



Titre : Modélisation du transport du liquide cérébro-spinal dans l'espace périvasculaire.

Responsable(s) : Lorthois Sylvie (DR CNRS) en collaboration avec E. Schmidt (Neurochirurgien, CHU Toulouse) et A. Vallet (Post-doc INSERM). Contact : lorthois@imft.fr (tel : 05 34 32 28 74).

Laboratoire : Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse, Groupe Milieux Poreux et Biologiques.

Sujet du stage

Contexte : Le vieillissement cérébral est un processus naturel accompagné d'un déclin cognitif et physique modéré. Le vieillissement peut cependant devenir pathologique et mener à des maladies neurodégénératives, entraînant une perte d'autonomie dramatique pour les patients et leurs familles. En 2050, le nombre de personnes concernées atteindra 152 millions [1], ce qui fait du vieillissement cérébral une question majeure de santé publique. Un des mécanismes fondamentaux impliqués est l'accumulation anormale de protéines toxiques dans le cerveau, qui induisent progressivement la mort des neurones. Par exemple, dans la maladie d'Alzheimer (MA), un des déchets métaboliques du fonctionnement cérébral normal, l'amyloïde β , s'agrège et se dépose dans le tissu cérébral. Face à l'échec des traitements visant à limiter sa production, une voie de recherche en émergence concerne les processus impliqués dans son élimination [2]. Dans ce contexte, les travaux d'imagerie *in vivo* les plus avancés ont suggéré l'existence d'une circulation « glymphatique » [3] impliquant le liquide cérébro-spinal (LCS). Dans ce concept les cellules de la « *glie* », i.e. les cellules du tissu cérébral qui environnent les neurones, assureraient une fonction similaire à celle des vaisseaux « *lymphatique* », dont l'absence est une des caractéristiques du tissu cérébral. Une telle circulation implique la présence de phénomènes de transfert, dont les mécanismes sont encore mal compris.

Motivation : Le tissu cérébral est en effet un milieu poro-élastique complexe saturé, présentant de fortes hétérogénéités de porosité, des interfaces semi-perméables, et soumis à l'action d'un forçage périodique induit par la pulsativité de l'écoulement sanguin. En particulier, un espace de forte porosité, dit péri-vasculaire, ou espace de Virchow-Robin, se trouvant autour des vaisseaux sanguins, pourrait jouer un rôle majeur dans ces phénomènes de transfert. Mais les résultats expérimentaux obtenus jusqu'à présent ont été interprétés de façon contradictoire [4,5], ne permettant pas de conclure sur les mécanismes fondamentaux (advection, diffusion, dispersion) dans l'élimination des déchets.

Objectifs : L'objectif de ce stage est de proposer un modèle poro-élastique simplifié de l'espace périvasculaire permettant de mettre en évidence les régimes de transport du liquide cérébro-spinal en son sein, et les mécanismes de transfert associés. Pour cela, le/la stagiaire pourra s'appuyer sur les compétences fortes développées par le groupe Milieu Poreux et Biologiques dans le domaine de la modélisation des écoulements et des transferts dans les milieux biologiques, notamment dans la microcirculation sanguine du cerveau, reconnues au plan international.

Programme de recherche :

La première partie du stage consistera en une étude bibliographique qui permettra de s'approprier le sujet, comprendre les différentes hypothèses de la communauté des neurosciences à propos du système glymphatique, analyser les propriétés topologiques et mécaniques du système, formuler et justifier des hypothèses simplificatrices nécessaires pour la modélisation.

La seconde partie du stage consistera en la mise en place d'un modèle aux éléments finis 2D axisymétrique avec une description continue poro-élastique du tissu cérébral. La topologie consistera en trois cylindres concentriques représentant respectivement la paroi d'un vaisseau sanguin Ω_v , l'espace périvasculaire Ω_{pv} et le parenchyme Ω_p . Le domaine Ω_v sera considérée comme un solide élastique incompressible permettant une déformation de la paroi vasculaire et la diffusion des espèces considérées. Les domaines Ω_{pv} et Ω_p seront traités comme des milieux poro-élastiques saturés par le LCS. Plusieurs possibilités de conditions aux limites, inspirées par l'étude bibliographique précédente (e.g. pression ou déplacement imposé sur la face interne d' Ω_v) seront analysées.

Dans un premier temps, les équations de conservation de la quantité de mouvement (formulation faible) seront résolues à l'aide de l'outil de simulation (COMSOL ou FeNICS). Si le temps le permet, on s'intéressera aussi au transport d'un traceur passif.

La troisième partie du stage portera sur l'analyse des régimes de transport du LCS en fonction des propriétés biomécaniques des tissus impliqués et des conditions aux limites. Nous chercherons à comprendre l'influence des propriétés morphologiques (taille des pores, de l'espace perivasculaire et du vaisseau), des lois de déformation, de la nature, de l'intensité et de l'échelle temporelle des conditions aux limites. Les conditions définissant des différents régimes de transport du LCS seront mises en évidence. Les hypothèses et conclusions trouvées dans la littérature à propos du système "glymphatique" seront discutées à la lumière des résultats obtenus.

Profil du candidat :

Niveau master 2. Spécialités mécanique, modélisation et simulation par éléments finis et/ou mathématiques appliquées. Forte motivation pour travailler à l'interface entre disciplines.

Gratification : La gratification prévue pour ce stage est la gratification légale.

Références :

[1] www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia(11/2018)

[2] Tarasoff-Conway et al. 2015. « Clearance systems in the brain—implications for Alzheimer disease ». *Nature reviews. Neurology* 11: 457-70. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.119>.

[3] Iliff et al. 2012. « A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β ». *Science Translational Medicine* 4 : 147ra111-147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>.

[4] Hladky et al. 2014. « Mechanisms of Fluid Movement into, through and out of the Brain: Evaluation of the Evidence ». *Fluids and Barriers of the CNS* 11: 26. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-26>.

[5] Asgari et al. 2016. « Glymphatic solute transport does not require bulk flow ». *Scientific Reports* 6 (décembre). <https://doi.org/10.1038/srep38635>.