

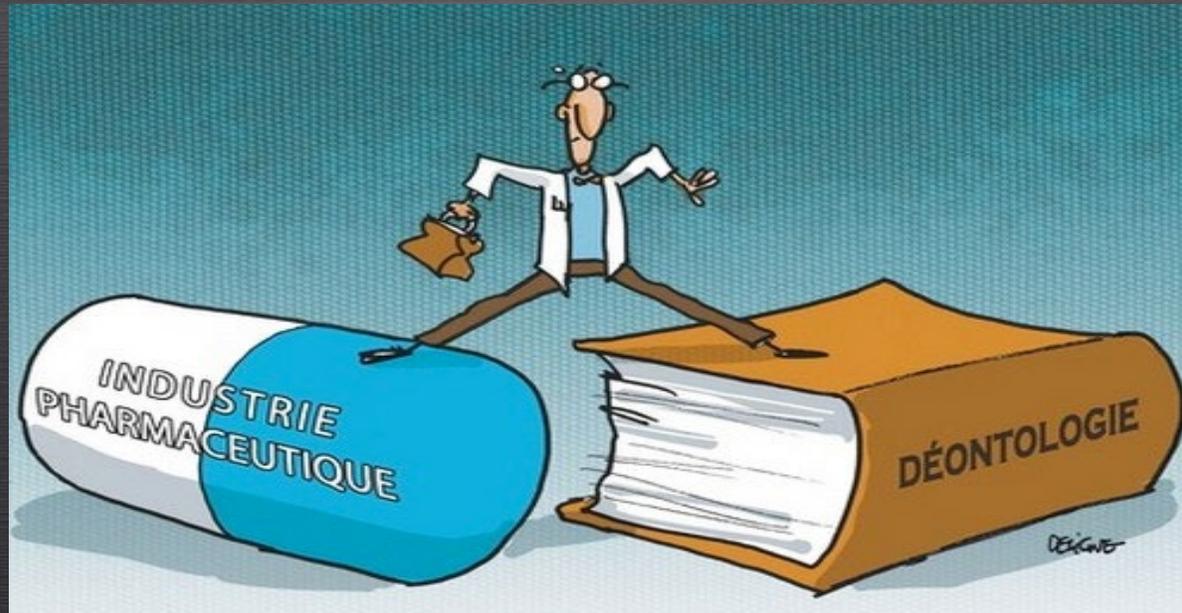
Traitement non pharmacologique de la douleur discogénique- interventions au niveau lombaire

Dre Isabelle Denis, MD, BSc, FRCPC
Physiatre, chef de service CHUM

CHUM- Hôtel-Dieu
Institut de Physiatrie du Québec
15 mai 2020



Pas de conflits intérêts



Objectifs

- Réviser les affections et la physiopathologie des discopathies lombaires
- Discuter des nouvelles techniques pour traiter les discopathies lombaires
- Déterminer pour quels patients ces techniques peuvent être bénéfiques



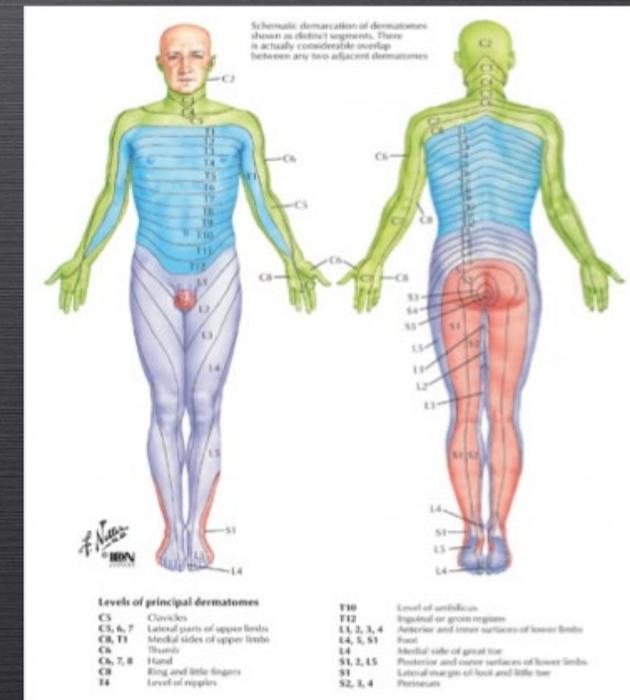
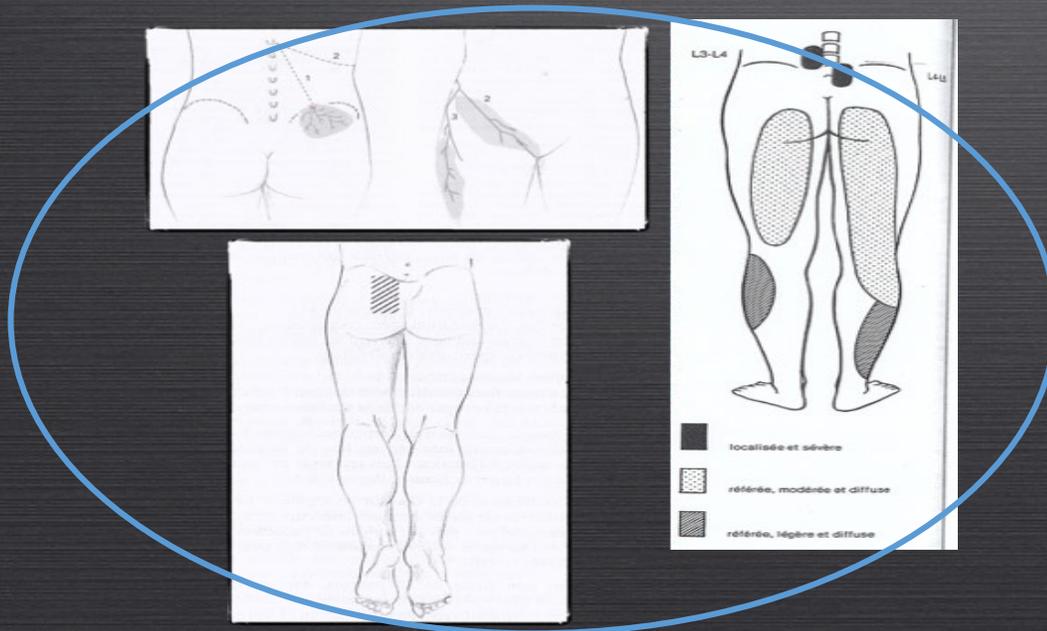
Qu'est-ce qu'une
douleur
discogénique?



Tableaux cliniques lombalgie mécanique

Lombalgie-
Dir somatique référée

Lombosciatalgie-
Douleur radiculaire

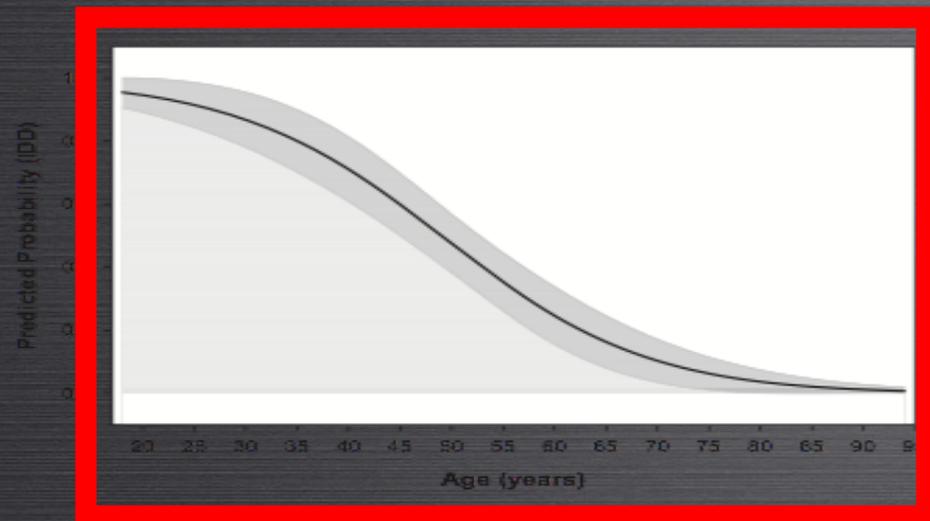


Lombalgie chronique mécanique-entités cliniques

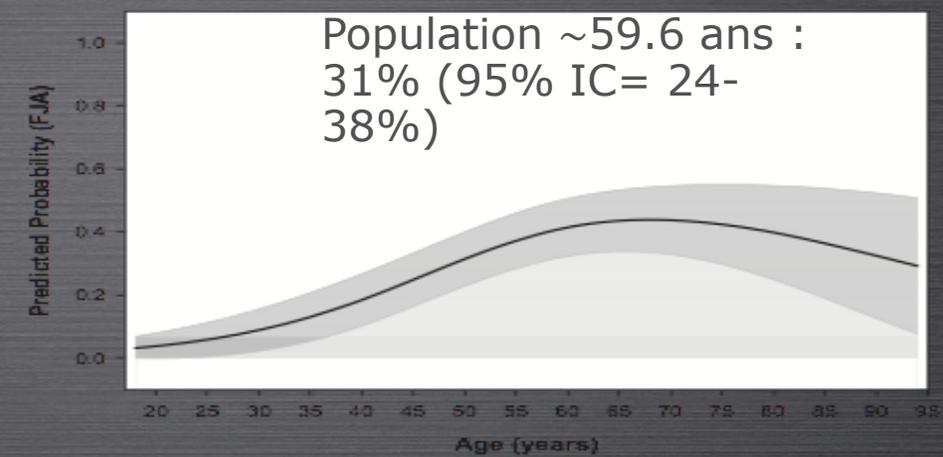
1. Douleur discogénique (40%)
2. Douleur origine facettaire (15-40%)
3. Douleur sacro-iliaque (15%)
4. Syndrome jonction dorso-lombaire



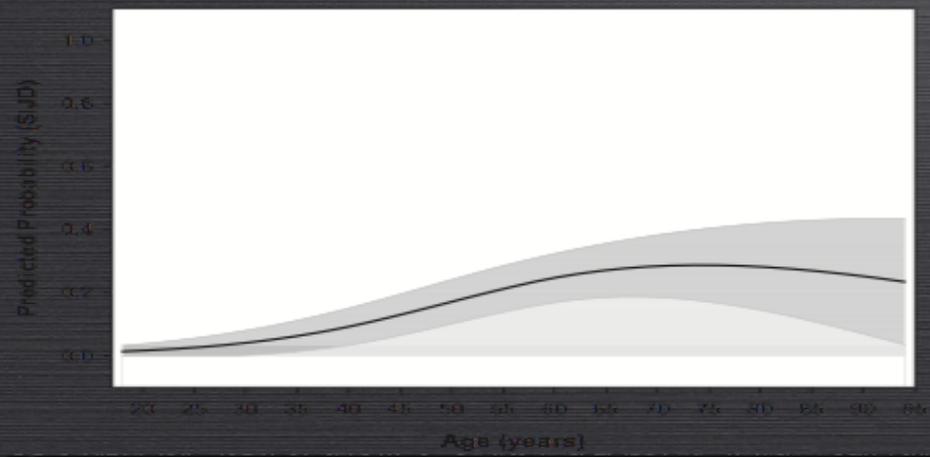
Predicted Probability of IDD versus Age (years)



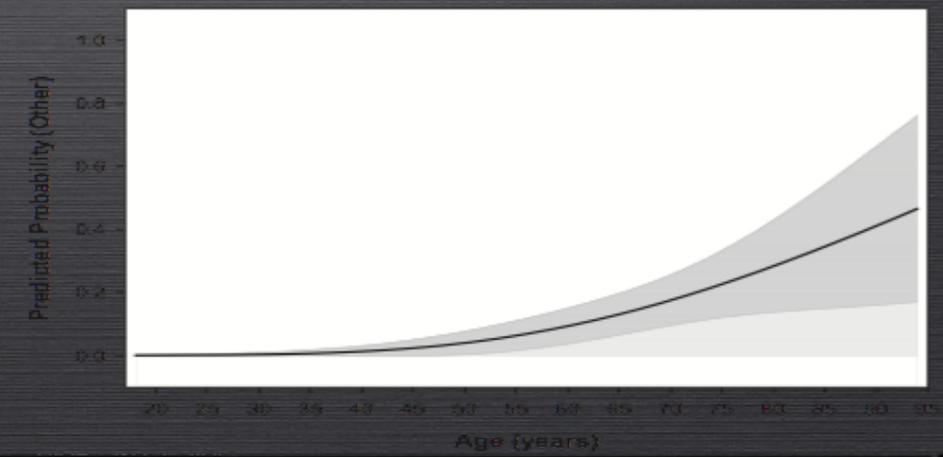
Predicted Probability of FJA versus Age (years)



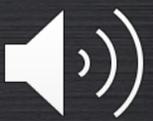
Predicted Probability of SIJD versus Age (years)



Predicted Probability of Other Source versus Age (years)



Augmentation de l'âge associée de façon significative avec probabilité augmentée de dlr facettaire ou dlr SI (ad 70 ans)



- Aucun symptôme spécifique
- Douleur lombaire centrale +/- douleur somatique référée (62%...)
- Hx de blocages à répétition
- Dlr au repos (nociception chimique)
- Aggravée par mouvement (nociception mécanique)
- Manoeuvre de Vasalva peut être positive

Douleur discogénique

Aucun signe spécifique

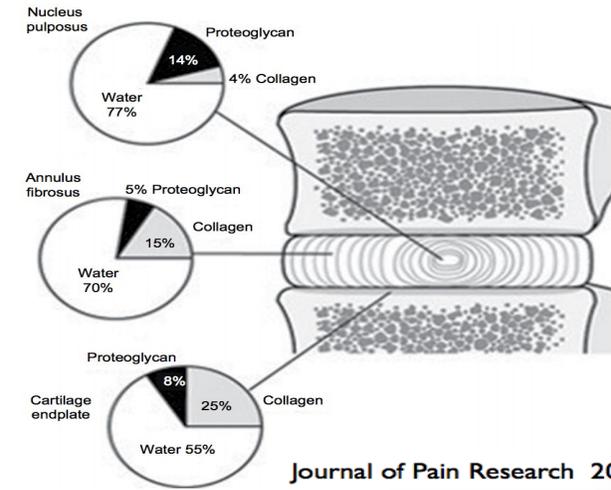
- Blocage lombaire +/- imp, redressement 'biphasique'
- Pas de signe neurologique
- MMT négative..



Disque intervertébral

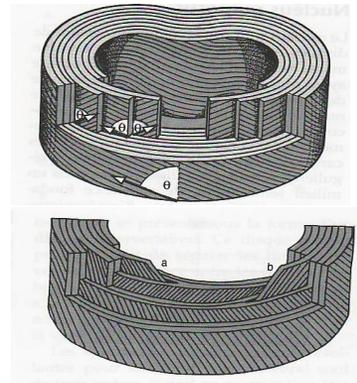
1-Nucleus pulposus (NP)

- **Protéoglycans (65% poids sec)**
- **Piègent molécules d'eau (70-90%)**
- Qques fibres irrégulières de **collagène (type II)** (15-20% poids sec)



2-Annulus fibrosus (AF)

- Eau (60-70%) et fibres collagène (types I>II) (50-60% poids sec)
- Disposées en 10-20 lamelles concentriques



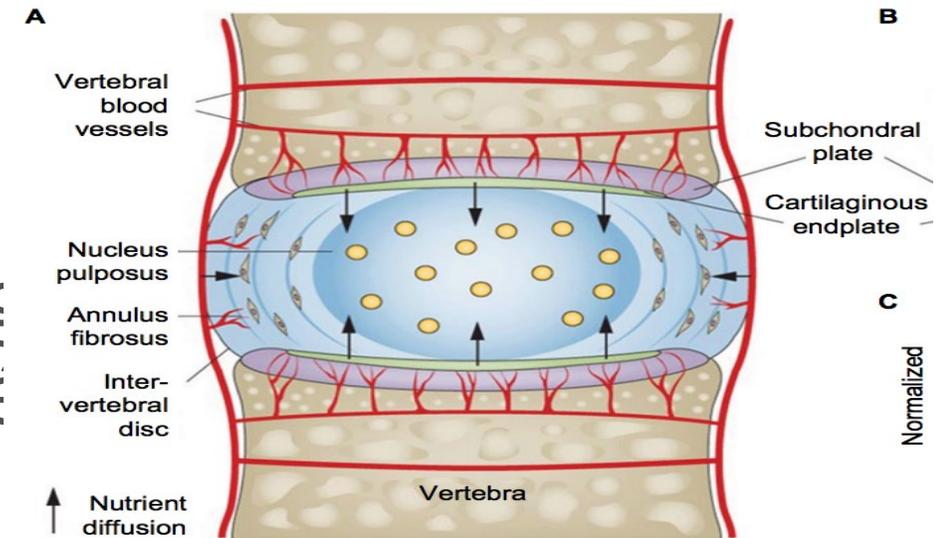
3-Plateau vertébral- cartilage 0.6-1mm

N. Bogduk, Clinical and Radiological Anatomy of the Lumbar Spine, Elsevier Churchill Livingstone, 5th edition, 2012.



NUTRITION

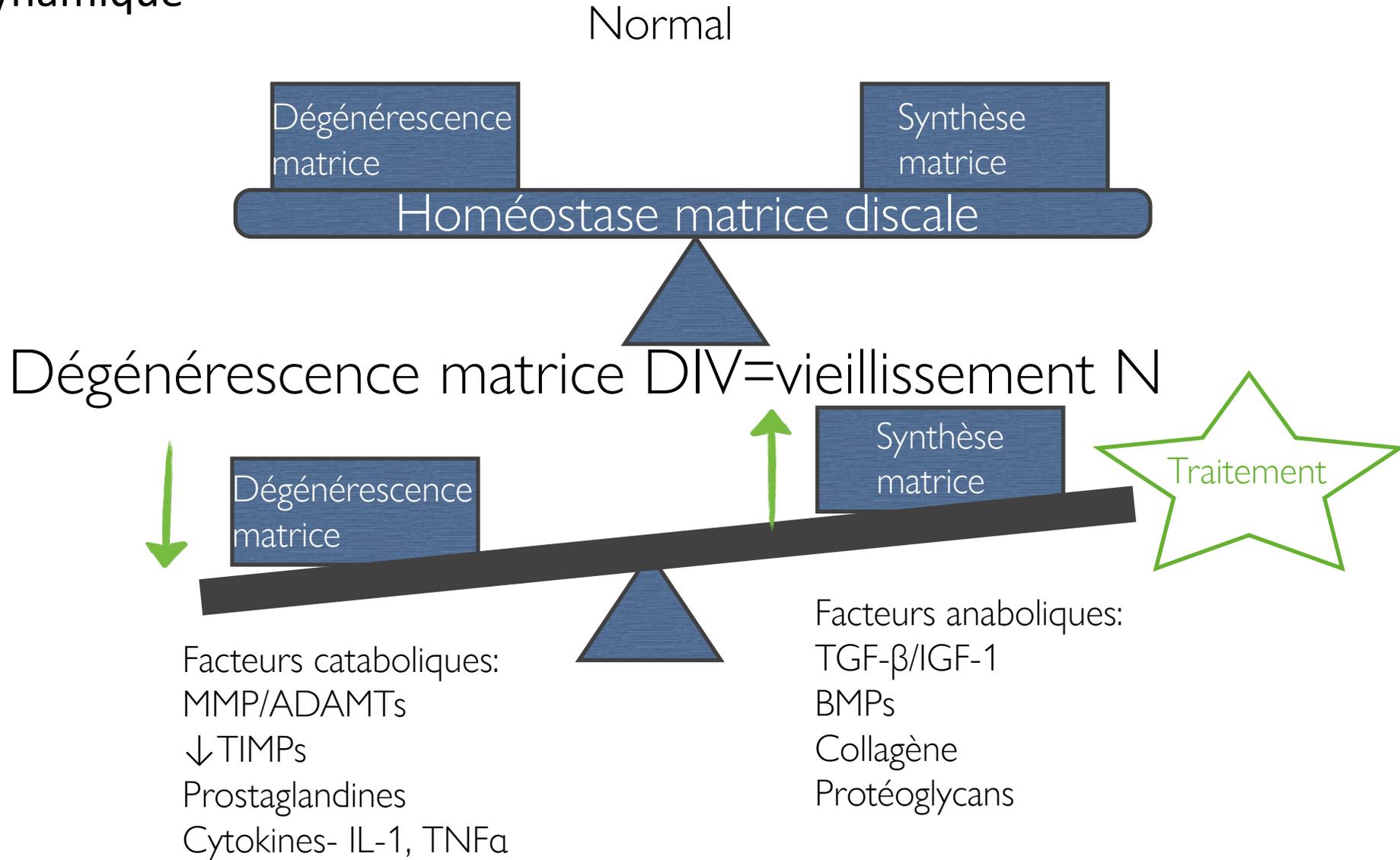
- **Diffusion** à partir des vaisseaux sanguins de l'os médullaire vers plateau vertébral et DIV
- Crée un environnement hostile
- pH acide, peu d'oxygène, peu de nutriments



Rheumatol 2014; 10 (9): 561-6

Potentiel de guérison est grandement limité 

Structure dynamique

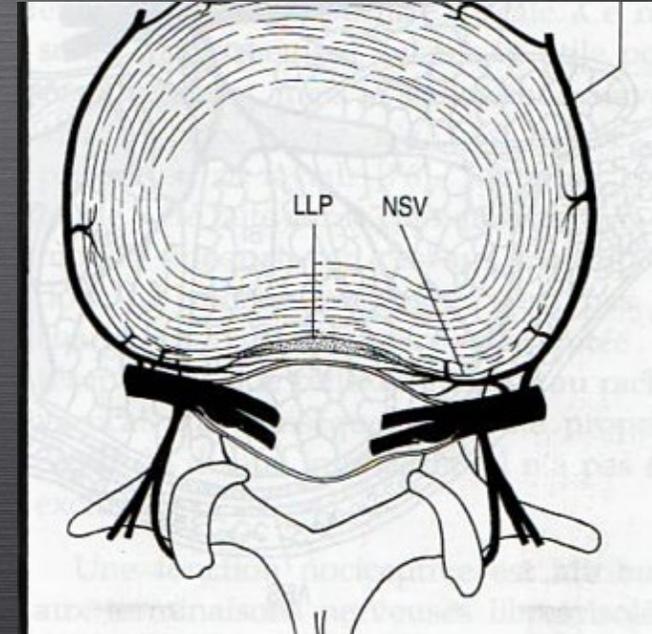


INNERVATION INTERNE DIV

Fibres nerveuses DIV ds 1/3
externe de l'AF

EXCEPTION:

Lors de lésion discale,
fissuration cause
néovascularisation et néo-
innervation discale



3 entités

Douleur discogénique

1-Déchirure annulaire(IDD)

2-Hernie discale

3-Dégénérescence discale (DDD)



déchirure annulaire

Guérison et consolidation

Stress par compression répétées et sub-maximales ou charge maximale unique



Microfracture plateau vertébral supérieur du disque (pas sx)



Début de dégradation matrice nucléaire et fissuration AF



Inflammation avec innervation nociceptive AF ext/ hyperalgésie

Perte des propriétés mécaniques du NP



Augmentation de la charge sur AF intact

AF: anneau fibreux; NP: noyau pulpeux



2- Hernie discale

- † Présentation clinique + fréquente: Dlr radiculaire +/- radiculopathie
- † Asymptomatique (20-36% IRM)
- † Lombalgie- inflammation: de la dure-mère ou des fibres annulaires externes



Pathophysiologie HD

1. Herniation du NP amène une réaction autoimmune
 - Protéoglycans du NP sont isolés du syst immunitaire après la naissance
 - processus inflammatoire médié par macrophages
2. Tissu réactif entourant le disque (fibroblastes, chondrocytes) ↑ production de cytokines (IL-1, IL-6, TNF α) → Amènent ↑ phospholipase A2
 - Prostaglandines: Dlr et ↑ sensibilité racines nerveuses

Spine 1996; 21 (14): 1653-5
Neuroradiol 2004; 31: 183-9
AJNR 2005; 26:996-1000



3- Dénérescence discale (DDD)

1- Phénomène diffus, progressif et relié à l'âge

- Causes multifactorielles: Génétique, nutritionnelle, mécanique

2- Shift vers métabolisme catabolique du DIV

- Déshydratation nucléaire et fibrose amenant un rétrécissement espace discal (perte 3-4%/an) : **Souvent ASYMPTOMATIQUE**
 - **Redistribution forces mécaniques axiales vers éléments postérieurs et plateaux vertébraux**

3- Peut résulter en dlr discogénique (PAS NÉCESSAIREMENT)

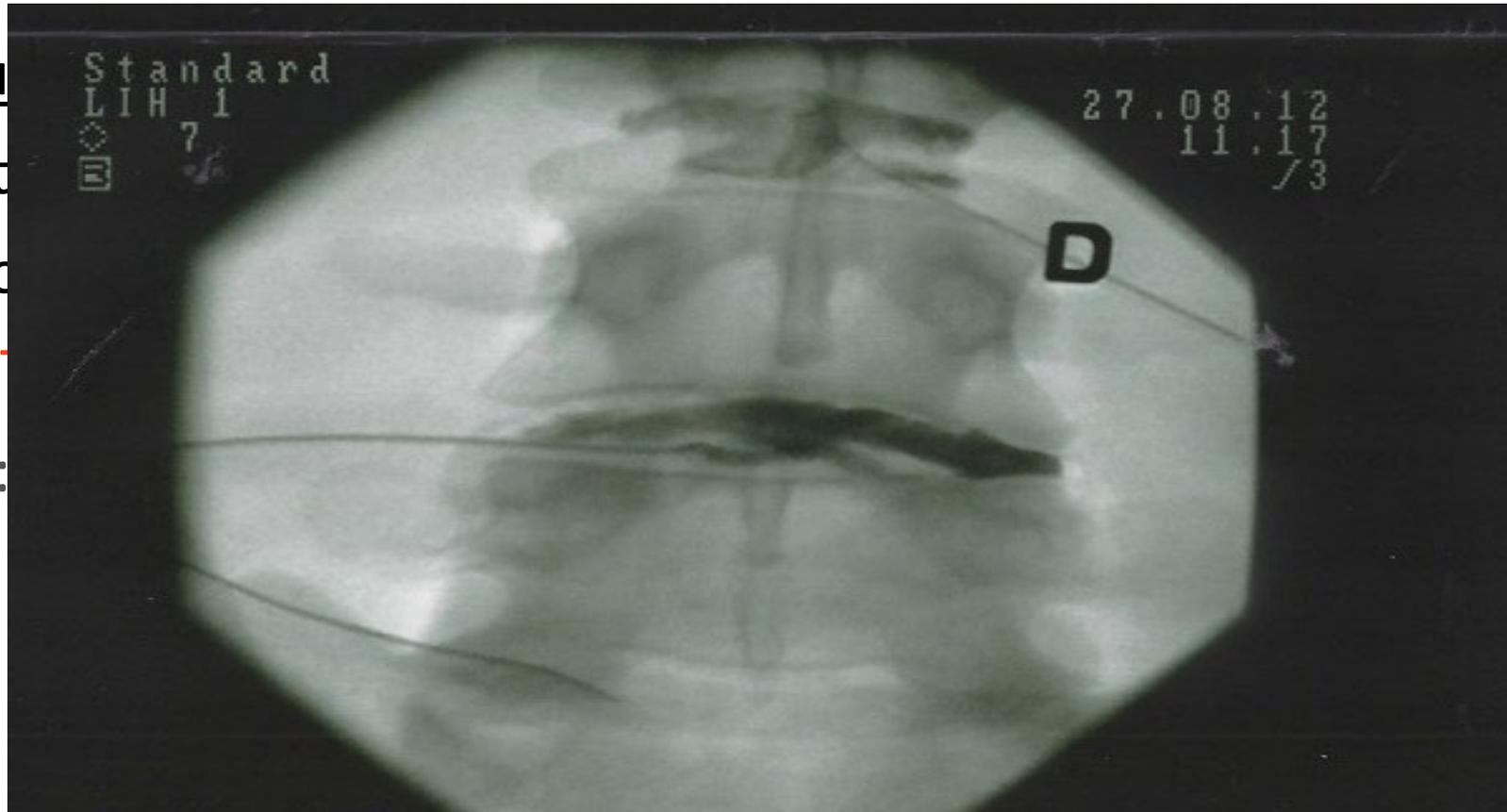


Diagnostic

Déchirure

- Surtout
- Déchirure

HD, DD:

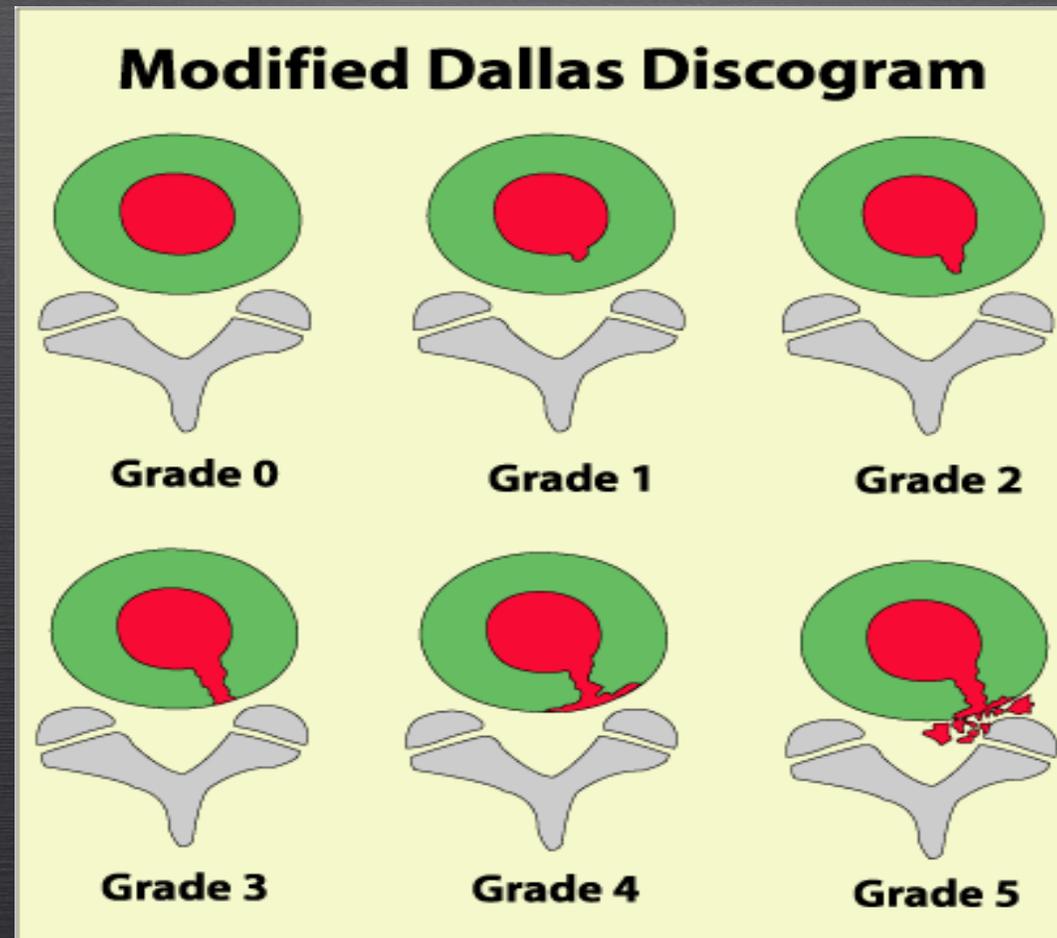


Provocation discale avec manométrie

Dx non-équivoque de dlr discogénique (critères de la SIS 2013):

- Douleur concordante de $\geq 6/10$
- Limite de volume de 3 ml
- Manométrie: < 50 psi au-dessus pression d'ouverture
- Disques adjacents:
 - Pour 1 disque contrôle: aucune dlr ou dlr nonconcordante à une pression de > 15 psi au-dessus pression d'ouverture
 - Pour 2 disques adjacents: aucune dlr 2 disques ou 1 disque sans dlr ET un disque avec dlr nonconcordante à une pression de > 15 psi au-dessus pression d'ouverture

Déchirure annulaire



Avant de conclure à dlr discogénique...

Infiltrations à tenter pour éliminer autres sources de douleur

1. Épidurale caudale/épidurales TF bilatérales

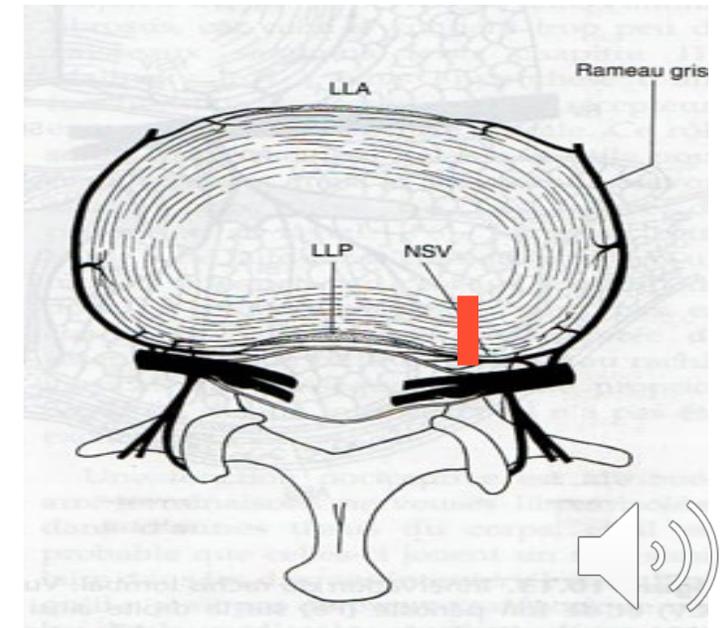
- ↓ inflammation épidurale rétrodiscal en bloquant les nerfs sinuvertébraux

2. Blocs facettaires et/ou BBM

- Éliminer dlr origine facettaire

3. Infiltration sacro-iliaques- PRN

+/- Provocation discale avec manométrie
(scan post-provocation)



Traitements intradiscaux

Annuloplastie par RF

PRP-plasma riche en plaquettes

Ozone

Cellules souches



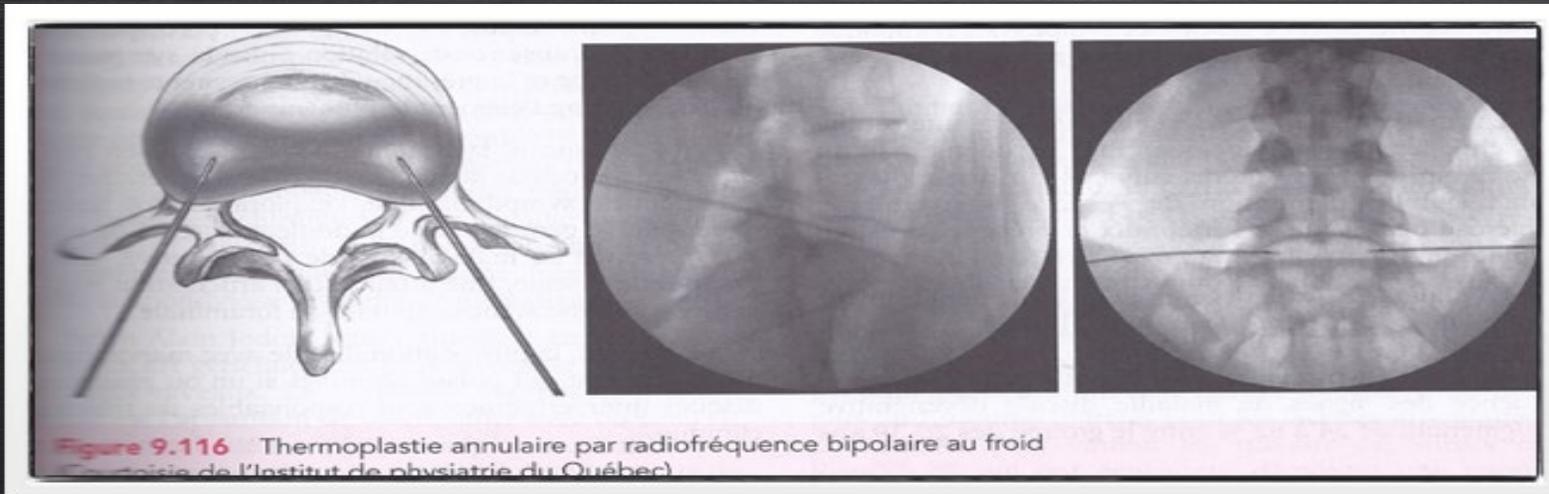
Annuloplastie par radiofréquence



Annuloplastie par radiofréquence

bipolaire au froid

- Dénervation nocicepteurs a/n couches externes
- Coagulation des fibres de collagène
- Produit lésion plus étendue de tout l'anneau postérieur et sur toute sa hauteur



Bergeron, Fortin, Leclaire. Pathologie médicale de l'appareil locomoteur. 2^e édition. Edisem 2008



A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Transdiscal Radiofrequency, Biacuplasty for Treatment of Discogenic Lower Back Pain

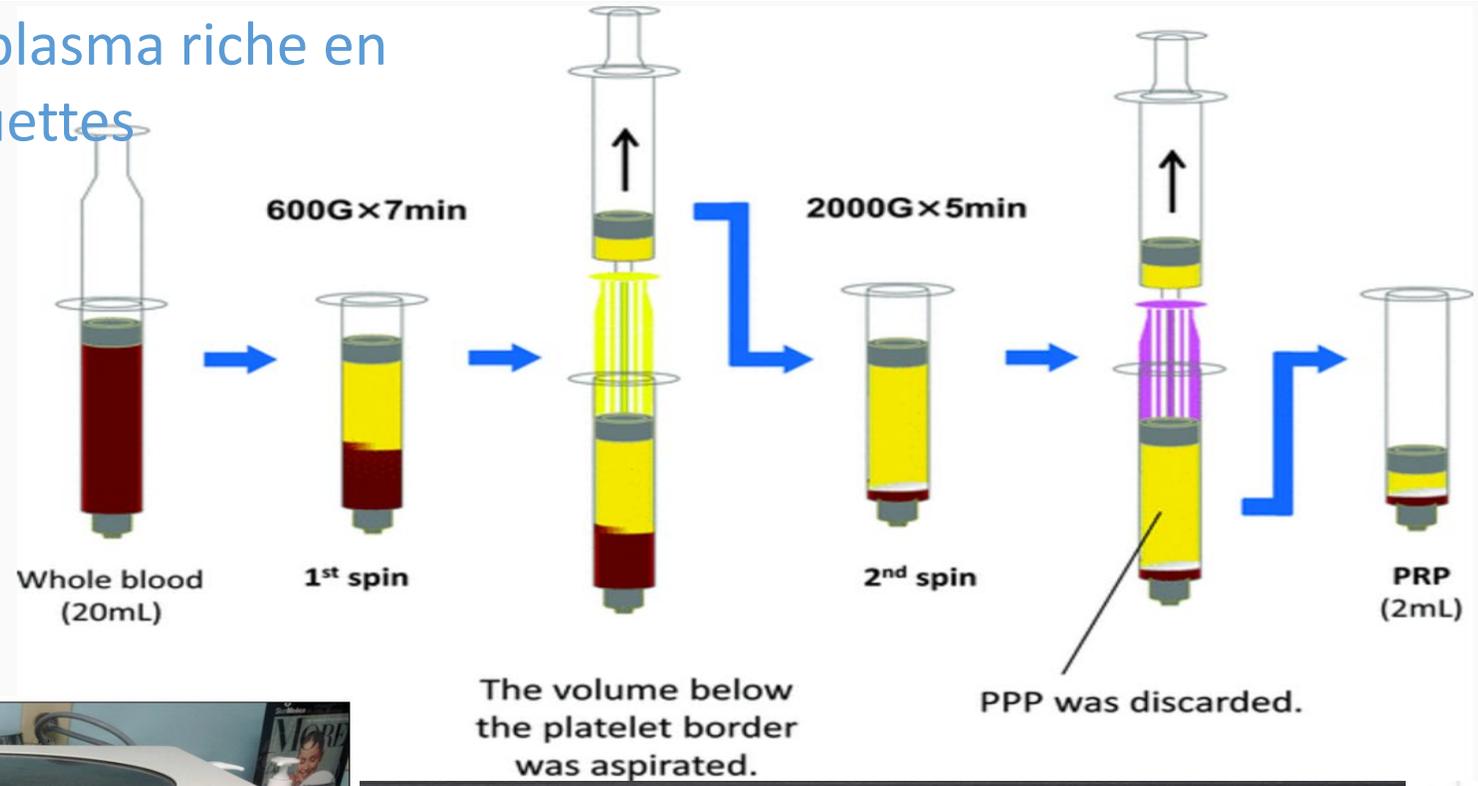
- ÉCR; BID (29 pts) vs BID placebo (30pts) cz pts avec lombalgie chronique >6 mois (PD+)
- Suivis 1,3,6 mois
- Pas efficace à 1 et 3 mois
- À 6 mois: BID: amélioration SS pour SF-36 (↑15 pts) et EVA(↓2.2 pts)
- Sous-groupe de <40ans: SS pour ODI (↓11 pts) à 6 mois
- **Rx très peu efficace pour la lombalgie (malgré sélection très stricte)**
- Pas applicable pour les obèses, fumeurs et ceux avec compensation (exclus de l'étude)



Plasma riche en plaquettes PRP



PRP-plasma riche en plaquettes



Idéalement, 4X PLUS DE PLTS QUE DANS LE SANG ($150-350 \times 10^3$) $\times 4 = 600-1400 \times 10^3 / \text{mm}^3$



Concentration des facteurs de
croissance parallèle concentration
des plaquettes dans le PRP

Riche ou pauvre en leucocytes



PRP ID

FC relâchés des granules plaquettaires

platelet-derived GF, transforming GF-béta,
insulin-like GF, vasoendothelial GF,
epithelial GF, basic fibroblast GF

Médiateurs pro-inflammatoires (cytokines)- GB

Inflammation locale et cascade de guérison

Études in vitro/in vivo

Synthèse MEC du NP

Migration/prolifération
cellules NP

↓ cytokines anti-
inflammatoires
IL-1 et TNF α

Formation collagène II ds NP

Synthèse protéoglycans

↑ contenu hydrique/↑
hauteur discale à IRM

EFFET RÉGÉNÉRATIF

Anti-inflammatoire



Sécurité

Pas de changement mutagénique des
cellules du NP rapporté

Nagae M et al. Tissue Eng 2007;1:147–58.





PM R 8 (2016) 1-10

www.pmrjournal.org

Original Research—CME

Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study

Yetsa A. Tuakli-Wosornu, MD, MPH, Alon Terry, MD, Kwadwo Boachie-Adjei, BS, CPH,
Julian R. Harrison, BS, Caitlin K. Gribbin, BA, Elizabeth E. LaSalle, BS,
Joseph T. Nguyen, MPH, Jennifer L. Solomon, MD, Gregory E. Lutz, MD

- Étude prospective, double-insu, randomisée
- 2:1 Tx:contrôle
- Financement:
 - Fond Éducation et recherche physiothérapie de Hospital Special Sx (HSS)
 - Dons de kits et centrifugeuse **Harvest Technologies (Plymouth, MA)**
 - Bourse de recherche de Harvest Technologies



- 1 seule injection de PRP autologue vs contrôle (contraste)
- ÉCR x 8 sem
- Possibilité de croiser vers groupe PRP après 8 sem
- Mesures outcome:
 - EVA
 - FRI-functional rating index
 - SF36- dlr/fct
- À 1 sem, 4 sem, 8 sem (fin ÉCR) et 6, 12 mois



Table 1
Inclusion and exclusion criteria for study participation

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
<ul style="list-style-type: none"> ● Refractory low back pain persisting for ≥ 6 mo ● Failure of conservative treatment measures (oral medications, rehabilitation therapy,* and/or injection therapy) ● Maintained intervertebral disk height of at least 50% ● Disk protrusion less than 5 mm on magnetic resonance imaging or computed tomography scan ● Concordant pain on diskography ● Presence of a grade 3 or 4 annular fissure as determined by diskography ● Absent contraindications (eg, spinal stenosis) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Presence of a known bleeding disorder ● Current anticoagulation therapy ● Pregnancy ● Systemic infection or skin infection over the puncture site ● Allergy to contrast agent ● Presence of a psychiatric condition (eg, posttraumatic stress disorder, schizophrenia) ● Solid bone fusion preventing access to the disk ● Severe spinal canal compromise at the levels to be investigated ● Extrusions or sequestered disk fragments ● Previous spinal surgery ● Spondylolysis ● Spondylolisthesis ● Discordant pain on diskography ● Presence of a grade 5 annular fissure with demonstrated extravasation of contrast

* Note: Our standard physical therapy prescription focuses on patient education regarding proper ergonomics, back care principles, and progressive exercise instruction to increase core strength and flexibility in a spine safe manner. The program trial is usually twice weekly for a minimum of 6 weeks.



Méthode injection-discographie au même moment que PRP

- Injection 1-2 cc contraste en enregistrant réponse du pt et architecture discale (sans manométrie)
- Si dlr concordante avec <2cc contraste → injection **1 à 2 cc PRP ou 1 à 2cc Omnipaque**
 - Scan post-discographie

Volume injection
non-uniforme



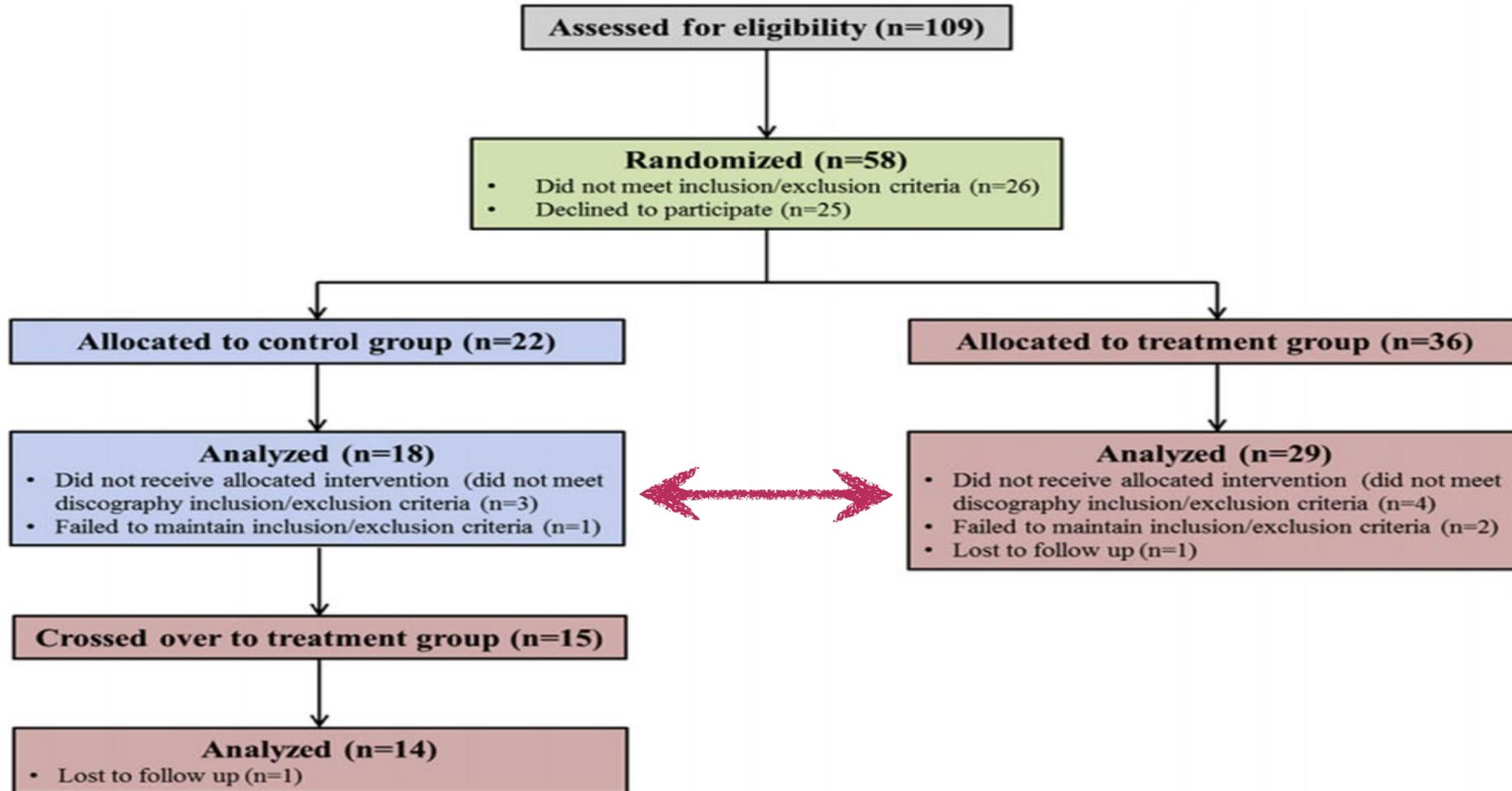


Figure 1. Flow chart of study participant enrollment, randomization, and analysis.



À 8 semaines

n= 47 pts (29 PRP; 18 contrôle)

Table 3
Results of patient-reported outcome scores between control and PRP groups over time

Outcome	Time	Control Mean	SD	PRP Mean	SD	P Value*
FRI 	Baseline	45.37	15.61	51.47	15.62	.027
	1 wk	45.99	15.74	49.83	15.72	
	4 wk	44.17	17.14	43.25	16.68	
	8 wk	44.45	19.60	37.99	19.60	
	SF-36 Pain	Baseline	47.92	21.13	43.28	
1 wk	47.22	21.76	40.52	21.76		
4 wk	47.22	19.98	55.17	19.98		
8 wk	52.78	22.19	61.29	22.19		
SF-36 Physical Function	Baseline	56.11	18.54	56.40	18.52	.435
	1 wk	51.28	20.04	51.63	20.46	
	4 wk	60.97	21.43	58.43	21.17	
	8 wk	57.08	22.91	61.70	22.89	
Current Pain	Baseline	4.61	2.21	4.74	2.21	.157
	1 wk	4.78	1.99	4.21	1.99	
	4 wk	4.61	2.21	4.00	2.21	
	8 wk	4.39	2.59	3.09	2.59	
Best Pain 	Baseline	2.08	1.74	2.81	1.78	.015
	1 wk	2.44	1.82	2.88	1.83	
	4 wk	2.28	1.82	2.53	1.83	
	8 wk	2.72	2.12	2.00	2.06	
Worst Pain	Baseline	7.72	1.53	7.98	1.56	.086
	1 wk	7.39	1.95	6.86	1.94	
	4 wk	7.11	1.91	6.41	1.88	
	8 wk	6.83	2.33	5.82	2.33	

PRP = platelet-rich plasma; SD = standard deviation; FRI = Functional Rating Index; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey.

* P value indicates significance of interaction effect of treatment over time.

Pas de complication



Après 8 sem → suivi du groupe PRP seulement

Suivi à 6 mois: n=28

Suivi à 1 an: n=21

*15/18 pts du groupe contrôle ont croisé vers groupe PRP
(non inclus dans le suivi longitudinal)



Groupe original de PRP

6 mois (n=28 pts)

EVA-pire dlr (-1.66) $p < 0.01$

(MCID=2)

FRI (-12.92) $p < 0.01$

(MCID=9)

SF-36 dlr (+14.67) $p = 0.03$

(MCID=10)

1 an (n=21 pts)

EVA-pire dlr (-2.12) $p < 0.01$

FRI (-17.49) $p < 0.01$

SF-36 dlr (+24.51) $p < 0.01$

SF-36 fct (+16.80) $p < 0.01$

(MCID=5)

Aucune donnée catégorique

Pas analyse du PRP

Pas analyse par IRM

Pas de cx à 1 an



SPINE SECTION

Original Research Articles

Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Chronic Discogenic Low Back Pain: Preliminary Results from a Prospective Trial

David Levi, MD,* Scott Horn, DO,*
Sara Tyszko, PA,* Josh Levin, MD,†
Charles Hecht-Leavitt, MD,‡ and
Edward Walko, DO*

levels, two at 3 levels, and one at 5 levels. Categorical success rates were as follows: 1 month: 3/22 = 14% (95% CI 0% to 28%), 2 months: 7/22 = 32% (95% CI 12% to 51%), 6 months: 9/19 = 47% (95% CI 25%

- Étude prospective, 22 pts
- Pts qui ont payé 950\$x1 niveau et 1150\$x 2 niveaux



- Injection ID de 1.5 ml PRP autologue
- Mesures d'outcome:
 - ÉVA et ODI à 1, 2 et 6 mois
- **Succès (catégorique):**
≥50% ↓EVA et ≥30% ↑ODI



Critères Inclusion-dlr discogénique

- Lombalgie ≥ 6 mois avec ÉVA: $\geq 40\text{mm}/100\text{mm}$

1- Discographie positive- SIS

4 pts

Discographie PAS nécessaire

18 pts

2- S&S suggestif dlr discogénique

-Dlr lombaire centrale

-Réponses + à manoeuvres de centralisation

3- Caractéristiques à IRM suggestif d'une dlr discogénique

- HIZ, \downarrow intensité signal en T2, protrusion discale, MODIC 1/2



Changements MODIC

Type 1: Oédème inflammatoire autour du disque. Associé avec fissuration du plateau vertébral et présence de IL-6,8 et PGE2

Résolution possible ou évolution vers type 2

Type 2: Infiltration graisseuse après inflammation aiguë

Type 3: Sclérose du corps vertébral

- Type 1 et 2 reliés à la douleur
- Changements Modic cz 19-59% des pts avec lombalgie chronique (prévalence 36%)

Injection ID PRP

- PRP préparé par Smartprep 2 - Harvest system
(Plymouth, MA, USA)
- **PRP riche en leucocytes (contenant GR)**
- Discographie à 1 aiguille - Injection (total 3cc):
 - Mélange 0.6 cc Omnipaque+ 0.4cc Gentamicine
 - 0.5 cc Xylo 4%
 - 1.5 cc PRP

*Effet délétère sur
cellules NP?*



Succès: $\geq 50\%$ ↓EVA et $\geq 30\%$ ↑ODI

Table 7 Number and proportions (95% confidence intervals) of patients who reported the combinations of categorical changes indicated in back pain scores on visual analog scale (VAS) and Oswestry Disability Index (ODI) after treatment with intradiscal platelet-rich plasma

Follow-up	Outcomes				ODI
	Back pain (VAS)			Worse	
	100%	>50%	<50%		
1 month 22 pts		3 14% (0-28)		1 5% (0-13)	>30%
		2 9% (0-21)	8 36% (16-57)	1 5% (0-13)	<30%
		2 9% (0-21)	3 14% (0-28)	2 9% (0-21)	worse
2 months 22 pts	1 5% (0-13)	6 27% (9-46)	2 9% (0-21)	1 5% (0-13)	>30%
		1 5% (0-13)	5 23% (5-40)		<30%
		2 9% (0-21)	1 5% (0-13)	3 14% (0-28)	worse
6 months 19 pts	1 6% (0-15)	8 42% (20-64)	1 6% (0-15)	1 5% (0-13)	>30%
		3 17% (0-32)	3 17% (0-32)		<30%
		1 6% (0-15)	2 11% (0-24)	2 11% (0-24)	worse

Regions highlighted in bold indicate numbers and proportions of patients who satisfied the combined criteria of 50% improvement in VAS and 30% improvement in ODI score.

Aucune complication



Limitations

- Dlr discogénique confirmée par provocation discale cz 4/22 pts
- Pas de groupe contrôle, petit échantillon
- Xylocaïne, ATB (dont gentamicine), contraste ds NP
- Effet délétère sur la synthèse des cellules nucléaires en culture connue
- PRP contenant GR
- Effet délétère sur fct de la plt- altère pH et survie des chondrocytes

Spine J 2013; 13 (11): 1556-62

Spine J 2014; 14 (3):491-8

Am J Sports Med 2014; 42 (5): 1204-10

Wound Repair Regen 2002; 10 (5): 336-40

Am J Pathol 2003; 162 (3): 943-51



Intradiscal Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma Releasate to Treat Discogenic Low Back Pain: A Preliminary Clinical Trial

Koji Akeda¹, Kohshi Ohishi², Koichi Masuda³, Won C. Bae⁴, Norihiko Takegami¹, Junichi Yamada¹, Tomoki Nakamura¹, Toshihiko Sakakibara⁵, Yuichi Kasai⁵, Akihiro Sudo¹

- Étude prospective, 14 pts (25-46 ans)
- Évaluation sécurité et efficacité PRP ID
- Outcomes:
 - ÉVA et RDQ à 4, 8, 16, 24, 32, 40, 48 sem post-injection
 - Évaluation (RX et IRM): Avant, 3-4 mois et 12 mois
 - Hauteur + profondeur DIV, angle de lordose



Critères inclusion:

- LBP ≥ 3 mois
- ≥ 1 DIV dégénéré à IRM (Pfirrmann ≥ 3)
- Hauteur discale $\geq 50\%$
- Provocation discale: ≥ 1 DIV +

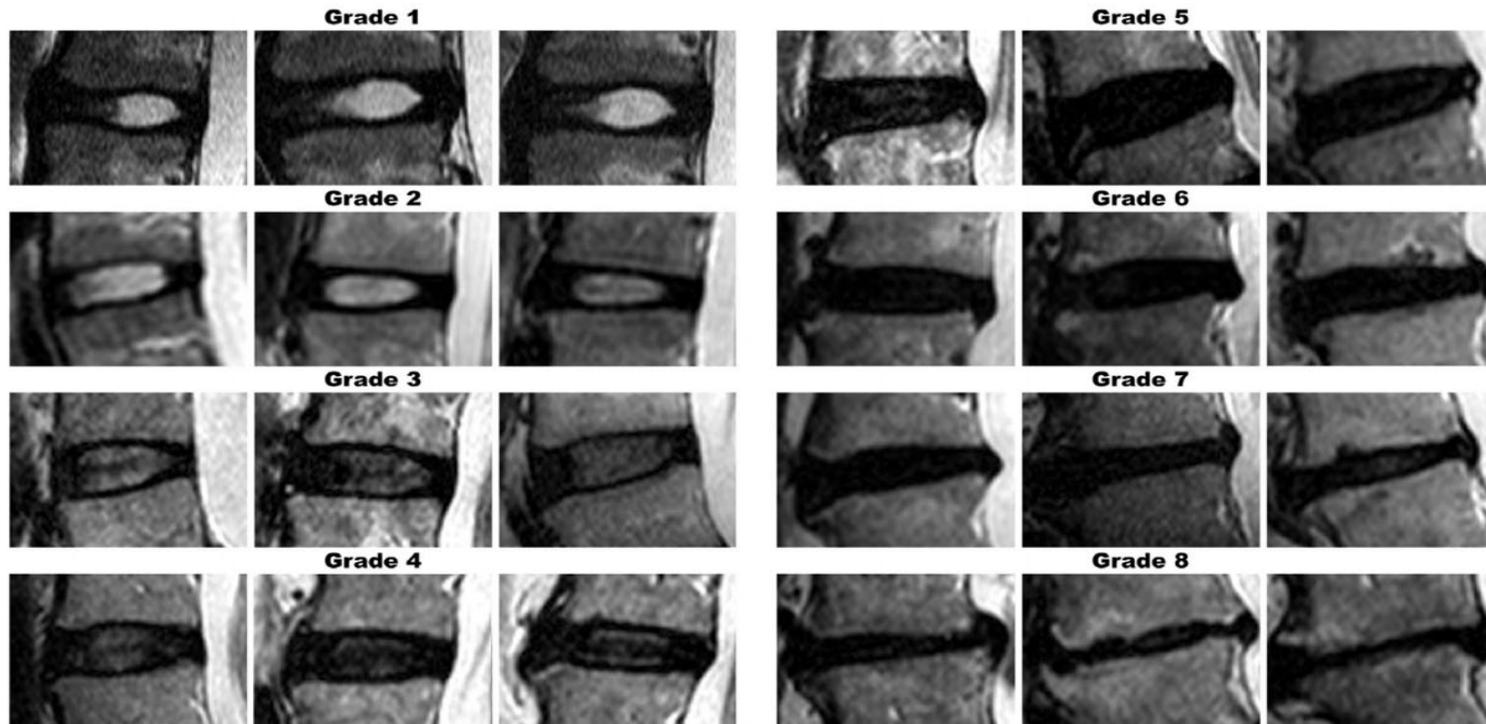


Figure 1. Image reference panel shows increasing severity of disc degeneration. The pertinent features of each grade are described in Table 1. Three images reflect the inherent variability across each grade.



PRP

- Double-spin PRP fait au service de transfusion sanguine de l'hôpital (« pure-PRP » = pauvre en GB)
- ATB IV injecté 60 min avant
- Injection 2cc PRP par disque



Analyse PRP

- Compte plt moyen du PRP: 3.7X plts ds sang
- Plts: **907.1+/-1039.3** x 10³ plt/μL vs sang: 242.7 +/- 45.3 x 10³ plt/μL
- GB moyens ds PRP: 1/230 sang (**PEU**)
- PRP: 0.20+/-0.31 x 10³ plt/μL vs sang: 6.27+/- 1.16 x 10³ plt/μL
- Facteurs croissance ds PRP: sang = 2:1
- Sang: 3.39+/-1.67 vs PRP: 7.12+/-3.11



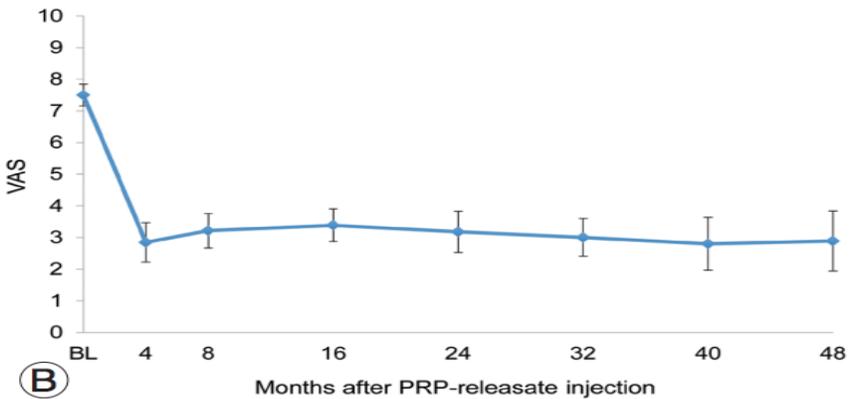
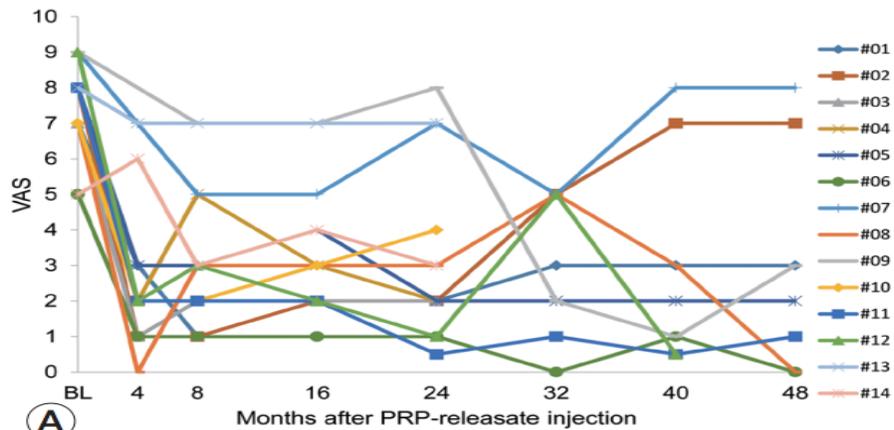


Fig. 3. Visual analog scale (VAS) scores of individual patients **(A)** and mean VAS scores **(B)** before and after intradiscal injection of platelet-rich plasma (PRP) releasate.

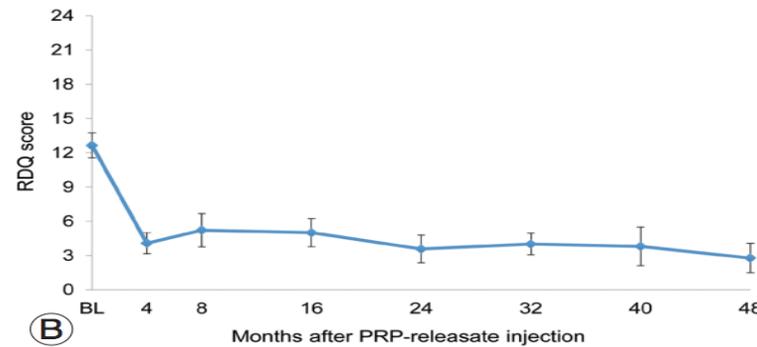
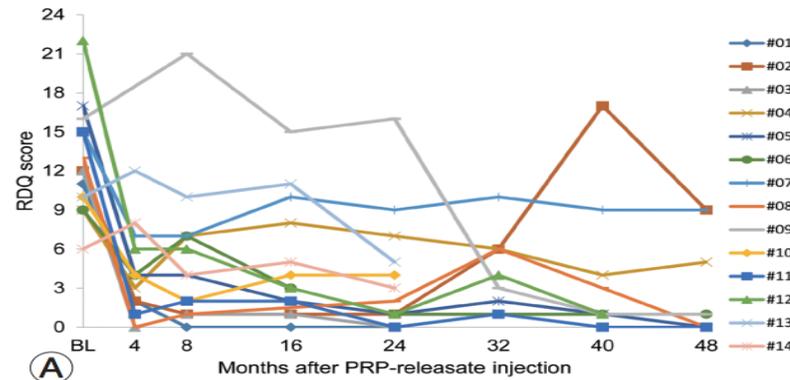


Fig. 4. Roland-Morris disability questionnaire (RDQ) scores of individual patients **(A)** and mean RDQ scores **(B)** before and after intradiscal injection of platelet-rich plasma (PRP) releasate.

Retour
dlr et ↓
fct chez 2
pts

À partir 4^e sem ad 48 sem:

- EVA: 71% (10/14 pts) ↓ ≥50% (SS)
- RDQ : 79% (11/14pts) ↓ ≥50% (SS)



Imagerie

IRM:

- Pas de changement du signal T2 du NP
- Pas effets secondaires
- Pas d'effet régénératif...mais pas effet négatif!



Beaucoup de questions persistent concernant le PRP:

- Grande variation interpersonnelle de plts (et donc, de FC)
- Composition PRP optimale-GR et GB?
- Effet du contraste, ATB, anesthésiant avec PRP- effets délétères?
- Injection dans AF, NP ou plateau vertébral?
- Système utilisé:
 - 1 ou 2 spins (centrifugation)
 - Concentration plaquettaire basse vs haute
 - Concentration plaquettaire basse (2.5-3Xbaseline)-Arthrex ACP (2-3×), Cascade PPR therapy (1-1.5×), PRGF by Boitech Institute Vitoria, Spain (2-3×), Regen PRP (Regen Laboratory, Mollens, Switzerland) vs haute (5-9Xbaseline)-Biomet GPS II and III (platelet count 3-8×), Harvest **SmartPREP 2 APC+ (4-6×)**, ArterioCyte-Medtronic Magellan (3-7×)



Conclusions PRP

Données in vitro/in vivo excellentes

3 études cliniques avec résultats modestes mais encourageants

Indications: déchirure annulaire, petite HD<5mm

Caractéristiques à IRM suggestif d'une dlr discogénique:

(HIZ, ↓ signal en T2, protrusion discale <5mm, MODIC 1/2)

Exclusion: Sténose spinale, spondylolisthésis, dégénérescence discale avancée

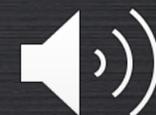




Ozone



Mélange O₂ 95-98% et O₃ à 2-5%



Mécanismes action ozone

1- Oxygénation tissulaire

2- Effet anti-inflammatoire

- Interrompt la cascade acide arachidonique en prostaglandines
- ↑ cytokines immunosuppresseurs (TGFβ1, IL-10)
- ↑ relâche antagonistes neutralisant cytokines proinflammatoires (IL-1, 8, 12, 15, IFNα, TNFα)

3. *Momification discale*- déshydratation de matrice → ↓ pression ID

- Brise chaînes de glycoaminoglycans

EFFET ANALGÉSIQUE



Metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs

Steppan J. J Vasc Interv Radiol 2010; 21: 534-48

11 études avec injections ID ozone pour rx HD:

- Démonstration que rx à l'ozone est efficace et sécuritaire (cx<0.1%) pour le rx des HD
- Données ~8000 pts, multiples centres, pls pays
- Effet comparable aux HD lombaires traitées avec micro/discectomie chx sans les taux de cx



Complications

1- Acute Bilateral Vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation.

Lo Giudice G et al. Am J Ophthalmol 2004; 138: 175-77

2- Thunderclap Headache Caused by Minimally Invasive Medical Procedures: Description of 2 Cases.

Chalaupka FD et al. Headache 2007; 47: 293-5

3- Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. Ginanneschi F et al. Surgical Neurology 2006; 66: 619-621

4- Fulminating Septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation Gazzeri R. et al. Spine 2007; 32(3): E121-3

5- A Pyogenic Discitis at C3-C4 With Associated Ventral Epidural Abscess Involving C1-C4 After Intradiscal Oxygen-ozone Chemonucleolysis. Wu B and al. Spine 2009, 34 (8): E298-E304.

6- L5-S1 *Achromobacter xylosoxidans* Infection Secondary to Oxygen-Ozone Therapy for the Treatment of Lumbosacral Disc Herniation. A Case Report and Review of the Literature. Fort NM and al. Spine 2014, 39 (6), p. E413-6



Drs Bergeron, Bouthillier, Denis, Filiatrault,
Fortin, Raymond

But étude à IPQ:

Traiter douleur discogénique en
lien avec déchirure annulaire



CRITÈRES INCLUSION

- Patients âgés entre 18 et 65 ans
- Douleur lombaire avec ou sans irradiation aux MI (dlr lombaire prédominante)
- Provocation discale positive selon les critères de l'ISIS / IASP:
 - Douleur concordante de $\geq 7/10$
 - Déchirure annulaire de grade 3 ou 4 (échelle de Dallas) à la discographie suivie d'une tomодensitométrie axiale
 - Disque(s) adjacent(s) contrôle(s) asymptomatique(s)
 - Manométrie: < 50 psi au-dessus de la pression d'ouverture
- Durée des symptômes ≥ 3 mois
- Échelle visuelle analogue ≥ 5
- **Échec du traitement conservateur (physiothérapie, ostéopathie, ergothérapie, médication, infiltrations)**

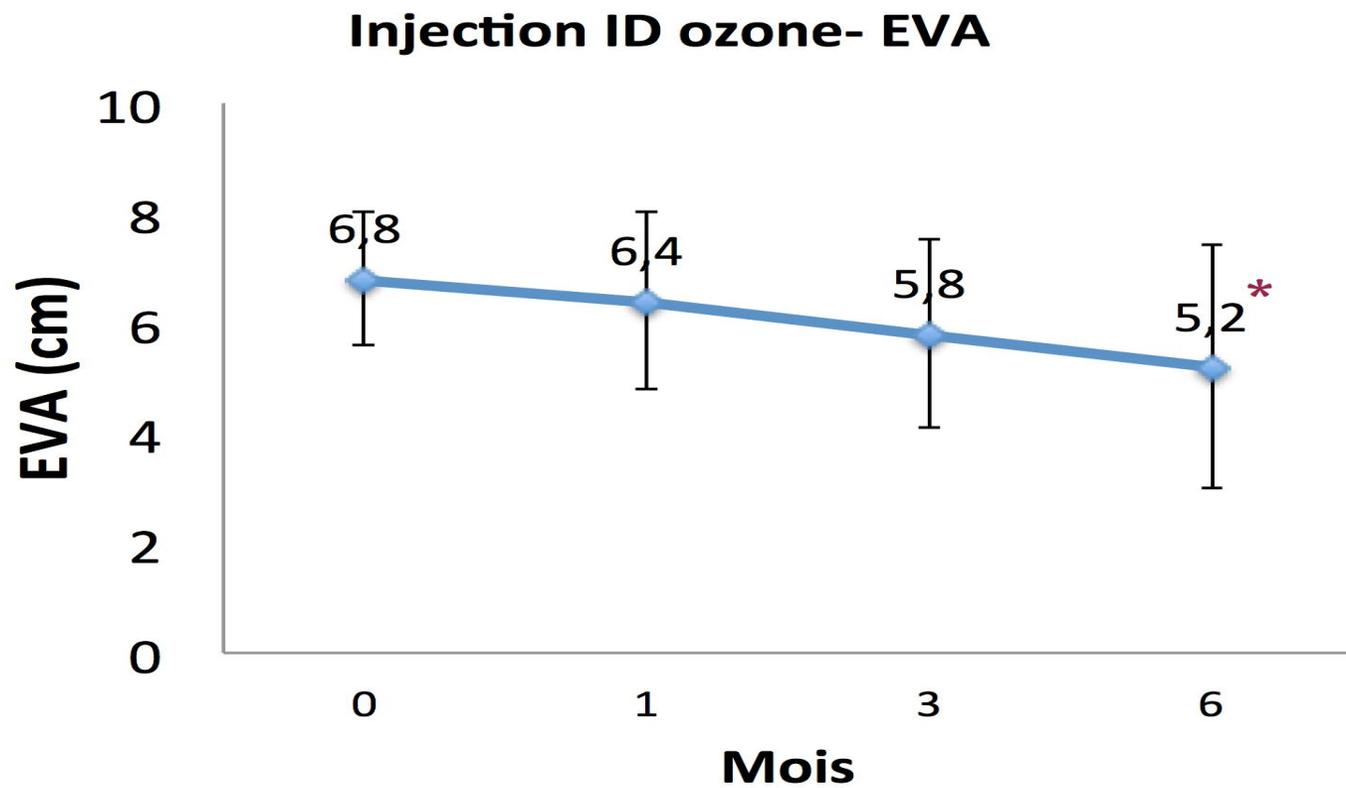


PATIENTS' CHARACTERISTICS

ID OZONE

Number of patients	20	Duration of lumbar pain (months)	
Gender		Average+/-SD	101+/- 88
Male	5 (25%)	Range	24-300
Female	15 (75%)	Medication	20
Age (years)		Narcotics	8
Average	44 +/-9	Schober (cm)	
Range	29-64	On 10 cm	13.8
Scolarity		On 15 cm	19.5
Primary/Secondary	7 (35%)	Levels of ID ozone	
Collegial/University	13 (65%)	1 level :	13
Type of work		L3-L4 :	1
Sedentary	18 (90%)	L4-L5 :	3
Manual	2 (10%)	L5-S1 :	9
		2 levels :	7
		L3-L4 + L4-L5	1
		L4-L5 + L5-S1	6





Amélioration EVA

1 mois: 6%
3 mois: 15%
6 mois: 24%



EVA

	1 mois (17)	3 mois (19)	6 mois (18)
Amélioration $\geq 50\%$	0	3	3
Amélioration de 49-20%	5	5	6
Amélioration de 1-19%	3	6	4
Stable	3	1	2
Aggravation	6	4	3
Pertes	3	1	2



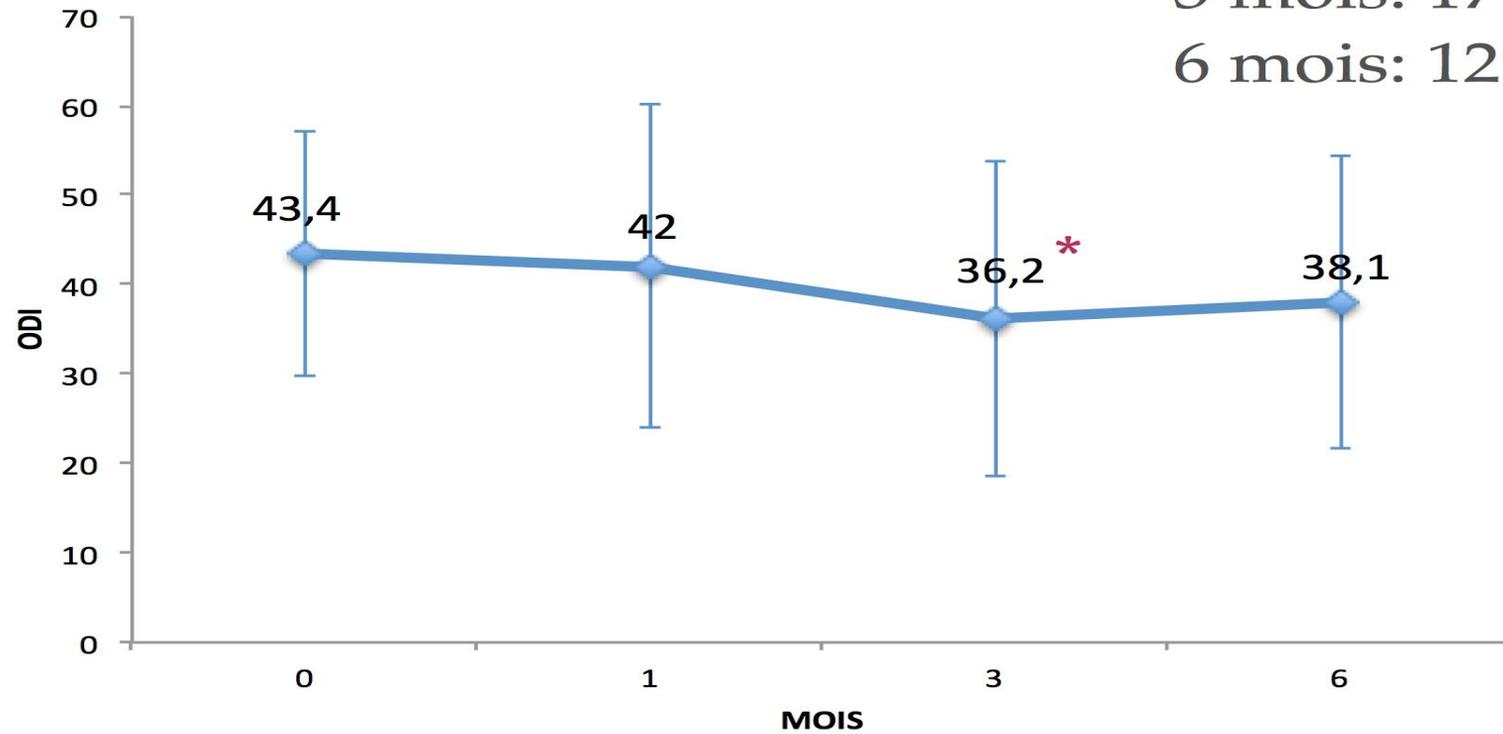
Amélioration ODI

Injection ID ozone- ODI

1 mois: 3%

3 mois: 17%

6 mois: 12%



FONCTION-ODI

	1 mois (17)	3 mois (19)	6 mois (18)
Amélioration $\geq 50\%$	0	3	2
Amélioration de 49-20%	5	3	8
Amélioration de 1-19%	5	6	4
Stable	3	2	0
Aggravation	4	5	4
Pertes	3	1	2



Succès

↑ ≥50% EVA **et** ↑ 20% fonction

À 3 mois (n=19): 2 pts- 11%

À 6 mois (n=18): 3pts- 17%

↑ ≥20% EVA **et** ↑ 20% fonction

À 3 mois (n=19): 5pts- 26%

À 6 mois (n=18): 7pts- **39%**

Fonctionnerait
mieux chez pt
avec DD sx?

PAS DE COMPLICATION



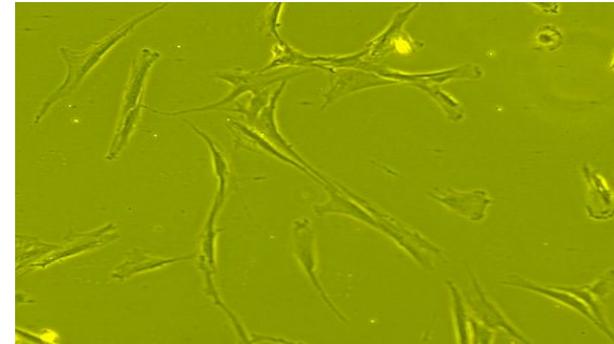
Cellules souches mésenchymales



Cellules souches mésenchymales (CSM) ou stromales

Cellules multipotentes- différenciation:

- Ostéocytes
- Chondrocytes
- Myocytes
- Adipocytes



Attention:

Cellules *chondrocyte-like* provenant NP

Pas discuté car demande une culture après récolte lors discectomie/ponction discale...



Sources de cellules souches

- 1. Moelle (MO)** : Difficile à extraire et diminution densité CSM dans aspiration MO (0.001%) (vs adipose)
 - Population hétérogène: cellules mononucléaires, fibroblastes, CSM à différents stages de différenciation, CS hématopoiétiques
 - CSM plus étudiées
- 2. Tissu adipeux (TA)**: Nécessité digestion enzymatique>>>mécanique
 - CSM (5×10^5 - 20×10^5 /g), MEC, cellules mononucléaires...
- 3. Cordon ombilical**: Facilité collection et potentiel application allogénique (pauvre immunogénicité)



Traitement régénératif

- CSM-MO: In vitro:
 - Stimule cellules discales natives
 - Différentiation en cellules avec phénotype similaire au NP
 - Sécrétion IL-10 et TGF β (antiinflammatoire)
- CSM-MO: In vivo (animaux): 20/25 études (80%)...
 - 25 études CSM in vivo:
 - 15/25: outcome radiologique favorable- préservation hauteur discale/ \uparrow T2
 - 2/25: Pas amélioration radiologique. Autres: pas spécifiés
 - 14/25: Amélioration structure histologique
 - Lapins: suppression formation collagène I (fibrose)/ restauration hauteur discale et signal IRM (81% vs contrôle 67%) (Biomaterials 2006; 27; 3: 335-45)
 - Canin: \uparrow protéoglycan (niveau N à 12 sem) (J Ortho Res 2008; 26(5):589-600)
 - 12/25 ont évalués la viabilité cellulaire (15j à 48 sem). **Plusieurs études ont noté la non-viabilité des cellules transplantées...!**



Sécurité

- Carcinogène...oui pour embryonique
- CSM multipotentes: + commises dans la lignée cellulaire, potentiel de différenciation est plus limité
- Autologue in vivo: Aucune évidence de carcinogénèse
- Pas de potentiel transformation maligne suite à transplantation de CSM-MO

Randomized, Controlled Trial Evaluating Safety & Effectiveness of Immunoselected, Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells for Low Back Pain

Michael DePalma MD

Kasra Amirdelfan MD; Hyun Bae; Domogoj Coric MD; Andrew Sumich MD; Tory McJunkin MD; Ken Pettine MD; Hyun Hong MD; Kee Kim MD; William J. Beckworth MD; Michael Pullar MD; Gary Ghiselli MD; Scott Bainbridge MD; Randall Dryer MD; Tim Deer MD; Roger D. Brown

The Spine Intervention Society
24th Annual Scientific Meeting



FDA n'autorise pas:

- Cellules activées enzymatiquement (collagénase)
- Administration cellulaire avec une matrice
- Culture de cellules (drug-mass production)

Sauf si dans le cadre d'un essai clinique

Culture

Culture

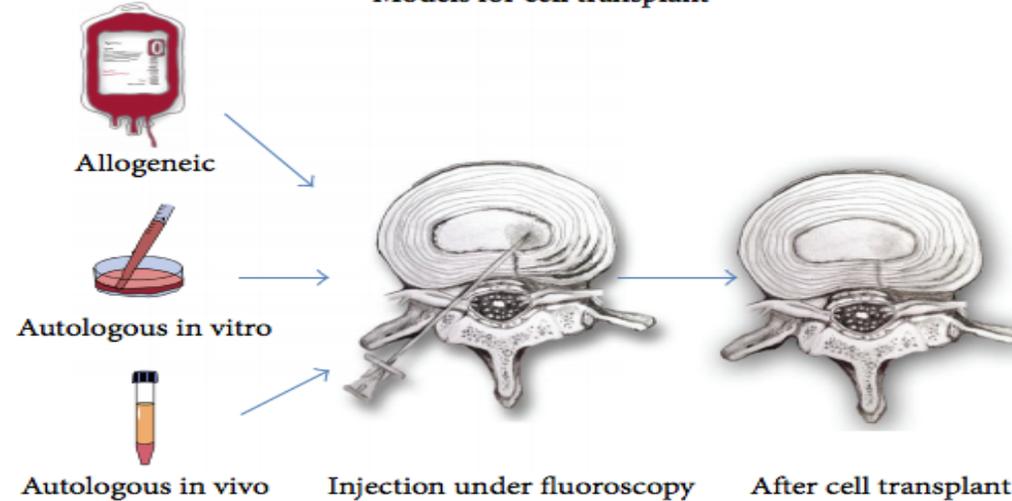


FIGURE 2: Models for mesenchymal stem cell (MSC) concentration and/or isolation prior to fluoroscopically-guided intradiscal injection.

Treatment of discogenic back pain with autologous bone marrow concentrate injection with minimum two year follow-up

Kenneth Pettine¹ · Richard Suzuki² · Theodore Sand² · Matthew Murphy^{2,3}

Zeckser J et al. Stem Cells International
2016; article ID 3908389



ORIGINAL PAPER

Treatment of discogenic back pain with autologous bone marrow concentrate injection with minimum two year follow-up

Kenneth Pettine¹ · Richard Suzuki² · Theodore Sand² · Matthew Murphy^{2,3}

Étude prospective, non-randomisée, 26 pts

Étude avec injection CSM-MO

AUTOLOGUE IN VIVO (PAS CULTIVÉE)

Système de concentration fourni par la compagnie- Celling Biosciences,
Austin, Tx



Critères inclusion

- Dlr lombaire centrale ≥ 6 mois, \uparrow activité- examen neuro N, \downarrow AA, dlr palp disque dlreux
- ODI $\geq 30\%$
- ÉVA $\geq 40/100$ mm
- Rx conservateur ≥ 3 mois
- **Morphologie discale anormale (IRM)- déchirure gr 5 acceptée**
 - **Modified Pfirrmann score de 4-7**
 - **Modic I ou II**
- Perte hauteur discale $< 30\%$
- 7 /26 pts ont nécessité discographie pour confirmer le niveau discal sx



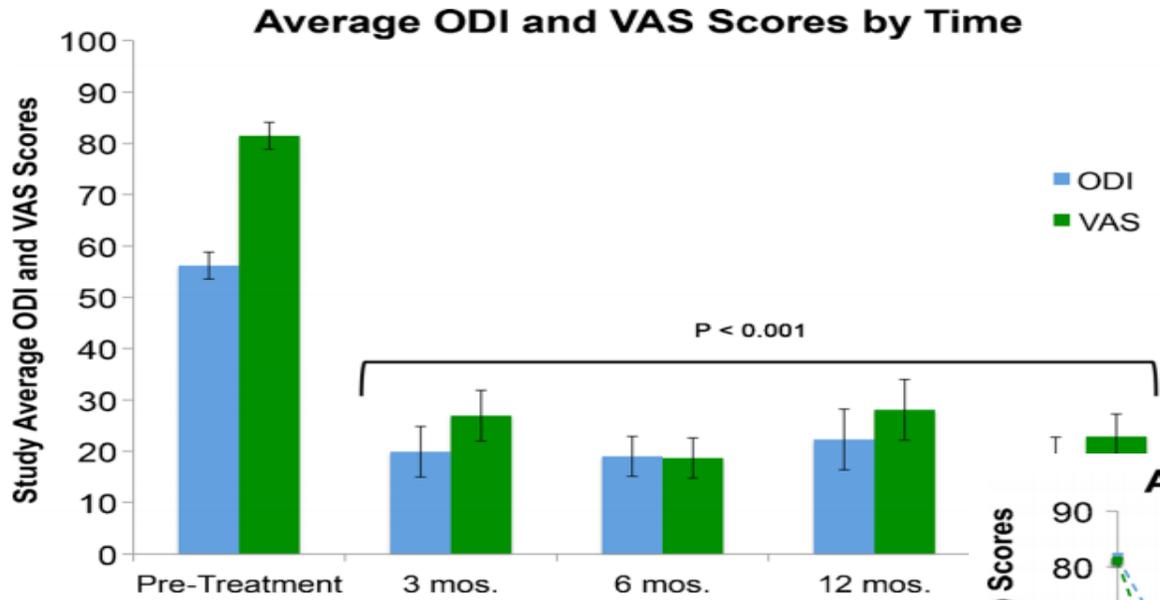


Fig. 1 Average outcome scores versus time for all non-su (ODI *blue*, VAS *green*). 238×162 mm (300×300 DPI)

À 24 mois: n=21/26pts
(5 pts chx)

Pas de complication

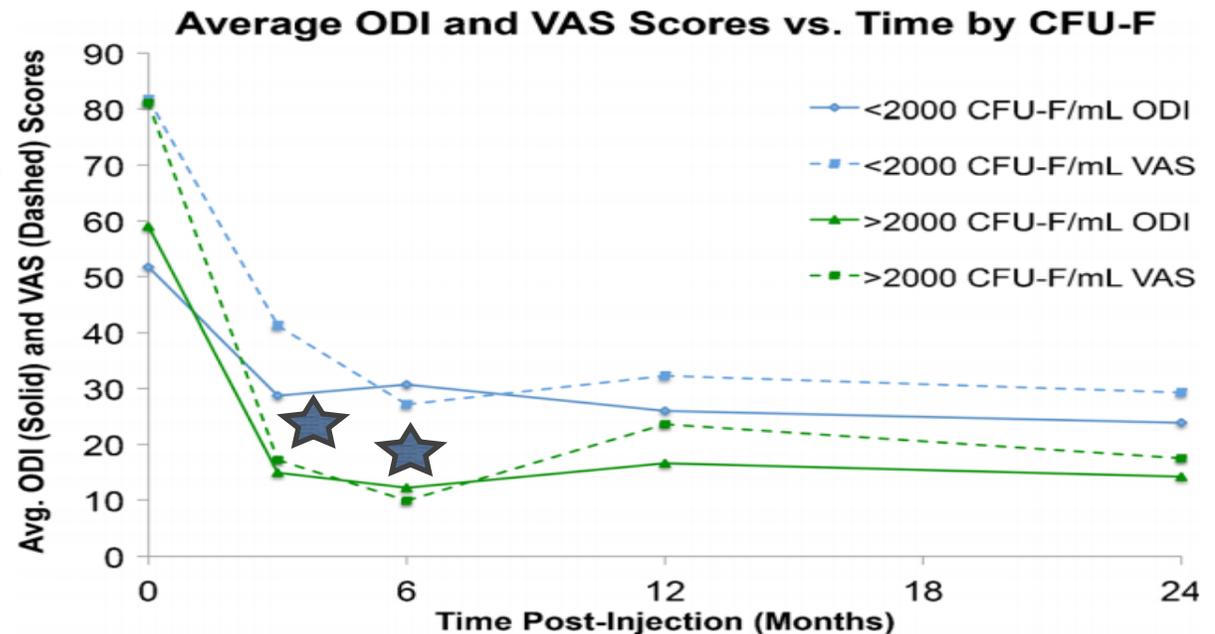


Fig. 2 Average ODI and VAS scores of patients through 24 months according to CFU-F concentrations <2,000 (*blue*) or >2,000 (*green*) CFU-F/ml in BMC. 238×162 mm (300×300 DPI)



**Randomized, Controlled Trial
Evaluating Safety & Effectiveness of
Immunoselected, Allogeneic
Mesenchymal Precursor Cells for
Low Back Pain**

Michael DePalma MD

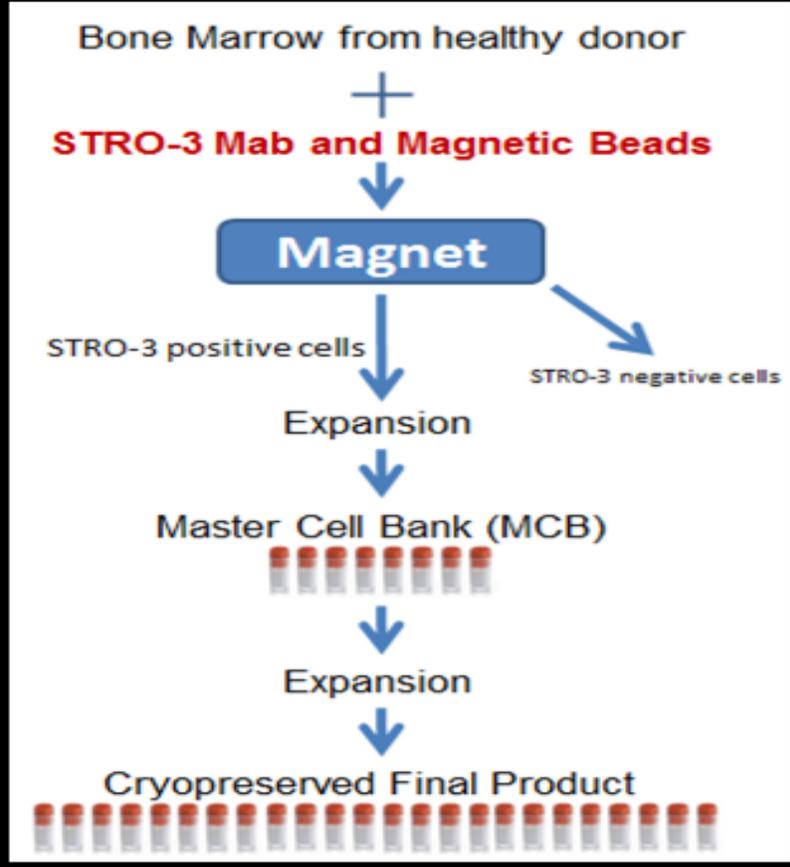
Kasra Amirdelfan MD; Hyun Bae; Domogoj Coric MD; Andrew Sumich MD; Tory McJunkin MD; Ken Pettine MD; Hyun Hong MD; Kee Kim MD; William J. Beckworth MD; Michael Pullar MD; Gary Ghiselli MD; Scott Bainbridge MD; Randall Dryer MD; Tim Deer MD; Roger D. Brown

*The Spine Intervention Society
24th Annual Scientific Meeting*



Financé par Mesobalst Inc





Caution: New Drug—Limited by Federal (or United States) law to investigational use.

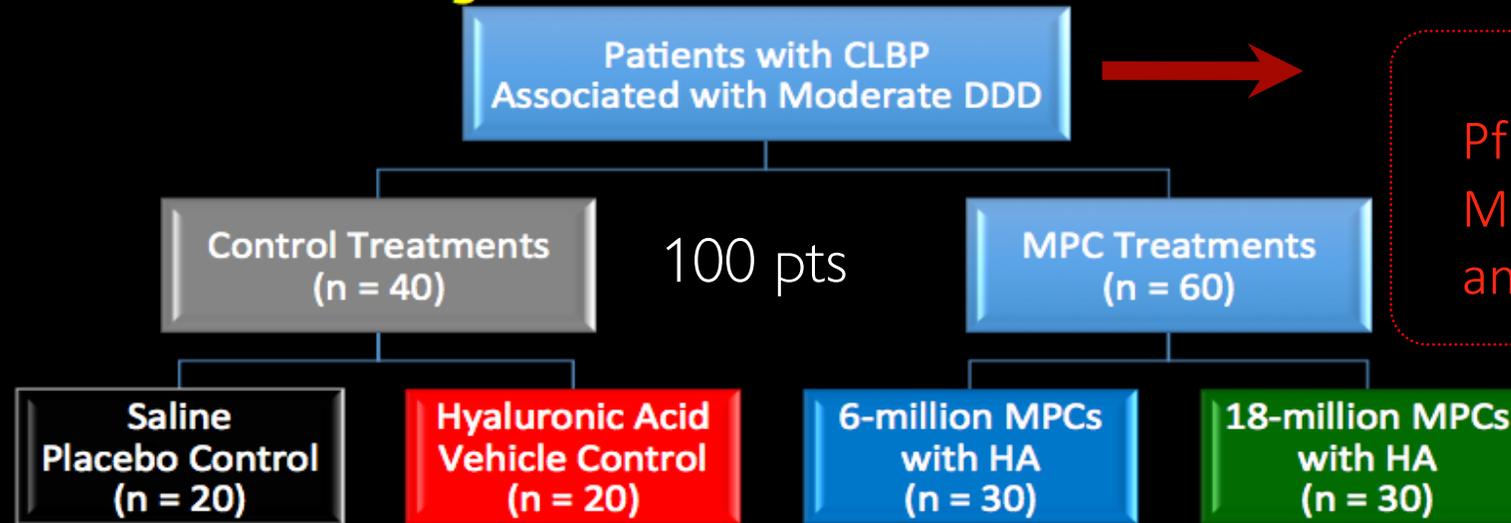
CELLULES ALLOGÉNIQUES

CULTURE IN VITRO

Banque maîtresse de cellules



Methodology: Phase 2 Clinical Trial Design of MPC Injection for CLBP



Pfirman 3-6
Modic 1 ou 2 Déchirure
annulaire ad gr 4

Prospective, multi-center, randomized, double-blind, controlled study

- Patients and radiographic evaluators blinded to treatment

Follow-up: 1, 3, 6, 12, 24 & 36 months

Safety Evaluations

- Adverse Events
- Treatment Failure (Surgical & Injection Interventions)
- Immunological Testing
- Blood chemistry & Inflammatory markers
- Radiographic
 - Heterotopic ossification
 - Disc degeneration

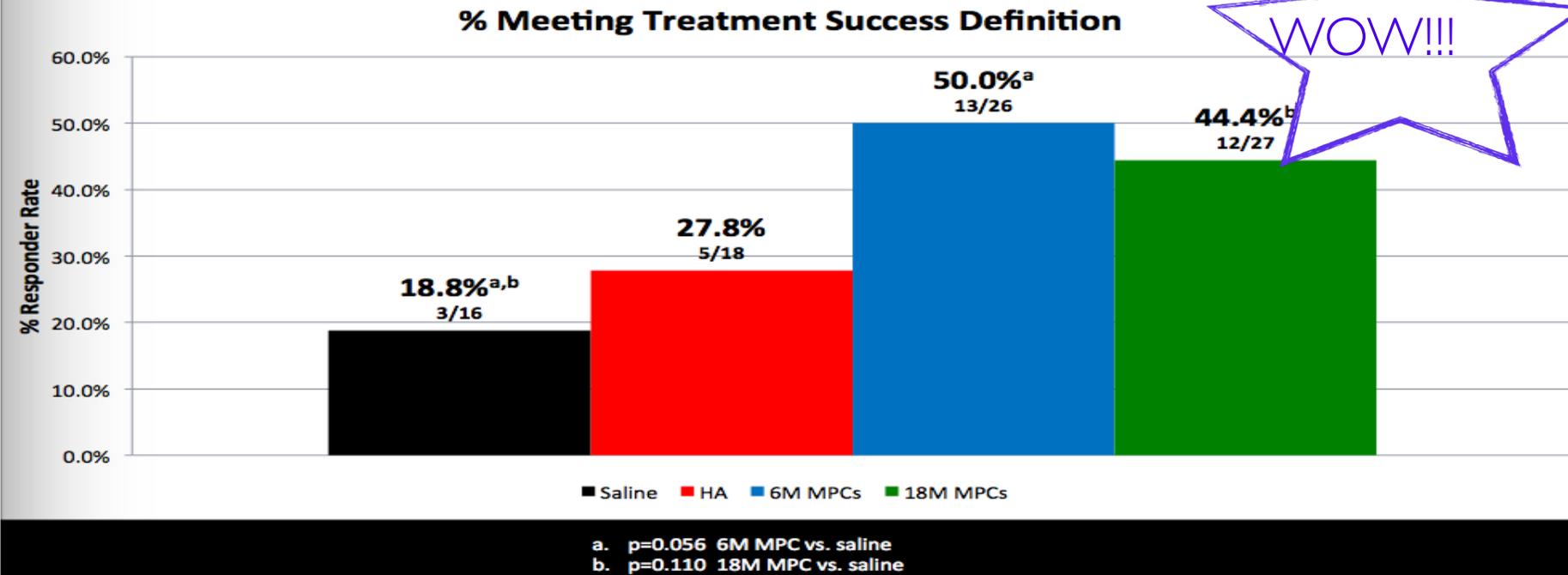
Efficacy Evaluations

- Lower Back and Leg Pain measured by VAS Score
- Oswestry Disability Index (ODI)
- SF-36
- Work Productivity & Activity Index (WPAI)
- Medication usage
- Radiographic Changes
 - MRI
 - X-ray & Stability



Treatment Success at 12 Months

Treatment Success Endpoint
50% VAS back pain reduction at 12 months; AND 15 point ODI improvement at 12 months; AND
no intervention at the treated level through 12 Months

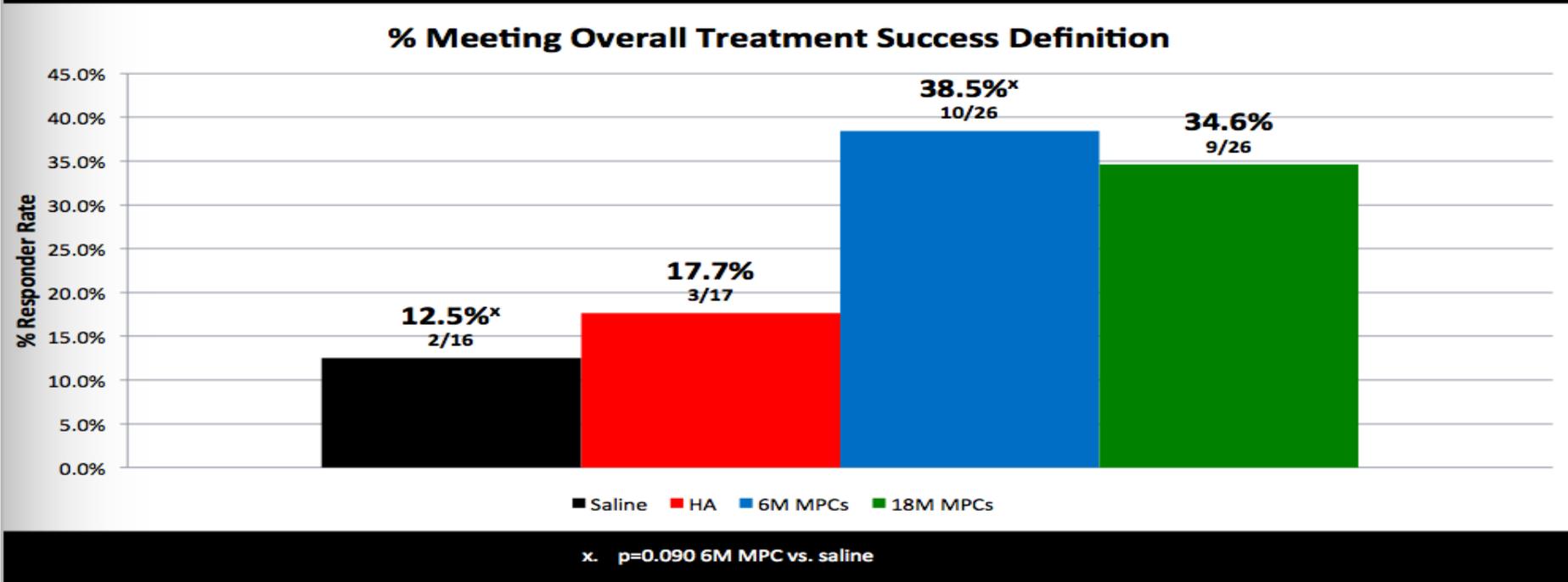


Succès: À 12 mois- ↓ 50% ÉVA ET ↑30% fonction (ODI) ET pas autre intervention



24 mois

Overall Treatment Success Endpoint
50% VAS back pain reduction at both 12 and 24 months; AND 15 point ODI improvement at both 12 and 24 months; AND no intervention at the treated level through 24 Months



Next Steps

- Conduct Randomized, placebo controlled Phase 3 clinical trial comparing 6-million MPC dose to saline placebo control
- First Phase 3 clinical study is on-going at 30 sites in the US and Australia



Mesoblast Phase 3 Cell Therapy Trial for Chronic Low Back Pain Completes Enrollment

[f](#) [t](#) [in](#) [G+](#) [p](#) | [@](#) Email | [Print Friendly](#) | [Share](#)

March 28, 2018 18:25 ET | Source: Mesoblast Limited

Profile
Mesoblast Limited



RESEARCH

Open Access



Safety and tolerability of intradiscal implantation of combined autologous adipose-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid in patients with chronic discogenic low back pain: 1-year follow-up of a phase I study

CELLULES CULTIVÉES COLLAGÉNASE AVEC MATRICE

Hemant Kumar^{1†}, Doo-Hoe Ha^{2†}, Eun-Jong Lee^{3†}, Jun Hee Park⁴, Jeong Hyun Shim⁴, Tae-Keun Ahn⁵, Kyoung-Tae Kim⁶, Alexander E. Ropper⁷, Seil Sohn¹, Chung-Hun Kim⁸, Devang Kashyap Thakor⁹, Soo-Hong Lee^{10*} and In-Bo Han^{1*}

Première étude clinique démontrant la sécurité et tolérabilité de l'implantation de cellules autologues CSM-TA et dérivé acide hyaluronique (DAH) pour lombalgie
Étude clinique de phase 1

Approuvé par Ministère du Food and Drug Safety of South Korea



Critères inclusion

- 19-70 ans
- Dlr axiale chronique \geq 3mois
- VAS \geq 4, ODI \geq 30%
- Échec rx conservateur :
 - Physio, méds, blocs facettaires ou BBM
- Pfirman gr 3-4 à 1 ou 2 niveaux à IRM- DD ++
- Discographie + cz tous les pts avec scan post-disco

Critères exclusion

- Chx antérieure
- Sténose spinal
- Grosse HD
- MODIC 3
- Collapse de espace discal $>$ 50%
- Autres: conditions médicales instables



Outcome primaire: Pas effet secondaire lié à la transplantation

Table 3 Comparison of patients' outcomes according to time points

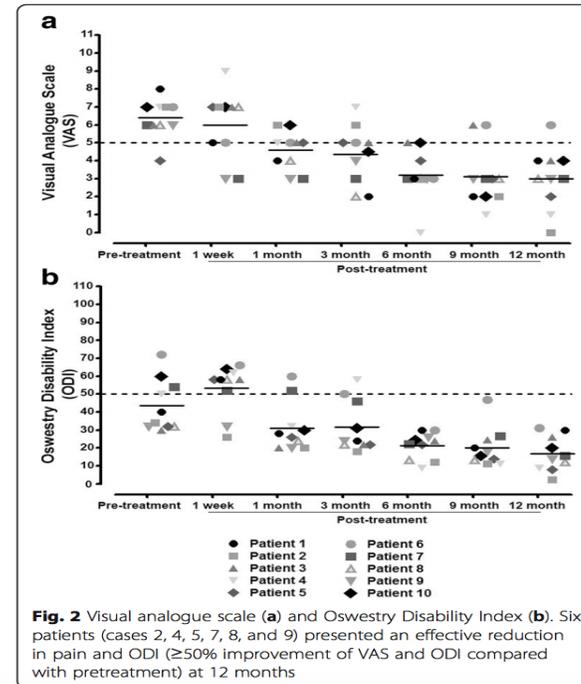
	VAS			ODI		
	Mean	P value_WSR	P value_paired t	Mean	P value_WSR	P value_paired t
Baseline-1 week	0.5	0.4766	0.5212	-10.6	0.0977	0.00489
Baseline-1 month	1.9	0.0098	0.0044	11.6	0.002	0.0014
Baseline-3 months	2.15	0.0156	0.014	11.09	0.0117	0.006
Baseline-6 months	3.3	0.0039	0.0008	21.52	0.002	0.0016
Baseline-9 months	3.4	0.0039	0.0012	22.72	0.002	0.0002
Baseline-12 months	3.6	0.002	0.0003	26.02	0.002	0.0004
Baseline-mean of each visit	2.475	0.0039	0.001	13.725	0.002	0.0018

VAS visual analogue scale, ODI Oswestry Disability Index, WSR Wilcoxon signed-rank test

Table 4 Percentage reduction of VAS and ODI at 1, 3, 6, and 12 months post injection and ADC value improvement at 1, 6, and 12 months post injection

Patient number	Reduction in VAS (%)				Reduction in ODI (%)				ADC value			
	1 month	3 months	6 months	12 months	1 month	3 months	6 months	12 months	Pre treatment	1 month	6 months	12 month
1	50	75	63	50	30	40	25	25	1060	1290	1410	1456.7
2	15	15	57	100	41	47	65	91	1423.3	1413.3	1180	1160
3	17	17	17	33	33	27	20	13	1230	1480	1050	1193.3
4	29	0	100	86	36	38	82	82	1056.7	1230	1116.7	1086.7
5	0	25	25	50	19	31	31	75	1623.3	1470	1516.7	1583.3
6	29	29	57	14	17	31	58	36	1036.7	875.3	ND	ND
7	50	50	50	50	4	15	58	70	1173.3	992.3	1236.7	1063.3
8	33	67	50	50	25	31	59	63	834.3	800.7	998.7	965
9	50	33	50	50	38	25	19	56	1243.2	1366.7	1470	1496.7
10	14	43	29	43	50	48	60	57	1034.6	1226.7	1036.7	1053.3

VAS visual analogue scale, ODI Oswestry Disability Index, ADC apparent diffusion coefficient, ND not determined



Outcomes secondaires: Succès= \downarrow VAS et ODI $\geq 50\%$

À 6mois: 7/10 pts et à 12 mois: 6/10 pts

□ Pas de différence SS entre groupe low-dose (20×10^6) vs high-dose (40×10^6)



Défis reliés SCM

1. Meilleure source de SC? MO, TA, ombilical?
2. Manipulation
 - Culture?
3. Petite dose meilleure?
 - Effet plafond? Trop haute dose pourrait excéder la limite de la viabilité des cellules donneurs dans l'env NP:
accumulation cellules mortes et déchets
4. Survie cellulaire après implantation dans un environnement hostile?
5. Répétition des injections?



6. Fuite des cellules lors implantation

- Injection dans une matrice/dérivé AH?
- Dégradabilité de la matrice

7. Meilleur candidat?

- DD + avancée...meilleure réponse? (Connect Tissue Res 2008; 49 (1): 15-21)

Oehme D et al. Stem Cell International 2015. ID 946031, 16 pages

Ghosh P et al. Journal of Neurosurgery: Spine, 2012; 16 (5): 474-488.

Bertram H et al. Bichem Biophys Res Commun. 2015;331:1185-92.

Conclusion

- **SÉLECTION DES PTS PRIMORDIALE!!!**
- S'assurer que le pt présente une dlr discogénique
- Programme exs stabilisation lombaire ESSENTIEL
- Tenter épidurale caudale
- Éliminer dlr facettaire/SI
- Provocation discale PRN



Traitements

1. PRP- régénératif/anti-inflammatoire:

- IRM: HIZ, déchirure annulaire, protrusion $\leq 5\text{mm}$

2. Ozone- AI/analgésique/momification:

- IRM: HD $\geq 5\text{mm}$, dégénérescence discale

3. Annuloplastie bipolaire par RF- analgésique/fibrose (\$\$\$):

- IRM: déchirure annulaire, petite HD



CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMALES

Très prometteur!!!!

- Cellules cultivées (autologue ou allogénique)
- Injectées avec une matrice
- Utilisation de la collagénase (pour cellules TA)

Non-autorisé par Santé Canada x 2019



Demeurez sceptiques!
Ne pas prendre les pts
pour des cobayes
Revenir à la base...

