée du comportement mécanique des différentes structures en jeu de manière individuelle, et sur la proposition de modèles mathématiques de comportement mécaniques. Le principe général des essais mécaniques pratiqués sur le SNC (*in vivo* et *in vitro*) a été décrit dans la littérature (Cheng, Clarke et al. 2008). Une description succincte des protocoles expérimentaux des principales études de référence pour ce travail de thèse est disponible en Annexe 1. Dans les paragraphes suivants seront décrits les résultats de ces études pour les différentes structures anatomiques.

1.3.1 Moelle épinière

Les études mécaniques de la moelle épinière ont été abordées par le biais de différents types d'essais. Les essais de traction du système pie mère – parenchyme ont été les plus fréquents (Bilston and Thibault 1996; Fiford and Bilston 2005; Oakland, Hall et al. 2006) suivi par les essais de compression transverse (direction antéro-postérieure) (Galle, Ouyang et al. 2007). Ces essais ont mis en avant le caractère fortement non linéaire (« J-shape » caractéristique) dépendant du taux de déformation (voir Figure 1.11). Une méthodologie couplant expérimentation et modèles par éléments finis a été proposée (Ichihara, Taguchi et al. 2001) pour montrer que la substance grise est plus rigide et fragile que la substance blanche (voir Figure 1.12). Chacun de ces auteurs propose un modèle mathématique correspondant au comportement observé expérimentalement. Le détail des différentes lois utilisées sont visible dans le Tableau 1.1 Récapitulatif des propriétés de la moelle épinière reportées dans la littérature.

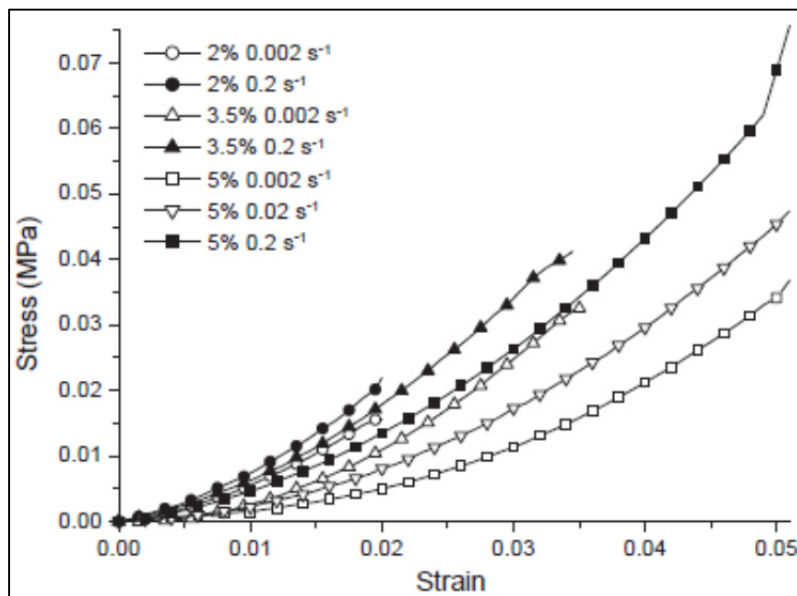


Figure 1.11: Comportement en traction de la moelle épinière à différents pourcentages de déformation et taux de déformation. Tirée de Fiford (2005, p. 1511)

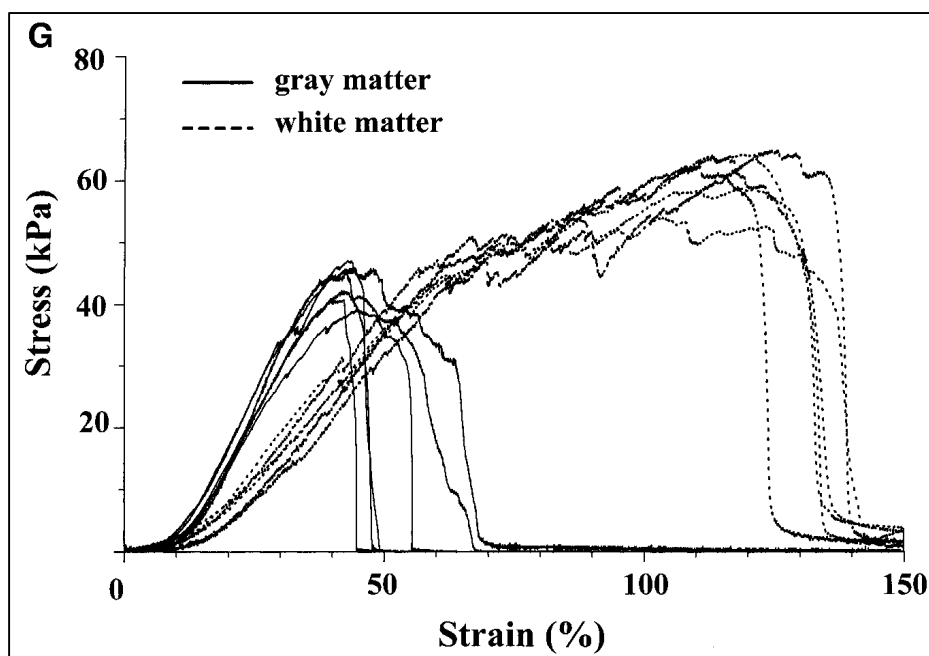


Figure 1.12: Comportement d'échantillons isolés de substances blanche et grise. Tirée de Ichihara (2001, p. 364)

Tableau 1.1 Récapitulatif des propriétés de la moelle épinière reportées dans la littérature.

Source	Dure mère	Substance blanche	Substance grise
(Bilston and Thibault 1996)	Quasilinear viscoelastic model (Fung) OU hyperelastic model OU four element viscoelastic fluid model		
(Ichihara, Taguchi et al. 2001)		0,097 MPa / 165% failure	0,159 MPa / 44% failure
(Fiford and Bilston 2005)	Non-linear viscoelastic model		
(Galle, Ouyang et al. 2007)		Hyperelastic Mooney-Rivlin strain energy function	
(Bertram, Bilston et al. 2008)	Linear visco-elastic		
(Kroeker, Morley et al. 2009)	Linear elastic: $E=0,26\text{MPa}$		
(Galle, Ouyang et al. 2010)		Offset	

En 2008, un récapitulatif et un comparatif des valeurs publiées des modules tangents pour la courbe contrainte déformation de la moelle épinière a été fait (Cheng, Clarke et al. 2008). On notera que pour les essais de traction sur la moelle complète, le module équivalent relatif se situe entre 1 et 2 MPa, pour des taux de déformations allant de 0.002 à 0.24s^{-1} . Les modules donnés par Ichihara pour la substance blanche et la substance grise sont respectivement de 0.097 et 0.159MPa (extrapolation linéaire de la partie linéaire des courbes

de la fig. 2G (Ichihara, Taguchi et al. 2001)). La raison de cet écart semble être la présence de la pie mère dans les essais sur moelle complète.

1.3.2 Structures anatomiques environnantes

Sous l'hypothèse d'un comportement linéaire élastique, des données présentes dans la littérature (Tunturi 1978) permettent de déterminer par calcul un module équivalent de 9.7 MPa pour la pie mère. En 2004, Ozawa suggère que la pie mère a un module équivalent de 2.3 MPa, soit 460 fois supérieur à celui du parenchyme.

Le comportement de la dure mère est décrit (Runza, Pietrabissa et al. 1999) comme linéaire et isotrope transverse, avec des modules d'Young différents dans les sens circonférentiel et longitudinal. En 2003, un modèle mathématique viscoélastique non linéaire basé sur la théorie de Fung (Fung 1993) est proposé (Wilcox, Bilston et al. 2003) pour décrire le comportement de la dure mère, dans son sens longitudinal et circonférentiel.

Le liquide céphalo rachidien est composé à 98% d'eau. Il est donc supposé qu'il adopte un comportement aqueux.

En 2005, un test de traction (souris *in vitro*) d'une racine nerveuse a été proposé (Singh, Lu et al. 2006). Il montre un comportement dépendant du taux de déformation. En 2007 un test (souris *in vitro*) d'arrachement d'une racine nerveuse de son attachement à la moelle épinière a été décrit (Kulkarni, Massie et al. 2007). Ces travaux fournissent des informations quantitatives sur les charges à la rupture.

En l'état actuel des connaissances, il semblerait que les propriétés mécaniques des ligaments internes au SNC soient encore mal connues.

1.4 Classification des lésions du rachis

Après avoir analysé les propriétés anatomiques et mécaniques des différentes structures anatomiques concernées, un état des connaissances portant sur les types de lésions rachidiennes a été fait. L'analyse des fractures du rachis se fait à travers différents outils d'imagerie. En effet, c'est l'analyse des radiographies standard de face et de profil, des images de la tomodensitométrie (CT-scan) ou encore des images par résonance magnétique (IRM) qui permet de caractériser une fracture. Généralement, pour définir et classer une fracture, on observe dans un premier temps le système osseux, puis le complexe ligamentaire et enfin l'atteinte neurologique.

L'historique des classifications reflète les évolutions dans la compréhension des mécanismes lésionnels grâce aux progrès des techniques d'observation des fractures. En 1930, la première classification des fractures du rachis est proposée (Bohler 1930), qui distingue cinq types de lésions: les fractures en compression, en flexion-distraction, extension, cisaillement et rotation. De nombreux auteurs ont par la suite fait des propositions de classification; parmi celles-ci on retrouve chronologiquement la classification de Denis (Denis 1983), la classification AO (Magerl, Aebi et al. 1994), la classification TLISS/TLICS (Vaccaro, Lehman et al. 2005).

La première classification à rencontrer un succès auprès des praticiens est la classification de Denis (Denis 1983), datée de 1983, basée sur un système à trois colonnes. Cette classification a un objectif d'aide à la décision auprès des médecins et repose sur le principe suivant : une lésion traumatique se retrouvant dans deux colonnes (ou plus) est instable et nécessite un traitement chirurgical. L'auteur a aussi décrit quatre lésions majeures: les compressions simples (mécanisme de compression, flexion), les *burst* (compression axiale), les *seat-belt type* fracture (flexion-distraction) et les fractures-dislocation. En 1994, une classification (AO) utilisant un schéma plus détaillé est publiée (Magerl, Aebi et al. 1994). Il décrit trois types de fractures principales comprenant chacun trois groupes, puis trois sous-groupes, ce qui fait un total de 27 lésions différentes décrites. Les trois types principaux de fractures correspondent à des mécanismes en compression, en distraction et en

rotation. Cette classification possède l'avantage pour un mécanicien d'être très descriptive bien que complexe pour un praticien. Enfin, en 2005 un groupe de chirurgiens publie une nouvelle classification (Vaccaro, Lehman et al. 2005) intitulée *thoracolumbar injury classification and severity score* (TLISS et TLICS) qui a pour vocation de simplifier les classifications et ainsi d'avoir plus de portée au niveau de l'aide à la décision des praticiens. Le principe repose sur un total de points. Un certain nombre de points est attribué en fonction de l'atteinte neurologique, du type de fracture et de l'atteinte du complexe ligamentaire postérieur (PLC). En fonction du nombre de points obtenu, le chirurgien décidera ou non d'opérer.

Pour ce projet, la classification de Magerl a été préférée notamment parce que Magerl fournit une description exhaustive des différents types de fracture. Elle superpose une classification descriptive des différents types de blessure à une analyse des mécanismes « cinématiques » de la fracture.

1.5 Lésions de la moelle épinière et critère de lésion neurologique

Les principales causes mécaniques de lésion de la moelle épinière sont connues et recensées dans la littérature. Les modes lésionnels principaux relatés dans les articles à orientation biomécaniques sont la contusion (compression transverse dynamique de la moelle), le cisaillement (causé par un mouvement de cisaillement entre deux vertèbres) et la traction (causée par une hyperflexion de la colonne vertébrale). Les cas de section de la moelle épinière sont rarement vus en clinique, ces cas étant souvent accompagnés du décès de la victime du traumatisme. Les racines nerveuses peuvent également être soumises à de la traction menant à leur arrachement de la moelle épinière. Les ganglions spinaux peuvent être lésés par des mécanismes plus dégénératifs que traumatiques (hernies discales) et ne seront donc pas la priorité de cette étude.

Le développement d'un critère lésionnel est plus compliqué pour la moelle qu'il ne l'est pour l'os ou les structures ligamentaires. En effet, la lésion ne se produit pas par rupture, mais par un enchaînement de phénomènes physico-chimiques complexes incluant une

surcharge intracellulaire de calcium menant à une démyélinisation ou à des dommages axonaux (voir Figure 1.13). Le développement d'un critère lésionnel neurologique mécanique passe donc par des études couplées de tests mécaniques et d'analyses biologiques.

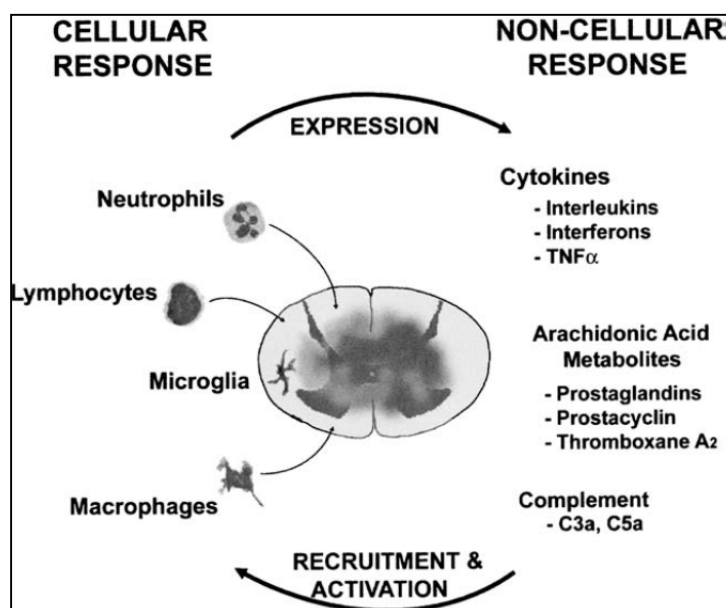


Figure 1.13: Phénomènes physico-chimiques déclenchés par un traumatisme médullaire. Tirée de Kwon (2004, p. 456).

Les critères les plus basiques sont basés sur des observations cliniques. En 2002, le critère très général de l'occlusion du canal médullaire est utilisé (Cusick and Yoganandan 2002). Il permet d'avancer que des dommages irréversibles apparaissent lorsque l'occlusion dépasse 1/3 du canal. Cependant, en 1994 avait été donnée (Rasmussen, Rabin et al. 1994) une évaluation plus précise de ce critère en donnant comme limite de « séquelles neurologiques sérieuses » un TSA (*Transverse Spinal Area*) inférieur à 1cm².

Un second type de critère couple des essais mécaniques à des révélateurs de dommage cellulaire (souvent HRP – HorseRadish Peroxydase). En 2007, de la substance blanche de cochon d'inde a été comprimée jusqu'à 90% (Galle, Ouyang et al. 2007), afin de noter l'augmentation progressive de la fixation du HRP dans différentes zones de

l'échantillon. En 2008 et 2009, deux articles (Choo, Liu et al. 2008; Choo, Liu et al. 2009) traitent de l'analyse d'essais mécaniques (contusion, cisaillement et traction) sur de la moelle de rat *in vivo*. Ils ont ainsi pu observer l'impact de sollicitations mécaniques sur les structures cellulaires du système nerveux central, à différents intervalles post-traumatiques.

En 2007, l'importance de l'étude dynamique de la fracture pour prévenir de manière fiable la lésion neurologique a été soulevée (Dai, Wang et al. 2007). Notamment, deux études (Panjabi, Kifune et al. 1995; Wilcox, Boerger et al. 2003) montrent que le taux d'occlusion dynamique (pendant la fracture) est plus important que le taux d'occlusion résiduel (après le traumatisme, observé en clinique ; voir Figure 1.14) . Dans la même optique, il a été montré (Shi and Whitebone 2006) que lors de la contusion de la moelle épinière, l'augmentation du taux de déformation implique une augmentation du pourcentage d'axones lésés, et une diminution de la probabilité de guérison.

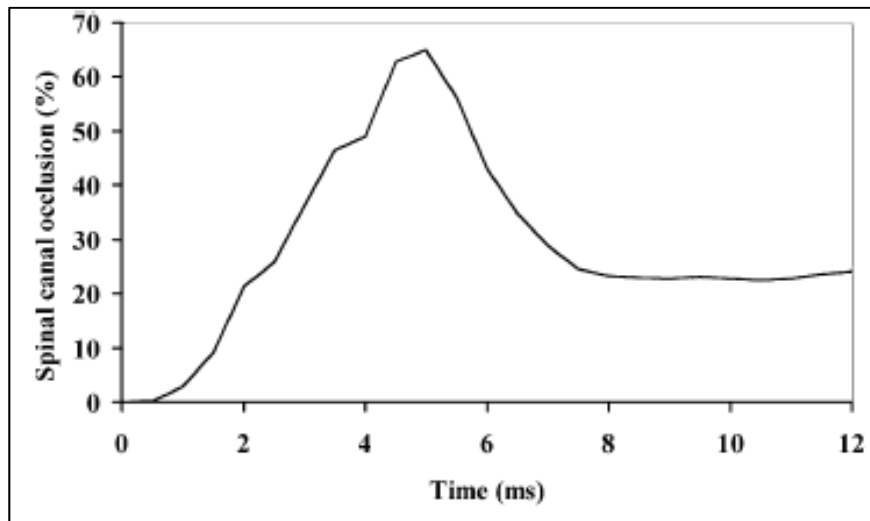


Figure 1.14: occlusion dynamique du canal médullaire. Tirée de Wilcox (2002, p. 383)

Tous ces éléments doivent entrer en compte lors du développement d'un critère de lésion neurologique. A ceux-ci doit être associée une base de données clinique, les seules lésions post-traumatiques réellement observable chez l'humain *in vivo* étant en clinique. Ainsi, un couplage des données de la littérature, d'analyses par MEF et de données cliniques

permettront éventuellement la précision d'un critère, sur le même modèle proposé pour le cerveau en 1995 (Ueno, Melvin et al. 1995).

1.6 Modèles par éléments finis du rachis

Chaque MEF rachidien possède ses propres caractéristiques géométriques, de maillage et de propriétés mécaniques. Ces propriétés sont intrinsèques à chaque modèle, et sont choisies en fonction de l'utilisation qui en sera faite. Dans cette partie du rapport, une description succincte des types de modèles portant sur l'étude des lésions des structures du rachis qui existent sera effectuée. Ceux-ci sont catégorisés selon l'étendue de la zone anatomique qu'ils considèrent.

1.6.1 Corps vertébraux ou vertèbres isolées

Ces MEF visent pour la plupart l'étude de la lésion de vertèbres personnalisées, et la prédiction de la force à la rupture et du lieu d'initiation pour un individu donné.

Dans ces modèles, l'effort a été porté sur le raffinement du maillage, qui peut représenter la géométrie observée sur scanner jusqu'à l'échelle du voxel. Celui-ci peut être composé d'éléments briques à 8 nœuds générés à partir des voxels des images CT (Dall'Ara, Schmidt et al. ; Crawford, Rosenberg et al. 2003) ou du contour de chaque tranche (Wilcox 2007), d'un mélange d'éléments briques à 8 nœuds recouverts d'éléments tétraédriques à 4 nœuds (Wang, Teo et al. 2005), ou d'un maillage composé d'éléments tétraédriques à 4 nœuds (os spongieux) recouverts d'éléments coques à 3 nœuds (os cortical) (Imai, Ohnishi et al. 2006).

Les propriétés mécaniques des MEF en question sont généralement des lois de comportement élastique linéaire isotrope (Dall'Ara, Schmidt et al. ; Wilcox 2007), élastique linéaire orthotrope (Crawford, Rosenberg et al. 2003) ou élasto-plastique isotrope (Imai, Ohnishi et al. 2006).

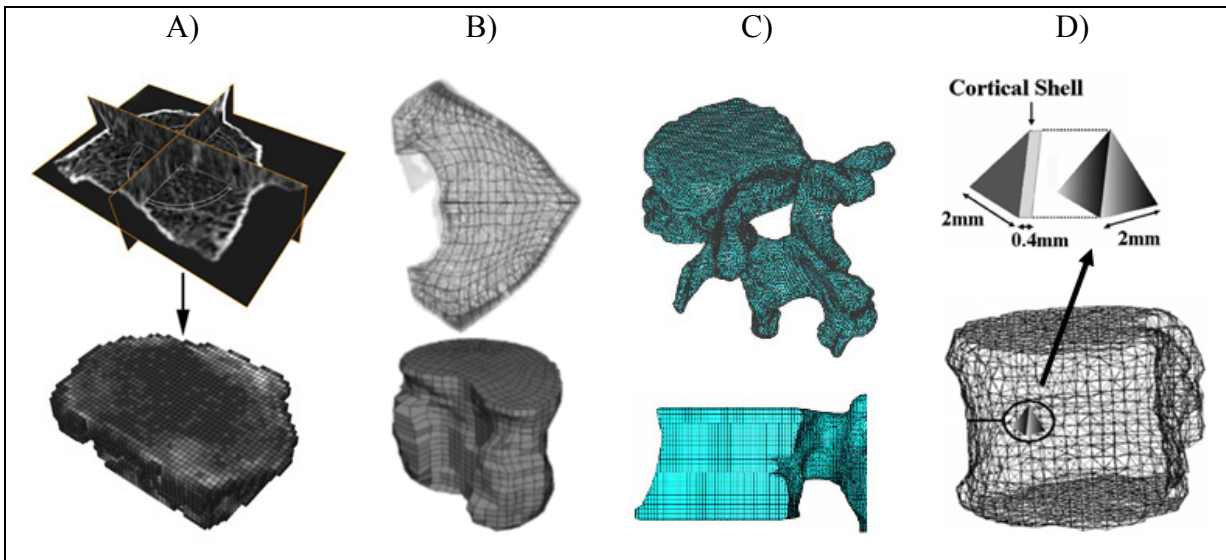


Figure 1.15 Différents types de modèles par éléments finis de vertèbres isolées.

A) éléments obtenus à partir des voxels. Tirée de Dall'Ara (2010, p.2377)

B) éléments obtenus à partir des contours. Tirée de Wilcox (2007, p. 671)

C) éléments briques et tetras (contours). Tirée de Wang (2005, p. 30)

D) éléments tetras recouverts d'éléments coques. Tirée de Imai (2006, p. 1792).

1.6.2 Unités fonctionnelles (2 ou 3 vertèbres)

Des modèles d'unités fonctionnelles ont été développés afin de mieux comprendre le mécanisme de blessure en jeu lors d'un traumatisme. En effet, ces modèles comprenant des structures disco-ligamentaires et plusieurs vertèbres, une cinématique intervertébrale peut être observée afin d'expliquer certains phénomènes apparaissant lors d'une lésion du rachis.

Une unité fonctionnelle de rachis bovin a été reconstruite (Wilcox, Allen et al. 2004), qui permet de prédire la formation d'un fragment osseux dans le cas d'une fracture comminutive. Les structures environnantes (ligament postérieur longitudinal, moelle épinière) ont montré l'apparition d'un fragment osseux causé principalement par l'interaction des facettes articulaires, et la cinématique de compression du système nerveux central. Un autre modèle (Qiu, Tan et al. 2006) conforte l'hypothèse selon laquelle la pénétration du matériel nucléaire dans le plateau vertébral serait l'origine de l'éclatement du corps vertébral.

Un modèle dans lequel une tumeur de taille variable a été insérée dans le corps vertébral a été créé (Whyne, Hu et al. 2003). Par le biais de cette spécificité, ainsi que par des propriétés mécaniques complexes, ce modèle permet d'étudier les variations du comportement vertébral en fonction de l'évolution de différentes pathologies.

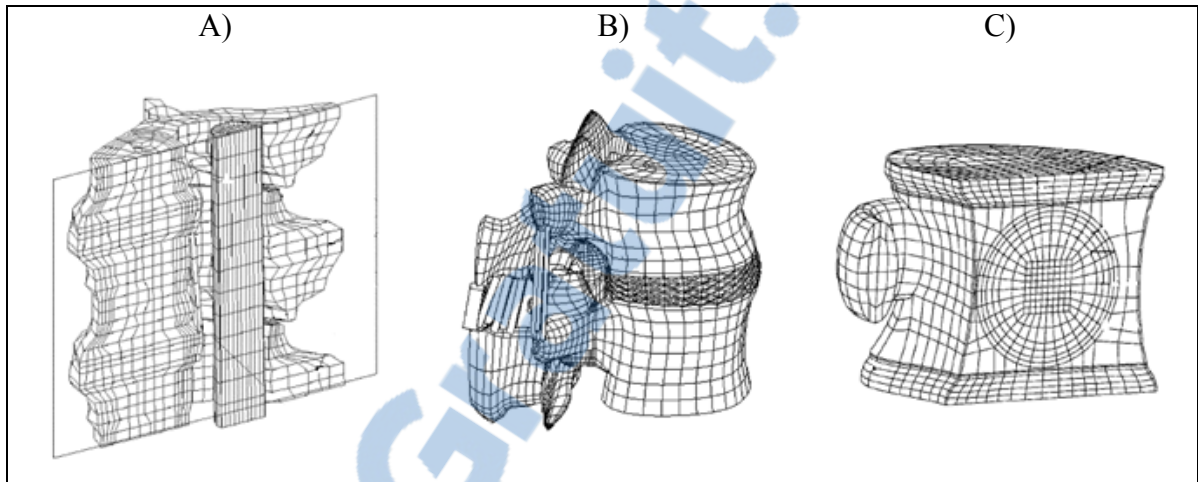


Figure 1.16: Différents types de modèles par éléments finis de segments vertébraux.
 A) modèle incluant la moelle épinière. Tirée de Wilcox (2004, p. 482)
 B) modèle du segment T12-L1. Tirée de Qiu (2004, p. 658)
 C) modèle de vertèbre cancéreuse. Tirée de Whyne (2003, p. 656)

1.6.3 Rachis complet ou humain complet

Des modèles de rachis humains complets ont été développés, et ne possèdent généralement pas le raffinement et les propriétés nécessaires à l'étude des lésions du rachis et ne seront donc pas décrits de manière extensive. Ces modèles ont pour vocation d'étudier des accidents à l'échelle du corps humain, et sont plus adaptés à l'étude du comportement lésionnel abdominal. Ils permettent d'observer la cinématique du traumatisme, et de prédire des niveaux d'efforts et les énergies en jeu lors d'un impact qui représente souvent des conditions accidentelles précises.



Figure 1.17: Modèle HUMOS(Robin 2001)

1.7 Modèles éléments finis du système nerveux central

Tout comme les MEF du rachis, les modèles du SNC décrits dans la littérature ont différents niveaux de précision. Les modèles de moelle isolée vont avoir un maillage plus raffiné, des propriétés mécaniques plus complexes, et plus de structures anatomiques modélisées. Les modèles de moelle incluse dans leur cage vertébrale n'ont pas cette précision, mais permettent de simuler des mécanismes lésionnels plus en rapport avec la réalité clinique.

1.7.1 Modèles de moelle isolée

En 2008 et 2009, un modèle pie mère – parenchyme pseudo 3D (2D extrudé) au comportement viscoélastique a été développé et utilisé (Kato, Kataoka et al. 2008; Kato, Kanchiku et al. 2009). Ce modèle est peu raffiné mais montre bien l'influence de la différence des propriétés mécaniques entre substances blanche et grise.

En 2009, un modèle de moelle 3D, au comportement linéaire a été décrit (Li and Dai 2009). Le modèle montre la capacité d'un MEF à simuler une lésion médullaire, et à prédire, dans le cas étudié d'hyper-extension, une concentration de contraintes dans les cornes postérieures de la substance grise.

En 2009, une étude de sensibilité sur les propriétés mécaniques de la moelle épinière par éléments finis a été proposée (Sparrey, Manley et al. 2009). Un modèle 2D dont les propriétés matériau sont décrites par une loi hyperélastique, incompressible et isotrope (Ogden) est sollicité en compression transverse. L'étude de sensibilité porte sur la différence entre modules tangents des substances grise et blanche. Il est suggéré que la détérioration des propriétés mécaniques de la moelle avec l'âge cause une altération du comportement de celle-ci, et donc une évolution du critère lésionnel.

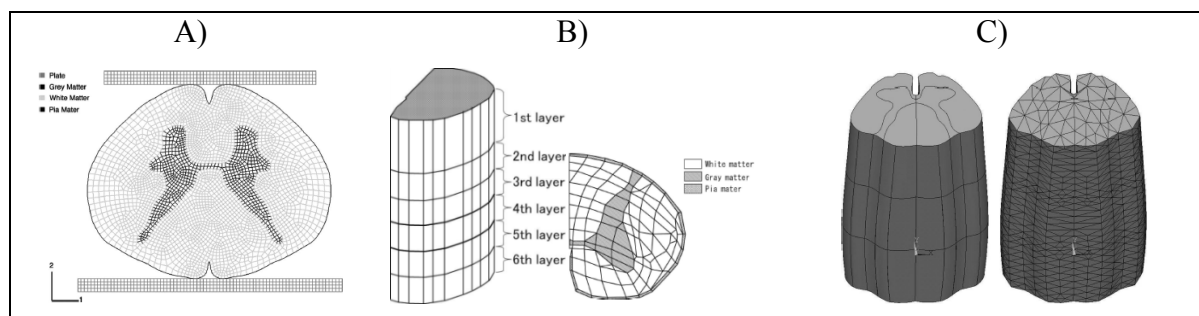


Figure 1.18 Modèles segments de moelle épinière isolés.

A) modèle de moelle en deux dimensions. Tiré de Sparrey (2009, p. 587)

B) modèle de moelle deux dimensions extrudé. Tirée de Kato (2009, p. 556)

C) modèle de moelle en trois dimensions. Tirée de Li (2009, p. 1142).

1.7.2 Modèle de SNC et rachis

Un premier modèle de SNC (substances blanche et grise, LCR, dure mère et racines nerveuses) intégré dans une unité fonctionnelle de 2 vertèbres cervicale est proposé (Scifert, Totoribe et al. 2002). Il s'agit d'un modèle peu raffiné dont la validation expérimentale n'est pas explicite dans l'article. Cependant, les résultats obtenus mettent en évidence qu'il existe un lien entre cinématique du rachis et comportement de la moelle épinière.



En 2004, (Wilcox, Allen et al. 2004) un modèle de SNC simplifié (moelle et dure-mère) a été utilisé pour montrer le potentiel des modèles éléments finis pour étudier la fracture comminutive et son influence sur le système nerveux.

En 2008, un article présentant un MEF de 3 vertèbres cervicales comprenant un modèle de moelle simplifié (moelle et dure mère) a été publié (Greaves, Gadala et al. 2008). Le modèle est grossier et les propriétés mécaniques utilisées restent simples (élastiques linéaires). Dans cet article, l'auteur montre la capacité d'un MEF à simuler une variété de lésions neurologiques (contusion, cisaillement, traction). De plus, les résultats sont comparés à des données expérimentales de la littérature.

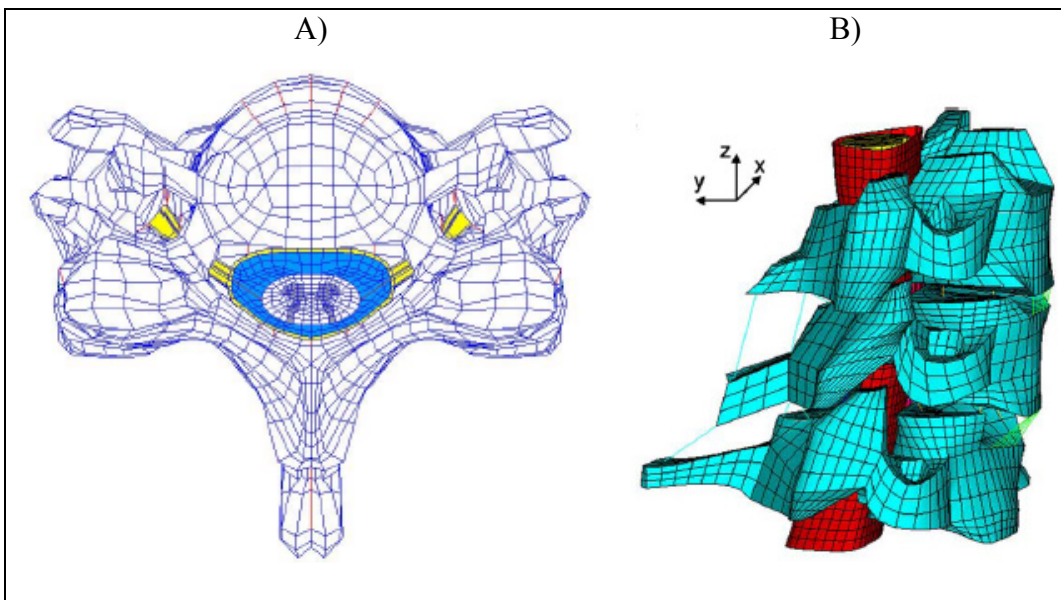


Figure 1.19 Modèles de moelle épinière dans la cage vertébrale.

A) tirée de Scifert (2002, p. 396)

B) tirée de Greaves (2008, p. 397).

1.8 Bilan sur la littérature

Cette revue de la littérature permet de tirer quelques conclusions quant aux connaissances actuelles sur les différents thèmes scientifiques abordés dans cette thèse, ainsi que d'en évaluer les manques.

L'anatomie de la colonne vertébrale et du SNC est très complexe. Les géométries en jeu sont fortement irrégulières et la quantité d'éléments anatomiques différents est non négligeable. Il est en outre important de garder à l'esprit la grande influence de la variabilité humaine sur le comportement mécanique du rachis de chaque individu. Les propriétés mécaniques en jeu sont également complexes. Spécifiquement pour le SNC, le comportement décrit dans la littérature est incomplet et souffre de la difficulté de tester ces structures *in vitro* (dégradation post-mortem, matériaux très mous). La moelle ayant un comportement non linéaire dépendant du taux de déformation, il est compliqué de trouver une loi de comportement adaptée, et le calibrage et la validation dans un modèle éléments finis doit se faire avec de grandes précautions. De plus, une méthodologie spécifique devra être développée pour définir un critère de lésion neurologique, qui n'est pas décrit de manière générale et quantifiée dans la littérature.

Enfin, les modèles éléments finis qui existent ne sont pas réellement adaptés à la traumatologie, que ce soit pour la moelle épinière ou le rachis. En effet, il n'existe pas de modèle raffiné du rachis thoracolombaire calibré et validé en statique et en dynamique incluant la moelle et permettant d'observer de manière fiable des profils de fracture. SM2S est un modèle de simulation raffiné et calibré en dynamique qui sera donc évalué et utilisé pour les travaux qui vont être réalisés dans cette thèse.

CHAPITRE 2

HYPOTHESES ET OBJECTIFS

La revue de la littérature a permis d'identifier les verrous scientifiques qui ont été décrits dans des études antérieures, et qui forment une base de connaissance importante à l'étude de la biomécanique des lésions vertébro-médullaires. Les constats principaux découlant de cette analyse sont les suivants :

- Les modèles d'os trabéculaire rendent rarement compte de l'inhomogénéité et de l'anisotropie de ses propriétés mécaniques. Ceci est dû à un manque de raffinement dans les descriptions qui en sont faites dans la littérature ;
- Les traumatismes vertébraux suivent des mécanismes multiples et complexes. Le lien de cause à effet entre les causes des différentes fractures vertébrales est encore mal compris et n'a jamais été décrit de manière exhaustive et quantitative ;
- Une proportion non négligeable des lésions du rachis ostéo-ligamentaire causent des lésions de la moelle épinière, qui peuvent laisser des séquelles fonctionnelles irréversibles ;
- La géométrie du système nerveux central thoracolombaire dépend du niveau vertébral, et comprend plusieurs éléments anatomiques. Les descriptions actuellement disponibles qui en sont fait sont incomplètes ou souffrent de biais expérimentaux ;
- De même, les propriétés mécaniques de la moelle épinière sont décrites comme viscoélastiques ; pour autant il n'existe pas de description de son comportement sous des chargements dynamiques ;
- Les modèles existants de la moelle épinière sont peu nombreux et simplifiés d'un point de vue géométrique ou des propriétés mécaniques. En outre, aucun modèle raffiné n'a été utilisé pour décrire la biomécanique de la contusion médullaire et l'effet protecteur du LCR.

La littérature a permis d'établir un bilan exhaustif sur l'anatomie du rachis et du système nerveux central, sur leur comportement mécanique et les mécanismes lésionnels qu'ils subissent. Afin de compléter l'étiologie des traumatismes vertébro-médullaires, notre analyse a cherché à décomposer l'analyse des lésions ostéo-articulaires et des lésions médullaires en émettant deux hypothèses principales :

- H1.** Il existe un lien entre la sollicitation mécanique traumatique et les cartographies cliniques des patrons de fractures rapportées dans la littérature.
- H2.** Lors d'une contusion médullaire le LCR joue un rôle protecteur quantifiable, et le comportement lésionnel dépend du niveau vertébral.

Le travail proposé ici cherchera à vérifier ces hypothèses en combinant des approches numériques et expérimentales pour décrire la biomécanique des lésions vertébrales et médullaires. Ceci a nécessité la division de notre problématique en 2 objectifs principaux, décomposés en 7 objectifs spécifiques :

- O1.** Déterminer le lien entre la sollicitation mécanique traumatique et les cartographies cliniques des patrons de fractures qui sont faites dans la littérature.

Cette première approche repose sur l'utilisation de modèles éléments finis représentatifs de la réalité morphologique, structurelle et mécanique d'une vertèbre. Une première étape sera donc consacrée à la description raffinée des propriétés mécaniques anisotropiques de l'os trabéculaire vertébral. La méthodologie qui sera ici employée combine imagerie et expérimentation mécanique, et analyse statistique, et sera organisée selon les trois sous-objectifs suivants.

- O1.1.* Construire un modèle de régression permettant de calculer des propriétés mécaniques anisotropiques à partir de paramètres microstructuraux de l'os trabéculaire.
- O1.2.* Utiliser le modèle statistique précédemment créé pour calculer des propriétés mécaniques anisotropiques locales au travers du volume complet d'os trabéculaire vertébral.
- O1.3.* Utiliser un MEF biofidèle raffiné pour décrire les mécanismes d'apparition des fractures vertébrales. Plus spécifiquement, le modèle SM2S sera utilisé dans un plan de simulation afin d'établir un lien entre chargements

mécaniques les patrons de fracture vertébrale, et de lésions ligamentaires décrits dans la littérature.

O2. Quantifier l'atteinte mécanique de la moelle épinière lors d'une contusion: effet protecteur du LCR et influence du niveau vertébral.

Pour cela il est indispensable de fournir une modélisation détaillée de la moelle épinière compatible avec le modèle SM2S. Cet objectif requiert :

- O2.1.* de donner des standards géométriques de la moelle épinière (substances blanche et grise, et canal vertébral) humaine saine in vivo.
- O2.2.* de décrire des propriétés mécaniques non linéaires de la moelle épinière sous chargement transverse dynamique.
- O2.3.* de créer un MEF de la moelle épinière et des structures anatomiques environnantes qui puisse s'intégrer au modèle ostéoligamentaire SM2S, et capable de reproduire un comportement traumatique. Ce modèle sera utilisé pour étudier la biomécanique de la contusion médullaire à différents niveaux vertébraux et l'effet protecteur du LCR.
- O2.4.* Enfin, par combinaison d'approches expérimentale, d'imagerie, et numérique, ce dernier objectif visera à proposer un critère lésionnel mécanique pour la moelle épinière.

Ces différents objectifs concernent donc soit le développement de connaissances fondamentales nécessaires à la construction de modèles par éléments finis, soit l'utilisation de modèles par éléments finis pour comprendre le comportement lésionnel du rachis. La figure 2.1 synthétise ces objectifs et leur organisation. On peut y constater la contribution de chacune des études (article ou chapitre) de cette thèse à l'atteinte des objectifs et hypothèses posés.

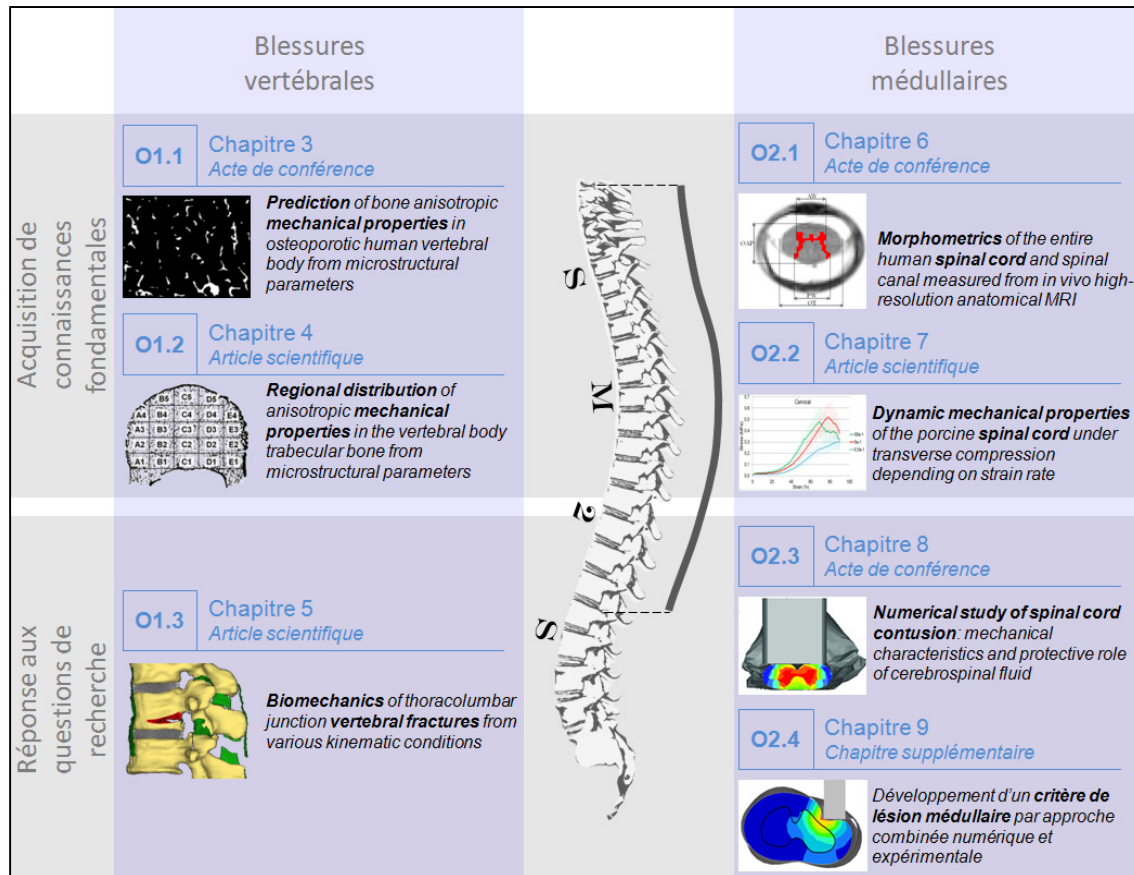


Figure 2.1 Organisation générale du travail de doctorat. Les deux thématiques de travail (blessures vertébrales ou médullaires) sont abordées par le développement ou l'utilisation de MEF.

CHAPITRE 3

PREDICTION OF BONE ANISOTROPIC MECHANICAL PROPERTIES IN OSTEOPOROTIC HUMAN VERTEBRAL BODY FROM MICROSTRUCTURAL PARAMETERS

Cet acte de conférence a pour but de répondre au premier sous-objectif du premier objectif, à savoir de développer un modèle statistique de prédiction de propriétés mécaniques anisotropiques à la rupture de l'os trabéculaire vertébral à partir de paramètres microstructuraux. Il n'existe actuellement qu'un seul modèle de prédiction de ce type dans la littérature, dont l'application pour l'os trabéculaire du corps vertébral n'a pas été validée. Dans ce chapitre, une combinaison d'imagerie, d'essais mécaniques et d'analyse statistique a donc été employée pour créer un modèle de prédiction adapté à l'os vertébral. L'efficacité de ce modèle a ensuite été évalué, et les données qu'il a permis de générer ont servi à comparer l'anisotropie mécanique et l'anisotropie structurelle.

L Fradet^{1,2,3}, A Vachon^{1,2}, A Levasseur¹, PJ Arnoux³, and Y Petit^{1,2}

¹ Research center, HSCM, Montréal, Quebec, Canada

² Mechanical engineering department, ÉTS, Montréal, Quebec, Canada

³ LBA, IFSTTAR/Aix-Marseille University, Marseille, France

Acte de conférence (Société de biomécanique) publié dans la revue « Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering » le 7 aout 2013

3.1 Introduction

Microstructural (Keller, Moeljanto et al. 1992) and mechanical (Keaveny and Hayes 1993) properties and anisotropy of trabecular bone have been widely documented in the literature. Both structural and mechanical properties are known to be influenced by age through progression of osteoporosis.

The objective of this study is to find the best prediction model for anisotropic mechanical properties of osteoporotic vertebral trabecular bone based on microstructural parameters. This model will then be used to compare structural anisotropy (SA) and mechanical anisotropy (MA).

3.2 Methods

Cubes (10x10x10mm) of trabecular bone were extracted from different areas of twelve cadaveric human vertebral bodies. A total of 60 samples were finally obtained after exclusion by visual inspection of cubes showing structural damage or cortical bone presence.

Bone volume fraction (BV/TV), structure model index (SMI), trabecular thickness (Tb.Th), trabecular number (Tb.N), trabecular separation (Tb.Sp), connectivity density (Conn.Dn), degree of anisotropy (DA) described as the maximum to minimum eigenvalue ratio, and mean intercept length (MIL) corresponding to the three axes of the anisotropy ellipsoid were measured on micro-CT images (35 μ m) of the samples (Figure 3.1).

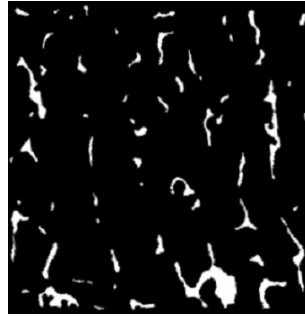


Figure 3.1 Slice of a sample of trabecular bone after segmentation

Mechanical properties were then defined for each sample through mechanical compressive tests up to rupture in one of the following direction (chosen randomly): antero-posterior (AP), medio-lateral (ML) or supero-inferior (IS). Samples were placed between a fixed plate and a plate mounted on a ball joint to prevent from local stress concentrations and compressed up to rupture at 0.1mm/s. Effective Young's modulus (E_{eff}) and ultimate stress (σ_{max}) were measured on the resulting stress-strain curves. Stepwise multiple regression (SMR) analysis was used to establish a model composed by equations predicting E_{eff} and σ_{max} from most significant microstructural parameters, in the three considered direction. SMR allowed describing contribution of each significant parameter to the equations (R^2).

Mechanical properties were calculated in the three directions for each sample with the resulting model, and with the model described by Goulet et al. (Goulet, Goldstein et al. 1994). Pearson's correlation coefficient was used to determine which model most efficiently correlated with the experimental data.

Anisotropy ellipsoid characteristics were used to determine SA, and E_{eff} and σ_{max} to determine MA.

3.3 Results and Discussion

BV/TV values found (5.68 ± 1.34) were consistent with osteoporotic trabecular bone (Gong, Zhang et al. 2005). The following equations were found to predict E_{eff} and σ_{max} in AP, ML and IS directions from the microstructural parameters, and accounted for 51 to 85% of the variance in the experimental measures:

- $E_{eff-AP} = -28,54 * SMI - 14,34 * DA + 103,88$ ($R^2=0.57$; $p<0.05$)
- $E_{eff-ML} = 24,94 * BV/TV - 20,42 * SMI - 948,44 * Tb.Th - 330,37 * Tb.N - 10,01 * DA + 201,01$ ($R^2=0.85$; $p<0.05$)
- $E_{eff-IS} = 16,20 * BV/TV - 961,93 * Tb.Th + 30 * DA - 3,23$ ($R^2=0.51$; $p<0.05$)
- $\sigma_{max-AP} = 0,79 * Conn.Dn + 0,07$ ($R^2=0.62$; $p<0.05$)
- $\sigma_{max-ML} = 0,07 * BV/TV + 0,19 * Conn.Dn - 0,39$ ($R^2=0.67$; $p<0.05$)
- $\sigma_{max-IS} = 0,25 * BV/TV - 1,14 * SMI + 0,52 * DA + 0,42$ ($R^2=0.60$; $p<0.05$)

To the author's knowledge, the only study to have determined such equations before was the study from Goulet et al. (Goulet, Goldstein et al. 1994). Mechanical parameters calculated with results from this study have better correlations with experimental data than with values obtained from relations given by Goulet et al. (Goulet, Goldstein et al. 1994) (Table 3.1). This is most likely due to the fact that the present study focuses on osteoporotic vertebral trabecular bone, whereas Goulet et al. (Goulet, Goldstein et al. 1994) used non osteoporotic trabecular bone from various anatomic areas. However, R^2 of the proposed model was inferior. It could be strengthened by using a logarithmic model as proposed by Goulet et al. (Goulet, Goldstein et al. 1994) and by acquiring more experimental data. Also, evaluation of the proposed model relies on cross-validation, which creates biases that could be ruled out by a leave-one-out analysis.

Tableau 3.1 Table 1 Correlation between mechanical parameters measured experimentally and calculated with relations from Goulet et al. (Goulet, Goldstein et al. 1994) or from this study

Correlation coefficients	E			σ_{max}		
	AP	ML	SI	AP	ML	SI
Current study	0,75	0,92	0,71	0,79	0,83	0,78
Goulet et al. (1994)	0,25	0,76	-0,21	0,29	0,58	0,23

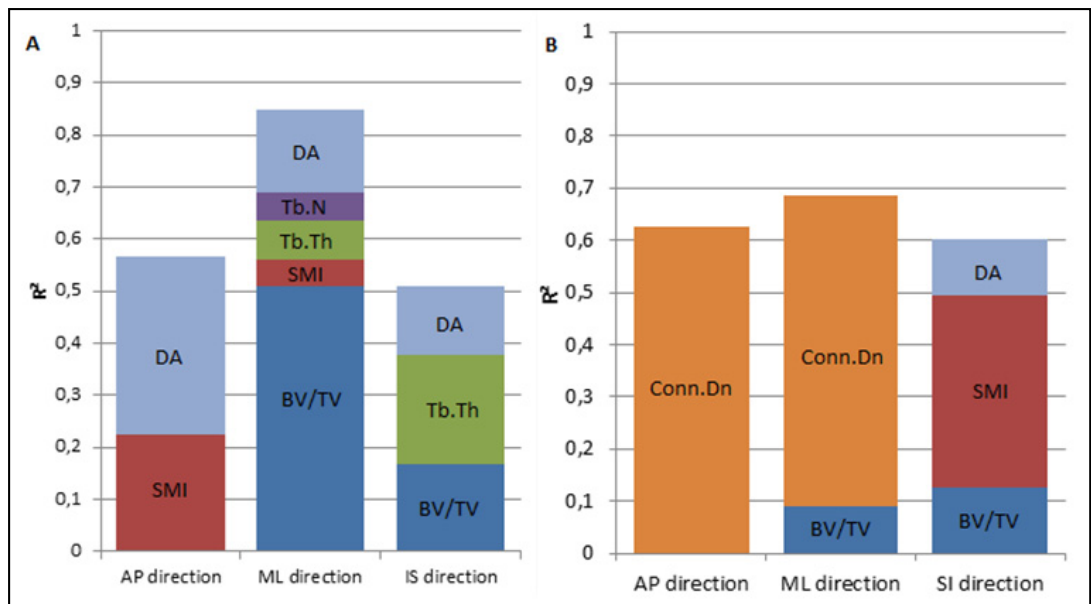


Figure 3.2 Contribution of the different microstructural parameters in prediction of E (A) and σ_{max} (B)

Mechanical properties in all directions were found for each cube using the predictive model described in the current study. These properties allowed describing MA which was then compared to SA. SA was mainly oriented in z axis, and MILs were significantly different ($p < 0.001$) when comparing the three directions. MA was also oriented in z axis, but similar ($p = 0.21$) between x and y axes. Also, ratios of MILs in the different directions (AP/ML; AP/SI; ML/SI) were significantly different ($p > 0.05$) from ratios of E_{eff} or σ_{max} in the same directions, meaning that SA and MA are different. The regression analysis allowed explaining these differences by revealing different sets of significant parameters depending

on the considered direction (Figure 3.2). For example, Conn.Dn was the principal parameter influencing specimen rupture in the x and y axes only.

3.4 Conclusion

The relations described in this study were found to be more adapted than the reference model for the prediction of mechanical properties of osteoporotic trabecular bone. Contribution of the different microstructural parameter in E_{eff} and σ_{max} in the three directions were quantified. This allowed explaining differences between SA and MA ellipsoids.

CHAPITRE 4

REGIONAL DISTRIBUTION OF ANISOTROPIC MECHANICAL PROPERTIES IN THE VERTEBRAL BODY TRABECULAR BONE FROM MICROSTRUCTURAL PARAMETERS

Ce chapitre a pour but de répondre au deuxième sous-objectif du premier objectif, à savoir d'utiliser le modèle de prédiction précédemment développé pour décrire une cartographie raffinée des propriétés mécaniques anisotropiques à la rupture dans le volume complet d'os trabéculaire du corps vertébral. Les cartographies existantes se basent généralement sur des mesures de densités, qui ne prennent pas en compte les particularités de la microstructure de l'os trabéculaire, qui a un impact sur les propriétés mécaniques. De plus, la densité ne permet pas de définir des propriétés mécaniques anisotropiques. Le modèle de prédiction développé dans le chapitre précédent a donc été utilisé sur des images microtomodensitométriques de 13 vertèbres cadavériques humaines. 69 zones ont été définies dans chaque vertèbre et analysées afin de décrire la répartition du module d'Young et la contrainte à la rupture au travers du corps vertébral. Ces résultats pourront être utilisés pour la création de modèles par éléments finis.

Léo FRADET^{1,2,3}, Alexandre VACHON^{1,2}, Annie LEVASSEUR^{1,2}, Pierre-Jean ARNOUX³,
Yvan PETIT^{1,2}

¹ Department of Mechanical Engineering, École de technologie supérieure, 1100 Notre-Dame
St. West, Montreal, Quebec H3C 1K3, Canada

²Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin Blvd. West, Montreal,
Quebec H4J 1C5, Canada, Department of Medical Engineering,

³Laboratoire de Biomécanique Appliquée, Aix Marseille Université, IFSTTAR-, Faculté de
Médecine secteur Nord, Boulevard Pierre Dramard, F-13916, Marseille, Cedex 20, France.

Article soumis à la revue « Journal of Bone and Mineral Research »

4.1 Introduction

The risk and the mechanisms of vertebral fracture are both influenced by trabecular bone microstructural arrangement and evolution with aging (Hulme, Boyd et al. 2007). Trabecular bone is inhomogeneous and anisotropic (Gong, Zhang et al. 2007), and the resulting mechanical properties vary throughout the vertebral body (Keller, Hansson et al. 1989). Like external loads and geometry of the spine, this regionalization of mechanical properties influence fracture patterns. Also, degenerative pathologies such as osteoporosis are known to affect thickness, number and connectivity of trabeculae (Gong, Zhang et al. 2005; Chen, Shoumura et al. 2008). These changes affect both risk fracture occurrence and type resulting from specific loadings (McCubbrey, Cody et al. 1995).

Bone mineral density (BMD) is the most widely used index to study trabecular bone properties evolution through age, and arrangement in the vertebral body. Significant correlations between BMD and several mechanical properties were found (Singer, Edmondston et al. 1995) but with important limitations, mainly the lack of consideration of the effect of trabecular structure. Recent studies have shown the important role of microstructural parameters to better predict bone mechanical properties (Goulet, Goldstein et al. 1994; Ulrich, van Rietbergen et al. 1999).

The spatial variations of bone material properties throughout the vertebral body have been described from mechanical testing of trabecular bone fragments (Keller, Hansson et al. 1989; Goulet, Goldstein et al. 1994; McCubbrey, Cody et al. 1995; Hou, Lang et al. 1998; Kim, Hunt et al. 2007), mainly in compression. Unfortunately, these testing protocols present several experimental pitfalls, such as variability, boundary conditions, specimen conservation. Density and microstructure regional arrangement were also described and used to assess the distribution of mechanical properties in the vertebral body (Keller, Hansson et al. 1989; Antonacci, Hanson et al. 1997; Niebur, Feldstein et al. 2000; Banse, Devogelaer et al. 2001; Gong, Zhang et al. 2005; Gong, Zhang et al. 2006; Gong, Zhang et al. 2007; Hulme, Boyd et al. 2007; Kim, Hunt et al. 2007; Chen, Shoumura et al. 2008; Wegrzyn, Roux et al. 2010). Banse et al. (Banse, Devogelaer et al. 2001) measured two-dimensional (2D) structural parameters in different vertebral body areas and postulated that superior and anterior areas were weaker in terms of mechanical properties.

To date, only a few studies have reported regression models describing mechanical properties based on microstructural parameters. Goulet et al. (Goulet, Goldstein et al. 1994) used BMD, bone volume ratio (BV/TV) and degree of anisotropy (DA) to describe mechanical properties with R^2 up to 92%. Fradet et al. (Fradet, Vachon et al. 2013) used a larger number of structural parameters to define predictive models of bone anisotropic mechanical properties.

In this study, a refined cartography of trabecular bone anisotropic mechanical properties will be proposed for the whole vertebral body. Local microstructural parameters will be calculated from micro-CT images of human cadaveric vertebrae and previously reported regression model will be used to infer the corresponding mechanical properties.

4.2 *Material and methods*

Thirteen vertebrae were harvested from three female donors (66, 70, and 82 y.o.) presenting no metastatic pathology. Two to 7 vertebrae were resected from each donor, between T11 and L5. Pedicles were severed after resection to remove posterior elements, and

all soft tissues surrounding the vertebral body were removed. The specimens were kept hydrated and frozen between the imaging sessions. All specimens were imaged with a clinical CT scanner, and checked for bone lesions due to *ante mortem* traumatic history, or to autopsy. All protocols performed in this study were approved by the institutional research and ethics boards.

In order to avoid movement of the specimens during micro-CT image acquisition, they were previously molded into polyester resin using a custom-designed jig adapted to the bed of the imaging device. Images of all vertebral bodies were acquired with an isotropic voxel size of $35\mu\text{m}$ using a high-resolution micro-CT scanner (Skyscan 1176, Bruker microCT, Kontich, Belgium). The images were prefiltered using an anisotropic non-linear filter (Perona and Malik 1990) stabilized by the additive operator splitting method (Weickert 1999) to reduce noise. Automatic thresholding was applied to all images to reveal the trabecular structure, and noise was suppressed by deleting bone volumes inferior to 50 pixels. Volumes of interest (VOI) were then defined to calculate the 3D microstructural parameters using dedicated software (CT Analyser, Bruker microCT, Kontich, Belgium). Parameter calculations were performed on a total of 69 VOIs per vertebral body to include at least 3 to 5 intertrabecular lengths as suggested by Bouxsein et al (Bouxsein, Boyd et al. 2010). Considering the size of our samples and the minimum edge size of the VOIs, the vertebral bodies were divided into three slices in the infero-superior direction, and each slice in 23 rectangular VOIs identified by alphanumeric labels (Figure 1) for each of the 13 available vertebrae. All VOIs excluded cortical bone, but included as much trabecular bone as possible. The following three-dimensional (3D) parameters were individually calculated for all resulting 897 VOIs (each VOI being defined with edge size of 4.9mm minimum): bone volume ratio (BV/TV), connectivity density (Conn.Dn), structure model index (SMI), trabecular number (Tb.N), trabecular separation (Tb.Sp), trabecular thickness (Tb.Th), and degree of anisotropy (DA).

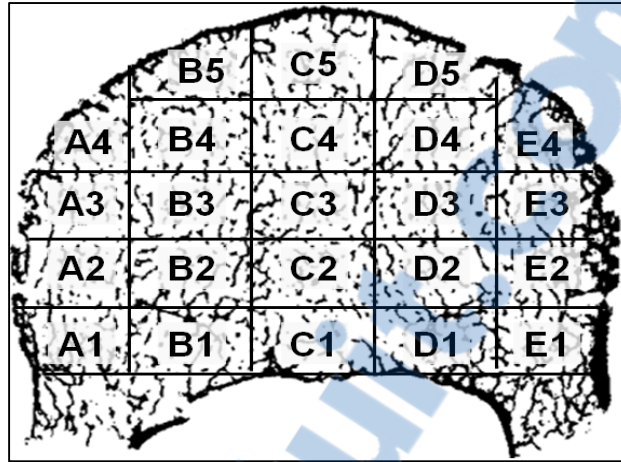


Figure 4.1: Location of the volumes of interest (VOIs) in a micro-CT image of cadaveric vertebra. Complete volume of trabecular bone was divided into three slices in the infero-superior direction. Each slice was subdivided into 23 VOIs as represented in the figure, resulting in 69 VOIs for each of the 13 cadaveric specimens. These VOIs were used to calculate local micro-structural parameter.

The model proposed by Fradet et al. (Fradet, Vachon et al. 2013) was used in this study to estimate Young's modules (antero-posterior: E_{AP} , medio-lateral: E_T , infero-superior: E_{IS}), and yield strengths (antero-posterior: σ_{max-AP} , medio-lateral: σ_{max-T} , infero-superior: σ_{max-IS}) corresponding to each VOI. This model ([eq.1] to [eq.6]) was developed to investigate bone anisotropic mechanical properties from microstructural parameters. The 13 available vertebral bodies were considered as repetitions, and means and standard deviations of all mechanical parameters were calculated for each of the 69 areas of the specimens.

$$[\text{eq.1}] \quad E_{AP} = -28,54 \cdot \text{SMI} - 14,34 \cdot \text{DA} + 103,88 \quad (R^2=0.57; p<0.05)$$

$$[\text{eq.2}] \quad E_{ML} = 24,94 \cdot \text{BV/TV} - 20,42 \cdot \text{SMI} - 948,44 \cdot \text{Tb.Th} - 330,37 \cdot \text{Tb.N} - 10,01 \cdot \text{DA} + 201,01 \quad (R^2=0.85; p<0.05)$$

$$[\text{eq.3}] \quad E_{IS} = 16,20 \cdot \text{BV/TV} - 961,93 \cdot \text{Tb.Th} + 30 \cdot \text{DA} - 3,23 \quad (R^2=0.51; p<0.05)$$

$$[\text{eq.4}] \quad \sigma_{max-AP} = 0,79 \cdot \text{Conn.Dn} + 0,07 \quad (R^2=0.62; p<0.05)$$

$$[\text{eq.5}] \quad \sigma_{max-ML} = 0,07 \cdot \text{BV/TV} + 0,19 \cdot \text{Conn.Dn} - 0,39 \quad (R^2=0.67; p<0.05)$$

$$[\text{eq.6}] \quad \sigma_{max-IS} = 0,25 \cdot \text{BV/TV} - 1,14 \cdot \text{SMI} + 0,52 \cdot \text{DA} + 0,42 \quad (R^2=0.60; p<0.05)$$

Cartography of vertebral trabecular bone properties was then produced by superimposing the microstructural parameters and the calculated mechanical properties to a simplified representation of the vertebral body. This was done to provide a visual description of the spatial arrangement of the microstructural parameters and mechanical properties throughout the vertebral body. T-tests were performed to evaluate homogeneity of the all the measured and calculated parameters in the vertebral body. Differences between anterior and posterior, between proximal, medial and distal, and between central (B2-3-4; C2-3-4; D2-3-4) and peripheral (A1-2-3-4; B1-5; C1-5; D1-5; C1-2-3-4) portions of the vertebral body were assessed. All statistical tests were considered significant at $p < 0.05$.

4.3 Results

Cartography of the 69 VOIs microstructural parameters is presented in Figure 2. Of all VOIs, C1 (see figure 1) of the medial slice had the highest Tb.Sp and Tb.Th, and the lowest BV/TV, Conn.Dn, SMI, and Tb.N. Overall mean value of BV/TV was 15.2%, and ranged from 6.2% to 36.9%, indicating an average to low bone density of the studied specimens (Gong, Zhang et al. 2005). All VOIs showed an anisotropic microstructure ($DA = 2.44 \pm 0.61$) (Goldstein, Goulet et al. 1993). Antero-posterior, infero-superior and central-peripheral comparisons of all structural parameters are presented in Table 1. DA showed no significant difference between proximal, medial or distal slices. Tb.Th was significantly higher in medial slice compared to proximal and distal slices ($p < 0.005$). All other parameters were significantly different in distal slice compared to proximal and medial slices. SMI, Tb.Sp, DA, were significantly different between anterior and posterior VOIs. All parameters except Tb.N, Tb.Sp, and DA were significantly different between central and peripheral VOIs.

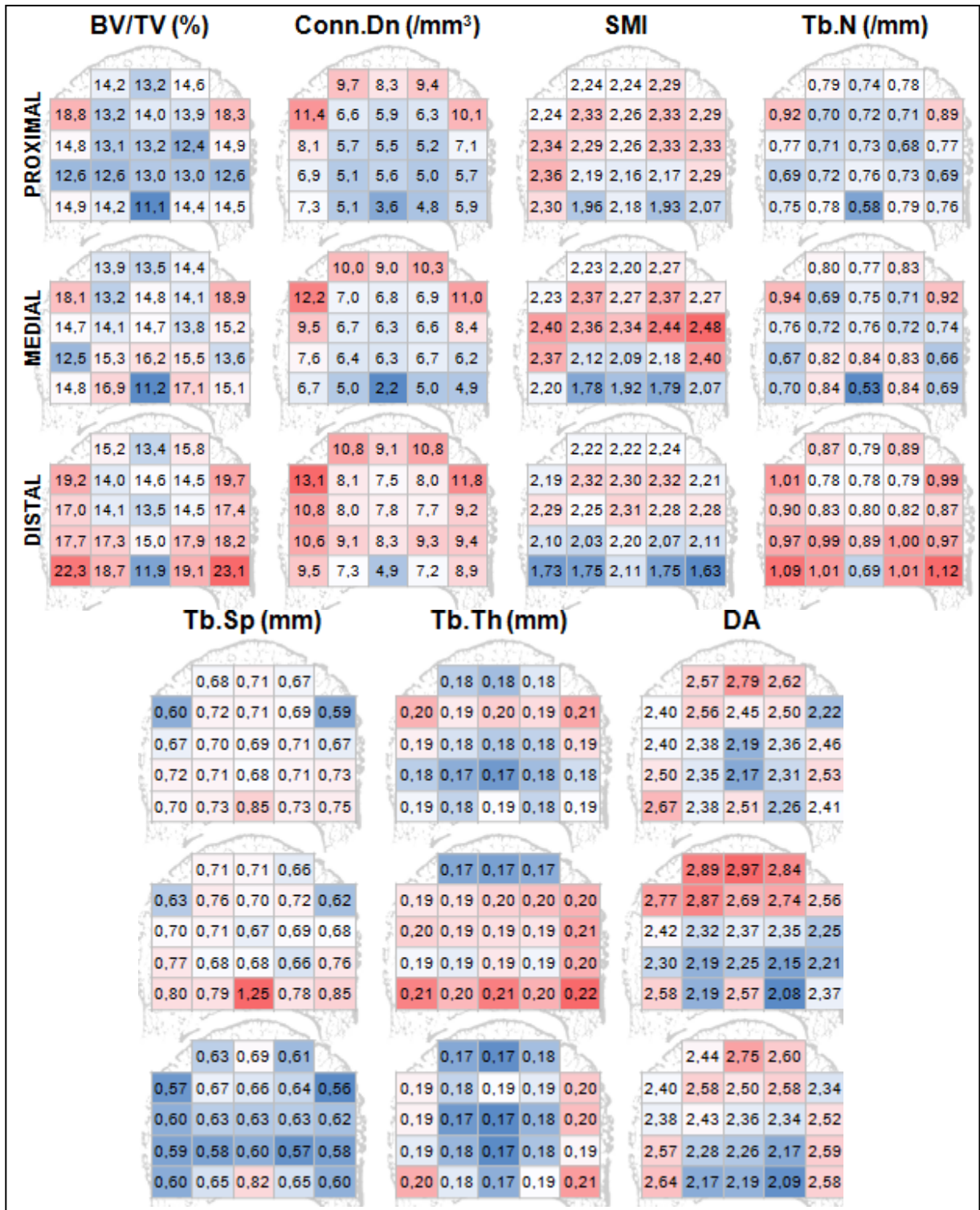


Figure 4.2: Cartography of trabecular bone microstructural parameters throughout the vertebral body. Each column represents the 69 volumes of interest for each parameter. The numbers indicate mean values over the 13 cadaveric specimens.

Tableau 4.1 Table 1 Overall means and standard deviation for all microstructural and mechanical parameters. T-tests results, which evaluate differences between anterior and posterior, between proximal, medial and distal, and between central and peripheral VOIs

	mean	SD	min	max	T-tests				
					anterior vs. posterior	center vs. periphery	proximal vs. medial	medial vs. distal	proximal vs. distal
BV/TV (%)	15.20	2.44	11.13	23.09	-	0.01	-	0.010	<0.001
Conn_D (mm ⁻³)	7.67	2.21	2.20	13.11	-	0.01	-	0.006	<0.001
SMI	2.20	0.18	1.63	2.48	0.04	0.02	-	-	0.04
Tb_N (mm ⁻¹)	0.80	0.12	0.53	1.12	-	-	-	<0.001	<0.001
Tb_Sp (mm)	0.69	0.10	0.56	1.25	0.04	-	-	<0.001	<0.001
Tb_Th (mm)	0.19	0.01	0.17	0.22	-	0.03	0.004	0.002	-
DA	2.44	0.21	2.08	2.97	0.05	-	-	-	-

Cartography of the 69 VOIs mechanical parameters are presented in Figure 3. Of all VOIs, C1 of the medial slice had the lowest E_T , E_{IS} , σ_{maxAP} and σ_{maxT} . Calculated mechanical parameters were anisotropic, and higher in infero-superior direction (134.0 ± 37.4 MPa) compared to medio-lateral (65.1 ± 24.9 MPa) and antero-posterior (6.2 ± 6.6 MPa) directions. Antero-posterior, infero-superior and central-peripheral comparisons are presented for all mechanical parameters in Table 2. E_{AP} showed no significant difference between proximal, medial or distal slices. E_T was significantly higher in distal slice compared to proximal slice ($p=0.004$). All other parameters were significantly different in distal slice compared to proximal and medial slices. E_{AP} , σ_{maxAP} , and σ_{maxT} were significantly different between anterior and posterior VOIs. All parameters except E_{AP} were significantly different between central and peripheral VOIs.

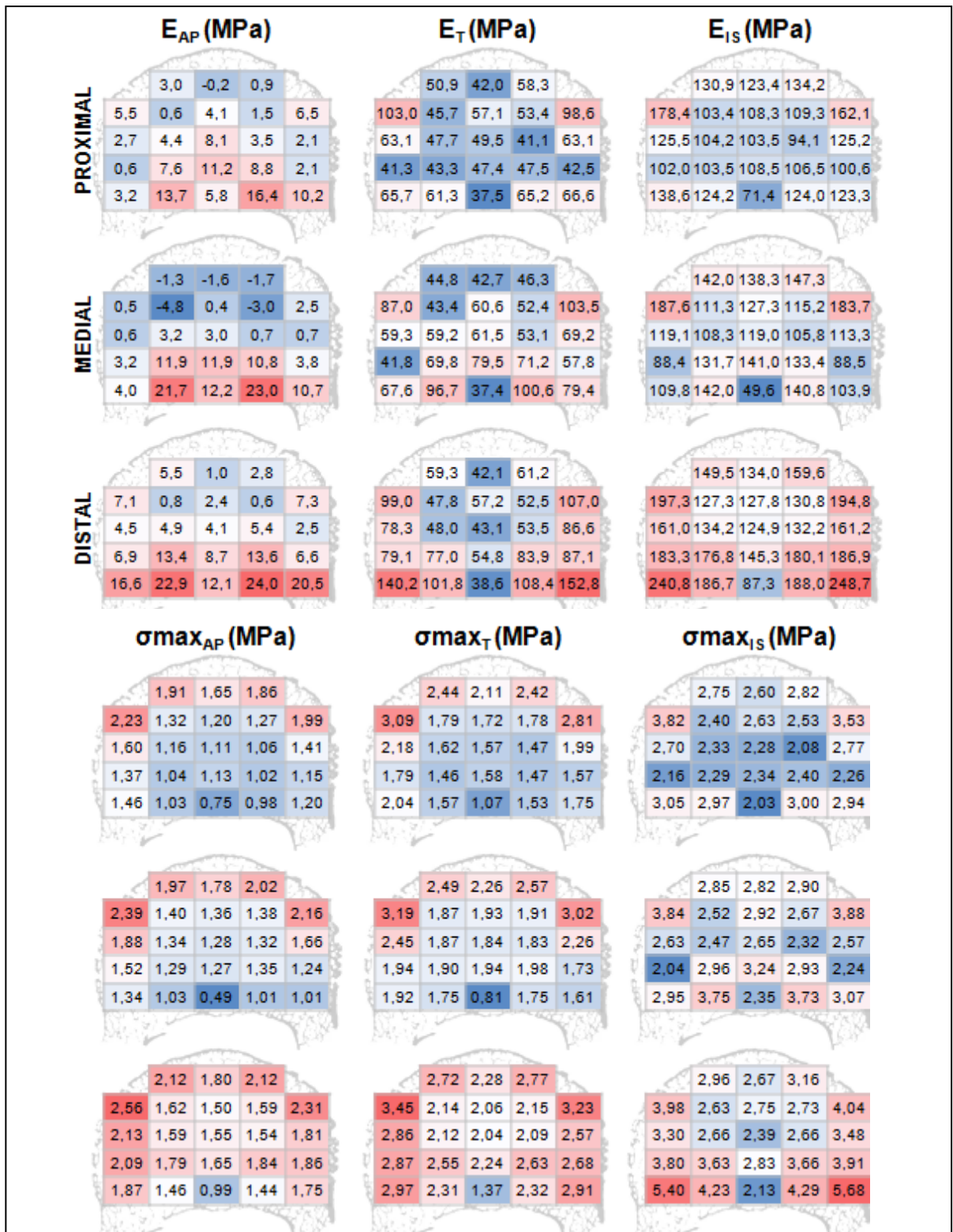


Figure 4.3 Cartography of mechanical parameters throughout the vertebral body trabecular bone. Each column represents the 69 volumes of interest for one specific parameter. The numbers indicate mean values over the 13 cadaveric specimens.

Table 4.2 Table 2 Overall means and standard deviations for all microstructural and mechanical parameters. T-tests results are p-values evaluating significant differences between anterior and posterior, between proximal, medial and distal, and between central and peripheral VOIs.

	mean	SD	min	max	T-tests				
					anterior vs. posterior	center vs. periphery	proximal vs. medial	medial vs. distal	proximal vs. distal
EAP (MPa)	6.17	6.57	-4.78	23.98	<0.001	-	-	-	-
ET (MPa)	65.09	24.94	20.62	152.82	-	0.01	-	-	0.004
EIS(MPa)	133.95	37.41	49.55	248.73	-	0.04	-	<0.001	<0.001
smaxAP (MPa)	1.53	0.42	0.49	2.56	<0.001	0.01	-	0.006	<0.001
smaxT (MPa)	2.13	0.54	0.81	3.45	0.01	0.005	-	0.002	<0.001
smaxIS (MPa)	2.99	0.73	2.03	5.68	-	0.002	-	0.015	<0.001

4.4 Discussion

This study provides original data relative to inhomogeneity and anisotropy of vertebral trabecular bone mechanical properties, which has been previously recognized as an important need (Hou, Lang et al. 1998; Kim, Hunt et al. 2007). In particular, cartography of local anisotropic mechanical properties of the vertebral trabecular bone is proposed. It is based on the measurement of local microstructural parameters, and predictive equations developed using similar bone specimens. These equations were used on the smallest trabecular bone volumes recommended in the literature (Bouxsein, Boyd et al. 2010), and allow considering trabecular structure which is impossible using only BMD. Results thus include description of the repartition of locally measured microstructural parameters, and corresponding calculated mechanical properties throughout the complete vertebral body. Also, differences of properties between several larger areas of the vertebral body were statistically evaluated.

The main strength of this study is its original methodology of defining mechanical properties based on the analysis of micro-CT images and a previously published predictive model. Previous studies have described microstructural parameters of trabecular bone, and their general repartition in large areas of the vertebral body (Niebur, Feldstein et al. 2000; Chen, Shoumura et al. 2008), and only subjective statements could be made on the impact of

microstructure on mechanical properties. The present study quantifies local anisotropic mechanical properties of trabecular bone based on small custom shaped VOIs, allowing considering the complete volume of trabecular bone. Moreover, the used predictive model resulted from stepwise multiple linear regression analysis between experimentally measured mechanical properties, and measurements of microstructural parameters of vertebral trabecular bone cubic specimens (10x10x10 mm). The resulting predictive equations accounted for 51 to 85% of the variance for all mechanical properties (Fradet, Vachon et al. 2013).

There are some limitations to the present study. Vertebrae were gathered only from three aged women, which limit the variety of microstructural repartition, and the general application of results. In particular, the specimens and the predictive model used were better adapted for osteoporotic bone and might have a lack of accuracy when extrapolating. Here, BV/TV was $15.2 \pm 4.4\%$ which corresponds to a BMD of $28.5 \pm 8.25 \text{ mg/cc}$ if considering a cancellous tissue density of 1.874 (Gong, Arnold et al. 1964), which is lower than 80 mg/cc and can be considered as osteoporotic (Adams 2009). Also, SMI found in the current study was 2.2 ± 0.2 whereas it was 1.8 ± 0.2 in study describing the predictive model used (Fradet, Vachon et al. 2013), which may have caused low and even negative values for some of the E_{AP} . Accordingly, the difference between E_{AP} and E_T is higher in the current study than previously described (Gong, Zhang et al. 2007). The used prediction model should be strengthened by including vertebrae with a wider range of structural properties in order to enhance the description of the mechanical properties regional distribution in the vertebral body.

Image segmentation is an important step in the definition of microstructural parameters, which is generally performed using a thresholding method. Depending on the methods and the aim of the study, this threshold can be constant (Goulet, Goldstein et al. 1994; Banse, Devogelaer et al. 2001; Gong, Zhang et al. 2005; Gong, Zhang et al. 2006; Liu, Sajda et al. 2006; Sode, Burghardt et al. 2008; Fields, Eswaran et al. 2009; Wegrzyn, Roux et al. 2010) or adaptive (Niebur, Feldstein et al. 2000) for all samples. Additional images

transforms such as Laplace Hamming (Hulme, Boyd et al. 2007), median (Tamada, Sone et al. 2005; Chen, Shoumura et al. 2008) or lowpass (Ulrich, van Rietbergen et al. 1999) filters are also often performed in order to increase binary images accuracy. In the present study, a series of treatments (normalization, anisotropic non-linear filter, additive operator splitting method, threshold, despeckle) was applied to the images to obtain a satisfactory match between original and binary images. This agreement was obtained between three operators to minimize bias.

Microstructural parameters found in this study were similar to previously published data (Gong, Zhang et al. 2005; Chen, Shoumura et al. 2008). However, Conn.Dn was found approximately twice as high as these studies, which might be a result of considering the complete volume of trabecular bone. In fact, most authors have used cubic VOIs and thus might have excluded trabeculae close to cortical bone, which was noticed to be more connected at the vertebral body periphery. Also, DA was higher than previously reported, and sensitivity of DA relative to the size of the VOIs should be evaluated.

Several studies have investigated the change of microstructural or mechanical parameters between anterior and posterior parts of the vertebral body. Kim et al. (Kim, Hunt et al. 2007) described both microstructural parameters and mechanical properties using combined imaging and finite element (FE) methods, and concluded that all properties were lower in the anterior part of the vertebral body. Banse et al. (Banse, Devogelaer et al. 2001) studied vertebral body trabecular bone structure, and described a low density area located in the superior and anterior half of the vertebra. They also found the poorest structure (lowest connectivity and density) to be in a transverse plane approximately at the superior third of the vertebral height. Oxland et al. (Oxland, Grant et al. 2003) had similar results concerning antero-posterior variations, and also proposed that structural properties were lower at the center of the vertebral body than in the periphery. The results of the current study support the latter, as central-peripheral statistical differences were found for 9 of the 13 microstructural and mechanical parameters under study.

Gradients of vertebral trabecular bone properties in the infero-superior direction were also studied in the past (Banse, Devogelaer et al. 2001; Zhao, Pollintine et al. 2009). The current study agrees with previous findings that superior part of the vertebra is weaker in terms of structure and mechanical properties. Indeed, all micro-structural parameters (apart from Tb.Th) were found statistically different between proximal and distal slices, suggesting that higher structure and characteristics are concentrated in the distal third of the vertebral body.

Several statements have been made to explain the previously described repartition of structural and mechanical properties in the vertebral body. McCubbrey et al (McCubbrey, Cody et al. 1995) suggested that weakness in the anterior vertebral body is caused by higher strain occurrence in this area. The present agree with Wolff's law, which stipulates that areas sustaining high stress levels have higher structural parameters and mechanical properties (Ryan, Pandit et al. 2008). Indeed, the results point out higher characteristics at the periphery of the vertebral body, and at pedicle insertion locations. Spinal mobility and muscle insertions create stress concentrations in those locations, which is likely to explain this result.

In the past, there has been no general agreement of which microstructural parameters are representative of better mechanical properties (Banse, Devogelaer et al. 2001). In particular, SMI has been identified as an important parameter in terms of fracture risk evaluation (Gong, Zhang et al. 2006), and mechanical properties definition (Liu, Sajda et al. 2006). Hulme et al. (Hulme, Boyd et al. 2007) have found that yield strength correlates well with BV/TV and Conn.Dn. Also, Conn.Dn has been identified by Legrand et al. (Legrand, Chappard et al. 2000) as a critical parameter in terms of fracture risk evaluation. The present results show higher BV/TV, Conn.Dn, and SMI on the peripheral part of the vertebral body, suggesting higher mechanical parameters (in particular yield strength) in the medio-lateral and antero-posterior directions. According to Wolff's law, this suggests that trabecular bone is stronger close to the cortical bone, and contributes to its strength. Finally, the weaker VOI found was the C1 region of the medial slice, which is consistent with results from Grote et al.

(Grote, Amling et al. 1995) which have underlined a weakness of the central posterior wall due to the basivertebral vein presence.

The results of this study will allow further fundamental and applied research on vertebral fracture occurrence and surgery. More particularly, FE models rarely use anisotropic and inhomogeneous material properties. The mechanical properties cartography proposed here is the first to be anisotropic, local, and to take into account the complete volume of vertebral trabecular bone. This allows creating a generic model of the gradient of mechanical properties throughout the vertebral body and adapting FE models to specific needs. For example, one can choose to only represent the weakness of the center of the posterior wall, or the difference between central and peripheral areas of the vertebral body. Results of this study may also help surgeons in the surgical planning such as in pedicle screws insertion strategies.

CHAPITRE 5

BIOMECHANICS OF THORACOLUMBAR JUNCTION VERTEBRAL FRACTURES FROM VARIOUS KINEMATIC CONDITIONS

Ce chapitre a pour but de répondre au 3^e objectif, à savoir créer un lien entre des patrons de fractures décrits dans les classifications cliniques et leur cause mécanique. Dans la littérature, aucun modèle par éléments finis unique n'a été soumis à une gamme de sollicitations assez large pour caractériser la biomécanique de tous les patrons de fractures connus. Ici, le modèle SM2S a été soumis à 56 cas de chargements, regroupés en quatre groupes (compression, cisaillement, distraction, torsion). Les multiples combinaisons de direction et vitesse de chargement ont fait apparaître des patrons de fractures qui ont été associés aux descriptions faites dans les classifications cliniques. Les patrons de fracture générés ont également été classifiés en termes d'énergie à la rupture, afin de mettre à jour les mécanismes de fracture pour lesquels il est essentiel de progresser en termes de protection en traumatologie.

Léo Fradet^{1,2,3}, Yvan Petit, PhD^{1,2,5}, Eric Wagnac, PhD^{1,2}, Carl-Eric Aubin, PhD^{4,5}, and
Pierre-Jean Arnoux, PhD³.

¹ Department of Mechanical Engineering, École de technologie supérieure, 1100 Notre-Dame
St. West, Montreal, Quebec H3C 1K3, Canada

² Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin Blvd. West, Montreal,
Quebec H4J 1C5, Canada, Department of Medical Engineering,

³ Laboratoire de Biomécanique Appliquée, Aix Marseille Université, IFSTTAR-, Faculté de
Médecine secteur Nord, Boulevard Pierre Dramard, F-13916, Marseille, Cedex 20, France.

⁴ Department of Mechanical Engineering, École Polytechnique, Montreal, Quebec, Canada.

⁵ Research Center, Sainte-Justine University Hospital Center, Montreal, Quebec, Canada.

Article sous presse à la revue « Medical and Biological Engineering and Computing » en
octobre 2013

5.1 Introduction

30-60% of all spinal traumatic injuries are at the thoraco-lumbar junction TLJ (Kifune, Panjabi et al. 1997). Spinal injuries are generally classified based on clinical observations and biomechanical studies in order to facilitate spinal injury treatment. Several classification systems differentiate fracture types in terms of injury location, aspect and suspected occurrence mechanism (Holdsworth 1970; Denis 1983; Magerl, Aebi et al. 1994). In particular, the three-column concept (Denis 1983) suggests that spinal stability, defined as a criteria for treatment choice, is strongly associated with the involvement of the three columns of the spine (anterior, middle and posterior), and describes four main types of injuries (compression, burst, seat-belt type and fracture-dislocation). The Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (Association for the Study of Internal Fixation) classification (Magerl, Aebi et al. 1994), also called AO classification, offers an extensive visual description of fracture patterns, grouped under primary mechanisms of injury. In particular, Magerl et al. (Magerl, Aebi et al. 1994) described a total of 27 fracture patterns based on clinical observations, each one being a consequence of compression, distraction or torsion mechanisms. The spinal injury severity score (Vaccaro, Lehman et al. 2005) provides direct help in diagnosis and surgical planning.

Experimental studies have characterized vertebral fractures in controlled conditions, providing quantitative characteristics for specific fracture patterns (Osvalder, Neumann et al. 1993; Neumann, Nordwall et al. 1995; Panjabi, Kifune et al. 1998; Duma, Kemper et al. 2006; Panjabi 2007; Eguizabal, Tufaga et al. 2010). Finite element models (FEM) are complementary tools allowing the detailed quantitative analysis of highly dynamic fractures. Various spinal FEMs have been developed to study kinematics of the complete spine (Little and Adam 2009; Lalonde, Villemure et al. 2010), the biomechanics of a vertebral body with spinal abnormality (Whyne, Hu et al. 2003), or vertebral trauma under static (Buckley, Leang et al. 2006) and dynamic loading (Wilcox, Allen et al. 2004; Qiu, Tan et al. 2006). However, injury mechanisms, fracture initiation, propagation directions, and fracture patterns are yet to be fully described in the literature.

This study aims to investigate the loading conditions that are likely to cause the fracture patterns described in the AO classification. The main objective was to link mechanical loading with fracture initiation and propagation for known types of fractures by comparing the morphology of fractures simulated with a refined FEM, to the fracture patterns described in AO classification.

5.2 *Methods*

The thoracolumbar segment (T12-L2) of the Spine Model for Safety and Surgery (SM2S) FEM was used in this study (Figure 5.1). A detailed description and validation of this model, developed to investigate spine biomechanics, trauma and surgical applications, has been previously reported (El-Rich, Arnoux et al. 2009; Garo, Arnoux et al. 2011; Wagnac, Arnoux et al. 2011; Wagnac, Arnoux et al. 2012), and is here summarized. The model was composed of approximately 200,000 elements, each with a characteristic length between 1 and 2 mm defined through convergence studies (Wagnac, Arnoux et al. 2012). In each vertebra, the cancellous bone was divided into 7 zones of different material properties, and the cortical bone was divided into 11 zones of different thicknesses to represent the regional variability of structural and mechanical properties (Wagnac, Arnoux et al. 2012). Bone material properties were defined with a symmetric and strain-rate dependent elasto-

plastic (Johnson-Cook) material law. The rupture of bony and ligamentous structures was simulated using an element deletion method based on maximum tensile principal strain criteria specific to each zone, which were describe by Wagnac et al. (Wagnac, Arnoux et al. 2012). The intervertebral discs were divided into nucleus pulposus and annulus fibrosus, and modeled with a first-order Mooney-Rivlin hyperelastic material law that was calibrated with experimental data (Wagnac, Arnoux et al. 2011). The mechanical behavior of the ligamentous structures (anterior and posterior longitudinal ligaments; intertransverse, flavum, capsular and supraspinous ligaments) was assumed to follow a generalized Maxwell-Kelvin-Voigt formulation (Wagnac, Arnoux et al. 2012). Tied contact interfaces were used to attach the discs and ligaments to the vertebrae and prevent any relative movement. Frictionless contact interfaces were assumed between the joint contact areas and all structural interactions that do not exhibit a continuous mesh in order to avoid any penetration between adjacent structures (El-Rich, Arnoux et al. 2009).

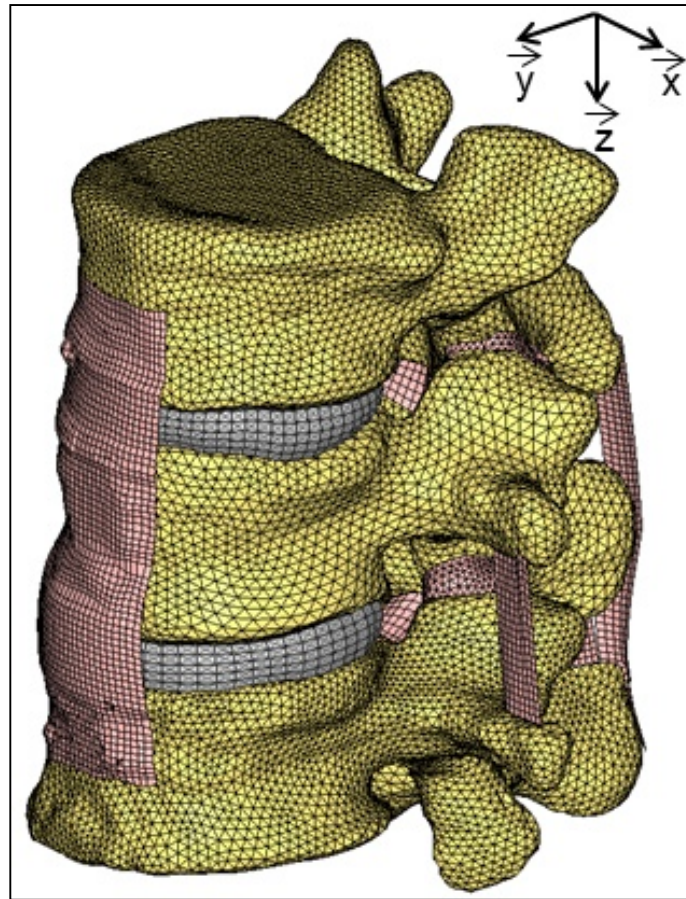


Figure 5.1 T12-L2 segment from finite element model SM2S that was used in this study. Vertebrae, intervertebral discs, ligaments and coordinate system are represented on this figure

The simulations were performed using an explicit dynamic solver that includes non-linear large deformations (Radioss v.10.0, Altair Engineering inc., MI, USA). The loads and boundary conditions were applied to the T12 and L2 vertebrae, which were considered as rigid bodies. All degrees of freedom were fixed on L2. Fifty one combinations of translational and rotational velocities were imposed on the center of gravity of T12 with two different speeds in 3 different directions to obtain spine trauma. The z-axis was directed vertically downwards, the x-axis was lateral (oriented from right to left) and the y-axis was postero-anterior (Figure 5.1). Translational and rotational velocities (step functions) ranged from 0 to $10\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ and from 0 to $10^{\circ}\cdot\text{ms}^{-1}$, respectively, based on the outermost values

reported in previous experimental (Duma, Kemper et al. 2006; Kemper, McNally et al. 2007) and numerical (Qiu, Tan et al. 2006; El-Rich, Arnoux et al. 2009) studies. All simulations were sorted into four categories: compression, distraction, antero-posterior shear and axial rotation (Figure 5.2). The combinations of imposed velocities were applied as follows, and are summarized in Table 5.1:

- Flexion-extension from -5 to $5^{\circ}.\text{ms}^{-1}$ was simulated with or without compression from 1 to $4\text{m}.\text{s}^{-1}$;
- Combinations of distraction (2, 4 and $10\text{m}.\text{s}^{-1}$), shear (± 4 , 0 and $\pm 8\text{m}.\text{s}^{-1}$) and/or flexion-extension (± 5 and $+10^{\circ}.\text{ms}^{-1}$) were simulated;
- Antero-posterior Shear at ± 4 and $\pm 2\text{m}.\text{s}^{-1}$ was combined with flexion-extension at ± 1 or $\pm 5^{\circ}.\text{ms}^{-1}$.
- Axial rotation at 5 and $7^{\circ}.\text{ms}^{-1}$ was combined successively with 0 and $4\text{m}.\text{s}^{-1}$ shear, $4\text{m}.\text{s}^{-1}$ compression and $\pm 5^{\circ}.\text{ms}^{-1}$ lateral bending.

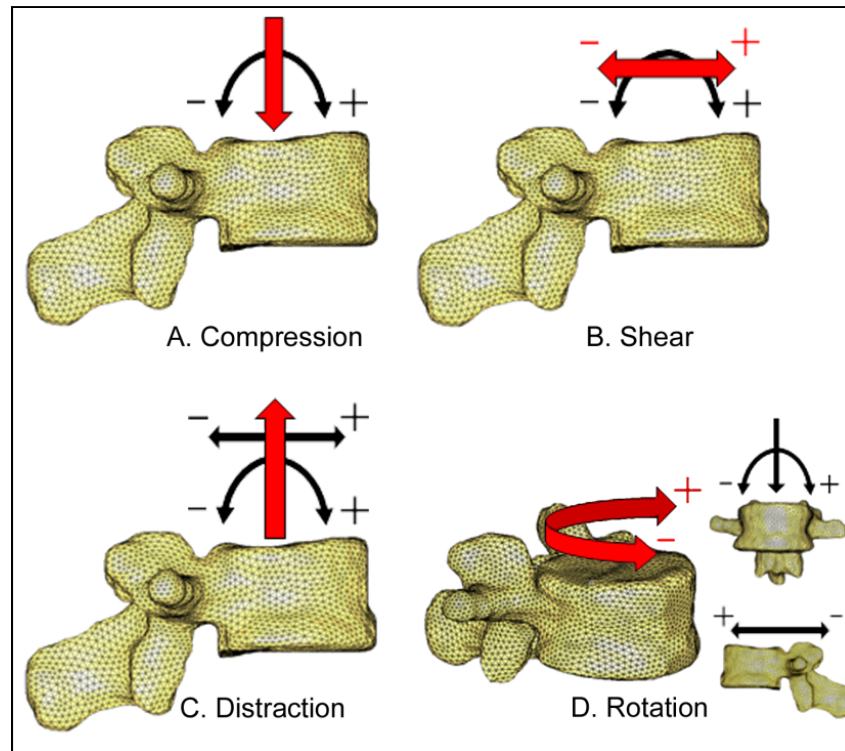


Figure 5.2 Imposed velocity directions for the four loading categories: (a) compression; (b) shear; (c) distraction; (d) rotation. Solicitations are combinations of velocity in the main (red arrows) and secondary (black arrows) directions. + and – signs indicate the positive and negative values

Tableau 5.1 Table 1 Translational and rotational velocities defining the loading cases. x axis corresponds to right-left direction, y axis to posterior-anterior direction, and z axis to caudal-rostral direction. Loading was defined as: “F/E” for flexion/extension, “C” for compression, “S” for shear, AR for axial rotation, D for distraction and “LI” to lateral inflexion. The symbol \emptyset means that there is no secondary combined loading.

Loading 1	Loading 2	Vx (m/s)	Vy (m/s)	Vz (m/s)	Rx (°/ms)	Ry (°/ms)	Rz (°/ms)
C	\emptyset			1;2;4			
	F/E			1;2;4	-5;-1;1;5		
F/E	\emptyset				-5;-1;1;5		
S	\emptyset		-8;-4;4;8				
	F/E		-4;-2;2;4		-5;-1;1;5		
AR	S		0;4				5;7
	C			4			5;7
	LI					-5;5	5;7
D	F + S	4		-2	5		
	E + S	-4		-2	-5		
	F			-2;-4	5;10		

The simulations were performed for a duration of 2ms, which was enough to initiate a fracture in the structure (Duma, Kemper et al. 2006). Simulation results were analyzed up to the interpenetration of bony fragments following fracture initiation. Fracture initiation was considered to occur at the first element deletion, if followed by propagation. At this point, the internal energy, forces and moments in all directions, time and location of fracture initiation were recorded in order to investigate the differences between vertebral injuries. Mean energy was calculated for each main kinematic category (compression, distraction, rotation and shear). Internal energy is defined by the following equation:

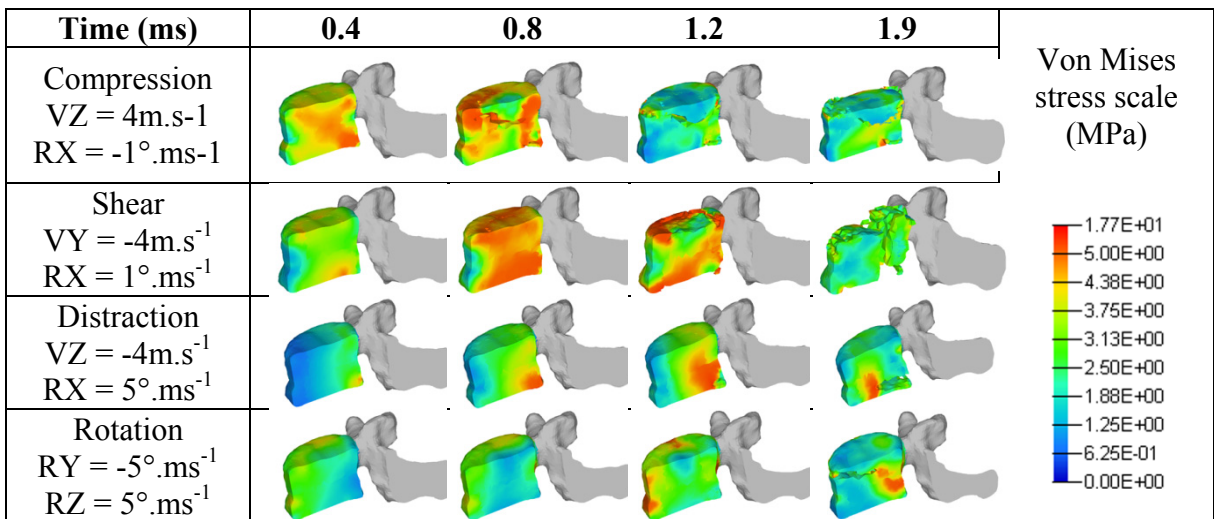
$$E_{int} = \int_{-t/2}^{t/2} \sigma \varepsilon dt$$

where σ and ε are respectively the stress and the strain tensors. An analysis of stresses and fracture location in the vertebral body was carried out to quantitatively describe the kinematic conditions (referred to as the loading conditions) and kinetic conditions leading to specific fracture patterns described in the AO classification (Magerl, Aebi et al. 1994).

5.3 Results

All simulations showed a fracture before the end of simulation (2ms), except for pure flexion-extension at $1^\circ \cdot \text{ms}^{-1}$. Each kinematic loading resulted in distinct stress distribution at each time step, leading to element rupture when the maximum strain was reached (Table 5.2).

Tableau 5.2 Table 2 Stress distribution as a function of simulation time in trabecular bone for the four main loading categories. Stress distribution in compression and shear are abroad the whole vertebral body and lead to its transverse or coronal rupture. For distraction and rotation, stress distribution is mainly peripheral and leads to a rupture close to the posterior or the lateral walls of the vertebral body.



Different combinations of compression with flexion-extension resulted in a collapse of the superior portion of L1 vertebral body. The posterior wall was damaged when compression was combined with extension. Compression combined with flexion resulted in a collapse of the anterior vertebral body. The rupture of the superior endplate (Table 5.3.1) and of the center of the vertebral body (Table 5.3.2) was consistent with the type A.1 fracture pattern described by Magerl et al. (Magerl, Aebi et al. 1994).

Distraction combined with shear and flexion-extension involved both bony and ligamentous injuries. The inferior endplate ruptured, and this was associated with posterior ligamentous complex disruption for flexion. The rupture of the posterior ligaments, failure line under the pedicles and compression of the anterior inferior endplate were caused by several combined loading conditions, such as antero-posterior shear combined with flexion, distraction associated with flexion, or combined distraction, flexion and shear. These injuries correspond to the type B.1.1 fracture pattern described by Magerl et al. (Magerl, Aebi et al. 1994) (Table 5.3.4). The rupture of the superior endplate and disruption of the posterior ligamentous complex between L1 and L2 were caused by distraction at 10m.s⁻¹ combined

with flexion at 2 or 4°.ms⁻¹. This fracture pattern corresponds to the type B.1.2 fracture (Table 5.3.5). Type B.2 fracture patterns which correspond to osseous posterior disruption (Magerl, Aebi et al. 1994) were not reproduced by any simulation in this study.

Simulated antero-posterior or postero-anterior shear loads combined with flexion-extension resulted in the rupture of the superior and/or inferior endplates of L1. The fracture plane was close to the posterior wall with hyperextension, and to the anterior vertebral body with hyperflexion (Figure 5.3). These types of injuries correspond to a coronal split fracture (type A.1.2, Table 5.3.3), and were also seen following compression loadings.

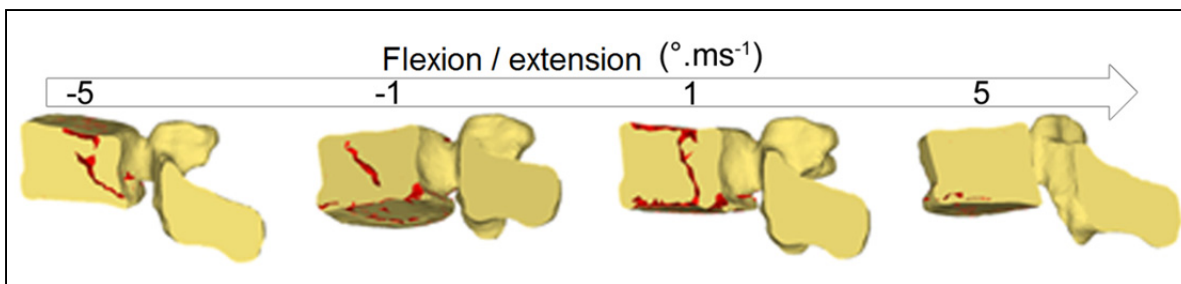


Figure 5.3 Effect of flexion/extension velocity on coronal plane fracture. Posterior-anterior shear (4m.s⁻¹) was combined with (from left to right): extension at 5°.ms⁻¹; extension at 1°.ms⁻¹; flexion at 1°.ms⁻¹; flexion at 5°.ms⁻¹. The fracture plane was close to the posterior wall in hyper extension and to the anterior vertebral body for hyper flexion

Pure torsion caused a split of the vertebral body in the transverse plane under the pedicles, consistent with rotational shear injury (type C.3.1) (Table 5.3.7) or with the slice fracture described by Holdsworth (Holdsworth 1970). Torsion combined with lateral bending showed great changes in the fracture pattern, depending on torsion velocities. The fracture initiated under the right pedicle and propagated towards the upper anterior wall at low speed (5°.ms⁻¹), or along the pedicle insertion at high speed (7°.ms⁻¹) (Figure 5.4). Combined torsion and compression resulted in the rupture of the right pedicle and in a collapse of the lateral vertebral body, similar to the type C.1.1 fracture (Table 5.3.6). Postero-anterior shear combined with torsion produced an oblique fracture, which may be similar to Magerl's (Magerl, Aebi et al. 1994) type C.3.2 fracture if propagation was achieved on several vertebral levels (Table 5.3.8).

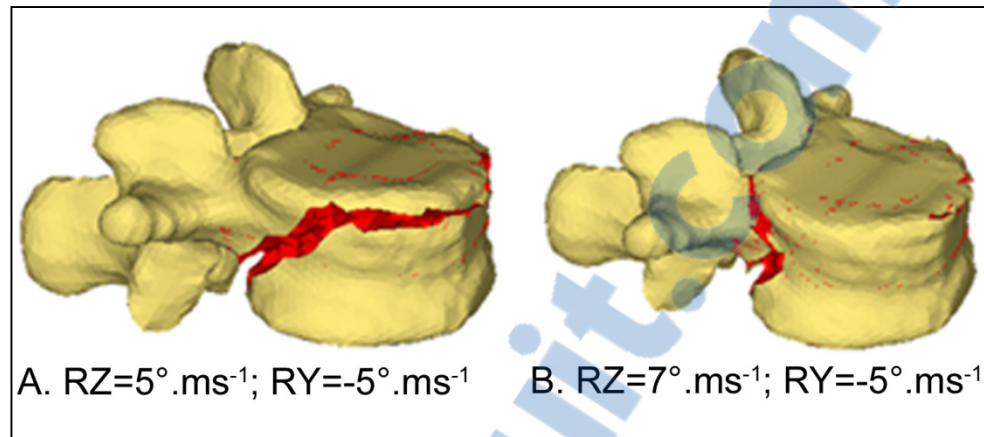
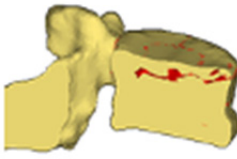
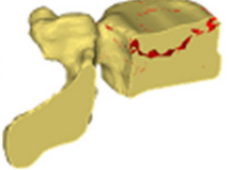

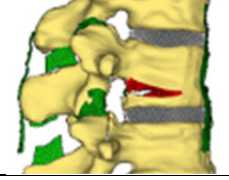

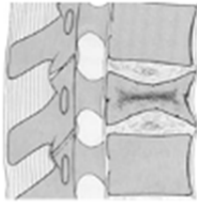
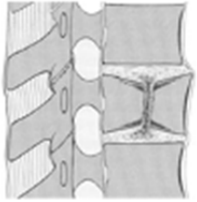

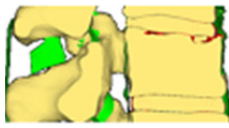
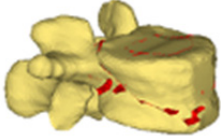
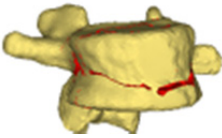
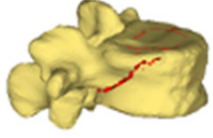






Figure 5.4 Fracture patterns for lateral bending combined with axial rotation at: (a) $5^{\circ} \cdot \text{ms}^{-1}$ and (b) $7^{\circ} \cdot \text{ms}^{-1}$. The fracture initiated under the right pedicle and propagated towards the upper anterior wall, or following pedicle insertion on the vertebral body for the low and high speed of torsion respectively

Tableau 5.3 Table 3 Comparison of simulation results to Magerl's AO classification (velocities in m.s-1; rotations in °.ms-1). Fracture planes are visible in red in the simulation results. Rupture of ligaments (in green) is visible in table 5.3.4 and 5.3.5. Kinematics of the superior adjacent vertebra corresponding to the fracture pattern is described above each simulation result.

	Table 5.3.1	Table 5.3.2	Table 5.3.3	Table 5.3.4
Simulation results	Compression-flexion VZ = 2; RX = 5 	Pure compression VZ = 2; RX = 0 	Flexion-shear RX = 1; VY = -4 	Flexion-distraction VZ = -4; RX = 5 
Magerl's AO classification*	A 1.2.1 	A 1.3 	A 2.2 	B 1.1.1 
	Table 5.3.5	Table 5.3.6	Table 5.3.7	Table 5.3.8
Simulation results	Flexion-distraction (fixed antero-posterior position) VY = 0; VZ = 2; RX = 10 	Compression-torsion VZ = 4; RZ = 7 	Torsion (fixed antero-posterior position) VY = 0; RZ = 7 	Torsion-shear VY = 4; RZ = 7 
Magerl's AO classification*	B 1.2.1 	C 1.1 	C 3.1 	C 3.2 

* Images from Magerl et al. (Magerl, Aebi et al. 1994) reproduced with the permission from Springer.

Fracture location, failure time, energy and moments and forces in the principal direction are presented in Table 5. 4 for each loading type. Internal energy at fracture initiation (first element deletion) was between 5 and 25J. Distraction resulted in the highest-energy at fracture (15.4±3.9J) and torsion (8.1±1.5J) resulted in the lowest (Kruskal Wallis analysis: $p < 0.05$). Compression (11.5±2.4J) and shear (11.3±3.3J) had intermediate values of internal energy at fracture initiation. When comparing cases with similar mechanisms of fracture, higher imposed velocities resulted in a higher energy at fracture (Figure 5.5).

Tableau 5.4 Table 4 Mean and standard deviation values for time of fracture initiation (T) in milliseconds, force (F) and moment (M) at initiation in the principal direction respectively in N and N.m, energy at initiation (E) in joules and main initiation location (Init) in different loading cases. In each loading category, the cases with similar initiation location were grouped.

Imposed kinematics	n	T	F	M	E	Init
Compression	3	1,11±0,7	FZ = 6711±4630	MX = 193±24	10,8±3,1	Anterior superior endplate or posterior wall
+flexion	7	0,66±0,3	FZ = 10380±1558	MX = 248±39	12±2,6	Anterior superior endplate
+extension	6	0,97±0,3	FZ = 8390±2676	MX = -192±103	11,1±1,9	Posterior wall
Distraction						
+flexion/shear	5	0,79±0,4	FZ = -3151±4991	MX = 131±167	15±1,8	Anterior inferior endplate or under pedicles
+extension/shear	1	0,62	FZ = -14323	MX = -464	24,2	Anterior inferior endplate
Torsion	2	0,75±0,2	FY = 425±289	MZ = 261±33	8,9±0,1	Under left pedicle and over right pedicle
+shear	2	0,52±0,1	FY = 3058±63	MZ = 200±27	8,4±0	Under left pedicle
+compression	2	0,43±0,1	FZ = 3235±316	MZ = 162±19	6,5±0,3	Under left pedicle and over right pedicle
+lateral bending	4	0,66±0,1	FY = 92±210	MZ = 203±40	8,4±2,1	Under or over both pedicles
Shear	8	1±0,4	FY = 7384±1415	MX = 236±40	10,3±2,5	Posterior inferior endplate or under the pedicles
+flexion	4	0,81±0,3	FY = 5878±3725	MX = 201±103	14,4±4,6	Anterior superior endplate
+extension	4	0,89±0,6	FY = 5266±2307	MX = 186±80	10,2±1,4	Posterior inferior endplate or under the pedicles

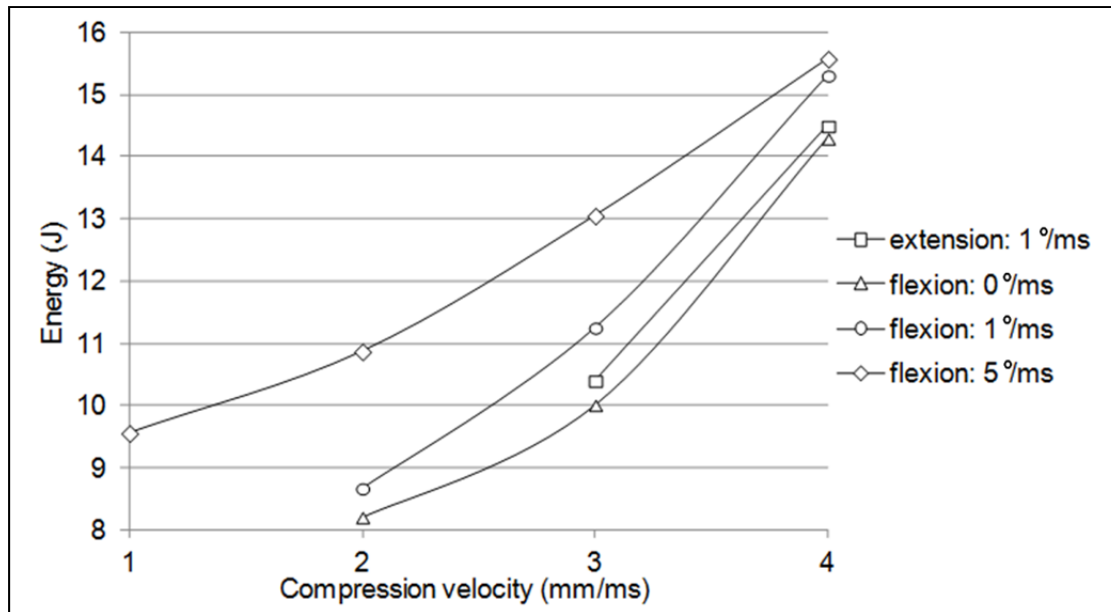


Figure 5.5 Energy at first element deletion as a function of compression velocity for cases with similar fracture mechanisms (collapse of the vertebral body).

5.4 Discussion

This study is the first that extensively describes relationships between loading conditions, fracture mechanisms and fracture patterns, using a numerical model under a wide range of loading conditions. The use of a numerical model allows a very reproducible approach compared to experimental studies, and thus to test influence of the different parameters studied here. In a previous study, SM2S response to multidirectional loading has shown high level of correspondance with experimental data (Wagnac, Arnoux et al. 2012). In particular, it has been tested under low (0.1m/s) and high (1m/s or 4m/s) dynamic loading conditions, including compression, flexion, extension, and anterior-posterior shear forces and moments. Forces and moments at failure (Table 5. 4) found in the present study were in the range of previous experimental studies. More specifically, compression loadings at 1m/s resulted in ultimate force of 8751N compared to a range between 5000N and 12000N found by Duma et al. (Duma, Kemper et al. 2006). Flexion-shear loadings produced ultimate shear moments of 131 ± 167 N.m compared to approximately 200N.m found by Neumann et al. (Neumann, Nordwall et al. 1995). Torsion moments at failure following torsion loadings

reported by Garges et al. (Garges, Nourbakhsh et al. 2008) (approximately 75-80N.m) were lower than those found in the current study through the simulations (261 ± 33 N.m). This can be explained by the higher loading speed used in this study.

AO classification was chosen as major clinical reference because it describes a wide range of fracture patterns, and is well illustrated, which allows visual comparison. However, other classifications (Holdsworth 1970; Denis 1983; Vaccaro, Lehman et al. 2005) were also considered during simulated fracture patterns analysis. As described above, fracture patterns were consistent with several fracture types described by Magerl et al. (Magerl, Aebi et al. 1994), and Holdsworth et al. (Holdsworth 1970). Also, patterns resulting from compression loadings were similar to description of compression and burst fractures by Denis et al. (Denis 1983), and patterns resulting from flexion distraction loadings corresponded to its description on seat belt type injuries.

Care must be taken in evaluating vertebral fractures, as history of injury of vertebral and adjacent structures cannot be inferred solely from fracture patterns. Although fracture kinematics and patterns were consistent with the classification proposed by Magerl et al. (Magerl, Aebi et al. 1994), some fracture patterns were caused by more than one loading conditions. For example, coronal plane fracture resulted from compression through collapse of the central vertebral body. Coronal plane fracture also resulted from shear loading, as it induced moments in the vertebral body causing the anterior part to tilt upwards, and the posterior part to tilt downwards, and thus a fracture plane between anterior and posterior parts of the vertebral body. It should be noted that the fracture mechanisms of these two loading conditions are very different but they result in similar fracture patterns. The analysis also established that fracture patterns might vary considerably with slight variations in loading combinations. For example, different combinations of torsion and antero-posterior shear with only slight changes in loading velocity resulted in different fracture patterns (Figure 5.4). These findings imply that a fracture pattern observed in clinic must be carefully analyzed, as it can result from various loads and thus follow various fracture kinematics.

This study successfully provided a quantitative characterization and classification of the different injury mechanisms. This numerical investigation established a link between loading conditions and associated fracture patterns, which represent the trauma kinetics and types of injuries, respectively. In particular, internal energy has been identified in the past as a good criterion to evaluate vertebral injury threshold (Yoganandan, Ray et al. 1989), and was used in the current study to finely describe mechanisms of fracture. In the current study, the level of internal energy was a good indicator of local external loads necessary to generate a fracture. An increase in energy at fracture initiation was observed between torsion (low-energy), shear and compression (medium energy) and distraction fractures (high-energy). Higher energy in the latter is most likely attributable to the contribution of the posterior ligamentous complex. Increased velocity in one direction caused higher energy at fracture initiation. This observation is consistent with the findings of published experimental studies (Panjabi, Kifune et al. 1998) on compression fractures. However, the effect of loading speed was different for specific loading combinations. For example, compression combined with extension resulted in fractures at higher internal energy than compression only, regardless of the velocity, suggesting that at a given energy, a compression fracture will less likely occur if combined with extension.

Common sense would seem to hold that higher-energy fracture implies a higher risk of spinal cord injury (Oxland, Bhatnagar et al. 2011). This statement is most likely based on previous studies such as from Panjabi et al. (Panjabi, Kifune et al. 1998), in which comparisons were made between similar loading types. The results of the current study agree that an increase of kinetic energy resulted in an increase of trauma severity. However, it also showed that both the energy given to the system and the loading direction affect the fracture mechanism. In fact, although torsion fractures are known to have high probabilities of causing severe spinal cord injury (Leucht, Fischer et al. 2009), such fractures occur at lower energy than other loading categories. The results suggest that torsion fractures have a higher occurrence chance under a given energy, and thus should be considered carefully when designing protection devices. Distraction fractures need the highest energies to occur (approximately twice as high as torsion fractures), which shows the important protective role

of the post ligamentous complex. More particularly, energy at fracture initiation for torsion combined with compression was four times lower than for distraction combined with extension and shear. Hence, care should be taken when considering internal energy as a criterion for the risk of spinal cord injury when comparing fractures from different categories. This study has given general indications on different loading categories, and future work shall focus on the comparison of specific fracture characteristics.

This numerical simulation study presents some limitations. In particular, the choice of loading categories was based on assumptions from Magerl et al (Magerl, Aebi et al. 1994) and the combinations of imposed velocity orientations and amplitudes resulted from a priori assumptions of realistic loads. For example, all realistic loading cases including lateral bending might not have been studied here and the diversity of resulting fracture patterns could not be compared to clinical classifications. This is most likely a reason why several fracture patterns described in the AO classification were not observed in the present study. Also, results do not include comparison of all 51 simulated fracture patterns to AO classification. This is due to similarity of several fracture patterns. For example, there were 8 cases of compression combined with flexion, which all resulted in fracture patterns similar to Magerl's A.1.1 or A.1.2 fracture patterns. Further experimental investigations should be performed to confirm that the proposed loading cases agreed with realistic trauma conditions. Some fracture patterns described in AO classification, such as intervertebral disc disruption (type B.3) and multi-vertebral fracture caused by torsion mechanism (type C.1.2), were not studied. As well, the model used was built from a specific subject, and muscle tissue and active participation to spine loads were not included in the model, which could have prevented the occurrence of specific fracture patterns. Further investigations should be performed to take into account human geometric or mechanical variability and intervertebral disc failure on longer spinal segments.

5.5 Conclusion

This study shows that under different loadings, a detailed FEM is able to generate a wide range of fracture patterns consistent with clinical observations. The study is the first to

describe a numerical investigation of the relationships between mechanical loading and the initiation and propagation of bone and ligament injuries, with a single model submitted to a wide range of loading condition. This relationship has potential contributions for several research areas. Automotive manufacturers and clinicians can benefit from a better understanding of fractures causes and mechanisms of occurrence. In a legal context, the results of the present study can help describing traumatic events only through fracture patterns observations. The importance of considering combined loadings for the understanding of fracture mechanisms has been outlined. The analysis of vertebral fracture patterns also enhances Magerl et al.'s (Magerl, Aebi et al. 1994) description of thoracolumbar injuries, particularly by underlining quantitative fracture characteristics. Also, internal energy at fracture initiation was described for each fracture type. Internal energy studied here is very different from the global energy of traumatic event. However, it reflects the local external loads necessary to generate the fracture. Thus, observing a fracture that occurs under high internal energy suggests that the traumatic event implied great loads.

CHAPITRE 6

MORPHOMETRICS OF THE ENTIRE HUMAN SPINAL CORD AND SPINAL CANAL MEASURED FROM IN VIVO HIGH RESOLUTION ANATOMICAL MRI

Ce chapitre a pour but de répondre au sous-objectif 3, à savoir de décrire des standards morphologiques de la moelle épinière humaine saine. Les données qui existent à ce sujet dans la littérature se basent sur des données post-mortem, ou ne prennent pas en compte tous les niveaux vertébraux. De plus, les études in vivo qui utilisent des images IRM ne décrivent généralement pas les géométries des substances blanche et grise, à cause d'une résolution insuffisante. Dans cette étude, des images IRM haute résolution ont été utilisées pour décrire la géométrie des substances blanche et grise, ainsi que du canal vertébral pour la moelle épinière humaine saine complète. Les résultats ont été utilisés pour proposer une base de données morphologique normative, et des critères morphologiques pouvant servir au diagnostic de diverses pathologies. De plus, ces données géométriques pourront être utilisées pour la création de modèles par éléments finis.

A noter que des résultats complémentaires à ce chapitre sont présentés en Annexe 2.

Léo Fradet^{1,2,3}, Pierre-Jean Arnoux, PhD³, Jean-Philippe Ranjeva, PhD⁴, Yvan Petit, PhD^{1,2},
and Virginie Callot, PhD⁴

¹ Department of Mechanical Engineering, École de technologie supérieure, 1100 Notre-Dame
St. West, Montreal, Quebec H3C 1K3, Canada

²Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin Blvd. West, Montreal,
Quebec H4J 1C5, Canada, Department of Medical Engineering,

³Laboratoire de Biomécanique Appliquée, Aix Marseille Université, IFSTTAR-, Faculté de
Médecine secteur Nord, Boulevard Pierre Dramard, F-13916, Marseille, Cedex 20, France.

⁴Aix-Marseille Université, CNRS, CRMBM UMR 7339, 13385, Marseille, France

Article accepté pour publication à la revue « Spine » en octobre 2013

6.1 Introduction

Accurate characterization of the spinal cord (SC) anatomy is a prerequisite for clinical practice, understanding of pathologies affecting the SC, and biomechanical modeling purposes.

Post mortem (Kameyama, Hashizume et al. 1994; Ko, Park et al. 2004) and *in vivo* (Sherman, Nassaux et al. 1990; Okada, Ikata et al. 1994; Kato, Yukawa et al. 2012) studies have already contributed to assess healthy SC morphology through histological or imaging methods. Characteristics such as spinal canal and SC transverse and antero-posterior diameters at different segmental levels are usually described, but inter-individual variations up to 150% between different subjects have been reported (Ko, Park et al. 2004). White (WM) and gray matter (GM) geometries have been described as well through SC cross-sectional area measurement, in a previous *postmortem* study (Kameyama, Hashizume et al. 1996). In particular Kameyama et al. (Kameyama, Hashizume et al. 1996) have defined morphological invariants as being ratios relative to C3 segment that are similar in all specimens examined despite a large inter-individual variation. They allow accurate calculation of the normally expected morphology, from the measurement of a given single

normal segment in any given individual. Overall, these data have helped in the understanding of SC lesion, but more information on both SC and surrounding structures is still needed to further assist the diagnosis, to study different types of *in vivo* human trauma, to protect from SC impairment and to build predictive models of disease progression. Moreover, data acquired post mortem suffer from several biases such as tissue degradation, cutting technique, or lack of morphological environment. As these measurements differences may influence clinical data analysis and/or biofidelity of biomechanical modeling, *in vivo* assessment of SC morphometrics is necessary.

In this context, the objective of this study was to provide morphological features of the complete *in vivo* human normal spinal cord that may serve as normative data for individualized study of SC injuries. In this work, various SC and spinal canal morphometrics were measured from *in vivo* high-resolution MR images. Normalized ratios were calculated and their interpretation as morphological invariants was investigated. SC metrics, including WM and GM dimensions, were additionally compared to *post mortem* data from the literature, and age and gender influences were evaluated.

6.2 Material and methods

Healthy Caucasian volunteers from 2 distinct age groups (young: 20-40 years old (yo) and aged: 50-70 yo) were recruited. The MR protocol was approved by our institutional ethics committee and informed consents were obtained from all subjects. Exclusion criteria included vertebral or spinal degenerative or traumatic deformations and history of spinal cord surgery. Fifteen young volunteers (9 males, 6 females, mean age: 27.5 ± 4.7 yo) and 8 aged (3 males, 5 females, mean age: 59.5 ± 5.8 yo) participated to the study.

6.2.1 MR protocol

MR images were acquired on a 3T system (Verio, Siemens, Erlangen, Germany) using phased-array head and neck coils at the cervical level (C), and spine and flexible body coils at the thoracic (T) and lumbar (L) levels. The volunteers were examined prone, the neck

in neutral position. Acquisitions were carried out using a multi-echo gradient-echo sequence (MGE), which maximized the contrast between white and gray matter. Acquisitions were synchronized with ECG (trigger delay 300ms) in order to minimize cerebrospinal fluid (CSF) motion. Imaging parameters were: effective TE 27 ms, FOV 180x135 mm², in-plane resolution 0.5x0.5 mm², 3 slabs (C1-C7, T1-T7 and T8-L2) of 7 noncontiguous transverse slices, slice thickness 5mm, 3 signal averages and acquisition time 6 minutes/slab. The slices were positioned at the center of each vertebral level between C1 and L2 for the young group, and between C1 and C7 for the aged group due to duration and discomfort of the procedure. In order to have true SC cross section imaging plane, each slice was positioned perpendicular to the SC curve, based on sagittal T₂-weighted images (figure 6.1).

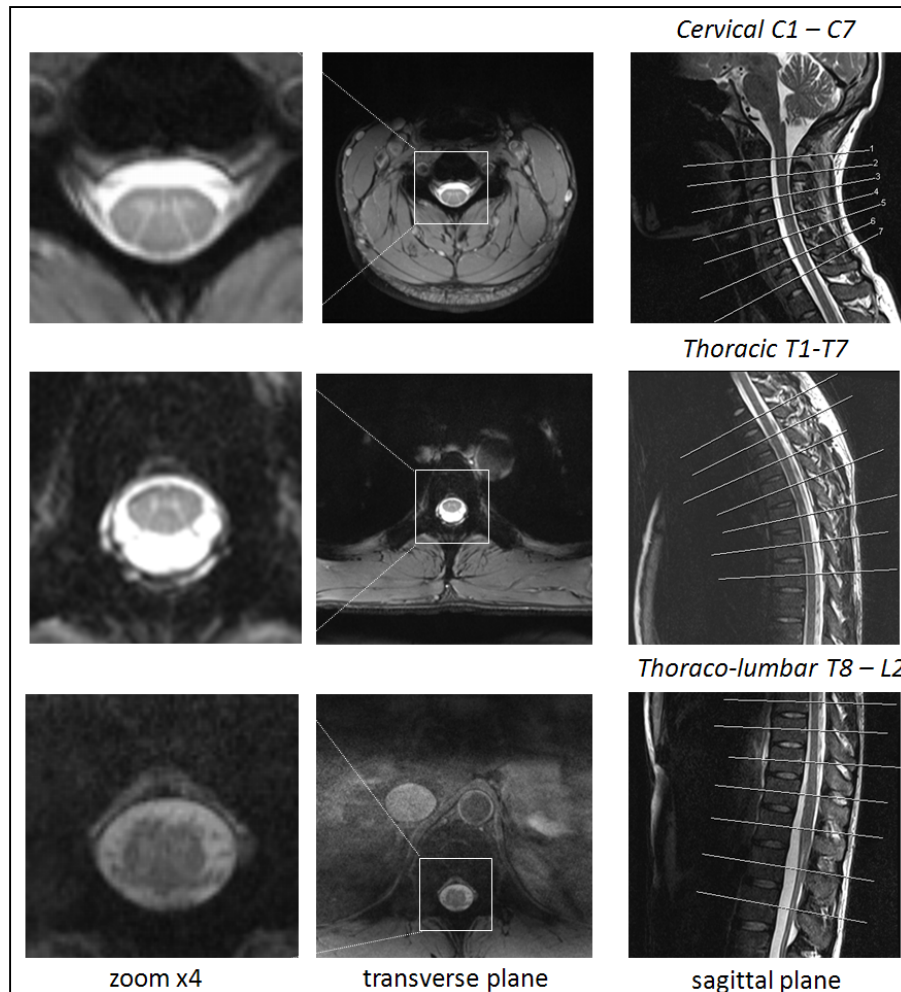


Figure 6.1 MGE transverse slices acquired at different vertebral levels (C, T, L) (left and middle columns) and position of the 7 transverse slices at each vertebral level (right column).

6.2.2 Post processing and statistical analyses

Antero-posterior (\emptyset AP) and transverse (\emptyset T) diameters of the spinal cord, spinal cord area (SCarea), white matter area (WMarea), as well as gray matter anterior (AW) and posterior (PW) horns width were measured on MGE images using SliceOmatic (Tomovision, QC, Canada) software (figure 6.2). Images were screened by three observers, and discarded when at least two observers agreed on insufficiency of WM/GM contrast or due to residual motion artifacts (approximately 30% of the data). White matter percentage (WM%), compression ratio (CR), normalized antero-posterior diameter (\emptyset APnorm), normalized

transverse diameter ($\emptyset T_{norm}$), and normalized spinal cord area (S_{norm}) were then calculated as following for each spinal level:

$$\emptyset AP_{norm_i} = \emptyset AP_i / \emptyset AP_{C3} \quad [eq.1]$$

$$CR_i = \emptyset AP_i / \emptyset T_i \quad [eq.2]$$

$$\emptyset T_{norm_i} = \emptyset T_i / \emptyset T_{C3} \quad [eq.3]$$

$$S_{norm_i} = SCarea_i / SCarea_{C3} \quad [eq.4]$$

$$WM_i = WMarea_i / SCarea_{C3} \quad [eq.5]$$

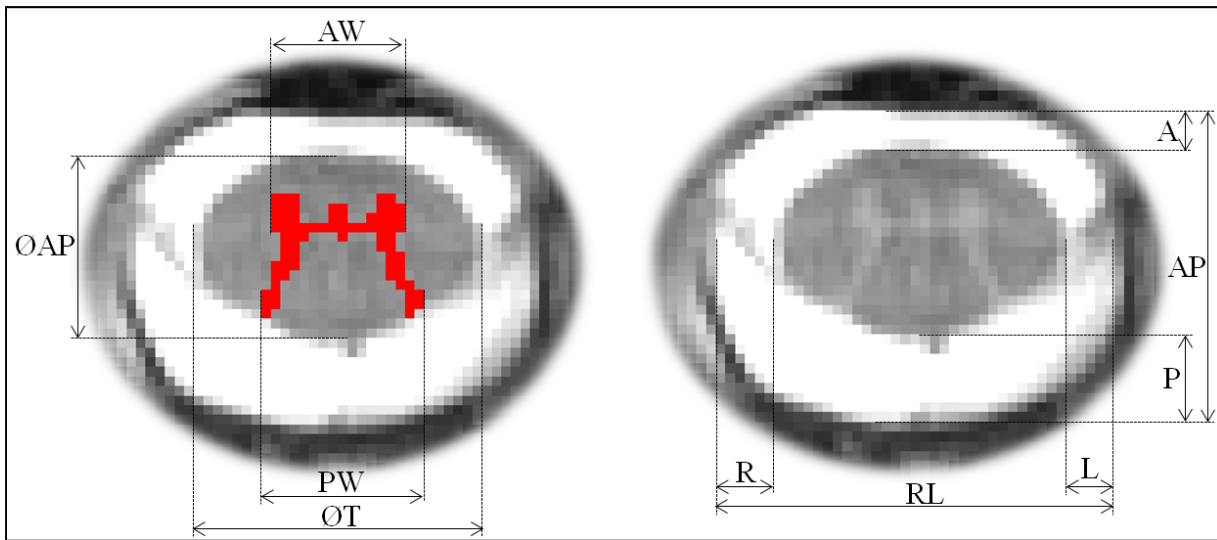


Figure 6.2 Dimensions measured on $0.5 \times 0.5 \text{mm}^2$ resolution MR images. For the spinal cord (left image) $\emptyset AP$, $\emptyset T$, WM_{area} , SC_{area} , AW , and PW were measured. For the dural tube (right image) AP , RL , A , P , R , L directions were measured. All acronyms are described in the text.

All measurements and ratios were represented in graphs and compared to *postmortem* data from the literature (Kameyama, Hashizume et al. 1994; Ko, Park et al. 2004) using Bland-Altman analysis. Note that Postmortem posterior and anterior horns width are not reported in the literature and were measured from figure 5 of Kameyama et al. (Kameyama, Hashizume et al. 1994) for comparison. Statistical differences of SC measurements between age groups (young/aged) and gender groups (F/M) were tested using a one-way analysis of variance followed by a Tukey-Kramer test (JMP5 software, SAS institute, Cary, NC, USA). A p-value of less than 0.05 was considered significant.

In order to test whether ratios could be identified as invariant values for SC morphology, as proposed by Kameyama (Kameyama, Hashizume et al. 1994), a leave-one-out analysis was performed as explained below (ie. validation of the invariants using our population instead of recruiting new cohorts). Mean of the aforementioned ratios were calculated at each level, using measurements from all volunteers except one considered as the test-subject. These mean ratios (constituting a temporary reference database, figure 6.3b) were then used to calculate SC theoretical dimensions of the test subject at each SC level, using MR-measured SC C3 dimensions of the test subject as described on figure 3c. All volunteers were successively used as test subjects. Finally, all calculated dimensions were compared to each corresponding real MR-measurement. Statistical difference between calculated and measured dimensions was evaluated with root mean squared errors:

$$\left(\text{RMSE, with RMSE} = \sqrt{\left(\frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (\text{calc}_i - \text{mes}_i)^2\right)} \right)$$

and using linear regression analysis. The measured dimensions which were independent from age or gender and for which low RMSE (lower than 10%) and high R^2 (higher than 0.7) were observed were called “invariants” in this paper.

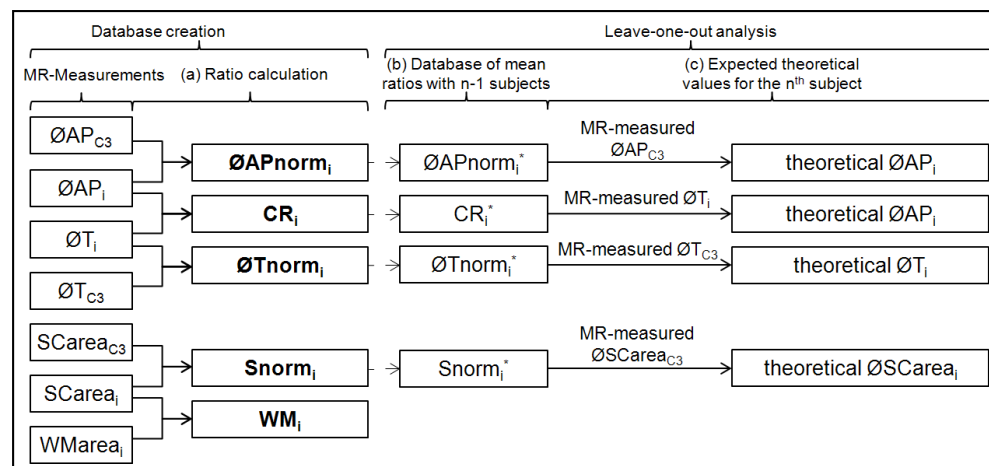


Figure 6.3 Data analysis: (a) Ratio calculation for each volunteer (subscript i = spinal level). (b) Partial invariant database (*) created from all subjects except test subject. (c) Theoretical dimensions of test subject calculated using the partial database, which will then be statistically compared to measurements of the test subject’s MRI images.

CSF measurements (antero-posterior (AP) and transverse (T) diameters, as well as distance between spinal cord and dura mater in anterior (A), posterior (P), right (R) and left (L) directions) were finally assessed on all images (figure 6.2b). Canal occupation ratio (OR), defined as SC area over spinal canal area was calculated. Mean OR for cervical and thoracic levels were calculated for all volunteers, and border values were defined as (meanvalue-2SD) and (mean value+2SD). Eccentricity coefficients were finally calculated using following relations:

$$\text{Antero-posterior eccentricity: } AP_{\text{eccentricity}} = \left(\frac{P-A}{P+A} \right) \times 100 \quad [\text{eq.6}]$$

$$\text{Lateral eccentricity: } LR_{\text{eccentricity}} = \left(\frac{L-R}{L+R} \right) \times 100 \quad [\text{eq.7}]$$

CSF and SC measurements presented below were performed by the same observer. An inter-observer variability was calculated, based on repeated measurements performed by two and three observers for CSF and SC, respectively. Inter-observer reliability was assessed using intraclass correlation coefficients (ICC), standard error in measurement (SEM) and coefficient of variation (CV). For all tests, p-values of less than 0.05 were considered statistically significant. Level of satisfaction for R^2 of regression analysis and ICC were chosen relatively to generally accepted values presented in the literature (Atkinson and Nevill 1998).

6.3 Results

6.3.1 SC measurements

Mean morphological SC parameters derived from *in vivo* MRI were measured and previously described ratios were calculated (Figure 6.4), as well as corresponding cadaver specimens' values from the literature (Kameyama, Hashizume et al. 1994; Ko, Park et al. 2004). Spinal cord length measurements as well as mean values for young and older cohorts are detailed in supplemental digital content (respectively SDC#1, and SDC#2&4).

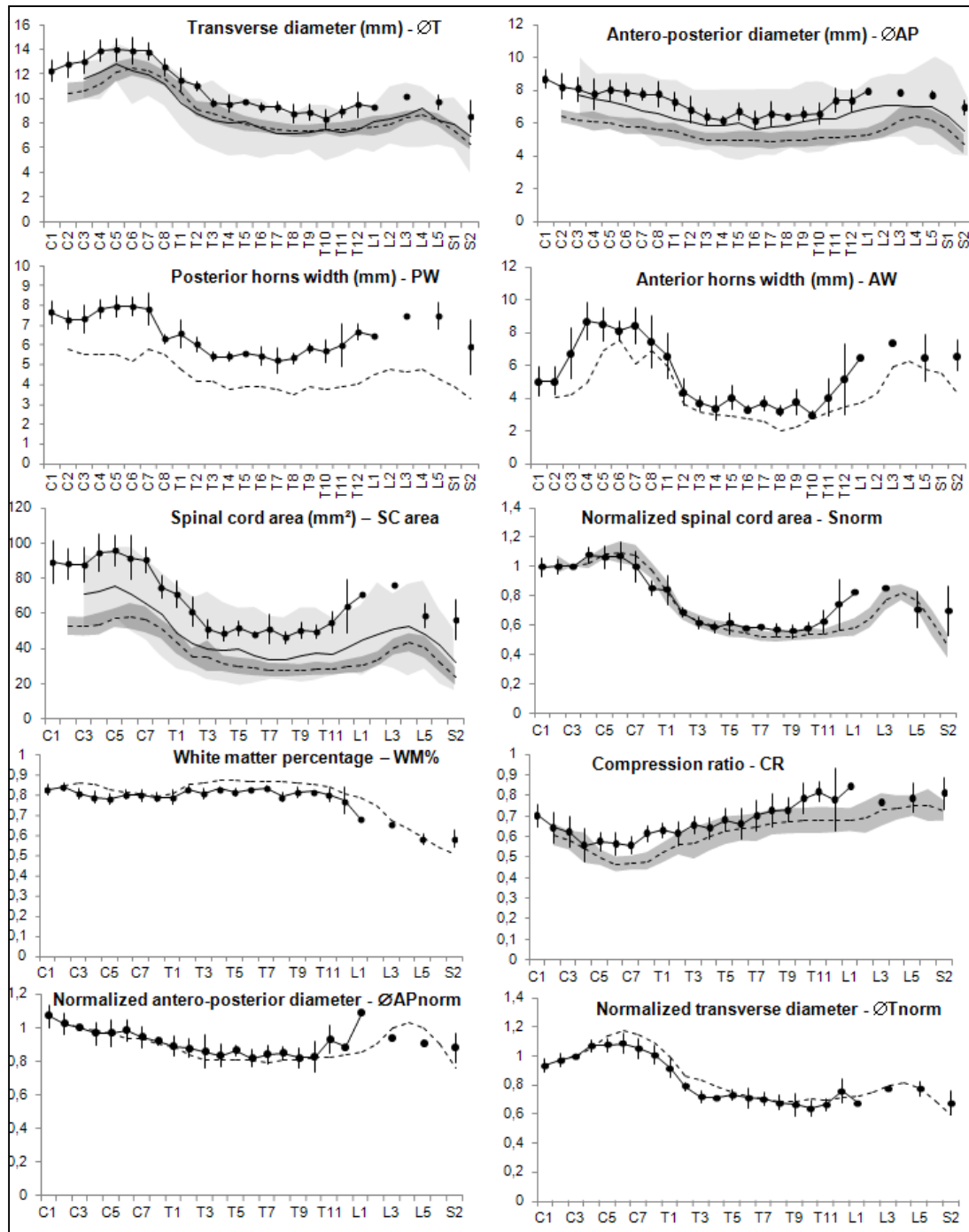


Figure 6.4 Measurements and calculated ratios of the spinal cord. Data from this study (dark continuous lines with error bars), from Kameyama et al. (Kameyama, Hashizume et al. 1994) (dotted lines and dark gray confidence interval (1SD)), and from Ko et al. (Ko, Park et al. 2004) (light continuous lines and range (light gray, SD not available for this study)).

Mean intra and inter individual variability as well as comparison to cadaver data was evaluated (Table 6. 1). The anterior horn width presented the largest variability, both between and within subjects. When compared to cadaver data (Kameyama, Hashizume et al. 1994), all *in vivo* measurements presented a systematic positive bias of more than 15% (Table 6. 1, Bland-Altman analysis), whereas all calculated ratios, except the compression ratio, had a bias of less than 5%. Statistical differences between *in vivo* and *postmortem* values were observed at all SC levels for $\emptyset AP$, $\emptyset T$, SC_{area} and PW ($p < 0.001$). Normalized $\emptyset T$ and compression ratio of both young and older groups were found to be different from *postmortem* values ($p < 0.02$). No significant differences were observed for WM%, S_{norm} and $\emptyset AP_{norm}$ at the cervical level.

Tableau 6.1 Table 1 Intra- and inter-individual variability and bias compared to post mortem data(Kameyama, Hashizume et al. 1994)

		Mean variability (%)		<i>In vivo/post mortem</i> difference	
		Intra-individual	Inter-individual	Bias \pm SD(% of mean) (Bland-Altman)	p-value (Tukey-Kramer)
Raw measurements from MR images	$\emptyset T$	12.1	6.12	1.85 \pm 0.99 mm (16.8%)	<0.001 ^{a,a',b,c}
	$\emptyset AP$ *	8.3	7.30	1.82 \pm 0.68 mm (27.5%)	<0.0002 ^{a,a',b,c}
	AW	30.2	15.77	1.93 \pm 1.75 mm (36.1%)	<0.02 ^{b,c}
	PW ^s	11.3	7.47	1.96 \pm 0.73 mm (33.0%)	<0.001 ^{a,a',b,c}
	SC_{area}	16.7	11.2	31.20 \pm 10.80 mm ² (51.1%)	<0.002 ^{a,a',b,c}
Ratios	CR	12.4	8.75	6.6\pm7.2 % (10.8%)	<0.02 ^{a,a',b,c}
	WM *	5.3	3.05	-3.2\pm3.7% (3.9%)	ns
Normalized ratios	S_{norm}	16.7	8.18	-0.4\pm8.7% (0.5%)	<0.001 ^b
	$\emptyset AP_{norm}$	8.3	5.76	2.9\pm6.4% (3.1%)	<0.05 ^b
	$\emptyset T_{norm}$	12.7	5.82	1.6\pm6.9% (1.7%)	<0.02 ^{a,a'}

^{a, a', b, c} indicate significant differences between in vivo and postmortem data at the cervical, cervical for the aged-group, thoracic and lumbar levels, respectively. * indicates significant difference between the young and the aged groups and ^s between male and female.

Finally, statistical differences between young and older volunteers, only investigated at the cervical level, were observed for $\emptyset AP$ ($p < 0.03$) and WM% ($p < 0.05$). No differences were found for CR, S_{norm} , $\emptyset AP_{norm}$, $\emptyset T_{norm}$, indicating that these ratios could be considered as invariants. Gender had no influence on the parameters, except on PW ($p < 0.01$).

6.3.2 Leave one out analysis and SC invariants

Figure 6.5 illustrates an overlay of the parameters ($\varnothing T$, $\varnothing AP$ and SC_{area}) measured in one young healthy subject with the modeled parameters derived from the temporary leave-one-out database. For this particular subject, RMSE were found equal to 5.4%, 7% and 0.2% of the mean for $\varnothing T$, $\varnothing AP$ and SC_{area} , respectively.

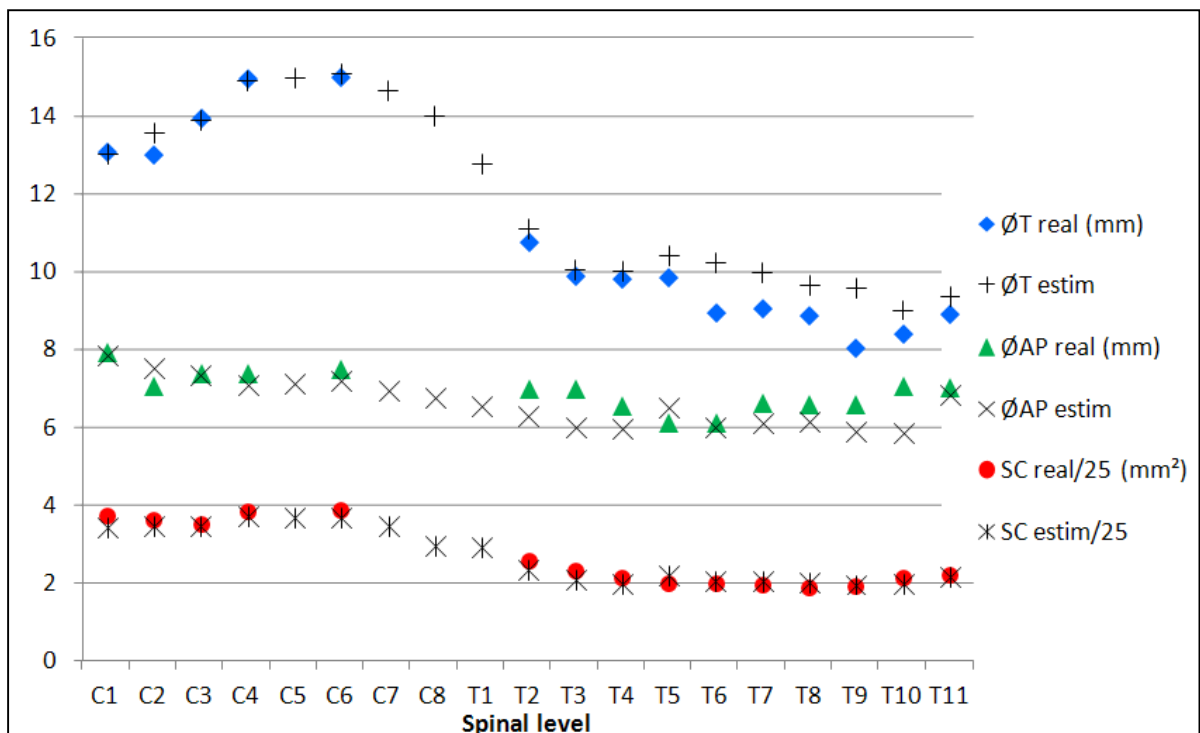


Figure 6.5 Theoretical $\varnothing T$, $\varnothing AP$ (calculated with $\varnothing AP_{norm}$) and SC_{area} calculated from invariant database and SC C3 level measurements of one volunteer superposed to the real measurements of $\varnothing T$, $\varnothing AP$ and SC_{area} of the same subject.

In average, over all subjects, RMSEs were found equal to: 0.77 mm for $\varnothing T$ (representing 6.4% of the mean $\varnothing T$ value), 0.52 mm for $\varnothing AP$ (6.3%), 0.79 mm for $\varnothing AP$ using compression ratio (10.3%), and 7.2mm^2 for SC_{area} (9.2%), the lower thoraco-lumbar levels bearing the highest errors. Linear regression analysis led to R^2 values of 0.8908, 0.7360, 0.5500 and 0.8909 respectively.

6.3.3 CSF and spinal canal

Mean values for young and older cohorts are detailed in supplemental digital content (SDC#3). Mean lateral eccentricity of the cord was 0.1 and 5.1% in average at the cervical and thoraco-lumbar level, respectively, with maxima between T6 and T11 level (10.1% at T7) (figure 6.6). None of the observed parameters (gender, age, spinal level) influenced lateral eccentricity. Mean antero-posterior eccentricity was 21.4 and -43.1% at the cervical and thoraco-lumbar levels, respectively, with a higher eccentricity at thoracic level (maximum eccentricity $AP_{eccentricity} = -72.9\%$ at T5) compared to cervical levels (maximum eccentricity 37.9% at C7) ($p < 0.0001$) (figure 6.6). $AP_{eccentricity}$ at cervical levels was significantly lower for the aged group compared to the young one (-10.6% vs. 30.1%, $p < 0.0001$) and large inter-subject variability were observed in both cohorts (31.7% and 23.2%, respectively).

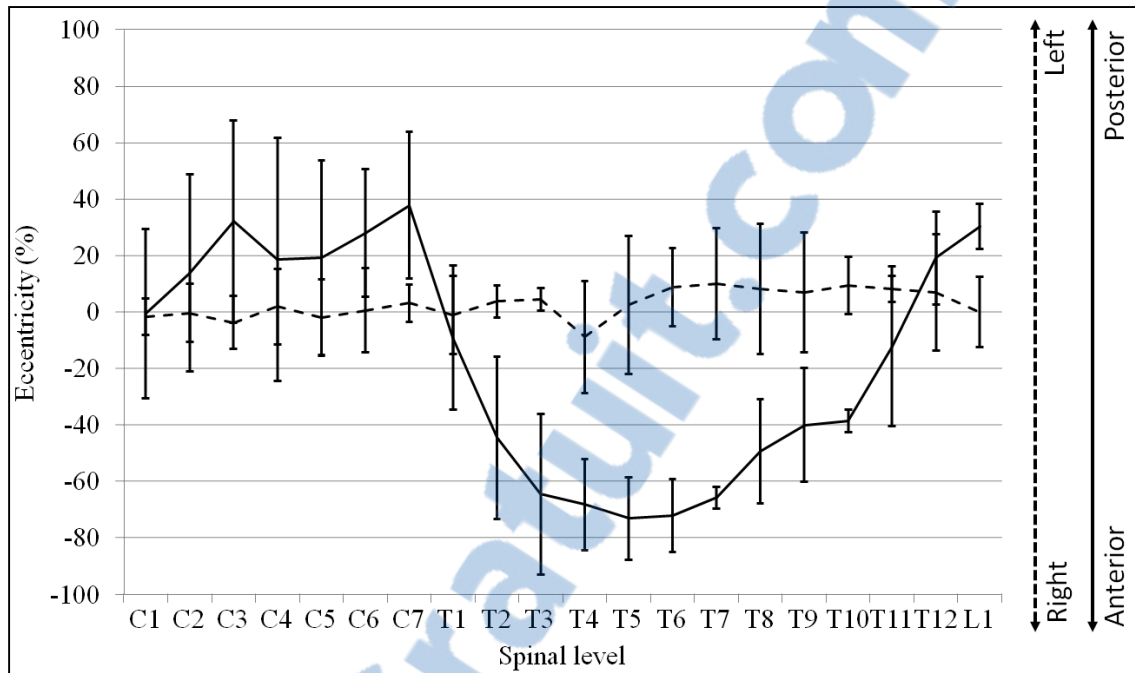


Figure 6.6 Lateral eccentricity (dotted line) and antero-posterior eccentricity (continuous line). Results show that lateral eccentricity is close or lower than 10%, and that spinal cord is closer from vertebral body posterior wall at cervical levels and from posterior arch at thoracic levels, which confirmed the antero-posterior eccentricity seen on figure 6.1a.

Mean spinal canal area was $214.8 \pm 28.6 \text{ mm}^2$ at cervical levels and $162.4 \pm 26.5 \text{ mm}^2$ at thoraco-lumbar levels (figure 6.7). Mean OR was 0.41 ± 0.06 at cervical levels, and 0.34 ± 0.05 at thoraco-lumbar levels (figure 6.7). OR was found to be lower for the aged group at cervical level (0.38 ± 0.07 vs. 0.42 ± 0.08 for young, $p < 0.02$). When considering all spinal levels, OR was found to be higher in males (0.40 ± 0.09) compared to females (0.37 ± 0.06) ($p < 0.04$). When considering all subjects, the minimal and maximal OR were 0.20 and 0.60 at the cervical level. Normalized-to-C3 spinal canal area values were finally investigated but inter-individual variability remained greater than 15%, precluding considering them as invariants.

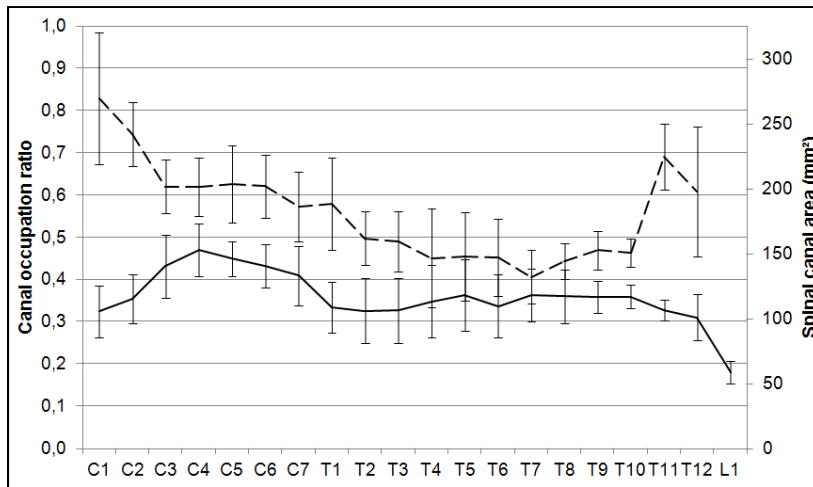


Figure 6.7 Canal occupation ratio (continuous line) and spinal canal area (dotted line).

6.3.4 Inter-observer reliability

Inter operator bias evaluation is summarized in Table 6. 2. SC measurements had CV values lower than 10%. Good reliability (ICC>0.75) was obtained, except for the WM%. ICC values were higher for CSF measurements (>0.8), although CV ranged from (12.5 to 16.8%).

Tableau 6.2 Table 2 Inter-operator reliability results

SC		ØT	ØAP	AH width	PH width	%WM	
Inter-operator variability (n=3)	SEM	0.46 mm	0.39 mm	0.60 mm	0.47 mm	3.54%	
	CV (%)	3.76	5.31	9.49	6.57	4.45	
	ICC	0.94	0.78	0.89	0.75	0.50	
CSF		A	P	Right L	Left L	AP	RL
Inter-operator variability (n=2)	SEM (mm)	0.36	0.53	0.48	0.45	0.60	0.97
	CV (%)	12.50	16.80	15.05	14.45	4.53	4.94
	ICC	0.93	0.92	0.80	0.84	0.83	0.93
Standard error in measurement (SEM), intraclass correlation coefficients (ICC), coefficient of variation (CV) for spinal cord (ØT: transverse, ØAP : anteroposterior, AH: anterior horn, PH : posterior horn, WM : white matter) and cerebrospinal fluid measurements (A: anterior, P: posterior, L: lateral, AP: anteroposterior, RL: right-left)							

6.4 Discussion

In agreement with previously published reports (Sherman, Nassaux et al. 1990; Okada, Ikata et al. 1994; Kameyama, Hashizume et al. 1996; Ko, Park et al. 2004; Kato, Yukawa et al. 2012), large intra-individual morphological variations were observed among the different spinal levels. This suggests that SC modeling (Greaves, Gadala et al. 2008; Kato, Kataoka et al. 2008; Li and Dai 2009) could be refined by taking these spatial variations into account. The inter-individual variations of absolute measurements varied between 6 and 15%. This justifies the need to establish morphological “invariants”, which should allow personalized modeling.

To the author’s knowledge, previously published studies on SC morphology did not describe white and gray matter structures, except in the *postmortem* study of Kameyama et al. (Kameyama, Hashizume et al. 1996). Moreover, *in vivo* data usually relies on cervical acquisition. In this study, refined morphological data of the entire *in vivo* SC were investigated in order to open new perspectives for biomechanical modeling and clinical evaluation.

Considering group variations of absolute morphological measurements, different observations could be made. Firstly, no significant differences were found between young and elderly, except for ØAP and GM area. ØAP values were found to be significantly lower in the aged group ($p < 0.04$), as reported by Sherman *et al.* (Sherman, Nassaux et al. 1990) and Kato (Kato, Yukawa et al. 2012). In the latter study, values were however slightly lower than observed in this study, reflecting either inter-individual variability or more probably population effects (Caucasian vs. Japanese), as suggested by Tanaka *et al.* (Tanaka 1984). Since correlations between SC narrowing and development of pathological changes have already been described (Sheldon, Siddharthan et al. 1985; Ros, Mota et al. 1998) it would be interesting to establish accurate ØAP pathological thresholds. Our results led to inferior border values of 6.2 mm at the cervical level and 5 mm at the thoracic level. Whether border values could be considered as pathological thresholds should be confirmed by further clinical investigation in patients with degenerative pathologies. Then, GM area was significantly

lower in the aged group ($p < 0.02$), suggesting that SC GM may be altered with age. Whether this has clinical relevance should be further investigated, however similar atrophy has already been reported in brain (Ge, Grossman et al. 2002). Secondly, gender had no significant influence on SC morphology (Kato, Yukawa et al. 2012) ($\beta < 0.2$), except for PW (larger for women). No threshold could nonetheless differentiate male and female and these results should be confirmed in a larger cohort to test whether this could influence the occurrence of dorsal column tracts impairment in male. Thirdly, SC morphological dimensions measured *in vivo* were systematically higher than *post mortem* data (Kameyama, Hashizume et al. 1994; Ko, Park et al. 2004). Mean age population (65 yo in (Kameyama, Hashizume et al. 1994), 57 in (Ko, Park et al. 2004), 38 in this study) was not sufficient to explain these variations since statistical differences were still observed when matching *postmortem* data with our aged group (60 yo). Differences may be due to tissue shrinkage after fixation. Thus, care should be taken when using *postmortem* data for SC modeling or as basic data.

Considering normalized ratios, the mean bias between *postmortem* and *in vivo* data was dramatically decreased (Table 7. 1), but statistical differences were still observed, except for cervical S_{norm} and $\emptyset AP_{norm}$. The latter could thus be considered as morphological invariants for SC human when considering cadavers values. More importantly, S_{norm} , $\emptyset AP_{norm}$ and $\emptyset T_{norm}$ presented no statistical difference in both young and aged groups, with low inter-individual variability and errors (RMSE), meaning that these ratios could certainly be used as invariants. Consequently, knowledge of the SC morphology at a single vertebral level should be sufficient to calculate baseline transverse diameter, antero-posterior diameter, SC cross-sectional area at all other vertebral levels. Therefore the expected normal morphology of a patient's spinal cord can be evaluated (theoretical SC morphology) and compared to the actual pathological state, allowing quantifying morphological modifications brought by traumatic or degenerative pathology and potentially guiding a surgical strategy such as decompression. Note that CR was investigated as a potential invariant as it has been described in previous studies (Kameyama, Hashizume et al. 1994). However, it led to weak correlation between $\emptyset AP$ calculated with CR and $\emptyset AP$ measured on MRI images (RMSE > 10%), and could thus not be considered as morphological invariant. Similarity for

S_{norm} , and OT_{norm} between both groups should nonetheless be further explored in larger cohorts since the 2nd order risks β were evaluated to 0.49 and 0.61.

CSF measurements in the current study showed that SC lateral eccentricity was lower than 10%. This can be explained by the presence of dentate ligaments, which stabilizes SC lateral position. On the other hand, SC antero-posterior eccentricity was dictated by the spine curvature and may have an impact on SC injury, by amplification of the vertebral fracture in relation with the SC position within the vertebral canal. Burst fracture is for instance often seen at thoraco-lumbar levels and has a great impact on the anterior portion of the spinal canal due to the fragmentation of the vertebral body (Wilcox, Boerger et al. 2002). Similarly, cervical spine hyper-extension causes frequent injuries and affects the posterior portion of the spinal canal through folding of ligamentum flavum (Harrison, Cailliet et al. 1999).

Spinal canal cross-sectional areas measured in this study were higher than those described by Kato et al. (Kato, Yukawa et al. 2012) and Inoue et al (Inoue, Ohmori et al. 1996), but this could again reflect population effects or difference in methodology. Kato *et al.* proposed an OR maximal border value of 75% for cervical SC whereas this study suggests 65%. OR in Kato's study was defined from sagittal diameters whereas the present study used the cross sectional areas which are more likely to represent the overall OR. Note that the OR was also subject to important variability and no linear correlation was found between spinal canal area and SC area. Future work should therefore be undertaken to investigate the potential influence of OR on trauma risk factor and the added value of defined border values for the evaluation of pathologies, such as cervical spinal canal stenosis, or even syringomyelia.

There are some limitations to the methods presented in this study. First, further subjects need to be included in order to confirm the statistical differences and similarities observed and to strengthen the database. Secondly, the inter-observer variability defined in this study was only achieved to allow evaluating possible bias when reproducing the measurements in another context or study. Consensus between the observers should be found concerning

measurements of %WM (lowest ICC)... Thirdly, the transposition from vertebral level to spinal cord level was achieved using anatomical descriptions from the literature. Coronal images of spinal cord, nerve roots and surrounding vertebrae would have resulted in a more accurate definition of the spinal cord levels. Finally, invariant ratios have only been described relatively to C3 SC level, which prevents their use on a subject with injuries or atrophy at C3 level. However, all raw data are provided in supplemental content and can be used to define ratios relative to any other SC level.

To summarize, high resolution MRI has been used to confirm and develop knowledge on morphological SC characteristics acquired through previous *post mortem* or *in vivo* studies. Measurements were made along the whole spinal cord on *in vivo* healthy volunteers, and used to identify morphological characteristics that could be interpreted as invariants of the human SC. Clinical application of such invariants should allow enhancing the diagnosis and decision making towards conservative or active injury management. SC morphology was found to be statistically different between cervical, thoracic and lumbar spinal levels but also between *in vivo* and *postmortem* specimens, and morphological border values with clinical relevancy were described and summarized in supplementary digital content (SDC#5). Fundamental research on SC biomechanics such as finite element studies should take these geometrical variations into account. In the future, the accurate description of *in vivo* morphology of human white and gray matter at the different spinal levels should further contribute in the analysis of clinical outcome.

CHAPITRE 7

DYNAMIC PROPERTIES OF THE PORCINE SPINAL CORD UNDER TRANSVERSE COMPRESSION DEPENDING ON STRAIN RATE

Ce chapitre a pour but de répondre au sous-objectif 4, à savoir de définir expérimentalement des propriétés mécaniques dynamiques pour la moelle épinière. Les études précédentes ont généralement utilisé des vitesses de compression transverse quasi-statique. Les propriétés mécaniques ainsi décrites ne sont pas adaptées à une utilisation dans des conditions traumatiques. Dans cette étude, des segments de moelle épinière porcine ont été comprimés de manière transverse sous des sollicitations dynamiques, et le comportement mécanique résultant a été décrit. Des spécimens porcins ont été choisis pour les similarités morphologiques avec l'Homme, et la possibilité de réaliser les essais en minimisant la dégradation post-mortem. La description du comportement mécanique de la moelle a été faite de manière à pouvoir être mise en parallèle avec des phénomènes physiologiques apparaissant lors de traumatismes. Enfin, les résultats générés peuvent servir à mettre en données des modèles par éléments finis.

Léo Fradet^{1,2,3}, Francis Cliche^{1,2}, Yvan Petit^{1,2}, Jean-Marc Mac-Thiong^{2,4}, and Pierre-Jean Arnoux³

¹ Department of Mechanical Engineering, École de technologie supérieure, 1100 Notre-Dame St. West, Montreal, Quebec H3C 1K3, Canada

²Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin Blvd. West, Montreal, Quebec H4J 1C5, Canada, Department of Medical Engineering,

³Laboratoire de Biomécanique Appliquée, Aix Marseille Université, IFSTTAR-, Faculté de Médecine secteur Nord, Boulevard Pierre Dramard, F-13916, Marseille, Cedex 20, France.

⁴Faculty of Medicine, University of Montreal, Canada.

Article soumis à la revue « Journal of mechanical behavior of biomedical materials » en octobre 2013

7.1 Introduction

Spinal cord injuries (SCI) following high velocity spine trauma occur in approximately one fourth of traumatic spinal injuries (Leucht, Fischer et al. 2009). SCI affect a significant portion of the population, which require costly treatments and have a significant impact on their quality of life. The understanding as the management of SCI trauma is then a major challenge for healthcare systems. Previous biomechanical studies have reported experimental investigations of SCI mechanisms associated to vertebral injuries, mainly using spinal cord samples harvested from small animals (rats (Fiford and Bilston 2005; Clarke, Cheng et al. 2009), guinea pigs (Galle, Ouyang et al. 2007; Galle, Ouyang et al. 2010)), large animals (cats(Hung, Chang et al. 1981; Hung, Chang et al. 1981), dogs (Tunturi 1978; Chang, Hung et al. 1981; Hung and Chang 1981), pigs (Sparrey, Manley et al. 2009; Sparrey and Keaveny 2011), cows), or humans (Bilston and Thibault 1996). Most of these experiments were done *in vitro*, except for studies of Choo et al. (Choo, Liu et al. 2009) which have defined *in vivo* stress-strain curves for rat spinal cord. Oakland et al. (Oakland, Hall et al. 2006) recently assessed the post mortem mechanical properties of the bovine spinal cord, and recommend the use of samples harvested within 3h after death. Loading of

the spinal cord was previously applied under longitudinal traction or transverse compressions, which represent the two principal physiological loadings for the spinal cord during traumatic events (Benzel 2001). Dynamic transverse compression of the spinal cord is however the most common loading mode observed during vertebral trauma in humans (Pickett, Campos-Benitez et al. 2006) and usually results from the retropulsion of bone fragments within the spinal canal at a speed of up to $4.5\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ (Wilcox, Allen et al. 2004). Such speed imply strain rates way higher than the ones used in previous biomechanical studies, which ranged from 0.002s^{-1} (Clarke, Cheng et al. 2009) and 5s^{-1} (Sparrey, Manley et al. 2009).

Previous studies (Bilston and Thibault 1996; Ichihara, Taguchi et al. 2001; Fiford and Bilston 2005; Galle, Ouyang et al. 2007; Clarke, Cheng et al. 2009; Sparrey and Keaveny 2011) revealed that neural tissues exhibit viscoelastic properties, similarly to most biological soft tissues. The stress strain curve of neural tissues has a characteristic “J” shape, while the strain rate has a significant influence on the stress values. However, high dynamic loading speed close to $4.5\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ corresponding to the speed of bone fragments retropulsed in the spinal canal during human vertebral trauma have never been used (Wilcox, Allen et al. 2004). Also, dynamic cycling tests, which are often used to characterize viscoelastic properties (Menard 2008) have never been run on spinal cord samples. Past studies generally described parameters of mechanical laws such as the Ogden non-linear viscoelastic formulation. Unfortunately these laws have been developed for fundamental biomechanical research, and their relevance in describing and understanding the spinal cord’s behavior under traumatic compression loadings up to damage remains limited. Additionally, these descriptions rarely include quantitative assessment of spinal cord damage. These characteristics are necessary to improve spinal cord finite element models (Wilcox, Allen et al. 2004; Imai, Ohnishi et al. 2006; Greaves, Gadala et al. 2008; Kato, Kataoka et al. 2008; Kato, Kanchiku et al. 2009; Li and Dai 2009; Sparrey, Manley et al. 2009; Yan, Qi et al. 2012), which currently use simplified material properties based on quasi-static experimental data, and do not consider tissue damage.

In order to complete existing knowledge on spinal cord mechanical properties, this study evaluated *post mortem* porcine spinal cord properties under dynamic loading up to damage under transverse compression, using a testing device minimizing *post mortem* alteration of material properties. In order to describe phenomenological and quantitative properties, both single compression and cycling tests were used. Accordingly, the influence of loading parameters and vertebral level on the mechanical behavior of porcine spinal cords were assessed. More specifically, three specific objectives are defined: (1) to determine the stress-strain curve shape of the spinal cord, (2) to assess the effect of strain rate on the spinal cord stiffness, and (3) to evaluate ratio of elastic and viscous components under different ranges of strain rate.

7.2 *Material and methods*

Spinal cords were harvested from 16 three-month old Land Race pigs (mean body weight: 31.6kg) directly after animal sacrifice. Laminectomies were performed between the first cervical (C1) and the sixth lumbar (L6) vertebrae. The dura matter was removed before cutting the spinal cord into 25mm longitudinal samples. Depending on each pig, 4 to 5 cervical, 10 to 12 thoracic and 4 to 6 lumbar samples were extracted. Samples were visually inspected and rejected if damaged from dissection or manipulation. Other samples were immediately immersed into saline solution (0.9% NaCl) before mechanical testing. Antero-posterior and transverse diameters were measured with a digital caliper. Samples were placed in the mechanical testing device, which included a uniaxial actuator (3220-AT, Bose, Eden Prairie, MN) equipped with a 225N load cell. All tests were performed within 2h07min±0h45min post mortem. Each sample was positioned unconstrained into an environmental chamber between a plate and a 5mm diameter impactor. The chamber was closed, filled with saline solution at 37°C flowing at 150mL/min, and then exposed to either one of the 6 procedures described in Table 7. 1.

Single compression tests were run to determine stress-strain curve of the spinal cord. Transverse compression was then performed up to 90% deformation at 0.5, 5 or 50 s⁻¹ strain rate. Samples from 12 pigs were used and randomly assigned to each testing modalities. A

total of 10 cervical, 20 thoracic and 10 lumbar samples randomly selected were tested for each strain rate (tests 1 to 3). Force and displacement data were acquired at 5000Hz throughout testing. Stress-strain curves were generated assuming an effective tested volume of 5mm diameter cylinder under the impactor. According to previous studies (Cheng, Clarke et al. 2008), a j-shaped curve including a toe region was expected. Strains at end of the toe region and at end of the following linear zone were visually determined for each test. The slope of the linear zone of the curve was calculated using a linear regression, and named tangent modulus (E_{tan}). Also, stress multiplication factors (SMF) were calculated in order to describe the linear relation between stress-strain curves at different strain rates, as defined in [eq.1]. SMFs were defined for the linear region of stress-strain curves.

$$SMF = \left(\frac{f_{\dot{\varepsilon}_2}(\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_{90})}{f_{\dot{\varepsilon}_1}(\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_{90})} \right) \quad [\text{eq.1}],$$

with $f_{\dot{\varepsilon}_x}(\varepsilon)$ the stress at strain ε for the stress-strain curve for corresponding strain rates $\dot{\varepsilon}_x$. SMFs were also calculated using modules at different strain rates described in previously published data (Bilston and Thibault 1996; Ichihara, Taguchi et al. 2001; Fiford and Bilston 2005; Clarke, Cheng et al. 2009; Sparrey, Manley et al. 2009; Sparrey and Keaveny 2011) and compared to the results of the current study.

Dynamic mechanical analysis (DMA), or cyclic loading, was used to evaluate elastic and viscous parts of the spinal cord behavior. Transverse compression was then performed between 40 and 60% deformations at 1, 10 and 20 Hz frequency. These frequencies were defined in order to match with the strain rates of the single compression tests. The conditions that were used in this study define $f=1\text{Hz}$ and $\dot{\varepsilon}=0.5\text{s}^{-1}$ as low strain rate, $f=10\text{Hz}$ and $\dot{\varepsilon}=5\text{s}^{-1}$ as medium strain rate, and $f=20\text{Hz}$ and $\dot{\varepsilon}=50\text{s}^{-1}$ as high strain rate. For the DMA tests, samples from 4 pigs were used and randomly assigned to each test modality. A total of 6 cervical, 12 thoracic and 6 lumbar samples were tested for each frequency (tests 4 to 6). DMA analysis output included loss, storage and complex modulus, $\tan \delta$ and stress amplitude which were used to describe the dynamic behavior of the spinal cord. Storage modulus (E') represents the rigidity and elasticity of the sample, and loss modulus (E'')

represents the viscous component of the sample. These parameters are used to define the complex modulus (E^*) according to [eq.2] which summarizes global rigidity of a viscoelastic material. Both E' and E'' are also used to calculate $\tan \delta$ according to [eq.3] which indicates the tendency of a material to adopt a viscous behavior ($\tan \delta$ close to ∞) or an elastic behavior ($\tan \delta$ close to 0).

$$E^* = E' + iE'' \quad [\text{eq.2}]$$

$$\tan \delta = \frac{E''}{E'} \quad [\text{eq.3}]$$

Number of specimens for each test (Table 7. 1) was determined by the available tissue samples, and was higher for single compression in order to have extensive comparison with reference data from the literature.

Tableau 7.1 Table 1 Description of the loading types and the experimental plan

Test	Compression loading type*	Strain rate	Frequency	Number and level of specimens tested	Group
1	Single	0.5s^{-1}	—	10 cervical	1
				20 thoracic	2
				10 lumbar	3
2	Single	5s^{-1}	—	10 cervical	4
				20 thoracic	5
				10 lumbar	6
3	Single	50s^{-1}	—	10 cervical	7
				20 thoracic	8
				10 lumbar	9
4	Cyclic	—	1 Hz	6 cervical	10
				12 thoracic	11
				6 lumbar	12
5	Cyclic	—	10 Hz	6 cervical	13
				12 thoracic	14
				6 lumbar	15
6	Cyclic	—	20 Hz	6 cervical	16
				12 thoracic	17
				6 lumbar	18

*Single compression refers to a ramp test with compression from 0% to 90%, while cyclic compression refers to dynamic mechanical analysis (DMA) with strains varying from 40% to 60% (mean strain of 50%).

The mean value and standard deviation of each mechanical parameter obtained in this study were calculated separately for each strain rate or frequency, and for each spinal level (cervical, thoracic or lumbar). Mean over all spinal levels were also calculated. Student T-tests were used to determine the differences in mechanical behavior between these groups (Table 7. 2). Student T-tests were also run to compare complete stress-strain curves between all cervical, thoracic, and lumbar single compression tests. P values under 0.05 were considered statistically significant.

7.3 Results

Ramp tests resulted in j-shaped stress-strain curves which confirmed the non-linear viscoelastic behavior of the spinal cord, stress increasing with strain rate. Mean curves are shown on figure 7.1 for each group, and related measures are summarized in Table 7. 1. Curves for all tests were similar in pattern, and were divided in a toe zone (quasi-linear, low modulus), a linear zone (quasi-linear, high modulus) and a plastic zone (non-linear drop of modulus followed by drop of stress values).

First, results comparison between the different strain rates was made. The end of the toe zone ($37.7 \pm 5.0\%$ strain) showed no significant difference between the three strain rates, while the end of the linear zone indicating damage occurrence varied significantly between the three strain rates ($p=0.001$ between 0.5 and $5s^{-1}$; $p=3.10^{-8}$ between 0.5 and $50s^{-1}$; $p=0.02$ between 5 and $50s^{-1}$). Stress values decreased after the linear part, until 90% deformation was reached. Linear regression on the linear part of the curve was achieved with a mean $R^2=0.988$. Stress values as well as calculated E_{tan} at $0.5s^{-1}$ were significantly lower than at 5 and $50s^{-1}$ ($p<0.001$) when considering all SC levels (Table 7. 2). Two SMFs (from $0.5s^{-1}$ to $5s^{-1}$, and from $5s^{-1}$ to $50s^{-1}$) were calculated for each vertebral segment (cervical, thoracic, lumbar), and were all significantly different ($p<0.05$) from one to another (Table 7. 2). Mean SMF calculated from previously published data for strain rates ranging from 0.005 to $5s^{-1}$ was 1.37.

Then, results comparison between the different spinal levels was made. No significant difference was found for end of toe and linear zones between cervical, thoracic or lumbar levels. However, stress values in the linear and plastic zones at given strains were significantly higher at cervical level compared to thoracic and lumbar levels.

DMA results are presented in figure 7.3. Stress amplitudes were found to increase significantly from 1Hz to 10Hz only. Values of the complex modulus E^* (overall mean: 55.5 ± 19.3 Pa) showed great inter-specimen variability. Cyclic loading frequency had no significant influence on E^* . $\tan \delta$ was significantly lower ($p < 0.001$) at a frequency of 10Hz compared to 1Hz and 20Hz, regardless of the vertebral level (figure 7.3d). The storage modulus E' was more variable between spinal levels and less variable between subjects compared to the loss modulus E'' (figure 7.3ab).

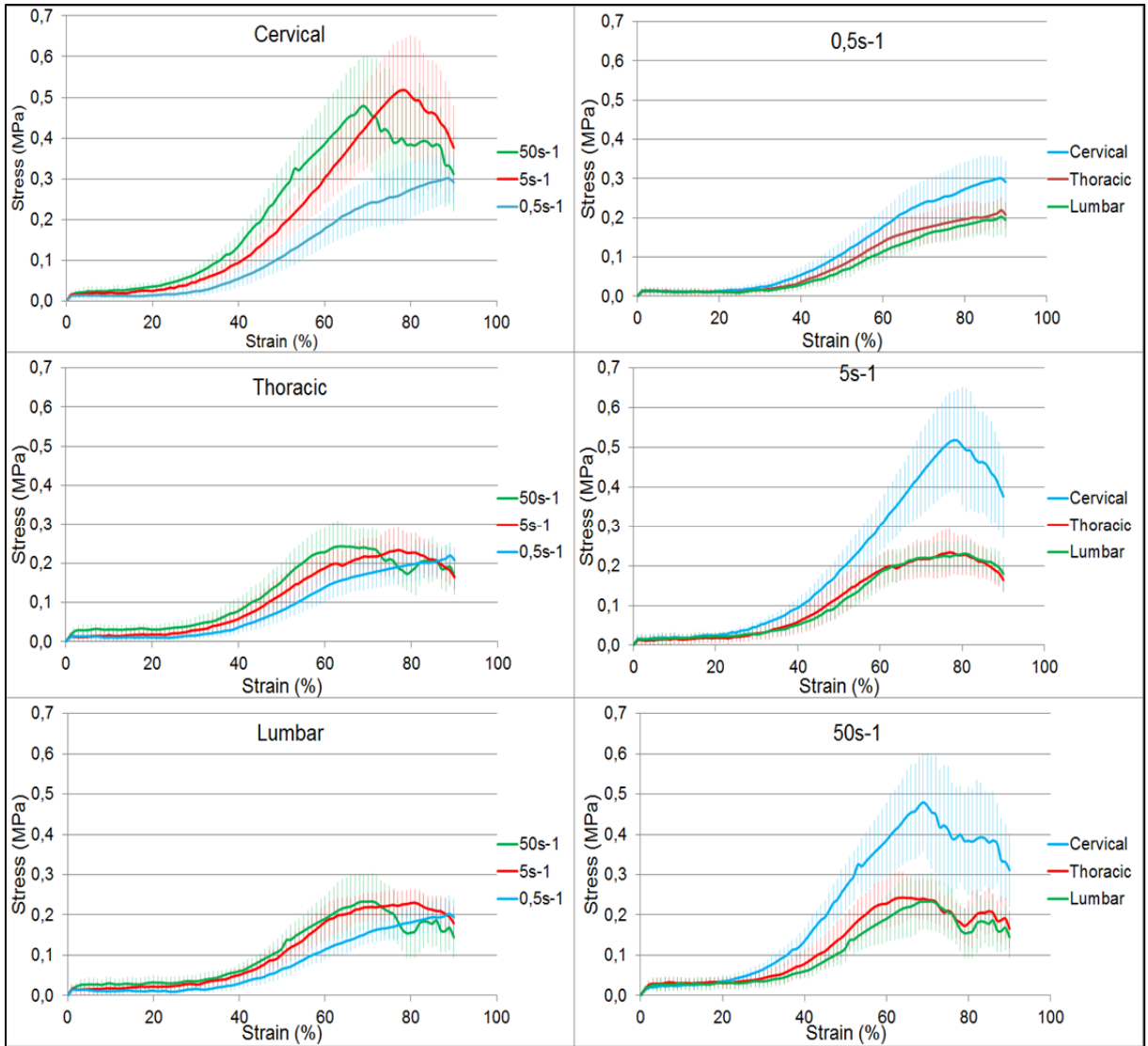


Figure 7.1 Mean stress-strain curves and experimental corridor comparison grouped by vertebral level (left) or by strain rates (right)

Tableau 7.2 Table 2 Anteroposterior and mediolateral diameters of the spinal cord samples, and ramp tests results grouped by spinal levels and strain rates

	Cervical	Thoracic	Lumbar	All levels
Anteroposterior diameter (mm)	6.4±0.5	5.1±0.3	5.6±0.4	5.5±0.7
Mediolateral diameter (mm)	9.4±1.0	6.9±0.4	7.7±0.9	7.7±1.2
E_{tan} (Pa)				
0.5s ⁻¹	6.7±1.5	5.4±1.3	4.5±1.0	5.5±1.5
5s ⁻¹	12.7±2.9	6.9±1.8	7.1±1.5	8.4±3.2
50s ⁻¹	13.3±3.6	8.7±2.3	6.9±2.7	9.4±3.6
Strain at damage occurrence (%)				
0.5s ⁻¹	73.5±6.8	72.1±7.6	74.7±7.1	73.1±7.2
5s ⁻¹	74.4±5.6	64.7±7.1	66.8±4.7	67.6±7.3
50s ⁻¹	66.9±5.7	61.0±4.6	67.4±5.6	64.1±5.9
Stress multiplication factors				
0.5s ⁻¹ to 5s ⁻¹	1.76±0.11	1.50±0.18	1.65±0.18	1.64±0.19
5s ⁻¹ to 50s ⁻¹	1.37±0.12	1.29±0.09	1.15±0.07	1.27±0.13

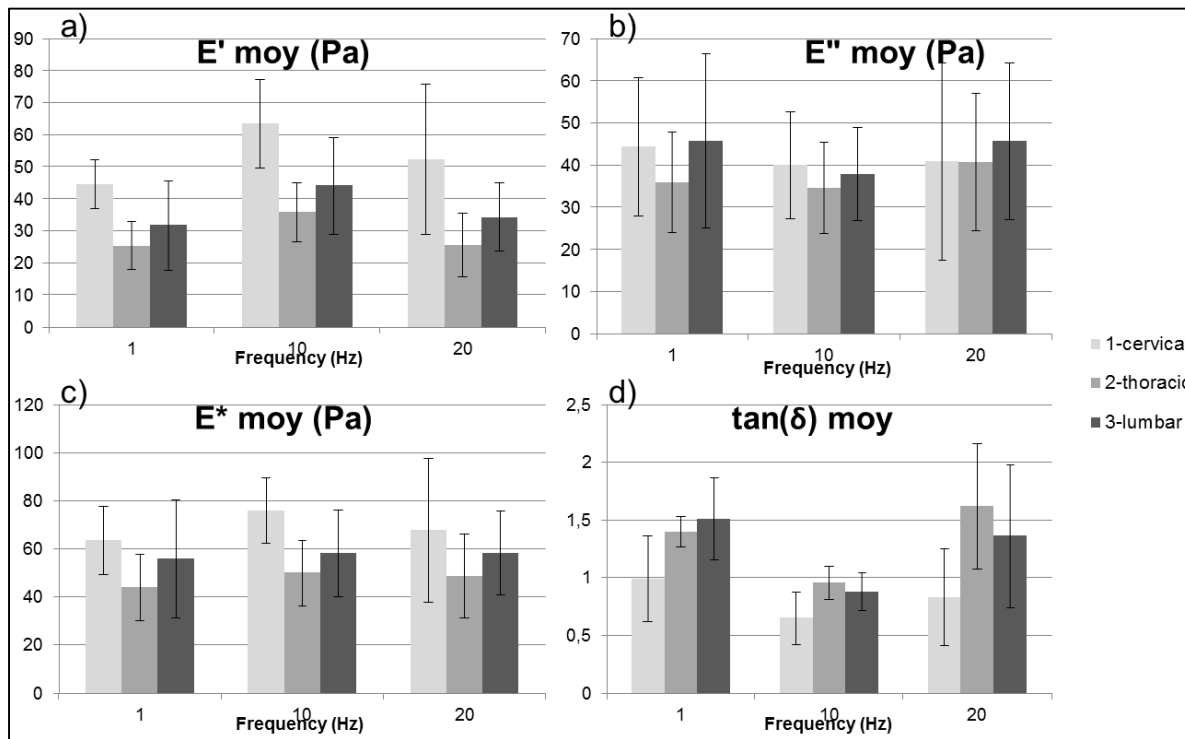


Figure 7.2 DMA tests results: a) E*, E', E'' and b) tan(δ) variations with frequency

7.4 Discussion

This study describes the mechanical behavior of the porcine spinal cord submitted to strain rates similar to traumatic spinal cord injury conditions. The methodology was designed to minimize inter-specimen behavior variations. Mechanical testing modalities included ramp tests reproducing traumatic like loading and DMA tests to describe the viscous and elastic behavior of the spinal cord. This study is the first to achieve ramp tests of the spinal cord at strain rates up to 50s^{-1} and at strains up to 90%, and to perform DMA analysis on spinal cord tissue samples. The observations of the resulting mechanical behavior revealed that previous mechanical studies of the spinal cord (Bilston and Thibault 1996; Fiford and Bilston 2005; Clarke, Cheng et al. 2009; Sparrey and Keaveny 2011), which used strains lower than 10%, only characterized the toe region (strains lower than 40%), and thus did not describe linear region and damage occurrence.

Mechanical properties described in previous experimental studies (Cheng, Clarke et al. 2008) have denoted large variability, which was assumed to result from differences between species, large variations in time between harvesting and testing the specimens, and variations in spinal cord geometry. In the current study, all specimens were similar in terms of age, sex and race, and stratification was made based on the spinal level. Moreover, all 192 tests were performed $2\text{h}07\text{mn}\pm 0\text{h}45\text{mn}$ post-mortem to prevent bias due to degradation of cellular material (Oakland, Hall et al. 2006).

Ramp loadings resulted in characteristic J-shaped stress-strain curves similar to previous studies (Cheng, Clarke et al. 2008) which is a good indication that spinal cord behaves as a non-linear viscoelastic material. Strains and strain rates applied to spinal cord segments in this study are higher than previously tested in the literature, and correspond to traumatic loading conditions (Wilcox, Allen et al. 2004). Thus, the results can help in understanding the traumatic mechanisms involved in SCI. When compared to previous studies (Sparrey, Manley et al. 2009), higher stresses were observed due to the high strain rates used, and to the 90% maximum strain. All curves presented a toe region, which was not affected by strain rate, and had a very low stiffness. After the toe region, a quasi-linear

behavior was observed, in which E_{\tan} generally increased with the strain rate. However, E_{\tan} was not significantly different between medium ($5s^{-1}$) and high ($50s^{-1}$) strain rates, and even decreased for the lumbar samples. This complex relation between stress values at different strain rates imply that SMFs results (discussed thereafter) are needed to fully describe influence of strain rate on spinal cord behavior. After the linear region, non-linear deformation occurred followed by decrease of stress, revealing mechanical damage to the material. Also, tearing of the pia mater and expulsion of white matter material was observed after compression in some cases, as described in previous studies (Bilston and Thibault 1996). It has been shown that white matter cellular damage has a non linear relation with strain (Galle, Ouyang et al. 2010). Further histological studies should be conducted to determine if the different zones of the stress-strain curves correspond to damage to different structures of the spinal cord (i.e. glial matrix, axons, cell bodies, ...). Also, results showed that increase of strain rate causes damage occurrence at smaller strains. From a clinical standpoint, this means that trauma causing high velocity impact on the spinal cord such as high energy burst fracture can cause neurological damage at lower cord deformations.

The current study shows that stress values are higher at cervical levels compared to thoracic and lumbar levels for a given strain rate. This difference can be explained either by microstructural differences between spinal levels, which have not been studied here, or by differences in the cross-sectional morphological of the spinal cord. Morphologic studies of the human spinal cord (Kameyama, Hashizume et al. 1994) have shown smaller white/grey matter ratio at spinal levels where the outer diameters are the largest (cervical and lumbar in human). Also, grey matter is known to have higher stiffness than white matter (Ichihara, Taguchi et al. 2001). In this study, the largest outer diameters as well as the highest stress values were found for cervical levels, suggesting that these samples have the smallest white/grey matter ratio. Morphological studies on porcine white and grey matter organization in the spinal cord should be run to verify this hypothesis. Higher stiffness of cervical spinal cord segments, suggests higher stress for a given strain during traumatic situation. Further studies should investigate how spinal cord properties can be estimated at different spinal levels using morphologic parameters such as white/grey matter ratios.

The Stress multiplication factor (SMF) was introduced in this study to compare the spinal cord behavior between different strain rates. In order to verify this result, overall mean SMF calculated with data from the literature was approximately 1.37, which is included in range of SMFs found in this study. Differences between the SMFs at different strain rates show that material properties are strain rate and spinal level specific. As to the strain rate range studied here, the $0.5s^{-1}$ to $5s^{-1}$ SMFs were higher than the $5s^{-1}$ to $50s^{-1}$ SMFs. Thus, future studies should test more strain rates modalities, and identify the non linear effect of strain rate on stress increase in spinal cord tissue. In the case of finite element model development, this material property specificity must thus be carefully defined in order to reproduce a realistic behavior.

DMA tests results allowed evaluating the elastic and viscous components of spinal cord tissue. As frequencies were chosen to generate strain rates similar than those of the single compression tests, DMA results also allow explaining differences in stress-strain curves at the tested strain rates, in particular, the non linear effect of strain rate on stress increase. Results showed that the complex modulus E^* is constant over the different loading frequencies that were studied. Variations in $\tan(\delta)$ showed that the spinal cord takes on different behaviors depending on the loading frequencies. This is consistent with ramp tests, which shows an important increase in E_{\tan} (52.7%) between low and medium strain rate. This means that the spinal cord shows a viscous behavior at low frequency, and a strong influence of strain rate on stress variations. However, spinal cord adopts a behavior closer to elastic material, which implies a lower influence of strain rate on stress variations. This result suggests that the rigidity component is more viscous at 1Hz and 20Hz for which values of $\tan(\delta)$ are higher, meaning that internal friction is higher at these frequencies (Povolo and Matteo 1992) and potentially adds microstructural damage (cell tearing, glial matrix decomposition, apoptosis initiation). Further histological studies should be performed to confirm this result. Several studies (Martin and Loth 2009; Persson, McLure et al. 2009; Jones, Kwon et al. 2012) suggest that spinal cord impairment results from deformation and cerebrospinal fluid (CSF) pressure wave along the spinal canal following transverse impact on the spinal cord. This study suggests that depending on the external loading, the spinal cord

can be affected through damping or elasticity. Biomechanical studies should evaluate the relative contribution of CSF and of the spinal cord to this wave effect.

7.5 Conclusion

In the present study, porcine spinal cord samples were compressed in the transverse directions at variable dynamic strain rates and high frequencies, and a viscoelastic behavior was observed at different vertebral levels. Spinal cord compression up to 90% in the anteroposterior direction was tested, revealing mechanical damage starting at different strains depending on the strain rate. DMA tests allowed bringing forward the differences in behavior depending on the frequency or strain rate. According to this result, SCI diagnosis should consider that slow compression velocities can have different and possibly worst impact on white and grey matter integrity. Finally, in order to enhance finite element analyses of SCI, further high dynamic *in vitro* and *in vivo* experiments should be initiated, and histological analyses performed.

CHAPITRE 8

NUMERICAL STUDY OF SPINAL CORD CONTUSION: MECHANICAL CHARACTERISTICS AND PROTECTIVE ROLE OF CEREBROSPINAL FLUID

Ce chapitre a pour but de répondre au cinquième objectif, à savoir d'étudier par simulation numérique la biomécanique de la contusion médullaire. Des études similaires ont été publiées précédemment, mais se basent sur l'utilisation de modèles simplifiés d'un point de vue géométrique ou des propriétés mécaniques. Le modèle qui a été utilisé ici est raffiné sur ces deux aspects, et représente les interactions fluide-structure avec le LCR, ce qui permet d'étudier la contribution relative des différentes structures anatomiques lors d'une lésion. Les cas de chargement qui ont été étudiés ont été choisis de manière à effectuer une validation expérimentale du modèle basé sur un article de la littérature. Cette étude a donc permis à la fois de valider le modèle de moelle épinière thoracolombaire, et de décrire la biomécanique de la contusion médullaire. En particulier, l'effet protecteur du LCR a été quantifié, et l'importance d'une décompression rapide du canal vertébral après un traumatisme a été mise en avant.

Léo Fradet^{1,2,3}, Pierre-Jean Arnoux, PhD³ and Yvan Petit, PhD^{1,2}

¹Department of Mechanical Engineering, École de technologie supérieure, 1100 Notre-Dame St. West, Montreal, Quebec H3C 1K3, Canada

²Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin Blvd. West, Montreal, Quebec H4J 1C5, Canada, Department of Medical Engineering

³Laboratoire de Biomécanique Appliquée, Aix Marseille Université, IFSTTAR, Faculté de Médecine secteur Nord, Boulevard Pierre Dramard, F-13916, Marseille, Cedex 20, France.

Article soumis à la revue « Journal of Biomechanical Engineering » en août 2013

8.1 Introduction

Spinal cord injuries (SCI) carry a very high societal cost, and have a great impact on the quality of life (Lenehan, Street et al. 2012). Spinal cord impairment can result from traumatic injuries (approximately 20% of vertebral patients (Leucht, Fischer et al. 2009)), or from degenerative diseases, such as syringomyelia or cervical spondylosis. Clinical trials allow investigations of new drugs and treatments enhancing neural tissue recovery (Kwon, Tetzlaff et al. 2004; Fawcett, Curt et al. 2007), and aim at improving SCI patient rehabilitation. Unfortunately, no current treatment results in a positive and predictable outcome (Fawcett, Curt et al. 2007). Further understanding of SCI is needed to improve SCI prevention and treatment.

Spinal cord injury mechanisms and recovery have been examined through *in vitro* and *in vivo* animal experimental studies (Cheng, Clarke et al. 2008). Such studies enhance knowledge on the mechanical spinal behavior under traumatic situations (Bilston and Thibault 1996; Ichihara, Taguchi et al. 2001; Fiford and Bilston 2005; Clarke, Cheng et al. 2009; Sparrey, Manley et al. 2009; Sparrey and Keaveny 2011) and on cellular level injuries after controlled mechanical insults (Choo, Liu et al. 2008; Choo, Liu et al. 2009). It has been suggested that cerebrospinal fluid (CSF) plays an important role in spinal cord protection through its damping effects (Persson, McLure et al. 2009). It is also suspected to increase SCI injury severity from a sudden over-pressurization in the spinal canal (Martin and Loth 2009). However, experimental studies are cumbersome and costly, and the reliability of

animal models is limited by their intrinsic morphological and physiological differences as compared to humans (Watson, Paxinos et al. 2009).

Numerical studies using finite element models (FEM) are complementary to experimental data and provide quantitative information about SCI injury mechanisms, such as impact forces and stress distribution (Scifert, Totoribe et al. 2002; Greaves, Gadala et al. 2008; Kato, Kataoka et al. 2008; Maikos, Qian et al. 2008; Kato, Kanchiku et al. 2009; Li and Dai 2009; Sparrey, Manley et al. 2009; Kato, Kanchiku et al. 2010; Li and Dai 2010; Czyz, Scigala et al. 2012). The latest and most refined spinal cord FEM was used by Yan et al. (Yan, Qi et al. 2012) to study spinal cord injury following thoracolumbar burst fracture. However, the few existing spinal cord FEMs show limited validation relative to experimental data, and do not represent full variations of thoracolumbar spinal cord geometry and accurate viscoelastic mechanical characteristics. Also, to the authors' knowledge, no spinal cord FEM has been used to study SCI mechanisms and the protective role of the CSF.

The objective of this study was to describe SCI mechanisms and to investigate the protective role of the CSF. A refined spinal cord FEM, including gray and white matter, pia and dura mater, CSF and denticulate ligaments was used for this purpose.

8.2 *Material and methods*

This study of spinal cord contusion biomechanics focused on the contributions of different anatomical structures to the mechanical behavior of the spinal cord under traumatic loading. A comprehensive representation of the 3D geometry and the mechanical properties of the following neural and adjacent features were achieved: white and gray matter, pia mater, dura mater, cerebrospinal fluid (CSF), and denticulate ligaments.

The geometries of white and gray matters were based on histological cadaveric cross-sections from the literature (Kameyama, Hashizume et al. 1994). The 3-dimensional position of each cross-section was defined using the spinal canal of a 50th percentile thoraco-lumbar spine (T1-L5) finite element model (Spine Model for Safety and Surgery - SM2S) (El-Rich,

Arnoux et al. 2009; Garo, Arnoux et al. 2011; Wagnac, Arnoux et al. 2012) in order to obtain a representative curvature of the spinal cord. Pia mater was modeled as the external surface of the white matter. The dura mater geometry was built by offsetting the pia mater's elements. Nerve roots were not included in the model, and holes in the dura mater corresponding to root sleeves were filled. Denticulate ligaments were attached along the lateral sides of the pia mater, and to the dura mater between each vertebral foramen. The white and gray matters were meshed using solid tetrahedral elements and three node shell elements (tria) were used for pia mater, dura mater and denticulate ligaments. The elements' characteristic lengths were chosen similar to SM2S elements for computational purposes, and decreased where needed to allow representation of all geometric features (Table 8. 1). A frictionless contact interface was defined between pia mater and dura mater to avoid interpenetration of the membranes.

An arbitrary Lagrangian-Eulerian (ALE) formulation was used to reproduce the fluid-structure interaction between the CSF, pia mater and dura mater. The ALE formulation, which has already been used in biomechanical studies including fluid-structure interactions (Quaini, Canic et al. 2012), allows the representation of a movement of material through a static mesh. All structures of the thoraco-lumbar nervous system were contained in a block of cubic ALE elements, and contact interfaces were defined between the fluid and solid membranes (pia and dura mater).

As suggested in the literature (Sparrey, Choo et al. 2008), a strain rate-dependent tabulated law was used for white and gray matter behaviors. Stress-strain curves at $5e^{-4}s^{-1}$ were obtained from Ichihara et al. (Ichihara, Taguchi et al. 2001) A factor of 2.09 was applied to obtain the behavior at $1s^{-1}$ (Figure 8.1) based on available data from the literature (Bilston and Thibault 1996; Ichihara, Taguchi et al. 2001; Fiford and Bilston 2005; Clarke, Cheng et al. 2009; Sparrey, Manley et al. 2009; Sparrey and Keaveny 2011). Linear elastic properties were used for the pia mater, dura mater and dentate ligaments. The Young modulus and Poisson ratio were obtained from the literature (Table 8. 1), and the CSF was defined with water properties (Table 8. 1).

Tableau 8.1 Table 1 Mesh characteristics and material properties of the model's different morphological features

	type of elements	Characteristic length (mm)	number of elements		Material properties	material parameters (units: g,mm,ms)
			thoracic	lumbar		
gray matter	tetrahedral	0.8	38293	34531	stress-strain tabulated	see figure 8.1
white matter	tetrahedral	1.2	90763	56389	stress-strain tabulated	see figure 8.1
pia mater	tria	1.2	17290	11212	linear elastic	$\rho=0.001$; $\nu=0.45$; $E=2.3$
dura mater	tria	2	5246	3675	linear elastic	$\rho=0.001$; $\nu=0.45$; $E=5$
CSF	cubic	2	626400	486680	ALE	$\rho=0.001$; $K=2089$; $\nu=8.9e-4$
dentate ligaments	tria	1.5	1042	866	linear elastic	$\rho=0.001$; $\nu=0.45$; $E=10$

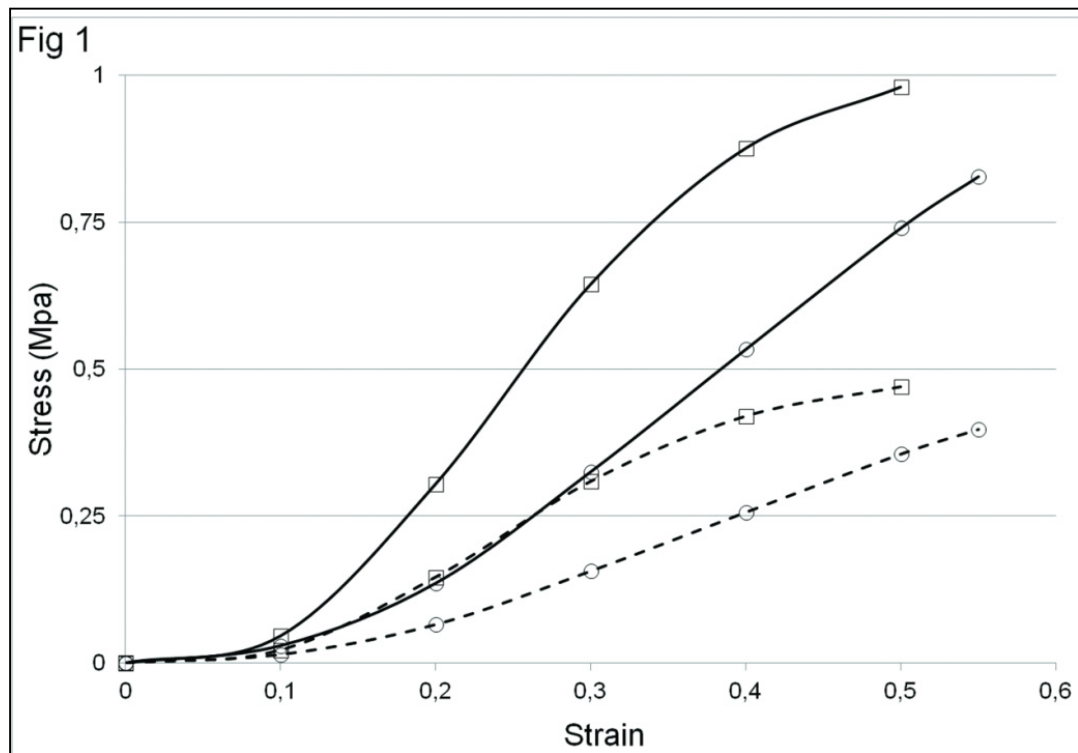


Figure 8.1 Stress strain curves for white matter (circle marker) and gray matter (square marker) at 5e-4s-1 strain rate (dotted line) and 1s-1 (continuous line). Properties for strain rates between 5e-4s-1 and 1s-1 are interpolated by the calculation solver.

Contusions were imposed on a 150 mm long thoracic segment (levels T5-T7) and a 100 mm long lumbar segment (T12-L1). Both extremities of the thoracic segment and the proximal extremity of the lumbar segment were fixed. The distal extremity of the lumbar segment was free to move, as this is the end of the spinal cord. Four models were used in

order to study the influence of the morphological features surrounding the spinal cord (Figure 8.2):

- Model 1: Spinal cord (gray matter, white matter, pia mater) only.
- Model 2: Spinal cord and dura mater.
- Model 3: Spinal cord, dura mater and CSF (including dentate ligaments). In this configuration, the CSF thickness corresponded to the human morphology after positioning of dura mater relative to the inner surface of the SM2S spinal canal with an epidural space of approximately 1.5 mm to account for the presence of fat and ligaments. This resulted in a CSF cross-sectional percentage of 0.43 at level T6, and of 0.68 at level L1.
- Model 4: Same as model 3, but with a CSF thickness corresponding to bovine morphology in order to allow a comparison with the reference experimental study from Persson et al. (Persson, McLure et al. 2009) The CSF cross-sectional percentage was manually adjusted here to 0.78 at both the thoracic and lumbar vertebral levels.

A fixed rigid wall representing the posterior elements of the vertebra was modeled posterior to the specimen. Horizontal cylindrical impactors of 3 different cross-section areas (impactor 1: 314 mm²; impactor 2: 167 mm², and impactor 3: 83.5 mm²), but with the same weight (7 g), were defined to simulate anterior contusion at an initial velocity of 4.5 m.s⁻¹.

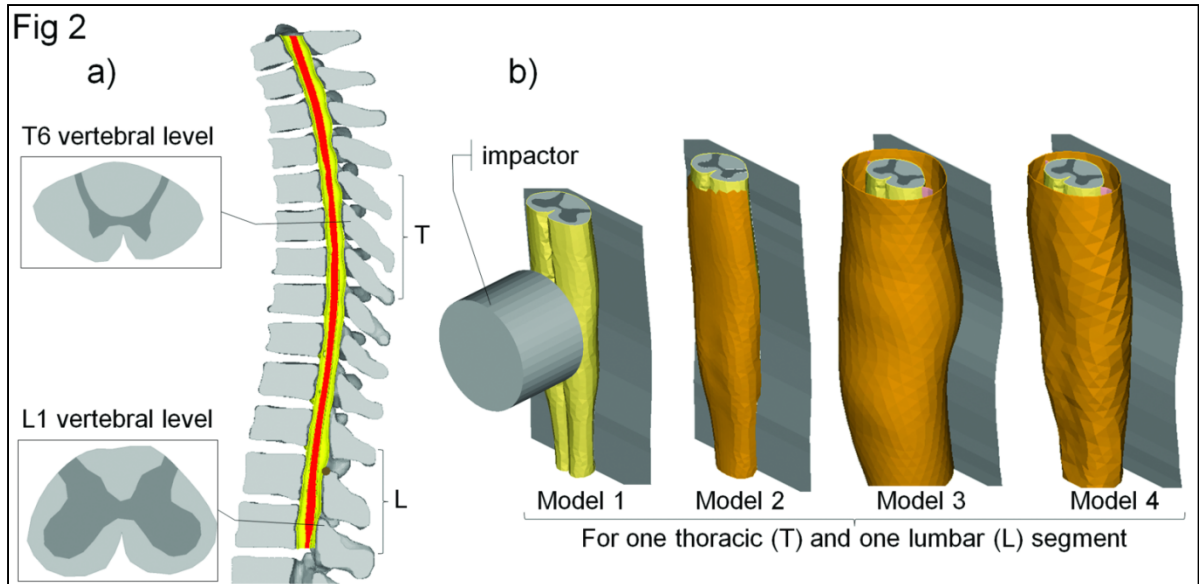


Figure 8.2 Finite element model of the spinal cord: a) sagittal section of the complete model (spinal cord in red, dura matter in yellow), with transverse cross-section of the spinal cord for both vertebral levels (T6 and L1) tested in this study; b) representation of the different models used for the sensitivity study.

All simulations were performed with an explicit solver (Radioss v.10.0, Altair Engineering Inc., MI, USA), on a 6 ms time range. The spinal cord antero-posterior diameter was measured at maximum compression and used to calculate the compression percent (CP). The Spearman rank test was performed to evaluate the correlation between the CP and Von Mises stresses in the white and gray matters. Paired T-tests were used to compare the CP results to reference data from the literature. T-tests were also used to compare the CP and Von Mises stresses between the different spinal levels and configurations. Finally, the mechanical behavior of spinal cord injury was described through stress distribution and impactor speed and displacement in time measured in the sagittal medial plane.

8.3 Results

The spinal cord CP was 7% higher at T6 compared to the L1 vertebral level. Models 1 and 2 obtained the highest CP, followed by model 4 and model 3. Impactor 3 led to the highest CPs followed, by impactor 2, and then impactor 1. Of the 18 simulation results, 15

fitted in the range reported by Persson et al. (Persson, McLure et al. 2009) The CPs were statistically different ($p=0.003$) from Persson's data (Persson, McLure et al. 2009) at the lumbar level, but not at the thoracic level ($p=0.42$). As well, the CPs were significantly higher for the thoracic segment compared to the lumbar segment ($p<0.01$). Further, the CP was reduced by 5% at T6 and by 2% at L1 as a result of an increase in the CSF thickness (model 4 compared to model 3).

Maximum Von Mises stresses in the white and gray matters (Table 8.2) ranged between 0.3 and 1.8 MPa, and were significantly correlated with CP values ($p<0.001$, $r=0.68$ for gray matter; $p<0.001$, $r=0.74$ for white matter). In all simulations, maximum stresses were higher in gray matter compared to white matter, and were located in anterior areas of white and gray matters. Stresses were not significantly different between the 2 vertebral levels for white matter ($p=0.96$), but were higher at T6 compared to L1 for gray matter ($p=0.03$). The Maximum Stress was significantly decreased by the presence of CSF for both white and gray matters ($p<0.001$).

Tableau 8.2 Table 2 Maximum Von Mises stress in white (WM) and gray matters (GM) grouped by models, impactor type and vertebral level

Maximum Von Mises stress (Mpa) (GM;WM)	Impactor 1		Impactor 2		Impactor 3		mean	
	level		level		level			
	T6	L1	T6	L1	T6	L1		
Models	1	1.47;0.84	0.91;0.70	1.58;0.84	1.29;0.87	1.54;0.84	1.25;0.84	1.34;0.82
	2	1.30;0.89	1.06;0.81	1.81;0.79	1.33;0.91	1.60;0.89	1.34;0.96	1.41;0.87
	3	0.57;0.34	0.45;0.33	0.77;0.46	0.71;0.54	0.91;0.59	0.85;0.64	0.71;0.48
	4	0.77;0.47	1.50;0.45	0.90;0.56	0.67;0.52	1.10;0.71	0.84;0.64	0.80;0.56
mean		1.03;0.63	0.73;0.57	1.26;0.66	1.00;0.71	1.29;0.76	1.07;0.77	
		0.88;0.60		1.13;0.69		1.18;0.76		

For models 1 and 2, injury kinematics included a single compression with a decrease of the impactor speed starting at the first contact with the spinal cord. As shown in Figure 8.3, there are two phases of cord compression when surrounded by CSF. The first phase starts at the first contact between the impactor and the dura mater (Figure 8.3b), and ends

with the contact between the impactor, dura mater, cord, and posterior wall (no CSF is left at the impactor level (Figure 8.3c)). The second phase ends at the maximum cord compression (Figure 8.3d). The impactor speed decrease caused by CSF damping in the first phase is smaller than for the second phase, where it is caused by spinal cord compression. Denticulate ligaments had no major influence on contusion mechanics for any of the models. However, lateral tension caused by an increased transverse diameter of the dura mater was observed in the ligaments.

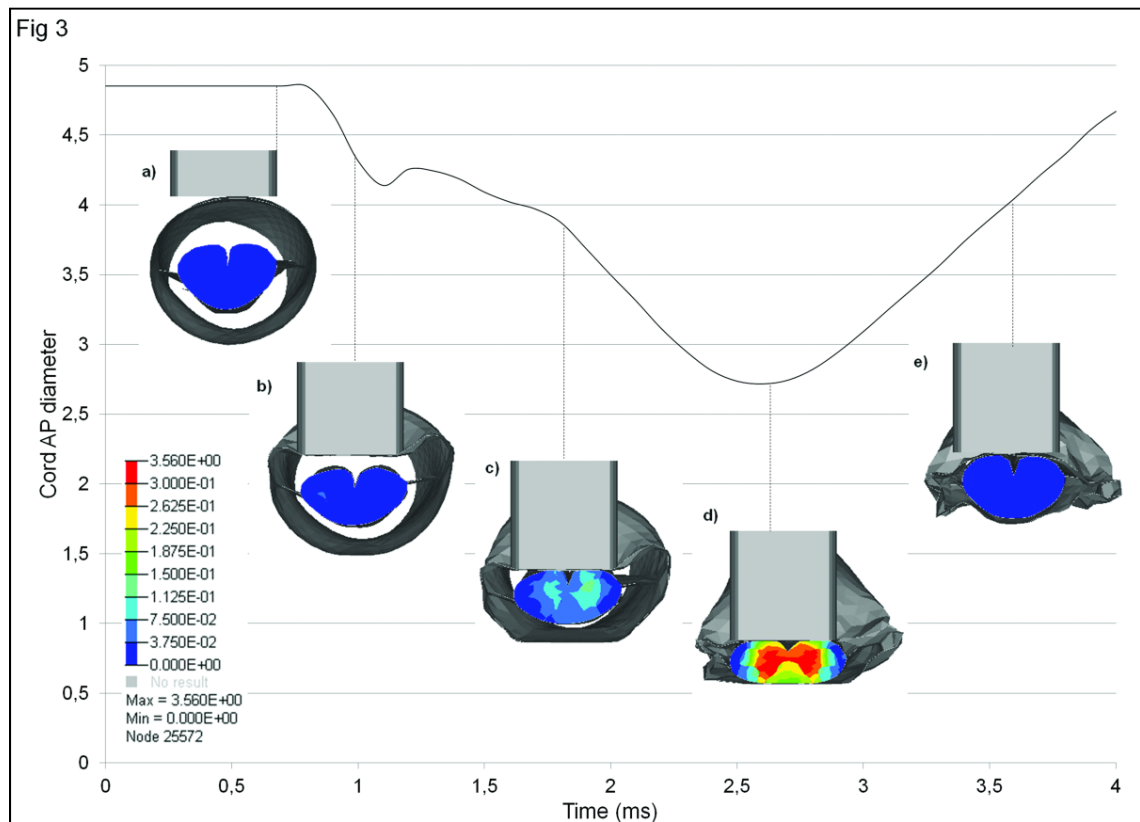


Figure 8.3 Typical evolution of spinal cord antero-posterior (AP) diameter evolution through time during compression. Von Mises stress are seen on transverse cross-sections of the spinal cord at initial state (a), at dura matter contact (b), at spinal cord contact (c), at maximum compression (d), and after impactor's rebound (e).

8.4 Discussion

This paper presents an original study of the biomechanics of spinal cord contusion, using a detailed FEM of the spinal cord, which was developed and compared to experimental data from the literature. Spinal cord injuries following thoracic and lumbar burst fractures were reproduced, including biofidelic viscoelastic material behavior, and fluid-structure interactions. Vertebral level specificity of white and gray matter geometry was also taken into account. The two spinal cord segments were chosen to investigate the effect of cross-sectional geometry differences between thoracic and lumbar spinal levels, as described in the literature (Kameyama, Hashizume et al. 1994) (13.4% of gray matter at T6 vertebra, 41.1% of gray matter at L5 vertebra).

Spinal canal occlusion causing cord contusion results from a complex multi-factorial injury mechanism. For example, previous studies have shown the importance of the posterior longitudinal ligament in bone fragment kinematics, (Wilcox 2007) or variations of the protective role of CSF depending on the size of the thecal sac (Jones, Kwon et al. 2012). This study has shown that CSF plays an important protective role by reducing the spinal cord CP, and significantly reducing Von Mises stresses in the white and gray matters. The results showed that spinal cord movement within the spinal canal, initiated by the CSF flow in the first phase of compression, significantly reduces Von Mises stress peaks in white and gray matters. Clinically, these results support the importance of spinal cord decompression in the case of spinal stenosis in preventing secondary neurologic trauma. However, different thicknesses of CSF did not imply great variations in spinal cord compression in this study. Further investigations should focus on relating CSF thicknesses and spinal cord injury risk.

The results suggest that spinal cord CP is significantly different between the thoracic and lumbar vertebral levels. This is most likely caused by a higher stiffness in gray matter compared to white matter. With the cross-sectional surface ratio of gray matter being higher at level L1 than at level T6, the lumbar segment is globally stiffer than the thoracic segment. The maximum compression at level T6 was closer to the data reported by Persson et al. (Persson, McLure et al. 2009) in which a cervical spinal cord was used. This level-dependent behavior is consistent with morphometric studies (Kameyama, Hashizume et al. 1994) which

report that the gray matter ratio at the thoracic levels (T6: 13.4%) is closer to that at the cervical levels (C4: 14.5%) than at the lumbar levels (L1: 41.1%).

Maximum Von Mises stresses in white and gray matters were higher than other finite element studies (Li and Dai 2009; Li and Dai 2010) due to the higher impact forces and deformations simulated in the present study. Previous studies have shown that the gray matter is stiffer and more fragile than the white matter (Ichihara, Taguchi et al. 2001). As a result, the stress distribution in the spinal cord was consistent with gray matter hemorrhage, such as in central cord syndrome. Also, the results showed that the Von Mises stresses in the gray matter differed depending on the vertebral level, indicating an influence of either grey matter geometry variations or the higher CPs at the thoracic levels. On the other hand, it appeared that the maximum Von Mises stress in the white matter was mainly caused by contact with the impactor, and was not affected by the vertebral level. This result shows that the presence of CSF decreases stress concentrations resulting from bone fragment impact by limiting direct contact with the spinal cord. This particular point has an impact on the protection of motor pathways, which are located in the anterior and lateral funiculi.

For model validation purposes, load cases were chosen identical to *in vitro* dynamic contusion tests from Persson et al. (Persson, McLure et al. 2009). Even though the results are in accordance with experimental results, finite element simulation results need to be analyzed with care. Spinal cord geometry was taken from post mortem histology data, which should be verified by *in vivo* measurements. In addition, element size limits the geometrical resolution. The use of tetrahedral elements is known to increase the stiffness of a structure under great strains. This phenomenon probably prevented the model from achieving spinal cord compressions higher than 70%. Besides, the tabulated law includes strain rate specificity up to $1s^{-1}$, after which maximum values are used as constants. The material properties of the spinal cord were taken from *in vitro* experiments reported in the literature (Bilston and Thibault 1996; Ichihara, Taguchi et al. 2001; Fiford and Bilston 2005; Clarke, Cheng et al. 2009; Sparrey, Manley et al. 2009; Sparrey and Keaveny 2011), which could have been altered by *post mortem* degradation (Oakland, Hall et al. 2006). Therefore, further

experimental studies should be undertaken, ideally on fresh specimens, in order to define viscoelastic properties for the spinal cord under dynamic loading.

In conclusion, the behavior of the finite element model of the central nervous system developed and used in this study was consistent with reference data, and allowed spinal cord contusion analysis at two vertebral levels. The CSF plays an important protective role by damping the impactor's speed, reducing spinal cord compression, and limiting Von Mises stresses in both white and gray matter. Also, the kinematics of spinal cord contusion was described, as was a vertebral level-dependent behavior. This work supports the importance of rapidly reducing spinal canal stenosis in order to prevent secondary cord injury. Further analyses should be done in order to describe other spinal cord injury mechanisms. An understanding of the mechanical causes of neural damage is mandatory to enhance clinical developments in spinal cord injury management.

CHAPITRE 9

DEVELOPPEMENT D'UN CRITERE DE LESION MEDULLAIRE TRAUMATIQUE PAR APPROCHE COMBINEE NUMERIQUE ET EXPERIMENTALE

9.1 Introduction

Note : La méthode et les résultats concernant les parties expérimentale et imagerie de cette étude se basent sur un travail effectué au Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM) à Marseille dans l'équipe Système Nerveux Central. Le présent chapitre constitue une proposition de méthode et des résultats préliminaires visant à développer un critère lésionnel pour la moelle épinière en y apportant un complément de simulation numérique. Afin que le lecteur soit en mesure de comprendre le contexte et les implications de ladite proposition, la méthode et les résultats concernant les parties expérimentale, imagerie et histologie proposés par le CRMBM sont intégrés à ce chapitre, avec l'autorisation de Virginie CALLOT.

Les blessures traumatiques de la moelle épinière sont causées par une fracture vertébrale ou par une mobilité pathologique du rachis. Ses différents mécanismes d'apparition varient selon l'âge et le sexe des individus, et leur nombre augmente au fil des années (Lenahan, Street et al. 2012). Les blessures médullaires sont le plus souvent associées à des fractures comminutives, et sont dans ce cas de type syndrome central médullaire, antérieure, syndrome de Brown-Sequard, blessure de la *cauda equina* ou du *conus medullaris*, ou enfin complète. Cette diversité, ainsi que les différents processus d'apparition (avec compression, avec/sans hémorragie, etc.) rend la compréhension des blessures médullaires et la prévision du rétablissement difficiles. De plus, il est important de distinguer les blessures primaires, qui correspondent à une insulte mécanique directe des structures cellulaires (section de l'axone, déchirure des membranes cellulaires), des blessures

secondaires qui sont d'ordre dégénératif (dégénérescence wallérienne, ischémie, inflammation, etc.) (Dumont, Okonkwo et al. 2001).

Récemment, des progrès ont été faits quant à la compréhension fondamentale des mécanismes de blessures médullaires grâce aux outils de simulation numérique. Des modèles plus ou moins détaillés ont été utilisés pour décrire le comportement de la moelle lors d'une compression transverse quasi-statique (Greaves, Gadala et al. 2008; Kato, Kataoka et al. 2008; Sparrey, Manley et al. 2009; Kato, Kanchiku et al. 2010; Li and Dai 2010) ou dynamique (Wilcox, Allen et al. 2004; Maikos, Qian et al. 2008; Yan, Qi et al. 2012), d'une flexion-extension du rachis (Scifert, Totoribe et al. 2002; Greaves, Gadala et al. 2008; Kato, Kataoka et al. 2008; Kato, Kanchiku et al. 2009; Li and Dai 2009; Li and Dai 2010) ou d'un cisaillement suivant une fracture par dislocation (Greaves, Gadala et al. 2008). Bien que des niveaux de contrainte et déformation aient été décrits dans ces différents cas, l'absence de critère lésionnel (seuil au-delà duquel une insulte mécanique va causer des phénomènes pathologiques) largement accepté empêche de postuler sur l'évolution de la blessure après le traumatisme.

Dans la littérature, des descriptions ont été faites de l'impact de sollicitations mécaniques précises sur la détérioration des systèmes vasculaires et cellulaires des substances grise et blanche. En 2007 a été soulignée l'importance d'approches combinées et multi-échelles pour définir un critère de tolérance mécanique de la moelle épinière (LaPlaca, Simon et al. 2007). Dans cette optique, la littérature décrit différents types de tests mécaniques *in vitro*, *in vivo*, ou *ex vivo* combinés à des méthodes d'imagerie (Kim, Tu et al. 2009; Kubota, Saiwai et al. 2012), d'électrophysiologie (Baussart, Stamegna et al. 2006; Alilain, Horn et al. 2011), d'histologie (Basso, Beattie et al. 1996; Grossman, Rosenberg et al. 2001; Baussart, Stamegna et al. 2006; Shi and Whitebone 2006; Huang, George et al. 2007; Choo, Liu et al. 2008; Sparrey, Choo et al. 2008; Choo, Liu et al. 2009; Kim, Tu et al. 2009; Nielson, Sears-Kraxberger et al. 2010; Alilain, Horn et al. 2011; Kubota, Saiwai et al. 2012) ou de tests fonctionnels (Basso, Beattie et al. 1996). Ces études ont associé des niveaux de sollicitation mécanique à des comportements lésionnels cellulaires ou

fonctionnels. Les observations qui ont été relatées suivent la phase aiguë, ou l'évolution à court terme ou moyen terme (généralement maximum de 30 jours post-traumatique). Cependant, il n'existe pas d'études décrivant le suivi de blessure médullaire chez des individus ayant subi une contusion traumatique, en associant à celui-ci un champ de déformation ou de contrainte quantifié. En effet, les descriptions de dommages cellulaires sont faites par des techniques d'histologie qui demandent de sacrifier le spécimen étudié. Ce n'est donc pas un suivi qui est alors fait, mais plutôt des observations d'un phénomène à des délais post-trauma spécifiques. Au travers des autres études, des conditions quasi-statiques, donc non traumatiques, sont utilisées. Aussi, la description des caractéristiques mécaniques suivant les sollicitations appliquées sont souvent insuffisantes pour définir un critère de tolérance précis.

L'objectif de cette étude préliminaire est d'établir un lien entre des champs de contrainte et de déformation apparaissant lors d'une contusion médullaire et l'évolution fonctionnelle post-traumatique de la blessure sur une durée, ici, de 35 jours. Pour ce faire, une approche combinée expérimentale *in vivo*, numérique et IRM paramétrique est proposée.

9.2 Matériel et méthode

9.2.1 Modèle expérimental de contusion

Des souris (n=6, âge : 22±3 semaines, poids : 29±1 g) ont été anesthésiées par une injection de 100 mg/kg de kétamine (laboratoires Panpharma, France), et 10 mg/kg de xylazine (Bayer Healthcare, France). Une incision médiale longitudinale de la peau a été effectuée aux niveaux vertébraux C2-C5 puis les muscles ont été disséqués pour exposer les lames et les processus spinaux de la vertèbre C4. Une laminectomie partielle dorsolatérale de la vertèbre C4 a été effectuée. La souris a été immobilisée avec des forceps attachés aux vertèbres directement adjacentes. La contusion-compression a été réalisée sur la moelle épinière exposée avec un montage expérimental dédié (Infinite Horizons, Precisions Systems & Instrumentation (PSI), Lexington, KY, USA) équipé d'un impacteur de 0,6 mm de diamètre. La vitesse d'impact a été réglée à 0.12m.s⁻¹. Des lésions modérées et sévères ont

été infligées par l'application d'une force maximale de 0,2 N (n=3), ou de 0,40 N (n=3); la contusion a été suivie d'une compression (temps de maintien) de 5 secondes. Les muscles et la peau ont alors été suturés suivi par un nettoyage antiseptique de la plaie. Aucune hémorragie n'a été observée pendant ou après la chirurgie. Un groupe contrôle (n=3) a également été préparé (uniquement dissection de la peau et des muscles) afin d'évaluer l'effet de la dissection sur les tests comportementaux.

L'ensemble du protocole réalisé au CRMBM (chirurgie et explorations IRM) a reçu un avis favorable de la part du comité d'éthique. Les premières études ont reçu le soutien de l'ANR (projet TRAUMATISM, ANR-09-BLAN-0295, V. Callot). L'ensemble des chirurgies a été réalisé par J. Laurin (ISM, CNRS-AMU, Marseille).

9.2.2 Suivi post-trauma

Des images de la moelle épinière ont été acquises sur l'IRM à haut champ du CRMBM (Système Bruker, 11.75T), sur une plage de $\pm 1.5\text{mm}$ autour de C4 (7 coupes d'imagerie de 0.75 mm, résolution spatiale $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$), à différents intervalles, entre les jours 1 et 35 suivant le traumatisme (j+1, 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35), selon les modalités suivantes. De l'imagerie pondérée T2 a été effectuée pour observer les anomalies de signal reliées à l'inflammation et l'activité des macrophages (mesure des temps de relaxation T2 (en ms)). De l'imagerie pondérée en diffusion a été effectuée (mesure des fraction d'anisotropie (ua.), diffusivités axiale ($\lambda_{//}=\lambda_1$), radiale ($\lambda_{\perp}=(\lambda_2+\lambda_3)/2$) et moyenne ($\text{ADC}=(\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3)/3$), en mm^2/s) pour observer les dommages structurels ($\lambda_{//}$: atteinte axonale; λ_{\perp} : démyélinisation). Enfin, de l'imagerie de perfusion a été effectuée pour observer les variations de flux sanguin (SCBF, spinal cord blood flow, en $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$) dans le système vasculaire (CRMBM, V. Callot, G. Duhamel).

Un suivi fonctionnel a également été réalisé par un test de montée d'échelle et un test de force (*Institut des Sciences du Mouvement (ISM), Luminy, J. Laurin*).

Après 35 jours post-trauma, les souris ont été sacrifiées pour effectuer une analyse en immuno-histochimie (*Service d'Anatomie Pathologie, Hôpital de la Timone, AP-HM, A. Maues de Paula et F. Barthelemy*). Les vertèbres cervicales contenant la moelle épinière ont été prélevées et fixées (formaline et paraffine) pour faire les marquages histologiques conventionnel et spécial (MBP pour la myeline, CD31 pour le système vasculaire, NF pour les axones, NeuN pour les neurones et GFAP pour la gliose).

9.2.3 Modèle par éléments finis

Un MEF a été construit dans le but de reproduire le protocole expérimental. Des images IRM haute résolution pondérées en diffusion (haut contraste) (Figure 9.1) de moelle épinière (niveaux vertébraux C3-C5) de souris saines ont été utilisées pour construire la géométrie des différents composants du modèle (substances blanche et grise, pie-mère, dure-mère). Une géométrie moyenne de moelle épinière a été construite à partir d'images de 5 spécimens. La pie-mère a été définie comme la surface extérieure de la substance blanche. La dure-mère a été construite par un décalage de 0,5 mm et l'effet de la présence de LCR a été reproduit par un coefficient d'amortissement dans l'interface entre la pie-mère et la dure-mère. Des éléments tétraédriques ont été utilisés pour décrire les substances blanche et grise, et des éléments coques triangulaires pour les membranes. Au regard des données de la littérature dont nous disposons, l'hypothèse d'un comportement linéaire élastique a été faite pour les différents composants du système (substance blanche : $E=0.9\text{MPa}$; substance grise : $E=1.67\text{MPa}$; pie-mère : $E=2.3\text{MPa}$; dure-mère : $E=5\text{MPa}$). La simulation des conditions expérimentales a été obtenue en utilisant un corps rigide cylindrique de 0.6mm de diamètre comme impacteur. En dehors de sa zone dorsale au niveau de C4 (zone d'impact dévoilée par la laminectomie), la dure-mère a été fixée dans l'espace. Un signal de type Dirac en vitesse imposée a été utilisé pour contrôler l'impacteur, et reproduire les deux phases de chargement, à savoir une contusion (dynamique) suivie d'une compression (statique). Ainsi, une vitesse imposée de $0.12\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ a été donnée à l'impacteur (contusion), puis une vitesse nulle lors de l'atteinte de la force de réaction désirée (compression), soit à 0,2 N (équivalent à 20 kdyn : groupe 20K) ou à 0,4 n (équivalent à 40 kdyn : groupe 40K). Le calcul a été poursuivi jusqu'à stabilisation en déplacements de la moelle épinière. L'analyse des résultats a été

effectuée par observation des courbes force-déplacement, des champs de contrainte et des champs de déformations de la moelle épinière. Les courbes obtenues ont été comparées aux courbes expérimentales afin d'évaluer la validité de la simulation. La répartition des contraintes dans les substances blanche et grise a été observée. Des contraintes moyennes ont été mesurées dans la zone latérale de la substance blanche et dans la substance grise (Figure 9.3) et confrontés aux suivis IRM et histologique des spécimens expérimentaux, dans le but de décrire des niveaux de tolérance mécanique de la moelle épinière.

9.3 Résultats

Pour tous les spécimens, un œdème dans la zone latérale de la substance blanche du côté lésionnel et une hypoperfusion jusqu'au 5^e jour post-trauma ont été observés. Les paramètres de suivi post-trauma précédemment décrits ont été relevés pour tous les spécimens, et sont relatés aux jours 1 et 35 (Tableau 9.1). Les images acquises avant le traumatisme, en phase aïgue et à la fin du suivi sont données à la figure 9.1, ainsi qu'une illustration des marquages histologiques en GFAP, MBP, NF et CD31. L'état initial des paramètres IRM et fonctionnels, ainsi que le délai d'altération maximal sont également décrits (Tableau 9.1). Une différence a été observée entre les groupes 20K et 40K pour tous les paramètres, à l'exception des paramètres structurels mesurés au premier jour post-trauma.

Tableau 9.1 Résultat des paramètres mesurés par IRM, à l'état basal, aux jours 1 et 35 suivant le traumatisme (dpi : days post injury), et au niveau d'altération maximal.

Paramètre	État basal	Valeur au jour 1		Altération max		État final (jour 35)	
		20K	40K	20K	40K	20K	40K
Substance blanche							
T2 (ms)	27.3±5.7	36.8±1.6 \$	41.9±6.1 \$	1 dpi	3 dpi (46.7±5.8) *,\$	22.4±3.2	25.1±2.4
$\lambda_{//}$ (10^{-3} mm ² /s)	2.04±0.29	1.66±0.02	1.50±0.21 \$	7 dpi (1.59±0.23) *	5 dpi (1.13±0.05) *,\$	1.94±0.09	1.67±0.02
λ_{\perp} (10^{-3} mm ² /s)	0.36±0.08	0.52±0.17	0.58±0.02 \$	5 dpi (0.69±0.34) \$	28 dpi (0.76±0.08) \$	0.57±0.03	0.62±0.07 \$
Substance grise							
T2 (ms)	23.8±3.4	32.3±4.7	38.8±3.4 \$	3 dpi (38.7±5.2) \$	1 dpi	22.8±4.2	23.8±2.1
ADC (10^{-3} mm²/s)	0.76±0.08	0.75±0.09	0.88±0.03	35 dpi (1.03±0.15) \$	28 dpi (1.16±0.10) \$	1.03±0.15 \$	1.03±0.04 \$
SCBF (ml/100g/min)	271±15	148±18 *,\$	63±26 *,\$	1 dpi	1 dpi	322±22 \$	335±20 \$
Tests fonctionnels							
Force (%init)	100±0	61±6 *,\$	34±8*,\$	1 dpi		88±11	83±2\$
Echelle (%init)	100±0	0±0 \$	0±0 \$	1 dpi		90±4 *	38±1 *,\$

* : différence statistique entre les groupes à 20 et 40K; \$: différence statistique avec les valeurs à l'état basal

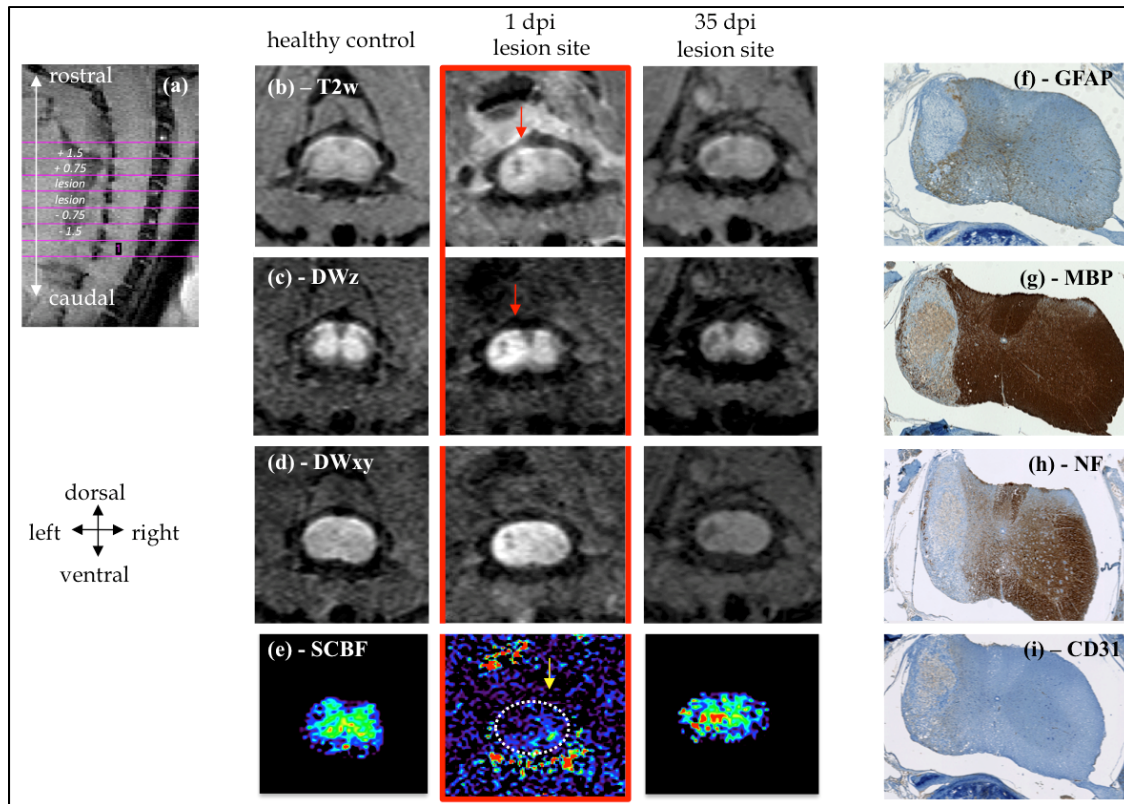


Figure 9.1 Exemple de suivi IRM et histologique des spécimens incluant : (a) une image pilote de localisation, (b) des images pondérées en T2, (c, d) des images pondérées en diffusion le long (z) et perpendiculaire (xy) à l'axe de la moelle, (e) une cartographie de perfusion, en baseline, en phase aiguë (1 dpi) et à la fin du suivi longitudinal (35 dpi) (images acquises à 11.75T au CRMBM). Marquages immunohistologiques à la GFAP (f), MBP (g), NF (h) et au CD31 (i) à partir des prélèvements postmortem au niveau lésionnel (analyse effectuée dans le service d'anatomie pathologique de l'hôpital de la Timone, AP-HM). Figure issue de Callot et al., Multimodal spinal cord MRI for structural and vascular temporal characterization of posttraumatic events in a mouse model of spinal cord injury, to be submitted for publication (2013)

Les courbes force-déplacement obtenues par simulation ont été similaires aux courbes expérimentales (Figure 9.2). Le volume d'intérêt pour les mesures de contraintes correspond à la moitié de la moelle (du côté de l'impacteur), sur une distance rostro-caudale de 0,6mm.

Pour le groupe à 20K :

La contrainte a atteint des maximas de 0.423 MPa et 0.320 MPa dans les substances blanche et grise respectivement. Cette dernière est localisée dans la zone latérale la plus dorsale (Figure 9.3). En phase dite de maintien le champ des contraintes n'a pas évolué, et des contraintes moyennes de 0.080 MPa et 0.125 MPa ont été calculées dans les substances blanche et grise respectivement. Notons que la zone concernée par l'augmentation du champ de contraintes porte sur une distance de 16mm dans la direction rostro-caudale.

Pour le groupe à 40K :

La contrainte a atteint des maximas de 0.763 MPa et 0.586 MPa dans les substances blanche et grise respectivement. Là encore, la contrainte maximale est localisée dans la zone latérale la plus dorsale (Figure 9.3). La phase de maintien, ne montre pas de changement significatif du champ de contrainte. L'étendue rostro-caudale de la région présentant une augmentation du champ de contrainte est ici 26mm (Figure 9.4).

Les résultats de simulations sont consistants avec les suivis IRM et histologiques. L'étendue rostro-caudale du champ de contrainte obtenu par simulation, et des perturbations observées par IRM dans les premiers jours post-trauma sont comparables. Cependant, ces derniers révèlent davantage d'atteinte des tissus, notamment dans la zone latérale postérieure de la substance blanche. Dans l'objectif de la définition d'un critère lésionnel de la moelle épinière, une différence importante a été observée dans les résultats de simulations, ainsi que dans le suivi post-trauma, entre les groupes 20K et 40K. Les contraintes les plus élevées, et le plus haut niveau d'atteinte fonctionnel a été observé pour le groupe 40K. En revanche, la dégénérescence wallérienne, qui correspond à une propagation de la lésion cellulaire dans la direction de circulation de l'information, n'a été observée que par IRM.

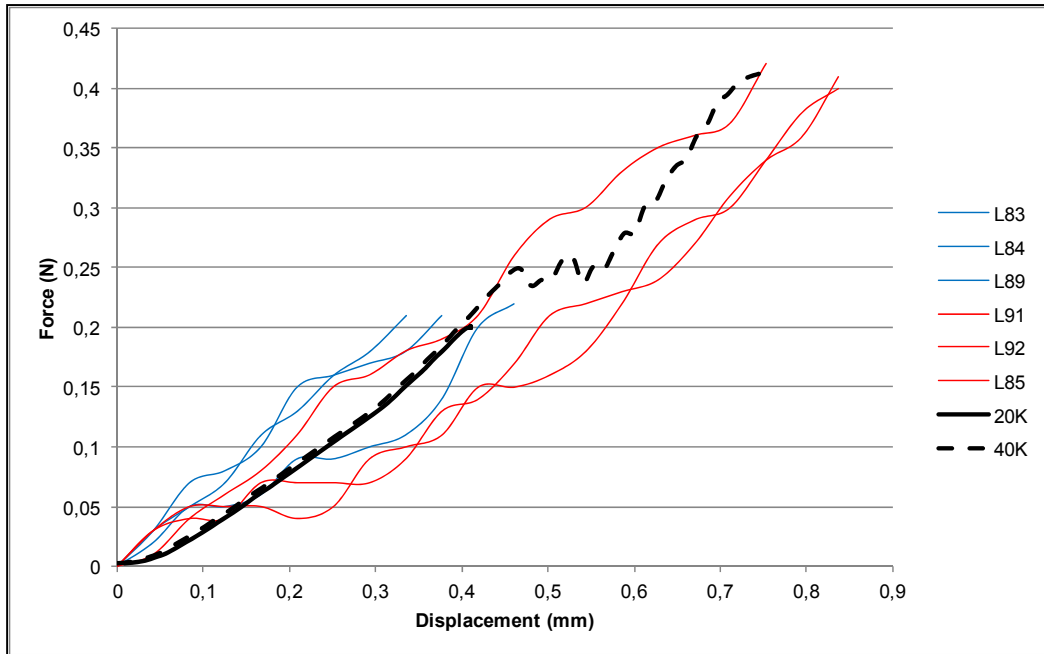


Figure 9.2: Courbes force-déplacement pour les essais expérimentaux (groupe 20K en bleu; groupe 40K en rouge) comparées aux courbes issues des simulations (20K en noir trait plein; 40K en noir pointillés). Les termes « LXX » correspondent aux numéros d'identifications des différents spécimens.

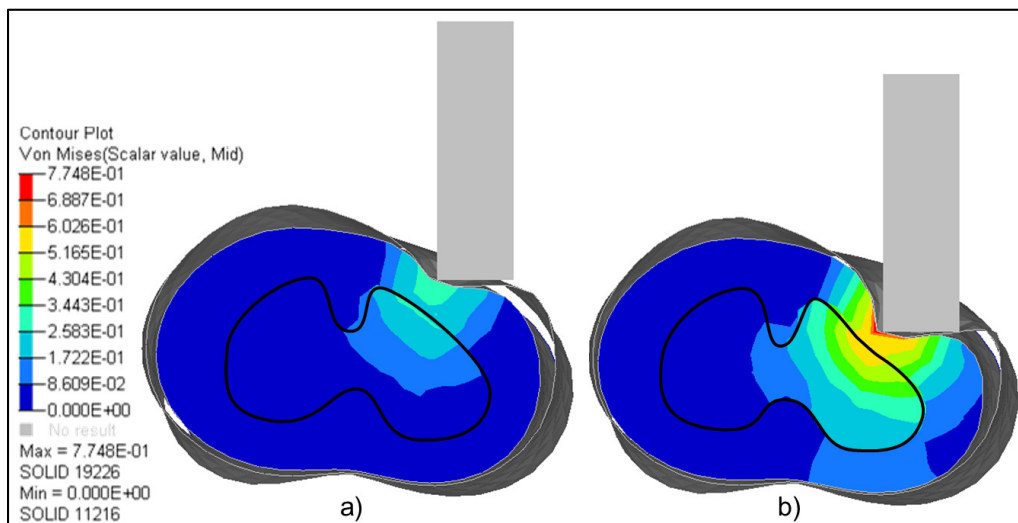


Figure 9.3 Contrainte de Von Mises sur une coupe transverse de la moelle épinière à la fin de la phase de maintien. L'image a) correspond au cas de chargement du groupe : a) 20K et b) 40K

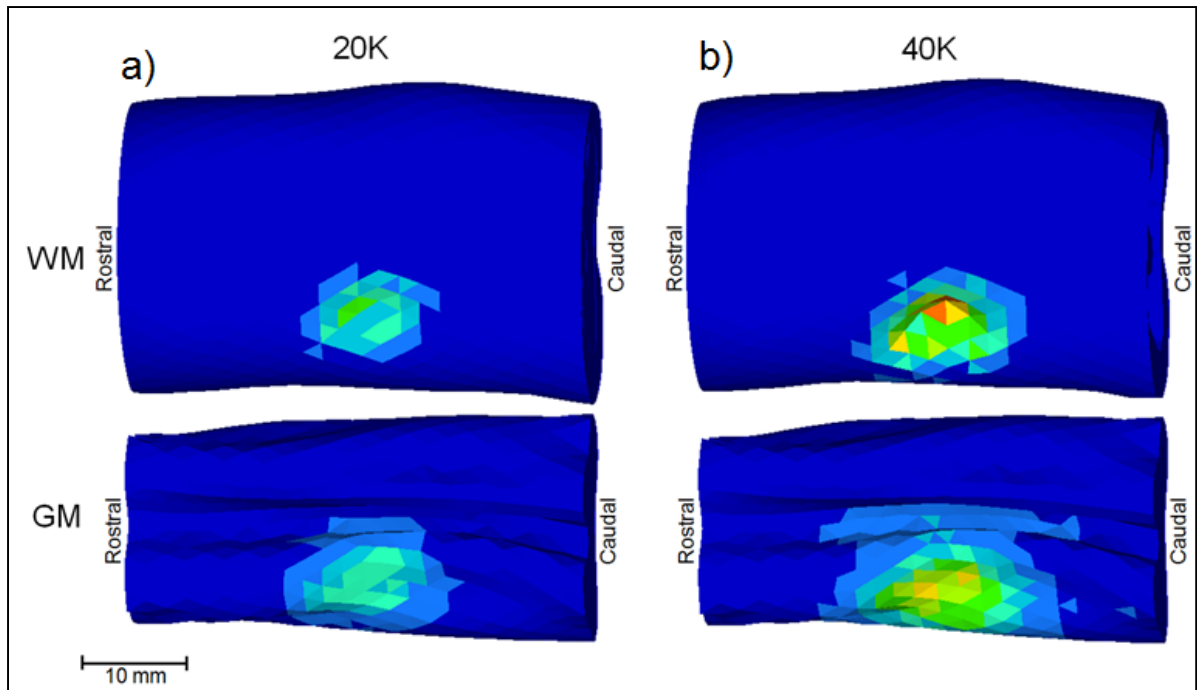


Figure 9.4 Contraintes de Von Mises sur une vue dorsale dans les substances blanche (WM) et grise (GM) pour les cas de chargement du groupe : a) 20K et b) 40K

9.4 Discussion

Dans cette étude, une méthode combinant expérimentation, imagerie et simulation a été décrite. Celle-ci pose les bases de la définition de critères lésionnels de la moelle épinière. Les résultats ont permis d'associer un champ de contraintes à différents phénomènes physicochimiques d'atteinte des tissus neurologiques à court et moyen terme dans deux cas de chargement. L'étude préliminaire telle qu'elle est présentée dans cette thèse a permis de valider la méthodologie, de remarquer ses faiblesses, et d'indiquer l'impact d'un champ de contrainte spécifique sur l'évolution d'une lésion médullaire traumatique pour deux cas de chargements.

Il s'agit, à la connaissance des auteurs, de la première étude de ce type qui permettra à terme de définir un critère mécanique de lésion de la moelle épinière. Le MEF qui a été utilisé est basé sur un modèle de moelle épinière humaine précédemment validé par comparaison à des données de la littérature (Fradet, 2013). De plus, la présente étude a

permis de valider les caractéristiques mécaniques de l'impact par comparaison aux données des essais sur les spécimens murins. Cependant, la méthodologie employée possède quelques faiblesses sur lesquelles des travaux futurs devraient se concentrer. La flexibilité du montage expérimental (bras et forceps de fixation, flexibilité des structures anatomiques) n'a pas été évaluée et donc reproduite lors des simulations. L'utilisation de caméras haute vitesse pourrait permettre de quantifier le déplacement causé par cette flexibilité, afin de reproduire cet effet d'amortissement dans la simulation. Le LCR n'étant pas visible sur les images IRM qui ont une résolution de 0,5 mm, l'espace intra-dural a été défini arbitrairement. Les dimensions de cet espace devraient être caractérisées précisément afin de mieux reproduire les conditions expérimentales. Des propriétés linéaires élastiques ont été utilisées, alors qu'il a été montré dans la littérature que la moelle épinière adopte un comportement viscoélastique (Cheng, Clarke et al. 2008). Des telles propriétés mécaniques pourraient créer un effet de stabilisation après la phase de contusion, pendant le maintien, avec une évolution de la répartition du champ de contrainte. La quantification d'une telle différence permettrait de déterminer la contribution relative des phases de contusion et de compression dans le déficit fonctionnel de la moelle épinière. De plus, l'observation des coupes histologiques a semblé révéler que la couche superficielle des cornes dorsales de la substance grise, qui correspond ici aux laminae 3 et 4, montre une structure différente du reste de la substance grise et donc, par hypothèse, des propriétés mécaniques propres. Cette région qui n'a pour le moment pas été prise en compte dans le modèle, pourrait créer un coussin protecteur des cornes postérieures. L'ajout d'une telle substance protectrice dans le modèle pourrait faire diminuer le niveau de contrainte dans la substance grise, ce qui impliquerait que les résultats tels qu'ils sont rapportés ici soient surévalués. Enfin, l'application clinique directe de ces résultats semble difficile. En effet, il existe des différences entre les voies locomotrices et sensitives des moelles épinières murine et humaine, et il a été montré que la moelle épinière de souris a une capacité de régénérescence supérieure à celle de l'Homme. Cependant, il est indiqué dans la littérature que les similarités entre les moelles murine et humaine sont suffisantes pour faire de la souris un bon modèle d'étude des lésions médullaires humaines (Kakulas 1999; Rosenzweig and McDonald 2004). Il est important de garder en tête que d'autres espèces, comme le porc, pourraient être considérées pour réaliser ce type d'étude. L'utilisation

de plus gros animaux permet de reproduire une situation plus proche de l'humain, mais est plus compliquée que l'utilisation de spécimens murins, notamment pour la facilité de manipulation de ces derniers. Enfin, la mesure des paramètres utilisés dans cette étude est difficilement réalisable en clinique, et nécessite des données initiales pré-trauma qui ne sont pas disponibles en clinique. Il existe cependant des données normatives concernant les paramètres observés par IRM, ainsi que des invariants morphologiques donnés dans la littérature. Ces informations peuvent permettre d'évaluer si une moelle épinière observée après un traumatisme possède des caractéristiques pathologiques.

Tous les paramètres mesurés lors du suivi post-trauma ont montré un écart par rapport à la valeur initiale non pathologique, ce qui a les implications suivantes. Concernant la substance blanche, un hyper signal sur T2 (en comparaison à l'état non lésé) montre la présence d'un œdème ou d'une inflammation, une diminution de $L_{//}$ suit une perte axonale, et une diminution de L_{\perp} est un signe de démyélinisation. Concernant la substance grise, un hyper signal sur T2 (en comparaison à l'état non lésé) montre également la présence d'un œdème ou d'une inflammation, une augmentation de l'ADC suit un œdème vasogénique ou une gliose, une diminution de l'ADC suit un œdème cytotoxique, une diminution du SCBF arrive en cas d'ischémie, et une augmentation du SCBF est indicatrice d'une néoangiogenèse en rapport avec un apport accru en nutriments sanguins pour accompagner la régénération tissulaire et l'évacuation des débris. Ces résultats permettent de relier les niveaux de contrainte mécanique dans la moelle épinière, pour les groupes 20K et 40K à des valeurs pour tous les paramètres considérés. Des travaux futurs (expérimentaux et bibliographiques) devront se concentrer sur la définition de la corrélation entre un hypo- ou hyper-signal mesuré par IRM et le déficit fonctionnel locomoteur ou sensitif. Concernant les tests fonctionnels, le suivi du test de l'échelle au jour 35 post-trauma indique un rétablissement (incomplet) pour le groupe 20K, et une atteinte à plus long terme voire définitive pour le groupe 40K. Il faut noter que tous les signaux mesurés par IRM n'ont pas atteint un plateau au bout des 35 jours de suivi. Il serait donc intéressant de poursuivre le suivi jusqu'à stabilisation de tous les signaux mesurés. Lorsque le niveau de contrainte atteint 0.176MPa et 0.246MPa dans les substances blanche et grise respectivement, la récupération de la fonction

motrice est donc fortement compromise. Il y a donc un effet de seuil apparaissant entre les charges de 0,2 et 0,4N, pour lequel il y a une forte augmentation de l'atteinte fonctionnelle de la moelle épinière. Afin de renforcer ce résultat et de raffiner la définition d'un critère lésionnel mécanique de la moelle épinière, il sera nécessaire d'effectuer des tests à différentes modalités, entre 0,2 et 0,4N.

Les déficits observés à long terme à partir des données IRM indiquent une propagation de la dégénérescence tissulaire, majoritairement dans la direction caudale. Cette propagation n'est pas visible dans les résultats de simulations, qui montrent une symétrie du champ de contrainte de part et d'autre de l'impacteur dans la direction cranio-caudale. La direction de propagation principalement caudale suggère que les fibres motrices sont les plus touchées. Cette hypothèse doit être confirmée par des résultats histologiques. L'étude de cette propagation soutient la mise en œuvre d'approches combinées multi-physiques dans l'objectif de caractériser l'évolution dans le temps d'une lésion médullaire.

Les résultats de cette étude préliminaire seront à compléter par une poursuite des travaux qui ont été initiés. Tout d'abord, la cohorte expérimentale doit comprendre plus de spécimens, afin de valider statistiquement les différences entre les groupes considérés. De plus, il serait intéressant d'augmenter le nombre de groupes (différents niveaux de force, et différents temps de maintien), et donc les caractéristiques mécaniques du traumatisme à l'origine des différentes lésions. Ceci permettra de définir des seuils de tolérance mécanique de la moelle épinière, et de mieux comprendre l'influence et l'occurrence des lésions secondaires. Le modèle de simulation pourrait être amélioré par le raffinement des propriétés mécaniques, par exemple par l'ajout d'une zone indépendante pour la couche superficielle des cornes dorsales. Bien que peu de différences morphologiques aient été observées entre les différents spécimens sains, il serait intéressant d'avoir des données géométriques pour les spécimens lésés, afin de créer et d'utiliser des modèles personnalisés. Ceci permettrait de s'assurer que la différence entre les groupes considérés n'est pas causée par des différences morphologiques. Enfin, les phénomènes de dégénérescence ne sont pas inclus dans le

modèle. Ces résultats devraient permettre de construire des modèles multi physiques permettant de prédire les, œdèmes, les inflammations, et les atteintes cellulaires.

9.5 Conclusion

Les résultats préliminaires qui sont décrits dans cette étude permettent de relier différentes intensités de traumatisme à des lésions médullaires spécifiques. Il a été montré qu'un niveau de contrainte de 0.176MPa dans la substance blanche et de 0.246MPa dans la substance grise sur une durée d'au moins 5 secondes (pour un impact effectué au niveau C3-C4, sur la partie dorso-latérale de la moelle) implique une perte potentielle de la fonction motrice au long terme. Ces travaux devront être développés par la diversification des chargements appliqués aux spécimens, ainsi que l'amélioration du modèle par éléments finis (raffinement des propriétés mécaniques, prise en compte de la flexibilité du montage expérimental). Une analyse plus fine des corrélations existant entre les cartes de contraintes et les cartographies issues de l'IRM sera également effectuée. Les différences entre Hommes et souris, et l'impossibilité de faire une campagne expérimentale sur des spécimens humains empêchent l'application directe de ces résultats en clinique. Cependant, le couplage avec des bases données cliniques pourraient permettre d'adapter les conclusions de cette étude pour la prévention et la réparation des blessures médullaires.

CHAPITRE 10

DISCUSSION GENERALE

Ce travail de recherche propose une étude fondamentale de la biomécanique des lésions ostéoligamentaires du rachis et des blessures de la moelle épinière. Le choix de combiner simulation numérique, approches expérimentales et d'analyse d'images (μ CT et IRM haut champ) a permis de répondre aux problématiques de recherche présentées en introduction tant d'un point de vue méthodologiques que sur la nature même des résultats fournis (cartographie des traumatismes osseux et critère de contusions médullaires).

Les résultats intermédiaires proposés dans les différents chapitres ont servi à caractériser des propriétés mécaniques et construire des bases de données utiles à la création de modèles par éléments finis, ou encore à utiliser ces modèles pour décrire les mécanismes lésionnels du rachis thoracolombaire. Tout au long de la thèse, une attention particulière a été portée à ce que les résultats et leur interprétation aident à l'amélioration des moyens de prévention des traumatismes, ou de leur réparation.

Dans cette thèse, les études concernant le **système ostéoligamentaire** ont été présentées dans un premier lieu. Un modèle statistique de prévision des propriétés mécaniques à partir de paramètres microstructuraux a tout d'abord été développé. Il a ensuite été utilisé pour décrire la cartographie des propriétés mécaniques anisotropiques de l'os trabéculaire vertébral. Cette cartographie pourra être utilisée pour raffiner des modèles par éléments finis, ou pour orienter des choix de stratégies chirurgicales. En effet, les opinions sur le choix de la position et l'orientation des vis pédiculaires divergent encore, et leur bon ancrage est une nécessité pour éviter les complications post-chirurgicales. De plus, l'étude des paramètres microstructuraux a mis en avant la contribution relative des différents paramètres microstructuraux dans la tenue mécanique de l'os trabéculaire. Ces résultats pourront être utilisés pour le développement de prothèses ou ciments osseux, dans le but

d'imiter la fonction de l'os, et de ne pas perturber l'équilibre sagittal du rachis après une opération. Ces études ont permis de faire évoluer le modèle SM2S, qui a ici été utilisé pour caractériser d'un point de vue biomécanique les conditions nécessaires à l'apparition des différents patrons de fracture vertébrale. Les classifications de la littérature ont ainsi été confirmées, et complétées par des données quantitatives. La description de ce lien de cause à effet a tout d'abord permis d'identifier les différentes combinaisons de sollicitation mécanique à l'origine de chacun des patrons de fracture étudiés. Ces informations pourront donc servir de données pour concevoir et calibrer des dispositifs de protection du rachis. Par exemple, les fractures dites en torsion ont un fort risque de lésions neurologiques associées, et doivent donc être une cible prioritaire pour la protection du rachis. Parallèlement, les résultats de cette étude permettent également de suggérer les causes mécaniques à l'origine de fractures observés en clinique. Pour un patient donné, il est donc possible d'imaginer l'historique d'une lésion, depuis son apparition jusqu'à sa prise en charge. Ces connaissances sont un moyen pour les cliniciens d'avoir plus d'information rapidement sur un patient à partir de données d'imagerie permettant d'observer la fracture (CT-Scan). Notamment elles aident à l'évaluation du potentiel de lésions neurologiques, qui sont difficiles à évaluer en situation d'urgence.

Dans un second lieu, une série de contributions indispensables à la mise en œuvre d'un modèle de **moelle épinière** ont été réalisées. Tout d'abord, une description normative de la morphologie de la moelle épinière humaine a été faite à partir de données IRM *in vivo* sur sujets volontaires sains. Ces résultats ont apporté des ajustements aux descriptions précédentes de la littérature qui étaient incomplètes, ou se basaient sur des données *post mortem*. Aussi, des dimensions critiques du canal vertébral ont été définies, et peuvent être utilisées comme outil de diagnostic. Notamment, des valeurs normales du pourcentage d'occupation du canal vertébral par la moelle épinière ont été décrites. L'observation chez un sujet de valeurs supérieures à la normale peut montrer une sténose du canal vertébral, qui est un facteur aggravant des lésions médullaires lors de traumatismes, ou qui peuvent donner lieu à des douleurs par pincement de la moelle épinière ou des racines nerveuses. A l'opposé, des valeurs d'occupation inférieures à la normale peuvent être le signe d'une atteinte

dégénérative des tissus nerveux. Outre les caractéristiques morphologiques, les propriétés mécaniques de la moelle épinière sous des conditions traumatiques sont très peu documentées. Durant cette thèse, des essais mécaniques dynamiques sur moelle porcine ont permis d'apporter de connaissances nouvelles sur le comportement viscoélastique de la moelle sous sollicitation dynamique jusqu'à l'endommagement. Plus particulièrement, l'effet du taux de déformation sur l'augmentation des contraintes dans le matériau a été décrit, à plusieurs niveaux vertébraux, et à plusieurs vitesses de chargement. Des essais cycliques ont permis d'expliquer les résultats, en révélant que la moelle épinière adopte un comportement plus ou moins visqueux en fonction du taux de déformation appliqué. De plus, des pourcentages de compression causant l'apparition de lésions primaires (atteinte mécanique des tissus nerveux) ont été quantifiés en fonction du niveau spinal et du taux de déformation. Ce résultat permettra d'améliorer la capacité d'évaluation de l'état neurologique d'une lésion d'un blessé médullaire, sous réserve de connaître la charge mécanique qui a été appliquée à la moelle épinière. Sur la base des connaissances fondamentales ainsi acquises, un modèle de moelle épinière et des structures environnantes a été ensuite créé, et utilisé pour étudier la contusion médullaire. L'originalité du modèle proposé relève à la fois de la finesse du modèle (précision et validation géométrique, propriété mécanique) que des choix de modélisations privilégiés pour décrire le couplage fluide structure pour décrire le liquide céphalo rachidien. C'est à ce titre que lors d'impact transverses, le modèle a permis de quantifier le rôle protecteur du LCR pour des segments de moelle thoracique et lombaire. Il a également été montré que les variations géométriques des substances blanche et grise entre les différents niveaux spinaux modifient la biomécanique lésionnelle. Ainsi, sous des conditions de chargement similaires, le pourcentage de compression au niveau thoracique est supérieur à celui observé au niveau lombaire. La lecture clinique des résultats proposés dans ce travail semblent être en faveur d'une décompression au plus tôt lors d'un encombrement du canal vertébral suite à un traumatisme. Enfin, le dernier chapitre pose une base méthodologique supportée par quelques résultats préliminaires qui devrait nous conduire très prochainement vers la définition d'un critère lésionnel de la moelle épinière.

Il est important de garder à l'esprit que les résultats présentés dans cette thèse comprennent certaines **limites**. Le modèle statistique présenté et utilisé dans les chapitres 3 et 4 a été obtenu en effectuant une validation bouclée (les mêmes spécimens ont été utilisés pour créer la base de données et pour la valider). Son utilisation en interpolation doit donc être effectuée avec précaution. Notamment, les modules d'Young antéropostérieur présentés dans le chapitre 4 sont très faibles (voire négatifs), probablement à cause de cette interpolation. Malgré la large gamme de sollicitations utilisée dans le chapitre 5, la totalité des patrons de fracture présentés dans la littérature n'est pas représentée. Plus spécifiquement, certains des patrons de fracture de type B de la classification AO impliquent des ruptures du disque intervertébral, et n'ont pas pu être reproduites numériquement car la rupture du disque n'est pas encore implémentée dans le modèle utilisé. Pour la même raison, les fractures touchant plusieurs niveaux vertébraux comme certaines fractures en torsion n'ont pas pu être analysées. De plus, l'observation de la rupture dans les simulations fonctionne par suppression d'éléments. Ceci implique qu'à un certain point de la propagation de la fracture, la quantité d'éléments supprimés peut être trop importante pour que les résultats soient cohérents. Ainsi, certaines les fractures comminutives impliquant une fragmentation du corps vertébral causée par un chargement en compression n'ont pas été reproduites. Concernant le chapitre 6, l'objectif a été de créer une base de données normative de la morphologie de la moelle épinière et du canal vertébral. Afin de renforcer les résultats présentés, il serait pertinent d'inclure davantage de sujets volontaires. De plus, des sujets différents devraient être utilisés dans un seul but de vérification et validation des résultats. Suite aux tests expérimentaux présentés dans le chapitre 7, une analyse histologique aurait pu être effectuée, pour permettre de tirer plus de conclusions sur l'impact de la contusion au niveau cellulaire. Le modèle de moelle épinière utilisé dans le chapitre 8 a été validé par comparaison aux résultats d'un article de la littérature. Des essais supplémentaires incluant différents modes de chargement devraient être effectués afin de renforcer le niveau de validation du modèle. Enfin, l'étude préliminaire présentée dans le chapitre 9, qui visera à terme à définir un critère lésionnel pouvant être utilisé dans le modèle précédemment évoqué, devra être développée, et sa méthodologie améliorée. Ainsi, même si peu de différences ont été observées dans la géométrie des spécimens utilisés pour créer le MEF de moelle épinière

murine, utiliser des modèles personnalisés pour chaque souris lésée enlèverait un biais à l'étude. De plus, la flexibilité du montage expérimental devrait être reproduite par simulation, afin d'améliorer la comparaison entre résultats expérimentaux et numériques. Enfin, tous les résultats précédemment présentés devraient être mis en relation, par l'analyse du lien de cause à effet entre fracture vertébrale et lésion médullaire. Malheureusement, le modèle SM2S dans son état actuel ne permet pas d'étudier la propagation de fractures vertébrales jusqu'à l'atteinte de la moelle épinière. Différentes approches peuvent être envisagées pour aller dans ce sens. Un raffinement du maillage du corps vertébral pourra aider à pallier le biais impliqué par la suppression des éléments lésés. D'autres formulations, telle que la méthode des éléments finis étendus (X-FEM) ont été développées dans le but d'observer des fissurations (les éléments ne sont pas supprimés, mais scindés). De plus, les difficultés expérimentales sur la moelle épinière humaine limitent les possibilités de validation de telles simulations. Il sera donc très important de créer des bases de données cliniques incluant blessés vertébraux et médullaires dans un objectif de calibration et validation.

Bien que l'ensemble des résultats présentés dans cette thèse aient permis de progresser dans la compréhension fondamentale des lésions vertébro-médullaires, il convient d'envisager certains **travaux complémentaires** permettant de faire évoluer de manière substantielle la plateforme SM2S :

- La répartition des propriétés mécaniques dans les corps vertébraux devrait être modifiée en fonction des résultats présentés dans le chapitre 2.
- Le caractère fortement anisotrope de l'os trabéculaire a été mis en avant. Un changement de loi de comportement devrait permettre de prendre en compte l'anisotropie, et ainsi de mieux représenter l'apparition de patrons de fracture sous diverses conditions de chargement.
- Un atlas morphologique normatif de la moelle épinière est en cours de développement (travaux réalisés par l'équipe du CEMEREM), sur la base du travail présenté dans le

chapitre 5. Cet atlas devra être utilisé pour apporter des ajustements géométriques au modèle de moelle épinière, qui a été construit sur la base de données *post mortem*.

- Un travail de calibration des propriétés mécaniques des substances grise et blanche devrait être fait, grâce aux données présentées dans le chapitre 6.

Cette thèse a ouvert des **perspectives** intéressantes et les méthodes qui ont été employées encouragent à réaliser d'autres travaux. Le modèle SM2S qui a été utilisé et complété par l'ajout de la composante nerveuse pourra être exploité dans différents objectifs. Notamment, une étude en cours (travaux effectués par Juan Felipe HENAO, encadré par Carl-Éric AUBIN) utilise le modèle complet pour étudier le rachis scoliotique et l'impact de chirurgies correctrices sur la moelle épinière. Il est également important de noter que le modèle SM2S, qui représente un rachis sain, peut être décliné en des « sous-modèles » permettant d'étudier différentes pathologies. En particulier, des travaux devraient permettre d'utiliser dans le cas de pathologies dégénératives (domaine non dynamique), comme la syringomyélie. Enfin, il est important de poursuivre les travaux présentés dans le chapitre 8, afin de définir un critère lésionnel de la moelle épinière. L'utilisation d'un modèle comprenant un tel critère permettrait d'améliorer la prévision de l'évolution d'une lésion médullaire qui est actuellement très compliquée.

Tout au long de cette thèse, il a été noté que la recherche en biomécanique bénéficiait grandement de **collaborations** avec des acteurs de différents domaines scientifiques. Il est nécessaire de combiner des expertises mécaniques, d'imagerie, et cliniques pour optimiser la pertinence des résultats obtenus. Ces collaborations transverses doivent être exploitées, et pourront donner lieu à la création de modèles multi-physiques et multi-échelles. Effectivement, au niveau de la moelle épinière, une lésion implique des dommages structurels macroscopiques, et des lésions cellulaires microscopiques. De plus les lésions médullaires peuvent être primaire (atteinte mécanique des tissus), ou secondaires (phénomènes dégénératifs physico-chimiques). Ainsi, l'utilisation de modèles complexes ou de la combinaison de différents modèles sera nécessaire à la progression des connaissances

de la biomécanique des traumatismes et des pathologies vertébrales et médullaires, et bénéficiera grandement de collaborateurs partageant des expertises complémentaires.

CONCLUSION

Les traumatismes du rachis thoracolombaire incluent des fractures vertébrales, des lésions disco-ligamentaires ainsi que des blessures médullaires. Il s'agit de blessures demandant des traitements coûteux, et dont les séquelles peuvent être lourdes, comme la modification du profil sagittal, la fusion d'un segment du rachis, ou la paralysie. Les mécanismes d'apparition des lésions étudiées ici sont multiples et complexes, et leur compréhension est encore limitée.

La revue de la littérature a permis de faire ressortir les lacunes des connaissances actuelles du sujet concerné. Deux questions de recherche ont été identifiées, dont la réponse pourra aider à l'amélioration de la protection et la réparation du rachis. Dans cette optique, l'objectif principal de cette thèse a été d'améliorer la compréhension des mécanismes d'apparition des blessures vertébrales et médullaires du rachis thoracolombaire. Tout au long de la thèse, un effort particulier a été fait pour améliorer les connaissances des propriétés mécaniques ou géométriques des vertèbres et de la moelle épinière. En effet, les modèles par éléments finis utilisés ici doivent être caractérisés par des propriétés biofidèles et adaptées à leur application. Ainsi, 6 sous-objectifs ont été définis, qui visent à développer ou à utiliser des modèles par éléments finis, dans le but de mettre à jour les mécanismes lésionnels rachidiens. Chacun de ces sous-objectifs a été atteint, permettant répondre aux deux questions de recherche posées. Un lien a été établi entre les patrons de fractures vertébrales observés en clinique et des sollicitations mécaniques quantifiées. Certains patrons de fractures sont apparus suivant plusieurs cas de chargement. Ceci a permis de mettre l'emphase sur des cas particuliers pour lesquels des précautions doivent être prises lors de la prise en charge clinique. Aussi, il a été soulevé que les fractures par torsion qui ont un haut risque de lésions neurologiques associées apparaissent à faible énergie, et doivent donc être une priorité dans le domaine de la protection du rachis. L'étude sur la biomécanique de la contusion médullaire a permis de quantifier le rôle protecteur du LCR, ainsi que l'influence du niveau vertébral. Ces résultats ont suggéré qu'une décompression rapide en cas de sténose

du canal vertébral est bénéfique, et que la géométrie de l'environnement morphologique de la moelle épinière doit être prise en compte lors de l'analyse d'une blessure médullaire. De plus, les connaissances fondamentales sur les propriétés des vertèbres et de la moelle épinière ont été améliorées. Il est important de noter que certains types de lésions présentés dans la littérature n'ont pas été étudiés ici, en raison de leur diversité très importante.

Le travail engagé tout au long de la thèse a également été l'opportunité de générer des collaborations, du fait de la multiplicité des compétences qui ont été mobilisées. Notamment, l'utilisation de données d'imagerie (CT, micro-CT, IRM), a pu se faire grâce aux contributions de spécialistes de ce domaine. Les projets engagés et les résultats obtenus ont été bénéfiques à la consolidation d'une plate-forme internationale de recherche sur la traumatologie vertébro-médullaire. Notamment, les travaux sur la moelle épinière seront poursuivis par d'autres étudiants. Juan Felipe HENAO utilise actuellement le modèle développé dans cette thèse pour étudier l'impact des chirurgies du rachis sur la moelle épinière. Manuel TASO approfondit actuellement l'étude morphologique de la moelle épinière par IRM dans l'objectif de créer un atlas morphologique normatif.

Les résultats présentés dans cette thèse, ainsi que leur développement futur permettront de concevoir ou d'améliorer des dispositifs de protection du rachis, dans les domaines des transports ou du sport par exemple. Enfin, les connaissances développées ici bénéficient à l'amélioration des traitements du rachis, par l'aide au choix des stratégies opératoires.

ANNEXE 1

REVUE DES PROTOCOLES DÉSSAIS MECANIQUES SUR LA MOELLE EPINIÈRE

10.1 Traction

10.1.1 Bilston et Thibault (Bilston and Thibault 1996)

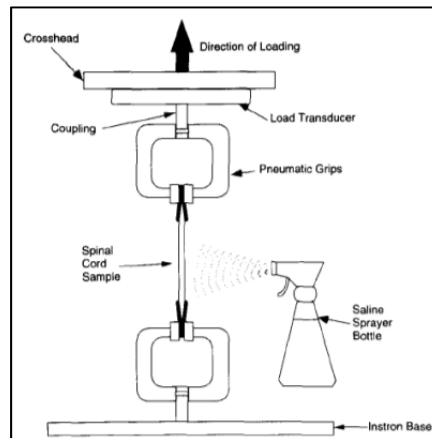
Prélèvement des échantillons

- Moelle cervicale et thoracique humaine obtenue par autopsies de sujets de 30 à 84 ans. Un patient avec trauma ou mort depuis plus de 24 heures est rejeté.
- Echantillon de moelle de 3 à 7cm, avec dure mère intacte. Retrait du canal vertébral par une approche antérieure.
- Echantillons placés sur un lit de gaze saturée de sérum isotonique, vaporisée avec du sérum isotonique, et placée dans un récipient plastique scellé, en maintenant une humidité environnementale de 100% pour éviter l'altération des propriétés mécaniques due à la déshydratation.
- Transport vers le lieu de test.
- Ouverture du récipient scellé.
- Retrait de la dure mère, et découpe des racines nerveuses en leur laissant une longueur de 3mm.
- Retrait des échantillons qui macroscopiquement montraient la présence d'une lésion.

Clampage et test des échantillons

- L'un après l'autre, chaque extrémité d'un échantillon est séchée et fixée entre deux plaques de plastique rigide avec quelques gouttes d'adhésif cyanoacrylate.
- Irrigation des échantillons avec du sérum isotonique.
- Installation de l'échantillon sur la machine de traction verticale (Model 1011 ; Instron Corp., U.K.)
 - Fixation de l'extrémité supérieure
 - Mesure du zéro
 - Mesure de la longueur de l'échantillon

- Fixation de l'extrémité inférieure
- Mesure de la longueur de l'échantillon et recalage sur la 1^e mesure.



- Déformation très lente (5mm/min) jusqu'à obtention d'une précharge de 0,5N. Puis déformation allant de 0,04 à 0,24 sec⁻¹, pendant 1 min.

Mesures

- Mesure de l'extension max, du taux d'extension, de la force et du déplacement. Tracé de courbes contrainte/temps et contrainte/déformation.
- Rejet d'un essai si un glissement a été noté entre la moelle et les plaques de fixation.
- Pour chaque échantillon, un cycle d'extension puis retour à la longueur initiale est effectué jusqu'à 4 à 5 fois, afin d'étudier la répétabilité et l'effet du préconditionnement.

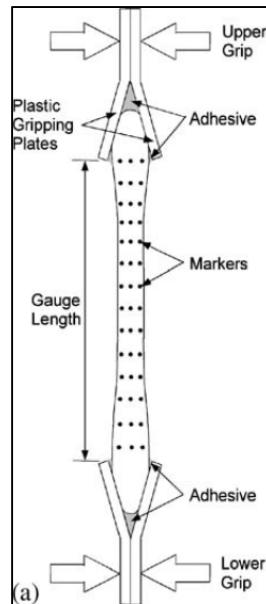
10.1.2 Fiford et Bilston (Fiford and Bilston 2005)

Prélèvement des échantillons

- Extraction de moelle de rats Lewis adultes par approche postérieure. Réalisation d'une laminectomie entre C1 et L4. Découpe des racines nerveuses. Section de la moelle au niveau de C1 et de L4, et placement de l'échantillon dans un bain de sérum isotonique.
- Sous microscope, retrait de la dure mère et vérification du bon état de la moelle. Les échantillons lésés sont exclus.

Clampage et test des échantillons

- Retrait des échantillons du sérum isotonique, séchage des extrémités chacune collée entre deux plaques de polyéthylène avec de l'adhésif cyanoacrylate.



-Pendant tout ce processus, les échantillons sont hydratés avec du sérum isotonique pour éviter la déshydratation.

-Marquage de l'échantillon avec 3 rangées de points, afin de déterminer visuellement la déformation de l'échantillon.

-La moelle est ensuite replacée dans le bain de sérum pour 15 min, afin d'atteindre l'équilibre osmotique avec le sérum.

-Mesure du diamètre sagittal et coronal des échantillons (coupe assimilée à une ellipse).

-Insertion de l'échantillon dans une machine de test uniaxial (SSTM-5000, United Calibration Corp, CA).

-Fixation de l'extrémité supérieure

-Mesure du zéro

-Fixation de l'extrémité inférieure

-Pendant tout le test, l'échantillon est placé sous un flux continu de sérum isotonique à 37°C coulant à travers la pince supérieure. (Contrôle de la température et humidité indispensable pour maintenir les propriétés mécaniques – Chang et al., 1988)

-Précharge des échantillons jusqu'à atteindre 0,02N à une vitesse de 2,5mm/min (taux de déformation $0,001s^{-1}$).

-10 cycles de mesure à des taux de déformation de 0,002, 0,02 et $0,2 s^{-1}$, et jusqu'à des déformations de 2, 3,5 et 5%.

-Après les 10 cycles, mesure de la relaxation pendant 30 min.

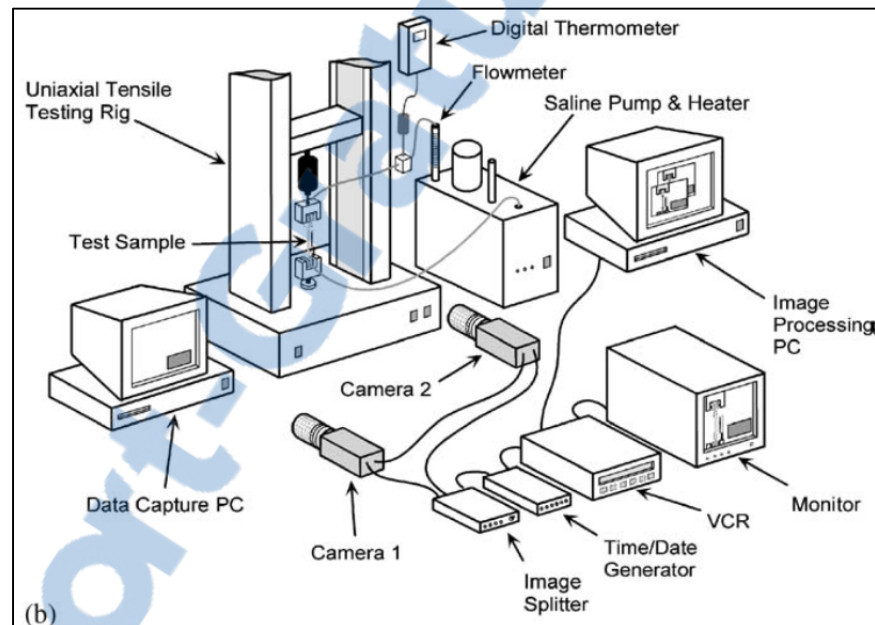
Mesures

-Courbes contrainte/temps et contrainte/déformation. Courbe de relaxation.

-52 tests en tout (11 préliminaire pour tester les propriétés à la rupture, 41 pour l'étude principale).

-Vidéo du test avec Panasonic WV-BL200 CCTV et Panasonic NV-FS100HQ à 25 images par secondes.

-Mesure des diamètres via la vidéo.



10.1.3 Galle (Galle, Ouyang et al. 2007)

-Excision de bandes de matière blanche de moelle de cochon d'inde.

-Marquage de points sur les échantillons avec de l' « india ink »

-Mesure de la section via des photos.

-clampage de l'extrémité supérieure, puis de l'extrémité inférieure (hypothèse : la moelle sous son propre poids a approximativement sa taille in vivo).

-Elongation uniaxiale de l'échantillon à une vitesse de déformation de 0,05 mm/s.

-Quantification de l'élongation via des photos grâce au marquage des échantillons.

-Mesure de la force de traction par la cellule de mesure de la machine de traction 1000g (Honeywell, Morristown, NJ)

10.1.4 Ichihara(Ichihara, Taguchi et al. 2001)

-Immédiatement après la mort, prélèvement de 20mm de moelle au niveau de C3 de 6 vaches Holstein âgées de 2 ans.

-Extraction d'échantillons de diamètre 2,5mm de matière blanche (colonne latérale) et matière grise (corne antérieure) à l'aide d'une « bone marrow biopsy needle » et d'un « speed gun ».

-Fixation des deux extrémités de l'échantillon sur deux plaques de néoprène (10x8x2mm) à l'aide de super glue cyanoacrylate.

-Salle d'essai chauffée à 25°C et humidifiée pour éviter le dessèchement de l'échantillon. Et chaque essai est effectué 5min après prélèvement.

-Equipement de test : actionneur-guide linéaire haute précision, servo-moteur.

-Taux de déformation fixée à 0,05s⁻¹.

-Traction jusqu'à rupture de l'échantillon.

-Tracé de la courbe contrainte/déformation.

10.1.5 Oakland (Oakland, Hall et al. 2006)

Prélèvement des échantillons

-Echantillons de moelle de bœuf de moins de 3 mois.

-Approche postérieure.

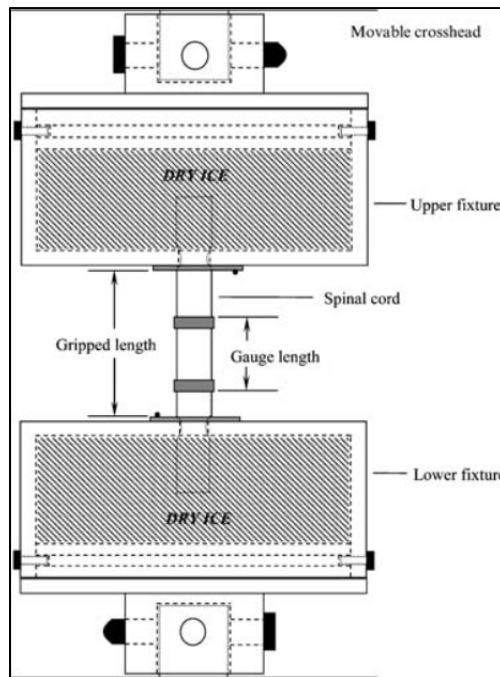
-Echantillons placés dans un conteneur scellé dans du sérum isotonique (0,85%) et transporté vers le lieu de test.

-Un total de 36 échantillons de 130 à 180 mm de long ont été préparés.

-Echantillons classés selon leur heure de prélèvement (3, 24, 48 et 72h) après la mort.

-Les échantillons requis pour test immédiats ont été placés dans du sérum isotonique chauffé à 37°C, dans un environnement 100% humide, afin d'éviter la dégradation des propriétés mécaniques par déshydratation.

-Les échantillons pris à 24, 48 et 72h après la mort ont été scellés de la même manière, mais placés dans un réfrigérateur à 4°C jusqu'au moment du test. 10 min avant le test, ils seront placés dans du sérum chauffé à 37°C.



Déroulement du test

- Retrait de la dure-mère, et découpe des racines à moins de 3mm de long.
- Pesée et mesure de la longueur et des diamètres latéral et antéropostérieur des échantillons.
- Pulvérisation de sérum isotonique sur les échantillons toutes les minutes.
- Placement de 20mm à chaque extrémité de l'échantillon dans un bain de dioxyde de carbone (glace sèche à -78.5°C).
- Placement de deux clips dans la partie centrale de l'échantillon distant de 25-30mm. Cette distance sera la longueur mesurée et est définie comme étant sur une portion de l'échantillon qui n'est pas atteint par le refroidissement du dioxyde de carbone.
- Transfert du montage sur une machine de test (AGS-1kNG, Shimadzu Corp, Kyoto, Japan) reliée à un PC contrôlant les conditions. Un vidéoextensomètre relié à un autre PC mesure les changements de distance entre les deux clips.

-15 cycles de préconditionnement $\sim 2\%$ de déformation.

-Etirement des échantillons à 200mm/min pendant 4s (taux de déformation environ $0,24 \text{ s}^{-1}$)

10.2 Compression

10.2.1 Galle (Galle, Ouyang et al. 2007)

-Dissection de moelle de cochons d'inde adultes, et isolation de bandes de matière blanche.

-Echantillons déformés à température ambiante à $0,05\text{mm/s}$ jusqu'à 90% suivant une compression transverse.

-La compression a été précédée de 5 cycles de pré conditionnement en compression (3%) et d'un repos de 30s.

-La force a été appliquée avec un actionneur linéaire haute précision (LTA-HS, Newport corporation, Irvine, CA). La déformation contrôlée avec un contrôleur uniaxial (ESP100, Newport Corporation) interfacée avec Labview. La force a été mesurée avec une cellule de mesure 1000g (model 31, Sensotec, Columbus, OH) durant le chargement (fréquence : 16Hz).

ANNEXE 2

COMPLEMENTS AU CHAPITRE 6 (“supplementary digital content” – SDC)

SDC#1. Spinal cord length measurements

The spinal cord length (L) was measured on sagittal T₂-weighted images, from top of C1 bony structure to conus medullaris, using the segmented lines tool of Image J software (version 1.46, Bethesda, Maryland, USA).

- Spinal cord length: between 377 and 481mm
- Correlation between spinal cord length (L) and size of the subject (S_s):
 $L=20.6+0.24*S_s$, $R^2=0.6$
- Conus medullaris end position: between lower endplate of T12 and upper endplate of L2 depending on the subject.
Notes: No relation could be established between conus medullaris position and subject size.

SDC#2. Main measurements of the spinal cord in young (Y) and aged (A) cohorts along the cervical and thoracic spinal cord levels (n=23 volunteers)

SC levels	ØAP		ØT		SCarea		AW		PW	
	Y	A	Y	A	Y	A	Y	A	Y	A
C1	8.7±0.6	8.8±0.7	12.3±0.8	12.7±1.1	87.9±0.1	95.2±0.1	5.1±0.2	4.8±0.2	7.6±0.1	8.0±0.1
C2	8.4±0.9	8.0±0.5	12.8±0.8	12.9±1.3	87.8±0.1	89.2±0.1	5.1±0.2	5.0±0.2	7.3±0.1	7.3±0.1
C3	8.2±0.7	7.8±0.8	13.1±1.0	13.0±1.0	88.5±0.1	85.9±0.1	7.1±0.2	6.1±0.2	7.3±0.1	7.3±0.1
C4	8.1±0.7	7.3±1.0	14.0±0.9	14.0±1.0	96.5±0.1	92.6±0.1	9.0±0.1	8.3±0.2	7.8±0.1	7.9±0.1
C5	8.2±0.7	7.7±0.4	14.1±1.0	13.8±1.0	96.6±0.1	93.6±0.1	8.9±0.1	7.5±0.2	7.9±0.1	8.2±0.0
C6	7.9±0.6	7.8±0.6	13.8±1.1	14.7±0.4	89.7±0.1	101.6±0.1	8.1±0.1	8.4±0.0	7.9±0.2	8.2±0.0
C7	7.8±0.4	7.6±0.3	13.8±0.7	14.5±0.7	88.8±0.1	97.7±0.1	8.6±0.1	7.7±0.1	7.6±0.1	8.7±0.1
C8	7.8±0.8		12.6±0.7		75.1±0.1		7.5±0.2		6.3±0.0	
T1	7.3±0.6		11.6±0.9		71.1±0.1		6.6±0.2		6.6±0.1	
T2	6.8±0.8		11.1±0.4		61.2±0.1		4.4±0.2		6.0±0.1	
T3	6.4±0.5		9.7±0.3		51.6±0.1		3.7±0.1		5.4±0.0	
T4	6.2±0.3		9.7±0.7		48.7±0.1		3.4±0.2		5.4±0.1	
T5	6.7±0.5		9.8±0.0		51.9±0.1		4.0±0.2		5.6±0.0	
T6	6.2±0.6		9.3±0.4		48.4±0.0		3.3±0.1		5.5±0.1	
T7	6.6±0.7		9.4±0.4		51.5±0.2		3.7±0.1		5.2±0.1	
T8	6.4±0.2		8.9±0.7		46.5±0.1		3.2±0.1		5.3±0.1	
T9	6.5±0.4		9.0±0.7		50.7±0.1		3.8±0.2		5.9±0.0	
T10	6.6±0.6		8.4±0.7		49.9±0.1		3.0±0.1		5.7±0.1	
T11	7.4±0.7		9.0±0.5		55.2±0.1		4.0±0.3		6.0±0.2	
T12	7.4±0.7		9.6±1.0		64.4±0.2		5.2±0.4		6.7±0.1	
L1	8.0±0.6		9.4±		71.0±0.0		6.5±0.0		6.5±0.0	
L2										
L3	7.9		10.2		76.5±0.0		7.4±0.0		7.5±0.0	
L4										
L5	7.7±0.2		9.8±0.6		58.9±0.1		6.5±0.2		7.5±0.1	
S1										
S2	7.0±0.5		8.7±1.3		56.7±0.2		6.6±0.1		5.9±0.2	

ØAP : antero-posterior diameter, ØT : transverse diameter, SCarea : spinal cord cross section, AW: anterior horns width, PW: posterior horns width.

Note: few measurements were obtained at the lumbo-sacral levels, some sublevels are thus incomplete.

SDC#3. Main measurements of the spinal canal in young (Y) and aged (A) cohorts along the cervical and thoracic spinal cord levels (n=23 volunteers)

Vertebral level	OR		APecc		LRecc	
	Y	A	Y	A	Y	A
C1	0,33±0,06	0,29±0,06	5,97±30,06	-16,21±24,09	-2,09±7,39	0,17±9,04
C2	0,37±0,06	0,33±0,05	25,92±29,36	-8,84±37,72	-2,96±11,56	4,82±9,73
C3	0,45±0,08	0,40±0,06	41,63±22,76	11,72±33,16	-8,29±11,62	6,46±5,49
C4	0,49±0,07	0,44±0,05	35,72±26,98	-17,99±34,99	3,50±10,27	-0,85±9,51
C5	0,46±0,04	0,42±0,03	30,38±26,43	-21,98±29,30	0,22±14,94	-9,49±15,33
C6	0,44±0,05	0,40±0,09	33,22±12,10	-10,26±31,11	0,93±17,96	-0,70±7,47
C7	0,41±0,07		37,92±18,65		3,26±10,15	
T1	0,33±0,06		-8,96±34,55		-0,92±9,66	
T2	0,33±0,08		-44,38±34,03		3,83±18,31	
T3	0,33±0,08		-64,42±18,18		4,59±10,79	
T4	0,35±0,09		-68,05±15,80		-8,72±18,52	
T5	0,36±0,09		-72,95±13,81		2,67±21,35	
T6	0,34±0,07		-72,01±9,09		8,85±17,43	
T7	0,36±0,06		-65,63±12,27		10,13±18,13	
T8	0,36±0,06		-49,27±18,57		8,33±14,59	
T9	0,36±0,04		-39,85±29,67		6,95±17,63	
T10	0,36±0,03		-38,51±15,00		9,53±17,10	
T11	0,33±0,02		-12,06±27,11		8,24±13,42	
T12	0,31±0,05		19,25±26,61		7,17±13,76	
L1	0,18±0,03		30,44±43,76		0,13±11,44	

OR: occupation ratio, APecc: anteroposterior eccentricity, LRecc: lateral eccentricity.

SDC#4. All calculated ratios (normalization compared to C3 level, or transverse over anteroposterior ratio for CR) (n=23 volunteers). Parameters considered as invariants are in darker columns.

SC levels	WM		CR		ØAPnorm		ØTnorm		Snorm	
	Y	A	Y	A	Y	A	Y	A	Y	A
C1	0,83±0,03	0,84±0,01	0,71±0,05	0,70±0,08	1,06±0,05	1,11±0,11	0,94±0,05	0,95±0,04	0,99±0,06	1,02±0,07
C2	0,84±0,02	0,85±0,02	0,66±0,06	0,63±0,10	1,02±0,05	1,04±0,08	0,98±0,05	0,97±0,03	0,99±0,05	1,02±0,03
C3	0,80±0,02	0,82±0,03	0,63±0,07	0,60±0,09	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00
C4	0,78±0,02	0,81±0,03	0,58±0,07	0,53±0,09	0,98±0,05	0,94±0,08	1,07±0,04	1,08±0,05	1,07±0,04	1,08±0,08
C5	0,77±0,02	0,82±0,01	0,58±0,05	0,56±0,01	0,98±0,08	0,92±0,11	1,06±0,03	1,14±0,02	1,05±0,08	1,11±0,06
C6	0,80±0,02	0,82±0,06	0,57±0,05	0,53±0,05	0,98±0,05	1,02±0,11	1,06±0,05	1,19±0,01	1,04±0,08	1,19±0,09
C7	0,80±0,03	0,82±0,01	0,57±0,04	0,53±0,05	0,93±0,06	0,99±0,08	1,03±0,04	1,17±0,02	0,96±0,08	1,15±0,02
C8	0,79±0,02		0,62±0,04		0,92±0,02		1,01±0,07		0,85±0,05	
T1	0,79±0,04		0,63±0,04		0,89±0,06		0,92±0,06		0,84±0,10	
T2	0,83±0,02		0,62±0,06		0,88±0,06		0,79±0,03		0,69±0,03	
T3	0,81±0,03		0,66±0,05		0,86±0,10		0,72±0,04		0,62±0,04	
T4	0,83±0,01		0,64±0,05		0,84±0,07		0,72±0,01		0,58±0,04	
T5	0,81±0,02		0,68±0,06		0,86±0,03		0,74±0,04		0,61±0,07	
T6	0,83±0,01		0,66±0,07		0,82±0,05		0,71±0,07		0,58±0,01	
T7	0,84±0,02		0,70±0,08		0,84±0,05		0,70±0,04		0,58±0,02	
T8	0,79±0,02		0,73±0,08		0,85±0,04		0,68±0,05		0,57±0,04	
T9	0,82±0,03		0,73±0,06		0,82±0,06		0,67±0,08		0,56±0,05	
T10	0,82±0,01		0,79±0,07		0,83±0,09		0,64±0,06		0,58±0,04	
T11	0,80±0,03		0,82±0,05		0,93±0,08		0,67±0,04		0,63±0,08	
T12	0,77±0,07		0,78±0,15		0,89±0,01		0,76±0,08		0,74±0,17	
L1	0,68		0,85		1,09		0,68		0,82	
L2										
L3	0,66		0,77		0,94		0,78		0,85	
L4										
L5	0,58±0,02		0,79±0,07		0,91±0,02		0,78±0,05		0,71±0,12	
S1										
S2	0,59 0,04		0,81±0,08		0,88±0,09		0,68±0,08		0,70±0,17	

Normalization compared to C3 level (or ØAP over ØT ratio for CR). Any measurement of diameter or surface can be calculated from these values and knowing the true measure at the C3 level (eg. $\text{ØAP}_{(C6)_estim} = \text{ØAP}_{(C6)_norm} * \text{ØAP}_{(C3)_real}$).

SDC#5. Border values that may potentially be used in a clinical context

Parameters	Border values			
	Cervical		Thoracic	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
ØAP	6.2 mm	9.8 mm	5.0 mm	9.4 mm
OR	20%	60%	17%	53%

LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adams, J. E. 2009. « Quantitative computed tomography ». *Eur J Radiol*, vol. 71, n°3, p.415-424.
- Alexandru, D. and W. So 2012. « Evaluation and management of vertebral compression fractures ». *Perm J*, vol. 16, n°4, p.46-51.
- Alilain, W. J., K. P. Horn, et al. 2011. « Functional regeneration of respiratory pathways after spinal cord injury ». *Nature*, vol. 475, n°7355, p.196-200.
- Antonacci, M. D., D. S. Hanson, et al. 1997. « Regional variation in vertebral bone density and trabecular architecture are influenced by osteoarthritic change and osteoporosis ». *Spine*, vol. 22, n°20, p.2393-2401.
- Atkinson, G. and A. M. Nevill 1998. « Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine ». *Sports Med*, vol. 26, n°4, p.217-238.
- Banse, X., J. P. Devogelaer, et al. 2001. « Inhomogeneity of human vertebral cancellous bone: systematic density and structure patterns inside the vertebral body ». *Bone*, vol. 28, n°5, p.563-571.
- Barbaix, E., M. D. Girardin, et al. 1996. « Anterior sacrodural attachments - Trolard's ligaments revisited ». *Man Ther*, vol. 1, n°2, p.88-91.
- Basso, D. M., M. S. Beattie, et al. 1996. « Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection ». *Exp Neurol*, vol. 139, n°2, p.244-256.
- Baussart, B., J. C. Stamegna, et al. 2006. « A new model of upper cervical spinal contusion inducing a persistent unilateral diaphragmatic deficit in the adult rat ». *Neurobiol Dis*, vol. 22, n°3, p.562-574.
- Benzel, E. C. 2001. *Biomechanics of spine stabilization*, Thieme/AANS.
- Bertram, C. D., L. E. Bilston, et al. 2008. « Tensile radial stress in the spinal cord related to arachnoiditis or tethering: a numerical model ». *Med Biol Eng Comput*, vol. 46, n°7, p.701-707.
- Bilston, L. E. and L. E. Thibault 1996. « The mechanical properties of the human cervical spinal cord in vitro ». *Ann Biomed Eng*, vol. 24, n°1, p.67-74.

- Bohler, L. 1930. Die Technik der Knochenbruchbehandlung im Frieden und im Kriege. 9th-11th, Vol.
- Bouxsein, M. L., S. K. Boyd, et al. 2010. « Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography ». *J Bone Miner Res*, vol. 25, n°7, p.1468-1486.
- Buckley, J. M., D. C. Leang, et al. 2006. « Sensitivity of vertebral compressive strength to endplate loading distribution ». *J Biomech Eng*, vol. 128, n°5, p.641-646.
- Chang, G. L., T. K. Hung, et al. 1981. « Stress-strain measurement of the spinal cord of puppies and their neurological evaluation ». *J Trauma*, vol. 21, n°9, p.807-810.
- Chen, H., S. Shoumura, et al. 2008. « Regional variations of vertebral trabecular bone microstructure with age and gender ». *Osteoporos Int*, vol. 19, n°10, p.1473-1483.
- Cheng, S., E. C. Clarke, et al. 2008. « Rheological properties of the tissues of the central nervous system: a review ». *Med Eng Phys*, vol. 30, n°10, p.1318-1337.
- Choo, A. M., J. Liu, et al. 2008. « Secondary pathology following contusion, dislocation, and distraction spinal cord injuries ». *Exp Neurol*, vol. 212, n°2, p.490-506.
- Choo, A. M., J. Liu, et al. 2009. « Modeling spinal cord contusion, dislocation, and distraction: characterization of vertebral clamps, injury severities, and node of Ranvier deformations ». *J Neurosci Methods*, vol. 181, n°1, p.6-17.
- Clarke, E. C., S. Cheng, et al. 2009. « The mechanical properties of neonatal rat spinal cord in vitro, and comparisons with adult ». *J biomech*, vol. 42, n°10, p.1397-1402.
- Crawford, R. P., W. S. Rosenberg, et al. 2003. « Quantitative computed tomography-based finite element models of the human lumbar vertebral body: effect of element size on stiffness, damage, and fracture strength predictions ». *J Biomech Eng*, vol. 125, n°4, p.434-438.
- Cusick, J. F. and N. Yoganandan 2002. « Biomechanics of the cervical spine 4: major injuries ». *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, vol. 17, n°1, p.1-20.
- Czyz, M., K. Scigala, et al. 2012. « Finite element modelling of the cervical spinal cord injury -- clinical assessment ». *Acta Bioeng Biomech*, vol. 14, n°4, p.23-29.
- Dai, L. Y., X. Y. Wang, et al. 2007. « Neurologic recovery from thoracolumbar burst fractures: is it predicted by the amount of initial canal encroachment and kyphotic deformity? ». *Surg Neurol*, vol. 67, n°3, p.232-237; discussion 238.

- Dall'Ara, E., R. Schmidt, et al. « A nonlinear finite element model validation study based on a novel experimental technique for inducing anterior wedge-shape fractures in human vertebral bodies in vitro ». *J biomech*, vol. 43, n°12, p.2374-2380.
- Delerba 2001. *Modélisation géométrique et mécanique tridimensionnelle du rachis thoracique et lombaire en configuration de choc automobile*. PhD Thesis, ENSAM.
- Denis, F. 1983. « The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries ». *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 8, n°8, p.817-831.
- Duma, S. M., A. R. Kemper, et al. 2006. « Biomechanical response of the lumbar spine in dynamic compression ». *Biomed Sci Instrum*, vol. 42, p.476-481.
- Dumont, R. J., D. O. Okonkwo, et al. 2001. « Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms ». *Clin Neuropharmacol*, vol. 24, n°5, p.254-264.
- Eguizabal, J., M. Tufaga, et al. 2010. « Pure moment testing for spinal biomechanics applications: Fixed versus sliding ring cable-driven test designs ». *J biomech*, vol. 43, n°7, p.1422-1425.
- El-Rich, M., P. J. Arnoux, et al. 2009. « Finite element investigation of the loading rate effect on the spinal load-sharing changes under impact conditions ». *J biomech*, vol. 42, n°9, p.1252-1262.
- Fawcett, J. W., A. Curt, et al. 2007. « Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials ». *Spinal Cord*, vol. 45, n°3, p.190-205.
- Fields, A. J., S. K. Eswaran, et al. 2009. « Role of trabecular microarchitecture in whole-vertebral body biomechanical behavior ». *J Bone Miner Res*, vol. 24, n°9, p.1523-1530.
- Fiford, R. J. and L. E. Bilston 2005. « The mechanical properties of rat spinal cord in vitro ». *J biomech*, vol. 38, n°7, p.1509-1515.
- Fradet, L., A. Vachon, et al. 2013. « Prediction of bone anisotropic mechanical properties in osteoporotic human vertebral body from microstructural parameters ». *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, vol. 1, p.326-327.
- Fung, Y. 1993. *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*, Springer-Verlag.
- Galle, B., H. Ouyang, et al. 2007. « Correlations between tissue-level stresses and strains and cellular damage within the guinea pig spinal cord white matter ». *J biomech*, vol. 40, n°13, p.3029-3033.

- Galle, B., H. Ouyang, et al. 2010. « A transversely isotropic constitutive model of excised guinea pig spinal cord white matter ». *J biomech.*
- Garges, K. J., A. Nourbakhsh, et al. 2008. « A comparison of the torsional stiffness of the lumbar spine in flexion and extension ». *J Manipulative Physiol Ther*, vol. 31, n°8, p.563-569.
- Garo, A., P. J. Arnoux, et al. 2011. « Calibration of the mechanical properties in a finite element model of a lumbar vertebra under dynamic compression up to failure ». *Med Biol Eng Comput*, vol. 49, n°12, p.1371-1379.
- Ge, Y., R. I. Grossman, et al. 2002. « Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis ». *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 23, n°8, p.1327-1333.
- Goldstein, S. A., R. Goulet, et al. 1993. « Measurement and significance of three-dimensional architecture to the mechanical integrity of trabecular bone ». *Calcif Tissue Int*, vol. 53, n°1, p.S132-133.
- Gong, H., M. Zhang, et al. 2007. « Regional variations in the apparent and tissue-level mechanical parameters of vertebral trabecular bone with aging using micro-finite element analysis ». *Ann Biomed Eng*, vol. 35, n°9, p.1622-1631.
- Gong, H., M. Zhang, et al. 2006. « Regional variations in microstructural properties of vertebral trabeculae with structural groups ». *Spine*, vol. 31, n°1, p.24-32.
- Gong, H., M. Zhang, et al. 2005. « Regional variations in microstructural properties of vertebral trabeculae with aging ». *J Bone Miner Metab*, vol. 23, n°2, p.174-180.
- Gong, J. K., J. S. Arnold, et al. 1964. « Composition of Trabecular and Cortical Bone ». *Anat Rec*, vol. 149, p.325-331.
- Goulet, R. W., S. A. Goldstein, et al. 1994. « The relationship between the structural and orthogonal compressive properties of trabecular bone ». *J biomech*, vol. 27, n°4, p.375-389.
- Greaves, C., M. Gadala, et al. 2008. « A Three-Dimensional Finite Element Model of the Cervical Spine with Spinal Cord: An Investigation of Three Injury Mechanisms ». *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 36, n°3, p.396-405.
- Greaves, C. Y., M. S. Gadala, et al. 2008. « A three-dimensional finite element model of the cervical spine with spinal cord: an investigation of three injury mechanisms ». *Ann Biomed Eng*, vol. 36, n°3, p.396-405.

- Grimes, P. F., J. B. Massie, et al. 2000. « Anatomic and biomechanical analysis of the lower lumbar foraminal ligaments ». *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 25, n°16, p.2009-2014.
- Grossman, S. D., L. J. Rosenberg, et al. 2001. « Temporal-spatial pattern of acute neuronal and glial loss after spinal cord contusion ». *Exp Neurol*, vol. 168, n°2, p.273-282.
- Grote, H. J., M. Amling, et al. 1995. « Intervertebral variation in trabecular microarchitecture throughout the normal spine in relation to age ». *Bone*, vol. 16, n°3, p.301-308.
- Harrison, D. E., R. Cailliet, et al. 1999. « A review of biomechanics of the central nervous system--Part I: spinal canal deformations resulting from changes in posture ». *J Manipulative Physiol Ther*, vol. 22, n°4, p.227-234.
- Holdsworth, F. 1970. « Fractures, dislocations, and fracture-dislocations of the spine ». *J Bone Joint Surg Am*, vol. 52, n°8, p.1534-1551.
- Hou, F. J., S. M. Lang, et al. 1998. « Human vertebral body apparent and hard tissue stiffness ». *J biomech*, vol. 31, n°11, p.1009-1015.
- Huang, W. L., K. J. George, et al. 2007. « The characteristics of neuronal injury in a static compression model of spinal cord injury in adult rats ». *Eur J Neurosci*, vol. 25, n°2, p.362-372.
- Hulme, P. A., S. K. Boyd, et al. 2007. « Regional variation in vertebral bone morphology and its contribution to vertebral fracture strength ». *Bone*, vol. 41, n°6, p.946-957.
- Hung, T. K. and G. L. Chang 1981. « Biomechanical and neurological response of the spinal cord of a puppy to uniaxial tension ». *J Biomech Eng*, vol. 103, n°1, p.43-47.
- Hung, T. K., G. L. Chang, et al. 1981. « Stress-strain relationship and neurological sequelae of uniaxial elongation of the spinal cord of cats ». *Surg Neurol*, vol. 15, n°6, p.471-476.
- Hung, T. K., G. L. Chang, et al. 1981. « Stress-strain relationship of the spinal cord of anesthetized cats ». *J biomech*, vol. 14, n°4, p.269-276.
- Ichihara, K., T. Taguchi, et al. 2001. « Gray matter of the bovine cervical spinal cord is mechanically more rigid and fragile than the white matter ». *J Neurotrauma*, vol. 18, n°3, p.361-367.
- Imai, K., I. Ohnishi, et al. 2006. « Nonlinear finite element model predicts vertebral bone strength and fracture site ». *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 31, n°16, p.1789-1794.

- Inoue, H., K. Ohmori, et al. 1996. « Morphological analysis of the cervical spinal canal, dural tube and spinal cord in normal individuals using CT myelography ». *Neuroradiology*, vol. 38, n°2, p.148-151.
- Jones, A. C. and R. K. Wilcox 2008. « Finite element analysis of the spine: towards a framework of verification, validation and sensitivity analysis ». *Med Eng Phys*, vol. 30, n°10, p.1287-1304.
- Jones, C. F., B. K. Kwon, et al. 2012. « Mechanical indicators of injury severity are decreased with increased thecal sac dimension in a bench-top model of contusion type spinal cord injury ». *J biomech*, vol. 45, n°6, p.1003-1010.
- Kakulas, B. A. 1999. « A review of the neuropathology of human spinal cord injury with emphasis on special features ». *J Spinal Cord Med*, vol. 22, n°2, p.119-124.
- Kameyama, T., Y. Hashizume, et al. 1994. « Morphometry of the normal cadaveric cervical spinal cord ». *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 19, n°18, p.2077-2081.
- Kameyama, T., Y. Hashizume, et al. 1996. « Morphologic features of the normal human cadaveric spinal cord ». *Spine*, vol. 21, n°11, p.1285-1290.
- Kato, F., Y. Yukawa, et al. 2012. « Normal morphology, age-related changes and abnormal findings of the cervical spine. Part II: Magnetic resonance imaging of over 1,200 asymptomatic subjects ». *Eur Spine J*, vol. 21, n°8, p.1499-1507.
- Kato, Y., T. Kanchiku, et al. 2009. « Flexion model simulating spinal cord injury without radiographic abnormality in patients with ossification of the longitudinal ligament: the influence of flexion speed on the cervical spine ». *J Spinal Cord Med*, vol. 32, n°5, p.555-559.
- Kato, Y., T. Kanchiku, et al. 2010. « Biomechanical study of the effect of degree of static compression of the spinal cord in ossification of the posterior longitudinal ligament ». *J Neurosurg Spine*, vol. 12, n°3, p.301-305.
- Kato, Y., H. Kataoka, et al. 2008. « Biomechanical study of cervical flexion myelopathy using a three-dimensional finite element method ». *J Neurosurg Spine*, vol. 8, n°5, p.436-441.
- Keaveny, T. M. and W. C. Hayes 1993. « A 20-year perspective on the mechanical properties of trabecular bone ». *J Biomech Eng*, vol. 115, n°4B, p.534-542.
- Keller, T. S., T. H. Hansson, et al. 1989. « Regional variations in the compressive properties of lumbar vertebral trabeculae. Effects of disc degeneration ». *Spine*, vol. 14, n°9, p.1012-1019.

- Keller, T. S., E. Moeljanto, et al. 1992. « Distribution and orientation of bone in the human lumbar vertebral centrum ». *J Spinal Disord*, vol. 5, n°1, p.60-74.
- Kemper, A. R., C. McNally, et al. 2007. « The influence of strain rate on the compressive stiffness properties of human lumbar intervertebral discs ». *Biomed Sci Instrum*, vol. 43, p.176-181.
- Kifune, M., M. M. Panjabi, et al. 1997. « Functional morphology of the spinal canal after endplate, wedge, and burst fractures ». *J Spinal Disord*, vol. 10, n°6, p.457-466.
- Kim, D. G., C. A. Hunt, et al. 2007. « The effect of regional variations of the trabecular bone properties on the compressive strength of human vertebral bodies ». *Ann Biomed Eng*, vol. 35, n°11, p.1907-1913.
- Kim, J. H., T. W. Tu, et al. 2009. « Impact speed does not determine severity of spinal cord injury in mice with fixed impact displacement ». *J Neurotrauma*, vol. 26, n°8, p.1395-1404.
- Ko, H. Y., J. H. Park, et al. 2004. « Gross quantitative measurements of spinal cord segments in human ». *Spinal Cord*, vol. 42, n°1, p.35-40.
- Kroeker, S. G., P. L. Morley, et al. 2009. « The development of an improved physical surrogate model of the human spinal cord--tension and transverse compression ». *J biomech*, vol. 42, n°7, p.878-883.
- Kubota, K., H. Saiwai, et al. 2012. « Neurological recovery is impaired by concurrent but not by asymptomatic pre-existing spinal cord compression after traumatic spinal cord injury ». *Spine*, vol. 37, n°17, p.1448-1455.
- Kulkarni, V. A., J. B. Massie, et al. 2007. « Novel biomechanical quantification methodology for lumbar intraforaminal spinal nerve adhesion in a laminectomy and disc injury rat model ». *J Neurosci Methods*, vol. 166, n°1, p.20-23.
- Kwon, B. K., W. Tetzlaff, et al. 2004. « Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury ». *Spine J*, vol. 4, n°4, p.451-464.
- Lalonde, N. M., I. Villemure, et al. 2010. « Biomechanical modeling of the lateral decubitus posture during corrective scoliosis surgery ». *Clin Biomech*, vol. 25, n°6, p.510-516.
- LaPlaca, M. C., C. M. Simon, et al. 2007. « CNS injury biomechanics and experimental models ». *Prog Brain Res*, vol. 161, p.13-26.
- Lefevre, S. 2010. Etude de la traumatologie virtuelle du rachis. Rapport de projet de fin d'étude, IFSTTAR/ÉTS: 97.

- Legrand, E., D. Chappard, et al. 2000. « Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis ». *J Bone Miner Res*, vol. 15, n°1, p.13-19.
- Lenahan, B., J. Street, et al. 2012. « The epidemiology of traumatic spinal cord injury in British Columbia, Canada ». *Spine*, vol. 37, n°4, p.321-329.
- Leucht, P., K. Fischer, et al. 2009. « Epidemiology of traumatic spine fractures ». *Injury*, vol. 40, n°2, p.166-172.
- Li, X. F. and L. Y. Dai 2009. « Three-dimensional finite element model of the cervical spinal cord: preliminary results of injury mechanism analysis ». *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 34, n°11, p.1140-1147.
- Li, X. F. and L. Y. Dai 2010. « Acute central cord syndrome: injury mechanisms and stress features ». *Spine*, vol. 35, n°19.
- Lindsay, R., R. T. Burge, et al. 2005. « One year outcomes and costs following a vertebral fracture ». *Osteoporos Int*, vol. 16, n°1, p.78-85.
- Little, J. P. and C. J. Adam 2009. « The effect of soft tissue properties on spinal flexibility in scoliosis: biomechanical simulation of fulcrum bending ». *Spine*, vol. 34, n°2.
- Liu, X. S., P. Sajda, et al. 2006. « Quantification of the roles of trabecular microarchitecture and trabecular type in determining the elastic modulus of human trabecular bone ». *J Bone Miner Res*, vol. 21, n°10, p.1608-1617.
- Magerl, F., M. Aebi, et al. 1994. « A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries ». *Eur Spine J*, vol. 3, n°4, p.184-201.
- Maikos, J. T., Z. Qian, et al. 2008. « Finite element analysis of spinal cord injury in the rat ». *J Neurotrauma*, vol. 25, n°7, p.795-816.
- Martin, B. A. and F. Loth 2009. « The influence of coughing on cerebrospinal fluid pressure in an in vitro syringomyelia model with spinal subarachnoid space stenosis ». *Cerebrospinal Fluid Res*, vol. 6, n°17, p.1743-8454.
- Martin, B. A. and F. Loth 2009. « The influence of coughing on cerebrospinal fluid pressure in an in vitro syringomyelia model with spinal subarachnoid space stenosis ». *Cerebrospinal Fluid Res*, vol. 6, p.17.
- McCubbrey, D. A., D. D. Cody, et al. 1995. « Static and fatigue failure properties of thoracic and lumbar vertebral bodies and their relation to regional density ». *J biomech*, vol. 28, n°8, p.891-899.

- Menard, K. P. 2008. *Dynamic Mechanical Analysis: A Practical Introduction*, Second Edition, Taylor & Francis.
- Neumann, P., A. Nordwall, et al. 1995. « Traumatic instability of the lumbar spine. A dynamic in vitro study of flexion-distraction injury ». *Spine*, vol. 20, n°10, p.1111-1121.
- Niebur, G. L., M. J. Feldstein, et al. 2000. « High-resolution finite element models with tissue strength asymmetry accurately predict failure of trabecular bone ». *J biomech*, vol. 33, n°12, p.1575-1583.
- Nielson, J. L., I. Sears-Kraxberger, et al. 2010. « Unexpected survival of neurons of origin of the pyramidal tract after spinal cord injury ». *J Neurosci*, vol. 30, n°34, p.11516-11528.
- Oakland, R. J., R. M. Hall, et al. 2006. « The biomechanical response of spinal cord tissue to uniaxial loading ». *Proc Inst Mech Eng H*, vol. 220, n°4, p.489-492.
- Okada, Y., T. Ikata, et al. 1994. « Morphologic analysis of the cervical spinal cord, dural tube, and spinal canal by magnetic resonance imaging in normal adults and patients with cervical spondylotic myelopathy ». *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 19, n°20, p.2331-2335.
- Osvolder, A. L., P. Neumann, et al. 1993. « A method for studying the biomechanical load response of the (in vitro) lumbar spine under dynamic flexion-shear loads ». *J biomech*, vol. 26, n°10, p.1227-1236.
- Oxland, T., T. Bhatnagar, et al. 2011. *Biomechanical Aspects of Spinal Cord Injury. Neural Tissue Biomechanics*. L. E. Bilston, Springer Berlin Heidelberg. 3: 159-180.
- Oxland, T. R., J. P. Grant, et al. 2003. « Effects of endplate removal on the structural properties of the lower lumbar vertebral bodies ». *Spine*, vol. 28, n°8, p.771-777.
- Ozawa, H., T. Matsumoto, et al. 2004. « Mechanical properties and function of the spinal pia mater ». *J Neurosurg Spine*, vol. 1, n°1, p.122-127.
- Panjabi, M. M. 2007. « Hybrid multidirectional test method to evaluate spinal adjacent-level effects ». *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, vol. 22, n°3, p.257-265.
- Panjabi, M. M., M. Kifune, et al. 1998. « Graded thoracolumbar spinal injuries: development of multidirectional instability ». *Eur Spine J*, vol. 7, n°4, p.332-339.
- Panjabi, M. M., M. Kifune, et al. 1995. « Dynamic canal encroachment during thoracolumbar burst fractures ». *J Spinal Disord*, vol. 8, n°1, p.39-48.

- Perona, P. and J. Malik 1990. « Scale-Space and Edge Detection Using Anisotropic Diffusion ». *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 12, n°7, p.629-639.
- Persson, C., S. W. McLure, et al. 2009. « The effect of bone fragment size and cerebrospinal fluid on spinal cord deformation during trauma: an ex vivo study ». *J Neurosurg Spine*, vol. 10, n°4, p.315-323.
- Pickett, G. E., M. Campos-Benitez, et al. 1976. « Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Canada ». *Spine*, vol. 31, n°7, p.799-805.
- Pickett, G. E., M. Campos-Benitez, et al. 2006. « Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Canada ». *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 31, n°7, p.799-805.
- Povolo, F. and C. Matteo 1992. « Internal friction of a linear viscoelastic solid with a distribution of relaxation times ». *Materials transactions-JIM*, vol. 33, p.824-824.
- Qiu, T. X., K. W. Tan, et al. 2006. « Investigation of thoracolumbar T12-L1 burst fracture mechanism using finite element method ». *Med Eng Phys*, vol. 28, n°7, p.656-664.
- Quaini, A., S. Canic, et al. 2012. « Validation of a 3D computational fluid-structure interaction model simulating flow through an elastic aperture ». *J biomech*, vol. 45, n°2, p.310-318.
- Rasmussen, P. A., M. H. Rabin, et al. 1994. « Reduced transverse spinal area secondary to burst fractures: is there a relationship to neurologic injury? ». *J Neurotrauma*, vol. 11, n°6, p.711-720.
- Robin, S. 2001. HUMOS: human model for safety—a joint effort towards the development of refined human-like car occupant models.
- Ros, L., J. Mota, et al. 1998. « Quantitative measurements of the spinal cord and canal by MR imaging and myelography ». *Eur Radiol*, vol. 8, n°6, p.966-970.
- Rosenzweig, E. S. and J. W. McDonald 2004. « Rodent models for treatment of spinal cord injury: research trends and progress toward useful repair ». *Curr Opin Neurol*, vol. 17, n°2, p.121-131.
- Runza, M., R. Pietrabissa, et al. 1999. « Lumbar dura mater biomechanics: experimental characterization and scanning electron microscopy observations ». *Anesth Analg*, vol. 88, n°6, p.1317-1321.
- Ryan, G., A. Pandit, et al. 2008. « Stress distribution in the intervertebral disc correlates with strength distribution in subdiscal trabecular bone in the porcine lumbar spine ». *Clin Biomech*, vol. 23, n°7, p.859-869.

- Scifert, J., K. Totoribe, et al. 2002. « Spinal cord mechanics during flexion and extension of the cervical spine: a finite element study ». *Pain Physician*, vol. 5, n°4, p.394-400.
- Sheldon, J. J., R. Siddharthan, et al. 1985. « MR imaging of multiple sclerosis: comparison with clinical and CT examinations in 74 patients ». *AJR Am J Roentgenol*, vol. 145, n°5, p.957-964.
- Sherman, J. L., P. Y. Nassaux, et al. 1990. « Measurements of the normal cervical spinal cord on MR imaging ». *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 11, n°2, p.369-372.
- Shi, R. and J. Whitebone 2006. « Conduction deficits and membrane disruption of spinal cord axons as a function of magnitude and rate of strain ». *J Neurophysiol*, vol. 95, n°6, p.3384-3390.
- Singer, K., S. Edmondston, et al. 1995. « Prediction of thoracic and lumbar vertebral body compressive strength: correlations with bone mineral density and vertebral region ». *Bone*, vol. 17, n°2, p.167-174.
- Singh, A., Y. Lu, et al. 2006. « Mechanical properties of spinal nerve roots subjected to tension at different strain rates ». *J biomech*, vol. 39, n°9, p.1669-1676.
- Sode, M., A. J. Burghardt, et al. 2008. « Resolution dependence of the non-metric trabecular structure indices ». *Bone*, vol. 42, n°4, p.728-736.
- Sparrey, C. J., A. M. Choo, et al. 2008. « The distribution of tissue damage in the spinal cord is influenced by the contusion velocity ». *Spine*, vol. 33, n°22.
- Sparrey, C. J. and T. M. Keaveny 2011. « Compression behavior of porcine spinal cord white matter ». *J biomech*, vol. 44, n°6, p.1078-1082.
- Sparrey, C. J., G. T. Manley, et al. 2009. « Effects of white, grey, and pia mater properties on tissue level stresses and strains in the compressed spinal cord ». *J Neurotrauma*, vol. 26, n°4, p.585-595.
- Tamada, T., T. Sone, et al. 2005. « Three-dimensional trabecular bone architecture of the lumbar spine in bone metastasis from prostate cancer: comparison with degenerative sclerosis ». *Skeletal Radiol*, vol. 34, n°3, p.149-155.
- Tanaka, Y. 1984. « [Morphological changes of the cervical spinal canal and cord due to aging] ». *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, vol. 58, n°9, p.873-886.
- Tunturi, A. R. 1978. « Elasticity of the spinal cord, pia, and denticulate ligament in the dog ». *J Neurosurg*, vol. 48, n°6, p.975-979.

- Ueno, K., J. W. Melvin, et al. 1995. « Development of tissue level brain injury criteria by finite element analysis ». *J Neurotrauma*, vol. 12, n°4, p.695-706.
- Ulrich, D., B. van Rietbergen, et al. 1999. « The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone ». *Bone*, vol. 25, n°1, p.55-60.
- Vaccaro, A. R., R. A. Lehman, Jr., et al. 2005. « A new classification of thoracolumbar injuries: the importance of injury morphology, the integrity of the posterior ligamentous complex, and neurologic status ». *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 30, n°20, p.2325-2333.
- Wadhvani, S., P. Loughenbury, et al. 2004. « The anterior dural (Hofmann) ligaments ». *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 29, n°6, p.623-627.
- Wagnac, E., P. J. Arnoux, et al. 2012. « Finite element analysis of the influence of loading rate on a model of the full lumbar spine under dynamic loading conditions ». *Med Biol Eng Comput*, vol. 50, n°9, p.903-915.
- Wagnac, E., P. J. Arnoux, et al. 2011. « Calibration of hyperelastic material properties of the human lumbar intervertebral disc under fast dynamic compressive loads ». *J Biomech Eng*, vol. 133, n°10, p.4005224.
- Wang, Z. L., J. C. Teo, et al. 2005. « Computational biomechanical modelling of the lumbar spine using marching-cubes surface smoothed finite element voxel meshing ». *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 80, n°1, p.25-35.
- Watson, C., G. Paxinos, et al. 2009. *The Spinal Cord: A Christopher and Dana Reeve Foundation Text and Atlas*, Elsevier Science.
- Wegrzyn, J., J. P. Roux, et al. 2010. « Role of trabecular microarchitecture and its heterogeneity parameters in the mechanical behavior of ex vivo human L3 vertebrae ». *J Bone Miner Res*, vol. 25, n°11, p.2324-2331.
- Weickert, J. 1999. « Coherence-Enhancing Diffusion Filtering ». *International Journal of Computer Vision*, vol. 31, n°2-3, p.111-127.
- Whyne, C. M., S. S. Hu, et al. 2003. « Burst fracture in the metastatically involved spine: development, validation, and parametric analysis of a three-dimensional poroelastic finite-element model ». *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 28, n°7, p.652-660.
- Wilcox, R. K. 2007. « The influence of material property and morphological parameters on specimen-specific finite element models of porcine vertebral bodies ». *J biomech*, vol. 40, n°3, p.669-673.

- Wilcox, R. K., D. J. Allen, et al. 2004. « A dynamic investigation of the burst fracture process using a combined experimental and finite element approach ». *Eur Spine J*, vol. 13, n°6, p.481-488.
- Wilcox, R. K., L. E. Bilston, et al. 2003. « Mathematical model for the viscoelastic properties of dura mater ». *J Orthop Sci*, vol. 8, n°3, p.432-434.
- Wilcox, R. K., T. O. Boerger, et al. 2003. « A dynamic study of thoracolumbar burst fractures ». *J Bone Joint Surg Am*, vol. 85-A, n°11, p.2184-2189.
- Wilcox, R. K., T. O. Boerger, et al. 2002. « Measurement of canal occlusion during the thoracolumbar burst fracture process ». *J biomech*, vol. 35, n°3, p.381-384.
- Wolff, J., P. Maquet, et al. 1986. *The Law of Bone Remodelling*, Springer-Verlag.
- Yan, Y. B., W. Qi, et al. 2012. « Finite element study of the mechanical response in spinal cord during the thoracolumbar burst fracture ». *PLoS One*, vol. 7, n°9, p.24.
- Yan, Y. B., W. Qi, et al. 2012. « Finite Element Study of the Mechanical Response in Spinal Cord during the Thoracolumbar Burst Fracture ». *PLoS One*, vol. 7, n°9, p.e41397.
- Yoganandan, N., G. Ray, et al. 1989. « Stiffness and strain energy criteria to evaluate the threshold of injury to an intervertebral joint ». *J biomech*, vol. 22, n°2, p.135-142.
- Zhao, F. D., P. Pollintine, et al. 2009. « Vertebral fractures usually affect the cranial endplate because it is thinner and supported by less-dense trabecular bone ». *Bone*, vol. 44, n°2, p.372-379.
- Zhu, Q., C. Lane, et al. 2008. « Translational constraint influences dynamic spinal canal occlusion of the thoracic spine: an in vitro experimental study ». *J biomech*, vol. 41, n°1, p.171-179.