

SUJET DU PROJET DOCTORALE	Exploration du cartilage articulaire par analyse mécanique multi-échelle guidée par l'imagerie (CartiMMage)
ETABLISSEMENT	Université de Montpellier, France
UNITE DE RECHERCHE	Laboratoire de Mécanique et Génie Civil (LMGC), CNRS – 860 rue Saint Priest
ECOLE DOCTORALE	ED 166 - Information, structures et systèmes (I2S)
DIRECTEUR DE THESE	Patrick Cañadas
CO-DIRECTEURS DE THESE	Cristina Cavinato, Simon Le Floc'h

➤ **Résumé du projet :**

Afin de comprendre comment le cartilage articulaire (CA) répond aux charges mécaniques, il est important d'étudier les micro-mécanismes de déformations et les contraintes qui se produisent dans le tissu pendant le mouvement, ainsi que le rôle mécano-biologique des cellules qui constituent ce tissu. L'étude de la réponse à la charge des composants tissulaires dans des cas sains et pathologiques tels que l'arthrose est difficile car les méthodes actuellement utilisées sont extrêmement sélectives à l'échelle spatiale. Ce projet de doctorat relève ces défis grâce à une approche mécanique expérimentale multi-échelle guidée par l'imagerie. Un modèle numérique, alimenté par les données expérimentales, permettra de confirmer les micromécanismes de déformations et de combler les défauts de compréhension des propriétés multi-échelles du tissu. Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une collaboration des experts en biomécanique et des biologistes et rhumatologues spécialisés dans les modèles du CA.

➤ **Localisation :**

Le site principal de recherche sera le Laboratoire de Mécanique et Génie Civil (LMGC) de l'Université de Montpellier (Campus St Priest) avec une décentralisation vers les laboratoires de l'Institut de Médecine Régénératrice et Biothérapies (IRMB, INSERM/UM, CHU Montpellier, France).

➤ **Profil recherché :**

Le profil recherché est un candidat motivé et passionné par la recherche scientifique avec une forte capacité d'analyse et de résolution de problèmes. Le candidat devra avoir une formation de master ou d'ingénieur en (bio)mécanique, matériaux, bioingénierie ou dans un domaine similaire, ainsi qu'une connaissance solide des principes de la mécanique des structures et des matériaux. Des connaissances préalables en imagerie, techniques expérimentales et/ou en modélisation numérique par éléments finis seront appréciées. De plus, le candidat devra être capable de communiquer efficacement ses résultats de recherche, à la fois à l'écrit et à l'oral, en français et en anglais.

➤ **Description détaillée du projet :**

Pendant le mouvement de nos articulations, le CA remplit diverses fonctions, notamment la transmission des contraintes mécaniques et l'absorption des chocs, tout en maintenant sa surface continuellement lubrifiée. L'activité mécanobiologique des cellules du CA sous stimulation mécanique, maintient l'équilibre homéostatique du tissu. Par conséquent, la détection des contraintes microscopiques par les cellules est un point central dans la détermination des cycles de régénération dans des conditions de charge normales, dans la prédiction des blessures et dans la progression de maladies telles que l'arthrose [1]. La détermination des niveaux de contrainte

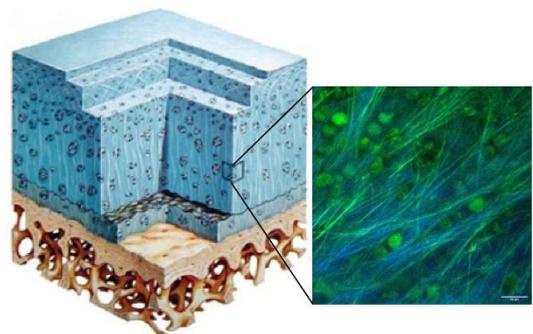


Figure 1 Disposition architecturale du cartilage articulaire (à gauche) et microstructure observée par microscopie multiphotonique (à droite). Adapté de Landínez-Parra et al. [2] et Chernyatinskiy et al. [3].

nécessaires à l'activation des cellules est donc cruciale, par exemple pour le développement de bioréacteurs régénératifs pour le CA, ou encore la compréhension du développement des maladies dégénératives. Cependant, nous connaissons encore peu de choses sur ces mécanismes.

La collaboration bien établie entre les biologistes de l'IRMB du groupe 'Biologie des cellules souches mésenchymateuses et thérapies du cartilage' et de l'équipe 'Biomécanique des Interactions et de l'Organisation des Tissus et des Cellules" (BIOTIC) du LMGC a permis jusqu'à présent d'étudier le développement du CA au moyen de modèles *ex vivo* et numériques de micropellets de cartilage stimulé mécaniquement [4,5]. Cette collaboration évolue vers la caractérisation de matériaux de plus en plus élaborés utilisant des échafaudages biomimétiques imprimés en 3D [6]. Cependant, ces échafaudages présentent encore des limites dans leur capacité à atteindre des rigidités et des déformations à la rupture comparables à ceux des tissus natifs. Une avancée qui permettra de consolider cette collaboration est l'utilisation de techniques de caractérisation mécanique couplées à l'imagerie, qui constitue jusqu'à présent un chaînon manquant dans la compréhension des différences entre les constructions synthétiques et les tissus natifs.

Dans ce projet, la prise en compte directe des cellules, de la MEC et des composants qui les relie, ainsi que de la phase fluide permettra l'analyse des différences entre les propriétés mécaniques observées aux échelles millimétrique et microscopique de ce tissu biologique complexe, activateur mécanique potentiel de l'activité cellulaire. Ceci requiert un couplage minutieux d'études expérimentales avec des tests mécaniques guidés par imagerie et reproductibles avec des techniques modernes de microscopie à haute résolution, et une modélisation numérique et théorique multi-échelle du comportement mécanique.

Une première phase reposera sur l'exploitation d'un test mécanique macroscopique de compression [7], reproductible et cohérent, afin de caractériser le comportement, dépendant et indépendant du temps, des volumes des plateaux tibiaux de modèles murins, et ce, sous guidage par imagerie. Les images seront acquises au niveau milli- et micro-métrique grâce au couplage de caméras à haute résolution et de la microscopie multiphoton qui permettra d'acquérir la microstructure 3D en fonction de l'état de charge. Des tests de microindentation par spectroscopie de force dynamique AFM permettront ensuite de caractériser la réponse mécanique microscopique spécifique des composants du CA. Une attention particulière sera accordée à la définition des résultats mécaniques à l'échelle du tissu et de chaque microcomposant déterminant, à savoir l'hétérogénéité, l'anisotropie, la non-linéarité, ainsi que la perméabilité du tissu. En parallèle, les propriétés microstructurales et immunohistochimiques des composants tissulaires seront extrapolées [8].

Une seconde phase sera basée sur le développement de modèles mécaniques numériques de croissance et de remodelage alimentés par nos observations expérimentales multi-échelles. Des analyses récentes ont souligné l'importance de traiter le CA comme un matériau composite composé d'au moins deux phases, solide et fluide, avec des descriptions constitutives appropriées [9]. Pour sécuriser l'approche de modélisation, nous commencerons avec un modèle constitutif visco-poro-hyperélastique sans réseau de fibres explicite, pour évoluer vers des modèles visco-poro-hyperélastiques renforcés par des fibres. Une approche de mélange sous contraintes adaptée au CA et implémentée en FEM sera complétée en y intégrant les lois hyperélastiques dont les paramètres auront été estimés à l'aide des essais multi-échelles précédents. Enfin, nous ajouterons une approche multi-échelle dans le modèle grâce à une procédure d'homogénéisation exploitée précédemment pour les tissus mous à fibres ondulées [10]; dans cette approche, les éléments microstructuraux dans l'environnement proche de la cellule pourront être explicitement pris en compte. On veillera en particulier à laisser la possibilité d'introduire progressivement des termes décrivant l'activité cellulaire dans la formulation pour une ouverture vers de futurs projets davantage spécialisés dans la mécanobiologie du CA [11].

➤ **Candidature :**

Un CV, une lettre de motivation et un relevé de notes de scolarité doivent être envoyés à patrick.canadas@umontpellier.fr et cristina.cavinato@umontpellier.fr **avant le 8 mai 2023**. Des lettres de recommandation favorables à votre candidature sont également les bienvenues.

➤ **Aspects administratifs :**

L'étudiant en doctorat est lié par des accords approuvés par l'État à l'Université de Montpellier. Ce doctorat est financé pendant 36 mois, à partir de l'automne 2023 (salaire brut mensuel d'environ 2100 €/mois).

➤ **Références :**

- [1] D.L. Robinson, M.E. Kersh, N.C. Walsh, D.C. Ackland, R.N. de Steiger, M.G. Pandy, J. Mech. Behav. Biomed. Mater. 61 (2016) 96–109.
- [2] N.S. Landínez-Parra, D.A. Garzón-Alvarado, J.C. Vanegas-Acosta, N.S. Landínez-Parra, D.A. Garzón-Alvarado, J.C. Vanegas-Acosta, Mechanical Behavior of Articular Cartilage, IntechOpen, 2012.
- [3] C. Chernyatinskiy, H. Fan, M. Le, Z. Zhang, E. Ye, J. Xsu, M. Lutas, B. Gao, T. Ye, in: Multiphoton Microsc. Biomed. Sci. XXIII, SPIE, 2023, pp. 108–116.
- [4] G. Dusfour, M. Maumus, P. Cañadas, D. Ambard, C. Jorgensen, D. Noël, S. Le Floc'h, Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 112 (2020) 110808.
- [5] N. Petitjean, G. Dusfour, P. Cañadas, M. Maumus, P. Valorge, S. Devic, J. Berthelot, E. Belamie, P. Royer, C. Jorgensen, D. Noël, S. Le Floc'h, Mater. Sci. Eng. C 121 (2021) 111800.
- [6] T. Brossier, G. Volpi, J. Vasquez-Villegas, N. Petitjean, O. Guillaume, V. Lapinte, S. Blanquer, Biomacromolecules 22 (2021) 3873–3883.
- [7] J.M. Patel, B.C. Wise, E.D. Bonnevie, R.L. Mauck, Tissue Eng. Part C Methods 25 (2019) 593–608.
- [8] C. Cavinato, M. Chen, D. Weiss, M.J. Ruiz-Rodríguez, M.A. Schwartz, J.D. Humphrey, Front. Cardiovasc. Med. 8 (2021).
- [9] E.K. Moo, M. Ebrahimi, S.C. Sibole, P. Tanska, R.K. Korhonen, Acta Biomater. 153 (2022) 178–189.
- [10] C. Piao, S. Lefloch, P. Cañadas, C. Wagner-Kocher, P. Royer, in: Journ. GDR Mecabio 2021, Biviers, France, 2021.
- [11] X. Wang, C.P. Neu, D.M. Pierce, Curr. Opin. Biomed. Eng. 11 (2019) 51–57.