



CENTRE DE RECHERCHE
INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC



Thèse en Cotutelle : IUCPQ-Université LAVAL, Québec // Aix Marseille Université

Titre : Étude de la durabilité de bioprothèses valvulaires aortiques par une approche couplée in-vitro / in-silico

Laboratoires impliqués :

- Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ).
- Laboratoire de Mécanique, Modélisation et Procédés Propres (M2P2) d'Aix Marseille Université.

Directeurs de thèse :

- Pr Philippe PIBAROT, IUCPQ Québec
- Pr Julien FAVIER, M2P2 Marseille

Contexte:

Plus de 200 000 remplacements valvulaires aortiques sont effectués chaque année dans le monde [1,2]. Ce traitement a considérablement évolué au cours des 15 dernières années, avec une augmentation importante de l'utilisation des bioprothèses aortiques par rapport aux prothèses mécaniques [3,4]. Cette tendance peut s'expliquer par le vieillissement de la population ciblée, la volonté d'éviter le traitement systématique par anticoagulation après le remplacement valvulaire et l'amélioration de la performance hémodynamique des bioprothèses aortiques.

L'objectif primaire du remplacement de la valve aortique est d'offrir une solution efficace et durable au traitement de la maladie de la valve aortique ; aussi, la durabilité de la valve devrait idéalement être plus longue que l'espérance de vie du patient. Le tissu biologique des bioprothèses chirurgicales et percutanées est soumis à la dégénérescence structurelle de la valve, un processus multifactoriel induit par la calcification du tissu conjonctif, conduisant à un dysfonctionnement de la valve (sténose et / ou usure et déchirure) qui diminue la durabilité de la valve. La durabilité de la valve est donc devenue un problème majeur dans l'ère actuelle du remplacement de la valve aortique. Afin d'améliorer la durabilité des bioprothèses et réduire l'occurrence des lésions qu'elles subissent (calcifications, déchirures

des feuillets...), il est nécessaire de définir et mettre en place des stratégies permettant de quantifier et réduire les contraintes mécaniques subies par les feuillets au cours du cycle cardiaque. L'absence de données cliniques rétrospectives sur la durabilité à long terme des nouvelles générations de bioprothèses chirurgicales et percutanées encourage l'utilisation des simulations numériques qui deviennent une partie intégrante de leur évaluation.

Une grande partie de la compréhension de la dynamique des valves cardiaques nécessite une connaissance précise des déformations tridimensionnelles qui se produisent durant le cycle cardiaque. En raison de la complexité de l'anatomie valvulaire, il est difficile de déterminer le rôle fonctionnel et l'importance distinct de chaque composant [5]. Depuis les années 90, l'analyse par éléments finis a été la technique la plus fréquemment utilisée pour déterminer la distribution des contraintes appliquées sur les feuillets des valves natives et bioprothétiques [6–8]. L'analyse par éléments finis représente une technique de plus en plus utilisée [9–12], faisant non seulement partie intégrante du processus de conception, mais étant également un outil capable d'estimer ces zones de contraintes localisées afin d'anticiper la fatigue. Les études *in silico* sont proches de reproduction de l'hémodynamique *in vivo*. Elles permettent ainsi, d'étudier l'évolution des contraintes et des tensions appliquées sur les feuillets et/ou de comprendre la dynamique des fluides à proximité de la valve (patrons de flux, frottement pariétal). Toutefois, les simulations numériques ne permettent toujours pas de reproduire avec exactitude les observations *in vivo*, en particulier les phénomènes locaux tels que la répartition des contraintes pariétales sur les feuillets aortiques, et les phénomènes hémodynamiques de proche paroi générés par les mouvements instationnaires des feuillets au cours du cycle cardiaque.

Objectifs :

Cette thèse propose d'utiliser une approche numérique permettant de réaliser des calculs d'interaction fluide-structure fiables sur un ou plusieurs cycles d'ouverture et de fermeture de valve aortique. Pour la partie fluide, l'hémodynamique sera simulée à l'aide de la méthode lattice Boltzmann, qui a été extensivement utilisée au laboratoire M2P2 dans le cadre d'applications aéronautiques [13], couplée à la méthode des frontières immergées développée également au laboratoire M2P2 et ayant été validée dans des contextes similaires [14,15,16]. Pour la partie structure un code éléments finis sera utilisé, prenant en compte les conditions de contact à trois corps dans la position fermée des valves. Un couplage fort entre la partie fluide et structure sera utilisé, de manière à pouvoir capturer les phases critiques du système couplé lors des fermetures de valve, et garantir l'imperméabilité des parois en dynamique [17].

Les différents modèles fluides et de déformation structurelle seront validés grâce à la partie expérimentale qui sera réalisée à l'IUCPQ sur un simulateur cardiaque [18] (sous la responsabilité/collaboration du Dr Viktória Stanová, responsable de cette plateforme). L'écoulement post-valvulaire dans la partie ascendante de l'aorte sera caractérisé par des mesures du champ des vitesses par vélocimétrie laser par image de particules (PIV) <collaboration avec Concordia University, Montréal>. Les déplacements et les déformations 3D des feuillets au cours du cycle cardiaque seront également mesurés par stéréocorrélation d'images en utilisant deux cameras rapides. Puis à partir de ces déformations, les contraintes mécaniques appliquées localement seront calculées (V. Stanová, thèse 2020, [19]).

Des modèles de fatigue des bioprothèses seront développés, sur la base des contraintes mécaniques sur les feuillets, mesurées et calculées numériquement, pour progresser dans la compréhension de la durabilité des valves aortiques, et arriver à des modèles prédictifs permettant d'être utilisés dans le secteur industriel des bioprothèses valvulaires aortiques percutanées.

Plan de thèse

Les missions seront :

- Utilisation d'un code de simulation fluide-structure permettant de calculer de manière fiable et précise l'hémodynamique associée à un cycle d'ouverture et de fermeture d'une bioprothèse aortique, et de l'hémodynamique résultante dans l'aorte ascendante. Le code complet est disponible et aucun développement numérique de fond n'est prévu dans le cadre de la thèse. La partie fluide correspond au code industriel lattice Botzmann ProLB développé au M2P2 et dont Aix Marseille Université, Renault, Airbus et Safran sont propriétaires.
- Étude du comportement rhéologique et mécanique des tissus/feuillets de la bioprothèse aortique et de l'aorte, grâce par une approche couplant expérience (IUCPQ & *Laboratoire de Biomécanique Appliquée, Marseille*) et modèles numériques associés (M2P2). Les modèles d'hyperélasticité des tissus seront validés grâce aux mesures de déformation réalisées par caméra rapide.

Calculs avec des conditions initiales/conditions de chargement (débits, pressions aortiques...) obtenus au préalable in vitro, sur le simulateur cardiaque (Figure 1).

Les mesures sur le simulateur inclueront :

- évaluation 3D du déplacement et de la déformation des feuillets de la valve aortique à partir d'un suivi de particules marquées et une corrélation d'image en utilisant deux caméras rapides (2000 img/sec) synchronisées (Figure 2A)
- évaluation de l'évolution temporelle du champ d'écoulement, des trajectoires fluide et de l'accélération en utilisant la vélocimétrie par images de particules (Figure 2B) – collaboration avec Concordia University, Montreal, CA

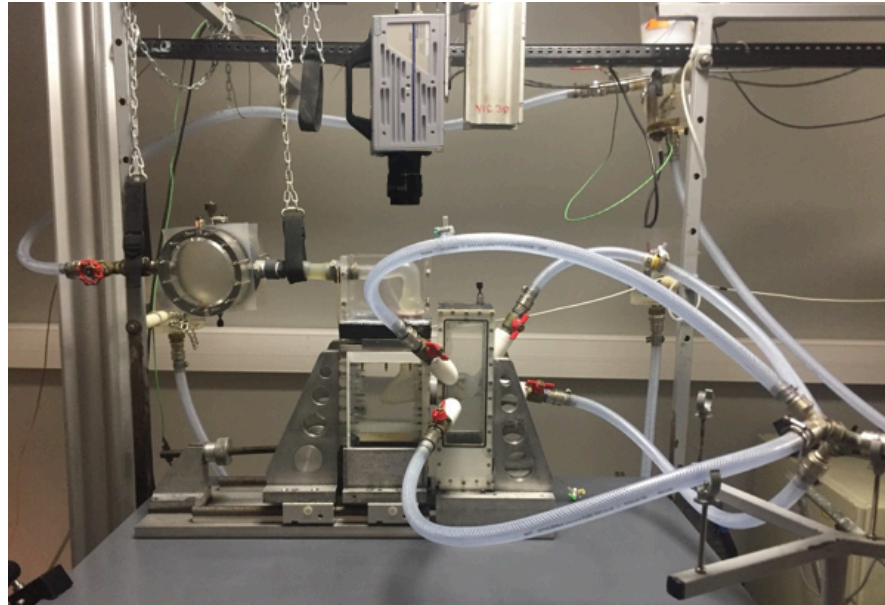


Figure 1 : Configuration du simulateur avec une caméra rapide.

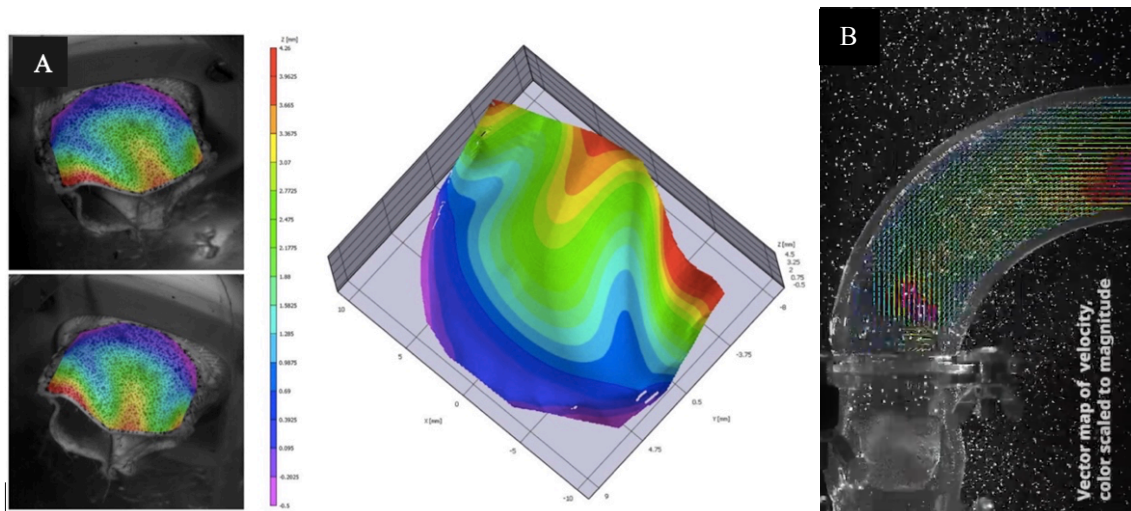


Figure 2 : Représentation de la déformation d'un feuillet de la valve (A) et du champ d'écoulement post-valvulaire (B)

Profil du (de la) candidat(e) recherché(e)

Dans le contexte de la cotutelle, le(la) candidat(e) recherché(e) s'engage à des conditions de mobilité évidentes, et à partager son temps entre les deux Universités (dont les durées respectives sont à définir plus tard).

Pour la partie numérique, le candidat aura des connaissances en mécanique des fluides numériques, avec une connaissance à la fois de codes fluides et structure. Une expérience sur les méthodes lattice Boltzmann ou frontières immergées, sur le couplage de codes de simulations dans des contextes multi-physiques constituent des atouts. Bien que le code de simulation soit déjà et opérationnel pour effectuer les calculs envisagés, des développements numériques mineurs sont à envisager pour des directions spécifiques de développement liées aux stratégies de renforcement structurelle des tissus.

Une expérience sur la réalisation d'essais expérimentaux, des compétences de rédaction de protocole, de post-traitement des données, ainsi que d'analyse seront un plus. Une expérience de programmation (python, matlab, ...) pour l'analyse des résultats est fortement souhaitée.

Une partie importante de la thèse repose sur la capacité à analyser des résultats dans un contexte interdisciplinaire. Un goût pour les problématiques biomédicales ou avoir déjà travaillé dans le contexte médical sera valorisé.

Pour candidater :

Dossier à envoyer à : Philippe.Pibarot@med.ulaval.ca, Julien.Favier@univ-amu.fr,
Loic.Mace@ap-hm.fr, viktoria.stanova@criucpq.ulaval.ca
en joignant un CV détaillé et une lettre de motivation

Date de début de thèse : à partir d'avril 2022

Date limite de candidature : 01/11/2022

1. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:82–90.
2. Yacoub MH, Takkenberg JJM. Will heart valve tissue engineering change the world? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2:60–1.
3. Mylotte D, Lefevre T, Søndergaard L, Watanabe Y, Modine T, Dvir D, Bosmans J, Tchetché D, Kornowski R, Sinning J-M, Thériault-Lauzier P, O'Sullivan CJ, Barbanti M, Debry N, Buithieu J, Codner P, Dorfmeister M, Martucci G, Nickenig G, Wenaweser P, Tamburino C, Grube E, Webb JG, Windecker S, Lange R, Piazza N. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2330–9.
4. Yoon S-H, Bleiziffer S, De Backer O, Delgado V, Arai T, Ziegelmueller J, Barbanti M, Sharma R, Perlman GY, Khalique OK, Holy EW, Saraf S, Deuschl F, Fujita B, Ruile P, Neumann F-J, Pache G, Takahashi M, Kaneko H, Schmidt T, Ohno Y, Schofer N, Kong WKF, Tay E, Sugiyama D, Kawamori H, Maeno Y, Abramowitz Y, Chakravarty T, Nakamura M, Kuwata S, Yong G, Kao H-L, Lee M, Kim H-S, Modine T, Wong SC, Bedgoni F, Testa L, Teiger E, Butter C, Ensminger SM, Schaefer U, Dvir D, Blanke P, Leipsic J, Nietlispach F, Abdel-Wahab M, Chevalier B, Tamburino C, Hildick-Smith D, Whisenant BK, Park S-J, Colombo A, Latib A, Kodali SK, Bax JJ, Søndergaard L, Webb JG, Lefèvre T, Leon MB, Makkar R. Outcomes in Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid Versus Tricuspid Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2579–89.
5. Arts T, Meerbaum S, Reneman R, Corday E. Stresses in the closed mitral valve: A model study. *J Biomech.* 1983;16:539–47.
6. Kunzelman KS, Cochran RP, Chuong C, Ring WS, Verrier ED, Eberhart RD. Finite element analysis of the mitral valve. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:326–40.
7. Kunzelman KS, Cochran RP, Verrier ED, Eberhart RC. Anatomic basis for mitral valve modelling. *J Heart Valve Dis.* 1994;3:491–6.
8. Kunzelman KS, Reimink MS, Cochran RP. Flexible versus rigid ring annuloplasty for mitral valve annular dilatation: a finite element model. *J Heart Valve Dis.* 1998;7:108–16.
9. Ranga A, Bouchot O, Mongrain R, Ugolini P, Cartier R. Computational simulations of the aortic valve validated by imaging data: evaluation of valve-sparing techniques☆. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006;5:373–8.
10. De Hart J, Peters GWM, Schreurs PJG, Baaijens FPT. A three-dimensional computational analysis of fluid-structure interaction in the aortic valve. *J Biomech.* 2003;36:103–12.
11. Sigüenza J, Pott D, Mendez S, Sonntag SJ, Kaufmann TAS, Steinseifer U, Nicoud F. Fluid-structure interaction of a pulsatile flow with an aortic valve model: A combined experimental and numerical study: Fluid-structure interaction of a pulsatile flow with an aortic valve model: A combined experimental and numerical study. *Int J Numer Methods Biomed Eng.* 2018;34:e2945.
12. Sun W. Simulated Bioprosthesis Heart Valve Deformation under Quasi-Static Loading. *J Biomech Eng.* 2005;127:905.
13. A hybrid recursive regularized lattice boltzmann model with overset grids for rotating geometries. Yoo, H., Bahlali, M., Favier, J. & Sagaut, P. *Physics of Fluids*, Vol. 33, Issue 5, 057113, 2021.

14. An immersed boundary-lattice Boltzmann method for single- and multi-component fluid flows. Li Z., Favier J., D'Ortona U., & Poncet, S. *Journal of Computational Physics*, Vol. 304, pp. 424-440, 2016.
15. Explicit and viscosity-independent immersed-boundary scheme for the Lattice-Boltzmann method. Gsell, S., D'Ortona U. & Favier, J. *Physical Review E*, Vol. 100, 033306, 2019.
16. Immersed boundary conditions for moving objects in turbulent flows with lattice-Boltzmann method. Cheylan, I., Favier, J. & Sagaut, P. *Physical of Fluids*, Vol. 33, Issue 5, 095101, 2021.
17. A non-staggered coupling of finite element and lattice Boltzmann methods via an immersed boundary scheme for fluid-structure interaction. Li Z. & Favier J. *Computers and Fluids*, Vol. 143, pp. 90-102, 2017.
18. Tanné D, Bertrand E, Kadem L, Pibarot P, Rieu R. Assessment of left heart and pulmonary circulation flow dynamics by a new pulsed mock circulatory system. *Exp Fluids*. 2010;48:837–50
19. Calcul des contraintes exercées sur les feuillets de bioprothèses aortiques percutanées. Incidence sur la durabilité de ces dispositifs médicaux. Stanova V., PhD thesis, Aix-Marseille Université, 9 Juin 2020.