

Titre du stage master	Estimation de l'effort de rupture et du risque de fracture osseux (fémur) dans le cas de maladies rares avec l'outil MEKANOS. Exemple de la dysplasie fibreuse des os.
Titre en anglais	Estimation of fracture strength and bone fracture risk (femur) in rare diseases with the MEKANOS tool: the case of fibrous dysplasia of bone.
Lieu de travail	LYOS INSERM-UCBL, UMR1033, Lyon, <a href="http://www.lyos.fr">www.lyos.fr</a> LBMC Univ Eiffel-UCBL UMR_T 9406, Lyon, <a href="https://lbmc.univ-gustave-eiffel.fr">https://lbmc.univ-gustave-eiffel.fr</a>
Responsables (Equipe Développement Outil Mekanos)	Hélène Follet, <a href="mailto:helene.follet@inserm.fr">helene.follet@inserm.fr</a> (encadrante principale) Cyrille Confavreux, <a href="mailto:cyrille.confavreux@chu-lyon.fr">cyrille.confavreux@chu-lyon.fr</a> David Mitton, <a href="mailto:david.mitton@univ-eiffel.fr">david.mitton@univ-eiffel.fr</a> Thomas Grenier, <a href="mailto:thomas.grenier@insa-lyon.fr">thomas.grenier@insa-lyon.fr</a> Jean-Baptiste Pialat <a href="mailto:jean-baptiste.pialat@chu-lyon.fr">jean-baptiste.pialat@chu-lyon.fr</a>
Cliniciens référents maladie rare	Deborah Gensburger, Roland Chapurlat; Mélanie Legrand (rhumatologues) (Centre de Référence des Dysplasies Fibreuses)
Equipe programmation	Marc Gardegaront Emile Saillard

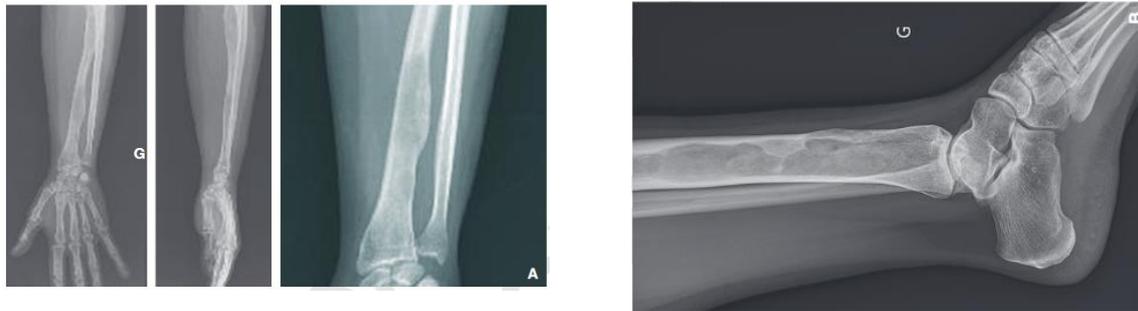
### **Description du projet :**

La dysplasie fibreuse des os (DF) est une affection osseuse bénigne rare, congénitale mais non héréditaire, où l'os normal est remplacé par un tissu d'allure fibreuse. Elle résulte d'une mutation post-zygotique de GNAS, codant pour la sous-unité activatrice de la protéine G. Elle peut être responsable de douleurs osseuses, de déformations et de fractures. La lésion osseuse peut être unique (forme monostotique), multiple (formes polyostotiques), ou associée à d'autres atteintes, notamment cutanées et endocriniennes formant alors le syndrome de McCune-Albright (triade associant classiquement dysplasie fibreuse, tâches café au lait et puberté précoce). Le diagnostic se fait sur l'imagerie et, si nécessaire, sur l'examen anatomopathologique associé à la recherche génétique de la mutation GNAS. Le pronostic est globalement très bon dans les formes monostotiques ; les formes polyostotiques peuvent se compliquer de multiples fractures avec pour conséquence un handicap fonctionnel. Le traitement repose tout d'abord sur la prise en charge de la douleur et diverses études non contrôlées ont montré l'intérêt des bisphosphonates pour soulager les douleurs osseuses. Une prise en charge spécialisée orthopédique est indispensable pour la prévention et le traitement des complications fracturaires ainsi qu'un suivi endocrinologique pour le traitement des endocrinopathies du syndrome de McCune-Albright (Figure 1).

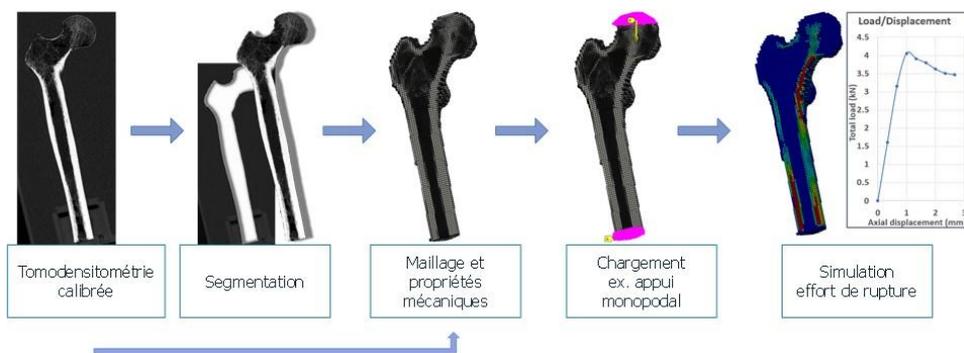
**L'évaluation de la résistance mécanique et du risque fracturaire des lésions de dysplasie fibreuse reste un problème important non résolu pour le clinicien.**

Le CEMOS (Centre Expert des Métastases Osseuses) de l'Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon (Pr Confavreux, Pr Pialat) a développé en partenariat avec le LYOS INSERM UMR1033 (H Follet), le LBMC UMR\_T9406 (D Mitton) et CREATIS (T Grenier) l'outil **MEKANOS**. MEKANOS est un outil de simulation numérique de calcul de la résistance mécanique d'un os tumoral à partir des scanners réalisés en routine. Il est basé sur la méthode d'analyse en éléments finis en appliquant un chargement précis. La méthode mise en place a été évaluée sur des données expérimentales *ex vivo* provenant de différents laboratoires internationaux, dont le LYOS et le LBMC (Gardegaront et al. 2023, 2024, Allard et al. 2024, Saillard et al. 2024). Les prédictions de résistance à la rupture ont été effectuées pour des images de patients (Saillard et al. 2023) permettant de faire une étape supplémentaire vers l'application clinique (Figure 2). En parallèle, la collaboration avec CREATIS, a permis d'automatiser la segmentation des os afin de supprimer la variabilité inter-opérateurs. L'objectif de l'outil MEKANOS est d'apporter des données quantitatives aux cliniciens pour guider la prise en charge des métastases osseuses ou des lésions myélomateuses vertébrales ou fémorales (Confavreux Cancers 2021).

Sur un plan mécanique, les lésions de DF, souvent lytiques et hétérogènes, peuvent être comparées à celles des métastases osseuses. Le sujet de l'actuelle proposition de master est d'appliquer et d'évaluer l'outil MEKANOS aux lésions de DF. L'objectif clinique sera de mieux évaluer le risque fracturaire. Pour cela nous utiliserons les images scanners des patients atteints de DF (10 patients) obtenues par le Centre de Référence des Dysplasies Fibreuses (Dr Gensburger, Pr Chapurlat) situé à Lyon dans le service de rhumatologie de l'Hôpital Edouard Herriot aux Hospices Civils de Lyon.



**Figure 1.** Exemples de Lésion de dysplasie fibreuse du A) radius en radiographie standard, B) Tibia



**Figure 2.** Représentation schématique sur fémur des différentes étapes de la simulation de la charge à rupture, à partir d'images tomodensitométriques

**Objectifs du stage :** Dans ce contexte, les objectifs de ce stage sont 1/ d'appliquer l'outil MEKANOS de méthode de simulation numérique sur des images scanner d'os longs de patients atteints de dysplasie fibreuse 2/ de comparer l'effort à rupture obtenu numériquement entre os pathologique et os sain 3/ Etablir un critère de risque de fracture.

**Sujet de stage :** Pour atteindre ces objectifs, le stage se déroulera de la façon suivante :

- Les images scanners au format DICOM seront anonymisées et transmises au PACS recherche des HCL via la plateforme XNAT par le Centre de Référence des Dysplasies Fibreuses
- Les images seront ensuite relues et validées par le groupe MEKANOS
- Une fois les images scanner validées, le Master normalisera les images puis reconstruira en 3D les fémurs droit et gauche de chaque patient, puis créera le maillage associé à l'aide de l'outil MEKANOS. Nous évaluerons aussi son adaptabilité pour d'autres os longs (humerus).
- Ensuite, le Master appliquera l'outil MEKANOS pour simuler numériquement la résistance à la rupture de chaque fémur
- Il analysera les efforts de rupture simulés au regard du poids du patient et comparativement pour les fémurs gauches et droits (si vertèbres : lésées et contrôle).
- La dernière étape sera de proposer un critère de risque de fracture, en fonction de données patients (diminution sain vs lésé) et d'étudier la sensibilité de l'effort de rupture à l'augmentation de la taille de la lésion, par simulation numérique.
- Ce projet sera mené par l'équipe MEKANOS dans le cadre de ses laboratoires (LYOS (INSERM-UCBL), LBMC (Univ Eiffel-UCBL)) et CREATIS (CNRS, INSERM, INSA, UCBL, UJM) et de l'IC-HCL en partenariat avec le Centre de Référence des Dysplasies Fibreuses (Dr Gensburger). L'équipe encadrante est constituée de biomécaniciens, de spécialistes de traitement d'images et des cliniciens du CEMOS.

**Résultats attendus :** Ce projet permettra de contribuer à l'application de méthodes numériques pour la prédiction de la résistance d'os avec une maladie rare, la dysplasie fibreuse des os, sur des données de patients pour lesquels un suivi longitudinal a été effectué. Ce stage constituera une étape essentielle dans la validation de ces modèles biomécaniques personnalisés dans le cas de maladies rares, sur des scanners non normalisés, pour aider les cliniciens dans la prise en charge de ces patients.

**Durée :** 4-6 mois, **Lieu :** Lyon

**Profil des candidats :** Les candidats auront une formation en mécanique des solides et en simulation numérique, et ou en traitement d'images, avec une bonne connaissance du langage python souhaitée.

**Références : (Mettre à jour les ref)**

- Gensburger et al « Dysplasie fibreuse, EMC 2024\* [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0521\(21\)41573-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0521(21)41573-1)
- Saillard, E., Gardegaront, M., Levillain, A. F Bermond, D Mitton, J-B Pialat, C Confavreux, T. Grenier, H.Follet\* Finite Element Models with Automatic Computed Tomography Bone Segmentation for Failure Load Computation. Sci Rep 14, 16576 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66934-w> (Multidisciplinary: Q1; IF:4.6, H-Index 315)
- M. Gardegaront, A. Sas; D. Brizard; A. Levillain; F. Bermond; C B Confavreux; J-B Pialat; H Van Lenthe; H Follet; D Mitton Inter-laboratory replicability and sensitivity study of a finite element model to quantify human femur failure load: case of metastases, JMBBM-D-23-01657. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2024.106676>,
- A. Levillain, C. B. Confavreux, M. Decaussin-Petrucci, E. Durieux, P. Paparel, K. Le-Bail Carval, L. Maillard, F. Bermond, D. Mitton, H. Follet, Mechanical properties of breast, kidney, thyroid tumours measured by AFM: relationship with tissue structure, Materialia, Volume 25, 2023, 10.1016/j.mta.2022.101555.
- C. B. Confavreux, H. Follet, D. Mitton, J.-B. Pialat, P. Clézardin. Fracture Risk Evaluation of Bone Metastases: A Burning Issue. Cancers 2021, 13, 5711.