

Titre long du stage :

Simulation de la myopathie du muscle squelettique murin par modélisation numérique multi-échelle pour l'identification de son comportement biomécanique

Encadrement :

Nom, prénom	Statut	Adresse mail
Daniel George	Professeur Université de Strasbourg	george@unistra.fr
Simon Chatelin	Chargé de Recherche CNRS	schatelin@unistra.fr

Lieu : Laboratoire ICube (UMR 7357 CNRS, Université de Strasbourg), site IHU (Institut Hospitalo Universitaire, équipe RDH) et Manufacture des Tabacs (équipe MMB), Strasbourg, France

Résumé :

Le sujet de stage s'inscrit dans le cadre d'une collaboration multidisciplinaire que nous mettons en place entre ICube, le laboratoire BMBI de l'UTC de Compiègne, la Mayo Clinic (Rochester, Etats-Unis) et le laboratoire iBv de Nice. En utilisant une approche originale qui couple imagerie médicale et modélisation multiéchelles, des travaux en cours visent au développement d'un modèle numérique multiéchelles anisotrope prédictif permettant la prise en compte de la variabilité des propriétés mécaniques provoquée par l'expression du gène Klf10 dans la matrice extra-cellulaire (MEC) du muscle squelettique. Le projet de ce stage vise à développer un code d'optimisation des paramètres de la loi de comportement anisotrope de la MEC avec ou sans gène KLF10. A l'issue de cette optimisation, le modèle éléments finis permettra, à terme, sur des géométries réelles et sous différents types de sollicitations mécaniques et conditions aux limites, de comparer les comportements obtenus de la structure « fibres+MEC » à partir du modèle, avec les données expérimentales obtenues par le laboratoire BMBI à l'échelle d'un groupe de fibre.

Contexte et du stage :

Le projet plus général s'inscrit dans le cadre d'un consortium de recherche regroupant plusieurs laboratoires autour de l'étude du gène Klf10 (Krüppel-like factor 10) à l'origine de pathologies osseuses ou cardiaques. Les conséquences de l'expression de ce gène sur le fonctionnement du muscle squelettique, bien qu'il soit très largement exprimé dans ce dernier, restent encore dans une grande part méconnues, notamment vis-à-vis de son comportement mécanique. On s'intéresse ici plus particulièrement au muscle squelettique de souris qui est proche de l'humain en terme de structure et dont le modèle animal a été développé depuis quelques années par la Mayo Clinic. Des muscles de souris saines ou génétiquement modifiées sont étudiés par le biais de méthodes d'imagerie médicale ou de tests de comportement mécanique. A petite échelle, certains paramètres mécano-physiologiques susceptibles d'être affectés par l'expression du gène Klf10 [1-4], notamment dans la matrice extracellulaire du muscle [5], sont inconnus et ne sont pas mesurables directement par l'expérience. Ces paramètres ne peuvent être identifiés qu'à travers le recours à un modèle mécanique multi-échelle par éléments finis couplé à des validations expérimentales.

Les problématiques suivantes se posent alors : (1) Comment le comportement mécanique macroscopique du muscle est-il impacté par les propriétés microscopiques de ses différents constituants et dans quelle mesure peut-on associer imagerie, modélisation et simulation numérique afin de caractériser ce comportement aux différentes échelles ? (2) Quel est l'impact de l'expression du gène Klf10 sur le comportement du muscle squelettique de souris et quels paramètres mécano-physiologiques sont impactés aux différentes échelles du muscle ?

Les outils que nous développons actuellement s'articulent autour d'un modèle multiéchelles homogénéisé [6-7] du muscle squelettique de souris ainsi que de lois de comportement hyperélastiques anisotropes associées aux différents composants modélisés, le tout mis en place dans le cadre d'une thèse de doctorat. L'utilisation du modèle est conditionnée à l'acquisition de données expérimentales nécessaires à l'identification de ses différents paramètres.

Bien que la modélisation par éléments finis soit couramment utilisée pour investiguer les propriétés structurelles et fonctionnelles du muscle squelettique, le lien entre les propriétés des micro-constituants du muscle (comme les fibres musculaires et la matrice extracellulaire) et le comportement global homogénéisé in vivo du muscle squelettique reste peu exploré. En effet ces analyses requièrent à la fois des acquisitions de données expérimentales structurelles mais aussi fonctionnelles, aux différentes échelles modélisées. Le savoir-faire du laboratoire BMBI (Laboratoire Biomécanique et Bioingénierie – BMBI, UMR CNRS 7338, Université de Technologie de Compiègne) dans ce domaine apportera des données expérimentales sur fibres musculaires isolées et paquets de fibres ex vivo [2], tandis que le développement de méthodes



d'imagerie comme l'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM [8]) préclinique au laboratoire ICube permettront l'acquisition de données expérimentales sur le muscle entier, in vivo et de manière non invasive. Ces expériences sont développées sur un modèle murin porteur de la délétion du gène Klf10 développé par la Mayo Clinic (*Department of Biochemistry and Molecular Biology*, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA). Les données expérimentales obtenues aux différentes échelles permettront d'alimenter le modèle par éléments finis afin de pouvoir d'une part identifier avec précision les différents paramètres des lois de comportement associées aux différents composants de la structure musculaire, mais aussi de valider celui-ci avec des données plus globales lorsque les paramètres du modèle auront été optimisés. Le développement du modèle multi-échelles est rendu possible grâce à l'expertise apportée par le laboratoire ICube. Le projet regroupe ainsi les disciplines de l'imagerie médicale représentée par les laboratoires ICube, BMBI et Mayo Clinic, et la modélisation numérique représentée par le laboratoire ICube, dans le cadre d'un consortium international.

Description et objectifs scientifiques du stage

Le déroulement du stage ici proposé se fera en parallèle de la thèse. Les deux objectifs fixés dans ce projet sont : (1) de développer un code numérique permettant l'identification et l'optimisation des paramètres des lois de comportement hyperélastiques anisotropes des différents composants en s'appuyant sur les données expérimentales à l'échelle des fibres à disposition, et (2) de valider le modèle multiéchelles homogénéisé sur groupe de fibres musculaires utilisant les paramètres optimisés des lois de comportement obtenus en (1), sous différents types de sollicitations mécaniques et différentes conditions aux limites et en comparant les résultats numériques obtenus avec des données expérimentales réalisées à la même échelle du groupe de fibres.

Le stage de niveau Master 2 sera effectué entre les mois de février et juin 2024 et s'appuiera sur les outils numériques développés dans le cadre de la thèse et mis à disposition, à savoir un modèle multiéchelles par éléments finis incluant des lois de comportement hyperélastiques anisotropes originales, et différents sets de données expérimentales acquises ex vivo et in vivo. Le travail réalisé comportera le développement du code d'optimisation et d'identification des paramètres du modèle, et des simulations numériques étudiant la variation des conditions aux limites, des sollicitations mécaniques afin de valider les choix sur les paramètres optimisés. Les résultats du stage permettront la validation du modèle global (développé durant la thèse) et son utilisation future pour l'investigation des effets de la délétion du gène Klf10.

Profil

L'objectif principal du stage consiste en la disponibilité d'un code d'optimisation et sa validation. Le/la candidat/candidate recherché/recherchée aura un profil plutôt de mécanicien/mécanicienne numérique avec des connaissances de bases déjà acquises dans ce domaine, même si d'autres profils peuvent être étudiés proches de la biophysique. Les autres connaissances nécessaires au développement du projet seront fournies durant son déroulement. L'étudiante actuellement en thèse de doctorat sur le projet de thèse (Mme Aude Loumeaud) fera l'interface régulière au bon déroulement du projet jusqu'à son échéance à l'été 2024.

Références

1. Baroukh, N., Canteleux, N., Lefèvre, A., et al. (2022). Serum and Soleus Metabolomics Signature of Klf10 Knockout Mice to Identify Potential Biomarkers. *Metabolites*, 12(6), 556.
2. Kammoun, M., Pouletaut, P., Canon, F., et al. (2016). Impact of TIEG1 deletion on the passive mechanical properties of fast and slow twitch skeletal muscles in female mice. *PLoS one*, 11(10), e0164566.
3. Kammoun, M., Meme, S., Meme, W., et al. (2017). Impact of TIEG1 on the structural properties of fast-and slow-twitch skeletal muscle. *Muscle & nerve*, 55(3), 410-416.
4. Kammoun, M., Pouletaut, P., Morandat, S., et al. (2021). Krüppel-like factor 10 regulates the contractile properties of skeletal muscle fibers in mice. *Muscle & Nerve*, 64(6), 765-769.
5. Pouletaut, P., Tatarenko, Y., Chakouch, M. K., et al. (2023). Multiscale Passive Mechanical Characterization of Rodent Skeletal Muscle. *IRBM*, 44(6), 100800.
6. Spyrou, L. A., Agoras, M., Danas, K. (2017). A homogenization model of the Voigt type for skeletal muscle. *Journal of theoretical biology*, 414, 50-61.
7. Kuravi, R., Leichsenring, K., Böl, M., et al. (2021). 3D finite element models from serial section histology of skeletal muscle tissue—The role of micro-architecture on mechanical behaviour. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 113, 104109.
8. Muthupillai, R., Lomas, D. J., Rossman, P. J., et al. (1995). Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*, 269(5232), 1854-1857.