

Offre de stage

§-§-§-§-§

Informations générales

Titre	Modélisation mathématique de l'athérosclérose et de l'hémodynamique des artères coronaires pour les patients diabétiques
Responsable Principal : Responsable Secondaire :	David GUCIK, Maître de Conférences en automatique, Lab. IMS Agnès DROCHON, Chargé de recherche en biomécanique des fluides appliquée au système cardiovasculaire, Lab. I2M
Résumé	Le nombre de patients diabétiques ne cesse de croître au niveau mondial (529 millions de patients diabétiques en 2021). Le diabète augmente, entre autres, les risques de maladie artérielle coronarienne (MAC) incluant l'athérosclérose et la survenue d'ischémie, pouvant conduire jusqu'à la mort du patient. Dans ce contexte, le projet scientifique vise à développer des modélisations mathématiques multiphysiques de l'évolution dynamique de l'athérosclérose conduisant à une sténose coronarienne, ainsi que l'hémodynamique dans le réseau des artères coronaires, sont des éléments clés pour évaluer l'évolution de la MAC et assurer une meilleure prise en charge personnalisée des patients. A partir de ces modèles, il est possible de pronostiquer l'évolution de la maladie et d'évaluer le niveau de risque de la survenue d'un évènement d'ischémie myocardique. Ces simulations constituent un outil d'aide à la décision pour les chirurgiens cardiaques.
Lieu du stage	Université de Bordeaux, Campus de Talence Laboratoire IMS, 351 cours de la libération, 33405 Talence Bât A.31 Site internet : https://www.ims-bordeaux.fr/
Cible de la candidature	Étudiant en 5 ^{ème} année d'école d'ingénieur / Étudiant en master II Spécialisé dans le domaine du biomédical ou en mécanique ou en maths appliqués.
Envoi de la candidature (CV et lettre de motivation)	david.gucik-derigny@u-bordeaux.fr
Durée du stage	La durée du stage est de 6 mois (environ) Le début du stage dépend de la mise en disponibilité de l'étudiant par sa formation.

Description du projet de stage

I. Contexte, positionnement et objectif du projet MAC'Diab

1.1 Contexte et positionnement du projet

Le diabète (de type I et II) est une maladie en pleine expansion au niveau mondial avec 529 millions de patients diabétiques en 2021 et une **prévision de 1,3 milliard de patients diabétiques d'ici 2050** dans le monde [1]. Il s'agit de la **8^{ème} cause de mortalité** et la **3^{ème} cause de pertes d'années de vie avec invalidité**. Le diabète **augmente les risques de maladies cardiovasculaires** incluant les maladies ischémiques du cœur, les accidents vasculaires cérébraux et les attaques cardiaques [2]. En 2019, on estime que 200 millions de personnes dans le monde souffraient de maladies coronariennes ischémiques, 110 millions souffraient de maladies artérielles périphériques et 100 millions d'accidents vasculaires cérébraux [3]. Les patients diabétiques représentent 30% de ces chiffres en moyenne [4]. Plus spécifiquement, **les maladies du cœur pour les patients diabétiques se déclinent en maladie artérielle coronarienne¹** (MAC) incluant l'athérosclérose (dépôt d'une plaque essentiellement composée de lipides appelée athérome sur la paroi des artères coronaires), en neuropathie autonome cardiaque² (NAC) et en cardiomyopathie diabétique³ [5]. La pathogénèse de ces maladies est liée à trois facteurs les plus importants identifiés sont l'hyperglycémie⁴, l'insulino-résistance/hyperinsulinémie⁵ et la dyslipidémie⁶ diabétique. Ces derniers vont produire des dérèglements du système cardiovasculaire, à l'origine de complications parfois non diagnostiquées ou diagnostiquées tardivement, pouvant amener à la mort des patients diabétiques.

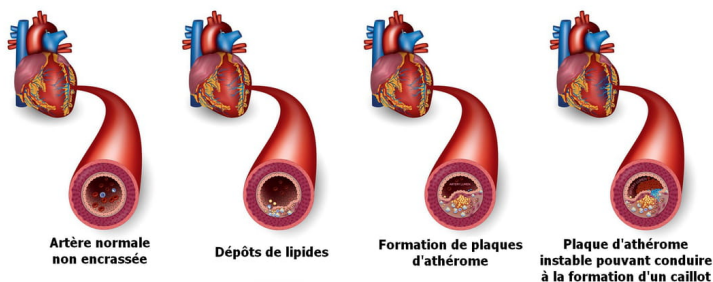


Figure 1 : Progression de l'athérosclérose dans l'artère

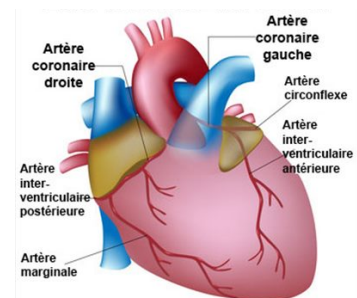


Figure 2 : Les artères du cœur

Dans ce contexte, les **modélisations mathématiques multiphysiques** [6-9] de l'évolution dynamique de l'athérosclérose (illustrée en figure 1) conduisant à une sténose coronarienne⁷, ainsi que de l'hémodynamique⁸ [10-12] dans le réseau des artères coronaires (illustré en figure 2) incluant l'effet de la sténose⁹, sont des éléments clés pour évaluer l'évolution de la MAC et **assurer une meilleure prise en charge**

¹ Maladie cardiaque qui fait que le flux sanguin vers le myocarde est insuffisant, causée par l'accumulation de dépôts graisseux sur la paroi des artères, appelée athérosclérose.

² Anomalie du système nerveux affectant le système cardiovasculaire et dont le principal symptôme est la tachycardie.

³ Maladie ayant pour conséquence des altérations de structure (rigidité myocardique, etc) et de fonction (dysfonction diastolique, etc) du myocarde.

⁴ Niveau de glucose sanguin supérieur ou égal à 126mg/dL à jeun.

⁵ L'insulino-résistance se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline. Associée à la diminution de la capacité sécrétoire de l'insuline, elle conduit au développement du diabète (type II).

⁶ La dyslipidémie est une affection caractérisée par des concentrations anormalement élevées de lipides ou par un taux de cholestérol bas dans le sang.

⁷ Rétrécissement du flux sanguin de l'artère coronaire, dû à l'obstruction partielle par la plaque d'athérome, entraînant des complications graves comme l'ischémie (infarctus) entraînant l'insuffisance cardiaque.

⁸ Étude des lois d'écoulement (débit, pression, vitesse, etc.) du sang dans les vaisseaux.

⁹ Réduction du débit et augmentation de la pression artérielle dans les artères coronaires touchées.

personnalisée des patients. Les conditions initiales des modèles mathématiques sont initialisées à partir de mesures sur l'évaluation de l'étendue en volume, de la nature (calcifiante ou non) de la sténose et de son effet hémodynamique dans les artères coronaires. Ces mesures sont réalisées grâce à des techniques non invasives (angiographie par tomodensitométrie coronarienne) ou invasives (mesure de réserve coronaire¹⁰) basées sur des métriques d'obstruction des segments coronariens [13], qui sont des **méthodes guidées par les données** (data-driven based approach). A partir de ces métriques et des modèles [6-12], il est possible de **pronostiquer et d'évaluer le niveau de risque** [7] associé à la survenue d'un évènement d'ischémie myocardique¹¹, grâce à la simulation numérique, sur un horizon de temps futur et de prendre la décision de planifier une chirurgie de revascularisation par pontage coronarien¹². Dans la littérature, plusieurs modèles mathématiques ont été développés pour modéliser l'évolution conduisant à une sténose coronarienne et des modèles hémodynamiques ont été développés **pour des patients non diabétiques**. Des travaux publiés récemment [14-15] proposent une adaptation de ces modèles pour intégrer la modélisation des facteurs de l'hyperglycémie, de l'insulino-résistance/hyperinsulinémie et la dyslipidémie **pour les patients diabétiques**, mais aucun modèle à ce jour n'est suffisamment abouti pour faire consensus dans la communauté scientifique.

1.2 Objectifs et méthodologie du projet

Les objectifs de ce projet sont répartis en deux grands axes : **A) Développer un modèle multiphysique EDO/EDP¹³ étendu** de l'évolution dynamique de l'athérosclérose chez un patient diabétique en s'inspirant de [14-15] et [9], (i) en intégrant les facteurs d'hyperglycémie, l'insulino-résistance et la dyslipidémie diabétique, (ii) en réalisant une analyse de sensibilité paramétrique (taux de concentration de lipoprotéine à faible et haute densité, triglycérides, hyperglycémie, insulino-résistance) du modèle contribuant à l'évolution de l'athérosclérose et de l'évaluation du facteur de risque pour le patient, (iii) en réalisant un simulateur numérique sous Matlab/Simulink pour reproduire le comportement physiologique/cellulaire de l'athérosclérose de patients diabétiques. **B) Développer un modèle hémodynamique du réseau coronarien d'un patient diabétique**, en s'inspirant de [9] et [12], (i) en réalisant un autre simulateur numérique sous Matlab, afin d'évaluer l'index de mesure de réserve coronaire et estimer le bénéfice/risque d'une intervention chirurgicale (pontage coronarien), (ii) en pronostiquant la survenue d'une sténose coronarienne induisant une ischémie potentielle, (iii) en intégrant le modèle hémodynamique obtenu dans le modèle hémodynamique cardiovasculaire de [10], afin d'obtenir un modèle cardiovasculaire complet.

Le projet regroupe le champ d'expertise de 2 laboratoires du département SIN, à savoir des compétences en modélisation et simulation du système cardiovasculaire (**I2M**) et un savoir-faire dans l'analyse de modèles et la régulation glycémique du patient diabétique (**IMS**) pour répondre aux objectifs suivants comme décrit en figure 3 :

- **Objectif 1 (master A) : Développer un modèle multiphysique EDO/EDP de l'évolution dynamique de l'athérosclérose chez un patient diabétique**

La modélisation des maladies coronariennes est particulièrement complexe car elle est par nature

¹⁰ Fractional flow reserve : Mesure de l'importance et de l'impact du rétrécissement d'une artère coronaire sur la perfusion des territoires en aval de la sténose.

¹¹ Défaut d'oxygénation du muscle cardiaque en rapport avec une maladie coronarienne, conduisant à une angine de poitrine ou à une insuffisance cardiaque.

¹² Le pontage coronarien consiste à revasculariser par voie chirurgicale les artères coronaires lorsqu'elles sont très rétrécies (sténosées) en court-circuitant les sténoses. Il est réalisé en général si deux artères a minima sur les trois artères coronaires principales sont obstruées par des sténoses développées.

¹³ EDO/EDP : Equations différentielles ordinaires/Equations aux dérivées partielles.

multiphysique (cellulaire, physiologique, structurelle) et fait intervenir une description comportementale à échelles d'espaces multiples (le long de la paroi des artères coronaires et aussi dans la structure de la paroi) et à échelle de temps multiples (temps des mécanismes cellulaire/physiologique et des modifications structurelles de la paroi des artères conduisant à la naissance, et à la croissance de l'athérosclérose). L'hyperglycémie affecte en effet la paroi de l'endothélium¹⁴. Il existe plusieurs types de modèles dans l'espace allant de 0D à 3D¹⁵ suivant le degré de précision recherché. Des mécanismes d'advection à dynamique rapide de substances physiologiques et de cellules immunitaires dans les artères coronaires avec une diffusion à dynamique lente d'endommagement dans ces parois sont considérés [14-15] et [9], incluant les effets de l'insulino-résistance et la dyslipidémie. Le modèle attendu incorporera un modèle de processus inflammatoire de dimension 0D, un modèle de diffusion physiologique et cellulaire de dimension 1D au sein de la paroi et un modèle 2D de croissance de la plaque d'athérome. La complexité de ce type de modèle nécessite une réflexion pour établir une stratégie de réduction de modèles, dont l'un des objectifs vise à réduire le coût calculatoire pour la simulation de ces modèles pouvant être à calculs de haute performance (HPC). Le modèle sera développé sous la forme d'un simulateur numérique sous Matlab et validé, pour différents patients diabétiques avec une variabilité des paramètres physiologiques au sein d'une cohorte.

- **Objectif 2 (master B) : Développer un modèle hémodynamique du réseau coronarien d'un patient diabétique**

Ce modèle est également un modèle complexe à échelle temps et à échelle d'espace multiple. Il décrit le comportement à dynamique lente de la croissance de la plaque d'athérome de dimension 2D et de la dynamique rapide du stress de cisaillement de dimension 0D, engendré par le flux sanguin pulsé [9], [12]. A partir de ce modèle, l'index de mesure de réserve coronaire est déterminé pour évaluer le bénéfice/risque d'une intervention chirurgicale, en pronostiquant la survenue d'une sténose coronarienne très développée. Ce modèle peut être couplé avec un modèle (équivalent électromécanique) biventriculaire 3D du cœur décrivant la circulation sanguine pulsée avec l'activité synchrone du cœur et reproduit l'architecture de la fibre musculaire qui pilote le signal électrophysiologique et la contraction du myocarde, fournissant un modèle cardiovasculaire plus complet [10]. Similairement aux travaux qui seront développés à travers le master A, va se poser la problématique de réduction de modèle. Les masters devront mener une réflexion commune sur les techniques de réduction de modèles. Le développement d'un simulateur numérique sera validé sous Matlab, pour différents patients diabétiques.

				Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 5	Mois 6
WP1: Modèle multiphysique dynamique de l'athérosclérose									
T1.1	Analyse et réduction de modèle multiéchelles								
T1.2	Développement d'un simulateur Matlab et validation								
T1.3	Simulations pour différents scénarii (variabilité paramétrique) et pronostic								
WP2: Modèle hémodynamique du réseau coronarien									
T2.1	Analyse et réduction de modèle multiéchelles								
T2.2	Développement d'un simulateur Matlab et validation								
T2.3	Simulations pour différents scénarii (variabilité paramétrique) et pronostic								
T2.4	Couplage avec un modèle du cœur (option si le temps le permet)								
	IMS	David Gućik	et master B						
	I2M	Agnès Drochon	et master A						

Figure 3 : Méthodologie du projet

¹⁴ Première couche cellulaire qui tapisse l'ensemble des vaisseaux sanguins.

¹⁵ Le modèle 0D (EDO) implique une hypothèse de distribution uniforme du flux sanguin sur l'ensemble des vaisseaux sanguins. Le modèle (EDP) distribué dans l'espace nD , $n \in \{1,2,3\}$, possède une hypothèse de distribution uniforme du flux sanguin sur les $(3-n)$ directions non incluses dans la description du modèle. La complexité du modèle est choisie en fonction du degré de précision que l'on souhaite obtenir en simulation.

II. Partenariat d'équipes

Coordinateur : MCF David GUCIK (IMS), dont les champs de spécialité sont (i) l'analyse des systèmes de temps à échelle de temps multiple et le pronostic de système dans un contexte ensembliste, (ii) l'estimation et l'identification paramétrique dans un contexte ensembliste, (iii) la régulation glycémique pour les patients diabétiques. Il a collaboré à 1 programme national (ANR DIABLO <https://anr.fr/Projet-ANR-18-CE17-0005>) et sur 1 projet international (ECOS Nord M18M01) sur la régulation glycémique de patient diabétique.

Participant : CR Agnès DROCHON (I2M) dont le champ de spécialité est la biomécanique des fluides appliquée au système cardiovasculaire. Elle a travaillé sur la simulation des flux et des pressions dans le réseau coronaire dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de chirurgiens cardio-thoracique du CHU de Rennes. Elle est intervenante au sein du DU « Technologie au service de la Santé » et dans le master « dispositifs médicaux » à l'Université de Bordeaux.

III. Références bibliographiques

- [1] GBD 2021 Diabetes collaborators. Global, regional and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021, *The Lancet*, Vol 402, pp.203-234, 2023.
- [2] Shah, A. et al. Cardiovascular complications of diabetes, *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, Vol. 17(5), pp. 383-38, 2022.
- [3] Lindstrom, M. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 80(25) pp. 2372-2425, 2022.
- [4] Mak KH, et al. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *Eur J Prev Cardiol*, 2021.
- [5] Rajbhandari, J et al. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes*, Vol. 12(4), pp.383-406, 2021.
- [6] Avgerinos, N.A. et al. Mathematical Modelling and Simulation of Atherosclerosis Formation and Progress: A Review. *Ann Biomed Eng* 47, pp. 1764–1785, 2019.
- [7] Hao W., et al. The LDL-HDL profile determines the risk of atherosclerosis: a mathematical model. Vol. 9(3), 2014.
- [8] Yang Y., Mathematical Modeling and Simulation of the Evolution of Plaques in Blood Vessels, Phd Thesis, 2014
- [9] Sonner F., Temporal multiscale methods for a model of atherosclerosis, Phd Thesis, 2021.
- [10] Piersanti, R. et al. 3D–0D closed-loop model for the simulation of cardiac biventricular electromechanics, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, Vol. 391, 2022.
- [11] Montino Pelagi, G et al. Personalized pressure conditions and calibration for a predictive computational model of coronary and myocardial blood flow”, *Annals of Biomedical Engineering* (to appear), 2023.
- [12] Anselmi, A, Drochon, A. et al. Impact of revascularization on the distal to proximal pressure ratio in case of multiple coronary stenoses. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, Vol. 14 (3), pp. 142-175, 2021.
- [13] Piña, P. et al. Imaging subclinical coronary atherosclerosis to guide lipid management, are we there yet?, *American Journal of Preventive Cardiology*, Vol. 13, 2023.
- [14] Xie, X. Well-posedness of a mathematical model of diabetic atherosclerosis, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, Vol. 505 (2), 2022.
- [15] Xie X. Well-posedness of a mathematical modeling of diabetic atherosclerosis with advanced glycation end-products. *Appl Anal.*, Vol. 101(11) pp.3989-4013, 2022.