

Titre du projet	<b>Évaluation multi-échelle des propriétés mécaniques du cartilage articulaire canin au cours du vieillissement et du développement de l'arthrose</b>
Unité de recherche	Laboratoire de Biomécanique et Mécanique des Chocs LBMC UMR_T9406 (Université Lyon 1, Université Gustave Eiffel)
Encadrement	Directeur de thèse : David Mitton, DR, LBMC UMR_T9406 <a href="mailto:david.mitton@univ-eiffel.fr">david.mitton@univ-eiffel.fr</a> Encadrante : Noémie Petitjean, MCF, LBMC UMR_T9406 <a href="mailto:noemie.petitjean@univ-lyon1.fr">noemie.petitjean@univ-lyon1.fr</a>
Début de thèse	Automne 2024

**Contexte**

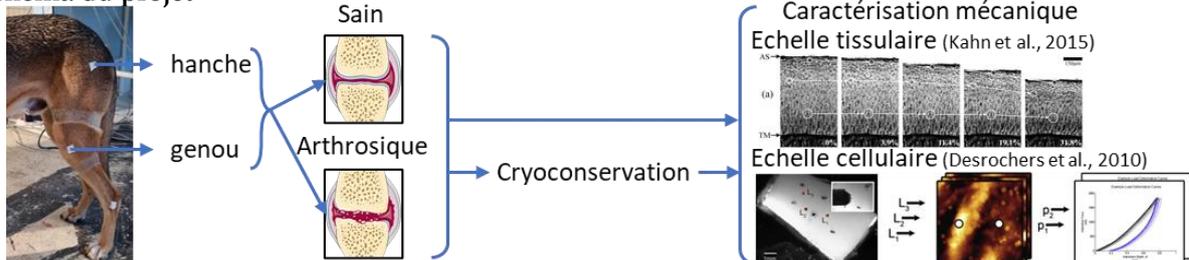
Dix millions de français sont concernés par l'arthrose dont 65% des plus de 65 ans (insem.fr). L'arthrose est une maladie invalidante puisqu'elle crée un dysfonctionnement des articulations et des douleurs du fait de la dégénérescence du cartilage articulaire et d'autres conséquences sur les tissus environnants (Allen et al., 2022). Alors que de nombreux travaux sont réalisés pour améliorer les traitements permettant de ralentir la progression de la maladie ou réparer le cartilage abîmé, seuls les traitements symptomatiques et chirurgicaux conduisent à une augmentation significative de la qualité de vie des patients (Du et al., 2020). Néanmoins dans le premier cas, la maladie continue de progresser et dans le second cas une insatisfaction des patients a été notée à la suite de poses de prothèses (Rodriguez-Merchan, 2021). Ainsi, il semble nécessaire de détecter et prendre en charge les patients atteints d'arthrose à des stades plus précoces.

L'étude du cartilage articulaire sain ou à un stade précoce d'arthrose est indispensable afin de comprendre le vieillissement de ce tissu et les mécanismes qui conduisent à l'arthrose. En particulier, les mécanismes qui conduisent à l'arthrose lors du vieillissement ne sont pas totalement identifiés. Un contexte inflammatoire pourrait s'installer petit à petit du fait du vieillissement du tissu et de ses cellules, les chondrocytes (Motta et al., 2023). Or, l'étude du cartilage articulaire est limitée à de l'imagerie ou des analyses indirectes chez l'homme. Il est donc nécessaire de se tourner vers un modèle animal. Le chien a un mode de vie proche de celui de ses propriétaires et présente des facteurs de risque d'arthrose qui sont proches de ceux de l'homme (Anderson et al., 2020; Meeson et al., 2019). Ainsi, le modèle canin semble adapté à l'étude du vieillissement du cartilage articulaire et au développement spontané de l'arthrose.

Le cartilage articulaire a pour fonction l'amortissement et la transmission des efforts articulaires au squelette de manière souple et indolore (Sophia Fox et al., 2009). De plus, les chondrocytes sont capables de répondre aux stimuli mécaniques transmis par la matrice extra-cellulaire et contribuent au maintien de l'homéostasie du tissu. Or lors du vieillissement et de l'arthrose, la composition et la structure du cartilage articulaire sont altérées, ce qui a pour conséquence une modification des propriétés mécaniques du tissu. La transmission des efforts au squelette et aux cellules du cartilage articulaire s'en trouve alors modifiée. Ceci contribue au cercle vicieux de l'arthrose (Martínez-Moreno et al., 2019; Varady and Grodzinsky, 2016).

La collaboration récente entre le LBMC, l'école vétérinaire de Lyon, VetAgro Sup (Unité Interactions Cellules Environnement) et le LBTI (Laboratoire de Biologie tissulaire et Ingénierie Thérapeutique) a pour objectif la constitution d'une collection de tissus et fluides articulaires canins afin de réaliser une étude multi-échelle et multiparamétrique de ces échantillons, pour établir des liens entre les propriétés biologiques, biochimiques et biomécaniques de l'articulation. Dans ce contexte, l'objectif de ce projet de thèse est d'évaluer les propriétés mécaniques du cartilage articulaire à l'échelle macroscopique (tissulaire) et microscopique (cellulaire) pour, (1) valider un protocole de conservation des échantillons en regard de ces caractéristiques et, (2) observer l'impact du vieillissement du cartilage articulaire et du développement de l'arthrose sur son comportement mécanique.

**Schéma du projet**



## Méthodologie

Etant donné le contexte de l'étude, la constitution d'une banque de tissus articulaires à VetAgro Sup, une étape clef du travail de thèse sera le choix d'une solution de conservation des tissus et une validation de méthode via l'analyse des propriétés mécaniques et histologiques. Pour ce faire, le doctorant pourra s'appuyer sur le savoir-faire de l'unité ICE et du Centre de Ressource Biologique CryAnim. (ISO 9001 & 20387).

L'étude des propriétés mécaniques et de la déformation des chondrocytes ou de la matrice extra-cellulaire environnante des explants de cartilage articulaire et os sous-chondral nécessite la création d'un dispositif dédié. Une analyse des travaux antérieurs usant de techniques de caractérisations mécaniques couplées à des dispositifs d'imagerie sera menée pour établir le cahier des charges de ce dernier.

La microscopie à force atomique sera employée pour l'analyse des propriétés mécaniques du cartilage articulaire à l'échelle microscopique. Il s'agira de faire le lien entre les propriétés mécaniques aux différentes échelles pour alimenter les modèles numériques multi-échelles et comprendre comment les efforts sont transmis aux cellules.

L'ensemble de ces travaux seront réalisés avec des prélèvements issus de chiens sains ou arthrosiques, à différents stades. La constitution d'une base de données avec l'ensemble des résultats obtenus a pour objectif (1) de confirmer les similitudes entre le cartilage articulaire canin et humain, et (2) de mettre les propriétés mécaniques de ce tissu en regard de ses propriétés biologiques et biochimiques au cours du vieillissement et du développement de l'arthrose pour en comprendre les mécanismes.

**Mots-clefs :** Expérimentation, biomécanique, multi-échelle, cartilage articulaire, chien.

**Localisation :** Les travaux de recherche seront principalement réalisés au LBMC (site de Bron). Selon les besoins, des expérimentations auront lieu à l'école vétérinaire (unité ICE, Marcy l'Etoile).

**Profil recherché :** Master ou diplôme d'ingénieur en mécanique ou biomécanique et une appétence pour l'expérimentation et la pluridisciplinarité. Des connaissances à propos des techniques d'imagerie et du traitement de données seront appréciées. La capacité à communiquer efficacement, à l'écrit et à l'oral, en anglais comme en français est nécessaire.

**Candidature :** Un CV, une lettre de motivation et un relevé de notes de scolarité doivent être envoyés avant le 10 mai 2024. Des lettres de recommandation favorables à la candidature sont également les bienvenues.

## Bibliographie

- Allen, K.D., Thoma, L.M., Golightly, Y.M., 2022. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 30, 184–195. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>
- Anderson, K.L., Zulch, H., O'Neill, D.G., Meeson, R.L., Collins, L.M., 2020. Risk Factors for Canine Osteoarthritis and Its Predisposing Arthropathies: A Systematic Review. *Front. Vet. Sci.* 7, 220. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220>
- Arthrose · Inserm, La science pour la santé, n.d. . Inserm. URL <https://www.inserm.fr/dossier/arthrose/> (accessed 2.12.24).
- Desrochers, J., Amrein, M.A., Matyas, J.R., 2010. Structural and functional changes of the articular surface in a post-traumatic model of early osteoarthritis measured by atomic force microscopy. *J. Biomech.* 43, 3091–3098. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.08.009>
- Du, D., Hsu, P., Zhu, Z., Zhang, C., 2020. Current surgical options and innovation for repairing articular cartilage defects in the femoral head. *J. Orthop. Transl.* 21, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.06.002>
- Kahn, D., Les, C., Xia, Y., 2015. Effects of Cryopreservation on the Depth-Dependent Elastic Modulus in Articular Cartilage and Implications for Osteochondral Grafting. *J. Biomech. Eng.* 137. <https://doi.org/10.1115/1.4029182>
- Martínez-Moreno, D., Jiménez, G., Gálvez-Martín, P., Rus, G., Marchal, J.A., 2019. Cartilage biomechanics: A key factor for osteoarthritis regenerative medicine. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.* 1865, 1067–1075. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.03.011>
- Meeson, R.L., Todhunter, R.J., Blunn, G., Nuki, G., Pitsillides, A.A., 2019. Spontaneous dog osteoarthritis — a One Medicine vision. *Nat. Rev. Rheumatol.* 15, 273–287. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0202-1>
- Motta, F., Barone, E., Sica, A., Selmi, C., 2023. Inflammaging and Osteoarthritis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 64, 222–238. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08941-1>
- Rodriguez-Merchan, E.C., 2021. Patient Satisfaction Following Primary Total Knee Arthroplasty: Contributing Factors. *Arch. Bone Jt. Surg.* 9, 379–386. <https://doi.org/10.22038/abjs.2020.46395.2274>
- Sophia Fox, A.J., Bedi, A., Rodeo, S.A., 2009. The Basic Science of Articular Cartilage. *Sports Health* 1, 461–468. <https://doi.org/10.1177/1941738109350438>
- Varady, N.H., Grodzinsky, A.J., 2016. Osteoarthritis year in review 2015: mechanics. *Osteoarthritis Cartilage* 24, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.08.018>

