

## Programme Doctoral Interfaces Pour le Vivant 2020

### Proposition sujet thèse

« Réseaux micro-vasculaire de la rétine : modélisation 1D et données d'haute résolution pour le dépistage des anomalies vasculaires »

### Responsables

J-M Fullana, PU, Sorbonne Université, Institut Jean le Rond Dalember, ED 919

M. Paques, PH-PU, Hôpital 15-20, CIC 1423, ED 994

### Projet

La rétine offre à l'imagerie le plus accessible des réseaux microvasculaires. Les techniques d'imagerie de l'oeil humain permettent actuellement d'obtenir des paramètres quantitatifs hémodynamiques et morphométrique des vaisseaux rétiens humains d'une grande précision spatiale et temporelle, permettant l'extraction de paramètres morphométriques d'une grande qualité.

L'accès à des nouvelles données, plus précises et détaillées ont par exemple permis de mieux détailler les phénomènes vasomoteurs locaux, source potentielle de redistribution locorégionale du flux sanguin, et d'évaluer la véracité des modèles mathématiques de la morphométrie vasculaire. En particulier, l'équipe de M. Paques a développé à l'Hôpital des Quinze-Vingts des techniques utilisant l'ophtalmoscopie par optique adaptative et le laser Doppler holographique qui, utilisés conjointement, permettent de revisiter les conceptions physiopathologiques de la circulation humaine dans son ensemble avec une précision inégalée.

La Figure 1 présente un réseau microcirculatoire où grâce aux techniques développées nous avons accès à des informations sur la géométrie fine des réseaux ainsi que de données quantitatives des variables hémodynamiques. Nous pouvons ainsi effectuer des mesures morphométriques et hémodynamiques sur les bifurcations successives d'un même arbre artériel (de 120 à 20  $\mu\text{m}$  de diamètre) permettant d'étudier les interactions réciproques des anomalies de distribution du flux. Ce travail est fait en parallèle d'un travail anatomique sur des prélèvements de rétine humaine permettant de modéliser la circulation capillaire rétinienne dans les différentes couches.

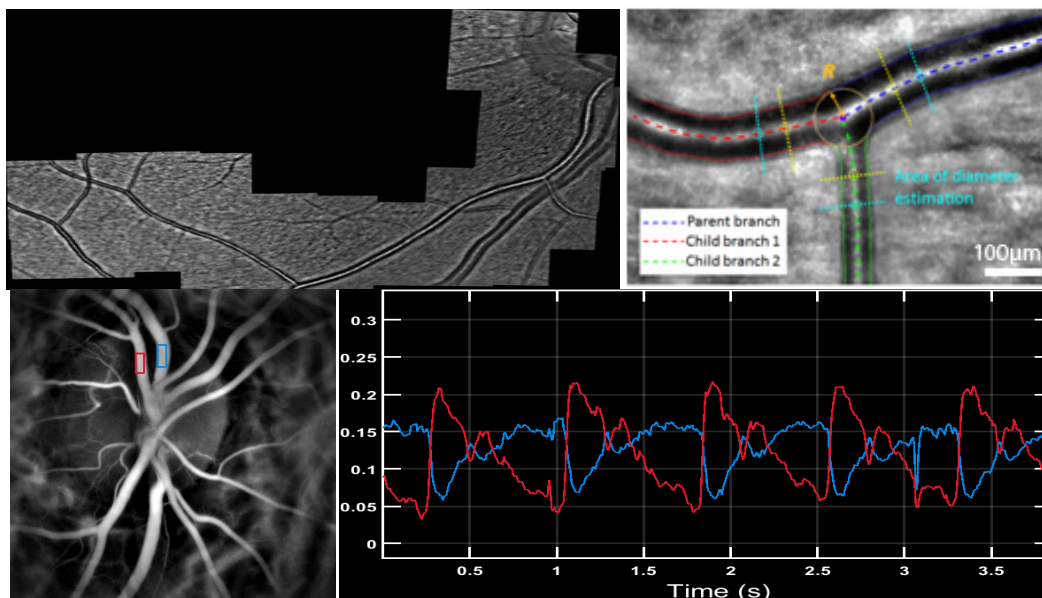
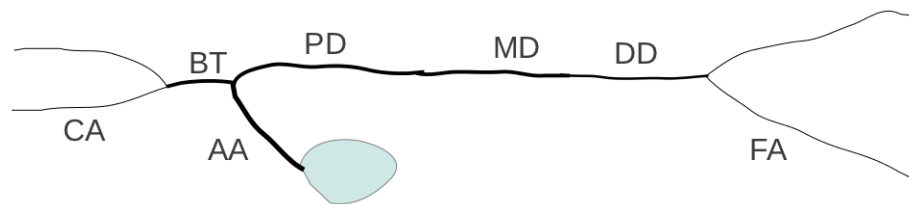


Figure 1 : Ligne du haut, réseau microcirculatoire de l'œil observée par ophtalmoscopie par optique adaptative et analyse morphométrique. Ligne du bas, imagerie laser Doppler (image du PARISEye group de l'Hôpital Quinze-Vingts)

Un point très important dans ces nouvelles données est qu'elles sont globales comme montré sur la Figure 1, c'est à dire qu'on peut observer et accéder à des variations des paramètres hémodynamiques dans tout le réseau. Une telle vision globale d'un système micro-circulatoire peut donner des avancées

considérables un termes de modélisation et applications numériques. Des données plus précises en temps et surtout en espace sur le réseau rétinien donnent naturellement des moyens pour la validation et/ou développement des nouveaux modèles et théories. Il y a donc un intérêt scientifique qui touche la morphologie du réseau rétinien, la dynamique de la redistribution des diamètres rétiniens secondaires dans les pathologies et la notion d'optimalité au sens hydrodynamique en rapport avec les pathologies rétiniennes. L'intérêt médical et de santé publique réside dans les liens entre la compréhension de phénomènes de réseaux, l'analyse fine des paramètres hémodynamiques et le dépistage précoce des pathologies. Par exemple, il a été suggéré qu'une dysrégulation endothéliale participe à la rétinopathie diabétique, se manifestant entre autres par un coefficient de Murray altéré. L'effet cumulé de plusieurs altérations étagées sur un même arbre vasculaire est cependant incertain.

Les membres de l'Institut d'Alembert participant à ce projet ont une expertise reconnue dans la modélisation de réseaux biologiques, avec des avancées théoriques récentes et par le développement d'outils numériques 1D et multi-anneaux qui permettent des calculs numériques rapides de la circulation dans des réseaux, notamment artériels dans la grande circulation. La Figure 2 montre un exemple de réseau macro-circulatoire utilisé pour l'étude de la visco-élasticité de la paroi artérielle.



**Figure 2 Réseau artériel de bovin : Schéma utilisé pour l'étude de la visco-élasticité de la paroi artérielle [Wang et al., 2015]**

Le réseau du système microcirculatoire de l'œil peut être vu localement comme un système fermé dont l'écoulement est maintenu par la circulation sanguine. Comme dans les autres arbres dans le corps humain, le réseau microcirculatoire de l'œil est composée d'un arbre artériel qui se développe jusqu'aux capillaires et d'un arbre veineux qui ferme le système allant en retour des capillaires jusqu'au le système veineux systémique. Bien que la topologie de deux arbres peut apparaître similaire la dynamique des écoulements y circulant et l'interaction fluide-structure sont très différents, par exemple pour l'écoulement artériel l'écoulement est en général pulsé, les parois sont assez rigides et le réseau est composé de bifurcations car on part d'un seul vaisseau et on termine dans une infinité de petites artérioles. Cette modélisation nécessite des nouveaux développements, parmi eux la bio-rhéologie spécifique à cette échelle, le remodelage et additivité dynamique aux variations locales des paramètres hémodynamiques.

Le projet de thèse consiste donc en associer les deux expertises interdisciplinaires (médical, imagerie et modélisation théorique et numérique) pour bâtir un modèle théorique-numérique de réseau rétinien 1D rendant compte des phénomènes de redistribution des diamètres vasculaires rétiniens secondaires à une modification locale (vasomotricité segmentaire). La modélisation numérique issue du modèle théorique permettra de proposer des relations entre les contraintes mécaniques et la modification locale des diamètres des vaisseaux.

Pour y arriver l'étudiant(e) devra travailler étroitement avec les deux équipes et

- développer, à partir de la modélisation macro- et microcirculatoire, un modèle qui tiendra compte des variations de viscosité et de la pression intraluminale artérielle et veineuses validées à partir des combinaisons de mesures vélocimétriques et morphométriques, en particulier aux bifurcations.
- appliquer le modèle sur des données de pathologies spécifiques pour approfondir leur compréhension. Une large base de données d'images normales et pathologiques issues du travail du CIC 1423 sera accessible. En particulier la notion de réseau optimal, car les lois de Hees-Murray postulent une interdépendance et donc un équilibre constant entre les diamètres autour

des embranchements vasculaires donnant une relation entre les diamètres et angles avant et après bifurcation. De manière générale, le retentissement d'amont et d'aval de ces phénomènes adaptatifs locaux n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

Les deux principales pathologies qui seront adressées seront le diabète et la rétinopathie diabétique. Les données d'imagerie comprendront principalement l'ophtalmoscopie par optique adaptative et la densité capillaire mesurée par tomographie par cohérence optique.

Nous attendons une bien meilleure compréhension de l'hémodynamique physiologique et du remodelage du réseaux rétinien et une valorisation sous la forme d'un nouveau biomarqueur médical (mesure de la viscosité sanguine, mesure de la pression microvasculaire, notion d'optimalité sectorielle, etc) est possible.

En pathologie de la rétine, ce projet de thèse permettra de mieux comprendre les phénomènes d'occlusion capillaires secondaires aux baisses de pression sanguine (dans l'hypothèse où elles seraient liées à un effet shunt), de faire une cartographie de la distribution des pressions intraluminales et surtout de permettre d'étudier l'effet des variations de la viscosité sur la circulation sanguine.

### Equipe interdisciplinaire SU-Hôpital des Quinze-Vingts

**Quinze-Vingts** Michel Paques, Hôpital des Quinze-Vingts, PH-PU (imagerie clinique)  
Assisté de Michael Atlan, CR, Institut Langevin (Doppler holographique) et  
Florence Rossant, PR, ISEP, (ophtalmoscopie par optique adaptative)  
**SU** Jose-Maria Fullana, PR, Institut Dalember (modélisation théorique et numérique)  
Pierre-Yves Lagrée, DR, Institut Dalember (modélisation théorique et numérique)

### Bibliographie

- Koch E, Rosenbaum D, Brolly A, Sahel JA, Chaumet-Riffaud P, Girerd X, Rossant F, Paques M. Morphometric analysis of small arteries in the human retina using adaptive optics imaging: relationship with blood pressure and focal vascular changes. *J Hypertens*. 2014;32:890-8
- Magnain C, Castel A, Boucneau T, Simonutti M, Ferezou I, Rancillac A, Vitalis T, Sahel JA, Paques M, Atlan M. Holographic laser Doppler imaging of microvascular blood flow. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2014;31:2723-35
- Pellizzari M, Simonutti M, Degardin J, Sahel JA, Fink M, Paques M, Atlan M. High speed optical holography of retinal blood flow. *Opt Lett*. 2016 Aug 1;41(15):3503-6
- Fouquet S, Vacca O, Sennlaub F, Paques M. The 3D Retinal Capillary Circulation in Pigs Reveals a Predominant Serial Organization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Nov 1;58(13):5754
- L. Puyo, M. Paques, M. Fink, J.-A. Sahel, and M. Atlan In vivo laser Doppler holography of the human retina. *Biomedical Optics Express*, 2018, 4113-4129
- Arthur Ghigo, P.-Y. Lagrée, J-M Fullana; "A time-dependent non-Newtonian extension of a 1D blood flow model", *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics* 253 (2018)
- Arthur Ghigo; J-M Fullana; Salam Abou Taam; Xiaofei Wang; P.-Y. Lagrée, "A 1D Arterial Network Model for Bypass Graft Assessment" *Medical Engineering and Physics*, (2017)
- Politi, María Teresa Ghigo, Arthur Fernández, Juan Manuel Khelifa, Ismail Gaudric, J. Fullana, P.-Y. Lagrée, "The dicrotic notch analyzed by a numerical model.", Volume 72, Pages 54-64
- Xiao-Fei Wang, Arthur Ghigo, Shohei Nishi; M. Matsukawa; P.-Y. Lagrée; J-M Fullana "Fluid friction and wall viscosity of the 1D blood flow model: study with an in-vitro experimental setup" *Journal of Biomechanics*, 49 (2016) pp. 565-571
- X.-F. Wang, J.-M. Fullana, P.-Y. Lagrée "Verification and comparison of four numerical schemes for a 1D viscoelastic blood flow model", *Comp. Meth in Biomechanics and Biomed Eng*, 2015,