

Directrice de thèse : Cécile Baron  
Adresse email : [cecile.baron@univ-amu.fr](mailto:cecile.baron@univ-amu.fr)  
Institut des Sciences du Mouvement UMR 7287 CNRS - AMU  
page web : <http://www.ism.univmed.fr/baron>

Co-Directrice de thèse : Carine Guivier-Curien  
Adresse email : [carine.guivier@univ-amu.fr](mailto:carine.guivier@univ-amu.fr)  
Institut de Recherche sur les Phénomènes Hors Equilibre UMR 7342 CNRS – AMU  
page web : <https://www.irphe.fr/~guivier>

L'os est un matériau vivant capable de se régénérer pour s'adapter aux sollicitations mécaniques de son environnement par le processus de (re)modelage osseux. Malheureusement, malgré son étonnante capacité de guérison, 5 à 10 % des fractures présentent un retard ou une absence de consolidation (*delayed and non-union fractures*).

**Qui ne connaît pas de personne victime d'une fracture osseuse ?** Les causes d'une fracture osseuse peuvent être de nature très différente : traumatismes, stress (fracture de fatigue), maladies et troubles osseux idiopathiques ou congénitaux, métastases osseuses, traitements thérapeutiques tels que la pose de prothèses, l'allongement osseux ou la résection tumorale. Bien que le domaine de la régénération osseuse ait connu de grands progrès ces dernières décennies, coupler un diagnostic personnalisé et un traitement optimal de la fracture osseuse demeurent un défi de taille en raison du grand nombre de variables à prendre en compte. **Les modèles *in-silico* peuvent aider à mieux appréhender cette complexité et ainsi à améliorer la compréhension des processus de régénération osseuse pour une meilleure prise en charge des fractures.**

L'utilisation des ondes ultrasonores dans les applications médicales est surtout connue pour des dispositifs de diagnostic tels que l'échographie. L'intérêt des modalités ultrasonores en imagerie par rapport à des modalités conventionnelles de type RX ou IRM est multiple : non-invasif, non-destructif, non-irradiant, non-ionisant, dispositifs de faible coût et portables permettant d'envisager une utilisation au lit du patient. Ces caractéristiques prennent une résonance particulière dans le cas des prises en charge pédiatriques. Mais les ultrasons peuvent également être vecteur thérapeutique.

**La stimulation ultrasonore de la régénération osseuse (SURO)** d'abord controversée est aujourd'hui reconnue par les communautés scientifique et médicale. La première observation clinique de l'effet des ultrasons sur la cicatrisation osseuse a été rapportée dans les années 50 (Corradi et Cozzolino, 1953). A partir des années 80, la SURO a alimenté bon nombre de publications scientifiques : culture cellulaire (Fung et al. 2014; Puts et al. 2016), modèle animal (Duarte 1983, Pilla 1990, Azuma 2001), étude clinique (Malizos et al. 2006), suscitant la controverse pour aboutir aujourd'hui à un consensus en sa faveur. En 1994, la Food and Drug Administration a donné son accord pour que la stimulation ultrasonore soit utilisée dans les protocoles médicaux et paramédicaux de traitement de fractures, et un appareil basé sur ce principe est commercialisé par la société Bioventus (Exogen®). **Pour autant, les processus multi-physiques sous-jacents demeurent mal-compris (Padilla et al. 2014).**

En parallèle des études qui s'attachent à comprendre les processus biologiques en réponse à la SURO (de la cellule à l'organe), on trouve de nombreux travaux sur la mécanotransduction de l'os. La mécanotransduction est la traduction d'un stimulus mécanique en réponse biologique. La mécanotransduction de l'os associée à la réparation osseuse est complexe, multi-échelle et multiphysique. L'impossibilité de mener des expériences *in-vivo*, renforce la nécessité de développer des modèles théoriques et numériques comme celui décrit dans ce projet.

Le projet propose de créer une passerelle entre 2 communautés, celle des mécaniciens et celle des biologistes et cliniciens en développant un modèle numérique éléments finis (EF) sous Comsol Multiphysics simulant la stimulation ultrasonore d'un os humain dans une configuration proche de l'*in-vivo*. L'os est un tissu multi-composant et multi-échelle et l'interaction avec les ultrasons nécessite un modèle « du tissu à la cellule ».

Le travail de thèse se répartit sur 2 aspects :

1 - Caractérisation morphométrique et physique de la double-porosité corticale - L'os est considéré ici comme un milieu à 2 niveaux de porosité : vasculaire ( $\varnothing \sim 100 \mu\text{m}$ ) et lacuno-canaliculaire ( $\varnothing \sim 100\text{nm} - 10 \mu\text{m}$ ). Un des paramètres-clés de la modélisation de Biot est la **perméabilité** du milieu poroélastique. A ce jour, la mesure expérimentale de la perméabilité du réseau lacuno-canaliculaire (RLC) est inaccessible. Par conséquent, la perméabilité du RLC est estimée par des approches théoriques ou expérimentales couplées à des modèles numériques/analytiques et varie entre  $10^{-17}$  à  $10^{-25} \text{m}^2$  (Cardoso 2013).

Les avancées récentes en imagerie RX fournissent une meilleure estimation de la morphométrie du RLC en 3D donnant ainsi accès à une estimation réaliste du flux. Grâce à ces moyens d'investigation, on cherchera à obtenir une évaluation de la perméabilité du RLC de l'os cortical qui alimentera le modèle numérique.

2 - Estimation des contraintes mécaniques induites par les ultrasons (US) sur les cellules osseuses - Cette partie de l'étude concerne 2 échelles spatiales et plusieurs physiques prises en compte à l'aide d'un modèle EF (Comsol Multiphysics). La stimulation ultrasonore est générée à l'**échelle du tissu osseux considéré comme un milieu poroélastique** et la cible d'étude est la cellule osseuse pilote de la réponse biologique, à l'**échelle microscopique**.

Une meilleure compréhension des mécanismes de stimulation US sur le remodelage osseux permettra d'envisager des applications diverses : aide au traitement des fractures, optimisation du traitement de callotasis (allongement osseux), traitement des métastases osseuses, aide à la cicatrisation péri-prothétique etc.

## Bibliographie

- Azuma Y. et al. 2001, *Journal of Bone and Mineral Research* 16 : 671–680.  
Cardoso, L. et al., 2013. *Journal of Biomechanics*, Special Issue: Biofluid Mechanics, 46: 253–65.  
Corradi, C., Cozzolino, A., 1953. *Archivio di Ortopedia* 66 (1), 77–98.  
Duarte, L. R., 1983. *Archives of Orthopaedic and Traumatic Surgery* 101: 153–59.  
Fung, C-H., et al., 2014. *Ultrasonics* 54: 1358–65.  
Malizos, K. et al., 2006. *Injury* 37 (1, Supplement): S56–62.  
Padilla, F., et al., 2014. *Ultrasonics* 54 (5): 1125–45.  
Pilla, A.A., et al., 1990. *Journal of Orthopaedic Trauma* 4 : 246–253.  
Puts, R., et al., 2016. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (1): 91–100.

## Profil du candidat

Le candidat devra avoir des bases solides en mécanique des fluides et des solides et des compétences en modélisation numérique. Des connaissances en biomécanique et/ou acoustique seront un plus. Le sujet proposé est un sujet ouvert et passionnant qui demande ténacité et esprit d'initiative

## Postuler

Les candidatures seront adressées par mail à Cécile Baron ([cecile.baron@univ-amu.fr](mailto:cecile.baron@univ-amu.fr)) et Carine Guivier-Curien ([carine.guivier@univ-amu.fr](mailto:carine.guivier@univ-amu.fr)) et comporteront les relevés de notes du M2, un CV, une lettre de motivation ainsi que d'éventuelles lettres de recommandation.

Cette thèse est proposée dans le cadre de l'appel à projets inter-ED AMU (<https://college-doctoral.univ-amu.fr/fr/appel-a-projet-inter-ed>). Le résultat des attributions des 6 contrats doctoraux sera notifié début juin suite aux auditions des 12 projets présélectionnés.