

EDITO

Dans un laboratoire tel que TIMC-IMAG où la pluridisciplinarité est reine, certaines thématiques scientifiques traversent les deux départements et sont au cœur des activités de plusieurs équipes. C'est le cas de la biomécanique, thème de cette lettre scientifique numéro 8. Au travers des chercheurs et des projets scientifiques qui y sont présentés nous ambitionnons de vous faire percevoir les différentes facettes de cette discipline telle qu'elle est abordée au laboratoire. En premier lieu, la biomécanique vise à expliquer le comportement mécanique des tissus vivants : que ce soit au niveau de la cellule, de l'organe ou de l'individu en mouvement, les modèles vont chercher à expliquer la pathologie, à la prévenir ou à la diagnostiquer (détection et pronostic). Nous en verrons ici l'illustration par les travaux concernant la prévention des escarres ou la modélisation de la plaque d'athérome. Ces modèles concourent également à une prise en charge thérapeutique en particulier dans le cadre des gestes médico-chirurgicaux assistés par ordinateur lorsque ceux-ci sont complexes et impliquent des organes mobiles et déformables. La biomécanique est également au cœur du développement de dispositifs médicaux ayant une fonction mécanique d'assistance à finalité thérapeutique : prothèses, orthèses, stents (aortiques ou urétraux), etc. C'est dans ce cadre que s'inscrivent nos travaux sur les biomatériaux en particulier ceux qui emploient des alliages à mémoire de forme. C'est aussi là qu'interviennent des approches cliniques de recueil de données (par exemple sur des patients souffrant de pathologies scoliotiques). Dans toutes ces dimensions, et à l'ère de la médecine personnalisée, les modèles utilisés et les approches thérapeutiques doivent être patient-spécifiques. C'est un défi nécessitant de nouveaux capteurs permettant d'accéder aux paramètres mécaniques des tissus vivants ; ce dernier thème est brièvement introduit en lien avec la pathologie athéromateuse.



Jocelyne Troccaz
Directrice-Adjointe
du laboratoire

ACTU EN BIOMATERIAUX

« Architected Biomaterials, Medical and Tissue Engineering »

Tel est le titre du symposium trilatéral (Allemagne-France-Pologne) organisé les 4 et 5 décembre 2014 par le Département Sciences et Technologie de l'Ambassade de France, en collaboration avec:

- l'Institut des Colloïdes et Interface de l'Institut Max Planck de Postdam (Peter Fratzl),
- le laboratoire TIMC-IMAG de l'Université Grenoble Alpes (Denis Favier)
- et l'Université Technologique de Varsovie (Wojciech Swieszkowski).

Les matériaux naturels tels que les os, le cartilage, la soie... ont évolué vers une structure multi-échelles qui leur confère des propriétés mécaniques et physiques exceptionnelles. De la même manière, les applications biomédicales recourent de plus en plus aux biomatériaux artificiels (céramiques, métalliques, polymères...) architecturés à différentes échelles. Le symposium, ayant rassemblé plus de 180 spécialistes des 3 pays du triangle de Weimar, visait à stimuler les discussions sur les développements scientifiques les plus récents dans le domaine, ainsi que sur l'utilisation de tels biomatériaux architecturés en ingénierie tissulaire et médicale.

[Denis Favier](#), coordinateur scientifique

<http://www.science-allemande.fr/fr/actualites/trilateral-symposium-architected-biomaterials-medical-and-tissue-engineering-4th-and-5th-of-december-2014-french-embassy-in-berlin-wilhelmstr-69-10117-berlin/>



BIOMECHANIQUE DE LA PLAQUE D'ATHEROME

Jacques Ohayon, PR Université Savoie Mont Blanc, Polytech Annecy-Chambéry

Les maladies cardiovasculaires, au premier rang desquelles les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux, constituent la première cause de mortalité et de morbidité dans le monde. Sachant que la rupture de la plaque d'athérome vulnérable (PV) est en grande partie due à des instabilités mécaniques, l'analyse spatiotemporelle de l'évolution des contraintes mécaniques durant l'athérogenèse semble essentielle aussi bien pour comprendre le développement de ces lésions que pour prédire leur rupture. La création d'un consortium international interdisciplinaire sur la « Biomécanique de la PV » dirigé par DyCTiM et impliquant la France (TIMC/DyCTiM, INSERM-Grenoble, CHU-Lyon), l'Espagne (Univ. de Zaragoza), la Suisse (EPFL), le Canada (LBUM), les Etats-Unis (NIH/NIBIB et l'Univ. de South Alabama) et le Japon (Univ. de Tohoku), permet des avancées significatives sur la détection et l'initiation de la plaque d'athérome [1].

Imager les Propriétés Mécaniques de la PV pour un Meilleur Diagnostic - Dans cette recherche nous proposons, testons et validons une nouvelle approche de caractérisation mécanique de la plaque utilisant à la fois l'imagerie ultrasonore endovasculaire (IVUS) et la mécanique des milieux continus (Fig.1). La connaissance des propriétés mécaniques de tous les consti-

LES ACTEURS DU PROJET

Jacques Ohayon et Antoine Tacheau (équipe DyCTiM de TIMC-IMAG), Jean-Louis Martiel (INSERM, Grenoble)

Principaux collaborateurs : G. Finet (CHU-Lyon), L. Riou (INSERM-Grenoble), G. Cloutier (CHUM-Montréal), R.I. Pettigrew (NIBIB-NIH)

tuants de la PV va permettre une évaluation précise de l'amplitude du pic de contrainte au sein de la chape fibreuse, reconnue aujourd'hui comme la cause biomécanique principale de rupture [2]. Cet outil d'imagerie est en cours de transfert technologique avec Floralis-UJF.

Mieux Identifier les Facteurs Biomécaniques pro-Athérogènes - Les lésions athéromateuses se forment dans des régions spécifiques de l'arbre artériel. L'intima est soumise à des contraintes de cisaillement dues au flux sanguin ainsi qu'à des déformations cycliques engendrées par la pression pulsatile et le mouvement du cœur. Dans cette recherche clinique (8 patients) nous montrons que la rigidité de la paroi vasculaire pourrait contribuer au développement de la plaque d'athérome (Fig.2). Ce travail a initié le développement d'un biosimulateur qui nous permettra d'étudier pour la première fois en simultanément l'impact de l'écoulement, de la rigidité du substrat et de ses déformations cycliques sur les réponses des cellules endothéliales.

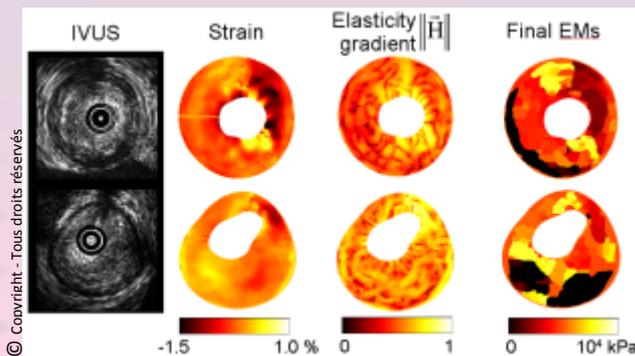


Fig. 1 : Résultats mettant en avant les performances in vivo de notre algorithme de détection et de quantification des modules d'Young des constituants de la plaque d'athérome coronarienne EMs : Elasticity maps [3].

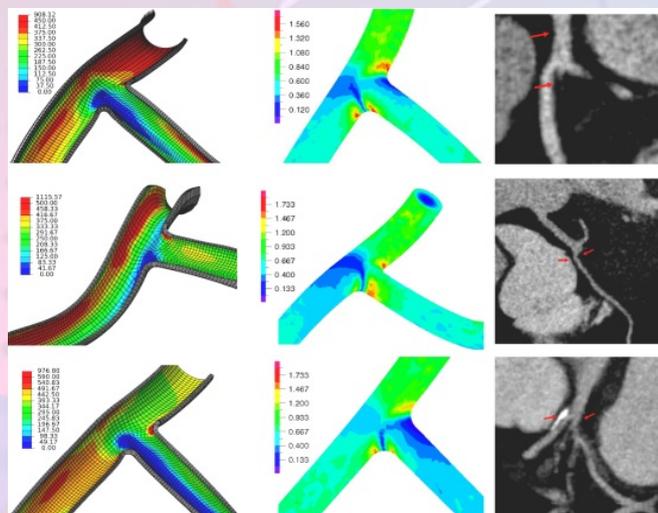


Fig. 2 : Col.1) Rigidité pariétale au sein de 3 bifurcations coronariennes. Col.2) Contraintes de cisaillement fluide. Col.3) Sites athéromateux (imagerie CT) [4].

STENT A DOUBLE EFFET MEMOIRE DE FORME

Gabriel Anthérieu, doctorant, Université Grenoble Alpes

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est une maladie de l'homme âgé. Elle consiste en une prolifération tissulaire siégeant dans la prostate qui conduit à une augmentation du volume de cette dernière. La prostate étant située autour de l'urètre et immédiatement en aval de la vessie, cette augmentation est souvent responsable de troubles de la miction [1]. Aujourd'hui 43% des hommes de plus de 60 ans présentent une symptomatologie du bas appareil urinaire due à l'HBP [2]. La principale complication de l'HBP est la rétention aiguë d'urine (RAU) : la prostate obstrue complètement l'urètre, interdisant la miction (Fig.1). La RAU est une urgence médicale qui est actuellement traitée par sondage vésical. Si cette méthode se révèle rapide et efficace elle est également source d'infection (l'infection urinaire est la première infection nosocomiale [3], 80% étant dû au sondage [4]) et altère de façon notable la qualité de vie (le patient doit porter une poche pour collecter les urines).

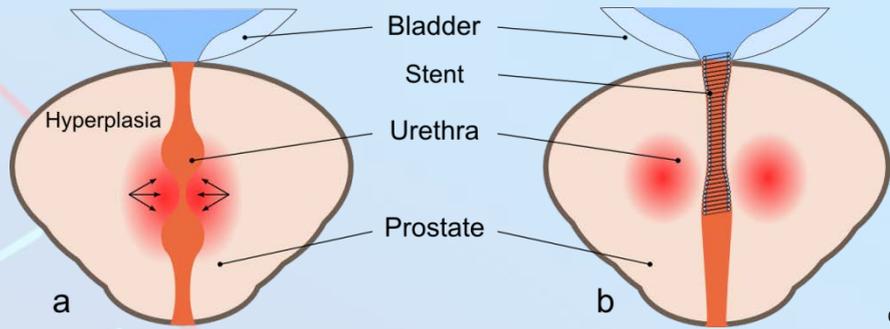
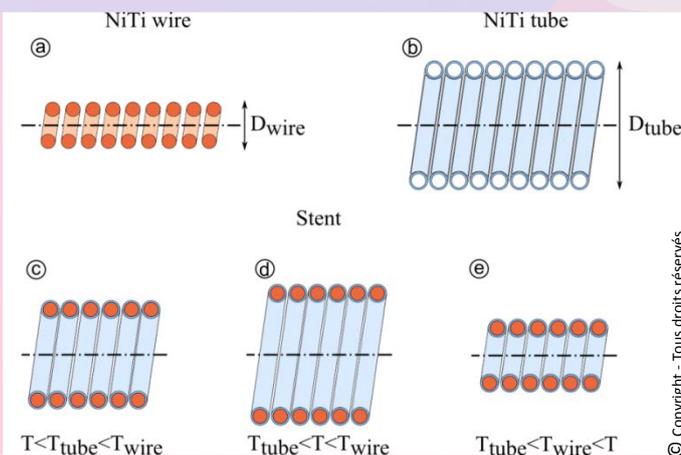


Fig. 1 : a) Prostate présentant une hyperplasie responsable d'une RAU. b) Urètre libéré au moyen d'un stent.

L'équipe BioMMat cherche à proposer un traitement alternatif au sondage vésical, qui permettrait de diminuer le risque infectieux tout en restant adapté à une situation d'urgence. L'idée consiste à utiliser un stent hélicoïdal afin d'écarter les tissus prostatiques. Ce stent est composé d'alliage « à mémoire de forme » : le Nitinol utilisé présente des propriétés mécaniques dépendant de la température. En particulier, son comportement mécanique est modifié par le dépassement d'une température seuil dite Température d'activation Tactivation. Pour fabriquer le stent, une géométrie particulière est « programmée » dans un fil de Nitinol. Pour une température $T < T_{act}$, l'alliage est facilement déformable. Pour une température $T > T_{act}$, l'alliage devient plus rigide et superélastique. Suite à cet échauffement, il recouvre également quasi-instantanément la forme « programmée » : c'est l'effet mémoire.

En combinant un fil et un tube de Nitinol ayant chacun une température d'activation et une forme mémorisée particulière, il est possible d'obtenir un stent possédant plusieurs effets mémoires (Fig 2) : l'une visant à expandre le stent $T > T_{act1}$, l'autre à le contracter $T > T_{act2} > T_{act1}$. En situation d'urgence, le stent est positionné puis chauffé électriquement à $T > T_{act1}$, activant l'expansion et libérant l'urètre (Fig.1). Lorsque le retrait est souhaité, la contraction du stent est activée par un chauffage ultérieur $T > T_{act2}$, permettant un retrait facilité.

Fig. 2 : a) Composant fil du stent, b) composant tube du stent, c) lors de l'insertion les deux éléments sont facilement déformables, d) activation du tube et expansion, e) Activation du fil et contraction



LES ACTEURS DU PROJET

Gabriel Antherieu (GMCAO et BioMMat),
Yohan Payan (GMCAO), Nathanaël Connesson
(BioMMat), Denis Favier (BioMMat), P. Mozer
(ISIR/APHP)

BIOMECHANIQUE ET GMCAO

Emmanuel Promayon, MCF UJF et **Yohan Payan**, DR CNRS

Certains dispositifs développés par l'équipe GMCAO (Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateurs) s'appuient sur la modélisation biomécanique visant à fournir aux cliniciens des informations sur les déformations des tissus du vivant suite à diverses sollicitations [1]. Il existe quatre objectifs principaux : l'apprentissage d'un geste, la compréhension d'un phénomène, le planning chirurgical et la simulation per-opératoire ou de surveillance active. Il existe deux grandes familles de modèles : les modèles discrets (reposant sur un assemblage de particules physiques) et les modèles continus (reposant sur les équations de la mécanique des milieux continus résolus par la méthode des éléments finis). Il existe entre ces deux familles toute une gamme de modèles hybrides. Le défi principal de tous les modèles est, selon l'objectif visé, de régler le curseur entre temps de calcul et précision des simulations. Les modèles discrets et hybrides développés dans l'équipe permettent de simuler efficacement des interactions entre objets biologiques ou médicaux. Il s'agit d'aider le chirurgien ou le praticien dans son diagnostic (simulation des mouvements respiratoires) ou dans son geste (modélisation de la prostate [2][3]; modélisation de l'accouchement instrumenté [4], figure 2). Outre l'élasticité des tissus, d'autres propriétés peuvent être modélisées, par exemple la contractilité (muscle) ou la rigidité (squelette et aiguilles de biopsie).

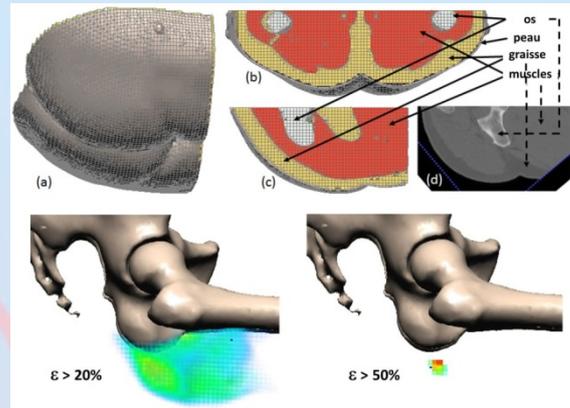
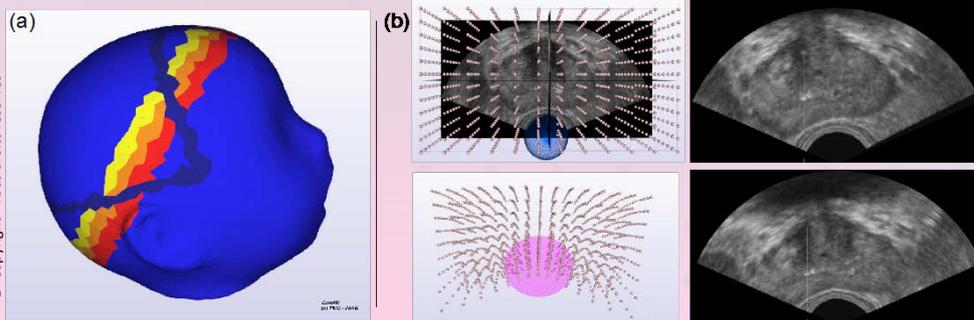


Fig. 1 : Haut : maillage éléments finis du patient (a-b-c) construit à partir d'un examen CT (d) ; Bas : zones à l'intérieur des tissus mous pour lesquelles les simulations indiquent des risques d'ulcères : déformations trop élevées, avec risque ischémique (gauche) ou mécanique (droite)

Les modèles éléments finis élaborés dans l'équipe ont d'abord visé des procédures d'assistance au planning chirurgical puis se sont concentrés plus récemment sur une utilisation en cours d'intervention ou en procédure « on-line » lorsqu'il s'agit par exemple d'estimer les risques d'apparition d'ulcère profond dans des tissus mous soumis à de fortes pressions de surface : ulcère du pied diabétique [5], ulcère de la personne alitée [6] ou escarre du blessé médullaire [7]. La figure 1 montre l'intérêt d'un modèle aux éléments finis des tissus fessiers pour prédire les risques d'escarres liées à des déformations internes modérées (risque ischémique avec déformations > 20% présentes sur des durées de l'ordre de 2 heures) ou fortes (risque mécanique avec déformations > 50% maintenues pendant quelques minutes) des tissus mous.

Fig. 2 : (a) simulation de la pression intra-utérine sur la tête fœtale lors de l'accouchement par un modèle hybride éléments finis coque et contrôle discret du volume [4]. (b) simulation 3D interactive d'échographies de la prostate par un modèle discret [2][3].



LES ACTEURS DU PROJET

Emmanuel Promayon et Yohan Payan (équipe GMCAO). Projets réalisés en collaboration avec le CHU de Grenoble (services de Radiologie, d'Urologie et d'Orthopédie) et le CHU de la Pitié-Salpêtrière (service d'Urologie) ; avec les laboratoires LIRIS (Lyon), SYMME (Annecy) ; avec les entreprises Taxisense, Koelis et Imactis.

[1] Payan Y., editor (2012). Soft Tissue Biomechanical Modeling for Computer Assisted Surgery [2] Fiard G. et al. (2014). Initial validation of a virtual-reality learning environment for prostate biopsies: realism matters! [3] Selmi S.-Y et al. (2014). 3D Interactive Ultrasound Image Deformation for Realistic Prostate Biopsy Simulation [4] Baillet M. et al. (2013). Shell finite element model for interactive fetal head deformation during childbirth [5] Luboz V. et al. (2014). Foot Ulcer Prevention Using Biomechanical Modeling. [6] Luboz V. et al. (2015). Influence of the calcaneus shape on the risk of posterior heel ulcer using 3D patient-specific biomechanical modeling [7] Luboz V. et al. (2014). Biomechanical Modeling to Prevent Ischial Pressure Ulcers

INNOVATION THERAPEUTIQUE

La scoliose idiopathique concerne entre 1 et 4% des adolescents mais reste pourtant aujourd'hui encore très méconnue. Plusieurs auteurs ont déjà recensé des anomalies cinématiques existant dans le mouvement de la scoliose mais aucune étude ne s'est concentrée sur la quantification de ces différences.

Suite à ce constat une étude clinique a été lancée et des mesures cinématiques sont en train d'être réalisées sur 30 adolescentes scoliotiques et 30 sujets sains appariés. Les déplacements du tronc et des jambes sont enregistrés lors de mouvements classiques de rééducation grâce à une quarantaine de marqueurs optoélectroniques sans fil disposés sur le patient et permettant de repérer la position 3D des appuis osseux choisis. A partir de ces marqueurs, les orientations relatives des plans anatomiques du tronc et la forme globale de la colonne vertébrale sont déterminées. Les paramètres classiques de marche sont également calculés. Par la suite, cette étude permettra d'orienter les sujets vers un traitement kinésithérapeutique plus efficace et de développer un système d'autocorrection du mouvement pathologique de la scoliose.

Contact : [Lucas Struber](#), doctorant



ZOOM SUR UN CHERCHEUR



[Emmanuel Promayon](#), MCF UJF

Après son doctorat sur la modélisation et la simulation des mouvements respiratoires en 1997 à TIMC-IMAG, Emmanuel a effectué un post-doctorat à l'université Mc Gill de Montréal en 1998-99. Il a ensuite été recruté comme maître de conférences en informatique à l'UJF à Polytech Grenoble pour la création du département "Technologies de l'Information pour la Santé" (TIS) et au sein de l'équipe GMCAO. Il a obtenu son HDR en décembre 2008. Responsable de la première année du cycle ingénieur jusqu'en septembre 2010, il est le responsable du département TIS depuis janvier 2014. Il est ainsi attaché à la interdisciplinarité tant du côté recherche que du côté enseignement et à l'équilibre entre ses missions de recherche et d'enseignement.

Les thématiques de recherche d'Emmanuel concernent la modélisation biomécanique pour le vivant et la simulation d'organes et de tissus pour la simulation en médecine-biologie (mouvements respiratoires, prostate et gestes de biopsie ou curiethérapie, gestes de l'accouchement instrumenté, phénomènes au niveau cellulaire). Il s'agit soit de créer des nouvelles façons de modéliser les tissus mous en interaction (recherche théorique), soit de fournir un moyen d'obtenir plus d'informations, d'en déterminer la validité de manière plus automatique, ou d'interfacer plusieurs moyens de mesure et modèles (recherche à l'interface), ou soit enfin d'extraire les facteurs et hypothèses essentiels, guider la méthodologie par l'objectif de précision, et démontrer la validité de l'approche (recherche appliquée). Il attache une grande importance aux activités d'innovation et de valorisation industrielle au travers des startups du domaine. Il est l'instigateur de la plate-forme logicielle CamiTK (<http://camitk.imag.fr>) pour le prototypage d'applications et la thésaurisation des technologies et des savoir-faire en GMCAO. Depuis 2007, Céline Fouard (MCF de l'équipe GMCAO) l'a rejoint dans le pilotage de ce projet qui est développé et diffusé activement depuis 2011 en open-source.



LABORATOIRE TIMC-IMAG

Adresse : Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex

Contact : Celine.Fontant@imag.fr ; 04 56 52 01 08 ; <http://www-timc.imag.fr/>

Département Sciences et Technologies de l'Ingénierie et de l'Information

[BCM](#) (Biologie Computationnelle et Mathématique)
[BioMMat](#) (Ingénierie Biomédicale et mécanique des matériaux)
[GMCAO](#) (Geste Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur)
[SPM](#) (Santé, Plasticité, Motricité)
[TheMAS](#) (Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions de Santé)

Département Sciences du Vivant

[DyCTiM](#) (Dynamiques Cellulaire/ Tissulaire et Microscopie fonctionnelle)
[EPSP](#) (Environnement et Prédiction de la Santé des Populations)
[PRETA](#) (Physiologie cardio-Respiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée)
[SyNaBi](#) (Systèmes Nanobiotechnologiques et Biomimétiques)
[TheREx](#) (Thérapeutique Recombinante Expérimentale)

Directeur du laboratoire
et de la publication
Philippe Cinquin
Comité de rédaction
Dominique Bicout
Michael Blum
Céline Fontant
Angélique Stephanou
Jocelyne Troccaz
Graphisme
Mélissa Pignard