

SUJET DE THESE
(Susceptible d'être financé par un contrat doctoral)
année 2013, www.lemta.fr

TITRE : Modélisation multiéchelles du comportement mécanique du ligament articulaire et d'un biosubstitut optimisé dans une démarche d'ingénierie tissulaire.

ENCADREMENT :

Prénom, Nom : Jean-François Ganghoffer, Rachid Rahouadj

Email et téléphone : jean-francois.ganghoffer@univ-lorraine.fr (03 83 59 57 24)

rachid.rahouadj@univ-lorraine.fr (03 83 59 57 23)

Adresse Postale : LEMTA, 2, Avenue de la Forêt de Haye,
54 518 Vandœuvre-lès-Nancy

NATURE DU TRAVAIL :

Investigation comportant deux parties :

- **Modélisation et simulation numérique :** analyses micromécaniques (code dédié aux milieux fibreux).
- **Expérimentation :** essais mécaniques sur scaffold ; analyse géométrique et mécanique à l'échelle microscopique par tomographie ; participation à la culture cellulaire en conditions de sollicitations statiques et dynamiques.

RESUME :

Cette thèse correspond au prolongement des études menées depuis quelques années dans le cadre de l'Opération Scientifique Biomécanique et Bioingénierie consistant à développer un nouveau biosubstitut pour l'orthopédie réparatrice. Elle s'appuiera sur l'expérience et les résultats acquis lors des travaux réalisés dans le cadre du travail de thèse de Cédric Laurent (09/2012). Il s'agit donc de mettre en œuvre de nouveaux moyens thérapeutiques visant la réparation de lésions de l'articulation du genou. L'étude visera principalement les ligaments croisés (antérieur et postérieur). Les résultats attendus ainsi que la méthodologie pourront être étendus à d'autres ligaments articulaires. Des lois de comportement complexes du ligament articulaire et du biosubstitut seront élaborées, prenant en compte les aspects multiéchelles et les phénomènes visqueux à l'échelle des fibres et des fibrilles. Le travail est clairement pluridisciplinaire, car il met en œuvre une démarche d'ingénierie virtuelle reposant sur :

- des modèles micromécaniques de milieux fibreux, des essais spécifiques pour identifier les lois de comportement ;
- des aspects de culture cellulaire sous flux en bioréacteur ;
- et la prise en compte des insertions osseuses lors de l'implantation chirurgicale du biosubstitut.

Ce travail laisse envisager des avancées significatives en ingénierie tissulaire du ligament et permettra à Nancy de se positionner au niveau national comme leader dans ce domaine, et d'être très compétitif à l'échelle internationale.

COLLABORATIONS :

Biopôle (IMOPA), Nancy.

LSSMAT, Ecole Centrale de Paris.

SUJET DETAILLE :

La thématique abordée concerne un problème de santé publique de première importance, et les domaines d'applications de l'ingénierie tissulaire concernent de nombreux tissus : ligaments, tendons, os, peau, système cardiovasculaire. Cette thèse est centrée sur le

développement de **bioligaments** par **ingénierie tissulaire**. L'objectif global de l'ingénierie tissulaire est de créer un néotissu en s'appuyant sur une démarche pluridisciplinaire. Rappelons que les équipes de l'Université de Lorraine impliquées ont acquis au fil du temps un ensemble de compétences scientifiques et techniques uniques permettant le développement de nouvelles générations de biomatériaux. Ce savoir-faire résulte d'un partenariat ancien entre biologistes moléculaires, biochimistes de la matrice extracellulaire, ingénieurs du génie des procédés, chimistes des polymères, mécaniciens et bien entendu, cliniciens hospitaliers (rhumatologues, orthopédistes).

Très peu de laboratoires universitaires abordent le sujet en France, soit (Paris 13 Villetaneuse : V. Migonney, l'Ecole de Vétérinaire de Maison Alfort,...) pour les plus importants. Ce panorama national contraste avec le paysage international : nombreux y sont les acteurs, les principaux étant : MIT (USA), Columbia University (USA) ; University of Washington (USA); University of Virginia (USA); GeorgiaTech-Atlanta (USA); Cleveland (USA); University of San Diego (USA); University College of London (UK); University of Wuhan (Chine); National University of Singapore.

Le biosubstitut constituera un produit innovant, dont l'architecture multistructurée permettra de mimer les principales spécificités anatomiques de l'articulation du genou, et le comportement mécanique et cinématique du LCA constitué de plusieurs faisceaux. Il s'agira donc d'un projet ambitieux dans lequel les conditions d'obtention d'une microstructure fibreuse anisotrope constituent un véritable challenge. Les laboratoires partenaires de ce projet ont l'habitude d'un travail collaboratif ; ils bénéficient d'une proximité géographique, et disposent du savoir-faire nécessaire au succès du projet. Enfin, ce travail s'inscrit dans le cadre de la Fédération de Recherche Jacques Villermaux. Il fait naturellement suite aux travaux de Cédric Laurent, qui au cours de sa thèse a proposé, fabriqué et modélisé une structure de tresse multicouche performante (fig. 1 ci-dessous) dont la viabilité biologique a été prouvée par des essais préliminaires de culture statique.

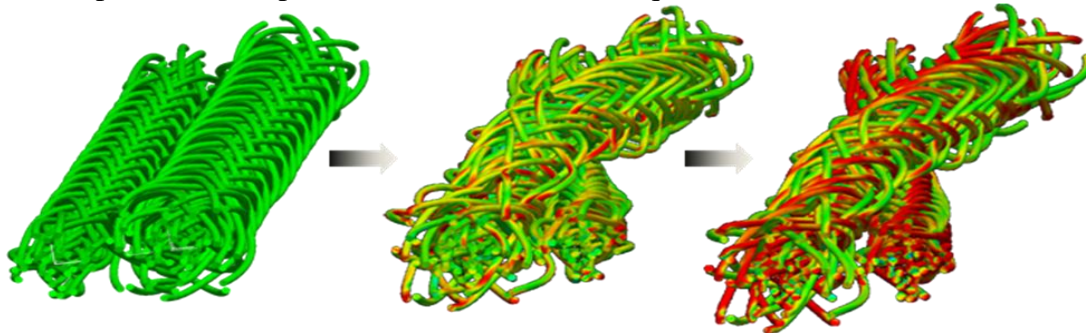


Fig. 1 : modélisation EF d'un biosubstitut bi-faisceaux en sollicitation de traction-torsion. Champ de déformation équivalente au sens de Von Mises [Thèse C. Laurent, 11/09/2012]

Programme scientifique

Il se décompose en plusieurs parties, décrites ci-dessous, et soulignant la pluridisciplinarité du sujet, qui se reflète dans le consortium de Laboratoires impliqués : LMSSMAT (simulation micromécanique de milieux fibreux), 3S-R (tomographie X pour les analyses de champs locaux), BIOPOLE (aspects biologiques et biochimiques, culture cellulaire, caractérisation du comportement, essais sur bioréacteur), LEMTA (modélisation et essais mécaniques).

A -Tissu natif (ligament articulaire) : modélisation micromécanique dont les principaux aspects sont les suivants :

- Loi de comportement du ligament croisé antérieur (approche micromécanique) en fonction de ses faisceaux (double) ;
- Effet de dépendance par rapport au temps ;

- Effet des sollicitations cycliques ;
- Prise en compte des spécificités microstructurales (collagènes, matrice,...).

B - Ligament artificiel (scaffold, ensemencé et non ensemencé) : démarche d'ingénierie virtuelle comportant les phases suivantes :

- Modélisation du comportement dépendant du temps, systèmes de fixation (vis, agrafes...) interaction ligament-os-système de fixation (champ de contrainte locaux, tenue mécanique, effet des sollicitations cycliques multiaxiales ; problème local de remodelage osseux... ;
- Couplage fluide-structure au sein du bioréacteur (déjà initié) ;
- Caractérisation mécanique et géométrique du scaffold, avec ou sans ensemencement (tomographie X, collaboration initiée avec L.Orgeas 3S-R) ;
- Colonisation cellulaire, en statique et dynamique (au sein du bioréacteur) (coll. avec le laboratoire IMOPA du Biopôle).

Le candidat recruté devra avoir un goût avéré pour la simulation numérique et la modélisation, avec un intérêt pour l'expérimentation. Un stage de master en biomécanique serait un avantage.

REFERENCES PRINCIPALES :

- A multilayer braided scaffold for Anterior Cruciate Ligament : mechanical modeling at the fiber scale. C. Laurent, D. Durville, D. Mainard, J.-F. Ganghoffer, R. Rahouadj, Journal of Mechanical Behaviour of Biomedical Materials, (2012), Vol. 12, 184-196.
- Morphological Characterization of a Novel Scaffold for Anterior Cruciate Ligament Tissue Engineering, Cédric Laurent, Jean-François Ganghoffer, Jérôme Babin, Jean-Luc Six, Xiong Wang, Rachid Rahouadj, Journal of Biomechanical Engineering, June (2011), Vol.133, pp. 065001-1 065001-9, Transactions of ASME.
- De la mécanique tissulaire à la mécanique cellulaire. C. Laurent, R. Rahouadj, J.F. Ganghoffer. Revue Biofutur, 326, Novembre 2011. 53.

English version

PHD THESIS

(Financed by a doctoral contract)

Year 2013, www.lemta.fr

TITLE: Multiscale modeling of the mechanical behavior of the joint ligament and of an optimized biosubstitute in the context of tissue engineering.

SUPERVISION:

First Name, Name: Jean-François Ganghoffer, Rachid Rahouadj

Email et téléphone : jean-francois.ganghoffer@univ-lorraine.fr (03 83 59 57 24)

rachid.rahouadj@univ-lorraine.fr (03 83 59 57 23)

Postal Address: LEMTA, 2, Avenue de la Forêt de Haye,
54 518 Vandœuvre-lès-Nancy

CONTENT OF THE WORK:

This research project includes two parts:

- **Modeling and numerical simulation:** micromechanical analyses (code dedicated to fibrous media).
- **Experimental work:** mechanical testing on scaffold: geometrical and mechanical analysis at the microscale by tomography ; participation to cell culture under static and dynamical loadings.

ABSTRACT:

This PhD thesis is the continuation of research activities carried out since several years in the group of Biomechanics and Bioengineering, aiming at conceiving and testing new biosubstitutes for reparative orthopedics. We shall rely on the experience and results obtained by Cédric Laurent during his PhD thesis (defended on 09/2012). The aim is to set new therapeutic procedures for the repair of lesions of the knee joint. We shall principally consider the (anterior and posterior) cruciate ligament; nevertheless the obtained results as well as the proposed methodology are extendable to other types of joint ligaments. Complex constitutive laws of the joint ligament shall be elaborated, accounting for multiscale aspects and viscous phenomena at the level of the fibers and fibrils. This work is clearly pluridisciplinary, and it involves a virtual engineering approach, relying on :

- Micromechanical models of fibrous media, and specific testing set-up to identify the constitutive laws;
- Cellular culture under flux in a bioreactor;
- Consideration of the bone insertions during the surgical implantation of the biosubstitute.

This work is expected to bring a significant progress in joint tissue engineering, and will allow the group in Nancy to be both at the forefront of research activities nationwide and also competitive at the international level.

COLLABORATIONS :

Biopôle (IMOPA), Nancy.

LSSMAT, Ecole Centrale de Paris.

DETAILED TOPIC:

The regeneration and repair of injured ligaments is a health problem of primary importance, and many tissues are concerned beyond the ligament, including tendons, bones, skin, or the cardiovascular system. This thesis focuses on the elaboration of bioligaments by virtue of

tissue engineering. The general objective of this discipline is to generate a neotissue relying on a pluridisciplinary approach. Let recall that the teams involved in this project within Université de Lorraine have gained over time a corpus of scientific skills and competencies allowing the development of new generations of biomaterials. This know-how results from a former partnership between molecular biologists, biochemists of the extracellular matrix, engineers of process engineering, polymers chemists, mechanics, and medical doctors and surgeons (rheumatologists, orthopedists).

Very few academic teams are active on this topic in France: (Paris 13 Villetaneuse : V. Migonney, The veterinary school in Maison Alfort,...) to mention only the most important ones. Opposite to this national overview is the existence of many research groups at the international level, the principal one being: MIT (USA), Columbia University (USA) ; University of Washington (USA); University of Virginia (USA); GeorgiaTech-Atlanta (USA); Cleveland (USA); University of San Diego (USA); University College of London (UK); University of Wuhan (Chine); National University of Singapore.

The biosubstitute will be an innovative product, with a multistructured architecture allowing mimicking the principal anatomic features of the knee joint, as well as the mechanical behavior and kinematical functions of the cruciate anterior ligament (made of several bundles). This will overall be a very ambitious project in which the realization of an anisotropic fibrous microstructure will be a true scientific challenge. The teams and Laboratories partners of this project are used to a collaborative work; they share a common geographic location (Nancy), and have the required know-how in view of the full success of the project. Finally, this collaborative work shall be done under the umbrella of the Research Federation Jacques Villermaux. It is the natural continuation of the PhD thesis of Cédric Laurent, who conceived, modeled and produced a competitive multilayer braided scaffold (Fig. 1 below); furthermore, this scaffold is suitable from a biological viewpoint, as proven by preliminary static culture assays.

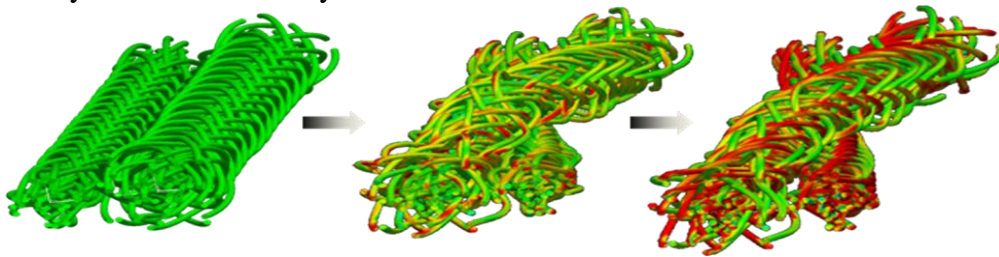


Fig. 1: FE model of a double bundle biosubstitute under a traction-torsion combined loading. Equivalent deformation field in the sense of Von Mises [Thèse C. Laurent, 11/09/2012]

Scientific programme

The planned work is organized in several parts, described below, underlining the pluridisciplinary nature of the topic reflected by the composition of the consortium of Laboratories: LMSSMAT (micromechanical simulation of fibrous media), 3S-R (tomography X to analyze the local fields), BIPOLE (biological and biochemical aspects, cellular culture, characterization of the behavior, bioreactor testing), LEMTA (modeling and mechanical testing).

A – Native tissue (joint ligament) : micromechanical modeling including the following aspects:

- Constitutive law of the anterior cruciate ligament (micromechanical approach);
- Time dependence effects;
- Effects of cyclic loading;
- Consideration of microstructural features (collagen, matrix,...).

B – Artificial ligament (seeded and non seeded scaffold) : virtual engineering approach

including the following phases:

- Modeling of the time-dependent behavior, fixation system (screws and clips...) interaction ligament-bone-fixation device (local stress field, mechanical strength, effect of mutiaxial cyclic loadings; local bone remodeling,...);
- Fluid-structure interactions within the bioreactor (already initiated);
- Mechanical and geometrical characterization of the scaffold, with and without seeding (tomography X, coll. L. Orgeas 3S-R, already initiated) ;
- Cell Colonization, under static and dynamical conditions (within the bioreactor) (coll. IMOPA Laboratory, Biopôle).

The candidate to be hired shall have a strong taste for modeling and numerical simulation, and an interest for experimentation. A master internship in biomechanics will be appreciated.

PRINCIPAL REFERENCES:

- A multilayer braided scaffold for Anterior Cruciate Ligament : mechanical modeling at the fiber scale. C. Laurent, D. Durville, D. Mainard, J.-F. Ganghoffer, R. Rahouadj, *Journal of Mechanical Behaviour of Biomedical Materials*, (2012), Vol. 12, 184-196.
- Morphological Characterization of a Novel Scaffold for Anterior Cruciate Ligament Tissue Engineering, Cédric Laurent, Jean-François Ganghoffer, Jérôme Babin, Jean-Luc Six, Xiong Wang, Rachid Rahouadj, *Journal of Biomechanical Engineering*, June (2011), Vol.133, pp. 065001-1 065001-9, Transactions of ASME.
- De la mécanique tissulaire à la mécanique cellulaire. C. Laurent, R. Rahouadj, J.F. Ganghoffer. *Biofutur*, 326, Novembre 2011. 53.