

# Institut Farman FR 3311 : appel à projets AAP 2015

## Proposition de projet Farman – Volet scientifique

< **ERADSKIN** - Radiations electromagnetiques sur la peau humaine >

<LMT - LBPA>

**Intitulé du projet (acronyme ou autre) :** ERADSKIN

**Titre explicite :** Radiations electromagnetiques sur la peau humaine

**Version :** Standard

**Responsables scientifiques :**

Budyn, Elisa, 01 47 40 22 33, [elisa.budyn@ens-cachan.fr](mailto:elisa.budyn@ens-cachan.fr)

Tauc, Patrick, 01 47 40 59 94, [tauc@lbpa.ens-cachan.fr](mailto:tauc@lbpa.ens-cachan.fr)

**Durée du projet :** 24 mois

**Membres pressentis de l'équipe-projet :**

Budyn Elisa, PU, LMT	6 homme-mois
Tauc Patrick, Dir. CNRS, LBPA	6 homme-mois
Sasnousky Sergei, Ing. Rech., LBPA	3 homme-mois
Cazenave Jean-Christophe, Ing. Rech., LMT	3 homme-mois
1 etudiants M2	4 homme mois

**Résumé du projet :**

L'objectif de ce projet est de modéliser les effets thermo-chimiques de radiations électromagnétiques environnementales sur la peau humaine par une approche multi-échelle multiphysique prenant en compte les sous-couches des couches de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme ainsi que les extensions cutanées. Le modèle repose sur des hypotheses théoriques testées dans une modélisation numérique explicite nourrie de mesures expérimentales de l'échelle macro-moléculaire à l'échelle tissulaire pour identifier leur validité face à l'expérience menée sur des tissus humains frais maintenus en vie in vitro. Ce projet inclus une forte collaboration entre chirurgiens, biologistes et numériciens.

**Description du problème:**

La peau est l'organe le plus large du corps humain. Il est composé de multiples couches protectrices et sensorielles: l'épiderme et du derme qui sont les premières couches coupées. Durant une intervention chirurgicale mais aussi les premières couches du corps qui sont exposées aux radiations présents dans l'environnement. La peau possède aussi différentes fonctions

mécano-sensitives comme le touché, la perception de la pression, la douleur et la chaleur et fait aussi partie du système immunitaire et contribue à la régulation de la température corporelle. Toute agression sur le tissu cutané comme une exposition à une source de basse chaleur sur un temps très long comme des ondes électromagnétiques peut potentiellement affecter son homéostasie.

L'épiderme se subdivise en quatre couches [1]: corneum, granulosum, spinosum et germinativum au sein desquelles les cellules souches keratinocytes subissent différents stades de différenciation jusqu'à cornification en cornéocytes attachés par des cornéo-desmosomes.

Sous l'épiderme se trouvent les couches du derme: la couche papillaire et la couche réticulaire qui se composent d'un tissu conjonctif contenant des fibres de collagènes et d'élastine sécrétés par des fibroblastes immergés dans du sérum aqueux contenant des protéines et des protéoglycans. Dans la région papillaire un tissu conjonctif aréolaire est plus lâche et dans la région réticulaire le tissu conjonctif est dense et irrégulier. Le tissu collagénique fibreux entoure aussi les extensions cutanées tels que: les follicules pileux, les glandes sudoripares eccrines et apocrines, les glandes sébacées, les nerfs, les corpuscules Pacinien et de Meissner, les vaisseaux veineux, artériels et lymphatiques.

L'hypoderme au-dessous, est produit par des adipocytes et est attachés aux muscles et aux os. La peau est donc une structure tridimensionnelle très complexe contenant des couches superposées avec des contours irréguliers dont la morphologie doit être incluse dans un modèle numérique pour donner des renseignements biologiques scientifiquement fiables.



**Figure 1: Coupe transverse d'un échantillon de peau humaine montrant l'épiderme à gauche (en violet) puis un follicule pileux et ses glandes sébacées, une glande eccrine sudoripare, une venule dans le derme et finalement l'hypoderme à droite. L'échantillon de peau fraîche a été teinté par une coloration Hématoxiline and Eosine.**

Des observations détaillées du tissu réticulaire dermique révèle des variations au sein du réseau fibreux à proximité des différentes extensions. Les densités locales et les différentes orientations des fibres de collagènes et d'élastine change aussi à l'intérieur de la matrice extracellulaire du derme (ECM). Les fibres de l'ECM sont excrétées par des cellules qui migrent dans l'ECM dermique appelées fibroblastes et qui sont mécano-sensibles, capable de détecter et de répondre aux charges mécaniques.

Ainsi sous l'effet d'un échauffement généré par une radiation électromagnétique, la structure lamellaire des cornéocytes riches en kératines de l'épiderme et l'organisation des fibres de collagènes et leur degré de réticulation peuvent être modifiés [2].

### **Travail proposé:**

Le travail proposé se concentre sur l'évaluation *in situ* de l'effet des champs thermiques aux abords des keratinocytes et des fibroblastes par des méthodes d'imagerie microscopique multimodales (optique, fluorescence et confocale multiphotonique) couplées à un modèle numérique hiérarchique sur plusieurs échelles basé sur la morphologie explicite du tissu cutané et l'analyse d'images [3]. Les investigations duales expérimentales et numériques dans une approche top-down seront conduites pour des tests sur du tissu humain frais en collaboration avec l'équipe chirurgicale, l'équipe d'histologie et l'équipe d'ingénierie tissulaire d'un hôpital Parisien et de deux centres hospitalo-universitaires parisiens pour recueillir les tissus, effectuer leur histologie et les tester vivants afin de mener les investigations théoriques, numériques et microscopiques à l'ENS de Cachan au LMT et LBPA pour extraire les informations thermiques utiles durant la progression contrôlée d'endommagement sub-microscopique. Les étapes suivantes seront nécessaires:

- Identification d'un RVE cutané: le travail proposé nécessite tout d'abord la détermination d'un élément représentatif de volume contenant un follicule pileux et ses glandes sébacées et une répartition spatiale physique des glandes sudoripares eccrines ainsi que les réseaux nerveux et circulatoire.

- Homogénéisation des propriétés thermiques des différentes couches de l'épiderme et du derme ainsi que des extensions cutanées et détermination des modèles constitutifs associés. Ces études recouvrent les échelles macromoléculaires à celle de l'extension ou de la sous couche.

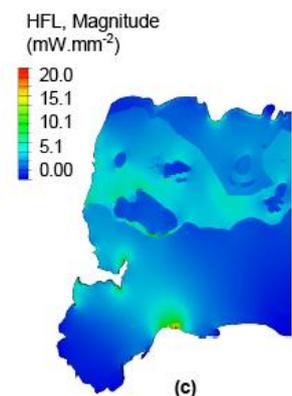
- Microscopie confocale and SHG (second harmonic generation) microscopie des lames minces de peau afin de déterminer et de reconstruire les réseaux tridimensionnels collagénique [4] et d'élastine pour calculer les propriétés thermiques homogénéisées associées des différentes régions du derme et les effets de modifications morphologiques éventuelles sur leur propriétés. De même une densification possibles de la kératines sera investiguée dans les différentes couches de l'épiderme avant et après applications d'une radiation.

- Modélisation multi-échelle multiphysiques des phénomènes thermo-chimiques dans la peau humaine soumise aux radiation électromagnétiques comme l'indique la forme faible du problème bioheat ci-dessous:

$$\int_V \rho c \frac{\partial T}{\partial t} dV = \int_V \nabla k \nabla T dV + \int_V Q^{heat}(x, \lambda, \alpha) dV + \int_V Q^{meta} dV + \int_{S_{conv}} h_c (T_{air} - T) dS + \int_{S_{radia}} \epsilon \sigma T^4 dS + \int_{S_{evap}} h_{fg} h_m (\rho_{wT^o} - \rho_{wT^{sat}}) dS$$

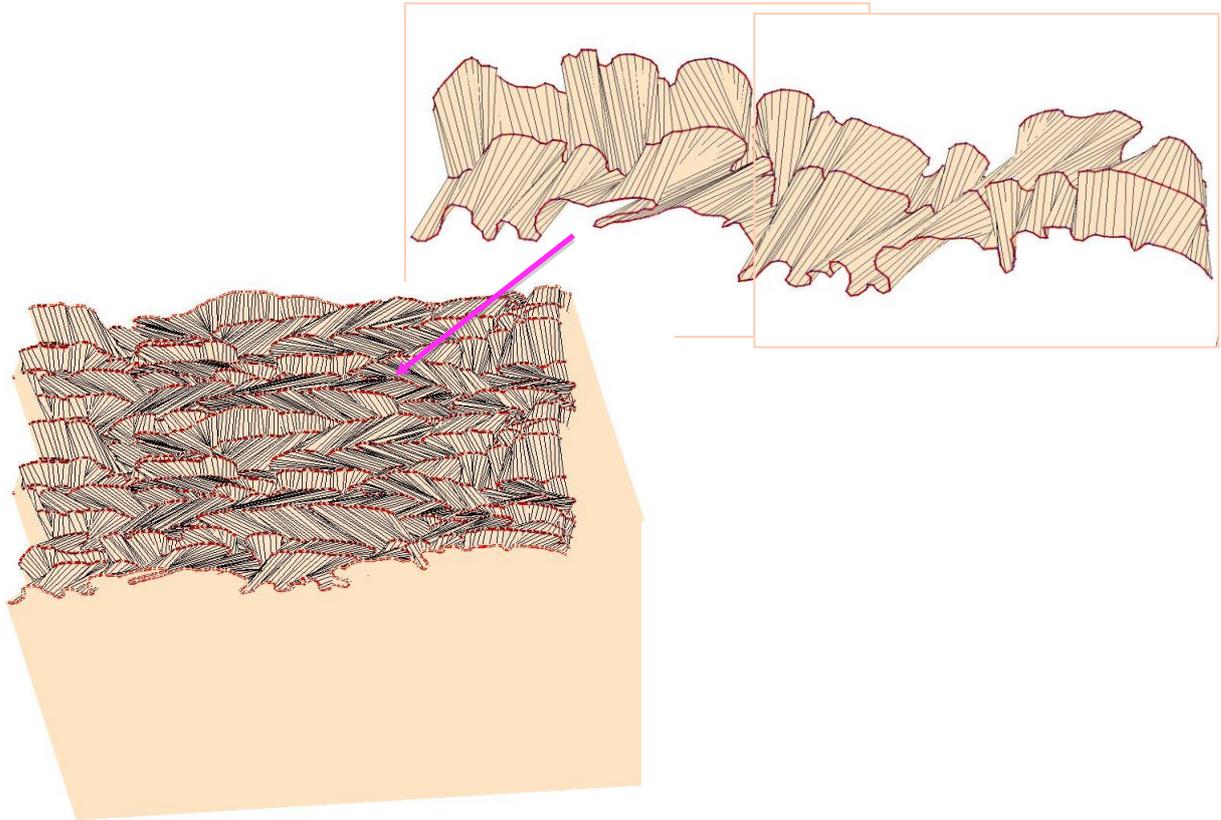
où  $\rho$  désigne la densité du tissu,  $c$  est la chaleur spécifique,  $T$  la température,  $k$  la conductivité thermique,  $Q^{heat}$  la source de chaleur due à la radiation,  $Q^{meta}$  la chaleur due au métabolisme pour maintenir une unité de volume à température,  $h_c$  le coefficient de convection avec l'air,  $\epsilon$  est l'émissivité thermique,  $\sigma$  la constante de Stefan-Boltzmann,  $h_{fg}$  l'enthalpie de changement de phase de l'eau, et  $h_m$  le coefficient de transfert de masse par convection. La surface inférieure de l'hypoderme restant constant à la température corporelle.

Les tissus pourront être maintenus vivants plusieurs jours pour y être testés grâce à une collaboration avec le laboratoire B2OA de l'université Paris-Diderot, microtomés à la plateforme histologie de l'hôpital Bichat et teintés pour custom-made histologies au B2OA. Les résultats préliminaires B2OA-LMT-LBPA sont très encourageants et font suite à la mise en place d'un modèle 3D pour échantillons fins de tissus cutanés porcins et de ses extensions des phases présentes pour développer leurs homogénéisations respectives dans ABAQUS par le Dr. Budyn et son groupe, notamment la thèse de Master de Sagar Bhogle [3], à l'Université de l'Illinois à Chicago (Figure 2).



**Figure 2: Modélisation 3D des flux thermiques dans un échantillon fin de peau soumise à une source de chaleur par un modèle éléments finis multi-échelles hiérarchique.**

En outre, des études préliminaires des extensions cutanées ont aussi été réalisées pendant un cours de construction de support d'enseignement de M2FESup par Andrei Pissarenko sous la supervision du Dr. Budyn en 2013 (<http://skinproject.webs.com>) puis une étude de caractérisation du RVE 3D volumique de la peau humaine féminine et l'extraction de la surface extérieure volumique ont été menées pendant le TER (trimestre d'étude en recherche M1-mécanique) des étudiants Nicolas Grandmaison et Alban Vergnaud sous la supervision du Dr. Budyn (Figure 3).



**Figure 3: Reconstruction de la surface extérieure du volume d'un échantillon de peau humaine à partir de coupes fraîches teintées par une coloration montrant la morphologie de l'épiderme.**

### **Originalité du projet (1/2p)**

Le projet s'inscrit dans la continuation du projet US Air Force d' E. Budyn entre Juin 2009 et Aout 2013 et dans le cadre d'un prochain dépôt d'une ANR en septembre 2015 sur une recherche plus large sur la structure et reconstruction de la peau en tenant compte des extensions cutanées (follicule pileux, muscle arrector pilli, glandes eccrines et apocrine sudoripares, nerfs, réseaux veineux, artériel et lymphatique, Pacinian et Meisner corpuscules). Cet aspect est l'originalité majeure de ce projet. Le présent projet est centré sur l'organisation des keratinocytes dans l'épiderme et des fibroblastes du derme dans les réseaux des fibres de collagène, d'élastine et fibres réticulaires, non étudiée jusqu'à présent avec ce type de modalités expérimentales et numériques afin d'approfondir la compréhension de l'origine et des répercussions de modifications thermiques basse énergie sur les fibres du tissu sur la biologie de la cellule de la peau. La thématique peau est une thématique à fort intérêt pour Patrick Taux et le LBPA depuis de nombreuses années. L'autre aspect intéressant du projet concerne le maintien en vie de tissus humains plusieurs jours pour les tester in vitro et y appliquer des mesures confocales très novatrices.

### **Valeur ajoutée des différents partenaires à la réalisation du projet (1/2p)**

Le LMT est équipé de moyens techniques d'exploration mécanique performants sur les matériaux à fines échelles qui est une thématique importante pour ce laboratoire. Le LMT et le LBPA possèdent un microscope à balayage électronique et microscope optique Keyence permettant une imagerie des couches et sous-couches de la peau et de ses extensions. Le LBPA possède les techniques d'explorations microscopiques à fluorescence et confocales et multi-photon complémentaires du LMT, puisque possible sur du tissu frais ou vivant pour en observer les propriétés organiques et mesurer les réponses cellulaires ou macro-moléculaires. La microscopie confocale du LBPA permet également des mesure 3D de l'environnement des fibroblastes pour sa reconstruction numérique. Cette nouvelle collaboration entre LBPA et du LMT offre la possibilité

d'une investigation conjuguée des aspect thermique et biologique de l'environnement des keratinocytes etdes fibroblastes cutanés et contribue a renforcer une collaboration initiée entre les deux laboratoire en 2014 grâce à un projet Farman sur l'os et qui s'est avérée vraiment très riche scientifiquement et très productive. L'aide de l'Institut Farman fut une aide éminemment précieuse et est grandement remerciée.

Le projet est porté par E. Budyn et P. Tauc, professeur des universités et Directeur de recherche CNRS a l'ENS-Cachan. E. Budyn a rejoint le LMT en Septembre 2016 après quinze d'expérience à Chicago et est spécialiste des méthodes duales expérimentales et numériques d'identification des propriétés des tissus biologiques en particulier sur l'os cortical depuis onze années et de la peau depuis six années. P. Tauc est responsable du developpement de l'equipement des microscopies confocales, multi-photon et laser au sein de l'équipe "biophotonique et interactions moléculaire" au LBPA et est spécialiste de l'étude des interactions proteines-ADN par microscopie à fluorescence et multi-photonique en milieu cellulaire. Le projet s'inscrit dans un effort du Prof. E. Budyn de poursuivre ses recherches vers des échelles plus fines du tissu à la cellule et dans un effort du Directeur CNRS P. Tauc de poursuivre ses recherches d'exploration en microscopie confocale vers des échelles plus globales de la cellule au tissu. L'équipe serait immensément reconnaissante de toute aide financière possible pour amorcer ce projet qui est actuellement sans soutien.

### **References:**

- [1] P M Elias. Structure and function of the stratum corneum extracellular matrix. *Journal of Investigative Dermatology*, 132:2131–2133, 2012.
- [2] D A Wilkinson and J F Nagale. Specific heats of lipids dispersion in single phase regions. *Biochemica et Biophysica Acta*, 688:107–115, 1982.
- [3] E. Budyn, S. Bhogle, S. Lacey, J. Radosevich and M. Colvard, "Thermal microenvironment of keratinocytes and fibroblasts during cauterization by laser devices", CMBE2013, 16-18 December 2013, Hong Kong. ISBN 97-0-9562914-2-4 ISSN 2227-3085 and 2227-9385
- [4] J.W.Y. Jor, P.M.F. Poul, M.P. Nash and P.J. Hunter, Modelling collagen fibre orientation in porcine skin based upon confocal laser scanning microscopy, *Skin Research and Technology*, 17, p. 149-159, 2011.

### **Publication du publication du projet scientifique sur site web Farman**

Acceptez-vous la publication de ce projet scientifique sur le site web Farman ? O (si sponsorisé)