



**HAL**  
open science

# Modélisation Multiformalisme du Système Cardiovasculaire associant Bond Graph, Equations Différentielles et Modèles Discrets

Virginie Le Rolle

► **To cite this version:**

Virginie Le Rolle. Modélisation Multiformalisme du Système Cardiovasculaire associant Bond Graph, Equations Différentielles et Modèles Discrets. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université Rennes 1, 2006. Français. NNT: . tel-00285883

**HAL Id: tel-00285883**

**<https://theses.hal.science/tel-00285883v1>**

Submitted on 6 Jun 2008

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre : 3458

## THÈSE

présentée

**DEVANT L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1**

pour obtenir

le grade de : **DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1**

Mention : *Traitement du Signal et Télécommunications*

par

Virginie LE ROLLE

Équipes d'accueil : *LTSI, INSERM U642.*

*Supélec - IETR, UMR 6164.*

Ecole doctorale : *MATISSE*

Composante universitaire : *Structure et Propriétés de la Matière*

## **Modélisation Multiformalisme du Système Cardiovasculaire associant Bond Graph, Equations Différentielles et Modèles Discrets**

Soutenue le 8 décembre 2006 devant la commission d'examen :

### Composition du Jury :

Président :	M. Jacques DEMONGEOT	Professeur à l'Université Joseph Fourier de Grenoble
Rapporteurs :	Mme Geneviève DAUPHIN-TANGUY M. Randall THOMAS	Professeur à l'Ecole Centrale de Lille Directeur de Recherche CNRS
Directeurs :	M. Guy CARRAULT M. Jean BUISSON M. Alfredo HERNÁNDEZ M. Pierre-Yves RICHARD	Professeur de l'Université de Rennes 1 Professeur à SUPELEC Chargé de Recherche INSERM Professeur adjoint à SUPELEC



## Remerciements

Mes remerciements s'adressent, tout d'abord, à M. Guy Carrault, professeur à l'Université de Rennes 1, M. Alfredo Hernandez, chargé de recherche à l'INSERM, et M. Pierre-Yves Richard, professeur adjoint à SUPELEC, qui ont encadré ce travail. Leurs encouragements et leurs conseils m'ont énormément aidé au cours de ces années de thèse.

Je tiens également à remercier tous les membres des deux laboratoires qui m'ont accueilli durant la thèse: le LTSI et SUPELEC. À ce titre, je remercie particulièrement M. Lotfi Senhadji, professeur à l'Université de Rennes 1, et M. Jean-Louis Coatrieux, directeur de recherche à l'INSERM pour leurs accueils au LTSI ; ainsi que M. Jean Buisson, professeur à SUPELEC, et M. Hervé Guégen, professeur à SUPELEC, qui ont permis mon intégration au sein de l'équipe ASH.

J'adresse mes remerciements à tous les membres du jury : M. Jacques Demongeot, Professeur à l'Université Joseph Fourier de Grenoble, pour avoir accepté de présider le jury de soutenance, M. Randall Thomas, directeur de recherche au CNRS, et Mme Geneviève Dauphin-Tanguy, Professeur à l'Ecole Centrale de Lille, pour avoir accepté de rapporter sur ce travail.

Je veux remercier particulièrement certains membres du LTSI et de SUPELEC pour leur soutien et leur bonne humeur : Vincent, Delphine, Marie, Antoine S. et Antoine D., Fabienne, Cemil, Manu, Nunu, Marius, ... ainsi que tous les doctorants et post-doctorants des deux laboratoires.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma famille pour leurs encouragements précieux, je pense particulièrement à ma sœur, mes parents et mes grands-parents. Enfin, cette thèse est tout particulièrement dédiée à Maxime.



# Table des Matières

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>9</b>
<b>PARTIE 1 : CONTEXTE GENERAL DU TRAVAIL .....</b>	<b>13</b>
CHAPITRE 1 : NOTIONS DE PHYSIOLOGIE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE .....	15
1 <i>Le cœur</i> .....	15
1.1 Morphologie cardiaque.....	15
1.2 Le cycle cardiaque .....	16
1.3 La contraction des fibres musculaires cardiaques et leur orientation .....	18
1.4 Caractéristiques de la fonction cardiaque : Précharge et Postcharge .....	20
2 <i>Réseaux vasculaires</i> .....	21
3 <i>Régulation du système cardiovasculaire</i> .....	22
3.1 Les capteurs .....	23
3.2 Les centres de contrôle .....	23
3.3 Les voies sympathiques et parasympathiques.....	24
3.4 Les effecteurs .....	25
CHAPITRE 2 : ÉTATS DE L'ART DE LA MODELISATION CARDIOVASCULAIRE ET POSITION DU PROBLEME .....	27
1 <i>Modélisation de la circulation</i> .....	28
2 <i>Modélisation du Système Nerveux Autonome</i> .....	29
3 <i>Différentes approches de la modélisation cardiaque</i> .....	31
4 <i>Position du problème</i> .....	33
4.1 Intérêt du formalisme Bond Graph .....	33
4.2 Les autres formalismes retenus .....	35
<b>PARTIE 2 : PRESENTATION DU MODELE .....</b>	<b>39</b>
CHAPITRE 1 : MODELISATION CARDIAQUE .....	41
1 <i>Modèle Bond Graph de Diaz- LeFèvre</i> .....	42
2 <i>Modélisation de l'activité électrique</i> .....	43
3 <i>Propriétés hémodynamiques du ventricule</i> .....	45
4 <i>Modélisation de l'activité mécanique du myocarde</i> .....	46
4.1 Propriétés générales du muscle cardiaque .....	46
4.2 Propriétés Passives .....	47
4.3 Propriétés Actives .....	49
5 <i>Présentation des Modèles ventriculaires</i> .....	50
5.1 Présentation du Modèle 1 .....	51
5.1.1 Représentation de l'activité électrique .....	51
5.1.2 Représentation de l'activité mécanique .....	52

5.1.3	Représentation du couplage mécanique-hydraulique.....	53
5.1.4	Modèle retenu .....	54
5.2	Présentation du Modèle 2 .....	55
5.2.1	Structure du modèle.....	55
5.2.2	Présentation de l'activité électrique .....	57
5.2.2.1	Définition succincte des automates cellulaires .....	58
5.2.2.2	Définition des liaisons entre les cellules.....	59
5.2.3	Présentation de l'activité mécanique.....	61
5.2.3.1	Mise en œuvre de la déformation .....	61
5.2.3.2	Loi de comportement passive .....	62
5.2.3.3	Loi de comportement active.....	63
5.2.3.4	Couplage mécanique-hydraulique .....	63
5.2.3.5	Représentation Bond Graph .....	67
5.2.4	Activité hydraulique et Modèle retenu.....	68
5.2.5	Modèle global .....	70
5.3	Modélisation complète du coeur.....	71
5.3.1	Modélisation du Ventricule Droit.....	71
5.3.1.1	Description du ventricule droit du premier modèle.....	71
5.3.1.2	Description du ventricule droit du second modèle .....	72
5.3.2	Modèle des oreillettes.....	76
5.3.3	Modèle des valves .....	76
	CHAPITRE 2 : MODELE DE LA BOUCLE CARDIOVASCULAIRE .....	78
1	<i>Modèle hydraulique d'une portion de vaisseaux</i> .....	79
2	<i>Modèle complet du réseau vasculaire</i> .....	80
3	<i>Modèle du SNA</i> .....	83
3.1	Modèle des récepteurs .....	84
3.1.1	Modèle des barorécepteurs .....	84
3.1.2	Modèle des récepteurs basse pression.....	84
3.2	Modèle des effecteurs .....	84
3.2.1	Régulation de la fréquence cardiaque .....	85
3.2.2	Régulation de la contractilité cardiaque.....	86
3.2.3	Régulation de la résistance périphérique .....	87
3.2.4	Régulation du retour veineux.....	88
4	<i>Intégration au modèle complet des éléments constitutifs</i> .....	89
4.1	Modèle de système cardiovasculaire .....	89
4.2	Intégration du modèle de SNA.....	92
	CHAPITRE 3 : VALIDATION QUALITATIVE DU MODELE .....	96
5	<i>Méthode d'implémentation du modèle</i> .....	96
6	<i>Etude du modèle ventriculaire</i> .....	98
6.1	Description du premier modèle de ventricule .....	98
6.2	Description du second modèle de ventricule.....	99
6.3	Résultats qualitatifs de simulation .....	102
6.3.1	Présentation des données de pression intraventriculaire.....	102
6.3.2	Résultats des simulations en état Stationnaire .....	103

6.3.3	Comportement des modèles ventriculaires .....	104
7	<i>Modèle cardiovasculaire</i> .....	105
7.1	Intégration des modèles ventriculaires globaux avec la circulation et le SNA .....	105
7.2	Intégration des modèles ventriculaires géométriques avec la circulation et le SNA .....	105
7.3	Résultats qualitatifs .....	106
7.3.1.1	Présentation de la manœuvre de Valsalva .....	106
7.3.2	Comportement du modèle en phase stationnaire .....	107
7.3.3	Comportement des modèles lors de manœuvres de Valsalva .....	108
<b>PARTIE 3 : VERS UNE APPROCHE SPECIFIQUE-PATIENT .....</b>		<b>112</b>
CHAPITRE 1 : L'ASSOCIATION DES SIGNAUX ET MODELES .....		114
1	<i>Principe de notre approche</i> .....	114
2	<i>Algorithme de l'identification</i> .....	116
CHAPITRE 2 : ANALYSE DE L'ACTIVITE DU SNA .....		120
1	<i>Tests classiques du Système Nerveux Autonome (le Test Tilt)</i> .....	120
2	<i>Méthodes</i> .....	121
2.1	Méthodes traditionnelles d'analyse de la variabilité cardiaque pendant le test de tilt .....	121
2.2	Méthodes à base de modèles .....	122
3	<i>Résultats</i> .....	125
4	<i>Conclusions</i> .....	134
5	<i>Limites du travail</i> .....	135
CHAPITRE 3 : ANALYSE DE L'ACTIVITE VENTRICULAIRE GAUCHE .....		136
1	<i>Étude de la pression ventriculaire</i> .....	136
1.1	Objectifs .....	136
1.2	Méthodes .....	137
1.3	Résultats .....	140
1.3.1	Conditions stationnaires .....	140
1.3.2	Variation de la postcharge .....	144
1.4	Conclusions .....	146
1.5	Limites du travail .....	146
2	<i>Étude de la déformation du myocarde</i> .....	147
2.1	Contexte .....	147
2.1.1	Le strain : un indicateur de la déformation du myocarde .....	147
2.1.2	Mesure du strain par Doppler Tissulaire .....	148
2.2	Objectifs .....	149
2.3	Méthodes .....	150
2.4	Résultats .....	152
2.5	Conclusions .....	163
2.6	Limites du travail .....	164
CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....		166
<b>LISTE DES PUBLICATIONS .....</b>		<b>172</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>		<b>174</b>

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>176</b>
<b>LISTE DES EQUATIONS.....</b>	<b>182</b>
<b>ANNEXE A.....</b>	<b>188</b>
LE FORMALISME BOND GRAPH.....	188
1 Variables de la dynamique.....	188
2 Éléments Bond Graph.....	189
3 Causalité.....	191
4 Exemple de modélisation bond graph d'un système électromécanique :.....	191
5 Les Bond Graphs en Modélisation Cardiovasculaire .....	192
<b>ANNEXE B.....</b>	<b>194</b>
NOTION DE MECANIQUE DES MILIEUX CONTINUS .....	194
1 Gradients des déformations.....	194
2 Décomposition polaire de la déformation.....	195
3 Tenseur des contraintes .....	195
4 Loi de comportement d'un matériau en grande déformation .....	196
<b>ANNEXE C.....</b>	<b>198</b>
VALEURS DES PARAMETRES DES MODELES DE LA PARTIE 2 .....	198
1 Modèle ventriculaire.....	198
1.1 Comportement du 1 <sup>er</sup> modèle de ventricule .....	198
1.2 Comportement du 2 <sup>nd</sup> modèle de ventricule.....	199
1.3 Modification de la postcharge.....	201
2 Modèle cardiovasculaire.....	201
2.1 Intégration des modèles ventriculaires globaux avec la circulation et le SNA.....	201
3 Intégration des modèles ventriculaires géométriques avec la circulation et le SNA .....	204
4 Modèle de circulation systémique utilisé pour le Test Tilt.....	205
<b>ANNEXE D.....</b>	<b>208</b>
L'ANALYSE EN COMPOSANTES PRINCIPALES (ACP) .....	208
1 Principe des méthodes factorielles .....	208
2 Principe de l'ACP.....	208
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>210</b>

## Introduction Générale

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité chez les adultes (30% des décès enregistrés en 2004) dans l'ensemble de pays membres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2006). Deux tiers des patients coronariens qui décèdent dans les 28 jours suivant les premiers symptômes meurent avant leur arrivée à l'hôpital. Ces quelques chiffres montrent tout l'intérêt d'une détection précoce de ces pathologies et en particulier des signes précurseurs liés à l'ischémie et à l'insuffisance cardiaque (Maklay 2004). Dans la pratique médicale quotidienne, le diagnostic et le suivi thérapeutique des patients nécessitent l'acquisition de données physiologiques lors de l'examen clinique (Pression Artérielle, ECG, échographie...). Les années 80-90 ont vu l'émergence des systèmes de monitoring associant le traitement du signal (pour la détection d'événements et l'extraction de caractéristiques), la construction de tendances et l'application d'un ensemble de règles, pour l'interprétation de ces données. Même si ces systèmes à base de règles ont montré leur intérêt dans certains contextes, plusieurs difficultés persistent. On peut citer notamment : *i)* la création d'un ensemble exhaustif de règles (comprenant toutes les pathologies possibles) n'est pas envisageable, *ii)* les fortes variabilités intra et inter-patient limitent la définition et la généralisation des règles, *iii)* la mise à jour de l'ensemble de règles peut s'avérer difficile, *iv)* ces systèmes sont basés sur un grand nombre d'indicateurs qui complexifient l'interprétation physiologique des observations.

Nous proposons dans ce manuscrit une démarche complémentaire qui doit permettre de pallier certaines difficultés de la méthode à base de règles et des techniques classiques du traitement du signal. Elle ne prétend nullement se substituer au clinicien, mais doit être vue comme un outil d'assistance à l'interprétation des données cliniques. Cette approche, qui se fonde sur une démarche à base de modèles physiologiques, peut être utile pour la compréhension des phénomènes qui entrent en jeu dans l'activité cardiaque. En effet, le modèle facilite l'agrégation de connaissances et la simulation des signaux difficiles à mesurer. Dans l'optique de proposer une analyse médicale personnalisée, la

réflexion a été portée sur un modèle susceptible d'être adapté à chaque patient et caractérisé par des paramètres présentant une interprétation physiologique directe. La possibilité d'analyser des données expérimentales à l'aide de modèles a déjà été étudiée dans notre laboratoire (*Hernandez 2000, Defontaine 2006*) et la démarche spécifique-patient a donné des résultats particulièrement prometteurs. Cette approche est reprise et enrichie, dans ce travail de thèse, à deux pistes distinctes mais complémentaires sur le plan du diagnostic : *i*) la compréhension des mécanismes de régulation cardiovasculaire par le Système Nerveux Autonome (SNA) et *ii*) l'analyse des caractéristiques mécaniques régionales du myocarde.

L'analyse de l'activité du SNA, au moyen de son influence sur le système cardiovasculaire (SCV), (fréquence cardiaque par exemple) permet de fournir des indicateurs pour la détection précoce de certaines pathologies et, notamment, de l'ischémie cardiaque (*Kamen 1996, Task-Force 1996, Viola 2004*). L'étude du SNA est donc devenue un examen important dans le milieu clinique. Différents tests ont été proposés dans la littérature pour l'analyse non invasive de l'activité du SNA. Les plus courants, qui ont l'avantage d'être reproductibles et faciles à mettre en place, sont le Test Tilt (ou test d'inclinaison) et la manœuvre de Valsalva. Le Test Tilt consiste à reproduire le passage de la position couchée à la position debout en plaçant le patient sur une table qui va être inclinée de façon automatique de 0 à 70°. La manœuvre de Valsalva est une épreuve respiratoire qui consiste à effectuer une expiration forcée, qui entraîne une augmentation de la pression intrathoracique.

L'étude localisée de l'activité mécanique cardiaque est également d'une importance particulière en clinique. En effet, dans certaines pathologies, telles que l'insuffisance cardiaque ou les cardiomyopathies, seule une partie plus ou moins importante du muscle cardiaque peut être affectée. Lors du diagnostic, les techniques d'imagerie Doppler Tissulaire sont utilisées car elles permettent d'accéder de manière non invasive aux informations sur les déformations régionales du myocarde appelées habituellement '*strain* myocardique'. Les données de *strain* myocardique varient notablement d'un individu à l'autre, particulièrement pour les patients présentant des délais de conduction intra-ventriculaires importants ou encore une désynchronisation de l'activité des deux ventricules.

Ces deux problèmes cliniques ont en commun le fait que l'interprétation de l'ensemble des données acquises est souvent difficile. L'approche à base de modèles proposée dans ce travail semble donc particulièrement adaptée. Pour les deux problèmes cliniques abordés, il est nécessaire de créer un modèle de l'activité globale du SCV. Cependant, une étape de réflexion préalable est nécessaire au choix de la complexité et du formalisme approprié par rapport au problème clinique étudié. Pour l'étude de l'activité du SNA, le modèle proposé doit représenter le réseau vasculaire, le cœur et les composantes du SNA, de manière à pouvoir améliorer la compréhension du comportement de ces systèmes. Concernant l'étude de la mécanique régionale du myocarde, le modèle doit être capable

d'aider à la compréhension des déformations, d'accéder aux performances localisées du myocarde et d'inclure une description de l'hémodynamique globale du SCV. On comprend ainsi que pour la première étude, il n'est pas forcément nécessaire que la description du ventricule soit aussi précise que pour la seconde. L'objectif est donc d'avoir, pour chacun des éléments modélisés, des descriptions de complexités différentes de manière à pouvoir les imbriquer pour former un système complet modulable. Un intérêt de cette approche est de pouvoir conserver des temps de simulation limités.

De manière à répondre aux deux problématiques cliniques définies précédemment, le modèle doit donc intégrer différents sous-systèmes physiologiques. De plus, pour obtenir des résultats interprétables sur le plan clinique, les modèles construits doivent être suffisamment réalistes pour refléter les phénomènes physiques intervenant dans le fonctionnement du SCV. Or, l'activité du SCV peut être décrite de différentes manières selon les échelles spatiales (cellule, tissu ou organe...), temporelles (échange au niveau des portes ioniques, fréquence cardiaque...) ou les domaines énergétiques (électrochimique, mécanique, hydraulique...). Pour prendre en compte cette complexité, différents formalismes peuvent être utilisés. L'intégration des différents niveaux de modélisation nécessite donc la définition précise des interfaces entre les éléments modélisés, particulièrement lors de l'association de différents formalismes (i.e. modèles continus et discrets). C'est un autre point clef que ce mémoire aborde.

L'organisation de ce travail a été divisée en trois parties, associées aux principales caractéristiques de l'approche d'interprétation de signaux physiologiques à base de modèles : *i)* la compréhension et la connaissance du système étudié sont abordées dans la première partie, *ii)* la définition d'un modèle capable de répondre au besoin des problématiques cliniques fait l'objet de la deuxième partie, et *iii)* l'interprétation des données, basée sur l'identification des paramètres du modèle, constitue l'objet de la troisième partie.

Dans la première partie, le contexte de l'étude et la démarche générale proposée sont présentés. En effet, la démarche de modélisation repose sur une connaissance physiologique du système à représenter. Cette description inclut les différents éléments constitutifs du SCV et les mécanismes de régulation du SNA. De plus, un état de l'art des modèles existants du SCV et du SNA a été réalisé. Cette connaissance des travaux existants permet de faciliter le choix des formalismes utilisés. Un des points originaux de ce travail est d'utiliser les Bond Graph pour certaines parties du modèle en intégrant d'autres modes de représentations continues (équations différentielles, fonctions de transfert...) ou discrètes (automates cellulaires) lorsque cela semble plus pertinent.

La deuxième partie décrit le modèle complet proposé. Celui-ci inclut deux modèles de ventricules de complexité différente, une représentation des réseaux vasculaires et du SNA. Les interactions entre ces

différents composants sont décrites précisément car le modèle complet est modulable et les sous-systèmes ont des échelles spatiales et des degrés de complexité différents. Des formalismes variés ont été utilisés pour la construction des modèles. Enfin, après une discussion sur les outils de simulation utilisés et sur les valeurs de paramètres du modèle, les résultats obtenus sont décrits d'une manière qualitative avant d'être présentés de manière détaillée dans la fin du document.

La troisième partie montre comment le modèle peut être utilisé pour reproduire et interpréter des données réelles. Ce problème relève de l'identification de paramètres et est abordé sous l'angle de l'optimisation d'une fonction d'erreur définie entre les observations du patient et les sorties du modèle. Certains paramètres sont donc identifiés à partir de signaux de pression ventriculaire, de la fréquence cardiaque ou du *strain* myocardique. La méthode d'identification, basée sur des méthodes évolutionnaires, est décrite et appliquée à l'influence du SNA sur le SCV, puis à l'étude de l'activité ventriculaire.

# Partie 1 : Contexte général du travail

## *Introduction*

Cette partie permet de définir le contour du travail selon des aspects fondamentaux : les connaissances physiologiques de base, les modèles actuels et les formalismes.

Les connaissances physiologiques sont à la base de la construction du modèle. Le SCV est un système particulièrement complexe. L'activité cardiaque peut être définie de différentes manières selon l'échelle d'observation : cellule, tissu ou organe. De plus, une grande diversité de phénomènes énergétiques est mise en œuvre dans le comportement cardiovasculaire. En effet, au niveau des cellules, des phénomènes biochimiques sont à l'origine des variations d'états électriques. Cette excitation électrique entraîne la contraction mécanique du muscle cardiaque, ce qui permet l'éjection de sang dans les artères. Toutes ces activités sont régulées par le Système Nerveux Autonome (SNA). C'est donc l'ensemble de ces connaissances qu'il convient d'intégrer au modèle.

La connaissance des modèles existant dans la littérature est également fondamentale. Pour chaque sous-système du SCV, de nombreux travaux de modélisation existent déjà. Dans cette partie, un état de l'art de la modélisation cardiovasculaire est présenté pour les différents composants du SCV : les réseaux vasculaires, le cœur et le SNA.

Enfin, il est important de proposer une structure du modèle et de bien positionner le problème. Pour décrire de manière précise le SCV, certaines particularités doivent être prises en compte puisque les échelles spatio-temporelles et les domaines énergétiques sont divers. Les formalismes cohérents avec les objectifs de la modélisation et selon les échelles d'études doivent alors être définis.



# Chapitre 1 : Notions de physiologie du système Cardiovasculaire

Ce chapitre a pour objectif de présenter sommairement le SCV pour les non-initiés, afin de préciser avec soin les hypothèses que nous utiliserons par la suite dans notre démarche de modélisation. Le système cardiovasculaire est constitué de 2 pompes en série alimentées par un système vasculaire veineux, assurant l'éjection du sang dans les systèmes d'artères et d'artérioles pulmonaires et systémiques. Le fonctionnement du système cardiovasculaire est automatique et autorégulé, il est également sous l'influence du système nerveux autonome via les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Ce chapitre d'introduction suit donc cette organisation et nous présenterons successivement : le cœur, les réseaux vasculaires et le SNA.

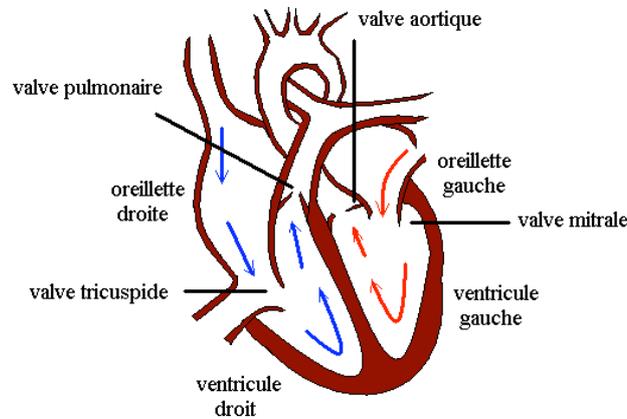
## **1 Le cœur**

### **1.1 *Morphologie cardiaque***

Le cœur est un organe creux constitué par un muscle qui délimite quatre cavités : oreillette droite, oreillette gauche, ventricule droit et ventricule gauche (Figure 1).

- L'oreillette et le ventricule droits constituent le cœur droit. Ils communiquent par la valve tricuspide. Le cœur droit se prolonge par la circulation pulmonaire par l'intermédiaire de la valve pulmonaire.

- L'oreillette et le ventricule gauches constituent le cœur gauche. Ils communiquent par l'intermédiaire de la valve mitrale. Le cœur gauche se prolonge par la circulation systémique par la valve aortique.



**Figure 1 : Anatomie du cœur**

Le rôle principal des oreillettes est de parfaire le remplissage des ventricules. Ceux-ci ont pour fonction l'éjection du sang dans les artères. La différence de morphologie entre les deux ventricules explique en partie leurs différences de pression ; le ventricule gauche qui chasse le sang dans la circulation systémique est plus épais que le ventricule droit, qui éjecte le sang dans la circulation pulmonaire.

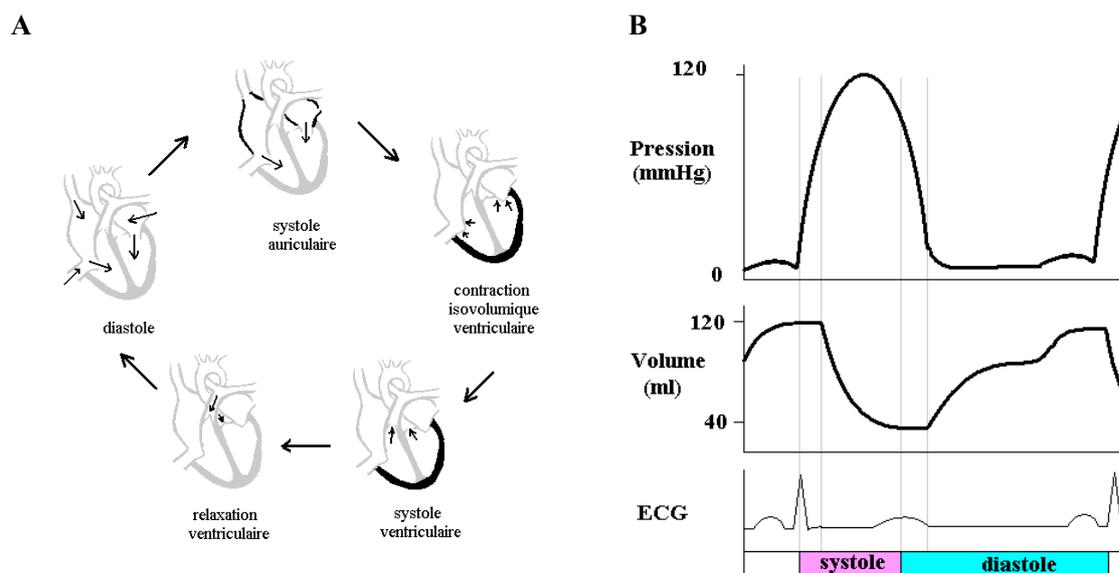
Les valves cardiaques s'ouvrent et se ferment en réaction aux variations de la pression sanguine appliquées sur leurs surfaces. Les valves auriculo-ventriculaires empêchent le sang de refluer dans les oreillettes lorsque les ventricules se contractent, alors que les valves sigmoïdes empêchent le sang de refluer dans le ventricule après l'éjection.

## ***1.2 Le cycle cardiaque***

Le cœur présente périodiquement des changements de forme provoqués par le resserrement et la dilatation des cavités. Ainsi, le cycle de contraction cardiaque (Figure 2) voit alterner contraction et relaxation. La diastole correspond à la relaxation c'est-à-dire au remplissage de sang d'une cavité ; la systole correspond à la contraction, c'est-à-dire, à l'éjection du sang hors de la cavité. Les phases de contraction et de relâchement de chacune des cavités se déroulent suivant une chronologie parfaitement établie.

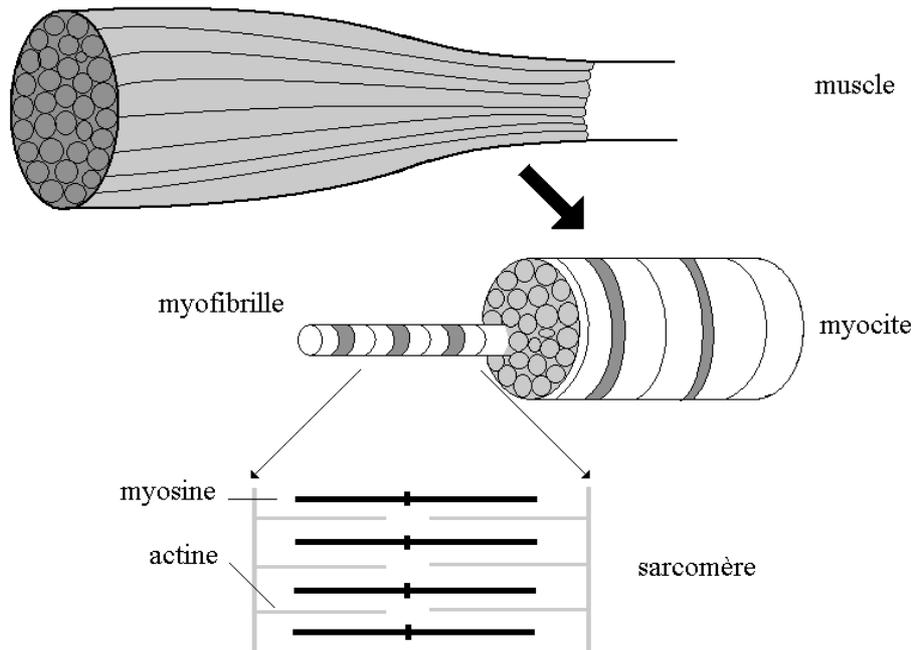
Durant la diastole, les oreillettes vont se contracter afin de faciliter le passage du sang des oreillettes vers le ventricule, les valves sigmoïdes étant fermées et les valves auriculo-ventriculaires ouvertes. Cette phase est caractérisée par le remplissage et la relaxation du ventricule. À la fin du remplissage, les valves auriculo-ventriculaires se ferment et la systole peut débuter.

Après la fermeture des valves auriculo-ventriculaires, les valves sigmoïdes restent fermées afin de permettre une élévation de la pression à l'intérieur du ventricule qui est liée à la contraction du myocarde. La pression ventriculaire devient alors assez élevée pour ouvrir les valves sigmoïdes. Le sang est éjecté dans l'aorte et l'artère pulmonaire. À la fin de la période d'éjection, les valves sigmoïdes se ferment et la pression dans les vaisseaux devient supérieure à la pression ventriculaire. La phase de diastole peut alors s'établir de nouveau.



**Figure 2 : Déroulement du cycle cardiaque (A) et courbes caractéristiques (B)**

Le cœur est constitué du muscle cardiaque appelé myocarde. Celui-ci est formé par les fibres musculaires cardiaques ou myocytes qui sont des cellules excitables. Le raccourcissement de l'ensemble de fibres cardiaques (appelées aussi fibres myocardiques) constituant chaque cavité permet l'éjection du sang. À l'échelle du nanomètre, le raccourcissement systolique et le relâchement diastolique sont assurés par des protéines contractiles appelées actine et myosine, qui forment l'élément contractile élémentaire appelé sarcomère, la contraction n'étant possible qu'en présence d'une quantité suffisante de calcium. La Figure 3 montre l'organisation d'un muscle squelettique. La structure hiérarchique est la même pour le myocarde mais l'orientation des fibres est plus complexe. L'étude des relations entre les phénomènes électriques et les phénomènes mécaniques permet de mieux comprendre les mécanismes de la contraction. Ainsi le paragraphe suivant décrit plus précisément ces mécanismes.

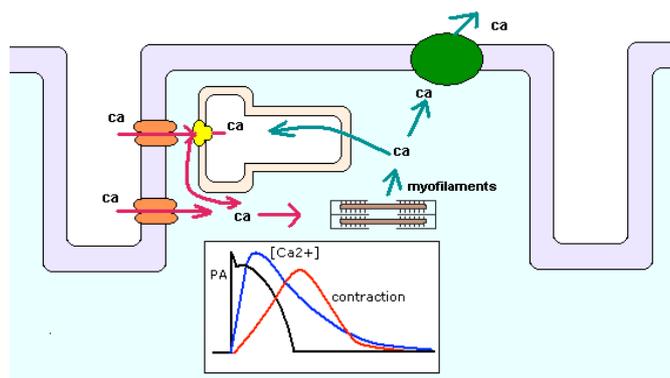


**Figure 3 : Composition hiérarchique du muscle.**

### ***1.3 La contraction des fibres musculaires cardiaques et leur orientation***

- Les phénomènes électriques :

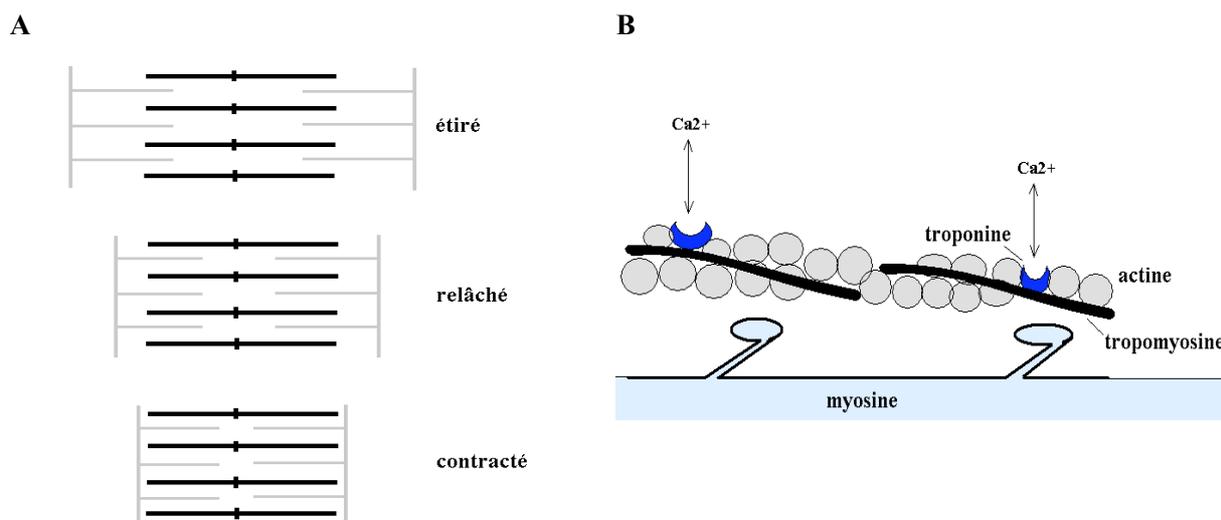
Les cellules cardiaques sont entourées d'une membrane. On observe une différence de concentration de différents ions de part et d'autre de la membrane de la cellule. Ces particules étant chargées électriquement, les différences de concentration aboutissent à des différences de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane cellulaire. La différence de potentiel au repos entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule est de l'ordre de  $-90\text{mV}$ , l'intérieur de la cellule étant chargé négativement. Le potentiel d'action est provoqué par des modifications des courants transmembranaires liées au passage de certains ions (principalement  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ ). L'entrée de calcium dans la cellule est déclenchée par le potentiel d'action. Celle-ci n'est pas suffisante pour assurer la contraction, mais déclenche la libération des stocks de calcium contenus dans le réticulum sarcoplasmique, afin d'obtenir une concentration calcique intracellulaire suffisante (Figure 4).



**Figure 4 : Mécanismes des variations de la concentration en Calcium.**

- Les phénomènes mécaniques :

La création de ponts entre les protéines contractiles d'actine et de myosine entraîne la contraction (Figure 5.A). Les têtes de myosine ne peuvent s'accrocher aux molécules d'actine que si leurs sites d'accrochage sont accessibles. Dans un muscle au repos, les sites d'accrochage des molécules d'actine sont en partie masqués par les molécules de tropomyosine rendant ces sites inaccessibles aux têtes de myosine (Figure 5.B). L'augmentation de la concentration calcique intracellulaire lors du potentiel d'action permet la fixation des ions calcium sur les molécules de troponine modifiant ainsi sa configuration spatiale. Le complexe de troponine se déplace alors entre les molécules d'actine, entraînant avec lui le filament de tropomyosine, ce qui libère les sites d'accrochage de l'actine. En plus du calcium, les mécanismes d'attachement et de glissement des ponts d'actine-myosine nécessitent de l'énergie sous forme d'Adénosine TriPhosphate (ATP). En présence d'ATP et de calcium, les liaisons actine-myosine se forment. Seule la présence d'une nouvelle molécule d'ATP permet la rupture de la liaison entre l'actine et la myosine et la formation d'un nouveau complexe myosine-ATP. Si la concentration calcique est suffisamment élevée le cycle se reproduit. Au cours d'une même contraction, le cycle se reproduit plusieurs fois. Le mécanisme prend fin quand la concentration en calcium devient insuffisante.



**Figure 5 : Structure des sarcomères : état du sarcomère (A), rôle du calcium dans la contraction (B).**

L'agencement des fibres cardiaques est complexe. En effet, les cellules du myocarde sont organisées en couches, reliées entre elles, qui entourent les cavités cardiaques. Les travaux de Streeter (*Streeter 1973, Streeter 1979*) ont permis de quantifier l'orientation des fibres. Celles-ci sont majoritairement tangentielle aux surfaces endocardiques et épocardiques. Leurs orientations varient de  $-60^\circ$  à l'endocarde à  $90^\circ$  à l'épicarde.

#### **1.4 Caractéristiques de la fonction cardiaque : Précharge et Postcharge**

La précharge correspond, selon les différentes définitions de la littérature, au volume ou à la pression en entrée du ventricule. Cette caractéristique traduit en fait le degré d'étirement du ventricule avant la contraction. Cette grandeur a donc une grande influence sur l'énergie de la contraction si on se réfère à la loi fondamentale du cœur dite loi de Frank-Starling. Cette loi décrit le développement de la pression systolique du ventricule en fonction du volume télédiastolique. En effet, plus le muscle est étiré avant de se contracter plus il sera fort lors de la contraction. Ce mécanisme a une grande importance car il va permettre au cœur de s'adapter plus facilement aux diverses situations auxquelles il va être confronté telles que les forts remplissages. Il peut ainsi moduler la force qu'il va développer en fonction de la quantité de sang à éjecter.

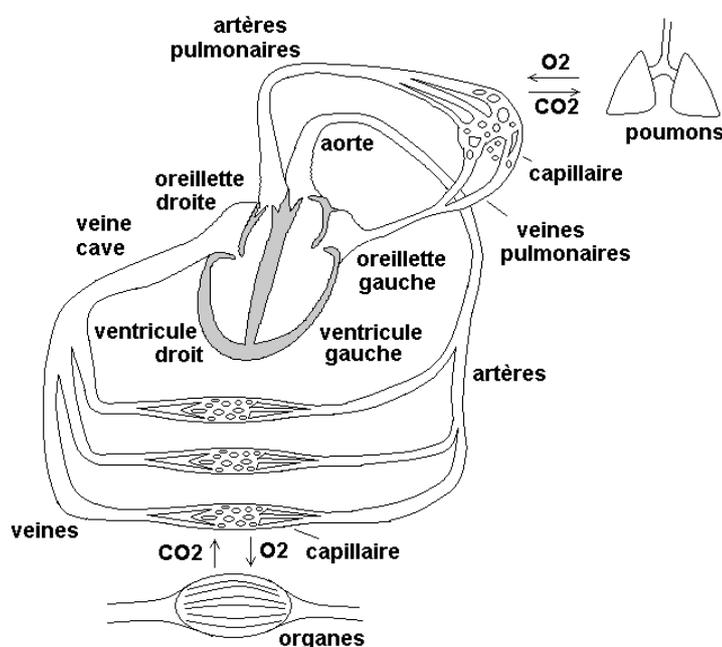
La postcharge correspond à l'ensemble des forces qui s'opposent à l'éjection ventriculaire en systole, que l'on peut assimiler à la pression aortique. C'est la pression qui doit être surmontée pour que les valves sigmoïdes s'ouvrent. On peut aussi définir la postcharge comme la force qui s'oppose au raccourcissement du muscle pendant la contraction. À précharge constante, une augmentation de la

postcharge entraîne une diminution de la vitesse maximale de raccourcissement, avec une réduction de la postcharge on observe une augmentation de la vitesse maximale de raccourcissement de la fibre

## 2 Réseaux vasculaires

Le but principal de la circulation sanguine est d'assurer à tous les tissus de l'organisme un apport continu d'oxygène et de nutriments, puis de se charger de l'élimination du dioxyde de carbone et de tous les déchets (Figure 6). L'appareil circulatoire s'appuie sur un véritable réseau aussi étendu que précis. On peut distinguer deux sous-systèmes :

- Le système vasculaire systémique qui permet au sang partant du ventricule gauche de rejoindre l'oreillette droite. Il comprend les voies qui assurent la vascularisation de tous les tissus.
- Le système vasculaire pulmonaire qui assure la liaison entre le ventricule droit et l'oreillette gauche. Il permet principalement le ravitaillement du sang en oxygène.



**Figure 6 : Anatomie du Système Cardiovasculaire.**

Ces deux sous-systèmes vasculaires sont composés de vaisseaux. On peut distinguer trois types de vaisseaux sanguins :

- Les artères : ce sont les vaisseaux sanguins qui partent du cœur pour se ramifier de plus en plus pour devenir des artérioles. Les artères qui partent du cœur, telles que l'aorte et ses ramifications, sont particulièrement élastiques. Ces artères ont un grand diamètre et une faible résistance à l'écoulement hydraulique. Celles-ci donnent naissance à des artères musculaires qui apportent le sang aux organes. Elles ont un rôle plus actif dans la vasoconstriction que les premières, mais elles sont moins extensibles. Ces artères distributrices se divisent en artérioles dont le diamètre est inférieur à 0.3 mm.

- Les capillaires : ce sont de très fins vaisseaux d'environ 5 à 8  $\mu\text{m}$  de diamètre, au niveau desquels se font tous les échanges entre le sang et les tissus vascularisés. Ils sont aussi le lien entre les systèmes artériels et veineux.
- Les veines et les veinules : elles permettent au sang issu des capillaires de retourner au cœur. Les veines ont des parois plus minces que les artères, elles sont aussi situées plus loin de l'action de pompage du cœur, la pression intérieure y est plus faible.

### **3 Régulation du système cardiovasculaire**

Le contrôle de la pression sanguine est un système très complexe. En effet, il est composé de plusieurs sous-systèmes qui opèrent dans des temps d'action très différents, allant de la seconde à l'heure.

La régulation moyen terme dépend du système rénine-angiotensine-aldostérone secrété par le rein responsable d'une constriction des artères et donc d'une élévation de la tension artérielle. La valeur moyenne de la pression artérielle dépend directement du volume sanguin. Les variations de ce volume entraînent des modifications du retour veineux, de la pression de remplissage du ventricule et donc du volume d'éjection systolique. Ainsi, on peut considérer que tout ajustement de la volémie peut être considéré comme une composante de la régulation et de la pression artérielle. La régulation à long terme (quelques jours) repose sur l'ajustement par le rein du volume sanguin. Cette régulation est de nature humorale.

Dans ce travail, on s'intéressera plus particulièrement à la régulation à court terme de la pression artérielle qui agit dans des temps de réponse inférieurs à la minute. La boucle de régulation est alors constituée de capteurs de pression (barorécepteurs et récepteurs cardio-pulmonaires) qui envoient des informations aux centres de contrôle du système cardiovasculaire (Figure 7). Les voies efférentes nerveuses partent de ces centres de contrôle. Elles peuvent être classées en deux systèmes nerveux dit sympathique et parasympathique ou vagal.

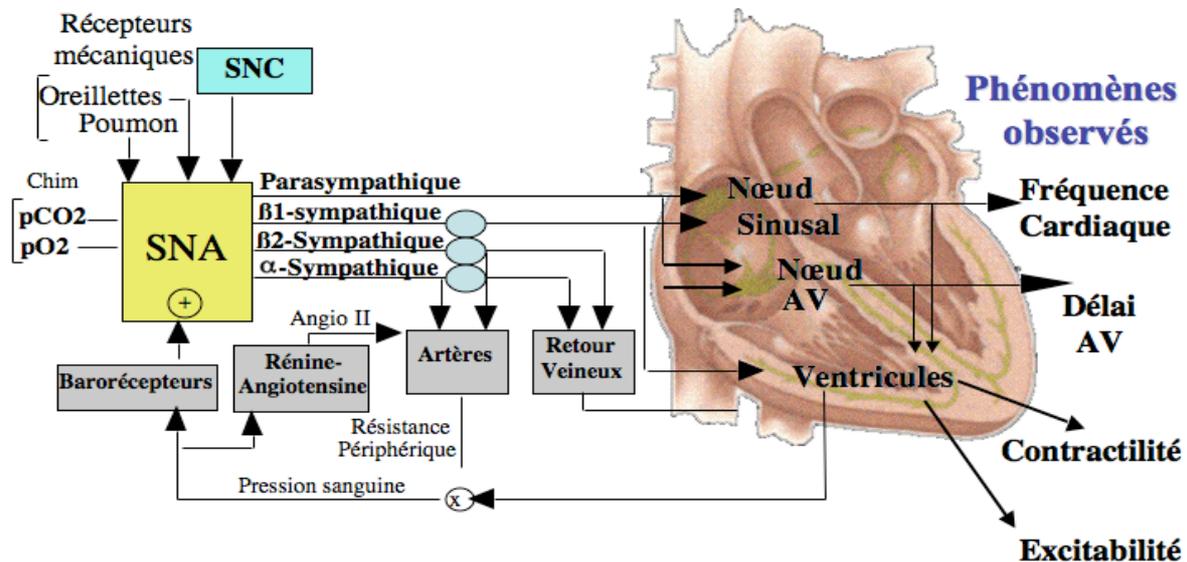


Figure 7 : Modulation du SCV par le SNA

### 3.1 Les capteurs

Ils sont de deux types :

- Les barorécepteurs, qui sont constitués de terminaisons nerveuses disposées dans les fibres élastiques de la paroi artérielle, se situent au niveau de l'aorte et de la carotide. C'est par les fibres afférentes que les barorécepteurs transmettent des messages nerveux sous forme de trains d'impulsions électriques. Les messages nerveux sont codés en fréquence. Les barorécepteurs ne sont pas directement sensibles à la pression mais à la distension des parois. En effet, on peut observer qu'une distension des parois provoque une augmentation de la fréquence des influx nerveux.
- Les récepteurs cardio-pulmonaires, qui sont définis habituellement comme des récepteurs basse pression, sont localisés dans la paroi des veines caves, des oreillettes et dans les vaisseaux pulmonaires. Ils sont sensibles à l'étirement des parois.

### 3.2 Les centres de contrôle

Les principaux centres de contrôle font le lien entre les voies afférentes, provenant des barorécepteurs et des récepteurs cardio-pulmonaires, et les voies efférentes menant aux différents effecteurs. Ils sont

situés dans le bulbe rachidien. C'est une structure complexe qui traite les informations provenant des barorécepteurs mais aussi celles des autres récepteurs et d'autres structures du cerveau qui ne seront pas détaillées ici.

Les messages nerveux transmis par les barorécepteurs et les récepteurs cardio-pulmonaires se terminent dans le Noyau du Tractus Solitaire (NTS). Celui-ci est relié à deux centres bulbaires :

Le Noyau Ambiguë (NA) d'où partent les voies efférentes parasympathiques vers le cœur.

L'Aire Pressive Bulbaire d'où partent les voies efférentes sympathiques vers le cœur et les vaisseaux.

La respiration a également une influence sur les centres de contrôle cardiovasculaire via les voies afférentes provenant des récepteurs sensibles à l'étirement des parois des poumons et aussi via l'influence des centres de contrôle respiratoires. Ces centres de contrôle sont aussi soumis à l'influence complexe des centres nerveux supérieurs.

### **3.3 Les voies sympathiques et parasympathiques**

Le système nerveux autonome est composé de deux sous-systèmes : Le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique ou vagal. Les fonctions de ces deux sous-systèmes sont opposées.

Le système nerveux sympathique correspond à la mise en état d'alerte de l'organisme et à la préparation à l'activité physique et intellectuelle. Il est associé à deux neurotransmetteurs : la noradrénaline et l'adrénaline. La noradrénaline (Nadr) est le neurotransmetteur libéré par les fibres sympathiques, elle induit une augmentation de la perméabilité au  $Ca^{2+}$  des cellules myocardiques et nodales. Elle va entraîner une augmentation de la fréquence du rythme sinusal et de la vitesse de contraction tout en préservant la durée de la diastole ce qui permet un remplissage ventriculaire convenable. L'adrénaline (Adr) a le même effet sur le rythme cardiaque. Une stimulation du système nerveux sympathique a pour effet l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractilité des fibres musculaires cardiaques, de la résistance systémique et une diminution du calibre des vaisseaux du système veineux.

Le système nerveux parasympathique engendre un ralentissement général des fonctions de l'organisme afin de conserver l'énergie. Il est associé à un neurotransmetteur l'acétylcholine qui provoque globalement une diminution du rythme autonome du tissu nodal, ralentit la conduction auriculo-ventriculaire et diminue donc la vitesse de contraction cardiaque globale. Une stimulation du système nerveux parasympathique a pour principal effet une baisse de la fréquence cardiaque.

Les voies efférentes sympathiques et parasympathiques ont des temps d'action très différents. En effet, la voie vagale agit très rapidement avec un temps de réponse de l'ordre de la durée d'un battement alors que la voie sympathique a un temps d'action un peu plus lent, de l'ordre de la durée d'une dizaine de battements. Le système vagal peut ainsi imposer un fort ralentissement rapidement. Cela permet par exemple le ralentissement de la fréquence cardiaque après l'arrêt d'un effort soutenu ou au contraire l'augmentation instantanée de la fréquence cardiaque lors d'un exercice par la levée du frein vagal.

### **3.4 Les effecteurs**

L'action du SNA sur le SCV via les voies sympathique et parasympathique peut être classée en deux catégories principales : la régulation cardiaque et celle des vaisseaux.

Concernant la régulation cardiaque, on peut citer quatre propriétés principales des tissus myocardiques modulées par le SNA.

#### L'effet chronotrope

Il agit sur la fréquence d'activation du nœud sinusal et donc sur la fréquence cardiaque. Le système nerveux sympathique induit un effet chronotrope dit positif qui se traduit par une augmentation de la fréquence cardiaque ; le système nerveux parasympathique induit un effet chronotrope négatif c'est-à-dire une diminution de la fréquence cardiaque.

#### L'effet dromotrope

Il est lié à la vitesse de conduction des cellules du nœud AV, c'est-à-dire à la rapidité de conduction électrique entre les oreillettes et les ventricules. Ce temps correspond au délai auriculo-ventriculaire. Le système sympathique a un effet dromotrope positif alors que le système vagal a un effet dromotrope négatif.

#### L'effet inotrope

Il est lié à la contractilité du myocarde. Au niveau cellulaire, la contractilité peut se définir comme la capacité intrinsèque des cellules myocardiques à développer une certaine force de contraction en réponse à un potentiel d'action. Le système nerveux sympathique a un effet positif sur l'inotropisme contrairement à la voie vagale qui a un effet négatif.

#### L'effet bathmotrope

Il modifie le niveau d'excitabilité électrique des myocytes ventriculaires. L'effet bathmotrope positif rend les cellules plus faciles à stimuler tandis que l'effet bathmotrope négatif diminue son excitabilité. L'effet bathmotrope est principalement modulé par le sympathique.

Concernant la régulation des vaisseaux sanguins ; on distingue principalement l'action sur la résistance périphérique et sur le système veineux.

La résistance périphérique résulte de la friction du sang contre la paroi des vaisseaux. Le diamètre des vaisseaux est le principal paramètre qui influence la résistance. Les artérioles ont un petit diamètre et elles peuvent se dilater ou se contracter en réaction à différents mécanismes de régulation. Le rôle des artérioles est en fait de contrôler le débit sanguin vers les capillaires d'un tissu. Ainsi, la résistance systémique peut être modifiée par une activation sympathique. Par exemple, une vasoconstriction des artérioles entraîne une baisse du débit sanguin vers les capillaires et une augmentation de la pression artérielle.

Par ailleurs, les variations du calibre veineux sont déterminées par la fréquence des influx nerveux. Ainsi, par exemple, une baisse de la pression artérielle entraîne une diminution de la fréquence des influx ce qui provoque une diminution du calibre veineux et donc une augmentation de la pression artérielle. On observera l'effet inverse pour une augmentation de la pression artérielle.

## **Chapitre 2 : États de l'art de la modélisation cardiovasculaire et position du problème**

Si le précédent chapitre a permis de présenter les connaissances physiologiques sur le système cardiovasculaire, celui-ci prétend aborder sa modélisation. De nombreux travaux sur les différents éléments du SCV existent déjà dans la littérature. Ceux-ci peuvent porter sur des parties très précises, au niveau de la cellule, de l'activité cardiaque (électro-physiologie cellulaire, mécanique des fibres...) ou, au niveau de l'organe, des domaines énergétiques divers (activité hydraulique des vaisseaux, activité mécanique du myocarde...) (Figure 8). Bien que très général, l'état de l'art est assez étendu pour couvrir les principales problématiques de la modélisation cardiovasculaire. La deuxième partie de ce manuscrit propose une revue bibliographique plus précise de la modélisation des différents sous-composants du SCV. En effet, la connaissance des travaux existants est indispensable à la construction du modèle complet. De plus, il est important que celui-ci réponde aux problèmes cliniques posés c'est-à-dire les études du SNA et de l'activité ventriculaire. Ces problèmes nécessitent chacun la définition de modèles ayant des particularités en ce qui concerne les systèmes physiologiques représentés, la résolution spatiale, l'échelle d'étude, ... La structure de ceux-ci est principalement définie à partir de ces réflexions qui permettent également de choisir les formalismes les plus adaptés à la modélisation.

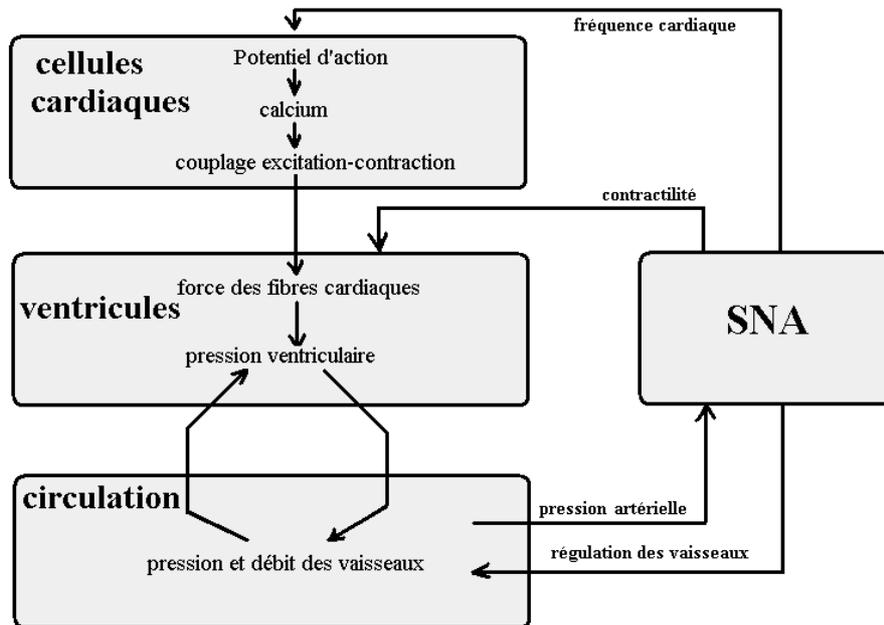


Figure 8 : Structure globale du modèle.

## 1 Modélisation de la circulation

Au début du 17<sup>ème</sup> siècle, les travaux d'Harvey ont mis en évidence le rôle de pompage du cœur qui permet la circulation du sang dans le circuit fermé composé des systèmes systémiques et pulmonaires. Un siècle plus tard, S.Hales fut le premier à montrer les propriétés élastiques artérielles et leurs effets sur la nature pulsatile du flux sanguin. Ces observations furent formalisées par Otto Frank avec le modèle de Windkessel.

Le modèle de Windkessel élémentaire représente de manière simple le système artériel. Il est constitué d'une chambre élastique pour les gros vaisseaux artériels connue sous le nom de compliance artérielle, et d'une résistance pour l'effet résistif des artérioles. Une analogie avec l'étude des circuits électriques a pu être faite à partir de ces modèles. La pression correspond alors à une tension et le débit à un courant. Ce modèle connu sous le nom de modèle Windkessel à 2 éléments a conduit à des versions plus élaborées. En effet, il peut être complété par une inertie (*Melchior 1992*). Une résistance peut aussi être placée avant la compliance pour former le modèle de Windkessel à 3 éléments (*Olufsen 2004-a*). De même, lorsqu'une inertie est placée en parallèle avec la résistance précédente, le modèle est appelé Windkessel à 4 éléments (*Stergiopoulos 1999, Olufsen 2004-a*). Dans tous les cas, l'avantage de cette représentation est la simplicité car il y a uniquement des équations différentielles ordinaires. De plus, les signaux simulés correspondent globalement aux données réelles.

Par ailleurs, de manière à obtenir une description plus précise de l'écoulement, d'autres modèles plus complexes ont été proposés (*Rosar 2001, Formaggia 1999*) et sont basés essentiellement sur les principes de la mécanique des fluides (équation de Navier-Stokes). Ce type d'approche à paramètres

distribués permet de refléter de manière satisfaisante les phénomènes de réflexion d'onde. Cependant, leur résolution numérique reste difficile, même si l'accroissement des ressources informatiques permet de résoudre de nombreux problèmes.

Aujourd'hui, grâce à leur simplicité, les modèles à paramètres localisés, basés sur le modèle de Windkessel, sont les plus répandus. Les circulations systémiques et artérielles sont formées de multiples vaisseaux. Une description très précise de l'ensemble du réseau vasculaire n'est pas envisageable du fait du trop grand nombre de paramètres. D'un point de vue de la simulation, ceci peut entraîner également des problèmes de stabilité du modèle. Ainsi, il est indispensable de découper le système circulatoire en entités identifiables. Chaque segment vasculaire est alors modélisé par une représentation de type Windkessel. Les paramètres du modèle sont identifiés en fonction du segment représenté. De nombreux modèles ont été développés dans ce sens, souvent basés sur les travaux pionniers du modèle PHYSBE (*McLeod 1966*) et du modèle intégré de la circulation et du contrôle de la pression artérielle de Guyton (*Guyton 1972*).

Les modèles de circulation sont aussi très nombreux et variés. En effet, bien que représentant le même système physique, leurs objectifs sont souvent différents. Le comportement du flux sanguin peut être décrit précisément avec des modèles complets des réseaux vasculaires (*Rideout 1991, Lia 2002*) ; mais des travaux ont montré que de simples modèles de Windkessel reproduisent de manière réaliste les interactions entre ventricule et circulation (*Diaz-Zuccarini 2003*). Dans beaucoup d'études, les modèles vasculaires permettent de représenter le circuit fermé circulatoire lors de variations des certaines paramètres extérieurs : test d'effort (*Urbaszek 1997*), Valsalva (*Lu 2001*), Test Tilt (*Heldt 2002, Olufsen 2005*), application d'une pression négative sur les membres inférieurs (*Melchior 1994, Heldt 2002*).

## **2 Modélisation du Système Nerveux Autonome**

Afin de modéliser l'adaptation des variables du SCV aux conditions non stationnaires, il est nécessaire de représenter l'action du SNA. La modélisation du SNA est difficile car les connaissances sur les diverses composantes du système et l'observabilité des variables restent limitées. En effet, les variables d'observation, mesurables de manière non invasive, sont la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Les autres variables intermédiaires du système sont difficilement accessibles (sorties des barorécepteurs, voies sympathiques et parasympathiques...)

Divers modèles ont été proposés dans la littérature et se basent sur une représentation de la régulation sous forme de boucle fermée. On en distingue habituellement 3 types dans les travaux existants : les modèles comportementaux, globaux et de représentations. Les représentations comportementales se

basent sur des modèles de type ARMA. Les travaux de Baseli *et al* (*Baselli 1988.a, Baselli 1988.b, Baselli 1994*), Saul *et al* (*Saul 1989*) et Kidney *et al* (*Kitney 1982, Kitney 1985*) s'appuient sur ces approches. Les applications privilégiées de ces derniers sont l'influence de la respiration sur le rythme cardiaque en reproduisant les signaux expérimentaux. L'inconvénient de ces modèles est que les entités physiologiques constituant le SNA ne sont pas décrites explicitement. Les approches globales (*Zeeman 1973*) ne sont pas basées sur une analyse fine de la physiologie mais sur une description dynamique des propriétés cardiaques modulées par le SNA (chronotrope, inotrope,...)

Les modèles de représentation se basent sur une description des différentes entités constituant le SNA : capteur de pression, centre de contrôle, réponse des voies efférentes sympathique et parasympathique. La précision de la modélisation est alors limitée par le manque de connaissance du système. Seidel *et al* (*Seidel 1995*) ont développé un modèle non linéaire de la boucle de régulation baroréflexe dans lequel l'activité des voies sympathiques et parasympathiques est décrite à partir des réponses des barorécepteurs et de l'influence de la respiration. Parmi les modèles de représentation publiés, on peut également citer le modèle de De Boer (*DeBoer 1997*) qui intègre deux boucles de régulation pour le baroréflexe et le réflexe cardio-pulmonaire. Ce modèle de régulation est devenu une référence et a été repris dans de nombreuses études récentes telles que les modèle de Shim *et al* (*Shim 1999*), de Mukkamala *et al* (*Mukkamala 2001*) et de Heldt *et al* (*Heldt 2002*). Il montre notamment de bons résultats dans le cadre de simulation de Tests Tilt.

Une autre classe de modèles de représentation s'appuie sur les travaux de Wesseling (*Wesseling 1985*) qui proposent un modèle de la régulation à court terme de la pression sanguine. La structure du modèle repose directement sur la physiologie du baroréflexe, mais ne considère que la régulation vagale de la fréquence cardiaque. Les différentes composantes sont représentées à l'aide de retards et de filtres du premier ordre.

De nombreux modèles du SNA sont basés sur ces travaux. C'est le cas du modèle de van Roon (*van Roon 1998*) qui considère les effets sur le système cardiovasculaire du baroréflexe et du réflexe cardiopulmonaire par l'intermédiaire de quatre paramètres : le rythme cardiaque, l'élastance maximum, la résistance systémique et le retour veineux. Le modèle de van Roon a pour avantage de prendre en compte l'influence de la respiration et d'introduire un bruit blanc qui permet de modéliser l'influence des centres nerveux supérieurs et ainsi de reproduire l'instabilité du SCV. Lu *et al* (*Lu 2001*) ont proposé un modèle cardiopulmonaire décrivant les interactions cœur-poumon qui intègrent également l'influence du baroréflexe via la régulation de la fréquence cardiaque, de la contractilité et de la vasoconstriction des vaisseaux. Le modèle est appliqué à l'étude de manœuvre de Valsalva. Le modèle d'Ursino *et al* (*Ursino 2003*) inclut l'influence des barorécepteurs et des récepteurs basse pression, les

branches sympathiques et vagues et d'un bruit basse fréquence. Ce modèle permet l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque.

### **3 Différentes approches de la modélisation cardiaque**

Pour compléter les modèles de réseaux vasculaires, il est nécessaire d'introduire un modèle du cœur qui joue le rôle de pompe pour le système entier. Dans la plupart des travaux de modélisation, le ventricule gauche est la partie la plus étudiée des quatre cavités cardiaques. Une grande diversité des approches de modélisation du ventricule existe dans la littérature. Celles-ci peuvent être basées sur différents niveaux concernant : la résolution spatio-temporelle, la prise en compte de la géométrie ventriculaire, l'échelle d'étude ou le domaine énergétique. En effet, les degrés de complexité sont divers et peuvent dépendre des applications cliniques visées.

Concernant la résolution spatio-temporelle des modèles existants, une partie d'entre eux intègre une représentation à l'échelle macroscopique. Suga et Sugawa (*Suga 1972, Suga 1974*) ont identifié certaines caractéristiques importantes liées aux propriétés hémodynamiques du ventricule en faisant des expériences avec différentes conditions de précharge, postcharge et de contractilité. Ainsi, pour reproduire les différentes phases du cycle cardiaque, le ventricule peut être représenté par une élastance (compliance) variable qui permet de décrire de manière globale le rapport entre le volume de la cavité et la pression du fluide (*Guarini 1998, Palladino 2002*). Des modèles de complexité intermédiaire existent à cette échelle. Le comportement cardiaque est représenté de manière globale avec une description des activités électriques, mécaniques et hydrauliques élémentaires. Beaucoup d'entre eux sont basés sur le modèle rhéologique d'Hill (*Wong 1974, Montevocchi, 1987, Redaelli 1997, Bestel 2000,*) dans lequel l'ensemble des sarcomères est représenté par un ressort placé en parallèle ou en série avec un autre ressort représentant les éléments passifs. On peut notamment citer le modèle d'Arts *et al* (*Arts 1991*) qui utilise une relation entre la contrainte de la paroi myocardique et la pression de la cavité ventriculaire, d'une part, et entre la longueur des sarcomères et le volume de la cavité, d'autre part.

A l'opposé, certains modèles intègrent une description microscopique de l'activité ventriculaire. Ils utilisent des méthodes de simulation par éléments finis qui s'appuient sur un maillage très fin du myocarde (*Nash 1998*). Certaines approches tendent à décrire très précisément les phénomènes à différentes échelles pour modéliser l'organe entier (approche multi-échelle). On peut notamment citer le projet CARDIOME qui a pour objectif de développer et d'implémenter un modèle cardiaque intégrant une description comportementale à différents niveaux : organelles, cellules, et organe. L'intérêt est de pouvoir traduire, par exemple, l'influence de la génétique sur le fonctionnement ionique puis cellulaire etc... (*Rudy 2000, Winslow et Boguski 2003, Hunter et Borg 2003, Winslow et*

*Gao 2005*). L'analyse de certaines pathologies très localisées est possible avec ces méthodes (*Mazhari 1998*) mais le coût des ressources informatiques nécessaires à leur mise en œuvre et le nombre de paramètres utilisés rendent impossible une approche spécifique-patient.

Concernant l'intégration de la géométrie ventriculaire, les approches sont diverses et on distingue principalement les modèles basés sur une géométrie analytique et ceux basés sur des données expérimentales. Parmi les géométries analytiques fréquemment rencontrées, les formes cylindriques ont été utilisées dans la littérature pour analyser la torsion ventriculaire (*Taber 1996*) ou pour étudier les interactions entre l'activité cardiaque et la circulation coronarienne (*Redaelli 1997*). Même si les cylindres sont de bonnes approximations, l'ellipsoïde semble plus proche de l'anatomie. On trouve de nombreux modèles ellipsoïdaux dans la littérature pour analyser la propagation électrique pendant la contraction (*Szathmary 1994, Franzone 1998*) ou la torsion ventriculaire (*Taber 1996*). La définition de la forme de la cavité cardiaque peut également être basée sur des données réelles (*Nash 1998, Sachse 2003*). Cette approche est intéressante car la géométrie est plus réaliste. Cependant, celle-ci est très lourde car elle nécessite de faire passer au patient un scanner ou un IRM. Ces processus d'acquisition de données sont très coûteux ce qui réduit notablement la flexibilité du modèle et son utilisation dans le contexte clinique.

Les échelles de modélisation de l'activité cardiaque diffèrent également selon les travaux. Les modèles cités précédemment décrivent le comportement du ventricule entier. Cependant, il existe des travaux portant uniquement sur les cellules cardiaques. A titre d'exemple, l'activité électrique est représentée par un ensemble d'Equations Différentielles Ordinaires (*Beeler Reuter 1977, Luo Rudy 1994*), ainsi que les processus menant à la contraction mécanique des sarcomères (*Landesberg 1994, Rice 1999*). D'autres recherches s'intéressent uniquement aux phénomènes intervenant au niveau d'un tissu qui est le niveau intermédiaire entre la cellule et l'organe, composé de cellules identiques. Le comportement mécanique d'une partie du myocarde peut être étudié, par exemple, par des tests de tractions biaxiales (*Humphrey 1990, Novak 1994*). L'étude de l'activation électrique peut également être réalisée au niveau d'un tissu cardiaque (*Trew 2005*).

Concernant la diversité des phénomènes énergétiques liés à la contraction, la représentation de chaque domaine énergétique peut être réalisée de manière indépendante. L'activité électrique cardiaque peut être décrite au niveau des cellules ou au niveau du myocarde (*Kerckhoffs 2003*) pour étudier la propagation des potentiels d'action dans le myocarde. De même, des modèles mécaniques décrivent le développement de la force et les déformations du ventricule (*Vetter 2000*). Enfin, nous avons vu précédemment que le modèle d'élastance décrit de manière satisfaisante l'hémodynamique ventriculaire.

## 4 Position du problème

Les paragraphes précédents présentent les différentes approches de modélisation cardiovasculaire existant dans la littérature. En effet, on peut observer une grande diversité concernant les systèmes physiologiques, les échelles d'étude, les résolutions spatio-temporelles, les domaines énergétiques, ... L'objectif de ce travail est de proposer un modèle capable de répondre aux deux problématiques cliniques que sont les études du SNA et de l'activité ventriculaire.

Ces réflexions nous conduisent à définir la structure du modèle cohérent avec ces objectifs cliniques. En effet, une description complète du SCV implique de prendre en compte les interactions entre les différents éléments constitutifs du SCV (ventricules, oreillettes, vaisseaux, circulation) telles qu'on les trouve représentées Figure 8. Le comportement cardiaque dépend des réseaux vasculaires auxquels le cœur est rattaché puisque celui-ci réagit aux conditions de précharge et de postcharge. De plus, l'adaptation du système complet nécessite la prise en compte de l'influence du SNA. Enfin, au niveau des ventricules, les différents phénomènes menant à la contraction doivent être considérés. Beaucoup de pathologies cardiaques étant d'origine électrique, il est intéressant de connaître les conséquences sur l'activité mécanique et hémodynamique du myocarde.

La structure du modèle ainsi définie nécessite l'intégration de différents sous-systèmes physiologiques, une description du comportement à des échelles spatio-temporelles diverses et la prise en compte de domaines énergétiques variés. La modélisation de chaque niveau d'étude entraîne donc l'utilisation d'un formalisme adéquat. La construction du modèle complet requiert *a priori* la mise en œuvre de plusieurs formalismes et la définition d'interfaces claires entre les sous-systèmes utilisant des formalismes différents.

### 4.1 Intérêt du formalisme Bond Graph

L'aspect prépondérant de la construction du modèle est donc la description des différents éléments du SCV et de leurs interactions. Une approche système est donc privilégiée ici ; ce qui est difficilement compatible avec des méthodes utilisant des équations aux dérivées partielles (souvent résolues avec des méthodes aux éléments finis). L'utilisation d'un formalisme tel que les Bond Graph (BG) semble donc convenir à une description globale du SCV respectant la structure définie précédemment. Les caractéristiques des BG qui ont été jugées utiles pour ce travail peuvent être rappelées ici.

- Modularité de la modélisation : En effet, les BG permettent de construire les sous-éléments du modèle séparément puisque leur assemblage permet de former le système entier facilement. La modularité de l'approche de modélisation implique une définition claire et précise des interfaces entre les différents composants du modèle. L'intérêt d'une telle approche est de pouvoir obtenir des temps de simulation réduits.

- Modélisation multi-énergétique : L'un des intérêts majeurs des BG est l'utilisation d'un formalisme unique pour les différents domaines énergétiques (annexe A). Ainsi, le ventricule peut être vu comme un système mécano-hydraulique pour lequel il est intéressant d'utiliser la même représentation pour les phénomènes mécaniques et hydrauliques afin de mieux prendre en compte les interactions entre ces deux domaines. Un autre avantage des BG est de proposer une représentation graphique du modèle qui autorise une description du système proche de l'anatomie et permet, en particulier, une compréhension intuitive du modèle. Celui-ci devient alors une base de discussion intéressante pour l'échange entre physiologistes et ingénieurs.

- Modélisation multi-échelle : En effet, la modélisation se fait facilement à différentes échelles (cellule, tissus, organes) en faisant les hypothèses qui permettent « d'imbriquer » les éléments constitutifs. En adoptant ce type de structure hiérarchique, les mécanismes macroscopiques peuvent s'expliquer par des phénomènes agissant à plus petite échelle. Par exemple, l'activité mécanique des fibres cardiaques est à l'origine du comportement hydraulique ventriculaire.

De plus, l'utilisation des BG en physiologie se justifie par les résultats encourageants obtenus par certains travaux présentés de la littérature. Par exemple en cardiologie, les principaux travaux ont été réalisés par J. LeFevre. Dans (*LeFèvre 2000*) des modèles de complexités différentes de la boucle cardiovasculaire pour l'étude de l'hémodynamique vasculaire sont décrits. En particulier, un modèle multi-énergétique du ventricule a été proposé dans (*LeFèvre 1999, LeFèvre 2000*). Ce modèle a été complété dans la thèse de V.Diaz (*Diaz-Zuccarini 2003*) s'ouvrant ainsi à de nouvelles applications. Brièvement, ce modèle se base sur une description des phénomènes chimiques, mécaniques et hydrauliques, en utilisant des propriétés spécifiques aux BG. Le processus d'attachement-détachement de l'actine et de la myosine est notamment pris en compte. Ces travaux montrent l'intérêt et la faisabilité d'un modèle BG du ventricule pour l'étude de phénomènes multi-énergétiques complexes et la mise en interaction simplifiée de phénomènes à des échelles différentes.

Il existe aussi d'autres travaux de modélisation cardiaque fondée sur une approche BG. Diaz et Delgado (*Diaz-Insua 1996*) montrent qu'un modèle simple de la boucle cardiovasculaire permet de simuler des signaux (pression dans les circulations systémiques et pulmonaires) réalistes en comparaison avec les données connues. Fakri et Roccarie (*Fakri 2005*) proposent un modèle du sarcomère et de sa contraction ; chaque ventricule et oreillette est assimilé à une cellule unique. Asada *et al* (*Asada 1999*) étudient la réponse du SCV aux variations de l'environnement thermique.

L'approche décrite dans ce travail peut être vue comme similaire à celle de J.LeFevre et V.Diaz dans la mesure où le but n'est pas de développer une représentation extrêmement fine du muscle cardiaque

mais de proposer un modèle capable d'être intégré facilement dans la boucle, interagissant avec le SNA. Cependant, notre modèle ne prendra pas en compte explicitement les mécanismes liés à l'actine et à la myosine. En effet, il est très difficile d'obtenir des données précises à cette échelle ; la description de ces phénomènes et l'adaptation des paramètres du modèle devenant de fait difficile.

#### 4.2 *Les autres formalismes retenus*

Outre la diversité des domaines énergétiques, le SCV se définit de différentes manières selon les échelles spatiales (cellule, tissu ou organe...) et temporelles (échange au niveau des portes ioniques, fréquence cardiaque...). Pour modéliser à différents niveaux spatiotemporels l'activité cardiovasculaire, l'utilisation des seuls Bond Graphs n'est pas suffisante. En effet, le choix du formalisme dépend de l'intégration spatiale, du système physiologique (activité électrique, activité mécanique, régulation...) et du niveau d'intégration des connaissances.

Par exemple pour la représentation du SNA, les échanges d'informations nerveuses sont décrits par des liens informationnels contrairement aux liaisons énergétiques du modèle Bond Graph. L'utilisation de Bond Graph n'est donc plus adaptée. D'autre part, les connaissances actuelles sur les mécanismes fins du fonctionnement des boucles du baroréflexe et du réflexe cardiopulmonaire sont limitées, l'objectif n'est donc pas d'intégrer des connaissances précises mais plutôt de reproduire un comportement global. L'utilisation de fonctions de transfert semble *a priori* plus justifiée.

L'activité électrique est habituellement représentée soit par des Equations Différentielles Ordinaires (Beeler Reuter 1977, Luo Rudy 1991) où les fortes interdépendances entre les variables rendent difficile l'utilisation de Bond Graph. Au niveau de l'organe, l'utilisation de modèles discrets à base d'automates cellulaires (Bardou 1996, Hernandez 2000, Hernandez 2002) présente des temps de calculs intéressants.

Le Tableau 1 synthétise l'ensemble des formalismes que nous avons retenus : les Bond Graphs sont utilisés au niveau du cœur et de la circulation pour la modélisation des phénomènes mécaniques et hémodynamiques. Un réseau d'automates cellulaires est défini au niveau du cœur pour la représentation des phénomènes électriques. Un système d'Equations Différentielles Ordinaires (EDO) est utilisé au niveau des cellules cardiaques pour la description des phénomènes électriques. Enfin, des fonctions de transferts sont exploitées pour la modélisation des boucles de régulation du SNA. Il est important de constater que le modèle décrit un continuum depuis les cellules jusqu'à l'organe.

	<b>Activité Electrique</b>	<b>Activité Mécanique</b>	<b>Activité Hémodynamique</b>	<b>Liens Nerveux</b>
<b>Cellule</b>	<i>EDO</i>			
<b>Tissu/Organe</b>	<i>Automate cellulaire</i>	<i>Bond Graph</i>	<i>Bond Graph</i>	
<b>Circulation</b>			<i>Bond Graph</i>	
<b>SNA</b>				<i>Fonctions de Transfert</i>

**Tableau 1 : Récapitulatif des Formalismes utilisés pour le modèle**

### ***Conclusion***

Comme précisé en introduction, notre objectif de modélisation est double : étudier l'influence du SNA sur le SCV, d'une part, appréhender les dysfonctionnements du ventricule gauche, d'autre part. La première étude nécessite la construction d'un modèle incluant le cœur, les réseaux vasculaires et le SNA. Au niveau cardiaque, des connaissances sur les activités électriques, mécaniques et hémodynamiques doivent donc être intégrées. La seconde étude nécessite la mise en œuvre d'un modèle de ventricule plus complet puisque celui-ci doit décrire l'activité cardiaque des différentes parties du myocarde. Le modèle complet du SCV et de SNA doit donc être modulable. L'intérêt est de pouvoir choisir la complexité du modèle complet en fonction de l'objectif de l'étude. Les intérêts sont multiples : limiter les temps de simulations, réduire le nombre de paramètres et faciliter l'approche spécifique-patient. Les interactions entre les différents sous-systèmes doivent être définis clairement en identifiant précisément les interfaces entre chaque entité.

La modélisation du ventricule est un problème particulièrement délicat. En effet, l'état de l'art réalisé dans ce chapitre montre la diversité des travaux de modélisation cardiovasculaire. On distingue cependant deux tendances. La première consiste à modéliser l'organe entier par un réseau de cellules (définies au niveau microscopique) couplées et représentées par des formalismes continus (de type équations différentielles). Ce type de méthode requiert l'emploi massif de supercalculateurs et relève de véritables problèmes informatiques limitant leur utilisation dans un contexte clinique. Par contre, un tel niveau de détail permet de simuler les altérations et les pathologies survenant au niveau cellulaire. À l'opposé de cette tendance exhaustive, des approches discrètes où les composants sont des morceaux de tissus ont montré leur faisabilité clinique et leur capacité d'adaptation des paramètres de manière

interactive, afin d'aider au diagnostic clinique grâce à leurs besoins réduits en ressources informatiques. Cependant, leur définition à une macrorésolution (au niveau tissulaire) empêche la prise en compte de pathologies, ayant pour origine des dysfonctionnements au niveau cellulaire.

Le modèle ventriculaire doit pouvoir répondre à nos problématiques cliniques. Celui-ci doit donc permettre d'accéder à une description du fonctionnement du cœur en utilisant un niveau de détail suffisant pour l'étude de plusieurs pathologies cardiaques, tout en assurant une exécution rapide sur un ordinateur standard. La deuxième partie de ce document présente les modèles ventriculaires développés basés notamment sur une structure qui permet une implémentation à l'échelle mésoscopique. Les autres composants du modèle complet du SCV sont également décrits : circulation, oreillette, valve et SNA. La complexité de la modélisation entraîne l'utilisation de différents formalismes selon l'échelle d'étude, le domaine énergétique et le système physiologique. Ainsi des formalismes continus (Bond Graph, EDO, Fonctions de Transfert) et discrets (Automates Cellulaires) seront privilégiés et mis en œuvre.



## **Partie 2 : Présentation du modèle**

### ***Introduction***

Cette deuxième partie du mémoire a pour objectif de présenter le modèle dans sa totalité. La circulation du sang dans les réseaux vasculaires est due à l'activité des coeurs droit et gauche composés chacun d'une oreillette et d'un ventricule. Lors de la contraction, l'énergie hydraulique fournie doit donc être assez puissante pour entraîner des modifications de pression et de volume des cavités cardiaques suffisantes pour assurer la circulation du sang dans tout le corps. Le myocarde est le muscle cardiaque à l'origine de la contraction. L'activité mécanique est déclenchée par des variations de l'état électrique des cellules et notamment de la concentration en ions calcium. Le ventricule est donc un système multi-énergétique et l'étude des interactions entre les activités électriques, mécaniques et hydrauliques est indispensable à l'analyse du comportement ventriculaire, notamment dans le cadre de certains dysfonctionnements cardiaques. Afin de décrire de manière complète et réaliste le comportement cardiovasculaire, le modèle proposé doit intégrer le cœur, les réseaux vasculaires et le SNA. Sur le plan méthodologique, cela implique aussi de faire appel à une représentation multiformalisme, comme nous allons pouvoir le découvrir au travers des chapitres suivants.

Le premier chapitre décrit les modèles cardiaques développés. En effet, un des points importants de la modélisation cardiovasculaire est la représentation du cœur composé des ventricules, des oreillettes et des valves. La description du ventricule gauche est en particulier primordiale pour toute démarche diagnostique concernant le muscle cardiaque. Dans ce chapitre, une attention particulière est portée au modèle ventriculaire qui est décrit après un état de l'art des travaux spécifiques à chaque domaine énergétique existant dans la littérature.

Le deuxième chapitre aborde les modèles des réseaux vasculaires. Ceux-ci sont placés en interaction avec le modèle de SNA qui va influencer sur certains paramètres du modèle circulatoire. En effet, les mécanismes de régulation à court terme, appelés baroréflexe et réflexe cardiopulmonaire, correspondent à la réponse des centres de contrôle du système cardiovasculaire, aux variations de la pression sanguine. Ceux-ci répondent via les voies sympathiques et parasympathiques. Les liens entre les modèles de cœur, de circulation et de SNA sont donc décrits puisque le modèle complet développé se veut modulable.

Le troisième chapitre présente les résultats obtenus en intégrant notre modèle à un simulateur développé dans notre laboratoire (*Defontaine 2006*). La structure de ce simulateur est parfaitement adaptée pour accepter les propriétés de notre modèle (multiformalisme, multiéchelle et modularité). Après une discussion sur les valeurs des paramètres, les simulations, obtenues avec les modèles de ventricules et du SCV complet, sont présentées. Le comportement des modèles est notamment testé en conditions stationnaires et non-stationnaires.

## Chapitre 1 : Modélisation cardiaque

Afin de faciliter la prise en compte des propriétés multi-énergétiques et multi-échelles du cœur, l'utilisation de différents formalismes semble particulièrement adaptée. Les BG peuvent notamment être utilisés à l'échelle de l'organe pour décrire les interactions mécano-hydrauliques. En effet, leur utilisation se révèle judicieuse, en raison du formalisme unique quel que soit le domaine énergétique. Un premier modèle de ventricule construit en BG a déjà été proposé par J.Lefevre (*LeFèvre 1999*, *Diaz-Zuccarini 2003*). Il fait l'objet d'une brève présentation dans le paragraphe 1. Les modèles mathématiques originaux qui seront développés dans ce travail se situent dans la même perspective, visant à traduire globalement le fonctionnement du SCV sous ses différents aspects énergétiques. Mais leur ambition est d'aller plus loin dans la finesse de description des phénomènes, avec le souci d'une intelligibilité clinique. Toutefois, avant de les présenter, il est utile de proposer un tour d'horizon des divers travaux spécifiques à chaque domaine énergétique disponibles dans la littérature : le processus électrique de la modélisation est abordé dans un second paragraphe ; le versant hémodynamique est traité au paragraphe 3 ; tandis que l'aspect mécanique est présenté dans le paragraphe 4.

Dans la perspective d'une intégration dans un modèle complet du SCV et dans le cadre de l'étude de cœur sain, l'activité ventriculaire peut être représentée de manière globale. Cependant, de nombreuses pathologies affectent les propriétés mécaniques du myocarde en altérant le développement des contraintes et du mouvement au niveau de régions spécifiques du ventricule. Il était donc nécessaire de disposer d'un modèle incluant une description plus réaliste de la géométrie cardiaque et de la structure du myocarde. Les deux modèles de ventricule développés pour répondre à ces objectifs, et qui constitue le cœur de ce travail, sont décrits dans le paragraphe 5. Ils font largement appel aux différents formalismes de représentation de l'activité cardiaque : les BG au niveau du cœur et de la circulation,

pour la modélisation des phénomènes mécaniques et hémodynamiques ; un réseau d'automates cellulaires au niveau du cœur, pour la représentation des phénomènes électriques ; un EDO au niveau des cellules cardiaques, pour la description des phénomènes électriques et des fonctions de transferts pour les boucles de régulation du SNA. Ceux-ci offrent probablement un des premiers modèles multiformalismes du SCV à application clinique.

### 1 Modèle Bond Graph de Diaz- LeFèvre

Le modèle de ventricule développé par V. Diaz et J. LeFèvre (*LeFèvre 1999, Diaz-Zuccarini 2003*) utilise certains concepts propres aux Bond Graph pour décrire la contraction cardiaque tels que l'unicité du formalisme pour tous les domaines énergétiques. L'activité ventriculaire est notamment définie par la modélisation des mécanismes biochimiques et mécaniques au sein d'une cellule musculaire cardiaque. Le modèle s'inspire, en effet, des mécanismes d'attachement-détachement des ponts d'actine-myosine, à l'origine de la contraction au niveau microscopique. Le modèle BG est donné par la Figure 9. Le ventricule est assimilé à une enceinte transformant sans perte l'énergie mécanique du myocarde en énergie hydraulique. Ce changement de domaine énergétique est donc modélisé par un transformateur  $TF$  dont un port est connecté au modèle hydraulique des vaisseaux et l'autre port au modèle mécanique de la fibre musculaire.

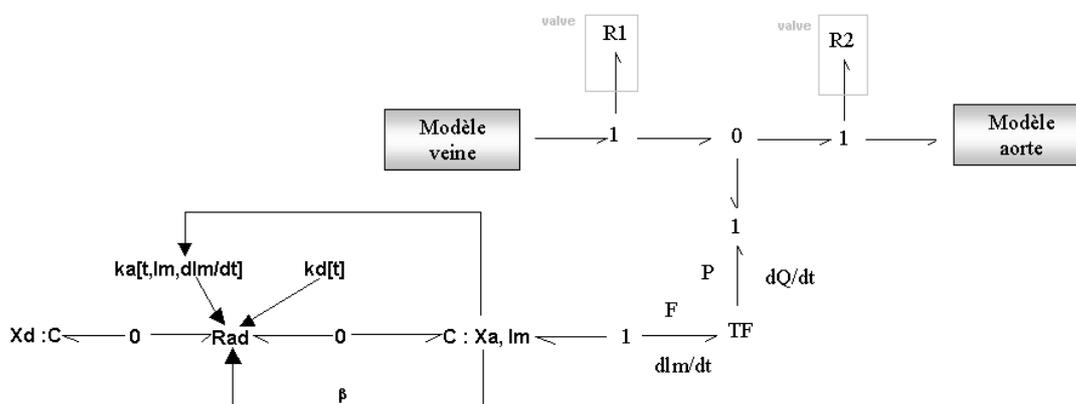


Figure 9 : Modèle ventriculaire de Diaz-LeFèvre

Pour décrire l'activité mécanique de la fibre musculaire, les mécanismes d'attachement-détachement sont pris en compte. Ces mécanismes sont le résultat de plusieurs réactions chimiques. En BG, une réaction chimique est modélisée par une résistance à 2 ports reliés aux réactants qui sont représentés par des capacités. Ainsi  $C:Xd$  décrit le nombre de ponts détachés ;  $C:Xd$  est un 2-port capacitif mécano-chimique. Le premier port, chimique, représente le nombre de ponts attachés  $Xa$  et échange des ponts attachés avec le modèle de réaction d'attachement-détachement. Ce nombre est élevé

pendant la systole et faible pendant la diastole. Le second port est mécanique et fournit la puissance mécanique à la paroi ventriculaire (la force musculaire et la vitesse de la fibre).

Ce modèle a pour avantage d'être suffisamment simple pour pouvoir être intégré au modèle complet de la boucle cardiovasculaire. Dans (*Diaz-Zuccarini 2003*), ce modèle de ventricule est amélioré de différentes manières. Par exemple, différentes longueurs des ponts peuvent être considérées en découpant l'intervalle de longueur possible en différentes classes, chaque pont se trouvant dans une de ces classes de longueurs. Lors du raccourcissement ou de l'allongement, les ponts peuvent changer de classe. De plus, Diaz a proposé une amélioration afin de tenir compte des pertes d'énergie et d'améliorer l'expression de la forme du ventricule. Elle découpe le ventricule en trois segments, le premier représentant l'apex, le second la partie médiane et le troisième la base. Deux résistances sont placées en série avec ces trois segments pour pouvoir décrire les pertes énergétiques du ventricule. Elle peut ainsi simuler l'onde de contraction qui se propage dans le ventricule et aussi pouvoir étudier certains cas pathologiques, notamment le cas où les contractions sont dues à un foyer ectopique (propagation anormale de l'onde de dépolarisation).

## **2 Modélisation de l'activité électrique**

Au niveau cellulaire, l'activité électrique résulte des variations des concentrations ioniques entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. En effet, les mouvements ioniques créent une différence de potentiel au niveau de la membrane, caractérisée par le potentiel d'action (PA). Les modèles basés sur les travaux pionniers de Hodgkin-Huxley (*Hodgkin Huxley 1952*) permettent de décrire un PA via les variations de courants ioniques spécifiques. Ces modèles permettent de reproduire l'évolution de la différence de potentiel transmembranaire et ils peuvent être représentés par un circuit électrique équivalent.

De nombreux modèles électrophysiologiques continus ont été développés à partir des travaux d'Hodgin-Huxley. C'est le cas, par exemple, des modèles de Beeler-Reuter (*Beeler Reuter 1977*) ou de Luo-Rudy (*Luo Rudy 1991*). Il existe également d'autres modèles électrophysiologiques au niveau cellulaire : *Jafri 1998*, *Winslow 1999*, *Priebe 1998* correspondant aux différents types de cellules : nœud sinusal, oreillette, fibre de Purkinje, ventricule. La construction de ces modèles est basée sur des données obtenues après des expérimentations animales (lapin, chien...). Ainsi, l'évolution des techniques de mesure a permis de construire des modèles de plus en plus complets avec un nombre de paramètres croissants. Un tour d'horizon de ces modèles peut être trouvé dans (*Defontaine 2006*). Leur avantage est la précision de modélisation qui permet de simuler certaines pathologies (cellules ischémiques par exemple) en introduisant des perturbations réalistes (modification de certains canaux ioniques) et laisse entrevoir les perspectives d'un modèle interprétable sur le plan clinique.

Par ailleurs, il importe de souligner que des modèles non physiologiques de l'activité électrique existent (Modèle de Fitzhugh-Naguno). Ceux-ci ne prennent pas en compte l'activité des canaux ioniques mais reproduisent le comportement électrophysiologique qualitatif en se basant sur la physique des milieux excitables (*FitzHugh 1961, Aliev 1996*). Ce type de modèle donne des résultats macroscopiques satisfaisants notamment pour l'activation des phénomènes mécaniques. Cependant, comme les mouvements ioniques sont négligés, l'interprétation clinique du modèle et des simulations obtenues reste limitée.

Il existe également des modèles discrets basés sur des automates cellulaires pour représenter les états électriques d'une cellule. Leur objectif est d'étudier la propagation électrique dans les tissus myocardique sans décrire précisément les mécanismes cellulaires. L'avantage de cette approche est la mise en œuvre avec des faibles coûts informatiques, tout en intégrant des mécanismes physiologiques négligés dans les modèles non-physiologiques.

Au niveau tissulaire et de l'organe, l'activité électrique cardiaque se caractérise par la propagation des potentiels d'action permettant la contraction mécanique auriculaire et ventriculaire. Les modèles présentés précédemment décrivent les phénomènes électriques au niveau des cellules. Pour représenter le comportement au niveau du myocarde, les liens entre les cellules doivent être définis.

La propagation de l'onde électrique est habituellement modélisée en couplant les cellules par l'équation du câble (équation des télégraphistes). Dans les cas 2D et 3D, cette méthode peut être étendue en reliant les cellules par une équation dite bidomaine. Ce type de couplage est utilisé pour réaliser des représentations géométriques réalistes du ventricule, c'est le cas des modèles *Cardiowave (Pormann 1999)*, ou de l'oreillette (*Blanc 2002*). Bien que donnant des résultats particulièrement précis, ces méthodes sont très coûteuses du point de vue informatique ; ce qui diminue largement la flexibilité des modèles et leur applicabilité clinique.

Des modèles discrets ont également été beaucoup utilisés afin de diminuer les temps de calculs. En effet, bien que peu utilisés au niveau cellulaire, les automates semblent particulièrement pertinents au niveau tissulaire. Ainsi de nombreux travaux utilisent ce formalisme : *KARDIO (Bratko 1989)*, *TICKER (Hunter 1991)*, *EINTHOVEN (Widman 1991)*, *CARDIOLAB (Le Moulec 1991 ; Siregar 1995)*, *HOLMES (Gertin 1996)*. Un modèle cardiaque complet a ainsi été développé dans notre laboratoire : *CARMEM (Hernandez 2000, Hernandez 2002)*. Au niveau structurel, deux classes d'automates ont été définies : les automates nodaux (AN) et les automates myocardiques (AM). Au niveau organe, le modèle comprend 10 AN et 6 AM afin de décrire le système de conduction du cœur. Ainsi la contribution de chaque AM au vectocardiogramme, durant les phases de dépolarisation et de repolarisation de chaque structure, peut être évaluée. Hernandez a en particulier présenté la possibilité

d'identifier les paramètres des tissus à partir d'observations réelles. Cette propriété intéressante confère au modèle un pouvoir d'explication et permet aussi l'adaptation du modèle aux observations d'un patient.

### 3 Propriétés hémodynamiques du ventricule

Les variations de pression et de volume du ventricule permettent de décrire de manière élémentaire le comportement cardiaque. En effet, il est possible, à partir des courbes de pression et volume, d'analyser les différentes phases du cycle cardiaque. Pour représenter de manière simple le comportement d'un ventricule, on définit classiquement la notion d'élastance de la manière suivante

$$P(t) = E(t) \times (V(t) - V_0) \quad (1)$$

où  $V_0$  est le volume à pression nulle,  $P(t)$  et  $V(t)$  correspondent respectivement à la pression et au volume ventriculaire. L'élastance ventriculaire  $E(t)$  varie en fonction du temps tout au long du cycle cardiaque; en effet le ventricule se raidit pendant la systole alors qu'il se détend pendant la diastole. Pour simplifier l'attribution des valeurs de paramètres, l'élastance peut être mise sous la forme :

$$E(t) = E_{max}.h(t) \quad (2)$$

où  $h(t)$  est une fonction normalisée qui satisfait la condition  $h(0) \leq h(t) \leq 1$ . Pour modéliser l'élastance du ventricule, il est possible d'utiliser une fonction analytique permettant d'approcher la fonction  $h(t)$ . On peut trouver dans la littérature différentes expressions. Elle peut être décrite de manière simple et prendre la forme d'une sinusoïde ou d'une gaussienne (Guarini 1998). Le paramètre  $E_{max}$  correspond à l'élastance en fin de systole et constitue un indicateur de contractilité du ventricule. Son influence a été largement analysée à travers l'étude des courbes Pression-Volume (Suga 1981, Sagawa 1998, Suga 2003). On génère les boucles Pression-Volume en traçant la pression ventriculaire en fonction du volume ventriculaire (Figure 10). Il est alors possible de reconnaître les différentes phases du cycle : contraction isovolumique (1), l'éjection (2), relaxation isovolumique (3), remplissage de la cavité (4).

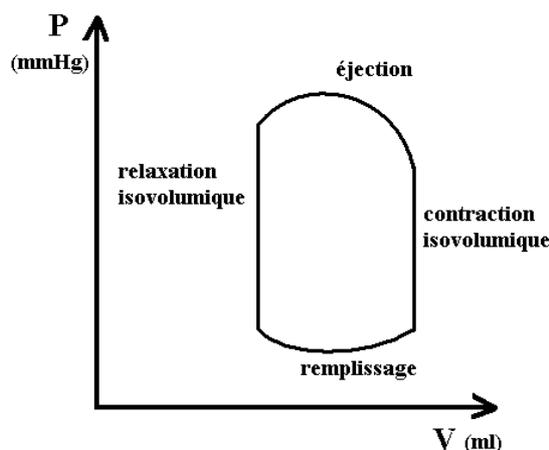
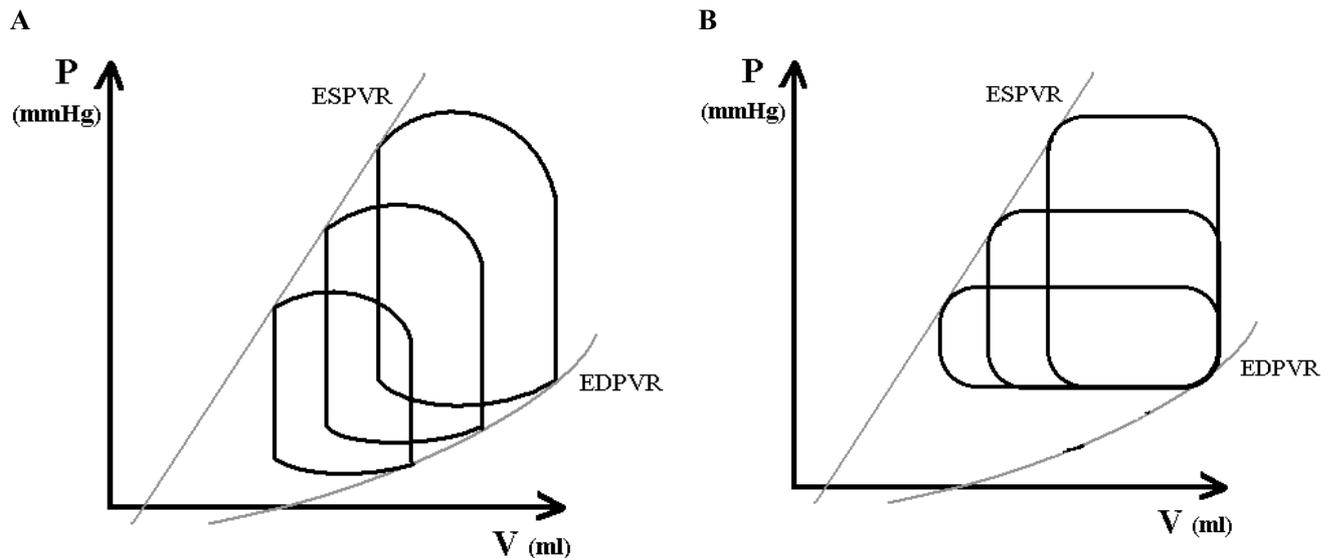


Figure 10 : Courbe Pression-Volume Schématique

Le remplissage est caractérisé par la relation Pression-Volume télédiastolique (EDPVR : End diastolic Pressure-Volume Relation) qui varie avec la précharge. La pression maximale développée par le ventricule est liée au volume minimal en fin d'éjection par la relation Pression-Volume télésystolique (ESPVR : End systolic Pressure-Volume Relation). Celle-ci est approximativement linéaire, le paramètre  $E_{max}$  correspond donc à la pente de cette relation linéaire. Ainsi, quand la contractilité myocardique augmente, on observe une variation de la pente de l'ESPVR (Figure 11). La linéarité de la courbe télédiastolique pour une contractilité donnée est caractéristique du comportement du ventricule.



**Figure 11 : Propriétés du comportement ventriculaire : lors d'un changement de précharge (A) et de postcharge (B)**

Le concept d'Elastance est l'une des descriptions les plus utilisées et simple dans le cadre de la modélisation du ventricule. En BG par exemple, on le modélise directement par un élément capacitif modulé permettant de traduire l'évolution dynamique du système.

## 4 Modélisation de l'activité mécanique du myocarde

### 4.1 Propriétés générales du muscle cardiaque

L'étude du comportement mécanique du ventricule peut être abordé en assimilant celui-ci à une pompe dont on considère les performances globales. Il est ainsi possible de montrer que le volume d'éjection est fonction de la pression télésystolique. Cette propriété est appelée Loi de Starling. Cependant, cette approche globale ne permet pas la description précise et localisée de l'activité ventriculaire. En effet, la structure et l'organisation des fibres musculaires et du collagène les entourant sont essentielles à l'étude du comportement mécanique du myocarde. L'analyse des courbes tension-longueur de ces fibres permet notamment de distinguer deux sortes de propriétés mécaniques : passives et actives.

Ainsi, à chaque instant, la tension développée est la somme d'une tension liée aux propriétés passives et d'une tension liée aux propriétés actives :

Les propriétés passives sont issues du fait que, sous l'effet de contraintes extérieures ou d'une pression, le muscle développe une tension, qui croît avec l'allongement, appelée tension passive. La raideur tissulaire liée au développement des propriétés passives résulte de la structure du muscle cardiaque (concentration en collagène...).

Les propriétés actives résultent du constat que lors d'une stimulation chimique ou électrique, le muscle développe en outre une tension dite tension active. L'importance de celle-ci dépend de l'allongement initial.

Dans le contexte de l'étude des déformations mécaniques du muscle cardiaque, des relations contraintes-déformations peuvent être utilisées afin de reproduire les observations expérimentales. Celles-ci sont appelées lois de comportement. Elles s'expriment en distinguant les propriétés passives des propriétés actives. Ces deux dernières sont détaillées plus précisément dans les deux paragraphes suivants.

#### **4.2 Propriétés Passives**

Les modèles élémentaires du muscle cardiaque reposent sur des hypothèses simplificatrices. En effet, le myocarde est assimilé à un matériau linéaire, élastique et isotrope (*Sandler 1963*). Ces modèles utilisent deux paramètres fondamentaux : le module de Young et le coefficient de Poisson. Bien que ces lois de comportement soient faciles à manipuler et donnent de bonnes approximations en petites déformations, elles sont insuffisantes à l'étude de l'activité du muscle cardiaque qui est très non-linéaire et anisotrope.

En effet, l'activité mécanique ventriculaire est un processus complexe. Des travaux mettent en évidence les propriétés non-linéaires, anisotropes et hétérogènes du myocarde (*Humphrey 1990, Novak 1994, Hunter 1998*). Bien que des effets visco-élastiques aient été rapportés (*Pinto 1980*), ceux-ci sont, en général, négligés. De plus, le muscle cardiaque étant constitué principalement d'eau, celui-ci est supposé incompressible. Le myocarde est assimilé à un matériau hyperélastique (*Fung 1993*). Cette approche permet l'introduction d'une fonction d'énergie  $W$  (voir annexe B). Différentes formes de  $W$  existent dans la littérature. Le choix et la détermination de celle-ci sont capitaux pour la cohérence des résultats obtenus afin de quantifier les contraintes et les déformations. Or, il est difficile de modéliser de manière exhaustive le myocarde à partir de connaissances sur la structure de celui-ci. En effet, la structure laminaire du myocarde et l'agencement des fibres cardiaques et du collagène sont complexes. Ainsi, il est possible d'associer certaines connaissances à des relations empiriques basées sur des tests

réalisés sur les tissus (tests biaxiaux) pour obtenir des lois de comportement. Un passage en revue et une discussion sur les différentes formulations de la fonction d'énergie de déformation  $W$  peuvent être trouvés dans (*Costa 2001, Mourad 2003*).

La formulation de  $W$  se base principalement sur l'hypothèse d'anisotropie. En effet, la plupart des modèles considèrent l'orientation des fibres. Dans ce cadre, la loi de comportement peut être isotrope transverse. C'est le cas pour la loi d'Humphrey *et al* (*Humphrey 1990*) qui définit la fonction d'énergie comme un polynôme :

$$W = c1.(\alpha-1)^2 - c2.(\alpha-1)^3 + c3(I1-3) + c4(I1-3)(\alpha-1) + c5(I1-3)^2 \quad (3)$$

avec  $a = \sqrt{I4}$  ;  $I1$  et  $I4$  sont les invariants de la déformation et  $c1, c2, c3, c4, c5$  sont des constantes liées aux propriétés du matériau. La forme de cette fonction est déduite des résultats de tests de traction biaxiale (*Humphrey 1990, Novak 1994*). Le modèle de Lin et Yin (*Lin 1998*) présente une loi pour laquelle l'état passif est décrit par une fonction exponentielle et l'état actif par une fonction polynomiale. Le modèle de Cai (*Cai 1998*) considère trois états du muscle cardiaque.

Ils existent aussi d'autres lois basées sur l'hypothèse d'orthotropie. En effet, les modèles orthotropes semblent plus adaptés à la structure du muscle cardiaque, car ils sont basés sur une description laminaire de celui-ci. Le modèle d'Hunter *et Al* (*Hunter 1998*) prend en compte la microstructure du tissu myocardique qui est constitué de couches de tissus. Chaque 'feuille' de tissu a une épaisseur de 3 ou 4 cellules ( $\sim 100\mu\text{m}$ ). Les liens entre les fibres adjacentes du même plan sont plus forts que les liens transversaux entre fibres. On observe ainsi une architecture laminaire hiérarchisée dans laquelle on distingue trois axes :

- Le premier axe dans la direction des fibres (indice  $f$ )
- Un deuxième axe, orthogonal au premier, situé dans le plan de la couche (indice  $s$ )
- Un troisième axe orthogonal aux deux autres c'est-à-dire normal à la couche (indice  $n$ )

Les propriétés de contraintes-déformations étant différentes dans les trois directions orthogonales relativement à la structure du myocarde, la loi de comportement proposée est orthotrope, soit :

$$W = k_1 \frac{\varepsilon_{11}^2}{(a_1 - |\varepsilon_{11}|)^{b_1}} + k_2 \frac{\varepsilon_{22}^2}{(a_2 - |\varepsilon_{22}|)^{b_2}} + k_3 \frac{\varepsilon_{33}^2}{(a_3 - |\varepsilon_{33}|)^{b_3}} + k_4 \frac{\varepsilon_{12}^2}{(a_4 - |\varepsilon_{12}|)^{b_4}} + k_5 \frac{\varepsilon_{23}^2}{(a_5 - |\varepsilon_{23}|)^{b_5}} + k_6 \frac{\varepsilon_{31}^2}{(a_6 - |\varepsilon_{31}|)^{b_6}} \quad (4)$$

Les  $\varepsilon_{ij}$  correspondent aux composantes du tenseur des déformations, les constantes  $a_i$  sont les limites de déformation selon chaque axe, les  $b_i$  expriment la concavité des courbes, les  $k_i$  donnent la contribution relative de chaque terme.

Cette loi est empirique, sa forme se déduit de test de traction biaxiale et de connaissances sur la structure du muscle cardiaque. La fonction d'énergie proposée est dite « loi pôle-zéro ». Les pôles (notés  $a_i$ ) marquent la présence d'un rapport d'extension limite (rapport de la grandeur courante sur la

grandeur de repos) d'environ 1.2 dans l'axe de la fibre, de 1.5 dans l'axe de la couche et de 1.7 dans la direction normale à la couche. Il existe d'autres modèles orthotropes tels que le modèle de Guccione *et al* (Guccione 1991) qui utilise une forme exponentielle de la fonction d'énergie et reprend la définition des axes et les notations du modèle de Hunter *et al* (Hunter 1998).

Tous les modèles décrits précédemment ont été, pour la plupart, largement utilisés afin de simuler le comportement passif du myocarde. Ils incluent aussi une description plus ou moins précise des propriétés actives de celui-ci en considérant que la contrainte totale du muscle est la somme d'une contrainte active et d'une contrainte passive. Il est donc important de passer en revue les propriétés actives du muscle cardiaque.

### 4.3 Propriétés Actives

Le développement de la force dans les éléments contractiles du myocyte est provoqué et modulé par la concentration de calcium intracellulaire résultant de l'excitation électrique. Cette force doit donc être décrite comme liée à l'activité électrique des cellules cardiaques. La plupart des modèles existant se basent sur des études expérimentales de fibres cardiaques. La relation entre la concentration en calcium et la tension  $T$  développée par le muscle peut être étudiée par le biais de courbes isométriques de tension (van der Velden 2000). Les myofilaments sont activés à différentes concentrations en calcium à longueurs constantes. Les données obtenues peuvent être modélisées de manière approchée par la fonction de Hill :

$$\frac{T}{T_{ref}} = \frac{[Ca^{2+}]_i^n}{[Ca^{2+}]_i^n + Ca_{50}^n} \quad (5)$$

où  $n$  est le coefficient de Hill,  $Ca_{50}$  est la concentration en calcium à la moitié de la force maximale et  $T_{ref}$  est la tension isométrique à la concentration de calcium saturée. Ainsi il est possible de montrer que la force de contraction dépend de la longueur des sarcomères. En effet, la sensibilité des éléments contractiles au calcium varie avec la longueur ; ce qui est reflété par des variations du terme  $Ca_{50}$  (Guccione 1993, Ter Keurs 1995). Cette observation permet notamment d'expliquer une propriété importante du muscle cardiaque : la loi de Starling.

Hunter *et al* (Hunter 1997) ont proposé une loi affine reliant la tension isométrique et le rapport d'extension des sarcomères ( $\lambda$ ). Cette relation peut être décrite en utilisant la fonction de Hill classique (Nash 1998) :

$$T = \frac{[Ca^{2+}]_i^n}{[Ca^{2+}]_i^n + Ca_{50}^n} T_{ref} [1 + \beta(\lambda - 1)] \quad (6)$$

où  $\beta$  est une constante liée au myofilament.

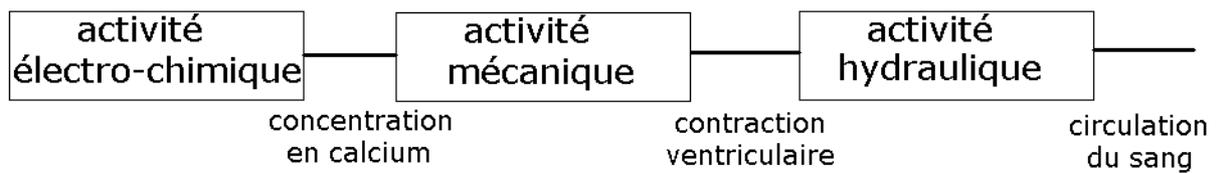
Cette relation permet de modéliser le développement de la tension musculaire cardiaque en conditions stationnaires. Hunter, McCulloch et TerKeurs (*Hunter 1998*) proposent un modèle plus précis de la mécanique cardiaque qui permet de détailler les propriétés du muscle cardiaque pendant les différentes phases de contraction et de relaxation (réaction d'attachement-détachement du calcium à la troponine-C, réactions de libération des sites d'actine destinés à accueillir la myosine, cinétique d'attachement des ponts actine-myosine). De plus, on sait que de très petits changements de longueur de la fibre peuvent être associés à de grands changements de tensions ; ceci est pris en compte dans la partie du modèle appelé « Fading memory model ». Celui-ci est basé sur une étude fine de différentes données expérimentales provenant de préparations telles que des tests de développement à tension isométrique, de charge isotonique etc...

D'autres modèles dans la littérature (*Landesberg 1994, Rice 1999*) se basent sur une représentation des différents états décrivant l'attachement du calcium intracellulaire à la troponine et les mécanismes de création des ponts actine-myosine. La concentration calcique  $[Ca^{2+}]_i$  est notamment utilisée pour définir les coefficients qui vont déterminer les interactions entre les divers états de l'élément contractile.

Afin de décrire les phénomènes actifs, la théorie du filament glissant de Huxley (*Huxley 1957*) peut également être utilisée puisqu'elle se base sur une description du processus de liaison entre l'actine et la myosine, en introduisant des fréquences d'attachement-détachement des ponts d'actine-myosine, dont la dynamique est étudiée. Certains modèles se basent sur cette théorie. C'est le cas des modèles de Wong (*Wong 1974*) et Bestel (*Bestel, 2000*) qui reprennent le modèle rhéologique de Hill-Maxwell.

## **5 Présentation des Modèles ventriculaires**

La Méthode des Eléments Finis (FEM) est souvent utilisée pour la simulation de certains modèles de ventricule (*May-Newman 1998, Vetter 2000, Kerckoffs 2003*). Ce type de méthode de simulation donne globalement de bons résultats puisqu'il est possible d'obtenir des indications précises sur le comportement mécanique du myocarde. Cependant la FEM nécessite de grandes ressources sur le plan informatique car la simulation se base sur la définition d'un maillage fin du ventricule. L'intérêt clinique est donc de fait limité, l'adaptation des paramètres à des systèmes spécifiques (études de cas pathologiques, modèles spécifiques patients...) étant alors difficile.



**Figure 12 : Phénomènes de la contraction cardiaque**

Pour être intégré à un modèle complet de la boucle cardiovasculaire tout en respectant des contraintes de faisabilité et de simulation en des temps de calcul réalistes, le modèle se doit de décrire de manière globale le comportement du ventricule. En effet, le but est d'obtenir des caractéristiques des courbes de pression et de volume du ventricule qui soient réalistes et qui aient un comportement satisfaisant face aux variations des autres paramètres physiologiques (passage position couché-debout, changement de température, hémorragie...). Certains modèles décrits précédemment peuvent satisfaire ces conditions. C'est le cas du modèle d'élastance (*Guarini 1998, Palladino 2002*), du ventricule de Diaz-Lefevre (*LeFèvre 1999, Diaz-Zuccharini 2003*) ou des modèles basés sur les modèles rhéologiques de Hill (*Wong 1974, Bestel, 2000*). Cependant, la représentation des phénomènes électriques est intégrée à ces modèles de manière simpliste et le nombre de segments des modèles ventriculaires est faible. Or, la description du couplage électromécanique est indispensable à la description de la contraction cardiaque. En effet, ce sont ces mécanismes qui sont à la base de la contraction et qui vont permettre de générer la force nécessaire à l'intérieur de la fibre musculaire. Cette force développée par le muscle cardiaque va provoquer les variations de pression à l'intérieur du ventricule (Figure 12). Il nous a donc semblé important de prendre en compte cette première contrainte et ceci explique que les modèles de ventricules décrits dans ce travail intègrent un modèle des variations de la concentration calcique qui est relié à un modèle de la fibre musculaire permettant d'obtenir les variations de force et de longueur de la fibre. Enfin, les caractéristiques de force et de longueur de la fibre musculaire permettront alors d'obtenir les changements de pression et de volume du ventricule. Deux modèles de ventricule basés, sur cette structure et correspondant à des degrés de précision différents, ont été développés ; nous les nommerons par souci de simplicité modèle 1 et modèle 2 : le modèle 1 se base sur une description globale en assimilant le ventricule à une cavité dont on ne considère pas la géométrie et modèle 2 s'appuie sur une description réaliste de la géométrie du ventricule en considérant un découpage du myocarde.

## **5.1 Présentation du Modèle 1**

### *5.1.1 Représentation de l'activité électrique*

Afin de décrire de manière réaliste les variations de la concentration en calcium au niveau des cellules cardiaques, un modèle électrophysiologique de la littérature est utilisé. La plupart des modèles

existants de l'activité électrique se basent sur la description des différents courants entrants et sortants de la cellule cardiaque. Le potentiel de membrane dépend des valeurs de ces courants:

$$C \frac{dV}{dt} = \sum_{\text{canaux}} I_{\text{ionique}} \quad (7)$$

Les courants sont modélisés par des équations de type Hodgkin-Huxley (*Hodgkin Huxley 1952*) de la forme :

$$I_{\text{ionique}} = g_{\text{ionique}} m(V)(V - V_{\text{ionique}}) \quad (8)$$

Cela signifie que chaque courant dépend d'une constante  $g$ , de paramètres d'activation et de désactivation  $m$  qui dépendent du potentiel de membrane  $V$  et de la différence entre le potentiel de membrane et le potentiel de repos. Le modèle de Beeler-Reuter (*Beeler Reuter 1977*) a été retenu pour simuler le potentiel d'action de la membrane des cardiomyocytes ventriculaires car il permet d'accéder à une description élémentaire de la concentration calcique tout en gardant un faible niveau de complexité. Des modèles plus complets de l'activité électrique auraient pu être choisis (*Luo Rudy 1994, Pormann 1999*), mais ceux-ci demandent des ressources informatiques plus importantes. Il serait cependant aisé de remplacer le modèle de Beeler-Reuter par un modèle électrophysiologique plus complet en connectant la variable représentant la concentration au calcium au modèle mécanique.

### 5.1.2 Représentation de l'activité mécanique

La partie mécanique du modèle se base sur les travaux d'Hunter *et al* (*Hunter 1998*) qui reprennent la distinction classique entre propriétés passives et actives.

Pour l'aspect passif, la relation contrainte-déformation se déduit de la loi dite « Pole zéro » définie dans le repère des fibres musculaires cardiaques. Ici on s'intéresse à la loi de comportement dans l'axe de la fibre afin d'obtenir la relation entre la contrainte  $T$  et le rapport d'extension  $\lambda$ , soit :

- En tension ( $\lambda > 1$ ) :

$$T_p = \frac{k_1 \varepsilon_{11}}{(a_1 - \varepsilon_{11})^{b_1}} \left[ 2 + \frac{b_1 \varepsilon_{11}}{a_1 - \varepsilon_{11}} \right] \text{ avec } \varepsilon_{11} = \frac{1}{2} (\lambda^2 - 1) \quad (9)$$

- En compression ( $\lambda < 1$ ) :

$$T_p = - \frac{2 \cdot k_2 \varepsilon_{22}}{(a_2 - \varepsilon_{22})^{b_2}} \left[ 2 + \frac{b_2 \varepsilon_{22}}{a_2 - \varepsilon_{22}} \right] \text{ avec } \varepsilon_{22} = \frac{1}{2} \left( \frac{1}{\lambda} - 1 \right) \quad (10)$$

$\varepsilon_{11}$  et  $\varepsilon_{22}$  sont les composantes du tenseur d'élongation de Green,  $a_1$  et  $a_2$  correspondent respectivement aux limites de déformations dans l'axe de la fibre et dans l'axe orthogonal à la fibre dans le plan de celle-ci,  $b_1$  et  $b_2$  déterminent la courbure et  $k_1$  et  $k_2$  donnent la contribution relative de chacun des termes.

Pour l'aspect actif, on utilise la contrainte, à l'état stationnaire, définie dans les travaux de Nash (*Nash 1998*) et Hunter *et al* (*Hunter 1998*) :

$$T_a = T_{ref}(1 + \beta_a(\lambda - 1)) \cdot \frac{([Ca^{2+}]_b)^n}{([Ca^{2+}]_b)^n + C_{50}^n} \quad (11)$$

$$\text{avec } n = n_{ref}(1 + \beta_1(\lambda - 1)), \quad pC_{50} = pC_{50ref}(1 + \beta_2(\lambda - 1))$$

$$\text{et } C_{50} = 10^{6 - pC_{50}}$$

Cette forme de la contrainte active permet de prendre en compte le couplage électro-mécanique au niveau des fibres cardiaques. Ainsi il est possible d'obtenir la contrainte totale dans la direction de la fibre en calculant la somme des contraintes actives et passives :

$$T = T_a + T_p \quad (12)$$

Afin d'obtenir la force totale développée par le ventricule, la contrainte est multipliée par la surface ventriculaire  $S$  :

$$F = T.S = S.T_a + S.T_p \quad (13)$$

### 5.1.3 Représentation du couplage mécanique-hydraulique

La contraction des fibres myocardiques permet de générer la force nécessaire aux variations du volume ventriculaire et de la pression ventriculaire. Celle-ci dépend notamment de la tension des fibres musculaires, de la direction de celles-ci et de la forme géométrique du ventricule. Dans la première version du modèle de ventricule, l'influence de l'orientation des fibres a été négligée. En effet, on suppose que le ventricule est constitué de fibres qui s'enroulent en anneaux concentriques. Cette hypothèse est certes simplificatrice mais reste réaliste pour les applications cliniques visées avec ce modèle telles que l'étude de l'arc baroréflexe en Test Tilt ou la manœuvre de Valsalva, pour lesquelles une description détaillée du ventricule est nécessaire. De plus, elle est confortée par le fait que les fibres circulaires sont majoritaires et donc la paroi du ventricule est constituée de l'enroulement de fibres. De la même manière que dans (*Diaz-Zuccarini 2003*), cette hypothèse permet alors de trouver une relation entre la longueur ( $l$  ou  $L$ , avec ou sans déformation du ventricule) et le nombre ( $m$ ) de fibres bout à bout sur sa circonférence et le rayon ( $r$ ,  $R$ ) du ventricule en supposant que celui-ci possède une section circulaire :

$$2.\pi.r = ml \quad \text{dans l'état déformé}$$

$$2.\pi.R = mL \quad \text{dans l'état non déformé}$$

Ces relations permettent de définir le rapport d'élongation  $\lambda = l/L$  sous sa forme équivalente  $\lambda = r/R$ . Dans ces conditions, la pression ventriculaire imposée par la paroi ne dépend que de la tension de la fibre dans la direction tangentielle au ventricule, qui correspond à la direction de la fibre. En ce qui concerne l'influence de la forme du ventricule sur la pression, la loi utilisée dans la thèse de Diaz (*Diaz-Zuccarini 2003*) a été retenue. Dans ce modèle, la cavité ventriculaire n'est pas représentée par

une forme géométrique mais par une relation empirique entre le volume ventriculaire et la longueur des fibres sous la forme :

$$V = A l^n \quad (14)$$

où les constantes  $A$  et  $n$  sont à fixer empiriquement. Cette relation peut également s'exprimer en fonction du rayon ventriculaire

$$V = A' . r^n \quad (15)$$

où la constante  $A'$  intègre la relation entre le rayon et la longueur.

Le changement de domaine énergétique, soit la transformation mécano-hydraulique, est supposé sans perte. Cela se traduit par l'égalité entre la puissance mécanique et la puissance hydraulique.

$$P . \frac{dV}{dt} = F . \frac{dr}{dt} \quad (16)$$

On peut alors en déduire les équations du transformateur :

$$\frac{dV}{dt} = n . A' . r^{n-1} . \frac{dr}{dt} \quad (17)$$

$$\text{et } P = \frac{1}{n . A' . r^{n-1}} F \quad (18)$$

Il se dégage de (*Diaz-Zuccharini 2003*) que cette relation permet de conserver la simplicité mathématique tout en permettant d'obtenir des simulations réalistes du comportement hydraulique cardiaque.

#### 5.1.4 Modèle retenu

Le but de ce paragraphe est de décrire de manière globale le comportement du ventricule afin de l'intégrer dans le modèle de boucle complète. Ce modèle (Figure 13) permet d'obtenir les caractéristiques de pression et de volume du ventricule tout en décrivant les phénomènes électromécaniques.

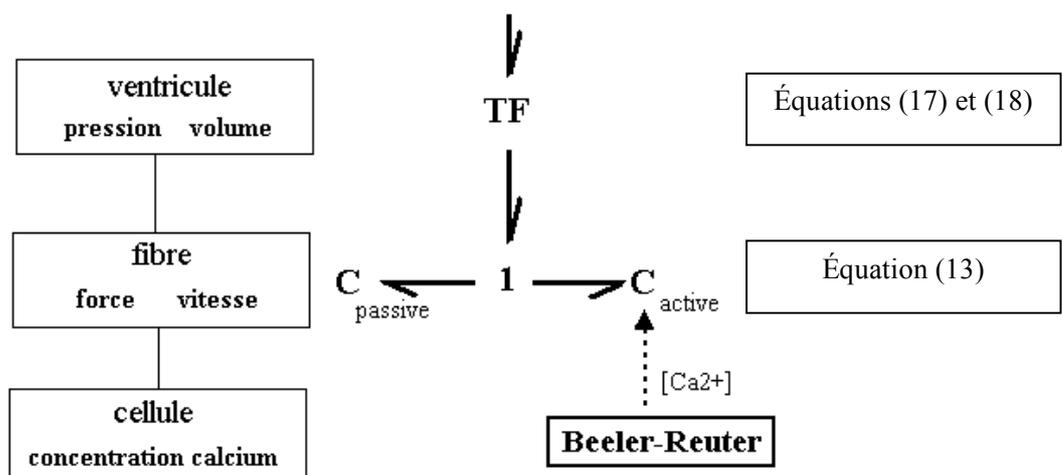


Figure 13 : Modèle Global du Ventricule

Pour décrire les variations de la concentration calcique, le modèle de Beeler-Reuter (*Beeler Reuter 1977*) a été choisi puisque ce modèle permet d'obtenir la concentration calcique intracellulaire tout en permettant une implémentation relativement simple.

La concentration en calcium ainsi simulée est placée en entrée du modèle mécanique qui est celui d'Hunter et al (*Hunter 1998*). La version simplifiée du modèle, en ce qui concerne la force active, est utilisée de manière analogue à ce qui a été fait dans la thèse de Nash (*Nash 1998*). Ainsi, dans la direction de la fibre, on dispose de lois reliant les tensions passive et active de la fibre au rapport d'élongation de la fibre. On a vu que celui-ci s'exprime en fonction du rayon ventriculaire  $r$  par la relation  $\lambda = r/R$  avec  $R$  le rayon ventriculaire de référence. On dispose donc d'une relation entre la force et le rayon ; ce qui permet de modéliser le comportement actif et passif de la fibre par deux éléments capacitifs que l'on relie par une jonction 1 puisque la tension dans la direction de la fibre musculaire est la somme des tensions actives et passives.

La transformation mécano-hydraulique étant supposée sans pertes énergétiques, les éléments capacitifs sont reliés au transformateur de manière à décrire le changement de domaine énergétique. Cette représentation suppose que l'ensemble des fibres musculaires se contracte de manière synchrone et génère la même force. Le transformateur permet d'obtenir la pression et le débit ventriculaire. Les résultats reportés permettront de montrer le bien fondé du modèle pour l'interprétation des signaux et de tests cliniques tels que les Tests Tilt et la manœuvre de Valsalva.

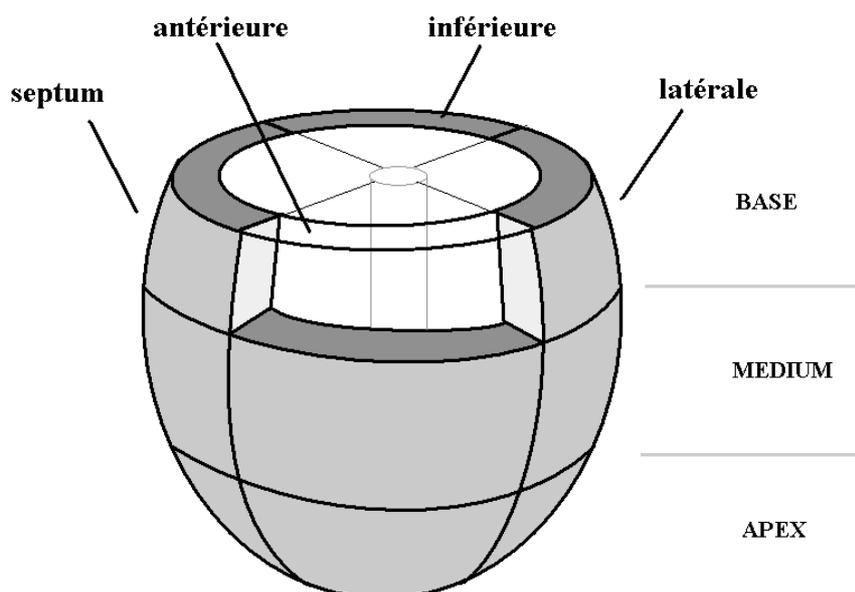
## 5.2 *Présentation du Modèle 2*

### 5.2.1 *Structure du modèle*

Les applications cliniques visées avec le premier modèle ventriculaire développé concernent essentiellement l'analyse de l'arc baroréflexe en Test Tilt ou la manœuvre de Valsalva (*Le Rolle 2005.a, Le Rolle 2005.b*). Cependant ce modèle est insuffisant pour l'étude de certaines pathologies cardiovasculaires, telles que l'ischémie ou l'insuffisance cardiaque. En effet, celles n'affectent qu'une partie du ventricule et peuvent altérer la propagation électrique. Or dans le premier modèle, certaines caractéristiques cardiaques ont été négligées : la propagation des potentiels d'action lors de la contraction, l'agencement des fibres musculaires, l'épaisseur du ventricule et la forme du ventricule. Pour l'intérêt clinique du modèle, la description de la contraction à différentes localisations du ventricule peut être intéressante ; ce qui nous amène à définir un second modèle ventriculaire. Une description plus précise de la structure et de la géométrie des ventricules semble donc être souhaitable et implique qu'une discrétisation spatiale doit être envisagée.

La première étape de modélisation consiste à proposer un découpage pertinent du ventricule. Celui-ci doit être défini, dans l'optique d'obtenir des temps de simulation limités, afin de pouvoir envisager l'identification de certains paramètres. De plus, le modèle de ventricule est destiné à être intégré dans un modèle complet du SCV, il pourra donc être intéressant de réaliser des simulations sur un nombre de battements important afin de pouvoir étudier des événements non-stationnaires (Valsalva...). Le maillage du ventricule doit donc ne pas être trop fin. Par ailleurs, celui-ci doit intégrer des considérations physiologiques en prenant en compte des parties identifiables du myocarde.

Ces constats nous ont amené, pour le ventricule gauche, à distinguer : le septum, la paroi inférieure, la paroi latérale et la paroi antérieure (Figure 14). Dans la hauteur, le découpage se fait en trois couches : la base, le milieu et l'apex. La paroi myocardique est donc au total divisée en 12 segments (*Suaide Silva 2002*). L'intérieur de la cavité ventriculaire subit un découpage cohérent avec celui du muscle cardiaque. Chaque segment de paroi est en contact avec une partie distincte du volume sanguin qui est sous l'influence directe des déformations de ce segment. Cette segmentation permet de réduire le nombre de paramètres par rapport à la segmentation à 16 ou 17 éléments utilisée habituellement (*American Heart Association 2002*). Il n'en reste pas moins qu'un maillage plus complet à 16 segments peut être envisagé sans nuire à la généralité de l'approche proposée.



**Figure 14 : Découpage du ventricule distinguant, dans la hauteur : la base, la partie médium (équatoriales) et l'apex (pointe du ventricule) et, au niveau de la paroi myocardique, pour les trois couches différentes, le septum (séparation des ventricules), la partie antérieure (située vers l'avant proche des côtes), la partie inférieure (située vers l'arrière) et la partie latérale (à l'opposé du septum).**

La première étape de modélisation consiste à décrire l'activité mécanique et hydraulique de chaque segment. Une loi de comportement mécanique doit être trouvée pour représenter la partie de myocarde étudiée. Cette loi doit être couplée au modèle hydraulique de volume de sang en contact avec la paroi myocardique. Dans cette approche, chaque segment est supposé représenter l'activité moyenne du morceau de myocarde associé. En effet, le comportement mécanique et hydraulique est supposé homogène pour chaque segment, les variations locales à l'intérieur d'un élément de découpage ne sont donc pas à décrire.

La seconde étape de modélisation consiste à définir les liens entre les différents segments. Comme le myocarde est un matériau continu, chaque élément est lié dans le domaine mécanique. Or chacun des éléments de découpage est soumis à des déformations qui peuvent être très différentes, puisque l'on considère un comportement moyen pour chaque segment. Ainsi, il est difficile de préciser avec soin les liens mécaniques connectant les éléments dus aux discontinuités existant entre les positions de chaque morceau de paroi. Aussi dans ce modèle, seules les connexions dans le domaine hydraulique ont été considérées. La structure du modèle peut alors être analysée par analogie en assimilant le modèle de ventricule à une piscine dont la paroi est découpée en plusieurs éléments souples se déformant de manières différentes, les contraintes mécaniques de continuité aux frontières n'étant pas assurée. On comprend alors que, lors d'un retard d'activation électrique d'un segment, les autres éléments vont compenser cette action du morceau défaillant. Ainsi, bien que l'hypothèse de ne pas prendre en compte de liens mécaniques explicites semble forte, le modèle défini est satisfaisant pour l'étude de l'influence mécanique et hémodynamique d'une désynchronisation intra-ventriculaire et qui correspond aux objectifs cliniques poursuivis en insuffisance cardiaque et dans des cas de certaines cardiomyopathies.

### 5.2.2 *Présentation de l'activité électrique*

Les segments de paroi définis se contractent de manière asynchrone. En effet, l'étude de l'activation électrique, dans un cœur humain, réalisée par Durrer *et al* (Durrer 1970) montre une propagation des potentiels d'action pendant la contraction. Ce résultat a été établi sur un cœur humain isolé d'un patient décédé stimulé artificiellement, l'activité électrique étant mesuré à l'aide d'électrodes. Les données expérimentales obtenues ont permis la définition des isochrones d'activation électrique qui constituent une référence quantitative du processus de stimulation électrique.

Chaque segment défini est associé à un modèle de Beeler-Reuter et permet ainsi d'obtenir les variations de la concentration en ions calcium intracellulaire à l'origine de la contraction. L'objectif étant de reproduire de manière réaliste les instants d'activation électrique, le modèle de Beeler-Reuter doit être associé à un modèle de propagation des potentiels d'action. L'approche choisie intègre l'utilisation d'un formalisme discret fondé sur les automates cellulaires. Celui-ci consiste à définir une matrice de cellules dont chacune peut prendre, à un instant donné, un nombre fini d'états selon l'état

des cellules voisines. Comme l'ont soulignées de nombreuses études (*Bardou 1996*), cette représentation est bien adaptée à la description des phénomènes de propagation.

Ici, la propagation est basée sur la structure du modèle CARMEM (*Hernandez 2000, Hernandez 2002*) pour lequel on rappelle que :

- Des automates cellulaires spécifiques sont définis afin de décrire le comportement de chaque structure cardiaque.
- Des liaisons entre les structures sont établies afin de décrire l'activation électrique du cœur.

### 5.2.2.1 Définition succincte des automates cellulaires

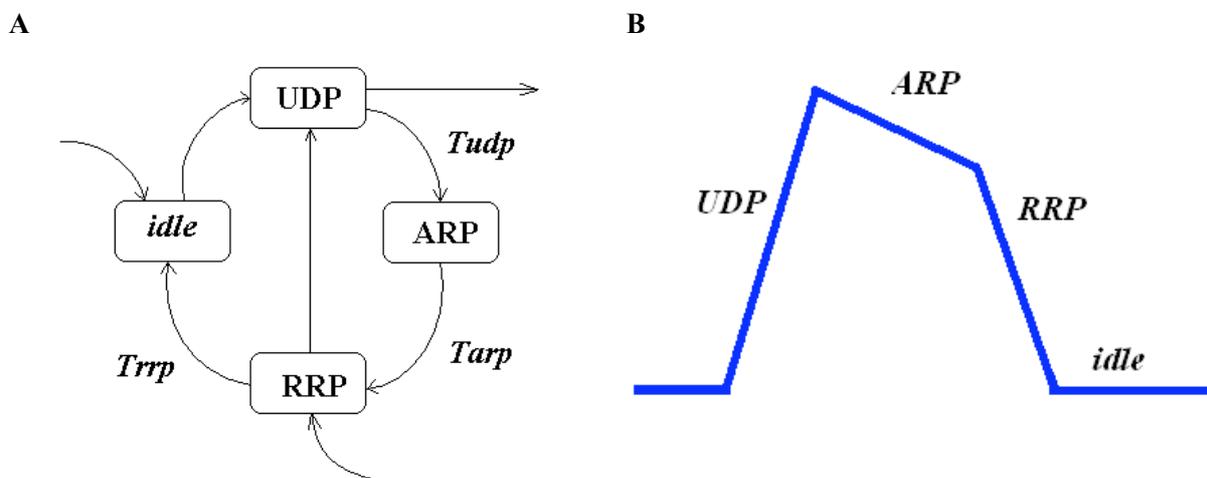
Une description complète des automates cellulaires utilisés est donnée dans (*Hernandez 2000*). Afin de simplifier, seuls les automates myocardiques sont utilisés. Pour ces derniers, quatre états peuvent être définis en fonction des différentes phases caractéristiques d'un potentiel d'action :

La période de dépolarisation rapide (*UDP*)

La période réfractaire absolue (*ARP*)

La période réfractaire relative (*RRP*)

La période d'attente (*idle*)



**Figure 15 : A. Diagramme d'état des automates myocardiques. Les différents états sont représentés par les nœuds des graphes : période de repos (*idle*), dépolarisation rapide (*UDP*), réfractaire absolue (*ARP*) et réfractaire relative (*RRP*). Les transitions entre les états (voir flèches) s'effectuent lorsque les durées de chaque phase sont atteintes ou lors de l'application d'une stimulation extérieure. B. Etats électriques associés au Potentiel d'Action simplifié, généré par l'automate.**

Les transitions entre les états se produisent lorsque le temps défini pour chaque phase est achevé. Une structure peut être excitée pour une stimulation externe quand elle se trouve dans les états d'attente

(*idle*) ou de période réfractaire relative (*RRP*). La cellule passe alors en période de dépolarisation rapide (*UDP*). À la fin de cette phase, quand la durée *Tudp* est achevée, une impulsion est transmise aux cellules voisines et la structure rentre dans la période réfractaire absolue (*ARP*). À la fin de l'état *ARP* après le temps *Tarp*, la cellule passe en période réfractaire relative pendant le temps *Trrp* avant de revenir en phase d'attente (*idle*). Si une stimulation externe arrive pendant l'état *RRP*, alors l'automate passe directement dans l'état *UDP*.

### 5.2.2.2 Définition des liaisons entre les cellules.

Le ventricule est représenté par douze automates qui décrivent l'état électrique des douze segments définis précédemment et un automate est utilisé pour l'oreillette (Figure 16).

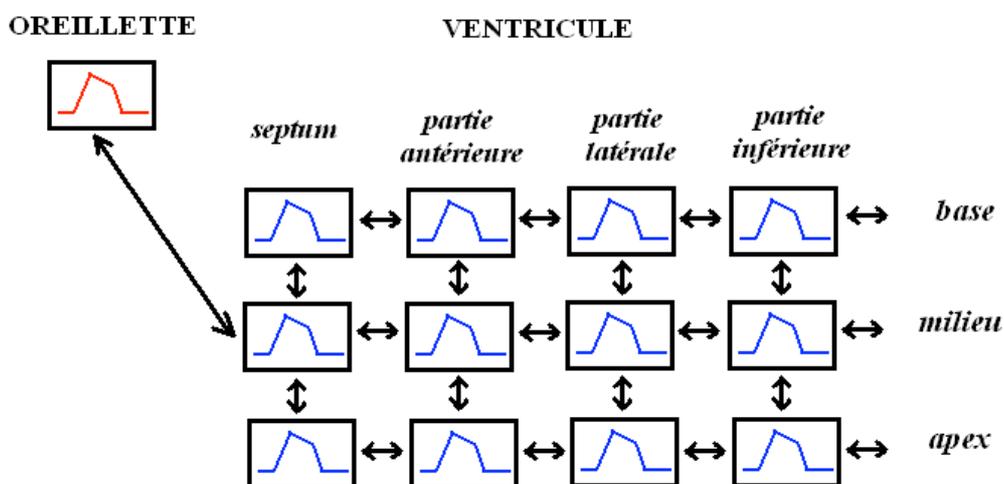
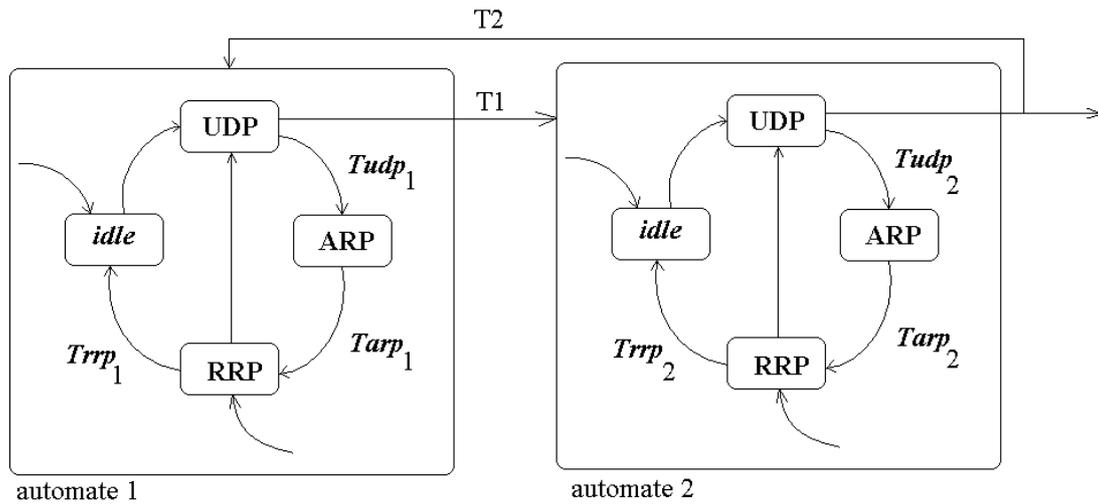


Figure 16 : Définition du réseau d'automates associée à l'oreillette et au ventricule.

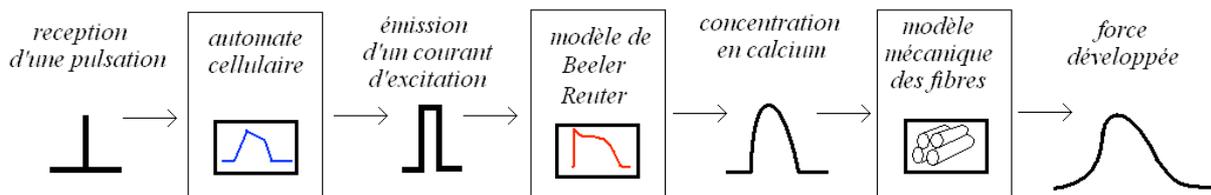
Une pulsation externe stimule, tout d'abord, l'automate représentant l'oreillette ; ce qui permet la dépolarisation d'un des segments ventriculaires (milieu septum) après le délai auriculo-ventriculaire. Son activation permet la dépolarisation des autres segments par propagation. En effet, les automates sont reliés de manière antérograde et rétrograde. Les connexions sont définies dans les directions horizontales et verticales. Ces délais sont fixés sur la base des travaux de (*Durrer 1970*) qui a mesuré l'activation électrique. Il a montré le caractère anisotrope de l'activation cardiaque et en particulier que le délai de conduction est 3 fois supérieur dans le sens vertical par rapport au sens horizontal.



**Figure 17 : Liaison antérograde et rétrograde entre deux automates voisins.**

La Figure 17 montre les liens entre deux automates voisins. Le lien entre l'automate 1 caractérisé par le temps  $T1$  correspond à la liaison antérograde alors que celui défini par le temps  $T2$  constitue la liaison rétrograde. Les temps  $T1$  et  $T2$  sont définis en fonction du type de liaison. Si la liaison est dans le sens vertical alors on a  $T1 = Tudp_1$  et  $T2 = Tudp_2$  ; alors que, si la liaison est dans le sens horizontal, le caractère anisotrope de l'activation électrique implique  $T1 = 3.Tudp_1$  et  $T2 = 3.Tudp_2$ .

Afin d'être relié au modèle mécanique, chaque automate ventriculaire doit aussi pouvoir générer l'augmentation d'une concentration en calcium. Ainsi, en plus de la représentation simplifiée du potentiel d'action, chaque automate est associé à un modèle de Beeler-Reuter. Lorsqu'un automate cellulaire est activé, un courant d'excitation est émis et active un modèle de Beeler-Reuter. Celui-ci génère alors les variations de la concentration calcique permettant au modèle mécanique de générer la force nécessaire à la contraction (Figure 18).



**Figure 18 : Processus menant de l'Activation Electrique au Modèle Mécanique.**

### 5.2.3 Présentation de l'activité mécanique

#### 5.2.3.1 Mise en œuvre de la déformation

Lors de la contraction, le myocarde se déforme. Toute tentative de modélisation implique donc une mise en forme équationnelle. C'est l'objet de cette partie qui décrit le comportement mécanique des fibres cardiaques. La démarche suivie est similaire à d'autres travaux (*Chaudhry 1996*). On se place dans un repère sphérique et les particules étudiées passent de l'état initial  $(R, \Theta, \Phi)$  à l'état déformé  $(r, \theta, \varphi)$ . Le myocarde est toujours supposé incompressible et isotrope transverse. Seul le mouvement radial des ventricules est considéré, ce qui revient à négliger ici le mouvement de twist (*Beyar 1989*). La déformation est donc donnée par :

$$r = r(R) ; \quad \theta = \Theta ; \quad \varphi = \Phi \quad (19)$$

Ainsi, on considère que seul le « pseudo-rayon » de l'ellipsoïde considéré varie en négligeant les forces de cisaillements. Le tenseur du gradient des déformations peut alors être déterminé à partir de cette description du mouvement puisqu'en coordonnées sphériques, celui-ci s'écrit (*Spencer 1980*) :

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial R} & \frac{\partial r}{R \partial \Theta} & \frac{1}{R \sin \Theta} \frac{\partial r}{\partial \Phi} \\ r \frac{\partial \theta}{\partial R} & \frac{r \partial \theta}{R \partial \Theta} & \frac{r}{R \sin \Theta} \frac{\partial \theta}{\partial \Phi} \\ r \sin(\theta) \frac{\partial \varphi}{\partial R} & \frac{r \sin(\theta)}{R} \frac{\partial \varphi}{\partial \Theta} & \frac{r \sin(\theta)}{R \sin(\Theta)} \frac{\partial \varphi}{\partial \Phi} \end{bmatrix} \quad (20)$$

et à partir de l'expression générale du tenseur des déformations et compte tenu de la forme particulière de la déformation considérée, on peut écrire :

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial R} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r}{R} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{r}{R} \end{bmatrix} \quad (21)$$

$F$  étant diagonale,  $\lambda_r = \frac{\partial r}{\partial R}$  et  $\lambda_\theta = \lambda_\varphi = \lambda = \frac{r}{R}$  correspondent aux élongations dans les directions principales puisque les effets de cisaillements ont été négligés. Il est alors possible à partir de  $F$  de calculer les composantes des tenseurs des déformations de Cauchy-Green gauche et droit  $B$  et  $C$  :

$$B = FF^T = \begin{bmatrix} \lambda_r^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda^2 \end{bmatrix} \text{ et } C = F^T F = \begin{bmatrix} \lambda_r^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda^2 \end{bmatrix} \quad (22)$$

En exploitant l'hypothèse incompressibilité, on peut en déduire que  $\det(F) = 1$  et donc :

$$\lambda_r \cdot \lambda^2 = 1 \text{ d'où } \lambda_r = \frac{1}{\lambda^2} \quad (23)$$

Cette équation permet donc de relier de manière simple  $\lambda_r$  et  $\lambda$ .

### 5.2.3.2 Loi de comportement passive

Le myocarde étant assimilé à un matériau hyperélastique, il est possible de définir une fonction d'énergie de déformation  $W$  qui dépende des différents invariants. Le tenseur des contraintes de Cauchy peut donc être calculé, soit :

$$\sigma_p = -pI + 2F \frac{\partial W}{\partial C} F^T \quad (24)$$

où  $p$  correspond à la tension hydrostatique,  $I$  est la matrice identité,  $C$  est le tenseur de Cauchy-Green et  $F$  est le tenseur des déformations.

Afin d'obtenir l'expression des contraintes,  $W$  doit être définie afin de refléter les propriétés mécaniques du muscle cardiaque. Dans ce travail, le myocarde est assimilé à un matériau isotrope transverse c'est-à-dire que le comportement de celui-ci est indépendant de la direction dans un plan perpendiculaire à une direction privilégiée, qui correspond à la direction des fibres musculaires cardiaques. On définit un vecteur unitaire  $N$  dans la direction de la fibre :

$$N = \begin{bmatrix} 0 \\ \cos \Psi \\ \sin \Psi \end{bmatrix} \quad (25)$$

où  $\Psi$  décrit l'angle des fibres.

La fonction d'énergie de déformation d'Humphrey *et al* (Humphrey 1990) a été choisie à cause de sa forme polynomiale. Cette fonction d'énergie a largement été utilisée dans la littérature (Novak 1994, Chaudhry 1996).

$$W = c1 \cdot (\alpha - 1)^2 - c2 \cdot (\alpha - 1)^3 + c3(I1 - 3) + c4(I1 - 3)(\alpha - 1) + c5(I1 - 3)^2 \quad (26)$$

avec  $a = \sqrt{I4}$  ;  $I1$  et  $I4$  sont les invariants de la déformation et  $c1$ ,  $c2$ ,  $c3$ ,  $c4$ ,  $c5$  sont des constantes liées aux propriétés du matériau.

À partir des formes de  $B$  et  $C$ , certains invariants peuvent aussi être calculés :

$$I1 = tr(C) = \lambda_r^2 + \lambda^2 + \lambda^2 = \frac{1}{\lambda^4} + 2\lambda^2 \text{ et } I4 = N^t \cdot C \cdot N = \lambda^2 \quad (27)$$

Dans ces conditions, l'équation peut être appliquée afin d'obtenir une relation entre la contrainte passive et le rapport d'élongation (Novak 1994) :

$$\sigma_p = -pI + 2W_1 B + 2W_4 FN \times NF^t \quad (28)$$

$$\text{avec } W_1 = \frac{\partial W}{\partial I1}, W_4 = \frac{\partial W}{\partial I4}, I1 = \text{tr}(C) \text{ et } I4 = N^t \cdot C \cdot N$$

Dans le cas de la fonction d'énergie de déformation d'Humphrey *et al* (Humphrey 1990) :

$$W1 = c3 + c4 \cdot (\alpha - 1) + 2 \cdot c5 \cdot (I1 - 3) \quad (29)$$

$$W4 = (2 \cdot c1 \cdot (\alpha - 1) + 3 \cdot c2 \cdot (\alpha - 1)^2 + c4 \cdot (I1 - 3)) / 2\alpha \quad (30)$$

On peut alors en déduire les composantes des contraintes passives dans les directions principales :

$$\sigma_{rr-p} = -p + 2 \cdot W_1 / \lambda^4 \quad (31)$$

$$\sigma_{\theta\theta-p} = -p + 2 \cdot W_1 \cdot \lambda^2 + 2 \cdot W_4 \cdot \lambda^2 \cdot \cos^2(\psi) \quad (32)$$

$$\sigma_{\varphi\varphi-p} = -p + 2 \cdot W_1 \cdot \lambda^2 + 2 \cdot W_4 \cdot \lambda^2 \cdot \sin^2(\psi) \quad (33)$$

### 5.2.3.3 Loi de comportement active

Pour la forme de la tension active, la relation d'Hunter *et al* (Hunter 1998) et Nash (Nash 1998) est conservée :

$$T = T_{ref} \frac{[Ca^{2+}]_i^n}{[Ca^{2+}]_i^n + Ca_{50}^n} [1 + \beta(\lambda - 1)] \quad (34)$$

où les différents paramètres et variables de cette relation ont été définis précédemment. Afin de prendre en compte l'effet de la déformation, on calcule la composante active du tenseur des contraintes (Mourad 2003) :

$$\sigma_a = T \cdot (FN) \cdot (FN)^T \quad (35)$$

avec  $N$  le vecteur unitaire dans la direction des fibres. Les contraintes actives dans les directions du méridien et du parallèle sont données par les relations :

$$\sigma_{\theta\theta-a} = T \cdot \lambda^2 \cdot \cos^2(\psi) \text{ et } \sigma_{\varphi\varphi-a} = T \cdot \lambda^2 \cdot \sin^2(\psi) \quad (36)$$

L'activité mécanique étant sous l'influence de l'activité électrique, comme précédemment, le modèle de Beeler-Reuter (Beeler Reuter 1977) est utilisé pour décrire la dynamique de la concentration en calcium intracellulaire.

### 5.2.3.4 Couplage mécanique-hydraulique

La contrainte totale développée est la somme des contraintes passives et actives :  $\sigma = \sigma_p + \sigma_a$ . Les composantes du tenseur des contraintes dans les trois directions principales peuvent être exprimées en fonction de la pression hydrostatique  $p$ , du rapport d'élongation  $\lambda$  et des coordonnées locales :

$$\sigma_{rr} = -p + \tilde{\sigma}_{rr}(\lambda, r, \theta, \varphi) \quad (37)$$

$$\sigma_{\theta\theta} = -p + \tilde{\sigma}_{\theta\theta}(\lambda, r, \theta, \varphi) \quad (38)$$

$$\sigma_{\varphi\varphi} = -p + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi}(\lambda, r, \theta, \varphi) \quad (39)$$

Les expressions de  $\tilde{\sigma}_{rr}$ ,  $\tilde{\sigma}_{\theta\theta}$  et  $\tilde{\sigma}_{\varphi\varphi}$  sont calculées analytiquement à partir des composantes passives et actives du tenseur des contraintes données précédemment, soit :

$$\tilde{\sigma}_{rr} = 2.W_1 / \lambda^4 \quad (40)$$

$$\tilde{\sigma}_{\theta\theta} = 2.W_1.\lambda^2 + 2.W_4.\lambda^2.\cos^2(\psi) + T.\lambda^2.\cos^2(\psi) \quad (41)$$

$$\tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} = 2.W_1.\lambda^2 + 2.W_4.\lambda^2.\sin^2(\psi) + T.\lambda^2.\sin^2(\psi) \quad (42)$$

Le système d'équations défini par les équations ( 37 ), ( 38 ) et ( 39 ) est sous déterminé puisqu'il est constitué de trois équations et quatre inconnues ( $p$ ,  $\sigma_{rr}$ ,  $\sigma_{\theta\theta}$  et  $\sigma_{\varphi\varphi}$ ). Il est donc indispensable d'introduire une quatrième équation. La relation de Laplace est utilisée ici puisqu'elle permet de relier la pression du fluide  $p_{fl}$ , en contact avec la structure, aux contraintes dans les directions du méridien et du parallèle :

$$p_{fl} = \frac{\sigma_{\theta\theta} \times e}{R_p} + \frac{\sigma_{\varphi\varphi} \times e}{R_m} \quad (43)$$

où  $R_m$  et  $R_p$  sont les rayons de courbure dans les directions du parallèle et du méridien et  $e$  est l'épaisseur de la paroi. Cette relation a été démontrée par Back (1977) en négligeant les effets de cisaillement et d'accélération de la paroi. Elle est aussi largement utilisée dans la littérature dans le cadre de modélisation cardiaque ou dans la théorie des membranes (Comolet 1984, Yin 2005).

Localement, la relation de couplage entre le fluide et la structure peut être exprimée par

$$\sigma_{rr} = -p_{fl} \quad (44)$$

De plus, en utilisant les équations ( 38 ) et ( 39 ), la loi de Laplace permet d'obtenir une nouvelle relation entre  $\sigma_{rr}$ ,  $\tilde{\sigma}_{\theta\theta}$  et  $\tilde{\sigma}_{\varphi\varphi}$ , soit :

$$-\sigma_{rr} = -p.\left(\frac{e}{R_p} + \frac{e}{R_m}\right) + \tilde{\sigma}_{\theta\theta} \frac{e}{R_p} + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} \frac{e}{R_m} \quad (45)$$

La pression hydrostatique est obtenue à partir de l'équation ( 37 ). On obtient alors l'équation explicite :

$$-\sigma_{rr} = \tilde{\sigma}_{\theta\theta} \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} - \tilde{\sigma}_{rr} \frac{e.R_p + e.R_m}{e.R_m + e.R_p + R_m.R_p} \quad (46)$$

Cette relation peut être intégrée en coordonnées sphériques pour obtenir la force radiale moyenne générée par le segment de paroi :  $F_r = -\int \sigma_{rr} dS$  et en déduire la pression du fluide qui peut être définie par :

$$P = \frac{F_r}{S} \quad (47)$$

Nous avons supposé ici que la forme du ventricule peut être assimilée à un ellipsoïde. Les rayons de courbure  $R_m$  et  $R_p$  peuvent donc être calculés analytiquement puisque l'on connaît l'équation paramétrique d'un ellipsoïde de révolution :

$$\begin{aligned}
x &= a.\cos\theta.\sin\varphi \\
y &= a.\sin\theta.\sin\varphi \\
z &= b.\cos\varphi
\end{aligned} \tag{48}$$

avec  $\theta \in [0, 2\pi]$  et  $\varphi \in [0, \pi]$ . On peut alors écrire :

$$\begin{aligned}
Ro &= \sqrt{x^2 + y^2} = a.\sin\varphi \\
z &= b.\cos\varphi
\end{aligned} \tag{49}$$

Ces équations définissent une surface paramétrée dont on peut calculer les rayons de courbure dans les directions principales; ce qui correspond aux extrema de l'ensemble des rayons de courbure. Dans le cas de l'ellipsoïde, ce sont les directions du méridien et du parallèle et en utilisant les relations connues pour un ellipsoïde de révolution (*Mirsky 1969*), on arrive à :

$$Rm = \frac{(Ro'^2 + Z'^2)^{3/2}}{|Z'Ro'' - Ro'Z''|} \text{ et } Rp = \frac{|Ro|(Ro'^2 + Z'^2)^{1/2}}{|Z'|}$$

$$\text{d'où } Rm = \frac{(a^2.\cos^2\varphi + b^2.\sin^2\varphi)^{3/2}}{ab} \tag{50}$$

$$\text{et } Rp = \frac{a}{b}(a^2.\cos^2\varphi + b^2.\sin^2\varphi)^{1/2} \tag{51}$$

Il est alors possible de calculer la force radiale en intégrant la contrainte sur la surface étudiée, puisque l'on connaît l'expression d'un élément de surface différentielle en coordonnées sphériques :

$$F_r = \iint \left( \tilde{\sigma}_{\theta\theta} \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} - \tilde{\sigma}_{rr} \frac{e.R_p + e.R_m}{e.R_m + e.R_p + R_m.R_p} \right) r^2.\sin\varphi.d\varphi.d\theta \tag{52}$$

Pour chaque segment de paroi, l'angle des fibres  $\psi$  est supposé constant.  $\tilde{\sigma}_{rr}$ ,  $\tilde{\sigma}_{\theta\theta}$  et  $\tilde{\sigma}_{\varphi\varphi}$  ne dépendent donc pas des coordonnées spatiales, la relation précédente peut donc s'écrire sous la forme :

$$F_r = \tilde{\sigma}_{\theta\theta}.k_\theta + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi}.k_\varphi - \tilde{\sigma}_{rr}.k_r \tag{53}$$

avec

$$k_\theta = \iint \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} r^2.\sin\varphi.d\varphi.d\theta \tag{54}$$

$$k_\varphi = \iint \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} r^2.\sin\varphi.d\varphi.d\theta \tag{55}$$

$$k_r = \iint \frac{e.R_p + e.R_m}{e.R_m + e.R_p + R_m.R_p} r^2.\sin\varphi.d\varphi.d\theta \tag{56}$$

$$s = \iint r^2.\sin\varphi.d\varphi.d\theta \tag{57}$$

D'après la définition du tenseur des déformations  $F$ , on peut exprimer les variations du rayon :

$$r = \lambda R \tag{58}$$

où  $R^2 = x^2 + y^2 + z^2 = a^2 \sin^2 \varphi + b^2 \cos^2 \varphi$  correspondant à l'ellipsoïde dans la configuration initiale.

De plus, si on néglige les variations du rayon de courbure et de l'épaisseur du ventricule, la nouvelle expression de la force radiale totale s'écrit :

$$F_r = \tilde{\sigma}_{\theta\theta} \cdot \lambda^2 \cdot K_\theta + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} \cdot \lambda^2 \cdot K_\varphi - \tilde{\sigma}_{rr} \cdot \lambda^2 \cdot K_r \quad (59)$$

avec

$$K_\theta = \iint \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} \cdot R^2 \cdot \sin\varphi \cdot d\varphi \cdot d\theta \quad (60)$$

$$K_\varphi = \iint \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} \cdot R^2 \cdot \sin\varphi \cdot d\varphi \cdot d\theta \quad (61)$$

$$K_r = \iint \frac{e \cdot R_p + e \cdot R_m}{e \cdot R_m + e \cdot R_p + R_m \cdot R_p} \cdot R^2 \cdot \sin\varphi \cdot d\varphi \cdot d\theta \quad (62)$$

$$S = \iint R^2 \cdot \sin\varphi \cdot d\varphi \cdot d\theta \quad (63)$$

Les expressions de  $K_r$ ,  $K_\theta$ ,  $K_\varphi$  et  $S$  sont constantes et peuvent être calculées hors ligne avant de débiter les simulations du modèle. La force peut être exprimée sous la forme  $F_r = \lambda^2 \cdot f$  d'où la pression a alors pour expression :

$$P = \frac{F_r}{s} = \frac{\lambda^2 \cdot f}{\lambda^2 \cdot S} \quad (64)$$

Ainsi, en simplifiant, par on obtient la forme de la pression du fluide :  $P = \frac{f}{S}$

### 5.2.3.5 Représentation Bond Graph

Le tableau suivant récapitule l'ensemble des équations qui vont servir à la modélisation Bond Graph.

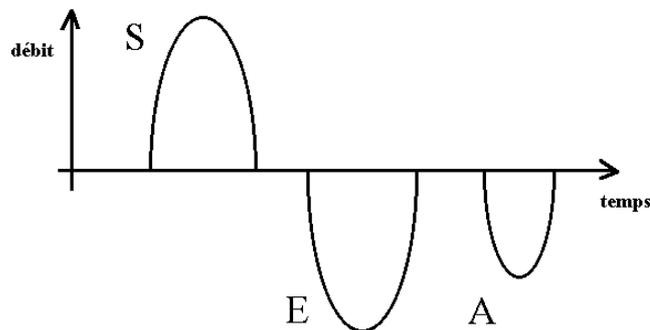
Pression	$P = \frac{f}{S}$ <p>( 65 ) avec</p> $f = F_p + F_a$ $S = \iint R^2 \cdot \sin \varphi \cdot d\varphi \cdot d\theta$ $\lambda = r / \tilde{R}$
Force active	$F_a = [T \cdot \lambda^2 \cdot \cos^2(\psi)] \cdot K_\theta + [T \cdot \lambda^2 \cdot \sin^2(\psi)] \cdot K_\varphi$ <p>( 66 ) avec</p> $T = T_{ref} \frac{[Ca^{2+}]_i^n}{[Ca^{2+}]_i^n + Ca_{50}^n} [1 + \beta(\lambda - 1)]$ $K_\theta = \iint \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} \cdot R^2 \cdot \sin \varphi \cdot d\varphi \cdot d\theta$ $K_\varphi = \iint \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} \cdot R^2 \cdot \sin \varphi \cdot d\varphi \cdot d\theta$ $K_r = \iint \frac{e \cdot R_p + e \cdot R_m}{e \cdot R_m + e \cdot R_p + R_m \cdot R_p} \cdot R^2 \cdot \sin \varphi \cdot d\varphi \cdot d\theta$
Force passive	$F_p = [2 \cdot W_1 \cdot \lambda^2 + 2 \cdot W_4 \cdot \lambda^2 \cdot \cos^2(\psi)] \cdot K_\theta + [2 \cdot W_1 \cdot \lambda^2 + 2 \cdot W_4 \cdot \lambda^2 \cdot \sin^2(\psi)] \cdot K_\varphi - \left[ \frac{2 \cdot W_1}{\lambda^4} \right] \cdot K_r$ <p>( 67 ) avec</p> $W1 = c3 + c4 \cdot (\lambda - 1) + 2 \cdot c5 \cdot (II - 3)$ $W2 = (2 \cdot c1 \cdot (\lambda - 1) + 3 \cdot c2 \cdot (\lambda - 1)^2 + c4 \cdot (II - 3)) / 2\lambda$ <p>et <math>II = \frac{1}{\lambda^4} + 2\lambda^2</math>, <math>I4 = \lambda^2</math></p>

La déformation est décrite par la variable  $\lambda$  qui est définie par  $\lambda = r/R$ . Pour chaque segment, on simplifie cette expression par  $\lambda = r/\tilde{R}$  où  $\tilde{R}$  est le rayon moyen de l'ellipsoïde dans sa configuration initiale pour chaque segment. La représentation Bond Graph du modèle se déduit alors des équations. Les relations de la structure mécanique sont intégrées de manière à obtenir une force globale qui dépend des variations de longueur. Celle-ci se décompose en une force passive ( 67 ) et une force active ( 66 ). Il est donc possible de modéliser les comportements actif et passif par deux éléments capacitifs reliés par une jonction 1. L'équation ( 65 ) définit une conversion d'énergie, ce qui peut être représenté par un transformateur.

#### 5.2.4 *Activité hydraulique et Modèle retenu*

Lors de l'examen échocardiographique, la mesure du débit permet de distinguer 3 phases de la contraction ventriculaire (Figure 19) :

- L'Onde S: La systole correspond à l'éjection du sang. Elle se caractérise par le raccourcissement des fibres cardiaques.
- L'Onde E correspond à la phase de remplissage rapide de la diastole. En effet, en début de diastole, la dilatation du ventricule crée une aspiration du sang de l'oreillette vers le ventricule.
- L'Onde A correspond à la seconde phase de remplissage provoquée par la systole auriculaire.



**Figure 19 : Trois phases principales de la contraction ventriculaire**

Sur le plan clinique, l'identification de ces différentes phases en échographie Doppler peut permettre le diagnostic de certaines dysfonctions diastoliques. Il est, par exemple, possible d'observer une augmentation du pic de l'onde A par rapport à l'onde E lors d'une altération de la relaxation ventriculaire. Ainsi, l'intégration de ces 3 phases de la contraction dans le modèle ventriculaire est importante. Cela se traduit par des variations de la résistance hydraulique. En effet, la phase de remplissage rapide (onde E) correspond à une résistance faible alors que la systole et la seconde phase de remplissage se rapportent à des résistances plus élevées (Figure 20). Ainsi, nous avons proposé une loi empirique de variation de la résistance hydraulique de chaque segment.

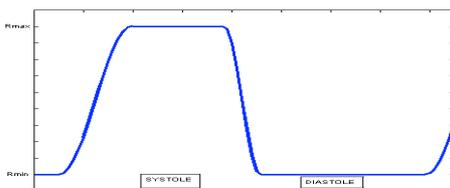
$$R = R_{\max} \quad 0 \leq t < t_1 \quad (68)$$

$$R = (R_{\max} - R_{\min}) \cos^n\left(\frac{\pi}{2} \frac{t-t_1}{t_2-t_1}\right) + R_{\min} \quad t_1 \leq t < t_2 \quad (69)$$

$$R = R_{\min} \quad t_2 \leq t < t_3 \quad (70)$$

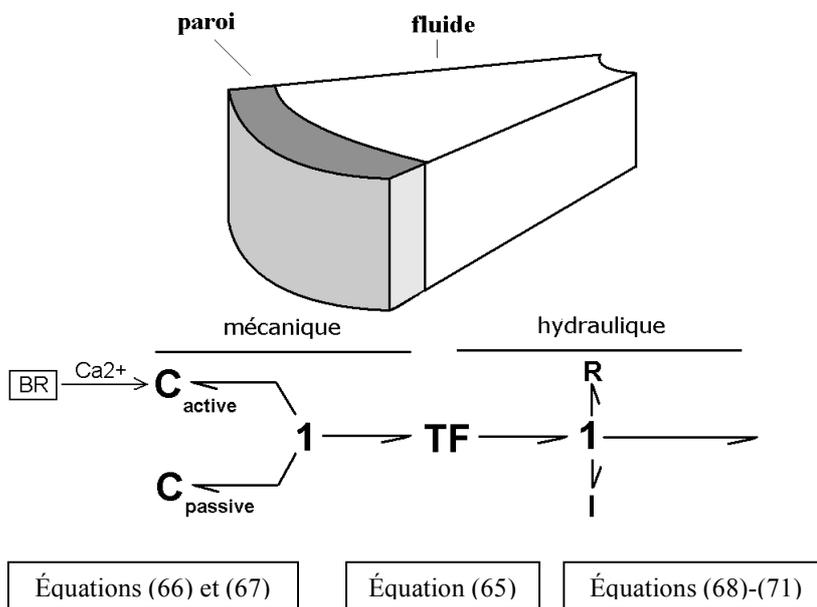
$$R = (R_{\max} - R_{\min}) \sin^n\left(\frac{\pi}{2} \frac{t-t_3}{t_4-t_3}\right) + R_{\min} \quad t_3 \leq t < t_4 \quad (71)$$

Le paramètre  $t_1$  correspond à la période de systole,  $t_2$  et  $t_3$  sont les temps de transition et  $t_4$  est défini comme la durée du cycle cardiaque.



**Figure 20 : Variation de la valeur de la résistance hydraulique au cour du cycle cardiaque.**

Les relations définies au paragraphe précédent permettent d’obtenir le développement de la force dans le milieu déformable et les variations de pression à la surface de la paroi. Les effets hydrauliques à l’intérieur du volume sanguin en contact avec la paroi doivent donc être étudiés afin d’obtenir les variations de pression et de débit à l’intérieur du ventricule.



**Figure 21 : Modèle d’un segment et du fluide en contact**

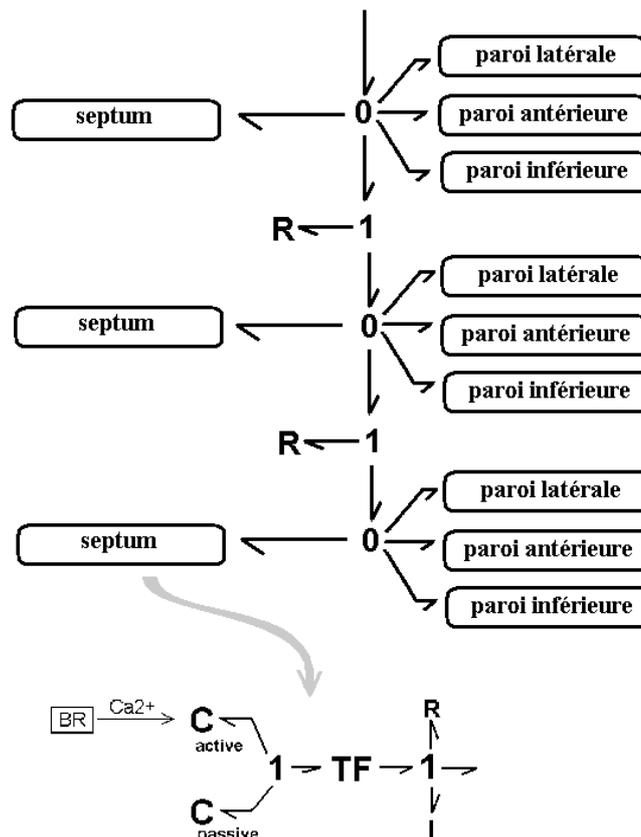
Pour décrire le comportement du fluide, certains phénomènes énergétiques peuvent être identifiés à l’intérieur de chaque tube. En effet, la masse du fluide entraîne des effets d’inertie. De plus, les différences de pression montrent l’intérêt de prendre en compte les phénomènes résistifs. Ainsi, dans le modèle Bond Graph, une inertie associée à une résistance, dont la loi est décrite précédemment,

représente le comportement hydraulique du fluide situé sous l'influence directe de chaque segment de muscle cardiaque ( Figure 21).

### 5.2.5 Modèle global

Dans le modèle qui vient d'être défini, la paroi myocardique est décrite sur des éléments de volume par ces propriétés mécaniques. Les résistances et inerties introduites, placées en contact des éléments de paroi, permettent d'assurer un gradient de pression et décrivent la contraction successive des fibres musculaires.

Afin de connecter les différents segments du modèle, des conditions aux limites doivent être décrites. La cohérence globale sera assurée au niveau hydraulique. Au centre de chaque couche, les pressions sont égales et le débit est égal à la somme des débits de chaque segment. Ces relations se traduisent avec les Bond Graphs par une jonction 0 (Figure 22).



**Figure 22 : Modèle complet ventriculaire**

Chaque module de paroi est décrit par un modèle de segment. De plus, les différentes couches sont séparées par des résistances dites visqueuses (*Diaz-Zuccarini 2003*) reliées par une jonction 1 de manière à décrire les différences de pression entre les couches. Bien que leur valeur soit très petite, celles-ci permettent l'établissement d'un gradient de pression apex - base. L'activité mécanique est

sous l'influence de l'activité électrique qui est décrite par le modèle de Beeler-Reuter (*Beeler Reuter 1977*). Pendant la contraction cardiaque, le potentiel d'action se propage dans les tissus myocardiques. Les différentes parties du ventricule se contractent donc de manière asynchrone.

### 5.3 Modélisation complète du cœur

Pour la définition d'un modèle complet du cœur, le ventricule droit doit être représenté et un modèle des oreillettes et des valves doit être intégré.

#### 5.3.1 Modélisation du Ventricule Droit

Afin de construire un modèle complet de cœur, il est indispensable de représenter le ventricule droit qui permet l'éjection du sang dans la circulation pulmonaire. En effet, les ventricules droit et gauche sont couplés de deux manières : via la circulation, les cœurs droit et gauche peuvent être vu comme deux pompes indépendantes reliée en série dans le même circuit hydraulique et via la partie septale, le septum est la paroi myocardique commune au ventricule gauche et droit. Il y a donc des interactions sur le plan mécanique.

Le degré de complexité du modèle de ventricule droit dépend de celui du ventricule gauche. Ainsi, pour le premier modèle développé qui se base sur une description globale, le ventricule droit sera aussi décrit de manière globale. Pour le second modèle, intégrant une description plus réaliste de la géométrie ventriculaire, la structure du ventricule droit doit être cohérente avec le découpage utilisé. La partie septale étant décrite explicitement, les interactions mécaniques doivent être prises en compte.

##### 5.3.1.1 Description du ventricule droit du premier modèle

La forme du ventricule droit a une géométrie complexe puisqu'il a une forme de « croissant » qui entoure le ventricule gauche. Sa paroi libre est plus fine que la paroi gauche. La force développée est donc relativement faible puisque la pression de la cavité est 4 à 6 fois inférieure à celle du ventricule gauche. En effet, le rôle du ventricule droit est de maintenir des pressions basses au niveau des vaisseaux pulmonaires.

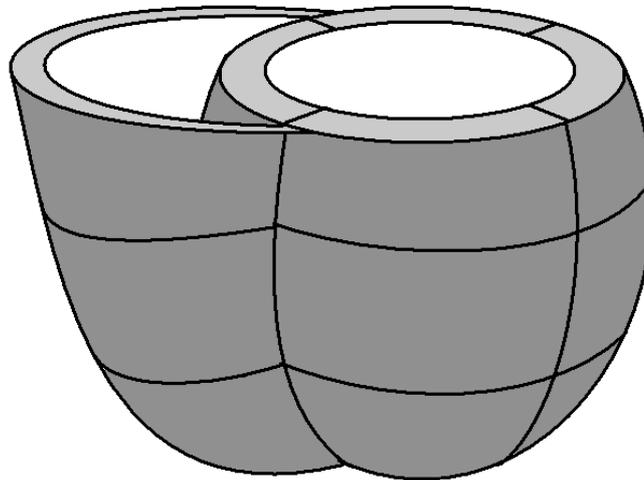
Dans le premier modèle développé, la géométrie, une nouvelle fois, n'est pas prise en compte explicitement. Les interactions mécaniques du septum entre les 2 ventricules sont donc négligées. La structure du modèle proposé est la même pour les ventricules gauche et droit. Elle inclut le modèle de Beeler-Reuter pour les phénomènes calciques et le modèle du Hunter *et al* pour la génération des forces mécaniques active et passive. Celles-ci étant très inférieures pour le ventricule droit, on introduit un coefficient multiplicatif afin d'avoir :

$$F_D = \frac{F_G}{N}$$

Avec  $F_D$  et  $F_G$  les forces développées respectivement par les ventricules droits et gauches,  $N$  étant le coefficient multiplicatif. On le prend égal à 4 en considérant que la pression ventriculaire est 4 fois inférieure à la gauche. Comme précédemment, la transformation mécano-hydraulique est représentée par un transformateur dont la loi est donnée dans (Diaz-Zuccarini 2003)

### 5.3.1.2 Description du ventricule droit du second modèle

L'objectif est d'intégrer au modèle complet une description du ventricule droit incluant les interactions directes inter-ventriculaires via le septum. Celles-ci ont une grande influence sur le comportement cardiaque global car les fonctions contractiles des deux ventricules sont reliées. Le modèle proposé doit donc intégrer l'influence du changement d'état d'un ventricule sur l'autre ventricule. La structure des deux modèles ventriculaires doit donc correspondre.



**Figure 23 : Découpages des ventricules droit et gauche.**

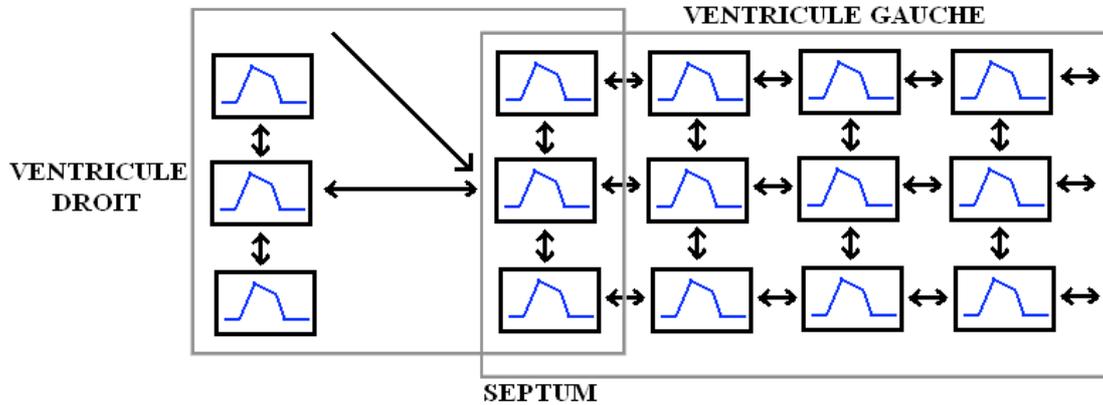
Comme précédemment, le découpage se fait en 3 couches : la base, le milieu et l'apex. Pour le ventricule droit, on distingue la paroi libre de la paroi septale. La segmentation complète des deux ventricules compte ainsi 15 éléments (Figure 23):

- 3 éléments pour la paroi libre du ventricule droit (base, milieu, apex)
- 9 éléments pour la paroi libre du ventricule gauche (base : parties inférieure, antérieure, latérale ; milieu : parties inférieure, antérieure, latérale ; apex : parties inférieure, antérieure, latérale)
- 3 éléments pour la paroi septale (base, milieu, apex).

Le découpage a de plus l'avantage de se rapprocher du découpage utilisé par les cliniciens, par exemple en échographie Doppler.

Pour décrire l'activation électrique des ventricules gauche et droit, ceux-ci sont représentés par quinze automates décrivant l'état électrique des quinze segments définis précédemment. L'activation d'un des

automates ventriculaires permet la dépolarisation des autres segments par propagation, de la même manière que pour le ventricule gauche (Figure 24). À chaque automate correspond un modèle de Beeler-Reuter qui permet de générer les variations de la concentration en calcium.



**Figure 24 : Réseaux d'Automates associés au Modèle Ventriculaire.**

Une nouvelle fois, le ventricule droit est assimilé à un ellipsoïde de révolution décalé par rapport au ventricule gauche. Chaque segment de la paroi libre est modélisé de la même manière en intégrant bien sûr des dimensions différentes et une épaisseur plus fine. Chaque élément est composé de deux capacités dont une est modulée par la variable représentant la concentration calcique du modèle de Beeler-Reuter, pour les aspects électromécaniques, et d'un transformateur, d'une inertie et d'une résistance pour les aspects hydrauliques. Contrairement au ventricule gauche, la résistance hydraulique est considérée comme constante car l'effet d'aspiration du sang est moins important.

Pour compléter le modèle, la partie septale doit être représentée en intégrant l'influence des pressions ventriculaires. La construction du modèle de ventricule gauche décrit précédemment suppose que la pression extérieure est nulle (par opposition à la pression intérieure qui correspond à la pression ventriculaire). Cette hypothèse n'est plus valable si on veut prendre en compte la pression du ventricule droit. On peut alors utiliser la relation de Laplace (Comolet 1984, Anthony 2002)

$$P_{vg} - P_{vd} = \frac{\sigma_{\theta\theta} \times e}{R_p} + \frac{\sigma_{\varphi\varphi} \times e}{R_m} \quad (72)$$

où  $P_{vg}$  et  $P_{vd}$  correspondent respectivement à la pression ventriculaire gauche (pression intérieure) et à la pression ventriculaire droite (pression extérieure). Il est alors possible de reprendre les calculs précédents. En posant pour le septum :  $-\sigma_{rr} = P_{vg} - P_{vd}$ , le gradient de pression à travers la paroi peut alors être exprimé explicitement :

$$P_{vg} - P_{vd} = \frac{\tilde{\sigma}_{\theta\theta} \cdot K_{\theta} + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} \cdot K_{\varphi} - \tilde{\sigma}_{rr} \cdot K_r}{S} \quad (73)$$

La pression développée par le septum est égale à :  $P_{sept} = \frac{\tilde{\sigma}_{\theta\theta} \cdot K_{\theta} + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} \cdot K_{\varphi} - \tilde{\sigma}_{rr} \cdot K_r}{S}$  et on retrouve aussi l'équation utilisée dans de nombreux modèles (Beyar 1993, Olansen 2000, Arts 2005)

$$P_{vg} - P_{vd} = P_{sept} \tag{74}$$

En Bond Graph, cette relation peut être décrite facilement par une jonction 1 à 3 ports reliant le septum et les ventricules gauche et droit. De plus pour décrire les efforts hydrauliques, on rajoute une résistance et une inertie sur la jonction 1 (Figure 25). Le modèle de septum correspond à la représentation d'un segment de paroi en lien avec l'équation ( 73 ), celui-ci est donc composé d'un modèle de Beeler-Reuter, de deux capacités et d'un transformateur.

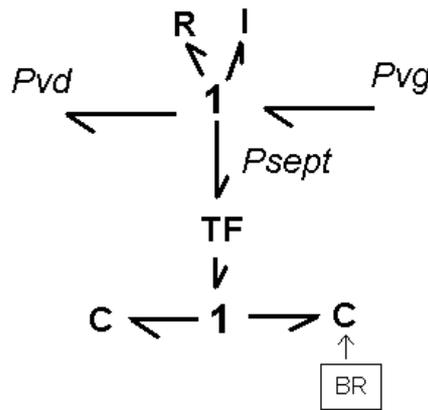


Figure 25 : Liens des Deux Ventricules

Il est alors possible de construire le modèle du système formé par les deux ventricules en reliant à l'intérieur de chaque ventricule les segments par des jonctions 0. Les deux ventricules sont reliés via le septum par une jonction 1 (Figure 26).

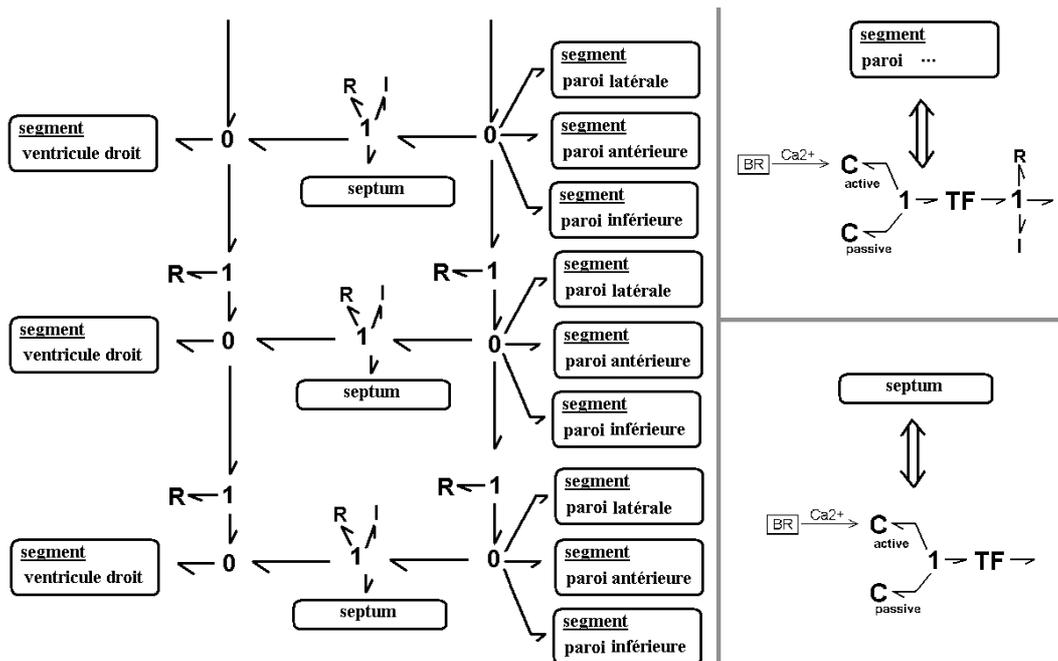


Figure 26 : Modèles Bond Graph des ventricules droit et gauche.



### 5.3.2 Modèle des oreillettes

La fonction contractile des oreillettes est parfois négligée (*Diaz-Insua 1996*). Celles-ci peuvent être alors représentées par une capacité linéaire connectée, d'une part, aux réseaux veineux et, d'autre part, aux valves auriculo-ventriculaires. Bien que simple, ce modèle d'oreillette est suffisant dans certaines études (par exemple pour l'analyse des variations de la pression artérielle). Cependant l'analyse fine de la fonction ventriculaire nécessite de prendre en compte la contraction auriculaire. En fin de diastole ventriculaire, la systole des oreillettes permet de finir le remplissage des ventricules. Pour nos objectifs, un modèle de type élastance semble suffisant pour représenter de manière satisfaisante le comportement hémodynamique. L'élastance variable auriculaire est modélisée par un cosinus qui atteint son maximum ( $E_{\max}$ ) en fin de systole et son minimum ( $E_{\min}$ ) en diastole comme proposé par (*Takata 1997*) :

$$\begin{aligned} & \text{si } 0 \leq t_a \leq 2.T_{\max} \\ & E_a = \frac{E_{\max} - E_{\min}}{2} (1 - \cos(\frac{\pi.t_a}{T_{\max}})) + E_{\min} \quad (75) \\ & \text{et si } 2.T_{\max} \leq t_a \leq T \\ & E_a = E_{\min} \end{aligned}$$

où le paramètre  $t_a$  est une variable de temps ayant pour origine le début de la contraction de l'oreillette,  $T_{\max}$  et  $T$  correspondent respectivement à la durée de la contraction auriculaire et à la durée du cycle cardiaque.

### 5.3.3 Modèle des valves

Dans ce travail, les valves sont modélisées comme des diodes imparfaites. Celles-ci peuvent être représentées par des résistances linéaires pour chaque état :

- Faible pour l'état passant.
- Elevée pour l'état bloquant.

L'introduction de valves imparfaites permet d'envisager l'étude de certaines pathologies telles que les sténoses (rétrécissements) ou les insuffisances (fuites) valvulaires. Une autre approche pour la modélisation aurait pu être utilisée par une résistance fixe et un transformateur modulé (rapport égal à 0 ou 1) tel que décrit par (*Diaz-Insua 1996*). Des modèles beaucoup plus élaborés des valves ont été reportés dans la littérature (*Korakianitis 2006*). Une description en Bond Graph de celui-ci est également possible mais n'est pas nécessaire dans notre contexte.

## ***Conclusion***

Deux modèles ventriculaires de complexité différente ont été proposés dans ce chapitre. Leur originalité réside notamment dans la description du couplage électromécanique, qui est indispensable à la représentation de la contraction cardiaque. L'influence de ces phénomènes sur le comportement hydraulique ventriculaire a été également décrite. En fonction de l'objectif clinique, le choix du modèle peut être effectué. Le premier modèle, qui présente une représentation simplifiée, est plus adapté à l'étude du SCV complet et particulièrement pour les tests classiques du SNA tels que la manœuvre de Valsalva. Le second modèle, plus intéressant pour une étude plus fine du comportement ventriculaire, mélange des automates cellulaires, des systèmes à équations différentielles et une représentation par Bond Graph. La principale contribution de ce modèle est de proposer une structure qui permet l'implémentation à l'échelle mésoscopique. Celle-ci est facilitée, d'une part, par l'association entre les activités électriques et mécaniques et, d'autre part, par la mise en œuvre et l'intégration des descriptions mécanique de la paroi et hydraulique du fluide en contact.

## Chapitre 2 : Modèle de la boucle cardiovasculaire

Les modèles de réseaux vasculaires permettent d'obtenir les caractéristiques de pression et de débit à différents endroits de la circulation systémique et pulmonaire. Ces variables (pressions artérielle et veineuse) vont être placées en entrée du modèle de SNA qui va influencer sur certains paramètres du modèle circulatoire. Le contrôle de la pression sanguine est un système très complexe. En effet, il est composé de plusieurs sous-systèmes agissant à court, moyen et long terme, les temps d'action allant de la seconde à l'heure. Dans ce travail, seule la régulation à court terme de la pression sanguine (temps de réponse inférieur à la minute) via les barorécepteurs et les récepteurs basse-pression est considérée. Le principal but de cette régulation est de stabiliser la pression artérielle entre 80 mmHg et 120 mmHg. Ces mécanismes sont appelés baroréflexe et réflexe cardiopulmonaire, et correspondent à la réponse des centres de contrôle du SCV aux variations de la pression sanguine. C'est de ces centres de contrôle que partent les voies efférentes nerveuses sympathique et parasympathique.

Dans ce chapitre, les interactions entre les modèles de cœur 1 et 2 proposés, de circulation et de SNA sont décrites et doivent être énoncées de manière très précise. Le modèle des réseaux vasculaires est tout d'abord décrit. Ensuite, le modèle du SNA est présenté. Enfin, les liens entre les différents sous composants du SCV complet sont exposés. Il importe de souligner que le modèle complet développé est modulable puisque, pour chaque sous-système, des représentations de complexités différentes ont été mises en œuvre.

## **1 Modèle hydraulique d'une portion de vaisseaux**

L'objectif étant de proposer un modèle global du SCV qui soit modulable, une approche à paramètres localisés semble alors la plus adaptée. On pourra donc utiliser un modèle de type Windkessel, c'est-à-dire un modèle basé sur une analogie avec les circuits électriques. Dans un premier temps, on s'intéresse à l'activité hydraulique d'une portion de vaisseau.

De nombreux modèles basés sur des analogies ont été utilisés dans la littérature (*McInnis 1985, Heldt 2002, Olufsen 2005, ...*). Dans (*Melchior 1994, Diaz-Insua 1996, LeFèvre 2000, Diaz-Zuccarini 2003*), une portion de vaisseau souple est décrite par une capacité, une résistance et une inertie. En effet, il est possible de montrer en partant des équations de Navier-Stokes et de la mécanique des fluides, les propriétés capacitatives, résistives et inertielles correspondantes. Les définitions de ces propriétés sont rappelées ci-dessous :

- Les propriétés capacitatives:

Les vaisseaux sanguins sont élastiques. Il y a une relation entre les variations de pression et le volume. Soit un vaisseau élastique de volume  $V$  et de pression interne  $P$ , on peut relier de manière simple  $V$  à  $P$  par la relation affine :

$$V = V_{nc} + CP \quad (76)$$

Avec  $C$  la constante appelée compliance du vaisseau et  $V_{nc}$  le volume du vaisseau à pression nulle (volume non-contraint).

- Les propriétés résistives :

En assimilant le vaisseau à un tube cylindrique de section  $S$  dans lequel coule un fluide incompressible, on peut trouver une relation entre le débit et la différence de pression le long du vaisseau, grâce à l'équation de Navier-Stokes :

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \quad (77)$$

Cette équation est appelée habituellement loi de Poiseuille. Une résistance hydraulique peut être définie à partir de la longueur du vaisseau  $l$ , de la section  $S$  et du coefficient de viscosité du sang  $\eta$  :

$$R = \frac{8\pi l \eta}{S^2} \quad (78)$$

- Les propriétés inertielles :

En exprimant la pression du fluide en fonction de la masse, de la vitesse et de la surface étudiée, la pression est reliée au débit par :

$$p = I \cdot \frac{dQ}{dt} \quad (79)$$

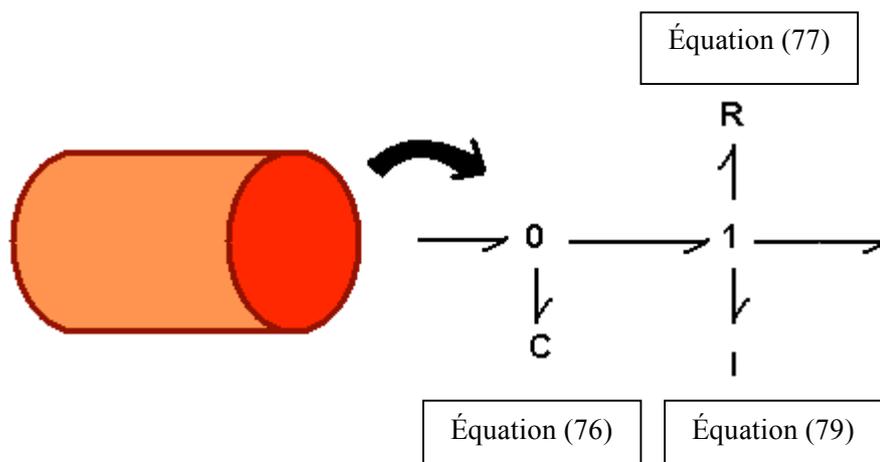
L'expression de l'équivalent hydraulique de l'inertance est donnée par l'équation suivante :

$$I = \frac{\rho l}{S} \quad (80)$$

avec  $\rho$  la masse volumique,  $l$  la longueur du vaisseau et  $S$  la section.

Le formalisme Bond Graph peut être utilisé pour décrire l'activité hydraulique. On modélise ainsi les effets résistifs (l'opposition au flux sanguin), capacitifs (l'élasticité de la paroi des vaisseaux) et inertiels (masse du sang) pour une portion de vaisseau. Il est alors aisé de construire le Bond Graph correspondant à ces effets (

Figure 27).



**Figure 27 : Modèle Bond Graph associé à une portion de vaisseau.**

Ce type de représentation linéaire correspond bien à la modélisation des parties artérielles. Cependant, le comportement des parties veineuses est très non linéaire, notamment car l'influence de la pression transmurale est plus importante et les propriétés capacitives sont dominantes. Des relations Pression-Volume spécifiques ont donc été développées et utilisées dans la littérature (*Melchior 1994, Heldt 2002*). Cependant, l'approximation linéaire des compartiments veineux est souvent utilisée (*Diaz-Insua 1996, Ursino 2000*) et donne des résultats satisfaisants. Ceci explique que chaque partie est modélisée de manière linéaire afin d'intégrer plus facilement l'influence du SNA (résistance périphérique, retour veineux)

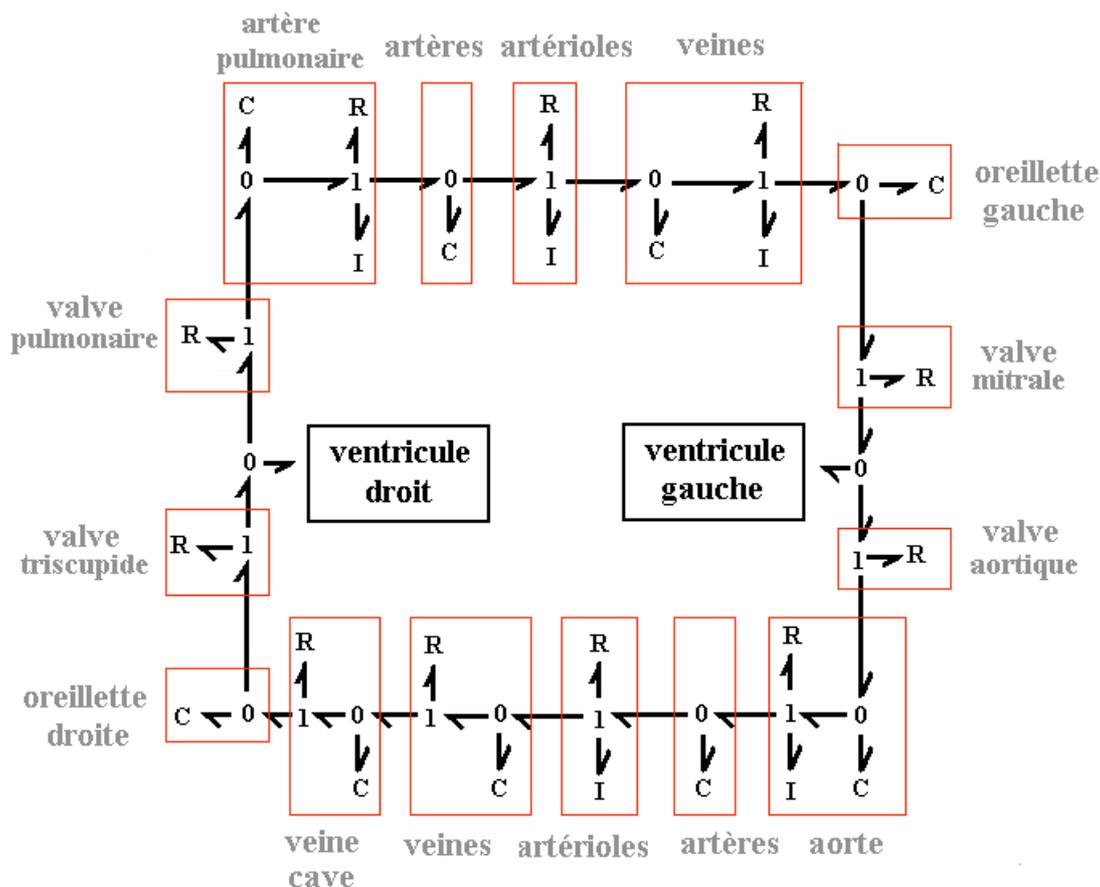
## **2 Modèle complet du réseau vasculaire**

On souhaite modéliser les réseaux vasculaires systémique et pulmonaire. Or ceux-ci comprennent des millions de vaisseaux qui forment un réseau capable d'irriguer tous les organes. Il est probablement inconcevable de modéliser de manière fine tous ces vaisseaux. En effet, d'emblée on se heurte à des problèmes de connaissance mais aussi de stabilité. Ainsi, le parti pris a été de modéliser de manière

globale l'ensemble du système vasculaire. Ce dernier est divisé en compartiments représentant chacun un ensemble de vaisseaux.

Chaque compartiment est alors modélisé comme une portion de vaisseau en décrivant les effets résistifs, capacitifs et inertiels cités plus haut. En reprenant le raisonnement de (*LeFèvre 2000*), on pourra, pour chaque segment, négliger certains effets puisque, si  $r$  est le rayon d'un vaisseau, les résistances hydrauliques sont en  $1/r^4$ , les effets d'inertie en  $1/r^2$  et les effets capacitifs en  $r^3$ .

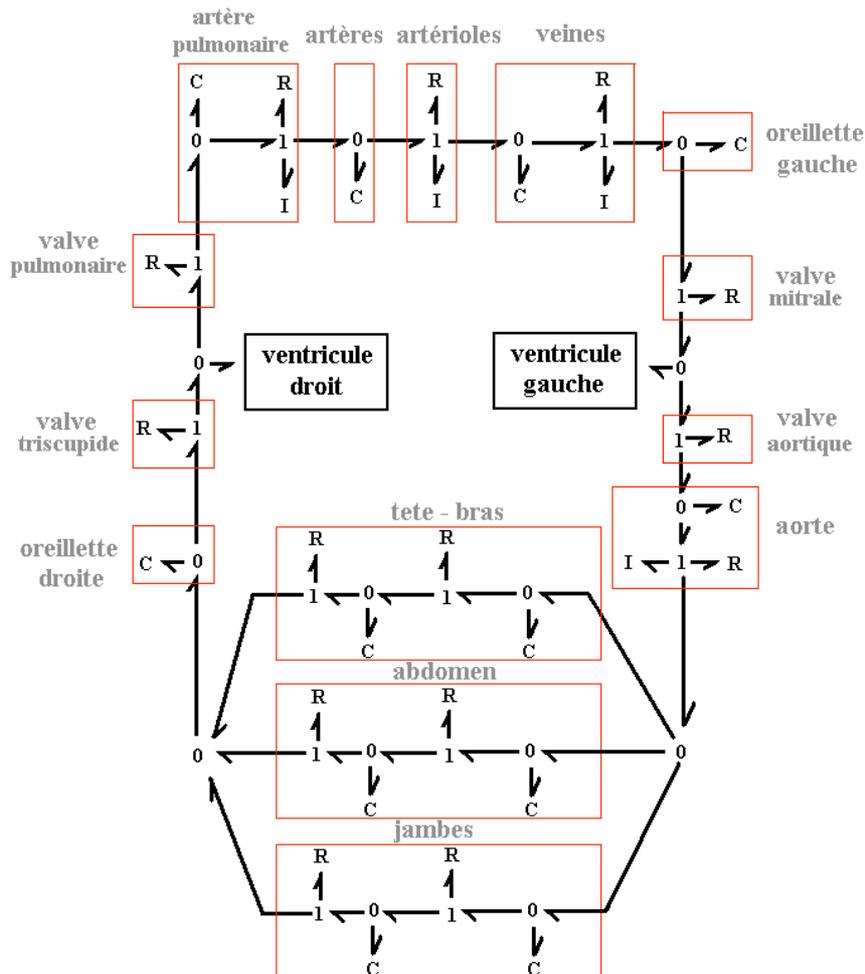
Le nombre de compartiments dépend, de fait, principalement de l'application envisagée. Pour l'étude de la manœuvre de Valsalva, les gros vaisseaux thoraciques doivent être représentés mais pas forcément la circulation dans toutes les parties du corps. La circulation a donc été modélisée dans un premier temps de manière simple en ne considérant que les grands ensembles du système vasculaire incluant les gros vaisseaux : aorte, artères systémiques, artérioles et capillaires systémiques, veines systémiques, veine cave, artères pulmonaires, artérioles et capillaires pulmonaires, veines pulmonaires (Figure 28).



**Figure 28 : Modèle Cardiovasculaire Complet incluant la Circulation.**

Ce modèle de la circulation permet d'obtenir des simulations des variables les plus significatives du système vasculaire, telle que la pression artérielle, sans considération spatiale. Cependant, le modèle

est trop simple pour l'étude des changements de position (Test Tilt). En effet, cette représentation ne distingue pas les différentes parties du corps et ne permet pas de simuler un gradient de pression tête-jambes. Ainsi, dans un deuxième temps, la modélisation de la circulation systémique a été introduite. Celle-ci est alors divisée en trois parties représentées de manière distincte : tête-cou, partie abdominale et jambes (Figure 29). La circulation pulmonaire est formée d'une seule boucle. Pour la circulation systémique, les effets inertiels sont négligés sauf pour la représentation de l'aorte (*Ursino 2000*)



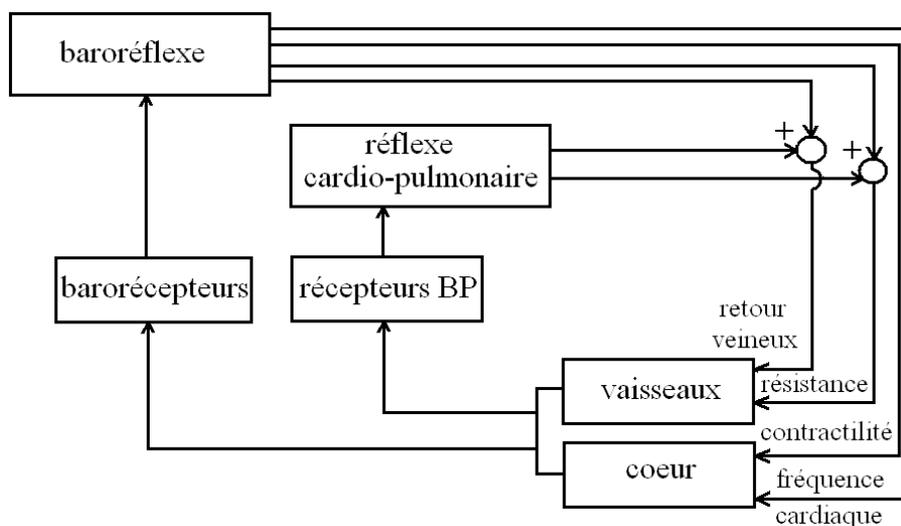
**Figure 29 : Modèle Cardiovasculaire Complet incluant le découpage en trois parties de la Circulation Systémique.**

Il est en général difficile de dire, pour chaque élément du modèle, à quelle partie du réseau vasculaire physiologique il correspond précisément. L'une des difficultés est, comme tout problème de modélisation, de fixer les valeurs de paramètres des modèles vasculaires. Ces derniers proviennent, pour la plupart des modèles existants, de comparaisons entre des signaux simulés et des signaux observés. L'identification des paramètres vasculaires peut se faire à partir de signaux provenant d'expérimentations animales, par exemple sur le chien (*Olufsen 2005*) ou de données humaines. Certains paramètres peuvent également être estimés à partir de connaissances sur la répartition du volume sanguin dans le corps (*Ursino 2000*). Les valeurs des paramètres utilisés dans ce travail

correspondent à des valeurs trouvées dans la littérature dans différents modèles (*McInnis 1985, Ursino 2000, Heldt 2002, Olufsen 2005*) et sont présentées dans l'annexe C.

### 3 Modèle du SNA

La modélisation du SNA se base sur des fonctions de transfert continues car cela permet de décrire des liens informationnels d'entrée-sortie. Ce formalisme est celui utilisé par la majorité des modèles existants. Le modèle proposé pour la régulation du système cardiovasculaire par le SNA peut être vu comme une amélioration des modèles de van Roon (*van Roon 1998*) et Lu *et al* (*Lu 2001*), ces deux derniers reprenant la structure du modèle de Wesseling (*Wesseling 1985*). Par rapport aux travaux de van Roon (*van Roon 1998*), le modèle inclut des saturations différentes sur les voies vagale et sympathique. Un point faible est d'avoir des paramètres qui ne sont pas nécessairement en lien direct avec la physiologie. Aussi, bien que fondé sur ces derniers modèles, notre modèle a cherché à le simplifier tout en rendant les paramètres plus interprétables sur le plan physiologique. Ainsi, le choix des paramètres identifiables est plus aisé en vue de l'explication et la compréhension des mécanismes du SNA intervenant lors de tests classiques tel que le Test Tilt et la manœuvre de Valsalva. Le modèle de SNA proposé par Lu *et al* (*Lu 2001*) a la spécificité de s'intégrer à un modèle particulier de réseau vasculaire qui inclut de nombreuses non-linéarités. Ainsi, bien que donnant des bons résultats lors de la simulation de manœuvre de Valsalva, le modèle combiné de SNA et de la circulation n'est pas capable de reproduire le passage de la position couchée à la position debout ; ce qui n'est pas compatible avec la perspective d'étude du Test Tilt. Le modèle a donc été modifié de manière à s'intégrer à un modèle linéaire de réseaux vasculaires. En effet, les variables régulées du modèle proposé sont directement des grandeurs, telles que la résistance périphérique et le volume veineux, connues pour leurs rôles dans le baroréflexe. Enfin notre modèle intègre le réflexe cardio-pulmonaire ce qui n'est pas le cas du modèle de Lu *et al* (*Lu 2001*).



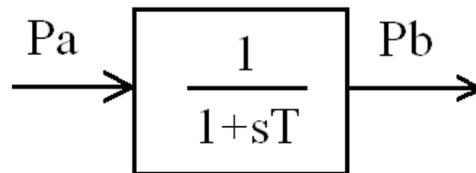
**Figure 30 : Structure du Modèle de SNA.**

Le modèle du SNA composé du baroréflexe et du réflexe cardio-pulmonaire est relié à la circulation et aux cavités cardiaques. Les entrées du modèle de régulation sont constituées des pressions artérielles et veineuses. Celles-ci sont reliées aux capteurs de pression (barorécepteurs et récepteurs basse-pression). Les variables du SCV sont régulées via 4 effecteurs : la fréquence cardiaque, la contractilité ventriculaire, la résistance périphérique et le retour veineux (Figure 30).

### 3.1 Modèle des récepteurs

#### 3.1.1 Modèle des barorécepteurs

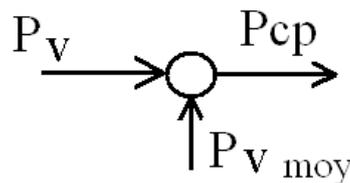
L'entrée du modèle de barorécepteurs est la pression artérielle ( $P_a$ ). La sortie ( $P_b$ ) doit correspondre aux variations de la fréquence des influx nerveux des voies afférentes. Les propriétés dynamiques du récepteur (Figure 31) sont représentées par un filtre du 1<sup>er</sup> ordre (*van Roon 1998*). Le gain du filtre est fixé à 1 de manière à avoir des niveaux équivalents pour  $P_a$  et  $P_b$  ; ce qui rend plus aisée la définition des fonctions de saturation.



**Figure 31 : Modèle des Barorécepteurs.**

#### 3.1.2 Modèle des récepteurs basse pression

Le modèle de récepteurs Basse Pression (récepteurs BP) ou récepteurs cardio-pulmonaires est considéré comme étant sous l'influence de la pression veineuse ( $P_v$ ) (*van Roon 1998*). Les récepteurs sont modélisés de manière simple (Figure 32) en considérant les variations de pression par rapport aux valeurs nominales (*van Roon 1998, Ursino 2000*).



**Figure 32 : Modèle des Récepteurs BP**

### 3.2 Modèle des effecteurs

L'activité des récepteurs est transformée dans les centres de régulation cardiovasculaire en activité vagale et sympathique. On considère que la fréquence cardiaque est sous l'influence des voies vagale (rapide) et sympathique (lente) ; alors que la résistance périphérique, la contractilité ventriculaire et le retour veineux sont uniquement régulés par la voie sympathique (*DeBoer 1997, van Roon 1998, Heldt 2002*).

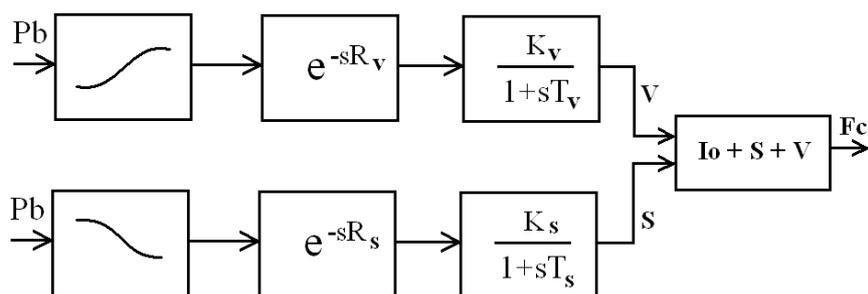
### 3.2.1 Régulation de la fréquence cardiaque

La régulation de la fréquence cardiaque est particulière puisqu'elle est le résultat de la compensation entre les activités vagale et sympathique qui ont des temps de réponse très différents. Avant de représenter la dynamique associée à chacune de ces voies, l'activité des barorécepteurs est normalisée par une relation sigmoïdale. Cette relation permet également de représenter les saturations associées aux voies vagale et sympathique. Celle-ci est différente pour chacune des voies. En effet, les réponses parasympathique et sympathique à une même stimulation sont opposées. Par exemple, lors d'une chute de la pression artérielle, l'activité vagale baisse alors que l'activité sympathique augmente. Les fonctions de normalisation utilisées sont celles proposées dans les travaux de Lu *et al* (Lu 2001), soit :

$$Fx(t) = a_x + \frac{b_x}{e^{Tx(PB(t)-Nx,o)} + 1} \quad (81)$$

L'indice  $x$  peut représenter la fréquence cardiaque, la contractilité, la résistance systémique ou le retour veineux. Les paramètres  $a_x$  et  $b_x$  caractérisent la sigmoïde et sont sans dimension. Les paramètres  $Nx,o$  et  $Tx$  sont exprimés respectivement en  $Hz$  et en secondes ; ils sont identifiés à partir de courbes mesurées expérimentalement sur l'animal pour chaque voie efférente (Lu 2001). Pour les voies sympathique et vagale,  $Tx$  est respectivement positif et négatif.

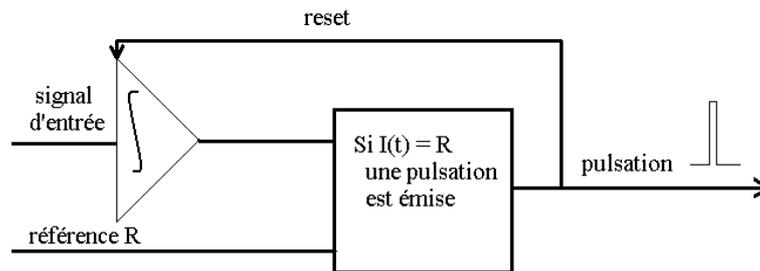
La structure du modèle des voies vagale et sympathique est la même. Celle-ci est basée sur la représentation de la dynamique parasympathique proposée par Wesseling (Wesseling 1985). Chaque voie est décrite par un retard et un filtre du 1er ordre associé à une constante de temps et un gain. La Figure 33 présente la structure de la régulation de la fréquence cardiaque et les paramètres associés : gain sympathique ( $Ks$ ), gain vagal ( $Kv$ ), retard sympathique ( $Rs$ ), retard vagal ( $Rv$ ), constante de temps sympathique ( $Ts$ ), constante de temps vagale ( $Tv$ )



**Figure 33 : Régulation de la Fréquence Cardiaque.**

Pour obtenir des signaux pulsés, la variable de sortie du modèle de régulation de la fréquence cardiaque est reliée à un modèle dit IPFM (Integrale Pulse Frequency Modulation). Ce modèle a été proposé par Rompelman *et al* (Rompelman 1977) et a été utilisé dans de nombreux travaux (DeBoer 1997, van Roon 1998). Le modèle IPFM permet de transformer un signal d'entrée continu en série d'impulsions. Le signal d'entrée est intégré ; quand le résultat atteint une valeur de référence (habituellement égale à

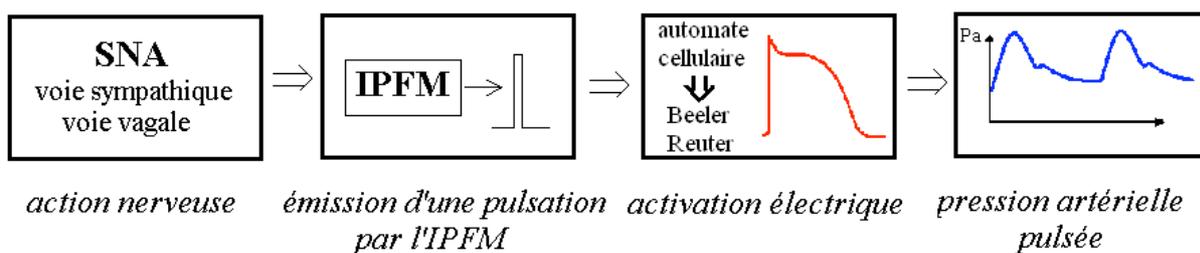
1), une pulsation est émise et la valeur de l'intégrale est remise à 0. Le rythme d'émission des pulsations correspond alors au rythme cardiaque et l'intervalle entre deux pulsations coïncide avec le cycle cardiaque (Figure 34).



**Figure 34 : Structure de l'IPFM.**

Pratiquement pour être intégrée directement à un modèle de ventricule, chaque pulsation émise va correspondre à un courant d'excitation. Pour le modèle de ventricule simple, le courant d'excitation va être placé dans le modèle électrophysiologique de Beeler-Reuter. A chaque fois qu'une pulsation est émise, le modèle électrique de cellule est excité ce qui provoque la génération d'un potentiel d'action et l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire.

Pour le modèle de ventricule incluant le découpage en 12 segments, la pulsation émise va exciter le réseau d'automates cellulaires correspondant à l'oreillette et au ventricule. A chaque fois qu'une pulsation est émise, chaque automate est activé en provoquant le déclenchement d'un potentiel d'action et l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire. Cela entraîne des variations de la force du myocarde, et permet la pression ventriculaire nécessaire à l'éjection du sang. Le modèle permet donc d'obtenir une pression artérielle pulsée (Figure 35).

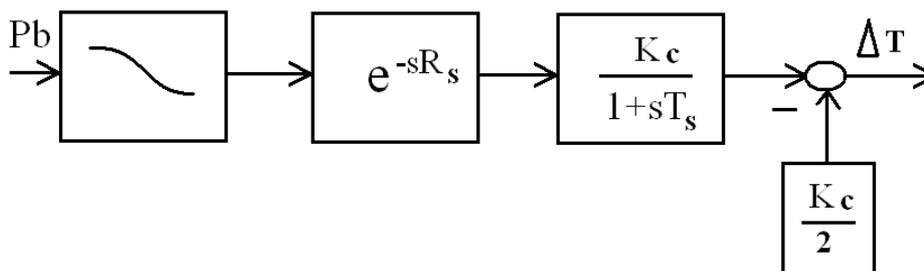


**Figure 35 : Processus menant de la Régulation Nerveuse aux Caractéristiques Hémodynamiques Cardiovasculaires.**

### 3.2.2 Régulation de la contractilité cardiaque

La contractilité ventriculaire est principalement sous l'influence du baroréflexe, au travers du système sympathique. Elle peut être mesurée via différentes grandeurs telles que le niveau de pression maximale qui se développe à l'intérieur du ventricule, la dérivée de la pression ventriculaire ( $dP/dt$ ), la force ou la vitesse développée par les fibres musculaires, ou encore l'élastance maximale c'est-à-dire le

ratio maximal pression-volume du ventricule.



**Figure 36 : Modèle de la Régulation de la Contractilité Cardiaque.**

Du point de vue modèle, la sortie des barorécepteurs est connectée à une fonction de saturation puis est reliée à un retard et un filtre du 1er ordre (Figure 36) dont les paramètres  $K_c$ ,  $T_s$  et  $R_s$  correspondent respectivement au gain de la régulation de la contractilité, au retard sympathique et à la constante de temps sympathique. Il est important de rattacher cette boucle de régulation à la variable du modèle du SCV représentant la contractilité. Dans (van Roon 1998), la constante ventriculaire régulée est l'élastance maximum des ventricules. Comme ce paramètre n'existe pas dans notre modèle, on considère que c'est la tension active qui est sous l'influence du SNA.

$$T = T_{ref} \frac{[Ca^{2+}]_i^n}{[Ca^{2+}]_i^n + Ca_{50}^n} [1 + \beta(\lambda - 1)]$$

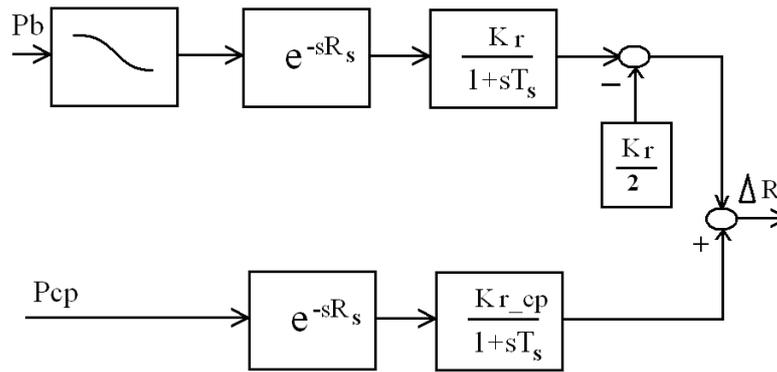
Le paramètre  $T_{ref}$  correspond à la tension des fibres lorsque  $\lambda = 1$ . Celui-ci est indicateur de la contractilité cardiaque puisqu'il va définir le niveau de force développée par les fibres :

$$T_{ref} = T_{ref0} + \Delta T \quad (82)$$

avec  $T_{ref0}$  la valeur basale en absence de régulation,  $\Delta T$  est la composante qui dépend de l'action du SNA.

### 3.2.3 Régulation de la résistance périphérique

Les artérioles sont les vaisseaux qui subissent le plus l'action du SNA. Les variations de diamètre de ces vaisseaux modifient la résistance périphérique vasculaire ce qui permet de contrôler le débit sanguin vers les capillaires d'un tissu. Cette résistance périphérique est sous l'influence du système sympathique (Figure 37) et se modifie avec les variations des pressions artérielle et veineuse. Cette partie de la régulation dépend donc du baroréflexe et du réflexe cardio-pulmonaire (DeBoer 1997, Cavalcanti 1999, Ursino 2000, Cavalcanti 2002). En ce qui concerne les paramètres du modèle de régulation de résistance périphérique,  $K_r$  et  $K_r_{cp}$  correspondent respectivement au gain du baroréflexe et du réflexe cardio-pulmonaire ;  $T_s$  et  $R_s$  représente le retard sympathique et la constante de temps sympathique.



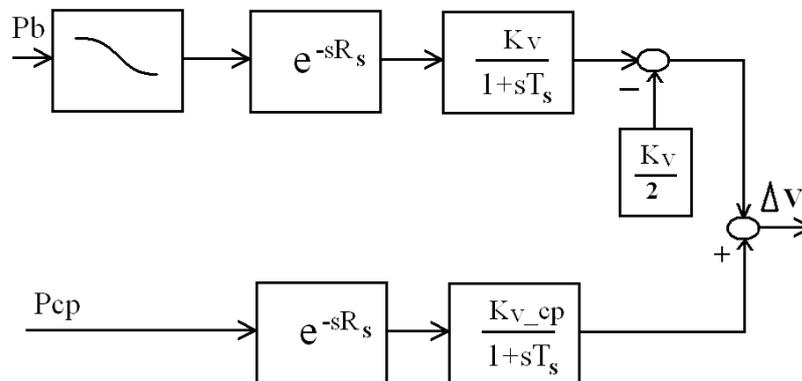
**Figure 37 : Modèle de la Régulation de la Résistance Périphérique.**

L'intégration de la régulation périphérique est aisée car les résistances utilisées dans le modèle de circulation sont linéaires. La valeur de ces résistances correspond à la somme d'une valeur fixe et d'un terme dépendant du SNA.

$$R = R_0 + \Delta R$$

### 3.2.4 Régulation du retour veineux

La section des vaisseaux veineux est également sous l'influence du SNA. Cette régulation joue un rôle dans le contrôle de la pression sanguine puisque, par exemple, une diminution du volume veineux va entraîner une augmentation de la pression artérielle. La régulation du retour veineux dépend du baroréflexe et du réflexe cardio-pulmonaire (*DeBoer 1997, Ursino 2000, Cavalcanti 1999, Cavalcanti 2002*) et est effectuée uniquement par la voie sympathique (Figure 38). En ce qui concerne les paramètres du modèle de régulation du retour veineux,  $K_v$  et  $K_{v\_cp}$  correspondent respectivement au gain du baroréflexe et du réflexe cardio-pulmonaire ;  $T_s$  et  $R_s$  représentent le retard sympathique et la constante de temps sympathique.



**Figure 38 : Modèle de la Régulation du Retour Veineux.**

La régulation du retour veineux est effectuée au niveau des capacités veineuses. La constante régulée est le volume non-contraint ( $V_{nc}$ ), c'est-à-dire le volume de sang que peuvent contenir les veines sans exercer de pression.

$$V = V_{nc} + CP \quad (83)$$

L'utilisation d'éléments capacitifs linéaires facilite l'intégration des modèles de SNA et de circulation. La partie régulée du volume non-contraint correspond à un décalage par rapport à la valeur basale.

$$V_{nc} = V_{nc_0} - \Delta V \quad (84)$$

## 4 **Intégration au modèle complet des éléments constitutifs**

### 4.1 *Modèle de système cardiovasculaire*

Afin de former le modèle du SCV complet, les différents éléments constitutifs décrits précédemment doivent être intégrés : ventricule, oreillette, valve, circulation. Pour certaines de ces parties (par exemple le ventricule), différentes versions ont été développées avec des degrés de complexité variés. En effet, il importe de rappeler que l'objectif est d'avoir un modèle complet du SCV qui soit modulable selon l'application clinique visée. Un des intérêts de cette approche est de pouvoir conserver des temps de simulation limités en ayant cependant un niveau de représentation suffisant pour le problème posé. De plus, différents formalismes ont été utilisés pour la construction de ces modèles : Bond Graph, EDO, fonction de transfert et automates cellulaires. Il est donc important de définir clairement les interfaces entre les entités représentées par des formalismes différents. En effet, la mise en interaction des modèles continus ne pose de difficulté en général, mais connecter les modèles discrets et continus peut être délicat. On peut tout d'abord résumer les différentes versions des modèles développés :

Pour le ventricule, deux modèles ont été établis :

- Le premier modèle se base sur une description globale de l'activité ventriculaire (un seul élément pour le ventricule gauche).
- Le second modèle intègre une description plus réaliste de la géométrie ventriculaire (douze éléments pour le ventricule gauche).

Pour les oreillettes, deux versions peuvent aussi être utilisées :

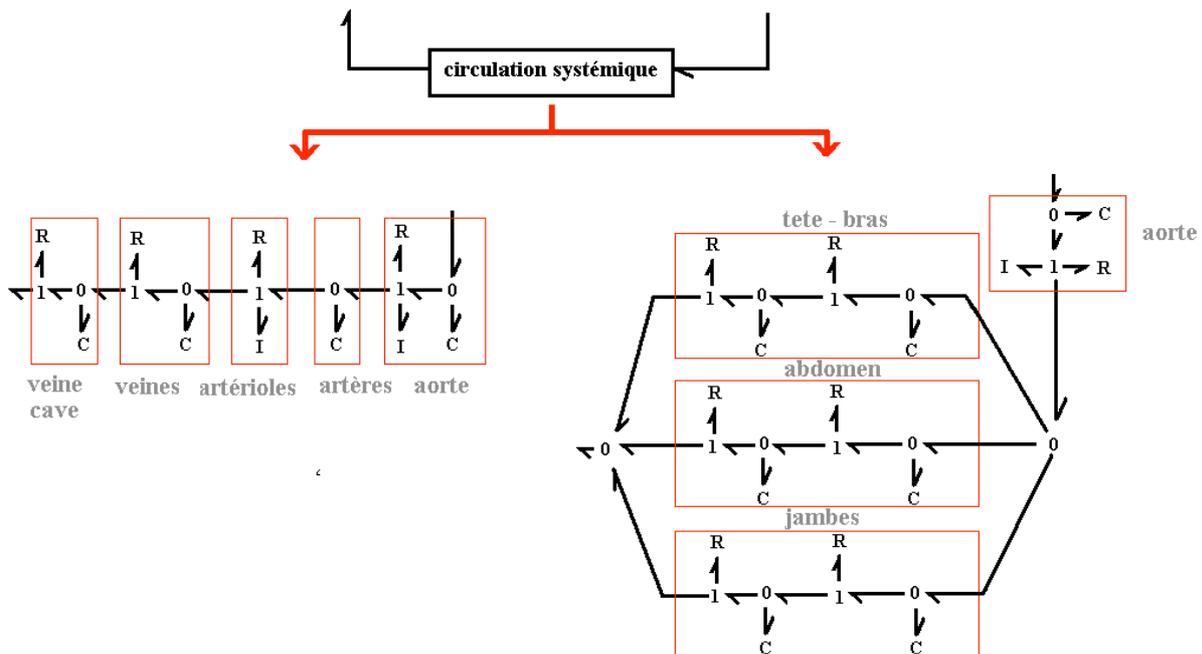
- Une capacité linéaire peut suffire à décrire l'activité auriculaire,
- Une élastance variable peut être utilisée, afin de prendre en compte la contraction auriculaire.

Pour la circulation, la partie décrivant la circulation systémique peut être détaillée de deux manières :

- La première intègre une boucle simple pour la partie systémique du modèle de circulation,
- La seconde distingue les parties hautes, médianes et basses du corps du modèle de circulation.

Les valves sont modélisées comme des diodes et le modèle de SNA intègre le baroréflexe et le réflexe cardiopulmonaire.

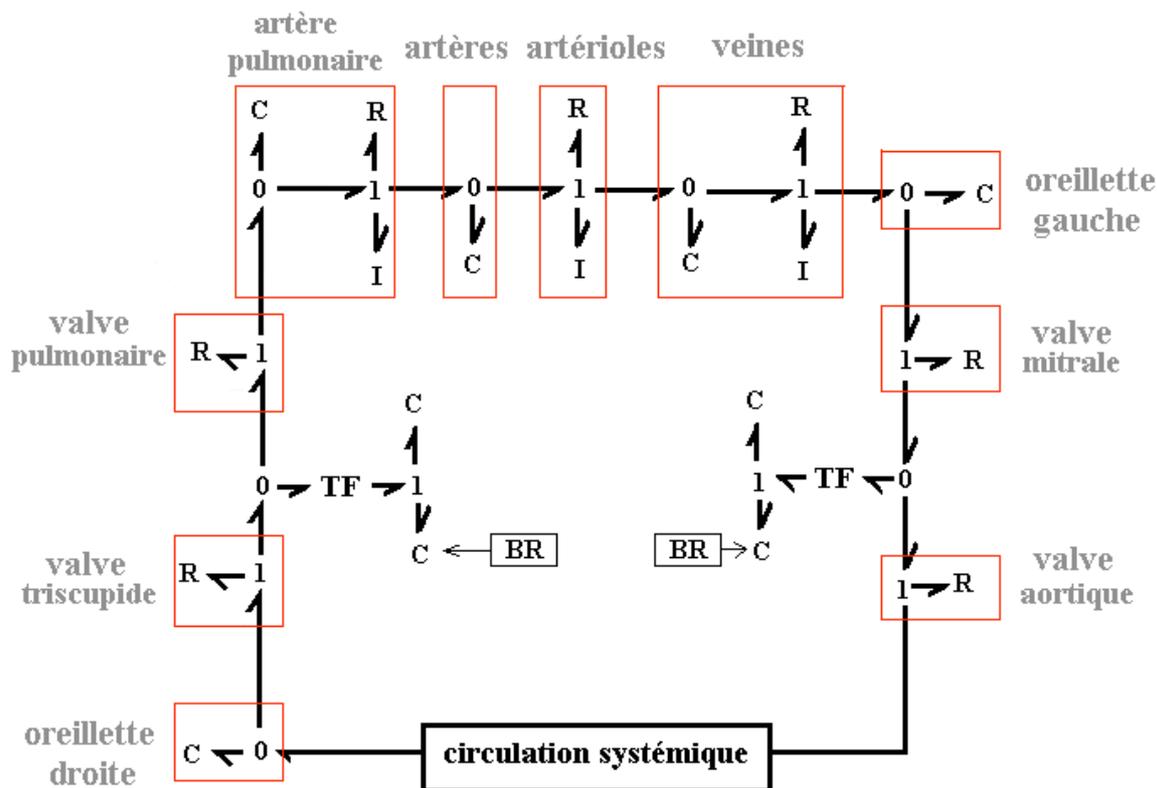
Afin de garder de la cohérence dans les degrés de complexité, le modèle global de ventricule est associé au modèle simple des oreillettes. Le modèle géométrique ventriculaire peut être associé à un modèle de l'oreillette représentée soit par une capacité constante soit par une élastance variable. Le degré de précision de l'oreillette pourra être choisi selon le type d'étude : description de l'activité globale cardiovasculaire ou description précise du remplissage ventriculaire. La circulation systémique peut également être représentée par les deux degrés de complexité décrits précédemment (Figure 39).



**Figure 39 : Modularité du modèle de circulation systémique.**

Enfin, il convient de détailler l'intégration de chaque ventricule dans le SCV complet :

Pour le modèle global du ventricule : Chaque oreillette est décrite par une capacité linéaire et est connectée, en amont, aux systèmes veineux (systémique et pulmonaire) et, en aval, aux valves auriculo-ventriculaires. Celles-ci sont liées au ventricule par une jonction 0 à trois ports. Le troisième port est rattaché au modèle de valves aortique et pulmonaire qui sont, elles-mêmes, en lien avec les systèmes artériels systémique et pulmonaire. Dans ce cas, il n'y a pas d'interaction directe entre les ventricules (Figure 40).



**Figure 40 : Intégration du premier Modèle de Ventricle dans la Circulation.**

Pour le modèle géométrique du ventricule : Chaque oreillette est décrite par une capacité (linéaire ou élastance variable selon l'application visée). La connexion avec les valves se fait de la même manière que pour le modèle précédent. Un élément capacitif linéaire est rajouté afin de prendre en compte le volume de sang traversant le plan valvulaire qui est le plan fictif entre les ventricules et des oreillettes. Celui-ci est situé au-dessus du plan basal. L'interaction directe entre les deux ventricules se fait grâce à la description de la partie septale du myocarde (Figure 41).

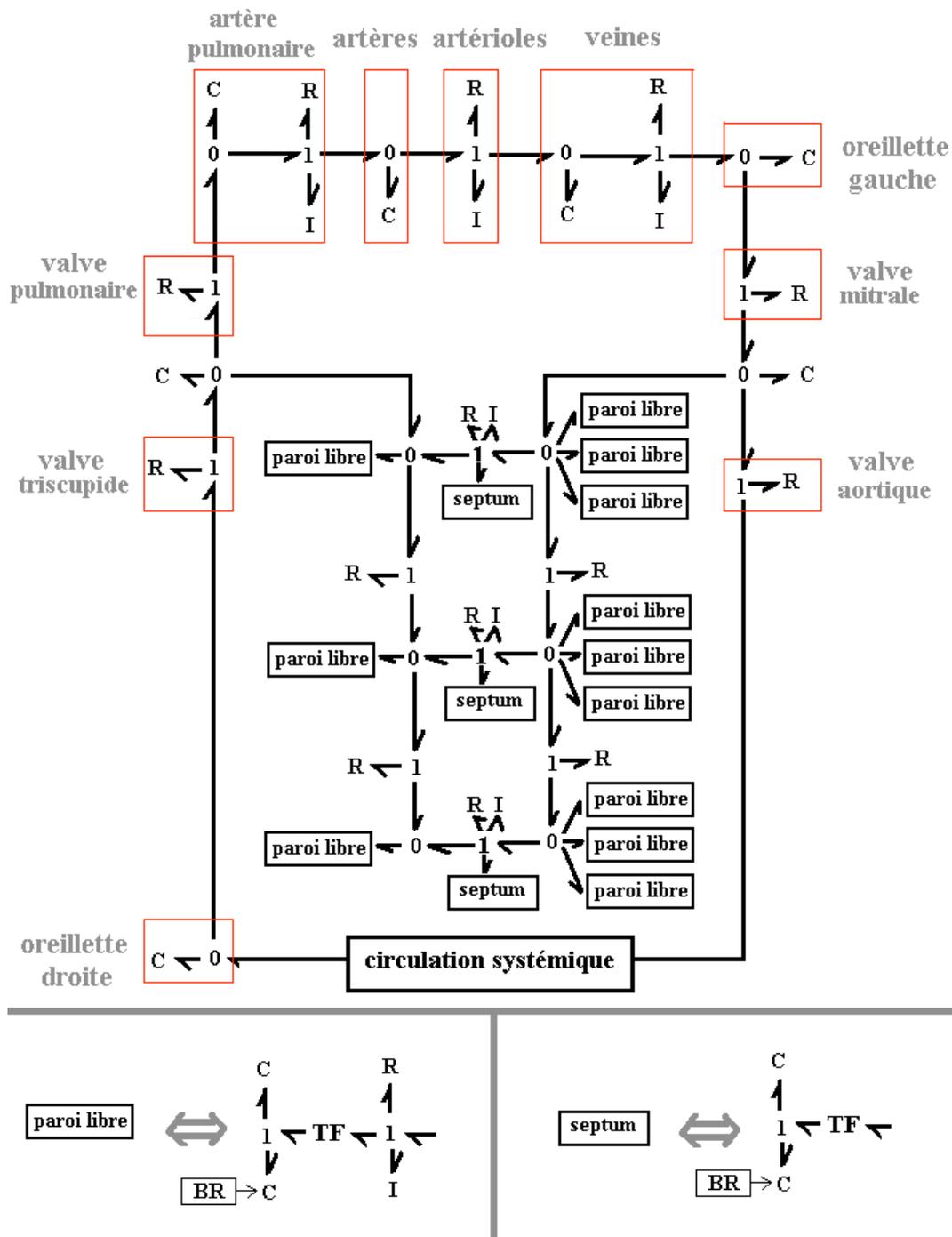


Figure 41 : Intégration du second Modèle de Ventricule dans la Circulation

#### 4.2 Intégration du modèle de SNA

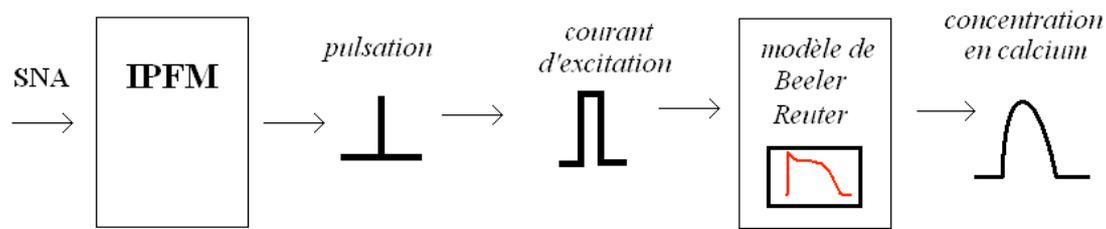
Afin de compléter le modèle du SCV décrit précédemment, le SNA doit enfin être associé à celui-ci. L'intégration du modèle de SNA et du modèle du SCV, incluant le modèle ventriculaire simple, pose peu de problèmes car seuls des formalismes continus sont utilisés (Bond Graph, équations différentielles et fonction de transfert). La connexion entre le SNA et le second modèle de ventricule est moins aisée car ceux-ci intègrent des formalismes continus et discrets (automates cellulaires). Il est

donc important de définir clairement les interfaces entre les différents sous-systèmes particulièrement pour les modèles continus et discrets.

On rappelle que les entrées du modèle de SNA sont : la pression artérielle et la pression veineuse (*van Roon 1998*) et que le modèle du SNA adopté régule quatre paramètres principaux du SCV :

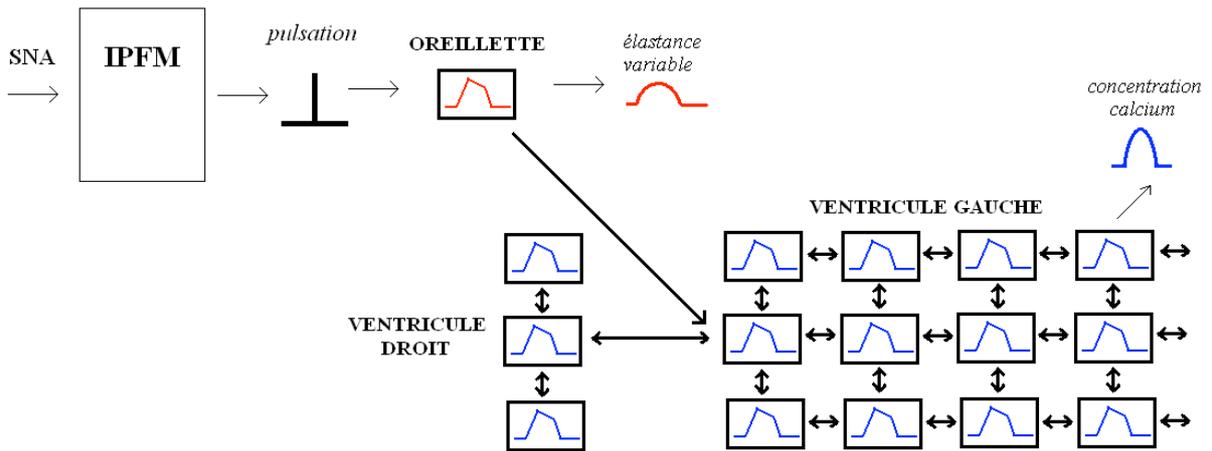
La Fréquence cardiaque : Elle est reliée au cœur via l'IPFM qui, à chaque pulsation émise, entraîne la contraction cardiaque.

Dans le cas où l'oreillette est une capacité fixe et le ventricule correspond au modèle global, les pulsations de l'IPFM correspondent à un courant d'excitation pour le modèle de Beeler-Reuter qui émet un potentiel d'action entraînant la contraction ventriculaire (Figure 42). Cette connexion ne pose pas de problème car toutes les cellules du ventricule sont supposées être synchrones dans cette version du modèle ventriculaire.



**Figure 42 : Intégration du Modèle de Régulation avec le Premier Modèle Ventriculaire.**

Dans le cas où l'oreillette est décrite par une élastance variable et le ventricule correspond au modèle géométrique, les pulsations de l'IPFM sont reliées à l'automate auriculaire, ce qui entraîne l'augmentation de l'élastance de l'oreillette et donc la contraction de celle-ci. Cette activation permet la dépolarisation d'un des segments du ventricule après la prise en compte du délai auriculo-ventriculaire. Les automates ventriculaires étant connectés, ils sont ensuite activés par propagation des stimulations. À chaque fois qu'un segment ventriculaire est activé, le modèle de Beeler-Reuter est stimulé pour fournir une image de la concentration calcique (Figure 43). Dans ce cas, ce sont les pulsations de l'IPFM qui facilitent le couplage entre les éléments continus et discrets, et le modèle de Beeler-Reuter entre les éléments discrets et continus.



**Figure 43 : Intégration du Modèle de Régulation avec le Second Modèle Ventriculaire.**

La contractilité ventriculaire : Dans les deux modèles de ventricules droit et gauche, la force active est régulée via le paramètre  $T_{ref}$  qui est remplacé directement par :

$$T_{ref} = T_{ref0} + \Delta T \quad (85)$$

Les résistances périphériques : Elles correspondent à la résistance des artérioles. Dans le modèle simple de circulation, une seule résistance représente les artérioles (Figure 44.a) alors qu'il y en a trois pour le second modèle de circulation (Figure 44.b). On remplace directement la valeur des résistances par :

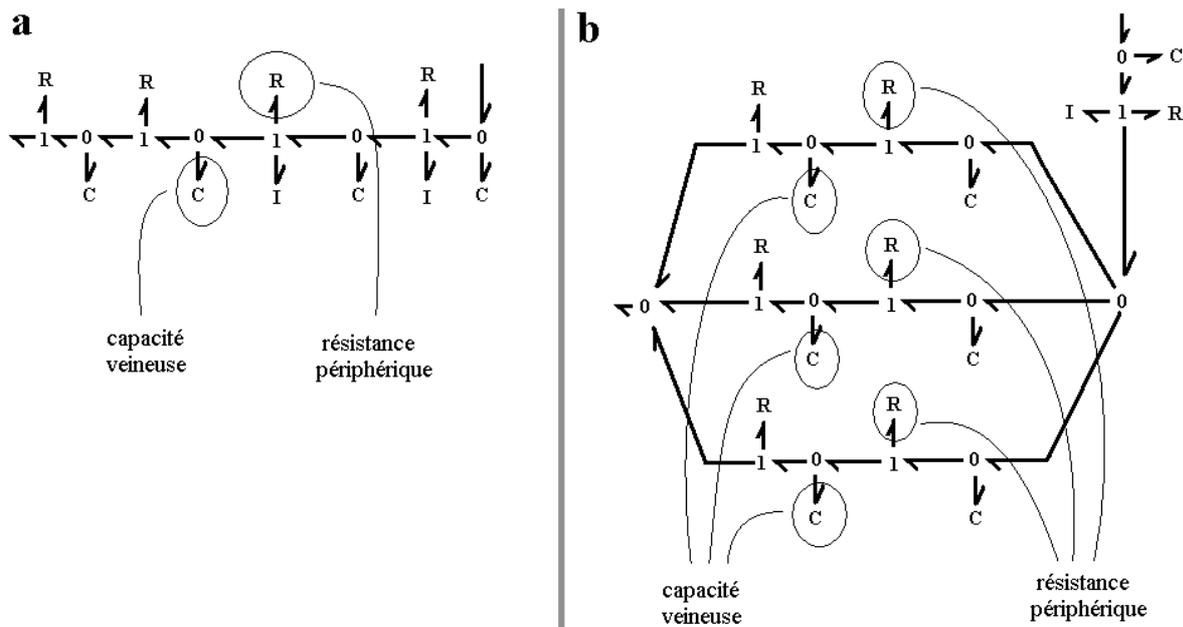
$$R = R_0 + \Delta R \quad (86)$$

où  $R_0$  correspond à la valeur basale qui est différente pour chaque résistance. Cependant, on admet que l'action du SNA ( $\Delta R$ ) est la même.

Le retour veineux : Il correspond à la régulation du volume non-contraint des capacités veineuses. Il n'y en a qu'une dans le modèle simple de circulation (Figure 44.a) alors qu'il y a trois capacités veineuses pour le second modèle de circulation (Figure 44.b). On remplace directement la valeur du volume non-contraint par :

$$V_{nc} = V_{nc0} - \Delta V \quad (87)$$

où  $V_{nc0}$  correspond à la valeur basale qui est différente pour chaque capacité, alors que l'action du SNA ( $\Delta V$ ) est la même.



**Figure 44 : Intégration du Modèle de Régulation avec les Modèles Circulatoires.**

### **Conclusion**

Un modèle complet du SCV a été proposé dans ce chapitre. Les réseaux vasculaires sont décrits par des éléments capacitifs, résistifs et inertiels. Le modèle de SNA développé est composé du baroréflexe et du réflexe cardio-pulmonaire et est relié à la circulation et aux cavités cardiaques. Les variables du SCV sont régulées via quatre effecteurs : la fréquence cardiaque, la contractilité ventriculaire, la résistance périphérique et le retour veineux. Les connexions entre les éléments physiologiques basés sur des formalismes différents sont aussi décrites. Les jonctions entre les modèles continus sont plus faciles à mettre en œuvre que celles entre modèles discrets et continus. C'est le cas notamment des automates cellulaires qui sont reliés, d'une part, au SNA par l'utilisation de l'IPFM et, d'autre part, au segment de paroi par l'activation du modèle de Beeler-Reuter pour estimer une description continue de la concentration en calcium intracellulaire.

Une autre particularité du modèle complet du SCV est d'être modulable, ce qui permet de conserver des temps de simulation limités et compatibles avec des temps d'examen cliniques. Ainsi, selon l'application visée, le degré de complexité de certains sous-systèmes (par exemple le ventricule) peut être choisi. La complexité du modèle réside également dans le nombre de paramètres pris en compte. Par exemple, on dénombre 22 paramètres pour la partie mécano-hydraulique d'un des segments du second modèle de ventricule ou 35 paramètres pour le modèle du SNA. Ainsi, une discussion sur les valeurs de ces paramètres est indispensable pour la suite de ce travail. Celle-ci est effectuée dans le chapitre suivant et est suivie de résultats obtenus en simulation.

## Chapitre 3 : Validation Qualitative du modèle

Afin de produire des simulations réalistes, il est nécessaire avant toute chose de définir un simulateur adapté aux propriétés du modèle : multiformalisme, multiéchelle et modulaire. Une librairie développée dans notre laboratoire (*Defontaine 2006*) appelée *M2SL* (Multiformlism Modelling et Simulation Library, logiciel déposé) correspond à ces caractéristiques et son utilisation dans le cadre de notre travail semble la plus pertinente. Son principe consiste à associer chaque sous élément du modèle à un simulateur spécifique. Des facilités de traitements et de couplage spatio-temporel pour des éléments multiformalismes sont possibles grâce à la co-simulation.

Dans la suite de ce chapitre, les résultats obtenus en utilisant cette méthode d'implémentation sont montrés. L'objectif est de présenter des signaux obtenus en simulation après un passage en revue des paramètres utilisés. On essaiera de montrer qu'il est alors possible de retrouver les formes caractéristiques des signaux physiologiques, ainsi que des ordres de grandeur réalistes. Le comportement des modèles face à des conditions non-stationnaires (variation de la valeur de certains paramètres, introduction de signaux extérieurs) sera également étudié et on appréhendra les propriétés caractéristiques du SCV et des ventricules. Les comportements des deux modèles de ventricule seront analysés de manière séparée. Ensuite, les modèles du SCV, incluant la circulation, chaque modèle de ventricule et le SNA, seront également testés à l'état stationnaire et en introduisant des perturbations telles que la manœuvre de Valsalva.

### 5 Méthode d'implémentation du modèle

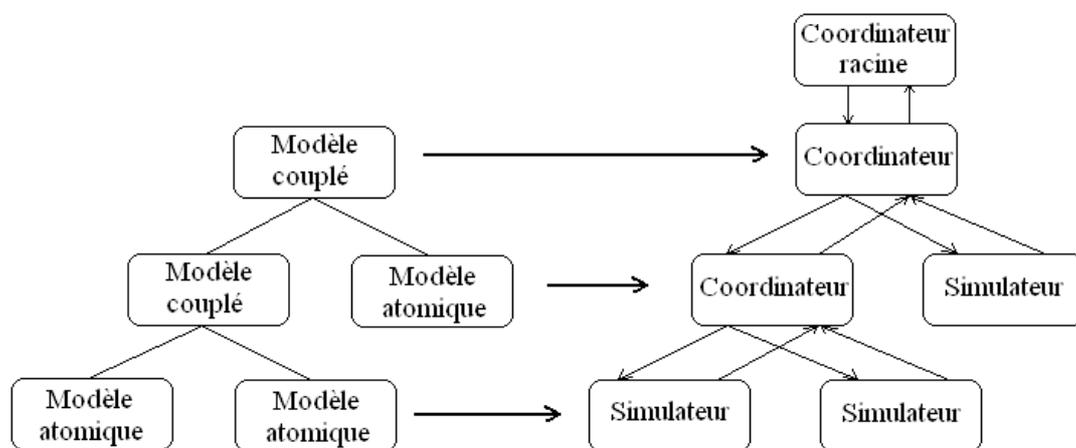
Afin de tester le comportement des modèles définis précédemment, il est nécessaire d'utiliser un simulateur adapté, autrement dit un outil informatique capable d'être appliqué aux propriétés du

modèle. En effet, dans le cadre de ce travail, la structure du simulateur doit absolument prendre en compte l'aspect multiformalisme, les différentes échelles d'étude et doit permettre de faciliter l'interchangeabilité des sous-éléments constitutifs du modèle.

L'implémentation de notre modèle a été réalisée en deux temps. Un premier temps où le logiciel *20-sim* a été utilisé car particulièrement adapté à la simulation de modèles Bond Graph (interface graphique spécifique, gestion de la causalité). Un second temps où une librairie spécifique a été exploitée ; son utilisation a reposé sur le constat que l'accroissement de la complexité du modèle rendait l'implémentation particulièrement difficile avec *20-sim*, d'autant plus que la gestion de modèle discret (automates cellulaires) n'est pas possible avec ce logiciel.

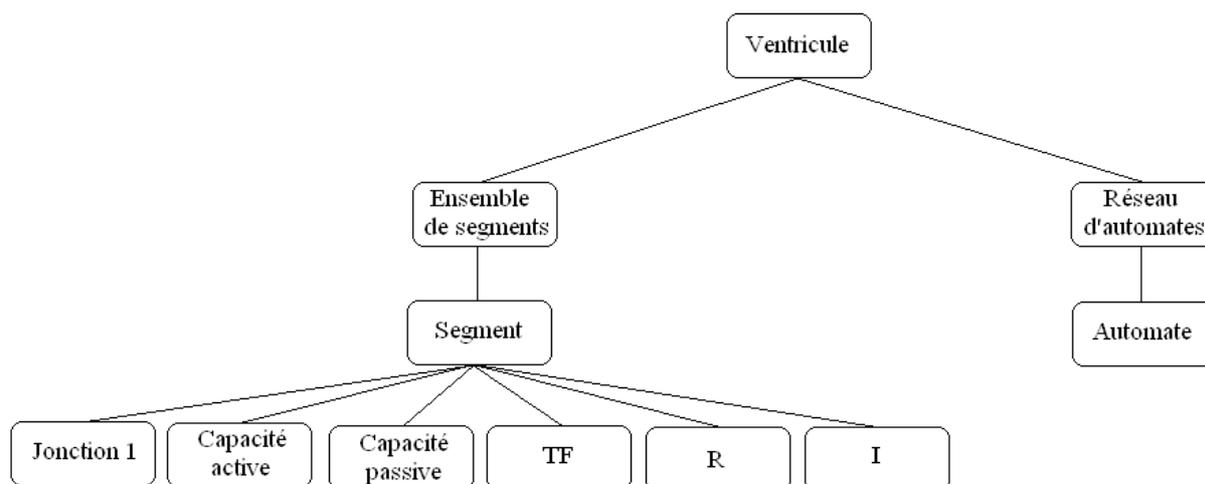
Cette librairie adaptée aux propriétés de notre modèle a été développée dans notre laboratoire (*Defontaine 2006*). Ses caractéristiques principales sont :

- Une capacité de traitement multiformalisme,
- Une définition standardisée des modèles et des simulateurs,
- Une facilité d'interchangeabilité entre composants,
- Une transparence d'utilisation,
- Une optimisation des calculs.



**Figure 45 : Architecture de simulation distribuée (Zeigler 2000) .**

Le principe de la co-simulation (Figure 45) est utilisé et consiste à simuler chaque sous-élément (qui peut être défini avec un formalisme différent) avec un simulateur spécifique en s'appuyant sur une architecture distribuée. Au niveau du modèle étudié, on définit des éléments atomiques et des éléments couplés par l'association de plusieurs modèles. Au niveau du simulateur, chaque type de modèle possède un simulateur adapté. Cette architecture facilite la modularité du modèle et l'échange entre les sous-systèmes. Chaque élément modèle étant associé à un élément simulateur, la prise en compte de différents formalismes est alors grandement facilitée. Enfin, plusieurs méthodes de synchronisation temporelles peuvent être envisagées et permettent d'optimiser les temps de calculs.



**Figure 46 : Architecture de l'Implémentation du Second Modèle Ventriculaire.**

Une méthodologie orientée objet étant retenue pour l'implémentation de la librairie, le langage C++ est utilisé pour la simulation du modèle. Pour illustrer l'usage de cette librairie à notre modèle, on peut prendre l'exemple du ventricule incluant 12 segments de paroi myocardique (Figure 22). Des modèles atomiques sont définis pour : des éléments capacitifs, une résistance, une inertie, un transformateur, une jonction I et un automate cellulaire. Pour connecter ces composants, des modèles couplés sont définis : segments de parois myocardiques, association des segments de parois myocardiques, réseaux d'automates, modèle de ventricule tels que l'illustre la Figure 46.

## **6 Etude du modèle ventriculaire**

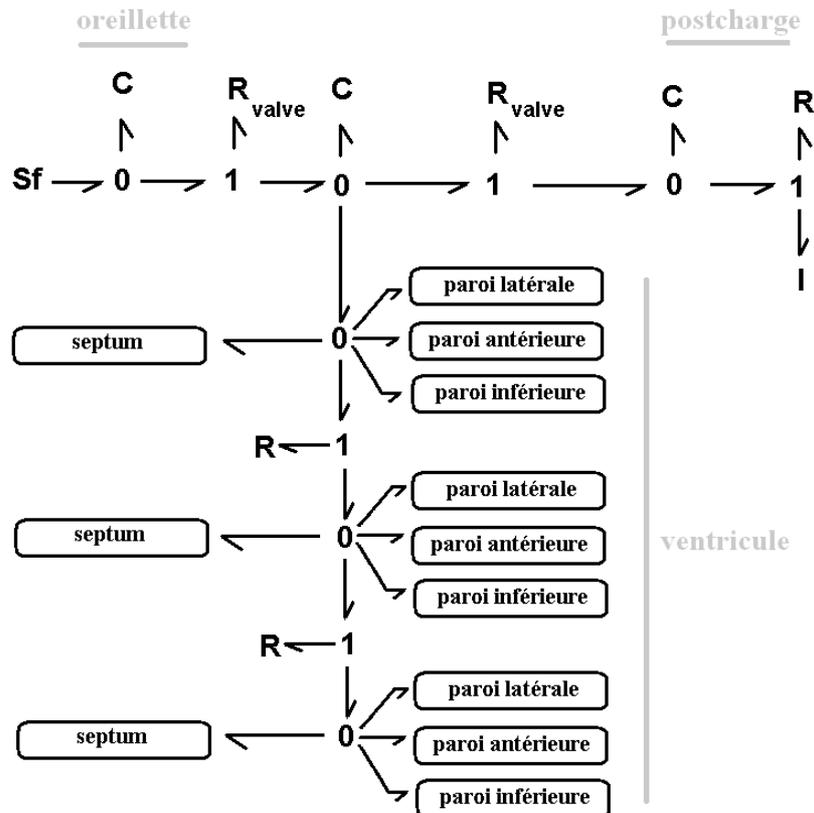
Dans la première partie de nos résultats, les deux modèles de ventricule gauche sont analysés séparément c'est-à-dire sans être placés dans la boucle cardiovasculaire complète. Il est alors nécessaire de définir des modèles de précharge et de postcharge élémentaires afin d'obtenir des simulations réalistes. Pour chaque modèle, une discussion sur les valeurs de paramètres utilisés sera menée et les signaux générés seront présentés. Enfin, pour valider qualitativement les modèles de ventricule, les propriétés ventriculaires connues seront testées en comparant les variations de la postcharge sur des données simulées et réelles.

### **6.1 Description du premier modèle de ventricule**

Le comportement ventriculaire est testé séparément en reprenant l'approche de (Diaz-Zuccarini 2003). La Figure 47 montre le modèle Bond Graph complet incluant le ventricule gauche et les représentations élémentaires de précharge et postcharge. La source de flux  $S_f$  fournit le remplissage en assimilant celui-ci à une source de débit constante. Celle-ci est connectée à une capacité constante qui représente la cavité auriculaire. La postcharge est modélisée comme une portion de vaisseau par ces propriétés capacitives, résistives et inertielles. La précharge et la postcharge sont reliées par une ligne hydraulique



inertiels. De la même manière, les modèles de valves mitrales et aortiques relient la précharge et la postcharge et le modèle de ventricule est connecté entre les deux valves.

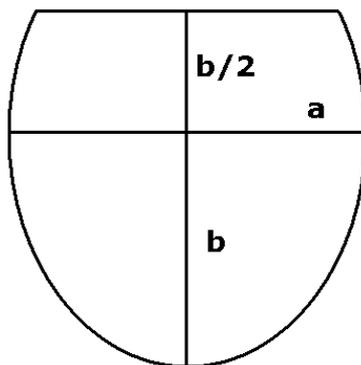


**Figure 48 : Intégration du Second Modèle Ventriculaire avec une Précharge et une Postcharge simplifiée.**

Le tableau 2 de l'annexe C présente les valeurs de paramètres utilisées pour la simulation. Pour la précharge, la valeur de la source de flux constante est la même que pour le 1<sup>er</sup> modèle de ventricule ainsi que les paramètres des valves. Les paramètres de la capacité auriculaire et des éléments représentant la postcharge proviennent de la littérature (*McInnis 1985, Takata 1997, Heldt 2002*). De nombreuses valeurs de paramètres ventriculaires sont tirées de la littérature c'est le cas pour les propriétés mécaniques actives et passives (*Chaudhry 1996, Hunter 1998*).

Les autres paramètres ont été fixés suivant des considérations géométriques (rayon de courbure, ...). Dans ce modèle, le ventricule est assimilé à un ellipsoïde de révolution qui est défini par son demi petit axe  $a$  et son demi grand axe  $b$ . Pour approcher la forme ventriculaire, l'ellipsoïde est tronqué afin de marquer le plan basal. Dans (*Streeter 1973*), la position du plan basal est définie par un facteur de troncature  $fb$  défini comme le rapport entre la distance équateur-base et la distance équateur-apex. Comme les variations de  $fb$  entre la diastole et la systole sont négligeables, *Streeter et al* (*Streeter 1973*) suggèrent de prendre  $fb = 0.5$ .

Dans le milieu clinique, les dimensions du ventricule peuvent être mesurées grâce à l'échographie cardiaque. En effet, les comptes-rendus d'échographie donnent habituellement la longueur ( $L$ ) et le diamètre ( $D$ ) du ventricule en diastole et en systole. Il est donc possible de trouver facilement les dimensions de l'ellipsoïde correspondant aux mesures cliniques. En effet, en considérant que le diamètre est mesuré à l'équateur, le demi petit axe peut être obtenu :  $a = D/2$ . De la même manière, le demi grand axe peut être calculé en considérant la définition du plan basal de (Streeter 1973) :  $b = 2L/3$  (Figure 49). Dans cette partie, des paramètres moyens mesurés sur des sujets adultes sains sont utilisés :  $a = 2$  cm et  $b = 4.8$  cm. Cependant, dans le cadre de l'adaptation du modèle à chaque patient, il sera aisé avec cette méthode de trouver les dimensions de l'ellipsoïde qui permettent d'approcher chaque ventricule.



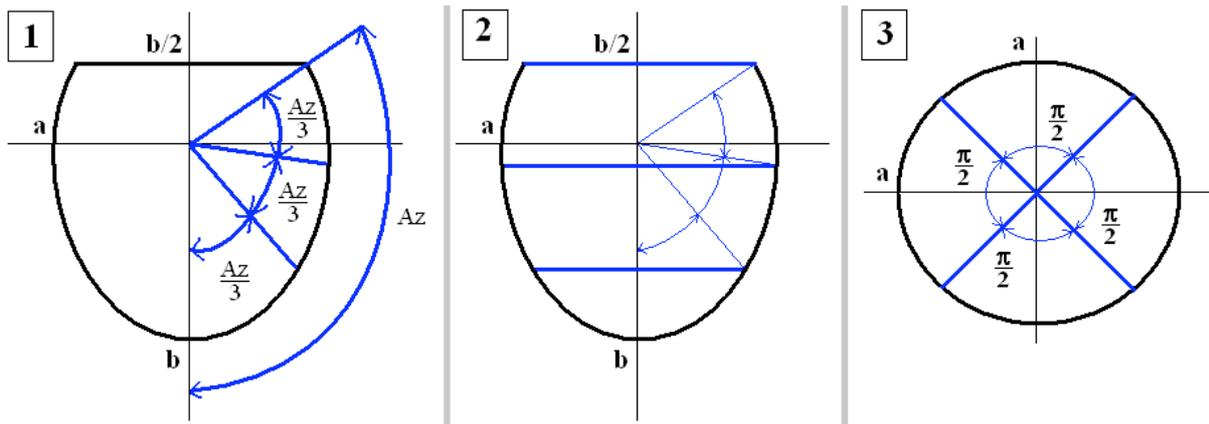
**Figure 49 : Dimensions du Ventricule.**

Le découpage du ventricule peut alors être effectué en 12 éléments. La hauteur du ventricule est divisée en trois parties de manière à former des angles azimutaux égaux (Figure 50). Comme le plan basal est placé à  $b/2$ , l'angle total ( $Az$ ) entre la base et l'apex peut être calculé :

$$\frac{b}{2} = b \cdot \cos(\varphi) \text{ d'où } \varphi = \frac{\pi}{3} \quad (88)$$

$$Az = \pi - \varphi = \frac{2\pi}{3}$$

Trois couches sont alors définies : basale, médio-ventriculaire et apicale. Chacune d'entre elles est divisée en 4 parties égales de manière à former des angles égaux à  $\pi/2$ . Ainsi les limites angulaires de chaque segment sont définies.



**Figure 50 : Découpage du second Modèle Ventriculaire.**

À partir de ce découpage ventriculaire, il est possible de calculer sur chaque segment la surface endocardique ( $S$ ) et les rayons de courbures dans la direction du parallèle et du méridien afin d'obtenir les coefficients  $K_r$ ,  $K_\theta$  et  $K_\varphi$  (équation ( 60 ), ( 61 ) et ( 62 )). Les autres paramètres géométriques utilisés sont l'épaisseur ventriculaire ( $e$ ) et l'angle des fibres ( $\psi$ ). Les travaux de Streeter (*Streeter 1979*) ont montré que le ventricule est plus épais à la base qu'à l'apex. De plus, ces travaux ont permis de quantifier l'orientation des fibres afin de montrer que celles-ci sont majoritairement tangentielles aux surfaces endocardiques et épicaudiques et que leurs orientations varient de  $-60^\circ$  à l'endocarde à  $90^\circ$  à l'épicarde. Nos valeurs s'appuient sur ces considérations mais il nous a semblé plus raisonnable de retenir, dans un premier temps, les caractéristiques moyennes pour chaque segment. Aussi une valeur moyenne de l'épaisseur et un angle moyen des fibres seront utilisés. La valeur de la capacité du plan valvulaire est estimée en supposant que celle-ci à une valeur assez faible pour avoir peu d'influence sur le comportement ventriculaire.

Enfin, il est nécessaire de s'intéresser à l'activation électrique des différents segments. Les périodes de dépolarisation rapide ( $UDP$ ) de chaque automate sont à définir car c'est à la fin de cette phase qu'une impulsion est transmise aux cellules voisines. Ces périodes sont fixées de manière à reproduire globalement les isochrones d'activation électrique définie dans (*Durrer 1970*). On a donc pris pour chaque automate  $UDP = 10\text{ms}$  ; ce qui correspond à un délai de conduction égal à  $10\text{ms}$  dans le sens vertical et à  $30\text{ms}$  dans le sens horizontal à cause du caractère anisotrope de l'activation électrique cardiaque.

### **6.3 Résultats qualitatifs de simulation**

#### *6.3.1 Présentation des données de pression intraventriculaire*

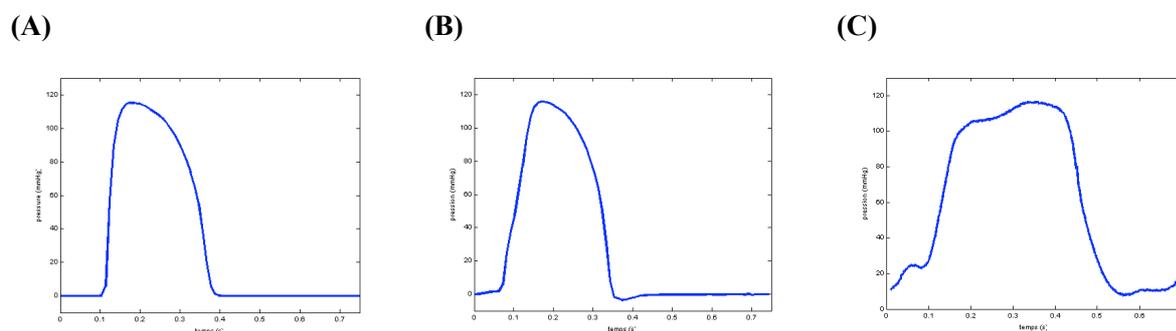
Des expérimentations animales sur le porc ont été réalisées par le Laboratoire de Génie biomédical à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (*Lavigne 2001*). Cet animal a été choisi car le cœur porcine présente beaucoup de similarités avec le cœur humain. L'acquisition de différentes variables

cliniques a été réalisée sur 3 porcs : l'ECG, les pressions intraventriculaires et intramyocardiques, les phonogrammes thoracique, épigastrique, transœsophagien, intraventriculaires et intramyocardiques. Dans ce travail, seule la pression intra-ventriculaire est utilisée. Son acquisition s'est effectuée suite à une thoracotomie latérale gauche. L'insertion d'un cathéter-micromanomètre (Millar Instrument, SPC-350, 5F) par l'artère carotide droite a permis d'obtenir la pression intra-ventriculaire. Celle-ci est analysée dans différentes conditions de postcharge.

L'augmentation de la postcharge est réalisée par coarctation de la racine aortique alors que la diminution de celle-ci se fait par l'injection de nitroprussiate sodique. Ainsi, les données servent de support pour comparer de manière qualitative les signaux simulés par les deux modèles ventriculaires, en état stationnaire et lors des variations de la postcharge.

### 6.3.2 Résultats des simulations en état Stationnaire

La Figure 51 (51.A et 51.B) montre les pressions ventriculaires gauches simulées à l'aide, respectivement, du premier et du second modèle de ventricule. Ces courbes peuvent être comparées avec les données réelles de la Figure 51.C. Il est remarquable d'apprécier que les ordres de grandeur des amplitudes de pression sont cohérents avec la réalité et avec les connaissances, puisque les pressions ventriculaires systoliques simulées atteignent des valeurs égales à 120 mmHg.

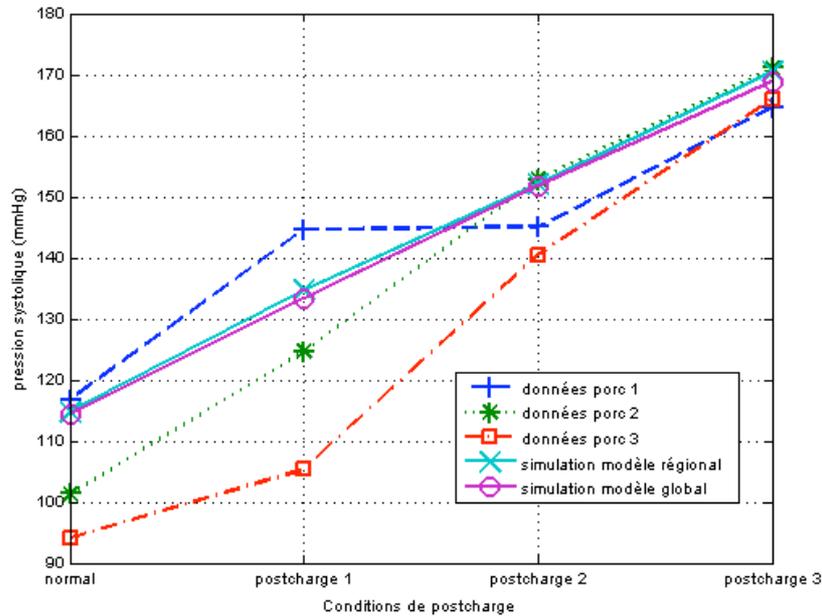


**Figure 51 : Pression Ventriculaire simulée à l'aide du premier modèle de ventricule (1), du second modèle de ventricule (2) et Pression Ventriculaire Réelle (3).**

La morphologie des pressions ventriculaires expérimentales obtenues sur les porcs est particulière notamment au niveau de la fin de la systole (haut de la courbe). Cette allure n'est pas habituellement observée si l'on se réfère aux courbes communément montrées dans les livres de physiologie. De plus la durée de l'onde de pression est également plus élevée que dans les simulations. La troisième partie de la thèse s'attachera à expliquer ces différences en utilisant les modèles de ventricules.

### 6.3.3 Comportement des modèles ventriculaires

Afin de simuler une augmentation de la postcharge, la valeur de la résistance modélisant l'obstacle aortique est modifiée. La Figure 52 montre les variations des pressions ventriculaires systoliques simulées et expérimentales avec la postcharge.



**Figure 52 : Variation de la Pression Ventriculaire Systolique avec la Postcharge pour les deux modèles ventriculaires et les trois porcs.**

Il est possible d'observer que l'augmentation de la pression est proportionnelle à l'augmentation de la postcharge. En effet, l'élévation de la résistance de sortie oblige le ventricule à développer une pression plus grande. Ce point illustre une propriété importante du comportement ventriculaire caractérisé par l'adaptation cardiaque aux conditions de remplissage et d'éjection. Cela est dû à l'élasticité ventriculaire qui est très bien illustrée par le modèle d'élastance variable. Il est encourageant de constater que les réactions des ventricules (modèle 1 et 2) face à des postcharges s'apparentent aux réactions naturelles. Ceci laisse entrevoir la pertinence de son intégration dans un modèle complet de circulation contrôlé par un modèle de SNA.

Sur cette expérimentation, on observe également que les deux modèles de ventricule ont des comportements similaires. Ainsi, lorsque les variations de la pression artérielle en conditions non-stationnaires seront étudiées, il pourra être intéressant d'utiliser le modèle global de ventricule afin de réduire les temps de simulation. Lors d'une étude plus fine du ventricule, le modèle régional sera préféré.

## **7 Modèle cardiovasculaire**

L'objectif de ce paragraphe est d'analyser le modèle cardiovasculaire complet incluant les ventricules, les oreillettes, la circulation et le SNA. Le ventricule se décline sous la forme du modèle global ou du modèle géométrique. Certaines variables du SCV (pressions ventriculaires et artérielles) peuvent être visualisées en condition stationnaire. Afin d'analyser le comportement du modèle, des simulations seront réalisées dans le cadre d'un test classique du SNA (manœuvre de Valsalva).

### **7.1 *Intégration des modèles ventriculaires globaux avec la circulation et le SNA***

Le modèle circulatoire utilisé dans cette partie est celui incluant uniquement les gros vaisseaux : aorte, artères systémiques, artérioles et capillaires systémiques, veines systémiques, veine cave, artères pulmonaires, artérioles et capillaires pulmonaires, veines pulmonaires. Celui-ci intègre les modèles de ventricules globaux et le SNA. Les paramètres circulatoires (capacités, résistances et inerties) viennent de la littérature. De nombreux travaux (*McInnis 1985, Heldt 2002, Olufsen 2005*) proposent des valeurs pour ces paramètres. Notre modèle associe les valeurs de paramètres de ces différents modèles. Les ventricules sont modélisés de manière globale et les paramètres ventriculaires sont ceux décrits précédemment.

Les modèles de baroréflexe et de réflexe cardio-pulmonaire sont intégrés au modèle cardiovasculaire complet. Ceux-ci utilisent des valeurs basales qui correspondent aux valeurs de certains paramètres du SCV lorsqu'il n'y a pas de régulation. La plupart de ces valeurs sont extraites de la littérature. Pour les constantes du modèle de SNA, on trouve dans la littérature des valeurs qui restent inchangées d'un modèle à l'autre (retards sympathique et vagal, constantes de temps sympathique et vagale, constante de temps barorécepteurs, fonction de saturation). Cependant les valeurs de certains paramètres dépendent de notre modèle et de la manière dont s'intègrent le SCV et le SNA. Les valeurs de ces paramètres sont donc estimées dans un premier temps. Dans la troisième partie de ce travail, celles-ci seront identifiées à partir de la comparaison entre signaux simulés et réels. Tous les paramètres utilisés sont donnés dans l'annexe C.

### **7.2 *Intégration des modèles ventriculaires géométriques avec la circulation et le SNA***

Le modèle étudié est composé de la circulation et du SNA décrits ci-dessus. Les ventricules sont remplacés par le modèle géométrique ventriculaire. Les paramètres du ventricule gauche sont présentés dans l'annexe C. De plus, une représentation du ventricule droit est intégrée. Les longueurs des ventricules gauche et droit sont supposées égales (*Szathmary 1994*) :

$$b_{VG} = b_{VD}$$

Le rayon du ventricule droit peut être obtenu grâce aux comptes-rendus d'échographie cardiaque. Comme les rayons ventriculaires gauche et droit ont les mêmes ordre de grandeur, on considère qu'ils sont égaux (*Szathmary 1994*) :

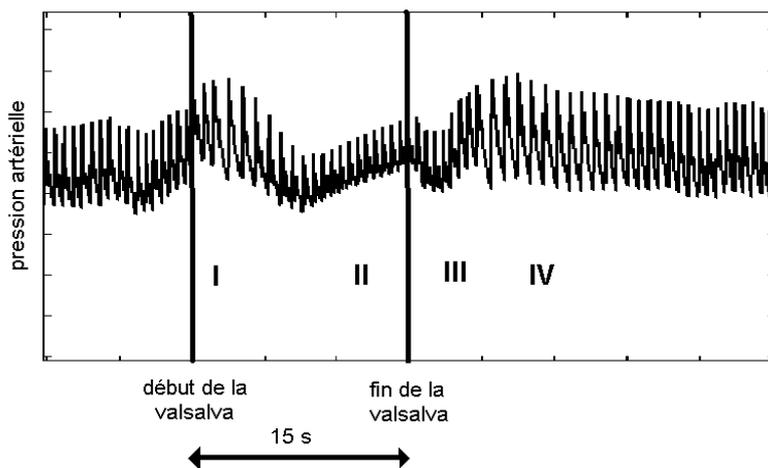
$$a_{VG} = a_{VD}$$

Dans cette partie, des paramètres moyens mesurés sur des sujets adultes sains sont utilisés :  $a = 2$  cm et  $b = 4.8$  cm. La principale distinction entre les deux ventricules est la différence entre leurs épaisseurs. En effet, le ventricule gauche est environ trois fois plus épais que le ventricule droit.

### 7.3 Résultats qualitatifs

#### 7.3.1.1 Présentation de la manœuvre de Valsalva

La manœuvre de Valsalva est une épreuve respiratoire qui consiste à effectuer une expiration forcée pendant 15 secondes et à maintenir la pression à la bouche à une valeur de 40 mmHg ou de 30 mmHg. Ce test entraîne une augmentation de la pression intrathoracique. Cette élévation de la pression à l'intérieur du thorax produit une élévation de la pression à l'intérieur des gros vaisseaux thoraciques.



**Figure 53 : Phases Caractéristiques de la Manœuvre de Valsalva observées sur la pression artérielle.**

La Figure 53 montre un exemple de données réelles (pression artérielle et fréquence cardiaque) enregistrées lors d'un test de Valsalva. On peut distinguer quatre phases des variations de la pression sanguine :

- La phase I commence au début de l'élévation de la pression intrathoracique. La pression artérielle augmente, bien que le retour veineux vers le cœur droit soit réduit. En effet, la hausse de la pression à l'intérieur du thorax favorise le retour sanguin de la circulation pulmonaire au cœur gauche.
- Dans la phase II, la pression artérielle chute. Cela est dû à la pression thoracique qui limite le retour veineux vers les cœurs droit et gauche.

- La phase III marque la fin de l'expiration forcée et la baisse de la pression à l'intérieur du thorax. La pression artérielle reste tout d'abord basse, car le retour veineux gauche demeure limité bien que le retour veineux droit soit revenu à des valeurs supérieures à la normale.
- La phase IV est signée par une augmentation du retour veineux gauche et donc une augmentation de la pression artérielle jusqu'à ce que l'excès de retour veineux soit complètement pompé.

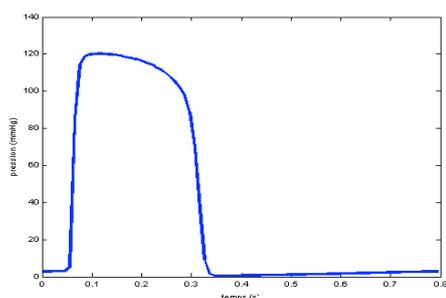
Les variations de la fréquence cardiaque pendant la manœuvre de Valsalva reflètent la réponse des barorécepteurs aux variations de la pression artérielle. Ainsi, on peut noter une tachycardie en phase II puis une baisse de la fréquence cardiaque en phase III et VI.

Une série d'acquisitions, lors de manœuvre de Valsalva par des individus masculins jeunes, a été réalisée à l'aide du système 'Task Force' au CHU de Rennes. Ce système d'acquisition permet d'obtenir la pression artérielle continue non-invasive et l'ECG dont est extraite la fréquence cardiaque. Les signaux seront utilisés en référence.

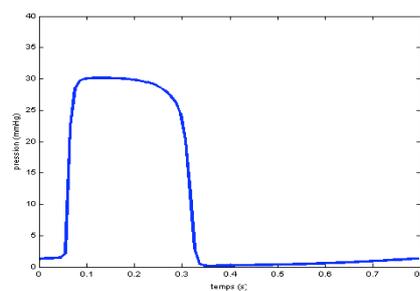
### 7.3.2 Comportement du modèle en phase stationnaire

La Figure 54 (A et B) montre les pressions ventriculaires gauches et droites simulées à l'aide du premier modèle de ventricule. Les ordres de grandeurs des amplitudes obtenues sont réalistes dans les deux cas puisqu'il est possible d'observer des pressions ventriculaires systoliques gauches et droites égales environ à 120 mmHg et 30 mmHg.

(A)



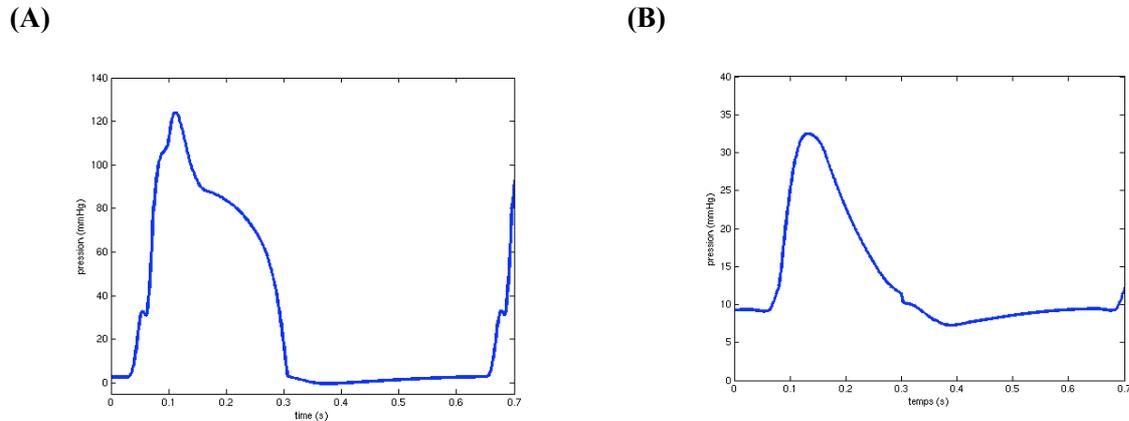
(B)



**Figure 54 : Pressions ventriculaires gauche (A) et droite (B) simulées avec le premier modèle de ventricule.**

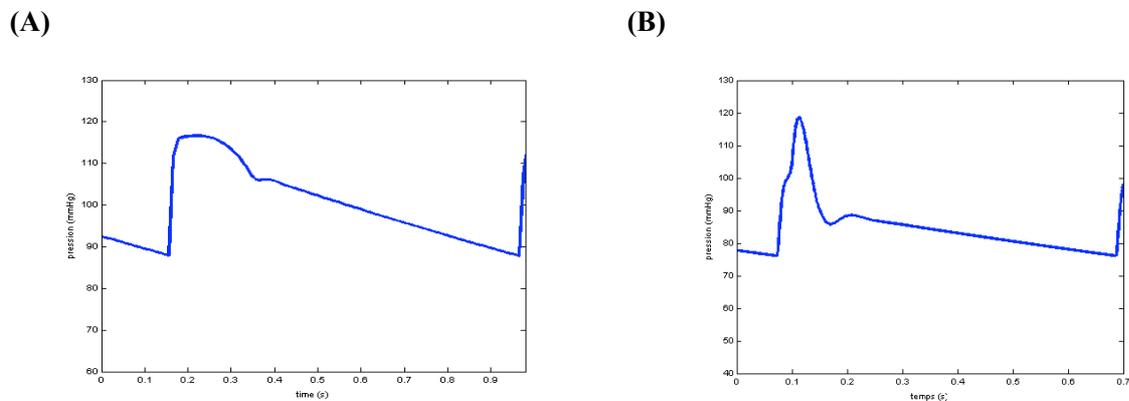
Les pressions ventriculaires gauche et droite simulées à l'aide du second modèle de ventricule sont présentées Figure 55. Les ordres de grandeurs sont également réalistes (pressions ventriculaires systoliques gauche et droite égales environ à 120 mmHg et 20 mmHg). Les morphologies des ondes de pression diffèrent pour les deux modèles ventricules. On observe que la dynamique des courbes ventriculaires pour le second modèle est plus complexe. Cela s'explique notamment par la description de l'activité électrique qui prend en compte les phénomènes de propagation. Les petites discontinuités

observées s'expliquent par la résolution spatiale des modèles. Celle-ci est particulièrement faible pour le ventricule droit. De plus, la description plus précise du septum permet de prendre en compte l'effet de la pression du ventricule gauche sur celle du ventricule droit. Ces deux constats peuvent expliquer la forme de la décroissance de la pression ventriculaire droite.



**Figure 55 : Pressions ventriculaires gauche (A) et droite (B) simulées avec le second modèle de ventricule.**

Il est également possible de visualiser les pressions artérielles associées aux deux modèles (Figure 56). La forme de ces pressions est particulièrement réaliste puisqu'il est possible d'observer l'onde dicrotique qui correspond au rebond de pression après la fermeture de la valve aortique.

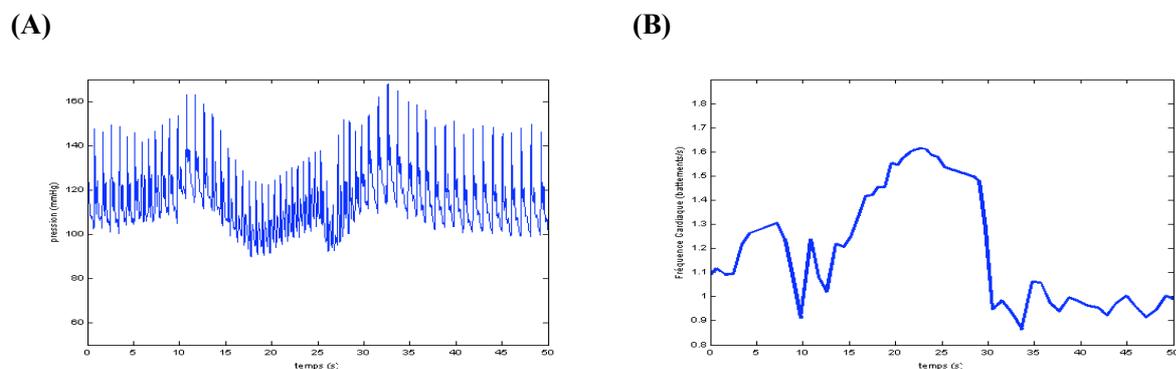


**Figure 56 : Pression artérielle simulée avec le premier modèle de ventricule (A) et le second modèle de ventricule (B)**

### 7.3.3 Comportement des modèles lors de manœuvres de Valsalva

La Figure 57 montre un exemple de données réelles (pression artérielle et fréquence cardiaque) lors d'une épreuve de Valsalva. Les quatre phases caractéristiques sont facilement identifiables sur la courbe de pression artérielle. La forme de la fréquence cardiaque est également spécifique à la manœuvre de Valsalva. Il est cependant possible d'observer des variations instantanées du signal qui reflètent l'instabilité réelle du SCV dû à l'adaptation à de nombreux paramètres internes (respiration,

variations du volume sanguin, ...) et externes (température, stress, mouvement du corps, ...). Il est important de noter que le modèle ne traduit que le comportement dû au baroréflexe qui produit les variations globales du signal. Pour obtenir les variations rapides dans les simulations, il aurait été possible de rajouter du bruit dans le modèle comme dans (*van Roon 1998*). Cette solution permet d'accroître le réalisme visuel des simulations, mais présente peu d'intérêt du point de vue de l'interprétation des signaux.

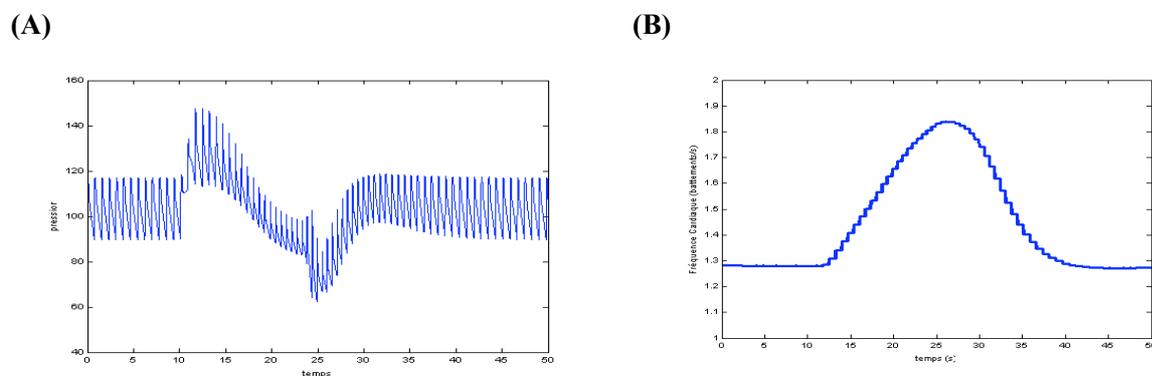


**Figure 57 : Pression artérielle (A) et fréquence cardiaque (B) lors d'une manœuvre de Valsalva.**

La manœuvre de Valsalva est simulée, en utilisant le modèle de circulation le plus simple qui comprend une boucle unique pour la circulation systémique, et en augmentant la pression transmurale des gros vaisseaux thoraciques (aorte, artère pulmonaire, veine cave) et des cavités cardiaques (oreillettes et ventricules). On effectue ainsi une hausse de la pression thoracique égale à 40 mmHg pendant 15 secondes. Cela se traduit par l'introduction dans le modèle d'une source d'effort modulée raccordée aux éléments capacitifs par une jonction 1 traduisant les relations suivantes :

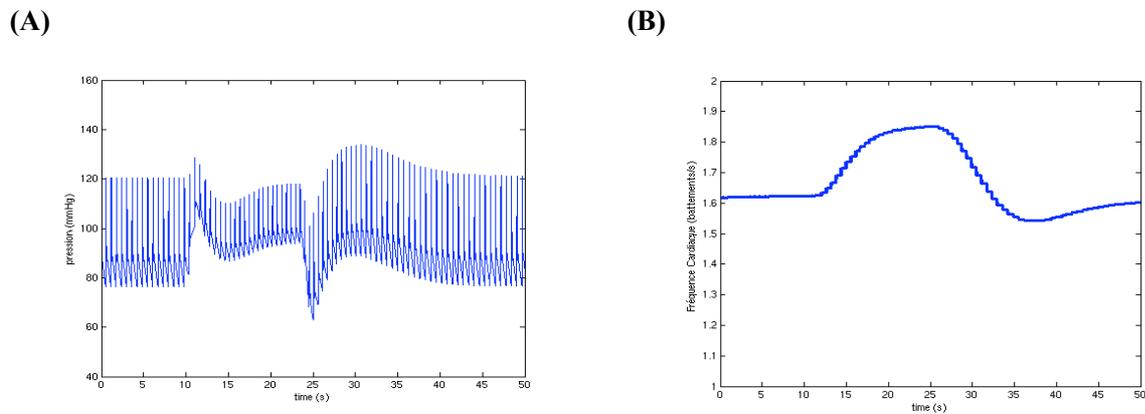
- Au niveau des vaisseaux et oreillettes :  $P_{totale} = P_{vaisseau} + P_{valsalva}$  avec  $P_{valsalva} = 40mmHg$
- Au niveau des ventricules :  $F_{totale} = F_{vaisseau} + F_{valsalva}$  avec  $F_{valsalva} = S.P_{valsalva}$

Pour le premier modèle de ventricule, l'augmentation de pression thoracique liée à la manœuvre de Valsalva est appliquée à chaque ventricule. Un exemple type de simulation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est reportée Figure 58.



**Figure 58 : Pression artérielle (A) et fréquence cardiaque (B) simulées avec le premier modèle de ventricule.**

Pour le second modèle de ventricule, la pression est appliquée à chaque segment de paroi libre en excluant les parties septales. Comme précédemment un exemple de réponse typique est illustrée Figure 59.



**Figure 59 : Pression artérielle (A) et fréquence cardiaque (B) simulées avec le second modèle de ventricule.**

La comparaison des simulations avec l'ensemble des données acquises lors du protocole montre que l'on retrouve les quatre phases caractéristiques de la manœuvre de Valsalva, en particulier : l'augmentation de pression pendant la phase I, une forte baisse et une remontée en phase II, une chute succincte de la pression en phase III et, enfin, une remontée et un retour à la normale en phase IV. Il est notamment remarquable de constater en phase II l'influence du SNA qui se traduit par une remontée de la pression artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque; puis en phase III et IV une diminution de la fréquence cardiaque et un retour à la normale particulièrement visible sur le modèle 2. Les modèles semblent donc bien reproduire les variations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque lors d'une manœuvre de Valsalva. Cependant, la forme des signaux obtenus diffère selon le modèle utilisé. On remarque notamment que la forme rebondie de la courbe en phase IV est beaucoup plus prononcée pour le modèle 2 ; ce qui laisse penser que cette phase de la manœuvre de Valsalva s'explique par le comportement ventriculaire.

### **Conclusion**

Un modèle complet du SCV a été décrit dans cette partie. Une des premières particularités de ce travail est de proposer un modèle dont la structure n'est pas fixe, mais modulable selon l'application clinique visée. Ainsi, pour différents composants du SCV, deux modèles de complexités différentes sont présentés ; c'est le cas des ventricules, des oreillettes et de la circulation systémique. Afin que le comportement du SCV soit plus réaliste, un modèle de SNA est intégré permettant de réguler certaines variables cardiovasculaires, telles que la fréquence cardiaque, la contractilité ventriculaire, la résistance périphérique et le retour veineux.

Les premiers résultats qualitatifs présentés ont permis de montrer le bien fondé de notre démarche. En effet, les modèles de ventricule permettent de reproduire qualitativement des situations réelles et présentent des comportements satisfaisants face à des conditions non-stationnaires (variation de la postcharge, manœuvre de Valsalva). Les modèles les plus complets montrent aussi de bons résultats notamment pour la manœuvre de Valsalva.

La troisième et dernière partie de ce manuscrit se veut fondamentalement plus prospective et a la volonté d'inclure le modèle dans une démarche diagnostique complète en associant signaux et modèle, en allant de fait vers une approche spécifique-patient. Ceci implique bien sûr de maîtriser et d'aborder des concepts d'identification de paramètres mais aussi de choisir des niveaux de représentation réalistes et comparables avec des examens cliniques.

## **Partie 3 : Vers une approche spécifique-patient**

### ***Introduction***

Dans la plupart des modèles du SCV existants, le nombre de paramètres est très important, et leur valeur est, parfois, très difficile à déterminer. En effet, l'anatomie et l'état physiopathologique varient fortement d'un individu à l'autre. Idéalement, le modèle doit être non seulement capable de reproduire et de décrire des comportements généraux, mais aussi de se calibrer à chaque individu de manière à fournir des informations spécifique-patient. Ainsi, il est intéressant d'adapter certains paramètres du modèle à des données réelles ; ce qui implique l'utilisation d'un algorithme d'identification. Cette démarche est appliquée ici à deux problématiques cliniques : l'étude du SNA et l'analyse de l'activité ventriculaire.

L'étude non-invasive du SNA est facilitée par la réalisation de tests cliniques, tels que le Test Tilt au cours desquels des signaux ECG et de pression sont enregistrés. Classiquement, leur analyse est effectuée à partir de marqueurs calculés sur les domaines temporel et fréquentiel. Cependant, l'interprétation physiologique de ces marqueurs demeure difficile. En effet, le SCV est un système complexe et il peut être délicat de trouver l'origine d'anomalies éventuelles mises en évidence par les tests cliniques. Ainsi, l'utilisation d'un modèle mathématique conjoint du SCV et du SNA peut permettre d'améliorer la compréhension du comportement de ces systèmes.

Par ailleurs, l'étude du comportement du ventricule est primordiale pour la compréhension du SCV et l'analyse diagnostique de nombreuses pathologies, telles que les cardiomyopathies. Un des meilleurs indicateurs de l'activité mécanique cardiaque est la pression ventriculaire. Ainsi, il est important de montrer que notre modèle est capable de produire des simulations réalistes de cette pression.

Néanmoins, ce signal est peu utilisé dans la pratique clinique quotidienne car une acquisition invasive est nécessaire. Or, pour l'applicabilité clinique de notre travail, il est intéressant de travailler avec données représentatives de l'état physiologique du patient qui puissent être mesurées de manière non invasive. Dans ce cadre, des techniques d'imagerie Doppler tissulaire (appelées habituellement *strain* ventriculaire) permettent d'accéder aux déformations régionales du myocarde. L'association de ces données sur les déformations du muscle cardiaque du patient et des approches de type modélisation peut permettre d'obtenir des indications sur les performances de la fonction myocardique et d'interpréter les signaux de *strain*.

L'objectif est, pour chaque étude, de trouver un jeu de paramètres pour lequel le modèle est capable de reproduire certains signaux caractéristiques de l'état du patient. Il est donc important de décrire tout d'abord précisément la démarche qui sera appliquée aux différentes études avant d'aborder les différentes problématiques cliniques.

Dans le premier chapitre, la méthode proposée est décrite. L'objectif est de pouvoir adapter les paramètres du modèle à chaque patient de manière à simuler des signaux les plus proches possibles des signaux réels. L'étape d'identification des paramètres est réalisée en utilisant des algorithmes évolutionnaires.

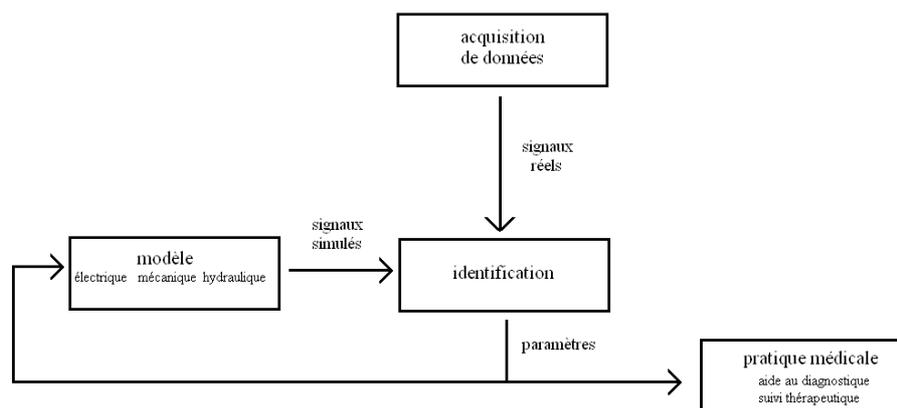
Dans les deuxième et troisième chapitres, la méthode est respectivement appliquée à l'étude du SNA et de l'activité ventriculaire. L'analyse du SNA est réalisée sur des sujets sains et diabétiques et est basée sur un des tests classiques d'exploration cardiovasculaire, nommé le Test Tilt, qui a pour principe d'étudier les variations forcées de la fréquence cardiaque durant un changement de position. L'étude de l'activité ventriculaire est divisée en deux parties, qui reposent sur des signaux expérimentaux de pression ventriculaire et des déformations du myocarde. Ces deux chapitres permettent de valider les modèles selon trois points de vue originaux : *i)* la mesure de l'influence du SNA sur le SCV, qui permet de mettre en évidence le bon fonctionnement du modèle, *ii)* une appréciation de la qualité du modèle à reproduire des mesures de pression intraventriculaire observées sur de porcs, et *iii)* une utilisation du modèle dans une chaîne diagnostique nouvelle de mesure du *strain*.

## Chapitre 1 : L'association des signaux et modèles

L'objectif de notre approche est d'obtenir des simulations spécifiques-patients, c'est-à-dire de simuler les signaux les plus proches possible des signaux réels et permettant l'adaptation du comportement du modèle à chaque patient. Il est donc nécessaire d'identifier les paramètres adéquats du modèle. L'intérêt de ce type d'approche est double : interpréter les valeurs des paramètres et pouvoir simuler des signaux physiologiques. Ce chapitre présente donc le principe de la démarche suivie et décrit très succinctement les algorithmes évolutionnaires qui ont été choisis afin d'identifier les paramètres du modèle.

### **1 Principe de notre approche**

Ce travail présente un processus d'aide à l'interprétation de signaux physiologiques basé sur les modèles cardiovasculaires développés (Figure 60). Le processus inclut 4 entités principales : un modèle cardiovasculaire ou ventriculaire  $\mathcal{M}$ , un système d'acquisition permettant d'obtenir les signaux réels observables  $S_0$ , un système d'identification permettant d'obtenir le jeu de paramètres  $\mathcal{P}$  du modèle spécifique à chaque patient et une entité permettant l'interprétation des paramètres obtenus à l'aide d'indicateurs  $\mathcal{X}_S$ , tels que  $\mathcal{X}_S = \mathcal{M}(\mathcal{P})$ .



**Figure 60 : Principe global de l'approche.**

L'étape d'acquisition de données permet d'obtenir des signaux réels  $S_0$  caractéristiques de l'état du patient. Selon l'application visée, le choix de la nature des enregistrements peut être effectué (ECG, pression ventriculaire, imagerie Doppler...). Ces signaux peuvent être traités de manière à pouvoir extraire certaines informations (fréquence cardiaque, déformations myocardiques, ...). Des protocoles cliniques permettent d'obtenir les signaux réels dans des conditions d'enregistrement standardisées, qui vont permettre la comparaison avec les signaux simulés. Ces protocoles seront décrits ultérieurement car ils diffèrent selon les applications.

Le choix de  $\mathcal{M}$ , est également effectué selon l'application. Un des intérêts de ce travail, déjà souligné au paragraphe précédent, est d'avoir un modèle modulable. En effet, les différents composants du SCV ont été modélisés avec des degrés de complexité différents. De plus, la structure du modèle est choisie selon le degré de précision nécessaire et de manière à minimiser les temps de calculs.

L'étape d'identification permettant d'obtenir  $\mathcal{P}$  comprend la définition d'une relation de comparaison ou d'écart entre les signaux réels et simulés, et l'utilisation d'une méthode de minimisation de cet écart.

La dernière étape est l'interprétation des paramètres spécifiques-patients. L'objectif est d'obtenir des indicateurs de l'état physiopathologique du patient. En effet, l'interprétation directe des signaux réels étant souvent difficile (grande variabilité inter-patient, bruit...), ces indicateurs peuvent faciliter l'interprétation de données physiologiques. On peut résumer les différentes étapes de l'approche retenue :

1. Choix du modèle  $\mathcal{M}$ .
2. Détermination d'un critère de distance entre  $S$  et  $S_0$
3. Définition d'un algorithme d'identification adapté.
4. Interprétation des paramètres.

## **2     Algorithme de l'identification**

La construction du modèle est réalisée principalement à partir de considérations physiques sur le système étudié. Il est possible de trouver dans la littérature des valeurs de certains paramètres qui sont estimées à partir de signaux moyennés ou caractéristiques. L'utilisation de ces valeurs peut être intéressante pour obtenir des simulations reflétant un comportement moyen. Cependant, on sait que la plupart des signaux physiologiques diffère fortement d'un individu à l'autre. Pour reproduire les signaux caractéristiques d'un patient, tous les paramètres du modèle devraient être déterminés. Or, cette solution n'est pas envisageable car les modèles développés dans ce travail sont trop complexes, le nombre de paramètres est trop élevé et l'accès à un nombre de signaux observables suffisant est difficile. La solution adoptée consiste à utiliser une partie des paramètres provenant de la littérature et à déterminer les autres à l'aide d'un algorithme d'identification.

Le choix des paramètres à déterminer dépend tout d'abord des signaux réels à partir desquels est réalisée l'identification. En effet, les paramètres les plus sensibles sur la simulation doivent être retenus. De plus, les paramètres qui diffèrent le plus d'un individu à l'autre sont déterminés car ils peuvent être caractéristiques de l'état physiopathologique du patient.

Quand le choix des paramètres à déterminer est effectué, le processus d'identification peut être réalisé. Celui-ci est composé d'une étape de comparaison des signaux réels et simulés qui nécessite la définition d'une fonction d'erreur. L'étape de minimisation de cette fonction est effectuée par un algorithme d'optimisation qui permet de déterminer un nouveau jeu de paramètres à partir desquels de nouvelles simulations sont réalisées. Ainsi l'algorithme s'effectue de manière itérative jusqu'à un critère d'arrêt.

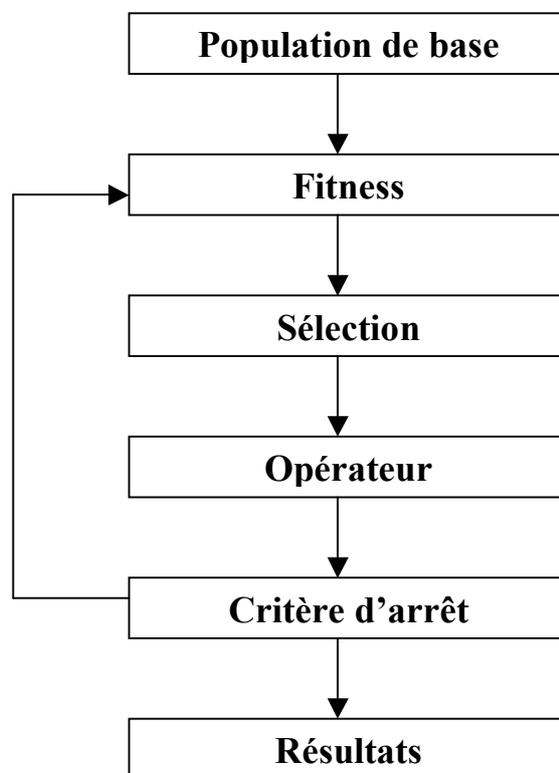
La fonction d'erreur doit, tout d'abord, être déterminée. On a choisi de minimiser la somme des valeurs absolues des différences entre  $S$  et  $SO$  :

$$\varepsilon = \sum_i |S_i - SO_i| \quad (89)$$

Ce critère permet une mise en œuvre assez simple et reflète ce que nous voulons obtenir c'est-à-dire des simulations les plus proches possibles des signaux réels. Cette étape implique que les signaux réels et simulés soient échantillonnés à la même fréquence.

Le critère d'erreur précédemment défini doit être minimisé de manière à optimiser les valeurs des paramètres. Les algorithmes évolutionnaires ont été choisis car ils semblent bien adaptés à notre approche. En effet, ces algorithmes d'optimisation ont l'avantage d'être génériques, c'est-à-dire,

indépendants des propriétés du modèle (linéarité, nombre de paramètres, ...). De plus, on sait que ceux-ci présentent de bons résultats notamment pour l'identification des paramètres de modèles cardiaques (*Hernandez 2001, Diaz-Zuccarini 2003*).



**Figure 61 : Schéma explicatif des algorithmes évolutionnaires.**

Les algorithmes évolutionnaires (AE) sont des méthodes de recherche stochastiques inspirées des théories de l'évolution qui permettent de résoudre des problèmes d'optimisation complexes (*Goldberg 1989*). Ces algorithmes sont basés sur les étapes suivantes (Figure 61) :

1. Une population initiale, constituée de plusieurs individus, est définie. Chaque individu est caractérisé par un "code génétique" et représente une solution potentielle du problème étudié (c'est-à-dire un point dans l'espace de recherche). Les individus de la population initiale sont générés aléatoirement, afin de couvrir au mieux le domaine de recherche et d'éviter les optima locaux.
2. La fonction à optimiser (« fitness ») de chaque individu est calculée.
3. Le processus de sélection consiste à associer à chaque individu une probabilité de sélection qui est calculée à partir de la « fitness ». Cette probabilité permet de déterminer les individus qui vont être conservés dans la population intermédiaire à partir de laquelle vont s'appliquer les opérateurs.
4. Le choix d'un opérateur génétique est effectué selon des probabilités fixées : recombinaison ou mutation. L'opérateur de recombinaison est appliqué sur plusieurs couples d'individus (parents) sélectionnés dans la population. Les parents produisent des enfants qui deviendront les individus de la

population suivante. Il existe plusieurs types d'opérateurs de recombinaison (monopoint, bipoint, ...). L'opérateur de mutation consiste à introduire une perturbation génétique aléatoire de manière à explorer de manière plus complète l'espace de recherche. L'opérateur s'exécute sur la population sélectionnée. Celui-ci permet d'explorer l'espace des états.

5. Il y a plusieurs itérations de l'algorithme jusqu'à un critère d'arrêt qui peut dépendre du résultat obtenu ou d'un temps déterminé.

On peut noter que les AE présentent beaucoup d'avantages pour notre application car ils semblent bien adaptés aux différentes reformulations du problème. En effet, les modèles cardiovasculaires décrits dans la partie 2 ont la particularité d'être modulables et le modèle utilisé pour chaque étude sera différent afin d'optimiser les temps de simulations et l'adéquation du modèle avec le sujet d'étude. L'usage des AE, dans notre cas, permet d'utiliser le même algorithme d'identification pour les différentes études. Dans les applications de ce travail, les algorithmes évolutionnaires ont été configurés comme suit :

- Le code génétique de chaque individu est constitué du vecteur de paramètres du modèle à identifier. Un code génétique à valeurs réelles est donc utilisé. Cette représentation est souvent accompagnée d'une matrice de valeurs maximales et minimales pour chaque gène (paramètre), afin de restreindre l'espace de recherche aux solutions valides.

- La fonction de « fitness » de chaque individu est calculée à partir du critère d'erreur entre les observations du patient et les signaux simulés et le processus de sélection est adapté au problème de minimisation.

- Seuls des opérateurs génétiques standards, définis pour les chromosomes à valeurs réelles, ont été utilisés : la *recombinaison uniforme*, qui crée deux nouveaux individus à partir de deux individus existants (parents), en copiant aléatoirement un paramètre d'un parent ou de l'autre, selon une variable aléatoire uniforme et une *mutation gaussienne*, qui crée un nouvel individu en changeant aléatoirement la valeur d'un paramètre (choisi aléatoirement), à partir d'une distribution gaussienne centrée sur la valeur courante. Cet opérateur de mutation respecte les limites définies pour chaque allèle en tronquant la valeur de mutation si nécessaire. Une description détaillée de ces opérateurs génétiques est présentée dans (Michalewicz 1994).

- Les probabilités de mutation ( $pm$ ) et de recombinaison ( $pr$ ) ont été fixées à 0,1 et 0,9 respectivement. Ces valeurs ont été définies expérimentalement et ont été considérées constantes pendant tout le processus d'identification.

## ***Conclusion***

La démarche abordée est constituée de quatre étapes : la construction du modèle cardiovasculaire ou ventriculaire, l'acquisition des données expérimentales, l'identification des paramètres du modèle et l'interprétation des paramètres obtenus. Cette démarche est appliquée, dans la suite, à l'étude du SNA et du comportement ventriculaire. Pour chaque étude, la démarche d'acquisition des données est décrite. Enfin, l'interprétation des résultats obtenus est effectuée.

## **Chapitre 2 : Analyse de l'activité du SNA**

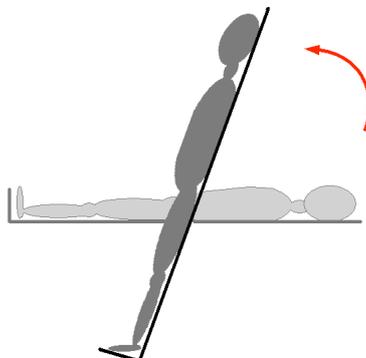
Dans ce chapitre, un premier exemple d'application de l'approche à base de modèles, pour l'aide à l'interprétation des données physiologiques, est présenté. L'objectif est notamment de montrer la faisabilité de l'approche en comparant les résultats obtenus à l'aide des méthodes classiques de traitement du signal.

L'application clinique étudiée dans ce chapitre concerne l'influence du diabète de type II sur le SNA. Le diabète est une pathologie affectant l'assimilation, l'utilisation et le stockage des sucres de l'alimentation en entraînant un excès de sucre dans le sang. Les vaisseaux sanguins et le système nerveux peuvent alors être affectés en entraînant des complications fréquemment observées : cécité, accidents vasculaires cérébraux, infarctus, ... L'influence du diabète de type II sur le SNA est difficile à déterminer. L'utilisation du Test Tilt permet de donner des indicateurs de l'activité du SNA. En effet, durant ce test, il est possible de suivre la fréquence cardiaque (FC) extraite de l'ECG et d'étudier sa variabilité à partir de marqueurs obtenus des domaines fréquentiel et temporel. Or, l'interprétation de ces marqueurs et de leur évolution dans le temps est difficile car la variabilité inter-patient est très élevée. De plus, la fréquence cardiaque est sous l'influence de nombreux facteurs internes et externes, indépendants de l'activité du SNA : respiration, mouvement, stress, température, ...

### **1 Tests classiques du Système Nerveux Autonome (le Test Tilt)**

Le Test Tilt ou test d'inclinaison renseigne sur l'activité du SNA et est utilisé habituellement dans la détection de certaines syncopes. Le principe est d'observer les variations de la pression artérielle et du rythme cardiaque lors d'un changement de position passif (Figure 62) c'est-à-dire lors du passage de la position couchée à la position debout (passage à l'orthostatisme). Le principal effet de la gravité est le

stockage du sang dans les compartiments veineux des parties basses du corps, telles que les jambes, produisant une baisse de la pression artérielle au niveau du thorax. Cette hypotension est régulée par le baroréflexe, afin de revenir à des valeurs stationnaires. Son action entraîne notamment une augmentation de la fréquence cardiaque.



**Figure 62 : Principe du Test Tilt.**

L'acquisition des signaux lors d'un Test Tilt s'effectue selon un protocole précis. À l'arrivée dans la salle d'examen, les électrodes de l'ECG sont placées sur le patient et la fréquence cardiaque est extraite de ce signal ECG. Il peut aussi être possible de mesurer, de façon non invasive, la pression artérielle continue à l'aide d'un système de coussinets gonflables, placé au niveau des doigts, mais ce n'est pas le cas dans cette étude.

Le patient est allongé sur la table de tilt. Des sangles sont mises en place pour permettre le maintien de la personne sur la table et d'éviter la chute. Il conserve cette position pendant une durée de 10 à 15 min de manière à stabiliser la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Après cette période, la table s'incline jusqu'à 80°. Le temps de montée est égal à 11s. Le maintien dans la position debout dure de 20 min à 45 min. Il est demandé au patient de rester calme et d'éviter de bouger les jambes. Il est possible qu'aucune sensation particulière n'apparaisse ; cependant c'est durant cette période que peuvent intervenir les symptômes d'un malaise.

## **2 Méthodes**

La fréquence cardiaque mesurée durant le Test Tilt est analysée de manière classique par des méthodes de traitement du signal dans les domaines temporel et fréquentiel. L'alternative à celles-ci est l'approche modèle décrite précédemment. L'objectif de ce chapitre est de comparer les résultats obtenus avec les deux méthodes de manière à vérifier si les conclusions vont dans le même sens.

### **2.1 *Méthodes traditionnelles d'analyse de la variabilité cardiaque pendant le test de tilt***

Certaines techniques classiques de traitement du signal peuvent être utilisées pour l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) c'est-à-dire les variations de l'intervalle entre deux

battements (intervalle R-R de l'ECG). En effet, l'activité du SNA peut être évaluée par des indices temporels et fréquentiels caractéristiques de la variabilité cardiaque. L'analyse temporelle de la VFC est effectuée à partir de divers outils statistiques, c'est le cas de la déviation standard des intervalles R-R normaux et consécutifs (SDNN) ou de la racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs (RMSSD) (*Kamen 1996, Viola 2004*). La variabilité globale est illustrée par le SDNN et la variabilité instantanée est représentée par le RMSSD qui est considéré un indicateur de l'activité parasympathique (*Kamen 1996, Viola 2004*).

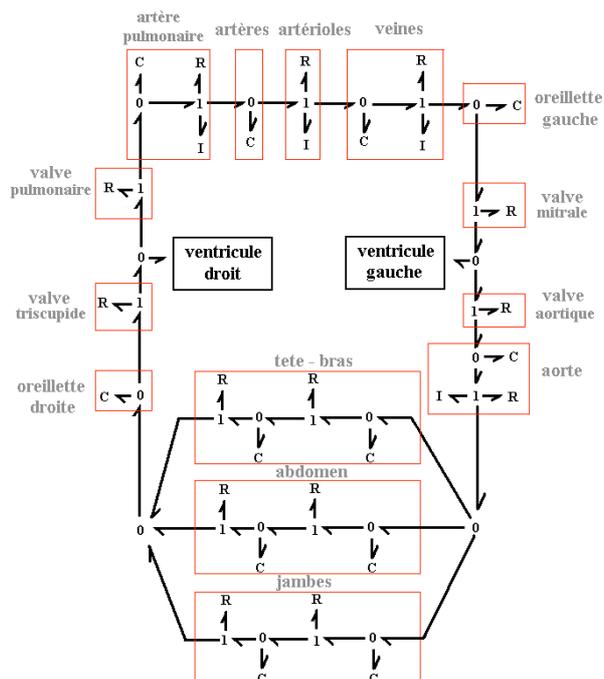
Une analyse fréquentielle de la VFC peut également être utilisée. Celle-ci permet de distinguer deux bandes de fréquences distinctes (*Task-Force 1996*). Une partie basse fréquence du spectre se situe dans une bande de 0.04 à 0.15 Hz. Celle-ci est caractéristique de l'activité sympathique avec une composante parasympathique. La partie haute fréquence se localise dans une bande de 0.15 à 0.50 Hz et reflète principalement l'activité parasympathique. L'analyse fréquentielle de la VFC peut être utilisée pour déterminer la voie prédominante parmi les voies sympathique et parasympathique (*Viola 2004*).

L'interprétation de ce type d'indicateurs est délicate car ils sont nombreux et l'influence de l'activité vagale dans les basses fréquences peut fausser les résultats.

## **2.2 Méthodes à base de modèles**

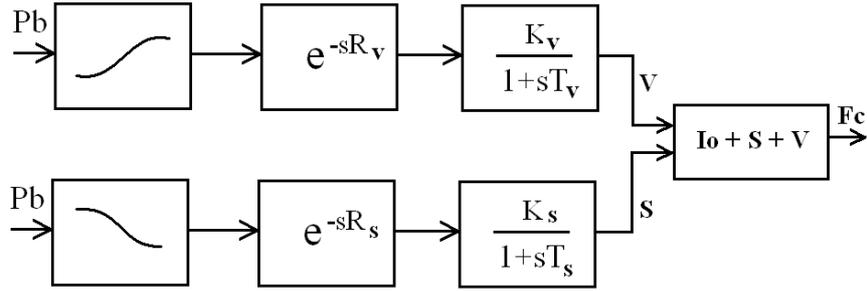
L'utilisation d'un modèle pour la compréhension du comportement des voies sympathique et vagale semble donc intéressante. En effet, plusieurs travaux existants montrent l'intérêt de ce type d'approche. Ainsi, *Melchior et al (1992)* présentent une discussion sur la possibilité d'utiliser un modèle complet du SCV pour la simulation de la réponse orthostatique. *Heldt et al (2002)* proposent un modèle du SCV et du SNA permettant l'étude du Test Tilt. Le modèle complet permet d'obtenir des simulations de la fréquence cardiaque, en état stationnaire et transitoire, satisfaisantes en comparaison aux données moyennes obtenues sur plusieurs individus. Ce travail montre notamment des résultats encourageants en ce qui concerne l'étude de l'influence physiologique d'un vol spatial. Un tel modèle peut également être utilisé pour étudier l'influence d'une altération des propriétés contractiles du myocarde lors d'un Test Tilt notamment lors des cas d'hypotension orthostatique (*Hao 2004*). *Olufsen et al (Olufsen 2004-a, Olufsen 2004-b, Olufsen 2005, Olufsen 2006)* proposent également un modèle permettant l'étude du Test Tilt. Celui-ci est validé à partir de données cliniques obtenues sur trois populations distinctes : personnes jeunes, personnes âgées saines et personnes âgées hypertendues. Le modèle permet de distinguer des différences entre les trois populations au niveau des barorécepteurs. Les travaux cités précédemment sont encourageants en perspective de l'analyse des signaux enregistrés lors de Tests Tilt à l'aide d'un modèle du SCV et du SNA, mais aucun d'entre eux ne propose de résultats issus de l'approche spécifique-patient.

Le modèle utilisé ici pour la simulation du Test Tilt doit, tout d'abord, être décrit. Celui-ci doit être composé d'un modèle cardiaque, du SNA et des réseaux vasculaires. Afin d'étudier l'influence d'un changement de position, les différentes parties du corps doivent être prises en compte (Figure 63). Ainsi le modèle de circulation utilisé est celui distinguant les parties du corps : tête-cou, abdominale et jambes. La circulation pulmonaire est formée d'une seule boucle. Le modèle global de ventricule est utilisé pour les ventricules droit et gauche. Chaque oreillette est décrite par une capacité linéaire connectée, en amont, aux systèmes veineux (systémique et pulmonaire) et, en aval, aux valves auriculo-ventriculaires. Le modèle de SNA est celui défini dans la partie 2 (page 83).



**Figure 63 : Modèle cardiovasculaire utilisé pour l'étude du Test Tilt.**

Le nombre de paramètres du modèle complet étant élevé, il n'est pas possible d'identifier la totalité de ces valeurs avec les données disponibles (non unicité de la solution). Ainsi certaines valeurs ont été fixées. Les paramètres circulatoires (capacités, résistances et inerties) et cardiaques sont extraits de la littérature (*McInnis 1985, Heldt 2002, Olufsen 2005,...*). Notre modèle associe les valeurs de ces différents modèles (voir Annexe C). Même si ces valeurs ont une influence non négligeable sur la fréquence cardiaque, nous avons décidé d'utiliser des valeurs fixes car nous ne disposons pas de signal de pression artérielle exploitable. Comme l'objectif est de comparer les fréquences cardiaques simulées et réelles, il semblait plus naturel de rechercher uniquement les paramètres de la partie du modèle décrivant la régulation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope) : le gain sympathique ( $K_s$ ), le gain vagal ( $K_v$ ), le retard sympathique ( $R_s$ ), le retard vagal ( $R_v$ ), la constante de temps sympathique ( $T_s$ ) et la constante de temps vagale ( $T_v$ ) (Figure 64). Les autres valeurs de paramètres du SNA proviennent de la littérature, comme décrit dans la partie 2.

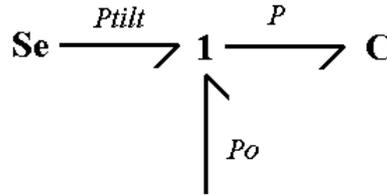


**Figure 64 : Modèle de la régulation de la fréquence cardiaque.**

Le changement de position de la table Tilt entraîne des variations de la pression sanguine dans les différentes parties du corps. Pour prendre en compte cet effet de la gravité dans la simulation du modèle, des pressions sont imposées au niveau des capacités hydrauliques (Heldt 2002). Ces pressions sont introduites à l'aide de sources de pression (Figure 65) reliées aux capacités par une jonction 1 de manière à traduire la relation :

$$P = P_0 + P_{tilt} \quad (90)$$

où  $P_0$  est la pression du fluide dans la position allongée.



**Figure 65 : Introduction de sources de pression au niveau des capacités.**

La forme de la pression imposée est celle présentée dans (Heldt 2002) :

$$P_{tilt} = P_{gravité} \times \sin(\alpha(t)) \quad to \leq t \leq to + t_{tilt} \quad (91)$$

$$P_{tilt} = P_{gravité} \times \sin(\alpha_{max}) \quad t > to + t_{tilt} \quad (92)$$

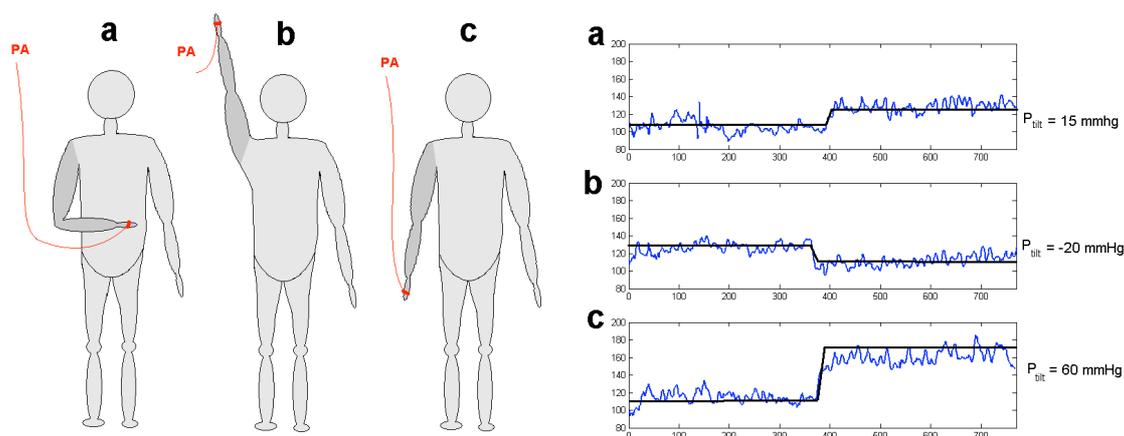
où  $\alpha(t)$  est l'angle de la table qui va de 0 à l'angle maximum  $\alpha_{max}$ ,  $to$  représente le début du test,  $t_{tilt}$  est le temps de montée de la table,  $P_{gravité}$  est la pression due à la gravité qui dépend de la hauteur. Selon les lois de la physique, la pression due à la gravité prend la forme :

$$P_{gravité} = \rho \cdot g \cdot h \quad (93)$$

où  $\rho$  est la masse volumique du fluide,  $g$  est la constante d'accélération de la gravité et  $h$  correspond à la hauteur par rapport à la position du cœur. Comme  $\rho$  et  $g$  sont des constantes (voir Annexe C), en connaissant la distance moyenne de chacune des parties du corps modélisée avec le cœur, il est possible de calculer la pression à imposer. Ainsi, pour un adulte, on considère que la distance moyenne au cœur est égale à -30 cm pour la partie tête-bras, à 20 cm pour la partie abdominale et à 80 cm pour les jambes. Il est donc possible de calculer les variations de pression dues à la gravité pour chaque

partie :  $P_{gravité} = -20\text{mmHg}$  pour la partie tête-bras,  $P_{gravité} = 15\text{mmHg}$  pour la partie abdominale et  $P_{gravité} = 60\text{mmHg}$  pour les jambes.

Afin de vérifier ces valeurs théoriques, trois Tests Tilt spécifiques ont été conduits au CHU de Rennes sur un sujet sain de manière à vérifier expérimentalement les valeurs calculées précédemment. Pendant ces tests, la pression sanguine est mesurée au niveau de l'une des mains par un système d'acquisition. Le premier test se fait en plaçant la main, sur laquelle on mesure la pression artérielle, au niveau de l'abdomen (Figure 66.a). On considère que la différence de pression mesurée lors du passage couché-debout est égale à la différence de pression au niveau de l'abdomen lors du Test Tilt. Pour le deuxième test, le bras est levé (Figure 66.b). Enfin lors du troisième test, le bras est placé en bas (Figure 66.c). De même, la différence de pression mesurée est considérée comme égale à la différence de pression au niveau de la partie haute du corps pour le deuxième test et au niveau de la partie basse du corps pour le troisième test. La Figure 66 montre les données de pression artérielle acquises dans les conditions décrites précédemment, sur un sujet masculin jeune. En prenant en compte ces différences de pression, le modèle est capable de reproduire la réponse au Tilt.



**Figure 66 : Mesure de la pression artérielle moyenne lors de Tests Tilt avec le bras au niveau de : l'abdomen (a), au niveau de la tête (b) et au niveau des jambes (c)**

### 3 Résultats

La méthode a été appliquée sur les signaux recueillis auprès de huit patients avec lesquels ont été réalisés les Tests Tilt. Sur les sujets d'étude, un diabète de type II est diagnostiqué pour quatre d'entre eux. Les quatre autres patients sont des sujets sains qui constituent la population de référence. La fréquence cardiaque mesurée sur chaque patient est tout d'abord analysée à l'aide des méthodes traditionnelles, puis les résultats obtenus, après identification des paramètres du modèle, sont exposés.

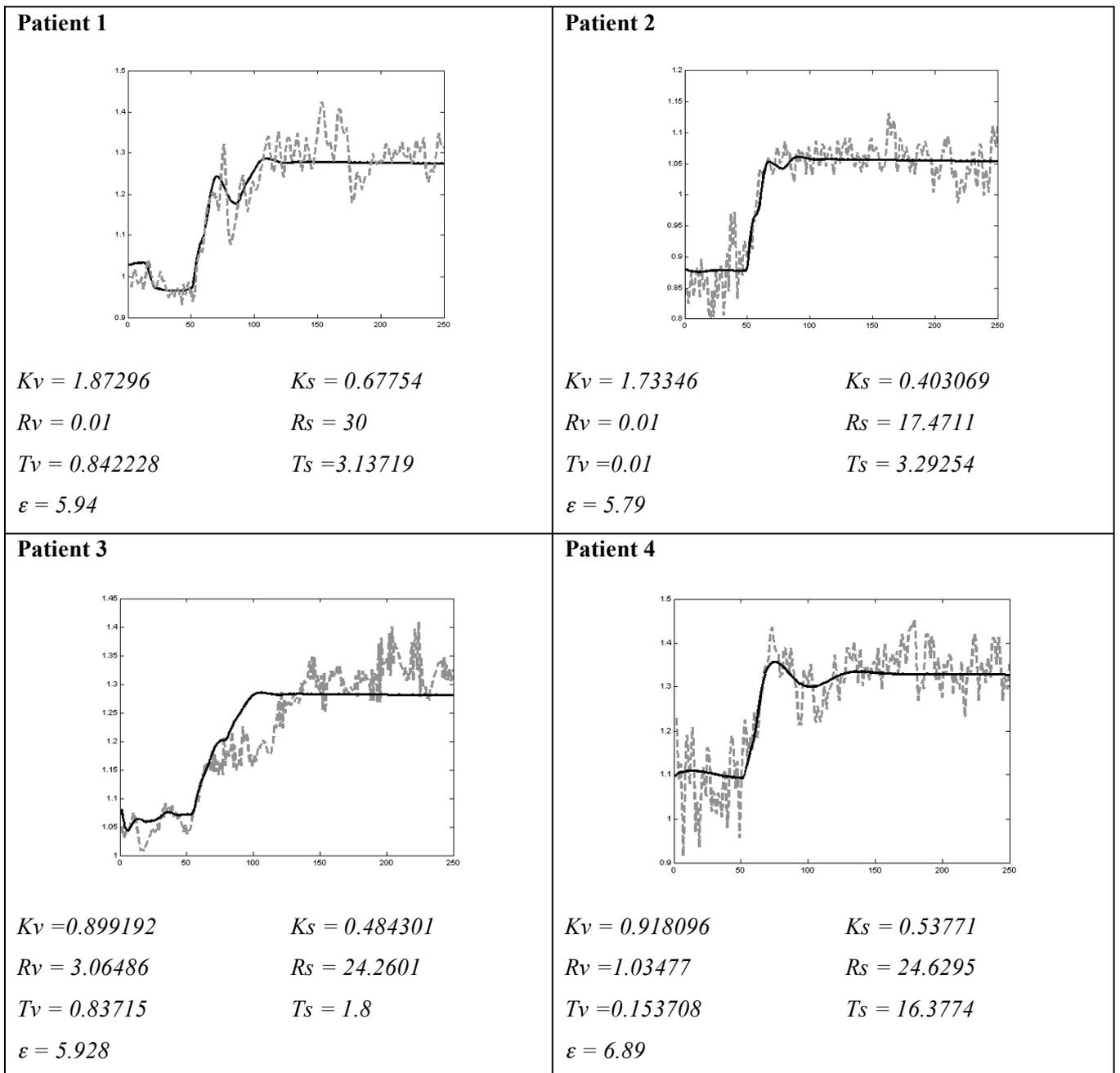
Des indices temporels classiques (*SDNN* et *RMSSD*) ont tout d'abord été calculés. Ensuite, les indicateurs ont été déterminés à partir d'une analyse fréquentielle de la VFC afin d'obtenir les puissances spectrales dans la bande basse fréquence située entre 0.04 à 0.15 Hz (*LF*) et dans la bande haute fréquence située entre 0.15 à 0.50 Hz (*HF*). Le ratio *LF/HF* est aussi calculé à partir de l'étude fréquentielle.

Parallèlement à l'étude sur le Test Tilt, différents tests du SNA décrits par Ewing ont été réalisés (*Ewing 1980*). Cette série de tests non-invasifs permet d'analyser les variations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Dans ce protocole complet, l'épreuve d'orthostatisme est particulièrement intéressante. Au début du test, le patient reste dans la position couchée jusqu'à stabilisation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Ensuite, celui-ci se lève de manière brusque et conserve la position debout pendant plusieurs minutes. La fréquence cardiaque est enregistrée pendant la durée du test. Lors du changement de position, on observe tout d'abord une augmentation de la fréquence cardiaque et, ensuite, une diminution de celle-ci. La valeur de la fréquence cardiaque est mesurée aux 15<sup>ème</sup> et 30<sup>ème</sup> battements après le changement de position. Le ratio, appelé critère d'Ewing (*E*), entre les valeurs obtenues (30/15) traduit alors le quotient entre le plus grand intervalle RR et le plus petit. Les valeurs normales de ce critère se situent au-dessus de 1. Lorsque *E* est inférieur à 1, l'individu est considéré comme pathologique.

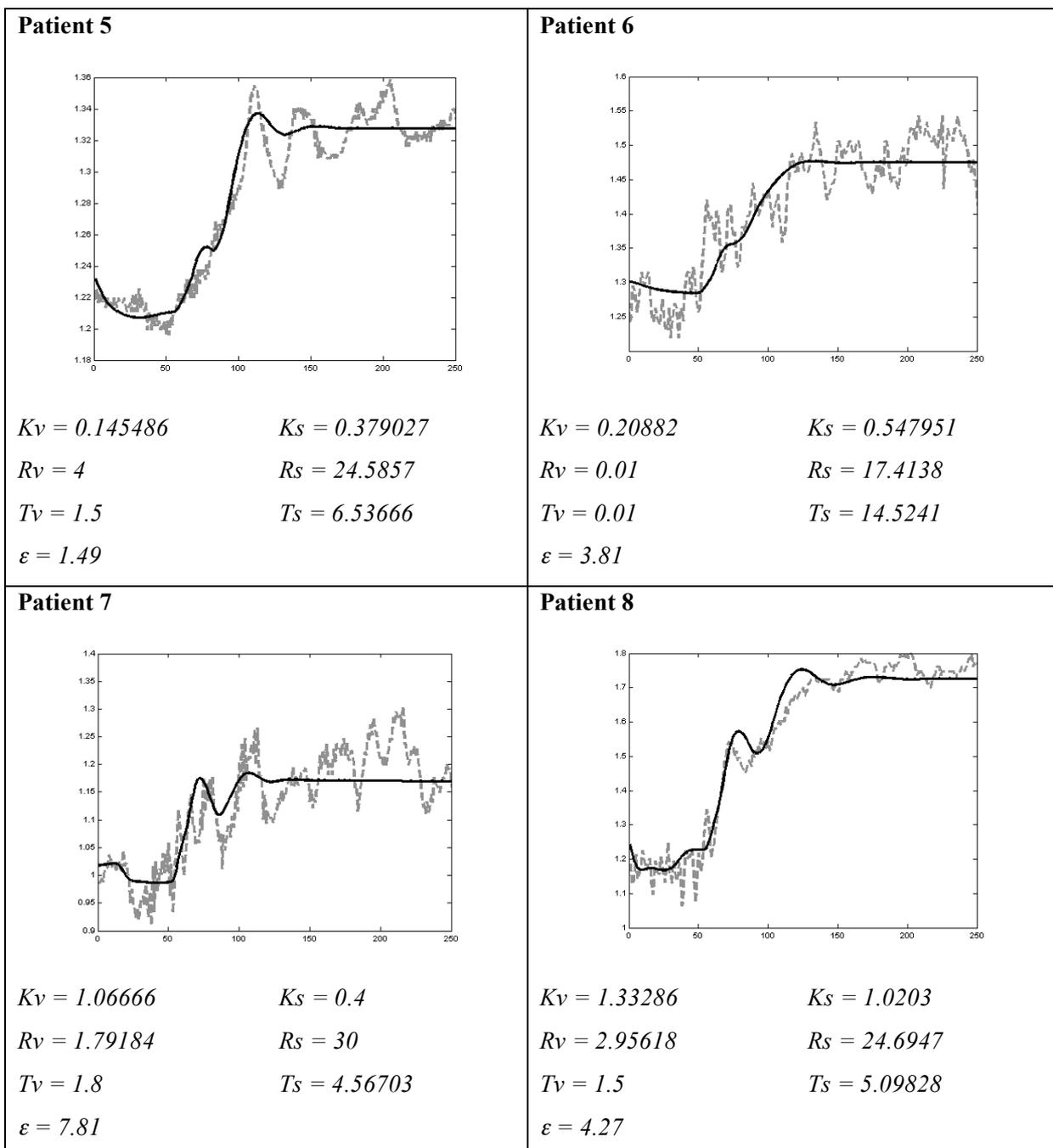
L'ensemble de ces indicateurs obtenus par le traitement des signaux de fréquence cardiaque mesurés pendant les Tests Tilt vont permettre d'analyser les valeurs de paramètres obtenus. En tout premier lieu, les moyennes et écarts-types des différents indicateurs sont calculés en distinguant les patients sains et diabétiques. Les résultats sont donnés par le Tableau 2. Certains des paramètres, tels que *LF/HF* permettent de distinguer les patients sains des diabétiques.

L'approche à base de modèles a été appliquée ensuite, en intégrant le modèle à boucle fermée décrit dans la section 2.2. Un algorithme évolutionnaire (AE), tel que décrit dans le chapitre 1 de cette partie, a été employé pour l'identification des paramètres. Le code génétique de chaque individu de l'AE est constitué par le vecteur de paramètres  $P = [Ks, Kv, Rs, Rv, Ts, Tv]$ . Une population de 50 individus a été définie et le nombre de générations a été limité à 60. Le calcul de la fonction de « fitness » pour chaque individu implique : *i*) la simulation d'un Test Tilt à partir des paramètres associés à cet individu, *ii*) la synchronisation temporelle des temps d'application des Tests Tilt observés et simulés et *iii*) le calcul d'une distance entre les séquences RR simulées et observées (équation ( 89 )). Il est important de souligner que l'identification de paramètres se fait ici de façon non-réursive. Un seul vecteur de paramètres *P* est donc identifié pour reproduire la totalité du signal RR observé.

Les Figure 67 et Figure 68 montrent la comparaison des FC simulées et réelles, les paramètres du modèle obtenus grâce à la démarche d'identification et les erreurs obtenues. Les signaux simulés et réels sont échantillonnés pour chaque battement et l'erreur est calculée sur une durée de 250 battements. Il est intéressant de remarquer que les FC simulées avec le modèle reproduisent de manière satisfaisante les formes globales des FC réelles. Cependant les variations rapides ne sont pas présentes. Ceci est dû au fait que certains éléments influant sur la fréquence cardiaque, tels que la respiration, ne sont pas pris en compte dans le modèle et que l'identification est réalisée de façon non-réursive.

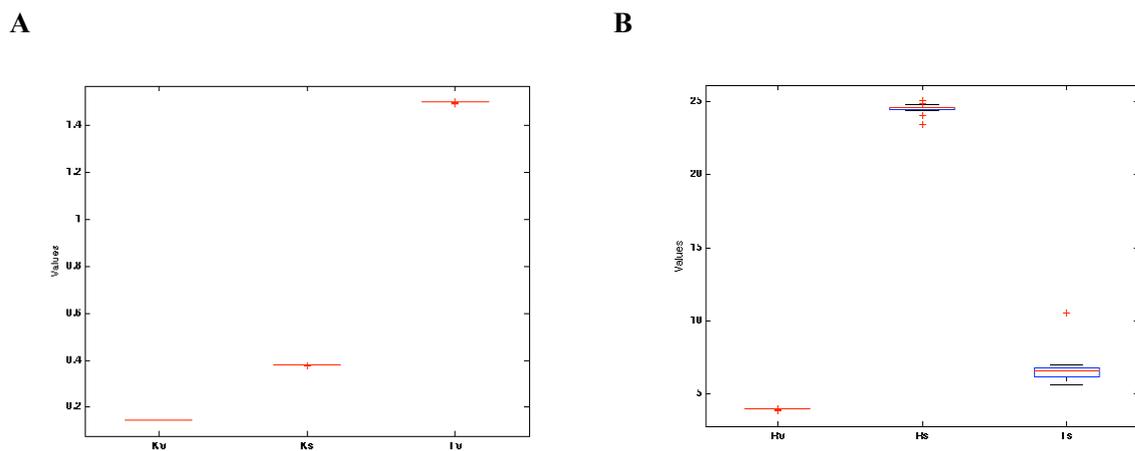


**Figure 67 :** Comparaison des fréquences cardiaques simulées et réelles pour quatre sujets sains. La courbe en pointillé grise est la fréquence cardiaque réelle et la courbe continue noire est la fréquence cardiaque simulée. Les paramètres identifiés sont les paramètres de la régulation de la fréquence cardiaque : le gain sympathique ( $Ks$ ), le gain vagal ( $Kv$ ), le retard sympathique ( $Rs$ ), le retard vagal ( $Rv$ ), la constante de temps sympathique ( $Ts$ ) et la constante de temps vagale ( $Tv$ ).



**Figure 68 : Comparaison des fréquences cardiaques simulées et réelles pour quatre sujets diabétiques. La courbe en pointillé grise est la fréquence cardiaque réelle et la courbe continue noire est la fréquence cardiaque simulée. Les paramètres identifiés sont les paramètres de la régulation de la fréquence cardiaque : le gain sympathique ( $K_S$ ), le gain vagal ( $K_V$ ), le retard sympathique ( $R_S$ ), le retard vagal ( $R_V$ ), la constante de temps sympathique ( $T_S$ ) et la constante de temps vagale ( $T_V$ ).**

Pour tester la robustesse de la méthode d'identification, la démarche d'identification a été répétée plusieurs fois, à partir de populations initiales différentes de l'algorithme génétique, de manière à vérifier l'homogénéité des résultats obtenus. La Figure 69 montre la variabilité des valeurs obtenues sur le patient 5 en répétant 17 fois l'algorithme d'identification. On remarque que les paramètres  $Kv$ ,  $Ks$ ,  $Rv$ ,  $Rs$ ,  $Tv$  et  $Ts$  ont des valeurs stables pour les 17 identifications. La proximité des paramètres permet l'interprétation de ces valeurs sur le plan physiologique.



**Figure 69 : Boxplot : A) Représentation de  $Kv$ ,  $Ks$  et  $Tv$  et B) Représentation de  $Rv$ ,  $Rs$  et  $Ts$ .**

Le Tableau 2 présente les moyennes et écart-types des différents paramètres extraits de l'ensemble d'indicateurs des domaines temporel et fréquentiel et les paramètres optimaux du modèle, pour chaque patient en distinguant les patients sains et diabétiques. A première vue, certaines valeurs moyennes semblent différentes pour les deux populations. Par exemple, la moyenne de l'indice  $LF/HF$  est plus élevée pour les diabétiques ; ce qui laisse penser à une augmentation de l'activité sympathique (ou une diminution de l'activité vagale) pour ce type de patient. Cependant, même s'il est intéressant dans une première approche de visualiser ces valeurs moyennes, la significativité statistique est très limitée à cause du faible effectif et des écart-types élevés.

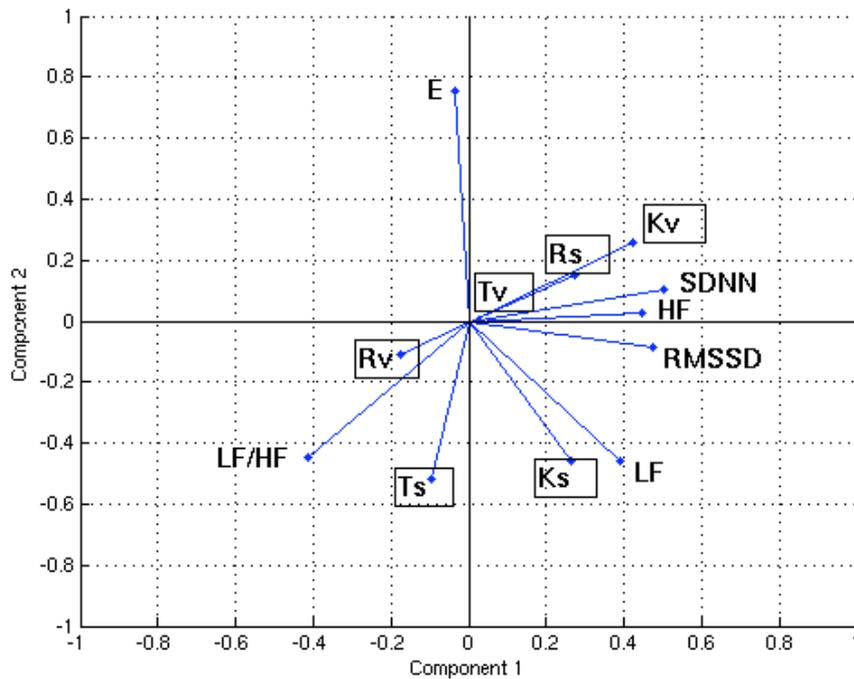
		<b>Patients Sains</b>	<b>Patients Diabétique</b>
<b>Paramètres du modèle</b>	<i>Kv</i>	1.3559 (+/- 0.519)	0.6885 (+/- 0.60)
	<i>Ks</i>	0.5257 (+/- 0.115)	0.5868 (+/- 0.298)
	<i>Rv</i>	1.0299 (+/- 1.440)	2.1895 (+/- 1.710)
	<i>Rs</i>	24.0902 (+/- 5.133)	24.1735 (+/- 5.166)
	<i>Tv</i>	0.4608 (+/- 0.441)	1.2025 (+/- 0.807)
	<i>Ts</i>	6.1518 (+/- 6.849)	7.6815 (+/- 4.63)
	<i>Ks/kv</i>	0.42963 (+/- 0.1629)	1.5924 (+/- 1.191)
<b>Ewing</b>	<i>E</i>	1,03 (+/- 0.09 )	0,93 (+/- 0.13)
<b>Indicateurs temporels</b>	<i>SDNN</i>	67,348 (+/- 6.569)	51,74825 (+/- 21.234)
	<i>RMSSD</i>	24,9945 (+/- 1.38)	21,040375 (+/- 15.58)
<b>Indicateurs fréquentiels</b>	<i>LF</i>	751,205 (+/- 537.651)	645,3405 (+/- 455.064)
	<i>HF</i>	394,545 (+/- 294.321)	207,049675 (+/- 163.526)
	<i>LF/HF</i>	2,0908 (+/- 0.9151)	3,790475 (+/- 1.237)

**Tableau 2 : Valeurs moyennes (+/- écart type) des paramètres du modèle et des indicateurs calculés à partir des signaux mesurés.**

Il est possible de réaliser, avec l'ensemble des données, une Analyse en Composantes Principales (ACP) qui est une méthode d'ordination classique (annexe D). Cette technique mathématique permet de représenter l'ensemble des données dans un espace de dimension réduite. L'objectif ici n'est pas de distinguer les patients sains des patients diabétiques mais d'étudier les relations entre les paramètres du modèle et les variables utilisées en clinique.

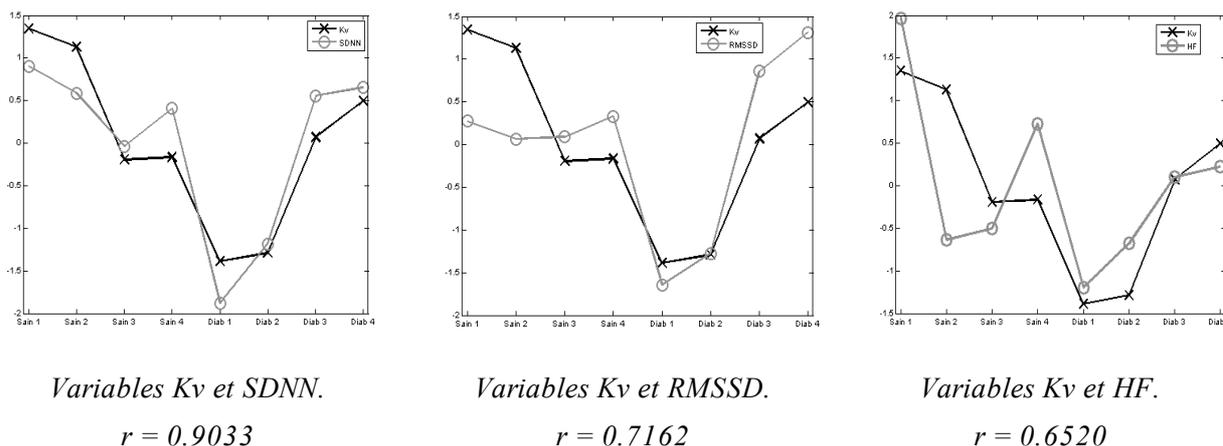
L'ACP est réalisée sur les variables correspondant aux indicateurs classiques (*E*, *SDNN*, *RMSSD*, *LF*, *HF*, *LF/HF*). Les variables correspondant aux paramètres du modèle (*Kv*, *Ks*, *Rv*, *Tv*, *Ks*, *Rs*, *Ts*) sont ajoutées en variables supplémentaires. Cela signifie qu'elles ne participent pas à la définition des axes de l'analyse. Cependant, en calculant leurs corrélations avec les axes de l'analyse, il est possible de les projeter sur le cercle des corrélations (Figure 70). Cette représentation correspond à la projection des variables sur un plan à deux dimensions constitué des deux premiers axes factoriels calculés après l'ACP. Plus la projection des variables est proche du cercle de rayon 1, plus elles ont d'importance pour la construction d'un facteur et leur interprétation est possible. Lorsque deux variables sont proches, alors elles sont corrélées positivement. Si elles sont orthogonales, elles sont non corrélées, et, lorsqu'elles sont opposées symétriquement alors elles sont corrélées négativement. Plus les projections des variables sont proches du centre, moins elles ont d'importance et l'interprétation est difficile. Dans ce cas, les variances des deux axes factoriels

principaux sont respectivement égales à 60.24% et 27.26% (c'est-à-dire le passage de  $\mathfrak{N}^6$  à  $\mathfrak{N}^2$  conduit à une perte d'information d'un peu plus de 10%)



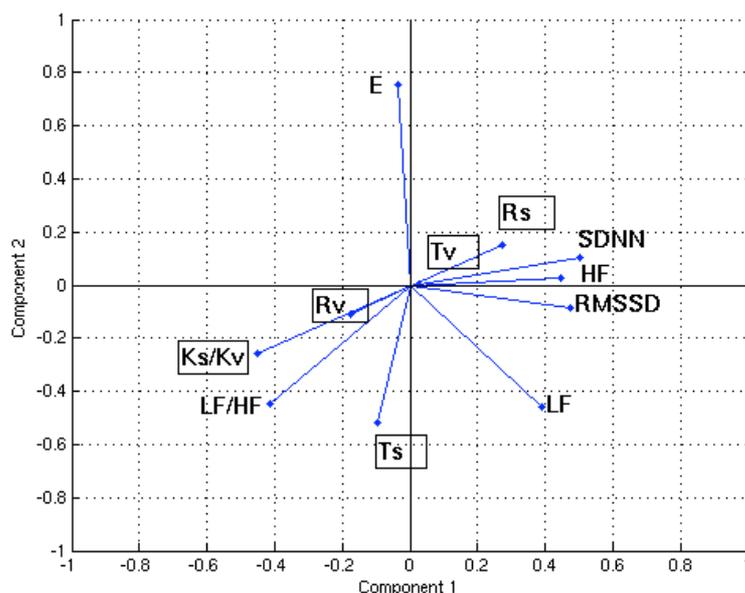
**Figure 70 : Cercle des corrélations des variables  $E$ ,  $SDNN$ ,  $RMSSD$ ,  $LF$ ,  $HF$  et  $LF/HF$  avec les paramètres du modèle en variables supplémentaires qui sont encadrées :  $Kv$ ,  $Ks$ ,  $Rv$ ,  $Tv$ ,  $Ks$ ,  $Rs$ ,  $Ts$ .**

Le gain  $Kv$  est proche des variables  $SDNN$ ,  $RMSSD$  et  $HF$ . Les coefficients de corrélation sont égaux respectivement à  $r = 0.9033$ ,  $r = 0.7162$  et  $r = 0.6520$ . La Figure 71 confronte les données centrées réduites. On remarque que les valeurs relatives de ces variables pour les différents sujets étudiés sont similaires. L'indicateur  $HF$  est souvent utilisé pour quantifier l'activité parasympathique. L'indice  $RMSSD$  rend compte de la composante rapide de la variabilité de la fréquence cardiaque, ce qui traduit le tonus vagal (*Task Force 1996*). Ces deux indicateurs sont fortement corrélés à  $Kv$  ce qui laisse penser que ce paramètre traduit l'activité parasympathique. L'indice  $SDNN$  rend compte de la variabilité globale de la fréquence cardiaque et traduit la puissance totale du spectre c'est-à-dire aussi bien les variations hautes fréquences que les composantes basses fréquences (*Task Force 1996*). La corrélation très élevée de  $Kv$  et  $SDNN$  peut s'expliquer par l'occupation spectrale de la voie vagale présente à la fois en hautes et basses fréquences, contrairement à l'activité sympathique qui n'agit que sur les basses fréquences.



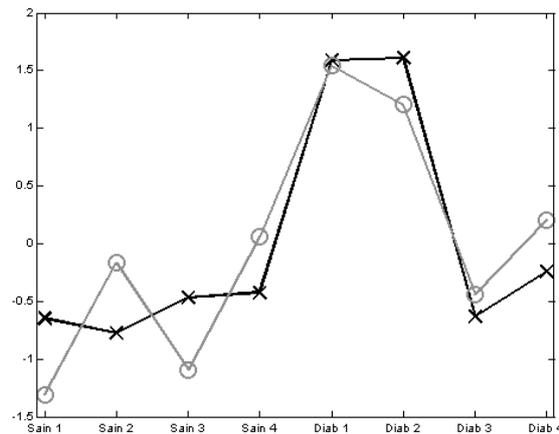
**Figure 71 : Comparaison des données centrées réduites du paramètre  $Kv$  (en noir) avec  $SDNN$ ,  $RMSSD$  et  $HF$  (en gris).**

On remarque également que les variables  $Rv$  et  $Rs$  s'opposent. De plus, les variables  $Ks$  et  $LF$  sont proches sur cette représentation et leur coefficient de corrélation est égal à  $r = 0.5840$ . La relation entre ces deux variables est compréhensible puisque l'activité sympathique est essentiellement basse fréquence. D'autres liens entre les autres variables peuvent être mis en évidence. Il est possible d'observer que les variables  $Kv$  et  $LF/HF$  sont opposées symétriquement. La comparaison de  $Ks/Kv$  et de l'indice  $LF/HF$  est intéressante car ce dernier est un indicateur la balance sympathovagale. Le cercle des corrélations est tracé sur la Figure 72 en remplaçant les variables  $Kv$  et  $Ks$  par le ratio  $Ks/Kv$ .



**Figure 72 : Cercle des corrélations des variables  $E$ ,  $SDNN$ ,  $RMSSD$ ,  $LF$ ,  $HF$  et  $LF/HF$  avec les paramètres du modèle en variables supplémentaires qui sont encadrées :  $Ks/Kv$ ,  $Rv$ ,  $Tv$ ,  $Ks$ ,  $Rs$ ,  $Ts$ .**

Le ratio  $K_s/K_v$  est proche de  $LF/HF$  et le coefficient de corrélation est  $r = 0.869$ . La Figure 73 confronte les données centrées réduites de ces deux variables. La forte corrélation entre ces deux variables laisse penser que  $K_s/K_v$  peut constituer un indice du rapport entre les activités sympathiques et vagales. On constate aussi que le ratio  $K_s/K_v$  est plus élevé chez les diabétiques. En effet, sa valeur moyenne est égale à  $m = 1,59$  chez les diabétiques et à  $m = 0,429$  chez les sujets sains. De plus, la valeur de  $K_s/K_v$  est plus stable pour les patients sains puisque l'écart-type est égal à  $e = 1,19$  chez les diabétiques et à  $e = 0,162$  pour les sujets sains.



**Figure 73 : Comparaison des données centrées réduites des ratios  $K_s/K_v$  (en noir) et  $LF/HF$  (en gris).**

Les résultats exposés précédemment montrent de fortes corrélations entre les paramètres du modèle, obtenus grâce à l'identification, et les indicateurs classiques. C'est particulièrement le cas du paramètre  $K_v$  très corrélé aux indicateurs  $SDNN$  et  $RMSSD$ , ce qui est cohérent avec notre approche temporelle. De plus,  $K_v$  est corrélé avec l'indice  $HF$ . En fait, la proximité de ce paramètre avec ces trois indicateurs classiques laisse penser que  $K_v$  est bien en rapport avec l'activité parasympathique. Un autre indicateur intéressant mis en évidence par notre étude est le rapport  $K_s/K_v$  dont la dynamique est très proche de celle de  $LF/HF$  qui est un marqueur de la balance sympathovagale.

#### **4 Conclusions**

Ce travail présente l'intérêt d'une approche à base de modèle pour une analyse physiologique des signaux obtenus en clinique. Le présent chapitre a montré que l'interprétation des paramètres du modèle est aisée et correspond à une réalité physiologique directement interprétable. La particularité de notre étude a été de confronter l'analyse classique à l'approche à base de modèles. Cette comparaison a permis de montrer que les résultats obtenus avec le modèle sont cohérents avec les tendances des indicateurs traditionnels.

Toutefois, le nombre limité de sujets de cette étude empêche de tirer des conclusions physiologiques générales. Il est notamment difficile d'émettre des hypothèses sur les différences entre les populations saines et diabétiques, le faible effectif entraînant le manque de significativité statistique. Mais, il est important de comprendre que ce travail a pour objectif de montrer la faisabilité de l'approche. Il ne prétendait nullement fournir des affirmations sur l'influence nerveuse du diabète de type II. Afin d'émettre des hypothèses sur les variations de la balance sympathovagale entre les sujets sains et diabétiques, il est absolument nécessaire de compléter cette étude avec un nombre plus élevé de patients. Cependant, les liens entre les « variables modèles » et les « variables traditionnelles » mis en évidence, notamment en ce qui concerne d'une part  $K_V$ ,  $RMSSD$  et  $SDNN$  et, d'autre part  $K_S/K_V$  et  $LF/HF$ , présentent de forts coefficients de corrélation et sont donc prometteurs pour la suite de ce travail.

## **5 Limites du travail**

La première limite de ce travail est l'impossibilité d'utilisation de la pression artérielle mesurée. En effet, la pression artérielle continue est mesurée en pratique au niveau des doigts et la valeur de la pression au moment du passage à la position debout est très sensible à la position de la main. Pour avoir un signal de pression artérielle exploitable, il serait donc nécessaire d'avoir un point de repère très précis de manière à effectuer la même mesure d'un patient à l'autre. Un système de support pour le bras a été mis en place mais celui-ci ne s'est pas révélé satisfaisant lors des premiers tests et ce premier prototype doit donc être amélioré. En effet, en exploitant la pression artérielle continue, les valeurs d'un nombre plus élevé de paramètres pourraient alors être identifiées (modèle du SNA et de la circulation).

Une autre limite est l'impossibilité de reproduire les variations rapides de la fréquence cardiaque. Celle-ci est principalement liée à la méthode d'identification qui est effectuée en boucle fermée en considérant un jeu de paramètres unique sur toute la longueur du signal, avant et après le changement de position. Dans des travaux futurs, l'identification pourrait être réalisée en boucle ouverte de manière à étudier les variations des paramètres notamment lors de l'introduction d'un phénomène non-stationnaire. Cette méthode pourrait permettre d'accroître l'interprétabilité clinique.

Enfin, les pressions d'entrée ( $P_{tilt}$ ) sont identiques pour tous les sujets. Or, on sait que ces pressions traduisent l'effet de la gravité et dépendent de la taille des patients et de l'état physiopathologique de leur système vasculaire. Il serait donc nécessaire dans nos futurs travaux de prendre en compte ces considérations. On voit, cependant sur ce point, tout l'intérêt de l'utilisation d'un modèle cardiovasculaire, qui permet de prendre en compte facilement ce paramètre contrairement aux indicateurs classiques.

## **Chapitre 3 : Analyse de l'activité ventriculaire gauche**

Le comportement ventriculaire gauche est complexe et ses signaux caractéristiques (pression ventriculaire, déformation...) sont souvent difficiles à interpréter car ils varient notablement d'un individu à l'autre. Cette observation se vérifie particulièrement dans les cas de dysfonctionnement cardiaque. En effet, les pathologies ventriculaires sont diverses : les zones affectées diffèrent d'un patient à l'autre, la présence d'une désynchronisation de l'activité électrique des deux ventricules ou des perturbations de la propagation intraventriculaire peuvent être observées dans certains cas. Ce chapitre est divisé en deux paragraphes principaux. L'objectif du premier est de montrer que les simulations de la pression ventriculaire obtenues avec le modèle sont réalistes. L'objectif du second est de proposer un outil d'aide à l'interprétation des déformations du myocarde à partir d'un modèle adapté.

### **1 Étude de la pression ventriculaire**

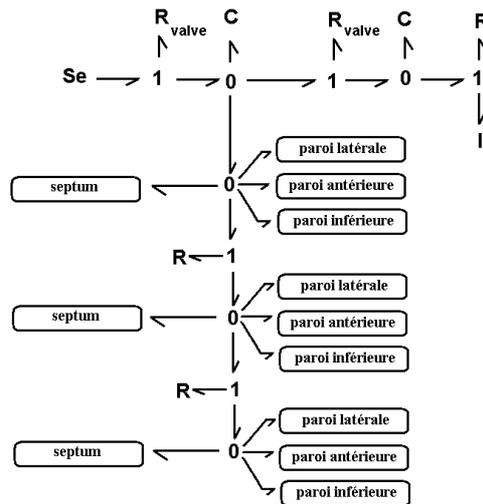
#### **1.1 Objectifs**

En pratique, la pression artérielle est couramment mesurée pour le diagnostic de certaines pathologies, telles que l'hypertension. Les pressions systolique et diastolique peuvent être obtenues de manière simple et donnent de bonnes indications sur l'état hémodynamique. La pression ventriculaire reste le marqueur le plus fidèle de l'état physiopathologique de l'activité mécanique cardiaque du patient. En effet, des informations sur l'activité du myocarde sont contenues dans la forme de l'onde pression (pression maximum, durée, ...). Cependant l'acquisition de la pression ventriculaire n'est possible qu'avec des méthodes invasives, souvent dites sanglantes, ce qui rend son utilisation impossible dans le contexte clinique quotidien.

L'objectif de cette étude est de montrer qu'il est possible, avec le modèle de ventricule développé, d'obtenir des simulations qui reproduisent les formes des pressions ventriculaires expérimentales. Cette partie contribue donc à compléter la validation du modèle et à montrer son intérêt par rapport à un modèle simple de type élastance. Des expérimentations animales ont été menées de manière à acquérir les pressions intraventriculaires sur trois porcs et pour différents niveaux de postcharge (*Lavigne 2001*). Le protocole est décrit dans la partie 2. En analysant les courbes, nous avons pu observer que les ondes de pressions ventriculaires expérimentales ont une morphologie particulière caractérisée par la largeur de la courbe. Il est donc intéressant de vérifier si le modèle est capable de reproduire la forme de ces courbes en utilisant l'algorithme d'identification. Celui-ci est également appliqué aux signaux acquis avec différents niveaux de postcharge. En effet, dans nos données, les valeurs exactes des pressions appliquées à l'aorte, pour simuler les variations de postcharge, ne sont pas disponibles. L'étape d'identification peut donc aider à quantifier ces variations effectuées lors du protocole expérimental.

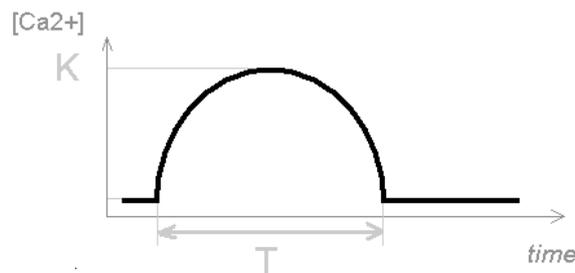
## **1.2 Méthodes**

Le modèle de ventricule incluant la description localisée du comportement du myocarde est utilisé pour l'étude de la pression ventriculaire. La contraction de l'oreillette est négligée pour simplifier l'identification ; ainsi la précharge est représentée directement par une source d'effort  $Se$  (Figure 74). La valeur de celle-ci est fixée comme étant égale aux pressions diastoliques observées et est égale à 10 mmHg pour les porcs 1 et 3 et à 6 mmHg pour le porc 2. La postcharge est modélisée comme une portion de vaisseau par ses propriétés capacitives, résistives et inertielles. Les valeurs de ces paramètres sont extraites de la littérature (*Takata 1997, McInnis 1985, Heldt 2002*). La dimension du ventricule étudié ne peut être déterminée dans ce cas car aucune échographie n'a été réalisée. Le demi petit axe  $a$  et le demi grand axe  $b$  sont fixés à partir de valeurs moyennes mesurées sur des sujets adultes sains :  $a = 2$  cm et  $b = 4.8$  cm.



**Figure 74 : Modèle Bond Graph utilisé pour la simulation.**

On sait que les paramètres électriques sont particulièrement influents sur les déformations du myocarde. Il est donc intéressant de pouvoir déterminer leurs valeurs à l'aide de l'algorithme d'identification. Afin de faciliter cette démarche, le modèle de Beeler-Reuter (1977) n'est pas utilisé dans cette partie. La concentration en calcium est modélisée de manière élémentaire par un sinus tronqué. Celui-ci est défini par son amplitude  $K$  et sa demi-période  $T$  (Figure 75). Même si l'utilisation d'un sinus est très simplificatrice par rapport à la morphologie du  $[Ca^{2+}]$ , le temps d'activation  $T$  peut mieux refléter la dynamique calcique au niveau tissulaire. Chaque segment de paroi est donc associé à un sinus tronqué pour lequel les paramètres d'amplitude  $K$  et de demi-période  $T$  sont identifiés.



**Figure 75 : Approximation de la forme de la concentration en calcium**

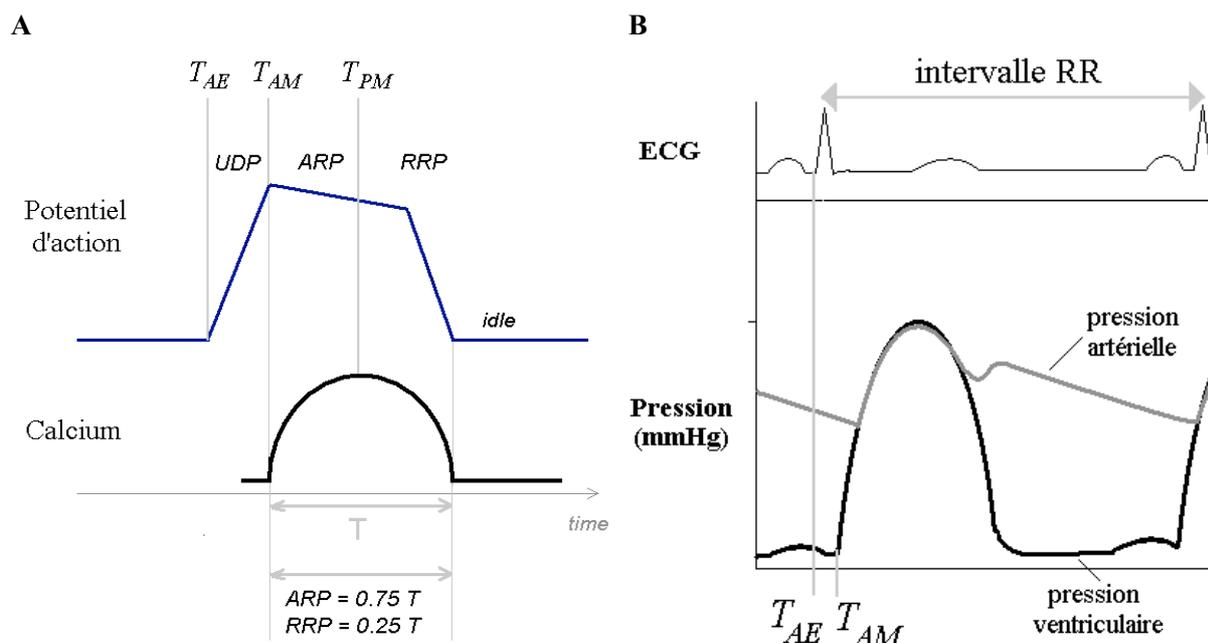
L'activation de la concentration en calcium (début du sinus tronqué) est effectuée à la fin de la période de dépolarisation rapide (UDP), qui détermine l'activation électrique de chaque segment. L'identification de ce paramètre est donc nécessaire. De manière à rendre cohérents le modèle de concentration calcique et le modèle de l'état électrique de la cellule (automate cellulaire), on considère que la durée de l'onde de calcium est égale à la durée du potentiel d'action (Figure 76). Les périodes réfractaire absolue (ARP) et réfractaire relative (RRP) sont alors reliées à la demi-période du sinus tronqué  $T$  par les relations :

$$ARP = 0.75 T \quad (94)$$

$$RRP = 0.25 T$$

Ainsi en déterminant  $T$  par l'identification, on fixe directement les périodes ARP et RRP et tous les paramètres électriques sont définis. Les activités électrique et mécanique sont caractérisées par trois temps que l'on peut définir de la manière suivante :

- $T_{AE}$  : Temps d'Activation Electrique.
- $T_{AM}$  : Temps d'Activation Mécanique.
- $T_{PM}$  : Temps correspondant au Pic de l'activité Mécanique.



**Figure 76 : Lien entre les activités électrique et mécanique : au niveau tissulaire (A) et au niveau de l'organe (B). Les temps  $T_{AE}$ ,  $T_{AM}$ ,  $T_{PM}$  correspondent respectivement à l'activation électrique, l'activation mécanique et au pic d'activité mécanique.**

Enfin, au niveau hydraulique, les valeurs des résistances doivent également être déterminées. La phase de remplissage rapide (onde E) correspond à une résistance faible alors que la systole et la seconde phase de remplissage se rapportent à des résistances plus élevées. Ainsi, une loi empirique de variation de la résistance hydraulique de chaque segment a été proposée :

$$\begin{aligned}
 R &= R_{\max} & 0 \leq t < t_1 \\
 R &= (R_{\max} - R_{\min}) \cos^n\left(\frac{\pi}{2} \frac{t - t_1}{t_2 - t_1}\right) + R_{\min} & t_1 \leq t < t_2 \\
 R &= R_{\min} & t_2 \leq t < t_3 \\
 R &= (R_{\max} - R_{\min}) \sin^n\left(\frac{\pi}{2} \frac{t - t_3}{t_4 - t_3}\right) + R_{\min} & t_3 \leq t < t_4
 \end{aligned}$$

Le paramètre  $t_1$  correspond à la période de systole et se définit, pour chaque segment, par  $t_1 = T_{PM}$ . Les paramètres  $t_2$  et  $t_3$  sont les temps de transition ; ils sont fixés *a priori* (voir Annexe C). Enfin, le paramètre  $t_4$  est défini comme la durée du cycle cardiaque. L'ECG étant disponible,  $t_4$  est défini

spécifiquement pour chaque patient. Les paramètres  $R_{\min}$  et  $R_{\max}$  traduisent l'aptitude du ventricule à se remplir et à éjecter. Ils sont déterminés à l'aide de l'algorithme d'identification. De manière à simplifier le processus, les résistances sont supposées égales pour chacune des couches. Enfin le réseau d'automates cellulaires est activé directement en commençant par le segment septum équatorial (Figure 16 de la Partie 2, Chapitre 1). La contraction auriculaire est négligée ici.

On peut récapituler les paramètres à déterminer par la méthode d'identification :

- Pour l'activation électrique, le paramètre UDP doit être défini pour chacun des 12 segments.
- Pour la concentration en calcium, les paramètres d'amplitude  $K$  et de demi-période  $T$  doivent être définis pour les couches basale, équatoriale et apicale.
- Pour la résistance hydraulique, les paramètres  $R_{\min}$  et  $R_{\max}$  doivent être déterminés pour chacune des trois couches.

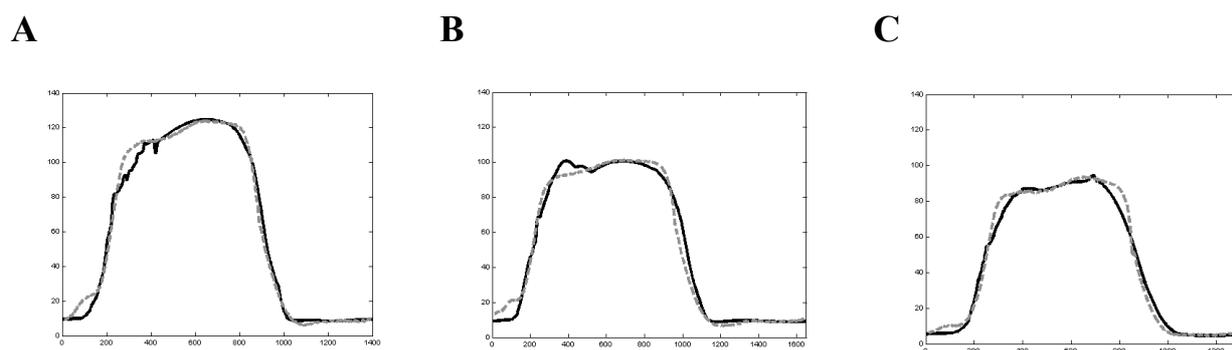
Un algorithme évolutionnaire a été employé pour l'identification des paramètres. Le code génétique de chaque individu est constitué par un vecteur de 21 paramètres  $P = [UDP_1, \dots, UDP_{12}, K_b, K_m, K_a, T_b, T_m, T_a, R_{\min,b}, R_{\min,e}, R_{\min,a}, R_{\max,b}, R_{\max,e}, R_{\max,a}]$ . Une population de 250 individus a été définie et le nombre de générations a été limité à 25.

L'identification est menée dans deux cas distincts. La recherche de paramètres est tout d'abord testée sur les pressions ventriculaires acquises auprès de trois porcs différents ; ce qui correspond à l'étude en condition stationnaire. Ensuite, l'étude est effectuée sur les pressions acquises sur un porc avec des conditions de postcharges différentes. Dans ce cas, la résistance de sortie est considérée comme un paramètre à identifier. Le nombre de paramètres à déterminer s'élève donc à 22 pour cette étude.

### **1.3 Résultats**

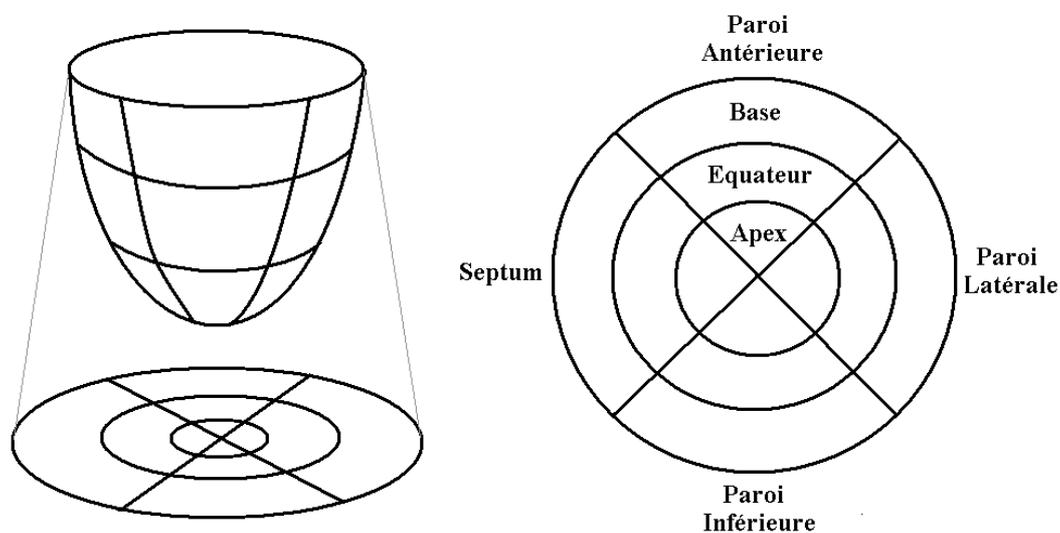
#### *1.3.1 Conditions stationnaires*

La méthode a été appliquée sur les pressions ventriculaires recueillies auprès de trois porcs. Les signaux simulés et expérimentaux sont comparés pour chaque animal (Figure 77).



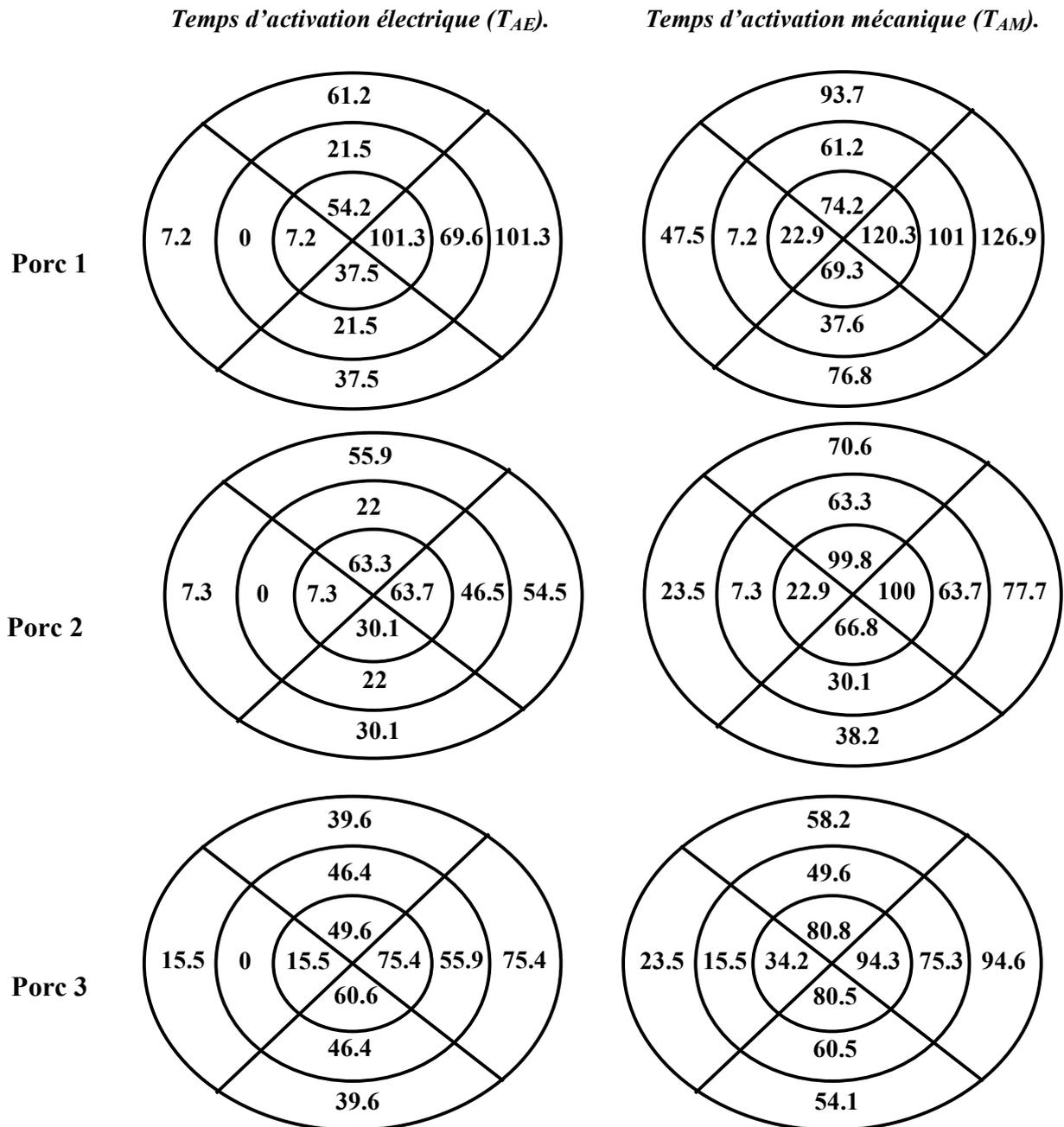
**Figure 77 : Comparaison des pressions ventriculaires réelles et simulées pour les porcs 1 (A), 2 (B) et 3 (C). La courbe en pointillé grise est la pression réelle et la courbe continue noire est la pression simulée.**

Suite à la démarche d'identification, il est possible de trouver les paramètres spécifiques à chaque porc. Les valeurs des paramètres concernant l'activité électrique du ventricule sont notamment déterminées. Afin de représenter de manière synthétique les résultats obtenus, les diagrammes dits Bull's eye sont utilisés. Ceux-ci représentent une image circulaire en forme de cible pour décrire l'information contenue dans le volume myocardique. Il est ainsi possible de représenter en 2D une information tridimensionnelle (Figure 78).



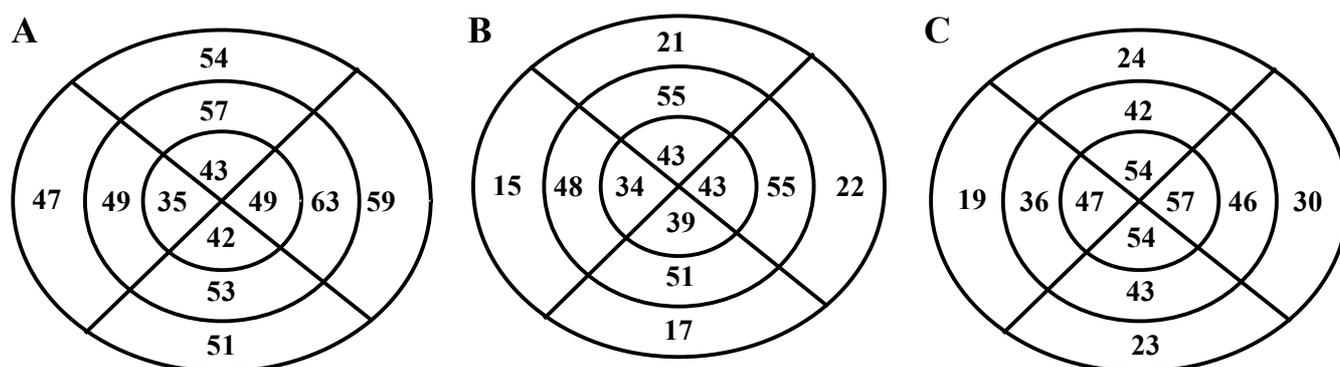
**Figure 78 : Représentation Bull's eye**

Le diagramme Bull's eye est utilisé pour représenter l'activité électrique décrite par les modèles ventriculaires de chaque animal. Le premier paramètre représenté est le Temps d'Activation Electrique  $T_{AE}$  représentant chaque segment et le deuxième est le Temps d'Activation Mécanique  $T_{AM}$ .



**Figure 79 :** Représentation Bull's eye des paramètres électriques :  $T_{AE}$  en ms (première colonne) et  $T_{AM}$  en ms (seconde colonne) pour les porc 1 (première ligne), 2 (deuxième ligne) et 3 (troisième ligne).

La démarche d'identification a permis de déterminer les paramètres spécifiques à chaque porc. La Figure 79 montre les résultats obtenus concernant l'activité électrique. On observe que le  $T_{AE}$  maximum s'élève à 101.3 ms pour le porc 1, 63.7 ms pour le porc 2 et 75.4 ms pour le porc 3. Les  $T_{AM}$  varient de 7.2 ms à 126.9 ms pour le porc 1, de 7.3 ms à 100 ms pour le porc 2 et de 15.5 ms à 94.6 ms pour le porc 3. Ces paramètres, déterminés par la méthode d'identification, sont les plus facilement interprétables car ils peuvent être comparés aux cartes existantes de l'activité électrique cardiaque humaine (Durrer 1970). Ainsi, on peut remarquer que les temps d'activation sont particulièrement élevés pour le porc 1 alors qu'ils atteignent des valeurs normales pour les porcs 2 et 3. Il est cependant important de noter que le système est fortement sous-déterminé puisqu'il n'y a qu'un seul signal pour réaliser l'identification de 21 paramètres. De plus, les parois antérieures et inférieures sont symétriques en ce qui concerne l'activité électrique. Il peut donc exister plusieurs solutions donnant des résultats similaires.



**Figure 80 : Temps de la concentration en calcium maximum exprimé en pourcentage (%) de la durée du cycle cardiaque pour le porc 1 (A), le porc 2 (B) et le porc 3 (C).**

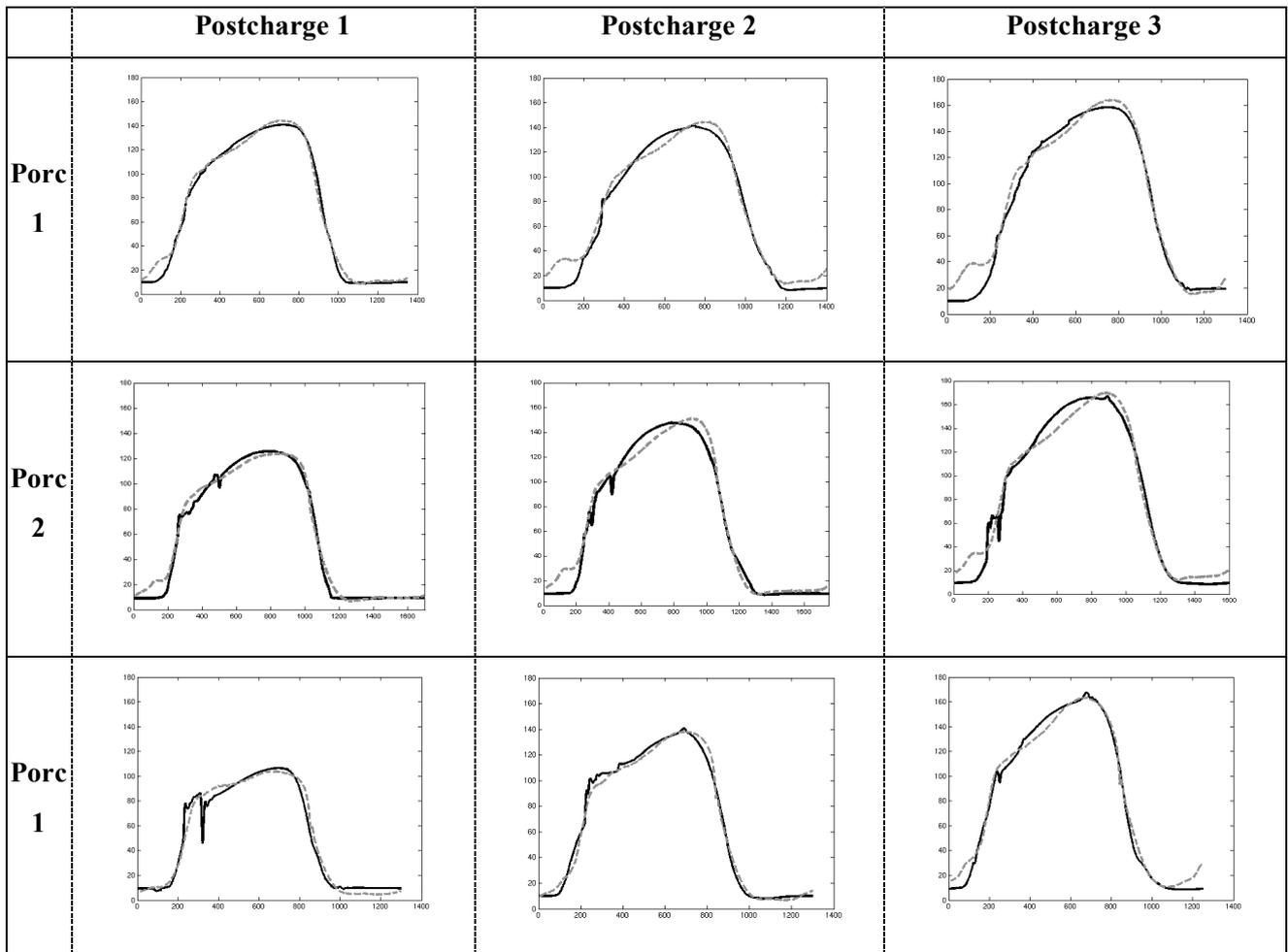
Même si l'interprétation de  $T_{PM}$  est logique d'un point de vue physiologique, il n'existe pas de données expérimentales au niveau tissulaire pour valider le signal. De manière à pouvoir comparer ce paramètre pour plusieurs patients, sans tenir compte de la valeur de la fréquence cardiaque, il est possible d'exprimer  $T_{PM}$  en pourcentage de la durée du cycle cardiaque (intervalle  $RR$ ). Cette manière de présenter les résultats permet de faciliter l'interprétation (Figure 80).

$$T_{PM\%} = \frac{T_{PM}}{RR}$$

Pour le porc 1,  $T_{PM\%}$  est compris entre 42 % et 63 %. Ce paramètre varie de 15 % à 55 % pour le porc 2. Enfin pour le porc 3, on observe des pourcentages allant de 19 % à 57 %. Ces valeurs sont globalement importantes puisque les pourcentages maximaux dépassent 50% pour les trois porcs. Le niveau élevé du  $T_{PM\%}$  explique la largeur de l'onde de pression ventriculaire porcine.

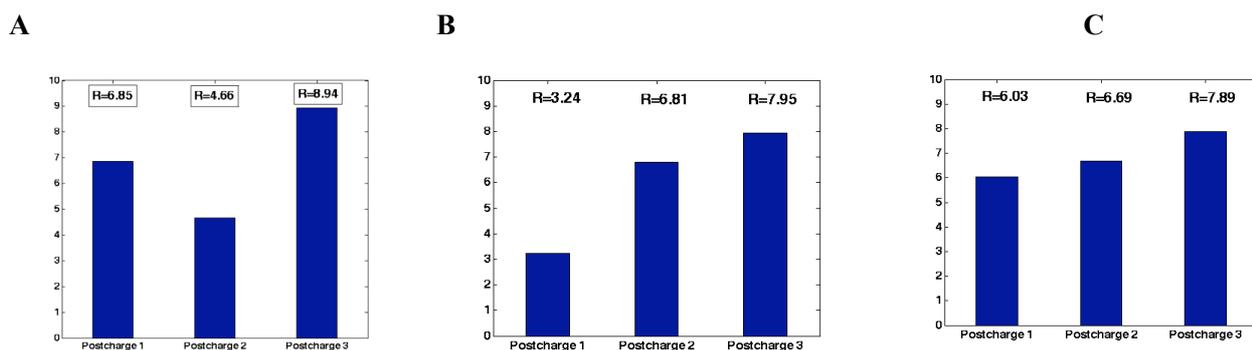
### 1.3.2 Variation de la postcharge

L'acquisition des pressions ventriculaires expérimentales sur les porcs a été réalisée avec différentes conditions de postcharge au moyen d'une coarctation de la racine aortique. En ce qui concerne les simulations, les variations de postcharge sont réalisées par des variations de la résistance aortique. L'identification est réalisée sur les pressions ventriculaires des trois porcs avec des conditions de postcharge différentes. La Figure 81 présente les pressions ventriculaires obtenues après identification.



**Figure 81 : Comparaison des pressions ventriculaires réelles et simulées pour les trois porcs avec des conditions de postcharge différentes. La courbe en pointillé grise est la pression réelle et la courbe continue noire est la pression simulée.**

La démarche d'identification permet d'estimer la résistance aortique ; il est possible de visualiser les résultats obtenus sur les trois porcs avec des conditions différentes de postcharge. La Figure 82 présente les valeurs des paramètres obtenues.



**Figure 82 : Résistances aortiques obtenues pour le porc 1(A), le porc 2(B) et le porc 3(c), avec trois conditions différentes de postcharge.**

Il est possible de remarquer sur la figure comparant les courbes réelles et simulées que la pression ventriculaire augmente avec la postcharge. Cet effet est une propriété physiologique connue. Celle-ci est confirmée par les résultats obtenus avec l'identification puisqu'il est possible d'observer une augmentation de la valeur de la résistance aortique cohérente avec les conditions de postcharge pour les porcs 2 et 3. Pour le porc 1, la valeur de résistance pour la postcharge 1 est supérieure à celle de la postcharge 2. Cela s'explique par la proximité des pressions ventriculaires maximales pour ce porc qui sont égales à 144 mmHg pour les postcharges 1 et 2. Pour certaines courbes, on remarque des irrégularités qui sont dues à la résolution spatiale du modèle.

Il faut cependant être prudent avec ces valeurs, car l'augmentation des pressions ventriculaires peut également être réalisée par l'élévation des paramètres  $K$ . Ainsi, il est intéressant de comparer les valeurs moyennes de  $K$  calculées sur les trois couches car des résultats différents peuvent être obtenus pour les trois identifications. La Figure 83 montre la variabilité du gain moyen  $K$  calculé sur les valeurs des trois couches pour chaque porc. On observe une stabilité satisfaisante pour les 3 porcs ce qui laisse penser que les valeurs de résistance obtenues sont vraisemblables.

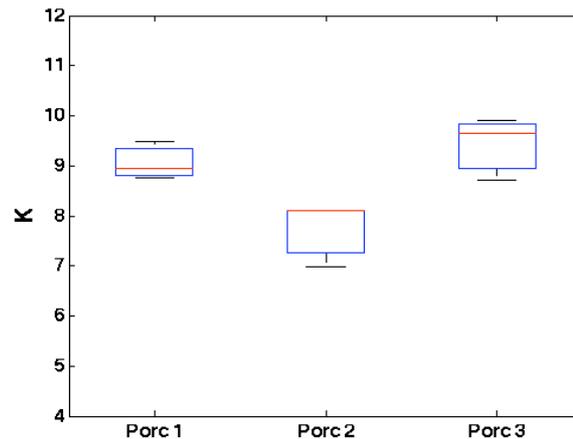


Figure 83 : Boxplot des paramètres  $K$  moyens pour les porcs 1 (A), 2 (B) et 3 (C).

#### 1.4 Conclusions

Les résultats obtenus après l'identification des paramètres montrent que le modèle est capable de produire des simulations proches des courbes expérimentales pour la pression intraventriculaire gauche. En effet, la forme des signaux simulés s'adapte à la pression de chaque porc. La durée allongée des ondes de pression ventriculaire s'explique par un  $T_{PM}$  élevé. Cependant, il convient de rester prudent sur cette interprétation. Seules des mesures supplémentaires permettraient de confirmer cette hypothèse.

Un point intéressant est la cohérence du comportement du modèle de ventricule avec les variations de la postcharge. Ceci montre que celui-ci a un comportement réaliste face à des variations physiologiques. De plus, l'intérêt de la démarche d'identification a été de montrer qu'une augmentation de la postcharge correspond bien à une élévation de la résistance aortique tout en gardant globalement une bonne cohérence avec les autres paramètres identifiés. Ceci se comprend par l'aptitude du ventricule à développer une pression plus grande face à l'élévation de la résistance de postcharge.

#### 1.5 Limites du travail

Il importe de souligner que les résultats obtenus doivent être interprétés avec précaution car nous ne disposons que d'un seul signal de pression pour réaliser l'identification des 21 ou 22 paramètres ce qui rend le problème sous-déterminé et implique la non-unicité de la solution. On a pu, néanmoins, observer à ce propos que le modèle est capable de reproduire des signaux réels. Cependant, l'interprétation clinique des paramètres reste délicate. En effet, ceux-ci permettent d'expliquer la largeur de l'onde pression, mais ne proposent pas d'explication directe pour toute la morphologie de la courbe. L'objectif de cette étude était de valider le modèle en ce qui concerne la simulation de la pression intraventriculaire gauche.

## 2 Étude de la déformation du myocarde

### 2.1 Contexte

Certaines pathologies cardiaques peuvent altérer les mouvements du myocarde. Ces dysfonctionnements peuvent être localisés et influent sur les déformations du muscle cardiaque. Celles-ci sont alors souvent difficiles à analyser à cause notamment de la variabilité inter-patient. Dans ce contexte, le modèle développé dans la partie 2 peut aider à l'interprétation des déformations dans les cas sains et pathologiques.

#### 2.1.1 *Le strain : un indicateur de la déformation du myocarde*

La notion de *strain* permet de décrire les déformations d'un solide résultant du développement d'une contrainte. Si on considère un solide de longueur  $L$  et  $l$  respectivement dans l'état non-déformé et déformé, le ratio de déformation (*strain*) s'écrit selon les définitions :

$$\lambda = \frac{l}{L} \text{ ou } \varepsilon = \frac{l-L}{L} \quad (95)$$

Cette définition correspond au ratio de déformation uniaxial et peut être étendue en 3D.

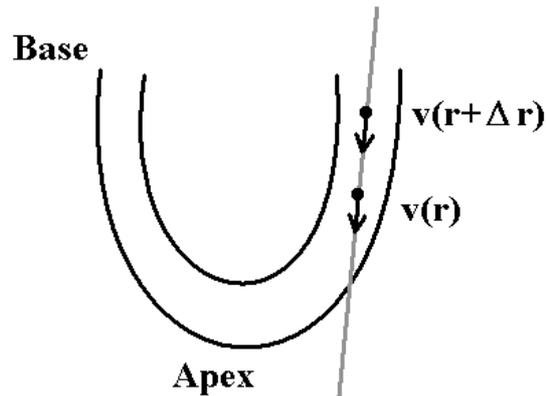
Dans l'étude mécanique d'un système, des lois de comportement sont souvent utilisées sous la forme de relations contraintes déformations (*stress-strain relation*). Dans le domaine de la cardiologie, de nombreux travaux se basent sur cette approche pour construire des modèles cardiaques afin de pouvoir simuler le *strain* (Nickerson 2005).

Les techniques d'imagerie telle que l'échographie Doppler tissulaire permettent d'accéder aux déformations du myocarde de manière non-invasive. Des signaux de *strain* peuvent alors être fournis de manière à pouvoir étudier le comportement cardiaque.

Dans la pratique médicale, le *strain* est perçu comme une mesure clinique comme les autres et l'opérateur de l'échographie n'associe pas forcément ces observations aux phénomènes physiques sous-jacents. Dans ce travail, les mesures obtenues avec le Doppler Tissulaire sont reliées aux approches physiques en confrontant le *strain* mesuré et le *strain* simulé à l'aide du modèle ventriculaire décrit dans la partie 2. Avant toute présentation, il est intéressant de faire un point sur les techniques d'acquisition du *strain* réel.

### 2.1.2 Mesure du strain par Doppler Tissulaire

La quantification non invasive de la déformation du myocarde est devenue un enjeu important de la recherche actuelle. L'échographie cardiaque est déjà un outil très utilisé dans le milieu clinique comme une aide intéressante au diagnostic. Dans la continuité de cette technologie, l'utilisation du Doppler Tissulaire (DTI) est en développement puisque la mesure du *strain* et du *strain rate* est devenue possible avec cette technique (Heimdal 1998).



**Figure 84 : Schéma du principe de l'estimation du *strain* grâce au Doppler Tissulaire. La ligne grise correspond au faisceau d'ultrason.**

Brièvement, le Doppler Tissulaire permet de quantifier la fonction myocardique régionale par la mesure des vitesses de déplacement du myocarde. Il est possible de trouver dans la littérature (Urheim 2000, D'hooge 2000) le principe de la mesure du *strain* en échographie Doppler (Figure 84). Les changements instantanés de longueur ( $dL$ ) pendant l'intervalle de temps  $dt$  peuvent être reliés aux vitesses ( $v_1$  et  $v_2$ ) des extrémités de l'objet par la relation :

$$dL = (v_2 - v_1) dt \quad (96)$$

En divisant cette équation par  $L$ , il est possible de retrouver le gradient de vitesse (*strain rate*) :

$$\frac{dL}{L} = \frac{v_2 - v_1}{L} dt \quad (97)$$

Cette grandeur peut être estimée à partir des vitesses de deux points séparés d'une distance  $\Delta r$  :

$$\frac{dL}{L} \approx \frac{v(r) - v(r + \Delta r)}{\Delta r} dt = SR \cdot dt \quad (98)$$

En intégrant cette relation entre  $t_o$  et  $t$ , on trouve :

$$\ln \frac{L}{L_o} = \int_{t_o}^t SR \cdot dt \quad (99)$$

avec  $L$  et  $L_o$  les longueurs respectivement aux temps  $t$  et  $t_o$ . L'expression du *strain* peut en être déduite :

$$\varepsilon = \exp\left(\int_{t_0}^t SR.dt\right) - 1 \quad (100)$$

Le *strain* semble donc un outil intéressant pour l'analyse des déformations régionales du myocarde. Cependant, son utilisation en clinique fait encore l'objet de débats. En effet, le Doppler Tissulaire présente certaines limites. La mesure du *strain* dépend notamment de l'angle entre le faisceau des ultrasons et l'axe du ventricule gauche. Il est en effet possible de montrer que, selon cet angle, les *strain* mesurés diffèrent complètement (*Urheim 2000*). De plus, le choix de la résolution spatiale ( $\Delta r$ ) est important. Il faut trouver le bon compromis entre celle-ci et le rapport signal sur bruit du *strain rate* obtenu. Ce signal peut être effectivement très bruité ; l'intégration nécessaire à l'obtention du *strain* permet alors de lisser le signal (*Urheim 2000*). Enfin, les courbes de *strain* ne reviennent pas toujours à la valeur basale (zéro). Cela peut être dû à l'algorithme d'intégration mais aussi au myocarde qui ne reviendrait pas toujours à sa configuration initiale (*Edvardsen 2002*).

Malgré ces limitations, de nombreux travaux récents montrent l'intérêt de l'échographie Doppler pour la mesure des déformations régionales du myocarde et valident cette technique (*Urheim 2000*, *Edvardsen 2002*) en comparant ces résultats avec les autres approches existantes (IRM, sonomicrométrie). Il est en particulier possible de montrer que l'étude du *strain* obtenu avec le Doppler Tissulaire permet d'évaluer les différences de déformations de segments ischémiés des myocards normaux ou dysfonctionnels (*Kukulski 2003*). En clinique, l'utilisation du Doppler tissulaire permet notamment la distinction entre les myocards sains et ischémiés (*Donal 2005*) à partir d'indicateurs (vitesse maximale systolique, durée de remplissage, ...) et en fait une approche diagnostique intéressante.

## 2.2 Objectifs

L'objectif de cette partie est donc d'améliorer les approches diagnostiques existantes en y intégrant une interprétation des signaux de *strain* mesurés grâce à l'échographie. En effet, comme expliqué ci-dessus, ces signaux sont difficiles à analyser car les déformations régionales du myocarde peuvent varier notablement d'un individu à l'autre et il est difficile d'analyser conjointement la totalité des courbes expérimentales. L'utilisation d'un modèle peut donc aider à déterminer des indicateurs permettant l'aide au diagnostic.

Dans la littérature, certaines études présentent des analyses des déformations régionales du myocarde à l'aide de modèles. Nickerson *et al* (*Nickerson 2005*) utilisent un modèle 3D pour étudier l'activité électromécanique cardiaque et ainsi les déformations du myocarde. Son modèle analyse notamment le rôle de l'activité électrique sur la fonction cardiaque. C'est également le cas des modèles mécaniques du ventricule utilisant la méthode des éléments finis (*Nash 1998*, *Kerckhoffs 2003*) avec lesquels les déformations locales du myocarde peuvent être simulées.

Ces travaux utilisent les déformations simulées en vue de l'interprétation du comportement cardiaque global (activité électrique, délai électromécanique, ...) dans le cas d'un ventricule sain ou pathologique. Notre approche diffère des travaux précédents dans la mesure où le but de l'étude est d'étudier le comportement cardiaque spécifique à chaque patient, ce qui implique une comparaison quantitative entre les *strains* simulé et réel. Cette analyse peut alors être appliquée à certaines pathologies telles que les cardiomyopathies dilatées.

### 2.3 Méthodes

Les données disponibles sont des signaux de *strain* provenant de méthodes d'acquisition par Doppler Tissulaire et l'ECG sur la période correspondante. Ces signaux sont mesurés lors d'un premier battement au niveau des parois inférieure basale, inférieure équatoriale, antérieure basale et antérieure équatoriale. Lors d'un second battement, le *strain* est mesuré au niveau des parois septale basale, septale équatoriale, latérale basale et latérale équatoriale. Pour ce travail, on suppose que les huit signaux de *strain* mesurés sont acquis pendant le même temps. Cette hypothèse est réaliste si les battements étudiés sont d'origine sinusale et si les périodes RR des battements sont similaires. L'analyse est réalisée sur des signaux acquis au CHU de Rennes auprès de deux sujets sains et dans le cas d'un patient atteint d'une cardiomyopathie dilatée. Les signaux de *strain* mesurés et simulés à l'aide du modèle doivent être comparés de manière à trouver les paramètres spécifiques à chaque individu à l'aide de l'algorithme d'identification.

Afin d'étudier ces déformations régionales du myocarde, il est nécessaire d'utiliser le modèle de ventricule incluant les douze segments, qui est décrit dans la partie 2. La précharge est représentée par une source de flux  $S_f$  connectée à une capacité variable représentant l'oreillette (Figure 85). La postcharge est modélisée comme une portion de vaisseau par ses propriétés capacitives, résistives et inertielles. Les modèles de valves mitrales et aortiques relient la précharge et la postcharge et le modèle de ventricule est connecté entre les deux valves.

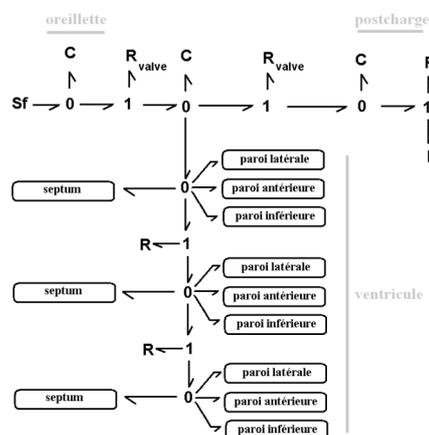


Figure 85 : Modèle Bond Graph utilisé pour la simulation.

De la même manière que pour le Test Tilt, tous les paramètres ne peuvent être identifiés. Certains sont extraits de la littérature. C'est le cas de la capacité auriculaire et des éléments représentant la postcharge (*Takata 1997, McInnis 1985, Heldt 2002*) et des propriétés mécaniques actives et passives (*Hunter 1998, Chaudhry 1996*).

D'autres paramètres sont fixés suivant des considérations géométriques (rayon de courbure, ...). La démarche suivie est expliquée dans la deuxième partie de ce manuscrit. Les dimensions de l'ellipsoïde (demi petit axe  $a$  et son demi grand axe  $b$ ) sont déterminées à l'aide des dimensions du ventricule, mesurées grâce à l'échographie cardiaque (la longueur  $L$  et le diamètre  $D$ ) en utilisant les relations :  $a = D/2$  et  $b = 2L/3$ . Les dimensions de l'ellipsoïde du modèle concordent à chaque patient, ce qui permet d'adapter les paramètres mécaniques dépendant de la géométrie.

Les données de *strain* disponibles sont associées aux couches basale et équatoriale du ventricule gauche. Seuls les paramètres correspondant à ces deux couches seront donc identifiés. Cela correspond à huit segments. Les paramètres de la couche apicale sont estimés à partir de connaissances *a priori*.

Comme pour l'étude sur la pression ventriculaire, le modèle de Beeler-Reuter (*1977*) n'est pas utilisé dans cette partie et la concentration en calcium est modélisée de manière élémentaire par un sinus tronqué défini par son amplitude  $K$  et sa demi-période  $T$ . Comme pour les paramètres hydrauliques  $R_{\min}$  et  $R_{\max}$ , les paramètres  $K$  et  $T$  sont identifiés en considérant que ils sont égaux pour chacune des couches. L'identification de la période de dépolarisation rapide (*UDP*) est également nécessaire pour chaque segment. En effet, ce paramètre détermine l'activation électrique de chaque segment et l'activation de la concentration en calcium (début du sinus tronqué).

Comme pour la pression ventriculaire, on peut récapituler les paramètres à déterminer par la méthode d'identification :

- Pour l'activation électrique, le paramètre *UDP* doit être défini pour chacun des huit segments.
- Pour la concentration en calcium, les paramètres d'amplitude  $K$  et de demi-période  $T$  doivent être définis pour chacun des huit segments.
- Pour la résistance hydraulique, les paramètres  $R_{\min}$  et  $R_{\max}$  doivent être déterminés pour les couches basale et équatoriale.

L'algorithme évolutionnaire utilisé dans cette application est similaire à celui présenté dans la section 1.2 de ce chapitre. Dans ce cas, le vecteur  $P$  est constitué de 28 paramètres  $P = [UDP_1, \dots, UDP_8, K_1, \dots, K_8, T_1, \dots, T_8, R_{\min,b}, R_{\min,e}, R_{\max,b}, R_{\max,e}]$  et la fonction d'erreur est définie comme l'écart entre l'ensemble de signaux de *strain* disponibles et l'ensemble de signaux de *strain* simulés.

## 2.4 Résultats

La méthode a été appliquée sur les signaux recueillis auprès de 3 patients sur lesquels ont été réalisées les échographies. Ces examens ont permis au médecin de réaliser le diagnostic de l'état des 3 sujets. Le fonctionnement cardiaque a été jugé normal pour les patients 1 et 2. Une cardiomyopathie dilatée (CMD) a été diagnostiquée pour le patient 3. Une CMD est une maladie du myocarde caractérisée par une dysfonction cardiaque menant à une dilatation du ventricule gauche.

Les résultats ci-après sont décrits pour chaque patient. Les signaux de *strain* simulés et réels sont comparés sur les huit segments étudiés. Le diagramme Bull's eye est utilisé pour représenter l'activité électrique décrite par les modèles ventriculaires de chaque patient. Pour chaque segment,  $T_{AE}$ ,  $T_{AM}$  et  $T_{PM}$  sont représentés et les valeurs des résistances hydrauliques des couches basales et équatoriales sont également précisées.

### **Patient 1** :

L'échographie a permis de déterminer les dimensions du ventricule à partir desquelles on peut trouver les valeurs du demi petit axe  $a$  et du demi grand axe  $b$  de l'ellipsoïde représentant le ventricule :  $a=1.9725$  et  $b=4.8067$ . À partir de l'ECG mesuré, la durée du cycle cardiaque de l'étude est déterminée et est égale à 0.8 s.

La démarche d'identification a permis de déterminer les paramètres du modèle spécifique au patient 1. La Figure 86 montre les résultats obtenus après l'identification en comparant, pour les segments de la couche basale et équatoriale, les *strains* réel et simulé qui sont exprimés en pourcentage de la longueur maximale. L'erreur calculée pour l'identification est la somme des valeurs absolues des différences entre signaux simulés et signaux réels. En divisant celle-ci par le nombre d'échantillons qui constituent le signal, on obtient l'erreur moyenne qui s'élève à 2,34% pour les huit segments.

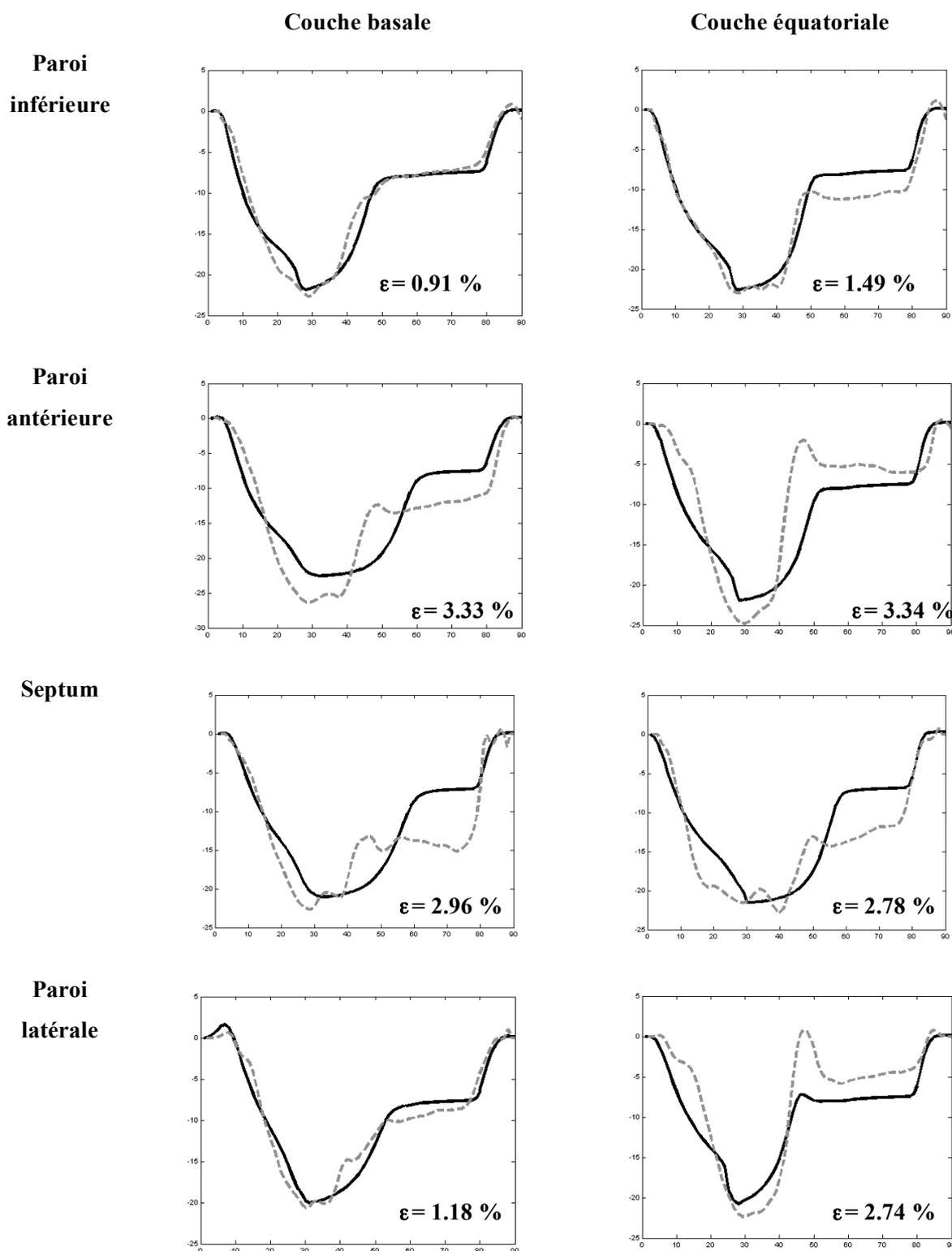
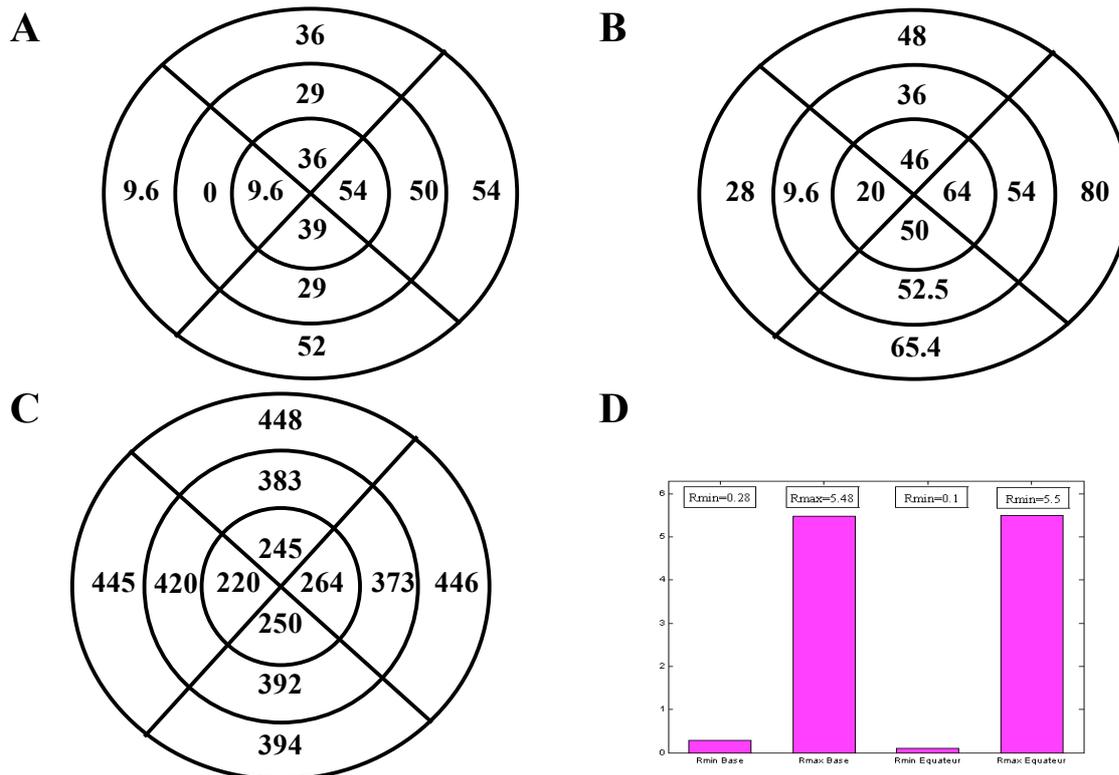


Figure 86 : Comparaison du *strain* réel et simulé pour les segments de la couche basale et équatoriale. La courbe en pointillé grise est le *strain* réel et la courbe continue noire est le *strain* simulé. L'erreur de reproduction ( $\epsilon$ ) de chaque courbe de *strain* est également représenté.

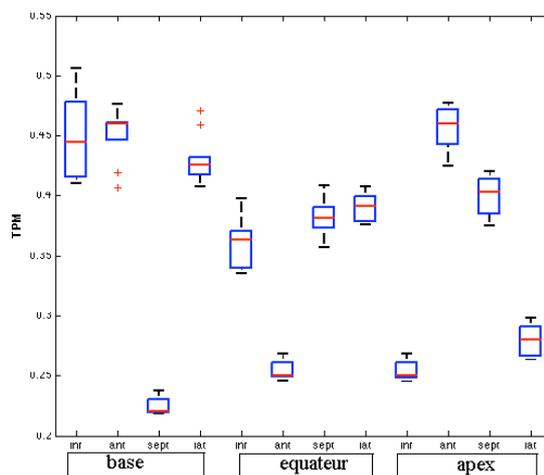
On remarque tout d'abord que les signaux sont bien approchés, les pics systoliques étant cohérents. Par ailleurs, le comportement en systole (décroissance de la courbe) est globalement bien reproduit. Néanmoins, on observe certaines difficultés en diastole. Celles-ci peuvent s'expliquer, d'une part, par la baisse de la fiabilité de la mesure du *strain* en Doppler Tissulaire pendant cette phase et, d'autre part, par les hypothèses simplificatrices de la modélisation de la diastole. En effet, le mouvement de torsion du ventricule, qui provoque l'aspiration du sang en début de diastole, a été négligé. De plus, la contraction auriculaire et la postcharge sont modélisées de la même manière pour les trois patients.



**Figure 87 : Représentation Bull's eye de l'activité électrique de ventricule :  $T_{AE}$  en ms (A),  $T_{AM}$  en ms (B),  $T_{PM}$  en ms (C), Valeurs des résistances hydrauliques (D).**

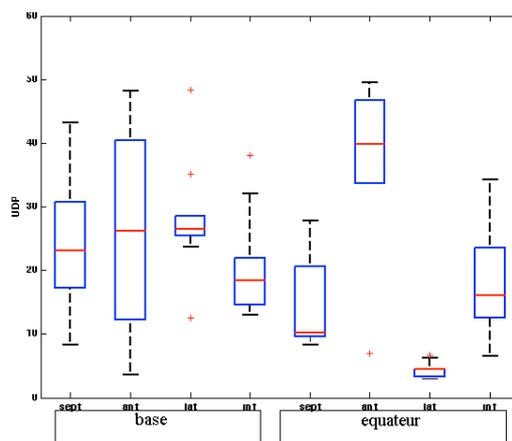
La Figure 87 montre les résultats obtenus concernant l'activité électrique. On observe que le  $T_{AE}$  maximum s'élève à 54 ms. Les  $T_{AM}$  varient de 9.6 ms à 80 ms et les  $T_{PM}$  vont de 220 à 248 ms. On remarque la cohérence de l'activation électrique et de l'activité mécanique. Les valeurs montrent que l'on se trouve dans un cas physiologique normal. En ce qui concerne les résistances hydrauliques, on remarque que les écarts entre les valeurs minimales et maximales sont assez élevés car ceux-ci atteignent  $e = 5.2$  et  $e = 5.4$  respectivement pour les couches basale et équatoriale. Les variations des résistances hydrauliques permettent de traduire l'aspiration du sang en diastole qui est notamment due au mouvement de torsion du ventricule négligé dans le modèle. Un écart élevé permet de traduire ce phénomène.

La robustesse de la méthode d'identification a été également testée pour le patient 1 en répétant l'identification 10 fois de manière à vérifier l'homogénéité des résultats obtenus. La Figure 88 montre le *boxplot* permettant l'analyse des résultats obtenus concernant le paramètre  $T_{PM}$ . La dispersion des paramètres pour les 10 identifications reste faible et montre la pertinence de l'interprétation physiologique du paramètre  $T_{PM}$ .



**Figure 88 : Boxplot du paramètre  $T_{PM}$  pour les 12 segments ventriculaires.**

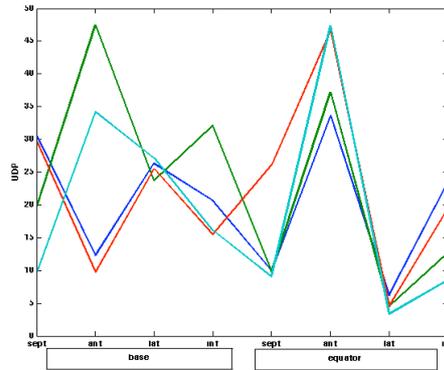
Les résultats concernant le paramètre  $UDP$  sont représentés par la Figure 89. Les *boxplots* montrent un grand écart-type pour les 10  $UDP$  identifiés, spécialement pour la paroi antérieure et le septum. Ces différences importantes sont liées, en partie, par la symétrie introduite par le modèle ellipsoïdal. En effet, les segments de la paroi latérale semblent activés via la paroi inférieure et ceci explique la grande variabilité du paramètre  $UDP$  de la paroi antérieure qui joue donc un rôle peu important.



**Figure 89 : Boxplot du paramètre  $UDP$  pour les 8 segments ventriculaires des couches basale et équatoriale.**

L'importante variabilité observée pour la paroi antérieure et le septum s'explique par la compensation des délais électriques entre ces deux parois. En effet, si la valeur du paramètre  $UDP$  du septum est

élevée, celle de la paroi antérieure est plus basse. Inversement, lorsque la valeur du paramètre  $UDP$  du septum est basse, l' $UDP$  de la paroi antérieure est élevée. Ceci est illustré par la Figure 90.



**Figure 90 : Exemple de  $UDP$  identifiés.**

En conclusion, même s'il existe une grande variabilité pour la valeur du paramètre  $UDP$  du septum et de la paroi antérieure, l'égalité du temps total de propagation électrique montre la pertinence de l'interprétation physiologique des paramètres. Ceci est bien illustré pour le paramètre  $T_{MP}$  dont les valeurs sont très homogènes pour les 10 identifications.

**Patient 2 :**

L'échographie permet de déterminer les valeurs du demi petit axe  $a$  et du demi grand axe  $b$  de l'ellipsoïde représentant le ventricule :  $a = 1.8575$   $b = 4.8033$ . A partir de l'ECG mesuré, la durée du cycle cardiaque de l'étude est déterminée et est égale à 1 s.

La Figure 91 montre les résultats obtenus après l'identification en comparant, pour les segments de la couche basale et équatoriale, le *strain* réel et le *strain* simulé. L'erreur moyenne entre les deux types de signaux s'élève à 2,09%. De la même manière que pour le patient 1, on remarque que les signaux sont bien approchés, les pics systoliques sont cohérents et les courbes simulées traduisent bien le comportement en systole.

La Figure 92 montre les résultats obtenus concernant l'activité électrique du modèle spécifique au patient 2. Le  $T_{AE}$  maximum s'élève à 67.4 ms. Les  $T_{AM}$  varient de 9.6 ms à 80 ms et les  $T_{PM}$  vont de 218 et 372 ms. On remarque également la cohérence de l'activation électrique et de l'activité mécanique qui montre que l'on se trouve dans un cas physiologique normal. Pour les résistances hydrauliques, on remarque que les valeurs minimales sont très faibles ; de plus, les écarts entre valeurs minimales et maximales sont élevés car ceux-ci atteignent  $e = 4.266$  et  $e = 2.986$  respectivement pour les couches basale et équatoriale.

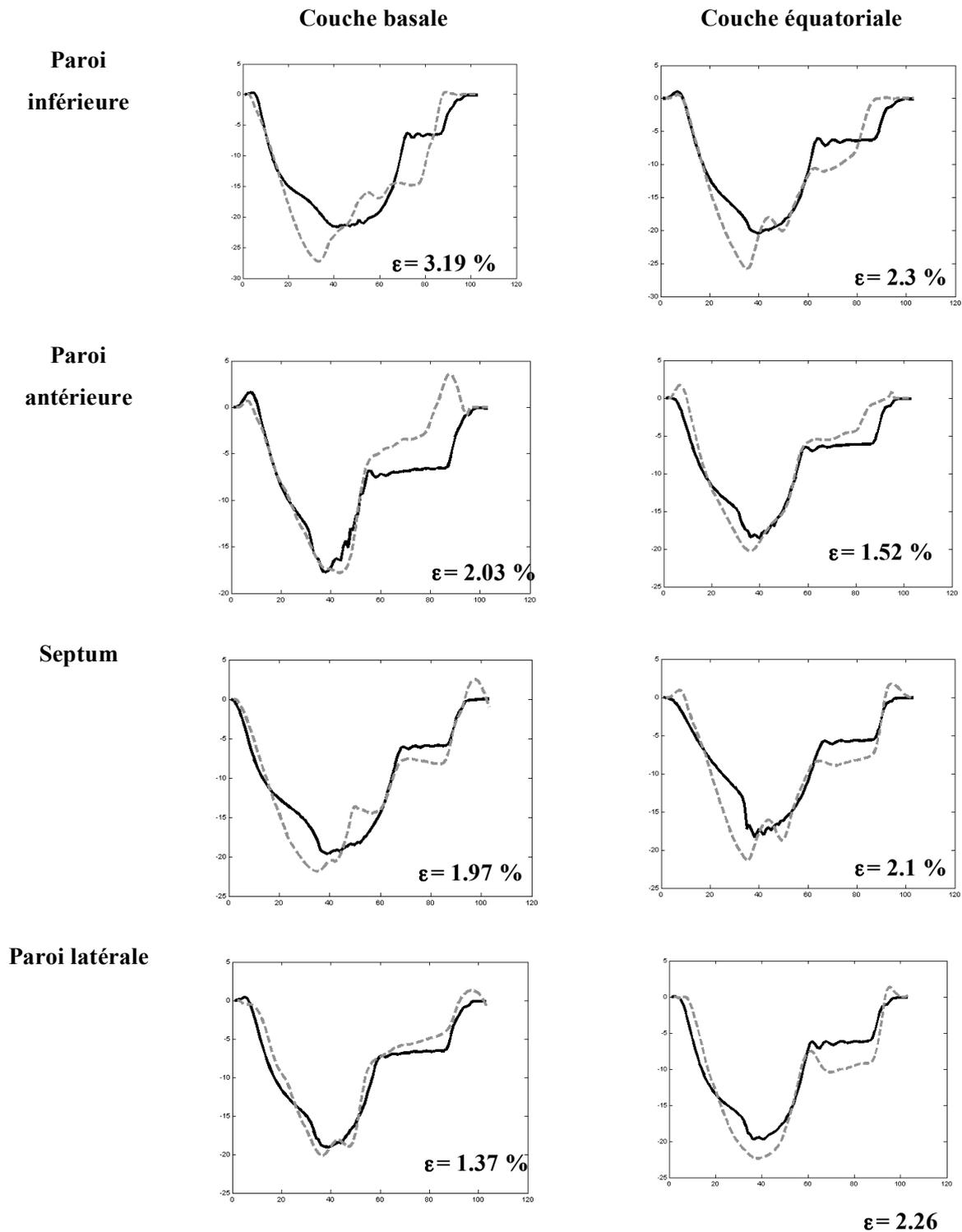
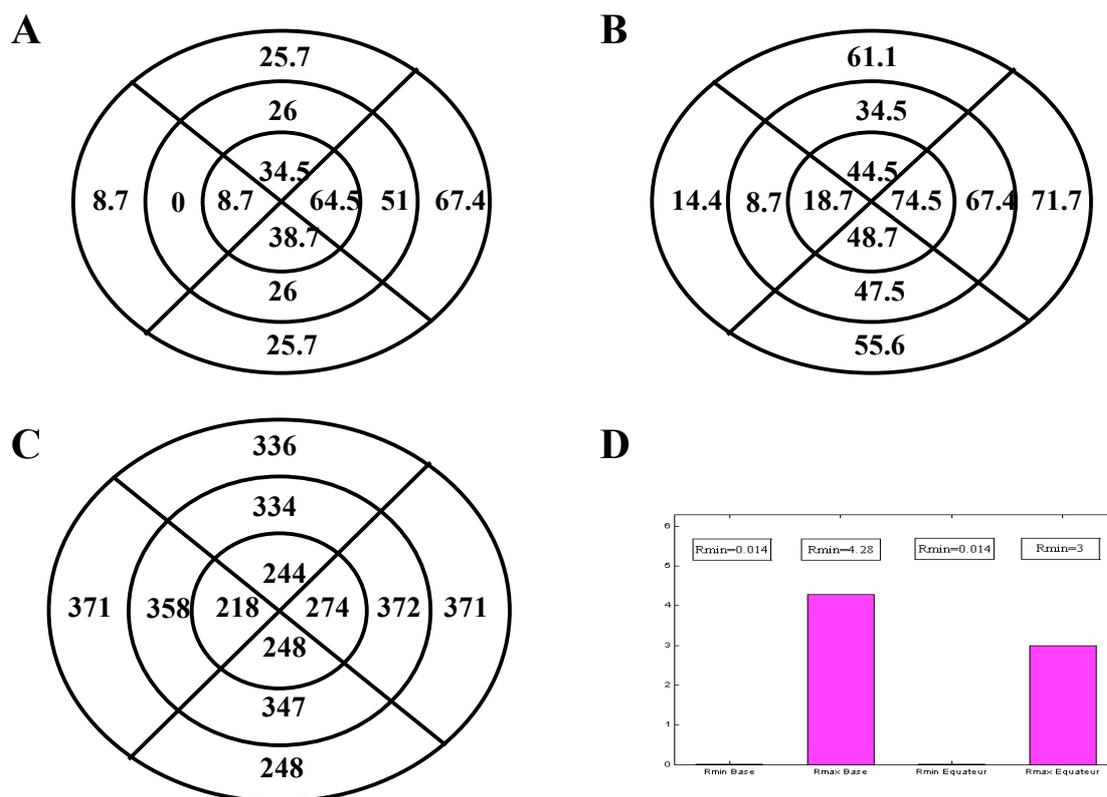


Figure 91 : Comparaison du *strain* réel et simulé pour les segments de la couche basale et équatoriale. La courbe en pointillé grise est le *strain* réel et la courbe continue noire est le *strain* simulé. L'erreur de reproduction ( $\epsilon$ ) de chaque courbe de *strain* est également représenté.



**Figure 92 : Représentation Bull's eye de l'activité électrique de ventricule :  $T_{AE}$  en ms (A),  $T_{AM}$  en ms (B),  $T_{PM}$  en ms (C), Valeurs des résistances hydrauliques (D).**

### Patient 3

Les valeurs du demi petit axe  $a$  et du demi grand axe  $b$  ont été déterminées à partir de l'échographie :  $a=3.22$  et  $b=5.99$  et la durée du cycle cardiaque de l'étude est égale à 0.8 s. On remarque, tout d'abord, que les dimensions du ventricule sont particulièrement élevées ; ce qui est cohérent avec le diagnostic de cardiomyopathie dilatée. L'ellipsoïde du modèle est plus grand que pour les patients 1 et 2.

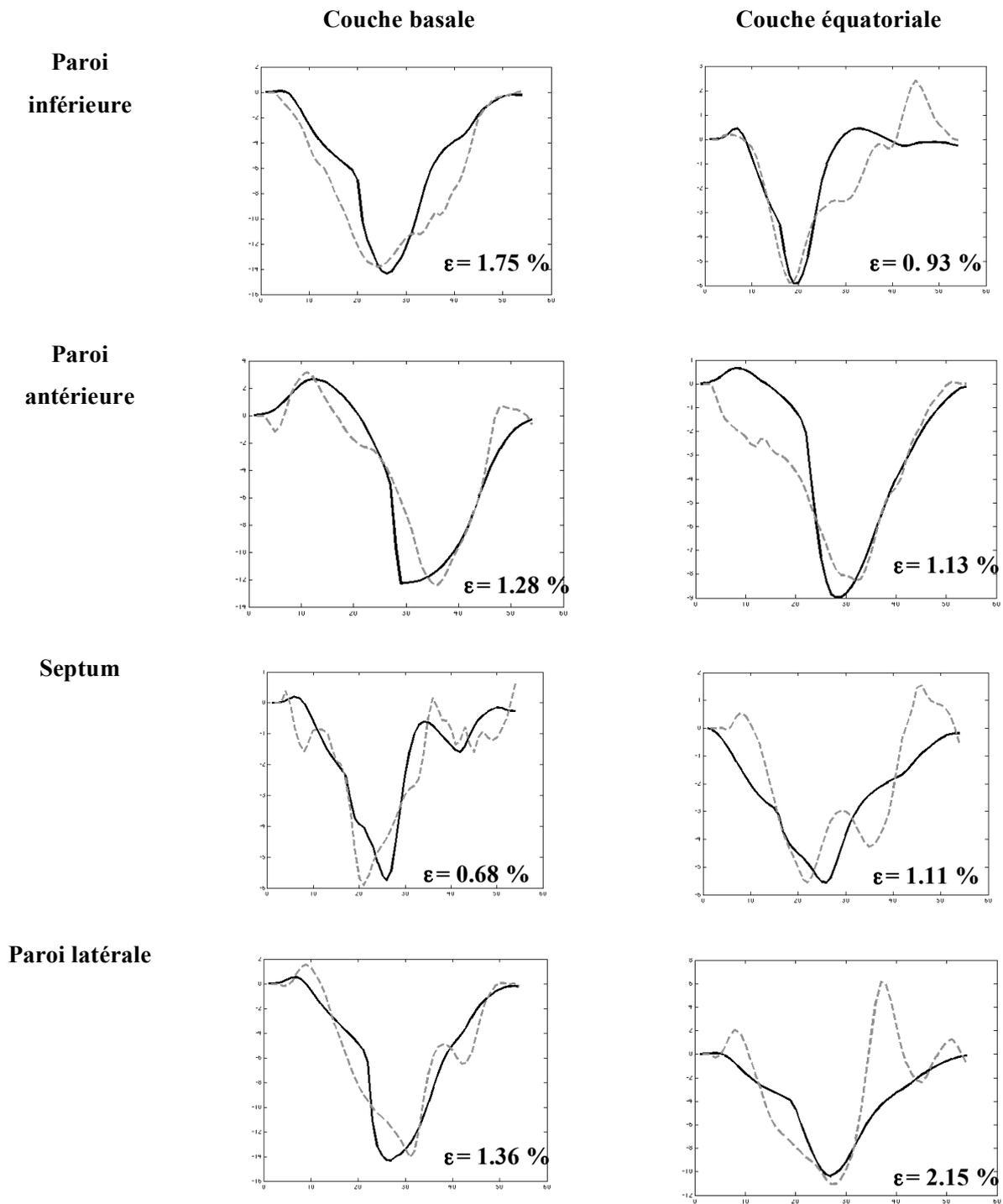
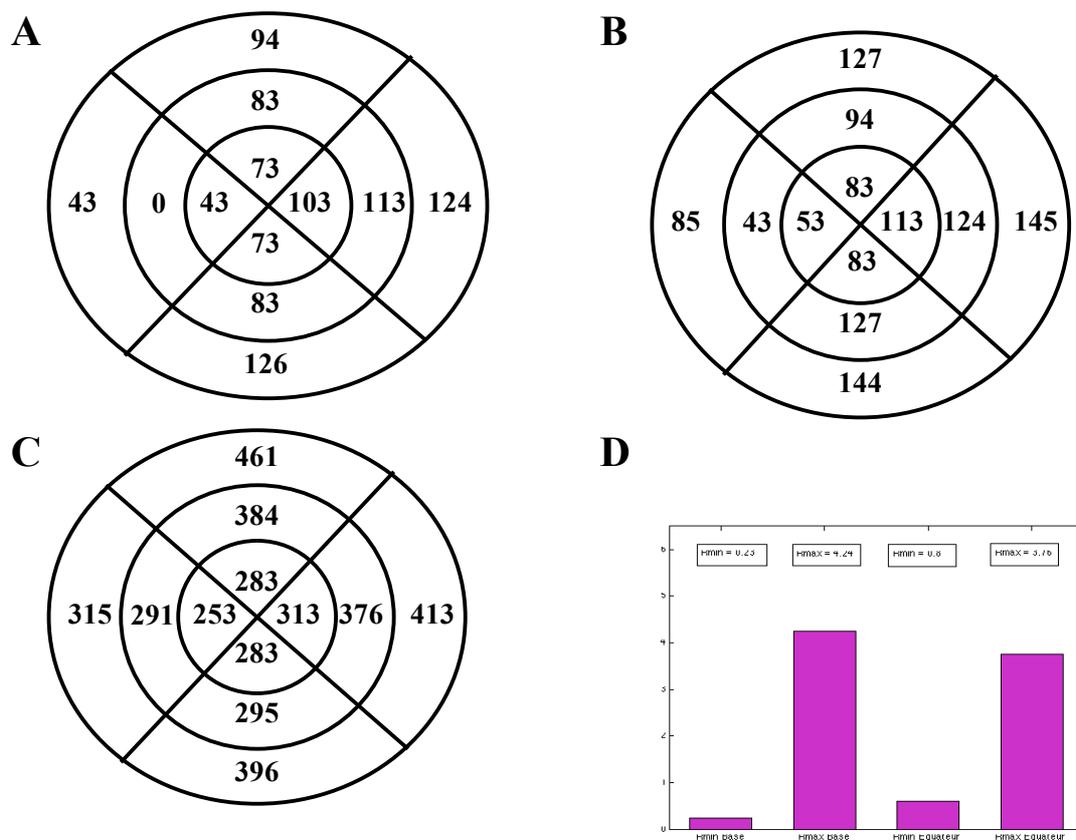


Figure 93 : Comparaison du *strain* réel et simulé pour les segments de la couche basale et équatoriale. La courbe en pointillé grise est le *strain* réel et la courbe continue noire est le *strain* simulé. L'erreur de reproduction ( $\epsilon$ ) de chaque courbe de *strain* est également représenté.

La Figure 93 montre la comparaison entre *strain* réel et simulé, pour les segments de la couche basale et équatoriale. L'erreur moyenne entre les deux types de signaux s'élève à 1.30%. Il est intéressant de remarquer que, même si les simulations obtenues sont proches des données expérimentales et, malgré les grandes différences inter-patient, l'adaptation des signaux à chaque sujet est satisfaisante, certaines différences persistent et se traduisent sur le signal par de petites oscillations, surtout dans le cas pathologique. Celles-ci peuvent s'expliquer, soit par la présence de bruits sur les données expérimentales, soit par la nécessité d'une résolution spatiale plus élevée dans le modèle.

Par ailleurs, pour certains segments, on observe des valeurs de *strain* positif en début de systole. Ce phénomène est plus marqué lors de forts retards électriques et peut s'expliquer par l'extension de segments non activés lorsque les autres sont contractés. Le modèle est capable de reproduire ce comportement et les interactions entre les activités des différents segments. De plus, on observe pour ces signaux des morphologies particulières en diastole qui peuvent s'expliquer par les systoles qui sont très retardées.



**Figure 94 : Représentation Bull's eye de l'activité électrique de ventricule :  $T_{AE}$  en ms (A),  $T_{AM}$  en ms (B),  $T_{PM}$  en ms (C), Valeurs des résistances hydrauliques (D).**

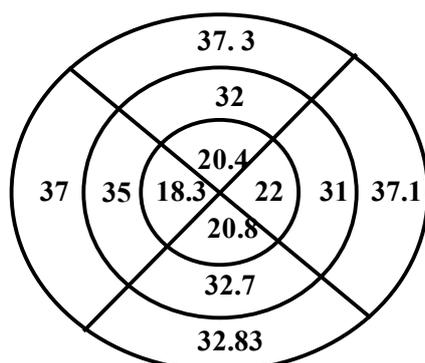
La Figure 94 montre les résultats obtenus concernant l'activité électrique pour le patient 3. On observe que le  $T_{AE}$  maximum s'élève à 126 ms. Les  $T_{AM}$  varient de 43 ms à 145 ms et les  $T_{PM}$  vont de 253 à 461 ms. On observe une désynchronisation des pics systoliques qui sont cohérents avec les valeurs d'activation électrique et mécanique qui sont plus élevées pour ce patient. Les segments avec des retards mécaniques ne sont pas les mêmes que ceux avec les retards électriques. Ce phénomène peut s'expliquer par la présence de délais de conduction intraventriculaires. Pour les résistances hydrauliques, l'écart entre valeurs minimums et maximales reste élevé pour les couches basale et équatoriale puisqu'il est égal respectivement à  $e = 4.01$  et  $e = 2.96$ . Ces valeurs sont normales et ne marquent pas la pathologie.

Le  $T_{PM}$  de chaque segment, est difficile à interpréter car ce paramètre est difficile à mesurer expérimentalement et il n'existe pas de valeurs caractéristiques d'un comportement normal. Cependant, la comparaison entre les patient sains (1 et 2) et le patient pathologique (3) est intéressante. Celle-ci peut être facilitée en exprimant  $T_{PM}$  en pourcentage de la durée du cycle cardiaque (intervalle  $RR$ ) car cette manière de présenter les résultats permet la comparaison entre les patients (Figure 95) :

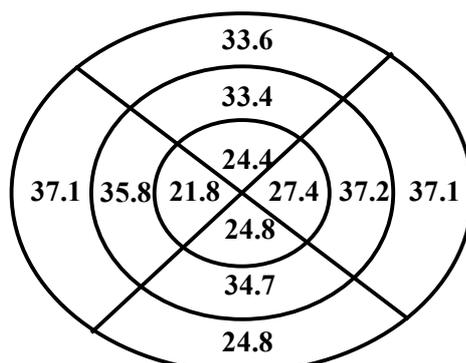
$$T_{PM\%} = \frac{T_{PM}}{RR}$$

Pour le patient 1, le temps du maximum de la concentration en calcium, va de 18.3 % à 37.3 %. Ce paramètre varie de 21.8 % à 37.1 % pour le patient 2. Enfin pour le patient 3, on observe des pourcentages allant de 31.7 % à 57.6% signalant vraisemblablement le dysfonctionnement du myocarde.

A



B



C

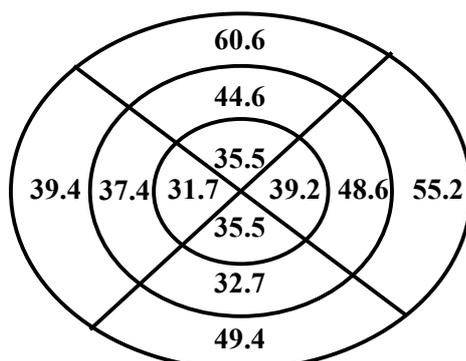


Figure 95 :  $T_{PM\%}$  pour le patient 1 (A), le patient 2 (B) et le patient 3 (C).

## 2.5 Conclusions

Les résultats décrits précédemment montrent que les courbes de *strain* obtenues en simulation approchent de manière satisfaisante les signaux réels et ceci pour les trois patients. Les erreurs moyennes entre les simulations et les signaux expérimentaux sont relativement faibles. Il est intéressant de remarquer que les courbes se superposent de manière plus satisfaisante en systole qu'en diastole. Cela s'explique vraisemblablement par le fait que la fiabilité des signaux de *strain* est plus élevée en systole qu'en diastole.

La comparaison des courbes de *strain* simulées et réelles pour les trois patients est intéressante car elle montre que le modèle est capable de reproduire des signaux physiologiques spécifiques au système étudié. En effet, les courbes des trois patients sont différentes et on remarque que le modèle s'adapte

aux différents cas. Cette étude permet donc une validation du modèle pour l'étude des déformations du myocarde.

Les paramètres déterminés par la méthode d'identification les plus facilement interprétables sont le Temps d'Activation Electrique  $T_{AE}$  et le Temps d'Activation Mécanique  $T_{AM}$  puisqu'il est possible de les comparer aux cartes électriques existantes (*Durrer 1970*). Pour les patients 1 et 2, on a vérifié que les ordres de grandeur de ces deux paramètres sont caractéristiques d'un comportement cardiaque normal. Pour le patient 3, atteint d'une cardiomyopathie dilatée, on a constaté que  $T_{AE}$  et  $T_{AM}$  sont très élevés. Ces valeurs soulignent la présence de retards électriques qui sont caractéristiques d'une CMD.

Le  $T_{PM\%}$  est également un paramètre intéressant à interpréter. En comparant les valeurs pour les patients 1 et 2, on observe des ordres de grandeurs similaires. Les pourcentages sont globalement plus élevés pour le patient 3 puisqu'ils sont compris entre de 31.7 % à 57.6%. Ces valeurs sont particulièrement élevées pour les segments antérieur et latérale de la couche basale et sont respectivement égales à 57.6 % et 51.6 %. Cela laisse supposer un dysfonctionnement de la propagation électrique au niveau de cet emplacement du myocarde. Ces résultats soulignent tout l'intérêt de l'approche d'interprétation à base de modèles pour identifier les segments défailants et pour quantifier l'activité électrique.

## 2.6 *Limites du travail*

Le nombre de sujets d'étude est une nouvelle fois trop limité pour tirer des conclusions physiologiques générales, mais les résultats présentés laissent envisager des applications intéressantes. Nous avons également supposé que les signaux de *strain* mesurés reflètent de manière fiable les déformations du myocarde. Or on sait que ces données sont souvent bruitées et peuvent introduire des erreurs de mesures et de fait de diagnostic. De plus, les signaux dépendent fortement de l'expérience de la personne réalisant l'acquisition.

Pour expliquer les différences entre les courbes réelles et simulées, il est nécessaire de discuter de la vraisemblance des hypothèses simplificatrices qui ont été nécessaires à la construction du modèle. Par exemple, dans le cas d'un myocarde sain, on peut penser que l'incompressibilité se justifie pour chaque segment, alors que, dans le cas pathologique, la conservation du volume peut être vérifiée au niveau du myocarde et pas nécessairement au niveau de chaque segment. En effet, au niveau des parties défailantes, il peut y avoir certaines altérations de l'activité mécanique qui entraînent des transferts de volume. Or, comme les liens mécaniques entre les segments ne sont pas considérés dans le modèle, il n'est pas possible de vérifier ces hypothèses par la simulation.

Une autre technique d'acquisition du *strain* peut être réalisée par le suivi de texture (speckle tracking) en supposant que chaque région spécifique du myocarde a une texture particulière (Helle-Valle 2005). Cette approche présente certains avantages : elle est indépendante de l'angle du faisceau d'ultrasons ; elle présente un meilleur rapport signal sur bruit et une meilleure reproductibilité que le Doppler Tissulaire. De plus, la mesure de la déformation du myocarde peut être réalisée en trois dimensions selon les composantes longitudinale, radiale et circonférentielle. Dans cette étude, les signaux de *strain* à disposition sont mesurés grâce au Doppler Tissulaire. Dans de futurs travaux, l'utilisation de signaux obtenus avec le 2D-strain pourrait permettre d'obtenir les déformations à diverses localisations du myocarde et, selon toute vraisemblance, d'affiner les résultats de l'identification.

Une autre limite de ce travail est la difficulté d'interpréter certains résultats. C'est le cas notamment des résultats obtenus à l'apex. En effet, les signaux de *strain* expérimentaux acquis au niveau de la couche apicale ne sont pas disponibles. Les valeurs des paramètres des segments de cette couche ont été fixées *a priori*. L'identification de ces paramètres serait cependant intéressante car ils influent, non seulement sur l'apex mais aussi sur les couches basale et équatoriale. De plus, la résolution spatiale est trop grande pour identifier précisément l'emplacement de la zone pathologique. Avec cette méthode, seuls les segments défectueux peuvent être déterminés.

Enfin, la dernière difficulté rencontrée est le manque de connaissance sur la précharge et la poscharge qui empêche de simuler les variables hydrauliques du modèle telles la pression ventriculaire. Afin de disposer de données intéressantes un protocole d'expérimentation animale pourrait être mis en place.

## Conclusion et Perspectives

Nous avons déjà tiré plusieurs conclusions et précisé certaines limites du travail, au cours de ce mémoire. Il nous semble important ici de restituer les contributions principales de ce travail. Elles se situent à plusieurs niveaux méthodologiques et cliniques.

Un modèle multiformalisme et modulable du SCV permettant de simuler les signaux caractéristiques de l'activité cardiovasculaire (fréquence cardiaque, pression artérielle et ventriculaire, déformation du myocarde...) a été proposé. Ce modèle intègre différents sous-systèmes physiologiques à plusieurs niveaux de complexité, en fonction de l'application clinique visée. En particulier, deux modèles ventriculaires de complexités différentes ont été établis. Le premier se situe au niveau macroscopique et décrit, avec un seul élément, les phénomènes électriques, mécaniques et hydrauliques cardiaques. Afin d'étudier des pathologies localisées sur des segments du myocarde, un second modèle a été proposé en prolongement du premier. Ce second modèle introduit une description mésoscopique du ventricule, à 12 segments, et prend en compte les différents domaines énergétiques (électrique, mécanique et hydraulique). Ces deux modèles, et ceci constitue à nos yeux une contribution, utilisent plusieurs formalismes (Bond Graph, Automates Cellulaires, Equations différentielles et Fonctions de Transfert). Une des innovations consiste en particulier à représenter les parties du ventricule par des automates cellulaires et à marier intimement modèles continus et discrets. L'utilisation de ces différents formalismes facilite la modularité du modèle et l'intégration des composants physiologiques qui sont définis à des échelles spatio-temporelles différentes.

Une autre originalité du travail est de pouvoir adapter les paramètres du modèle aux données réelles et, de fait, de définir un modèle spécifique patient. La réduction des coûts informatiques nécessaires pour la simulation permet de faciliter cette approche. Il importe aussi de souligner que les paramètres du modèle ont une signification physique, ce qui facilite l'interprétation de ceux-ci dans le but d'une utilisation pratique dans le milieu clinique. Cette méthode a été appliquée pour étudier l'activité du SNA et le comportement ventriculaire :

- Concernant l'étude du SNA, la démarche d'identification a été appliquée de manière à comparer des Tests Tilt simulés et réels pour des patients sains et diabétiques. Les paramètres ainsi déterminés permettent de quantifier l'activité du SNA. Même si cette étude est réalisée sur un nombre trop faible de sujets pour émettre une hypothèse physiologique, on a pu voir que certains paramètres sont fortement corrélés avec les variations de la balance sympathovagale.

- L'étude de l'activité ventriculaire est réalisée à l'aide du second modèle de ventricule pour l'analyse de la pression ventriculaire et des déformations myocardiques régionales, par l'intermédiaire de signaux de *strain*, sur deux patients sains et un pathologique. Cette partie montre que les simulations reproduisent de manière satisfaisante les pressions expérimentales et les déformations régionales. Le travail d'adaptation aux *strain* réels est novateur et facilite l'interprétation de ces signaux. En effet, celle-ci est habituellement délicate car il n'existe pas de traitement, ni outil d'aide à l'analyse, spécifique à ce problème. Les résultats de l'identification pour le patient pathologique mettent en évidence la présence de retards significatifs dans les activités électrique et mécanique de certains segments et permettent de déterminer les segments défaillants.

Une des contributions principales de ce travail est de montrer la faisabilité des approches à base de modèles pour l'aide au diagnostic et l'interprétation de signaux physiologiques. En effet, dans le contexte actuel, des projets au niveau international (Physiome, Virtual Physiological Human) s'intéressent aux problématiques liées à la modélisation physiologique intégrative et, en particulier, à l'applicabilité clinique de ces approches. Sur ce dernier constat, les résultats obtenus sont encourageants et doivent être poursuivis.

Il faut aussi être conscient de certaines limites qu'il convient de dépasser. Les premières concernent tout d'abord les différents sous-systèmes du modèle cardiovasculaire. Même si le second modèle ventriculaire est déjà une amélioration du premier, des évolutions méritent d'être étudiées concernant la représentation des ventricules. En effet, l'activité cardiaque a été supposée homogène à travers la paroi du myocarde. Or on connaît l'inhomogénéité de certaines propriétés. En effet, les travaux de Streeter (*Streeter 1979*) ont montré que l'orientation des fibres varie de  $-60^\circ$  à l'endocarde à  $90^\circ$  à l'épicarde. De plus, les propriétés mécaniques du myocarde diffèrent de l'endocarde à l'épicarde (*Novak 1994*). L'expérimentation montre également l'inhomogénéité des déformations (*strain*) à travers la paroi. Parmi les hypothèses émises pour la construction du modèle, celle d'incompressibilité semble réaliste, cependant le mouvement a été supposé radial ; or celui-ci est beaucoup plus complexe car il inclut notamment un mouvement de torsion qui ne peut donc pas être reproduit avec le modèle

proposé (Beyar 1989). Enfin, dans le second modèle, les liens entre les segments sont définis dans le domaine hydraulique et les liens mécaniques ne sont pas pris en compte explicitement.

Le modèle de SNA inclut également des simplifications qui sont liées au manque de données expérimentales disponibles. Par exemple, la relation entre la régulation de la fréquence cardiaque et les réponses sympathiques et vagales est simple. Le modèle de circulation est un modèle de complexité intermédiaire. Les effets non-linéaires, notamment au niveau du réseau veineux, sont négligés. De plus, l'influence de la respiration et les échanges de gaz ne sont pas pris en compte.

En ce qui concerne les analyses du SNA et de l'activité ventriculaire, il existe des limites communes notamment pour l'algorithme d'identification. En effet, les temps d'optimisation des algorithmes évolutionnaires restent encore très longs, ce qui réduit notablement la flexibilité des problèmes et nous a obligé à réduire le nombre de paramètres à identifier. Ce choix n'est bien sûr pas optimal et l'une des perspectives consiste à adapter les algorithmes évolutionnaires en intégrant des connaissances spécifiques aux problèmes physiologiques étudiés, afin de diminuer l'espace de recherche et, de fait, les temps de calcul.

Les autres perspectives sont nombreuses. On peut cependant les classer en deux catégories : le développement des applications du modèle existant et l'évolution des composants du modèle.

En ce qui concerne les applications du modèle, le travail décrit dans ce manuscrit doit être poursuivi de manière à intégrer un nombre plus élevé de patients (étude du SNA et de la déformation du myocarde). L'objectif sera alors de pouvoir expliquer certaines hypothèses physiologiques sous-jacentes. D'autre part, l'étude du Test Tilt à l'aide du modèle pourra être appliquée à l'analyse de l'activité du SNA chez les sportifs et les non-sportifs et rejoindre ainsi les préoccupations de nos partenaires du groupe de recherche cardiovasculaire. L'acquisition des signaux nécessaires à cette étude a déjà débuté sur les deux types de population. La démarche suivie pourra être similaire à celle utilisée avec les populations saine et diabétique.

Un des intérêts de l'approche modèle est de pouvoir simuler des signaux difficiles à mesurer expérimentalement. Cette particularité n'a pas été beaucoup exploitée dans ce travail. Pour l'étude du *strain*, par exemple, le manque d'indication sur les valeurs de précharge et postcharge rend peu fiable la simulation de la pression ventriculaire. Cependant, avec des indications sur les conditions d'entrée et de sortie du ventricule pour chaque patient et les signaux de *strain* myocardique, on peut penser obtenir des pressions ventriculaires réalistes. Les travaux de Courtois (Courtois 1990) ont notamment montré que le gradient de pression ventriculaire est un bon indicateur de la présence ou non d'une pathologie. Comme cette grandeur n'est accessible que de manière invasive, le modèle pourrait permettre de

simuler cette grandeur en vue d'estimer un indice physiologique de l'état du patient. Une étape d'expérimentation animale préalable pourrait permettre de montrer la validité du modèle pour le calcul du gradient de pression ventriculaire.

Les résultats obtenus lors de l'étude sur le *strain* montrent que l'approche d'interprétation à base de modèles permet d'identifier les segments défaillants. Ceux-ci laissent envisager des applications intéressantes et constituent un point de départ concret pour certains projets de notre laboratoire. L'un d'entre eux concerne l'aide à la pose de stimulateurs cardiaques. En effet, dans les cas de pathologies cardiaques avec une désynchronisation bi-ventriculaire, la stimulation par des sondes placées sur les ventricules droit et gauche (thérapie dite de resynchronisation cardiaque) peut permettre d'améliorer les performances cardiaques. Afin d'optimiser le fonctionnement du stimulateur, l'emplacement de ces sondes dépend de la zone de tissu altérée. En pratique, les sondes sont introduites, au cours d'une opération chirurgicale, par le réseau veineux avant d'être placées dans les cavités cardiaques concernées. Le bon positionnement est vérifié en mesurant les seuils de stimulation et de détection. Dans ce cadre, l'optimisation de l'emplacement des sites de stimulation peut être facilitée par l'utilisation de modèles en respectant une contrainte imposée (optimisation du délai ventriculaire gauche et droit par exemple). En effet, les résultats de l'identification permettraient de détecter les segments ventriculaires défaillants et il est possible de tester en simulation différents sites de stimulation.

Toujours en stimulation cardiaque, une autre application envisagée est de faciliter la conception de stimulateurs cardiaques. Ce travail débute dans le cadre du projet Européen ADAPTER (labellisé par le comité Eureka) auquel je participe. L'objectif est d'intégrer le modèle ventriculaire avec un modèle de stimulateur, de manière à simuler l'influence de la stimulation sur les performances cardiaques et de proposer des algorithmes pour le réglage adaptatif des paramètres de stimulation de la prothèse. Différents scénarios pourront être simulés avant de produire un prototype réel. L'utilisation de modèles permettra d'optimiser la phase de conception et de tester virtuellement le stimulateur avant les phases d'expérimentations animales et de tests cliniques qui restent onéreuses.

Dans ce mémoire, une approche à base de modèle pour l'interprétation de données échographiques a été proposée. La méthode pourrait être étendue à l'imagerie fonctionnelle cardiaque (Scanner, IRM). En effet, l'utilisation d'un modèle électromécanique cardiaque, similaire à celui présenté dans ce manuscrit, permettrait l'intégration de connaissances physiologiques aux méthodes traditionnelles de traitement d'image et, ainsi, faciliter l'interprétation.

Enfin, concernant l'outil de modélisation et de simulation utilisé dans ce travail, plusieurs améliorations sont envisageables. Tout d'abord, l'environnement actuel de développement ne possède

pas d'interface graphique, ce qui rend difficiles la définition et l'utilisation des modèles pour des utilisateurs non expérimentés. Une autre limitation est le manque d'un moyen standardisé pour exporter les modèles utilisés et importer des nouveaux modèles. Ces aspects importants font partie des objectifs du projet SAPHIR, récemment labellisé par l'ANR.

L'évolution des composants du modèle concerne essentiellement les modèles du SNA et du ventricule. En ce qui concerne le modèle de SNA, un enjeu important est l'étude des oscillations de la fréquence cardiaque que l'on attribue habituellement aux interrelations entre les voies sympathique et vagale. Le modèle de régulation de la fréquence cardiaque pourrait être raffiné et l'étude être menée en boucle ouverte. Un autre effet important à prendre en compte est la régulation du délai auriculo-ventriculaire qui est sous l'influence du SNA puisque le système sympathique a tendance à le diminuer alors que le système vagal va l'allonger. L'introduction de l'effet dromotrope pourrait être associé à un modèle plus précis du nœud sinusal (effet chronotrope actuellement représenté) de manière à élargir le champ d'étude des pathologies du SNA.

En ce qui concerne le modèle de ventricule, des améliorations pourraient être apportées au niveau des représentations des activités électrique et mécano-hydraulique. L'objectif serait alors de raffiner la description de certains phénomènes pour pouvoir simuler de manière plus réaliste le comportement cardiaque. Il serait par exemple intéressant de représenter le tissu nodal qui est le système d'excitation et de conduction formé par des cellules électriques spécialisées. Un modèle associant les automates cellulaires représentant le tissu nodal et le tissu myocardique (*Hernandez 2000*) a déjà été développé dans notre laboratoire. Il serait cependant intéressant de l'associer à un modèle mécanique et hydraulique. La représentation du réseau de conduction permettrait une description plus réaliste de la propagation électrique et la simulation de phénomènes particuliers tels que les battements ectopiques et le modèle global pourrait être utilisé pour étudier l'influence hémodynamique d'un défaut de conduction.

La description des phénomènes mécaniques et hydrauliques pourrait également être raffinée. En effet, l'expérimentation montre des différences de mouvement à travers la paroi, la contraction étant plutôt longitudinale à l'endocarde et plutôt radiale à l'épicarde. Ainsi, les différences de comportement à travers la paroi et les liens mécaniques à l'intérieur du myocarde doivent être pris en compte tout en considérant les interactions avec le domaine hydraulique. De plus, pour la mise en évidence des segments défaillants dans les pathologies cardiaques, il serait intéressant de travailler avec une résolution spatiale plus fine. Une solution serait de développer un modèle incluant un maillage fin du myocarde comme dans les méthodes utilisant les éléments finis. Cette méthode pourrait résoudre certains de nos problèmes. Cependant on sait que la démarche d'identification des paramètres spécifique patient serait alors plus beaucoup difficile et les temps de simulation seraient allongés. Une

autre solution serait de proposer un modèle basé sur un maillage prenant en compte des considérations physiopathologiques. La description des régions saines pourrait être réalisée à l'échelle tissulaire alors que, pour les zones pathologiques, un maillage plus fin pourrait être défini, à l'échelle cellulaire par exemple. Une réflexion sur la modélisation multirésolution est présentée dans (*Defontaine 2006*) et concerne la représentation de l'activité électrique. Cette approche pourrait être étendue aux modèles mécaniques et hydrauliques. Elle comporte des difficultés et des problèmes ardues à résoudre car elle nécessite l'intégration de phénomènes spatio-temporels différents. L'enjeu est néanmoins important pour la construction d'un modèle alliant la précision de représentation du comportement cardiaque et la flexibilité indispensable à une utilisation clinique concrète. Il importe cependant de noter que notre modèle, en l'état actuel, garde tout son intérêt car il permet de déterminer les segments défaillants qui pourront correspondre à un maillage plus fin dans un modèle intégrant des résolutions spatiales diverses.

Comme, on a pu le voir au travers de ces quelques perspectives, l'intégration de modèles cardiaques dans une démarche diagnostique associant plusieurs formalismes et l'adaptation aux données réelles ouvre des pans de recherche particulièrement stimulants.

## Liste des publications

Ce travail a donné lieu à plusieurs publications.

### *Articles dans des revues internationales avec comité de lecture*

Le Rolle V., Hernandez A.I., Richard P.Y., Buisson J. and Carrault G. (2005) A bond graph model of the cardiovascular system, In *Acta Biotheoretica*, 53 : 295-312.

### *Articles dans des revues nationales avec comité de lecture*

Le Rolle V., Hernandez A.I., Richard P.Y., Buisson J. and Carrault G. (2005) Modélisation Bond Graph du système cardiovasculaire pour l'étude du système nerveux autonome, In *ITBM-RBM*, 26(5-6) : 333-343.

Le Rolle V., Hernandez A.I., Richard P.Y., Buisson J. and Carrault G. (2005) Modélisation du système cardiovasculaire à base de Bond Graph, In *ITBM-RBM*, 26(4) : 243-246.

### *Conférences internationales*

Le Rolle, V., Richard P.Y., Hernandez, A.I., Carrault G. and Buisson J. (2005) A Model of the cardiovascular system using bond graphs, *16th IFAC World Congress*, Fr-A01-TP/2.

Le Rolle, V., Richard P.Y, Hernandez, A.I., Carrault G. and Buisson J. (2006) A Model of the ventricular activity using bond graphs, *IFAC MCBMS*, Reims.

### *Conférences nationales*

Le Rolle V., Hernandez A.I., Richard P.Y., Buisson J. and Carrault G. (2005) Modélisation du Système Cardiovasculaire à Base de Bond Graph, *FRGBM*, 114-115, Nancy.

Le Rolle, V., Richard P.Y, Hernandez, A.I., Buisson J, Carrault G. (2005) Modélisation Bond graph du système cardiovasculaire, *JDMACS*, Lyon.

Le Rolle V., Hernandez A.I., Richard P.Y., Buisson J. and Carrault G. (2005) Modélisation Bond Graph du Système Cardiovasculaire pour l'étude du système nerveux autonome, *26<sup>e</sup> séminaire de la SFBT*, Saint Flour (Cantal).



## Liste des abbréviations

ACP	Analyse en Composantes Principales
AM	Automates Myocardiques
AN	Automates Nodaux
ARP	Periode Refractaire Absolue
BG	Bond Graph
DTI	Doppler Tissulaire
ECG	ElectroCardioGramme
EDO	Equations Différentielles Ordinaires
ESPVR	End Diastolic Pressure-Volume Relation
ESPVR	End Systolic Pressure-Volume Relation
FC	Fréquence Cardiaque
FEM	Finite Element Method
HF	Composante Haute Fréquence du Signal
<i>idle</i>	période d'attente
IPFM	Integrale Pulse Frequency Modulation
LF	Composante Basse Fréquence du Signal
M2SL	Multiformalism Modelling and Simulation Library
NA	Noyau Ambiguë
NTS	Noyau Tractus Solitaire

RMSSD	Racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs
RRP	Periode Refractaire Relative
SCV	Système CardioVasculaire
SDNN	Déviatiion Standard des intervalles R-R normaux
SNA	Système Nerveux Autonome
TAE	Temps d'Activation Electrique
TAM	Temps d'Activation Mécanique
TPM	Temps correspondant au Pic d'Activation Mécanique
UDP	Periode de Depolarisation Rapide
VFC	Variabilité de la Fréquence Cardiaque

## Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du coeur .....	16
Figure 2 : Déroulement du cycle cardiaque (A) et courbes caractéristiques (B).....	17
Figure 3 : Composition hiérarchique du muscle.....	18
Figure 4 : Mécanismes des variations de la concentration en Calcium. ....	19
Figure 5 : Structure des sarcomères : état du sarcomère (A), rôle du calcium dans la contraction (B)..	20
Figure 6 : Anatomie du Système Cardiovasculaire.....	21
Figure 7 : Modulation du SCV par le SNA .....	23
Figure 8 : Structure globale du modèle.....	28
Figure 9 : Modèle ventriculaire de Diaz-LeFevre .....	42
Figure 10 : Courbe Pression-Volume Schématique .....	45
Figure 11 : Propriétés du comportement ventriculaire : lors d'un changement de précharge (A) et de postcharge (B) .....	46
Figure 12 : Phénomènes de la contraction cardiaque.....	51
Figure 13 : Modèle Global du Ventricule.....	54
Figure 14 : Découpage du ventricule distinguant, dans la hauteur : la base, la partie médium (équatoriales) et l'apex (pointe du ventricule) et, au niveau de la paroi myocardique, pour les trois couches différentes, le septum (séparation des ventricules), la partie antérieure (située vers l'avant proche des côtes), la partie inférieure (située vers l'arrière) et la partie latérale (à l'opposé du septum). ....	56
Figure 15 : A. Diagramme d'état des automates myocardiques. Les différents états sont représentés par les nœuds des graphes : période de repos ( <i>idle</i> ), dépolarisation rapide (UDP), réfractaire absolue (ARP) et réfractaire relative (RRP). Les transitions entre les états (voir flèches) s'effectuent lorsque les durées de chaque phase sont atteintes ou lors de l'application d'une stimulation extérieure. B. Etats électriques associés au Potentiel d'Action simplifié, généré par l'automate. .	58
Figure 16 : Définition du réseau d'automates associée à l'oreillette et au ventricule.....	59
Figure 17 : Liaison antérograde et rétrograde entre deux automates voisins.....	60
Figure 18 : Processus menant de l'Activation Electrique au Modèle Mécanique.....	60
Figure 19 : Trois phases principales de la contraction ventriculaire.....	68
Figure 20 : Variation de la valeur de la résistance hydraulique au cour du cycle cardiaque.....	69
Figure 21 : Modèle d'un segment et du fluide en contact.....	69
Figure 22 : Modèle complet ventriculaire.....	70
Figure 23 : Découpages des ventricules droit et gauche.....	72
Figure 24 : Réseaux d'Automates associés au Modèle Ventriculaire.....	73

Figure 25 : Liens des Deux Ventricules.....	74
Figure 26 : Modèles Bond Graph des ventricules droit et gauche. ....	74
Figure 27 : Modèle Bond Graph associé à une portion de vaisseau. ....	80
Figure 28 : Modèle Cardiovasculaire Complet incluant la Circulation. ....	81
Figure 29 : Modèle Cardiovasculaire Complet incluant le découpage en trois parties de la Circulation Systémique. ....	82
Figure 30 : Structure du Modèle de SNA. ....	83
Figure 31 : Modèle des Barorécepteurs. ....	84
Figure 32 : Modèle des Récepteurs BP.....	84
Figure 33 : Régulation de la Fréquence Cardiaque. ....	85
Figure 34 : Structure de l'IPFM. ....	86
Figure 35 : Processus menant de la Régulation Nerveuse aux Caractéristiques Hémodynamiques Cardiovasculaires. ....	86
Figure 36 : Modèle de la Régulation de la Contractilité Cardiaque.....	87
Figure 37 : Modèle de la Régulation de la Résistance Périphérique.....	88
Figure 38 : Modèle de la Régulation du Retour Veineux. ....	88
Figure 39 : Modularité du modèle de circulation systémique. ....	90
Figure 40 : Intégration du premier Modèle de Ventricule dans la Circulation.....	91
Figure 41 : Intégration du second Modèle de Ventricule dans la Circulation.....	92
Figure 42 : Intégration du Modèle de Régulation avec le Premier Modèle Ventriculaire.....	93
Figure 43 : Intégration du Modèle de Régulation avec le Second Modèle Ventriculaire.....	94
Figure 44 : Intégration du Modèle de Régulation avec les Modèles Circulatoires. ....	95
Figure 45 : Architecture de simulation distribuée ( <i>Zeigler 2000</i> ) ..... 97	97
Figure 46 : Architecture de l'Implémentation du Second Modèle Ventriculaire.....	98
Figure 47 : Intégration du Premier Modèle Ventriculaire avec une Précharge et une Postcharge simplifiée. ....	99
Figure 48 : Intégration du Second Modèle Ventriculaire avec une Précharge et une Postcharge simplifiée. ....	100
Figure 49 : Dimensions du Ventricule. ....	101
Figure 50 : Découpage du second Modèle Ventriculaire.....	102
Figure 51 : Pression Ventriculaire simulée à l'aide du premier modèle de ventricule (1), du second modèle de ventricule (2) et Pression Ventriculaire Réelle (3). ....	103
Figure 52 : Variation de la Pression Ventriculaire Systolique avec la Postcharge pour les deux modèles ventriculaires et les trois porcs. ....	104
Figure 53 : Phases Caractéristiques de la Manœuvre de Valsalva observées sur la pression artérielle. .....	106

Figure 54 : Pressions ventriculaires gauche (A) et droite (B) simulées avec le premier modèle de ventricule. ....	107
Figure 55 : Pressions ventriculaires gauche (A) et droite (B) simulées avec le second modèle de ventricule. ....	108
Figure 56 : Pression artérielle simulée avec le premier modèle de ventricule (A) et le second modèle de ventricule (B). ....	108
Figure 57 : Pression artérielle (A) et fréquence cardiaque (B) lors d'une manœuvre de Valsalva. ....	109
Figure 58 : Pression artérielle (A) et fréquence cardiaque (B) simulées avec le premier modèle de ventricule. ....	109
Figure 59 : Pression artérielle (A) et fréquence cardiaque (B) simulées avec le second modèle de ventricule. ....	110
Figure 60 : Principe global de l'approche. ....	115
Figure 61 : Schéma explicatif des algorithmes évolutionnaires. ....	117
Figure 62 : Principe du Test Tilt. ....	121
Figure 63 : Modèle cardiovasculaire utilisé pour l'étude du Test Tilt. ....	123
Figure 64 : Modèle de la régulation de la fréquence cardiaque. ....	124
Figure 65 : Introduction de sources de pression au niveau des capacités. ....	124
Figure 66 : Mesure de la pression artérielle moyenne lors de Tests Tilt avec le bras au niveau de : l'abdomen (a), au niveau de la tête (b) et au niveau des jambes (c) ....	125
Figure 67 : Comparaison des fréquences cardiaques simulées et réelles pour quatre sujets sains. La courbe en pointillé grise est la fréquence cardiaque réelle et la courbe continue noire est la fréquence cardiaque simulée. Les paramètres identifiés sont les paramètres de la régulation de la fréquence cardiaque : le gain sympathique ( $K_s$ ), le gain vagal ( $K_v$ ), le retard sympathique ( $R_s$ ), le retard vagal ( $R_v$ ), la constante de temps sympathique ( $T_s$ ) et la constante de temps vagale ( $T_v$ ). ....	128
Figure 68 : Comparaison des fréquences cardiaques simulées et réelles pour quatre sujets diabétiques. La courbe en pointillé grise est la fréquence cardiaque réelle et la courbe continue noire est la fréquence cardiaque simulée. Les paramètres identifiés sont les paramètres de la régulation de la fréquence cardiaque : le gain sympathique ( $K_s$ ), le gain vagal ( $K_v$ ), le retard sympathique ( $R_s$ ), le retard vagal ( $R_v$ ), la constante de temps sympathique ( $T_s$ ) et la constante de temps vagale ( $T_v$ ). ....	129
Figure 69 : Boxplot : A) Représentation de $K_v$ , $K_s$ et $T_v$ et B) Représentation de $R_v$ , $R_s$ et $T_s$ . ....	130
Figure 70 : Cercle des corrélations des variables $E$ , $SDNN$ , $RMSSD$ , $LF$ , $HF$ et $LF/HF$ avec les paramètres du modèle en variables supplémentaires qui sont encadrées : $K_v$ , $K_s$ , $R_v$ , $T_v$ , $K_s$ , $R_s$ , $T_s$ . ....	132
Figure 71 : Comparaison des données centrées réduites du paramètre $K_v$ (en noir) avec $SDNN$ , $RMSSD$ et $HF$ (en gris). ....	133

Figure 72 : Cercle des corrélations des variables $E$ , $SDNN$ , $RMSSD$ , $LF$ , $HF$ et $LF/HF$ avec les paramètres du modèle en variables supplémentaires qui sont encadrées : $Ks/Kv$ , $Rv$ , $Tv$ , $Ks$ , $Rs$ , $Ts$ .	133
Figure 73 : Comparaison des données centrées réduites des ratios $Ks/Kv$ (en noir) et $LF/HF$ (en gris).	134
Figure 74 : Modèle Bond Graph utilisé pour la simulation.	138
Figure 75 : Approximation de la forme de la concentration en calcium.	138
Figure 76 : Lien entre les activités électrique et mécanique : au niveau tissulaire (A) et au niveau de l'organe (B). Les temps $T_{AE}$ , $T_{AM}$ , $T_{PM}$ correspondent respectivement à l'activation électrique, l'activation mécanique et au pic d'activité mécanique.	139
Figure 77 : Comparaison des pressions ventriculaires réelles et simulées pour les porcs 1 (A), 2 (B) et 3 (C). La courbe en pointillé grise est la pression réelle et la courbe continue noire est la pression simulée.	141
Figure 78 : Représentation Bull's eye	141
Figure 79 : Représentation Bull's eye des paramètres électriques : $T_{AE}$ en ms (première colonne) et $T_{AM}$ en ms (seconde colonne) pour les porc 1 (première ligne), 2 (deuxième ligne) et 3 (troisième ligne).	142
Figure 80 : Temps de la concentration en calcium maximum exprimé en pourcentage (%) de la durée du cycle cardiaque pour le porc 1 (A), le porc 2 (B) et le porc 3 (C).	143
Figure 81 : Comparaison des pressions ventriculaires réelles et simulées pour les trois porcs avec des conditions de postcharge différentes. La courbe en pointillé grise est la pression réelle et la courbe continue noire est la pression simulée.	144
Figure 82 : Résistances aortiques obtenues pour le porc 1(A), le porc 2(B) et le porc 3(c), avec trois conditions différentes de postcharge.	145
Figure 83 : Boxplot des paramètres $K$ moyens pour les porcs 1 (A), 2 (B) et 3 (C).	146
Figure 84 : Schéma du principe de l'estimation du <i>strain</i> grâce au Doppler Tissulaire. La ligne grise correspond au faisceau d'ultrason.	148
Figure 85 : Modèle Bond Graph utilisé pour la simulation.	150
Figure 86 : Comparaison du <i>strain</i> réel et simulé pour les segments de la couche basale et équatoriale. La courbe en pointillé grise est le <i>strain</i> réel et la courbe continue noire est le <i>strain</i> simulé. L'erreur de reproduction ( $\epsilon$ ) de chaque courbe de strain est également représenté.	153
Figure 87 : Représentation Bull's eye de l'activité électrique de ventricule : $T_{AE}$ en ms (A), $T_{AM}$ en ms (B), $T_{PM}$ en ms (C), Valeurs des résistances hydrauliques (D).	154
Figure 88 : Boxplot du paramètre $TPM$ pour les 12 segments ventriculaires.	155
Figure 89 : Boxplot du paramètre $UDP$ pour les 8 segments ventriculaires des couches basale et équatoriale.	155

Figure 90 : Exemple de <i>UDP</i> identifiés.....	156
Figure 91 : Comparaison du <i>strain</i> réel et simulé pour les segments de la couche basale et équatoriale. La courbe en pointillé grise est le <i>strain</i> réel et la courbe continue noire est le <i>strain</i> simulé. L'erreur de reproduction ( $\epsilon$ ) de chaque courbe de strain est également représenté.....	158
Figure 92 : Représentation Bull's eye de l'activité électrique de ventricule : $T_{AE}$ en ms (A), $T_{AM}$ en ms (B), $T_{PM}$ en ms (C), Valeurs des résistances hydrauliques (D).....	159
Figure 93 : Comparaison du <i>strain</i> réel et simulé pour les segments de la couche basale et équatoriale. La courbe en pointillé grise est le <i>strain</i> réel et la courbe continue noire est le <i>strain</i> simulé. L'erreur de reproduction ( $\epsilon$ ) de chaque courbe de strain est également représenté.....	160
Figure 94 : Représentation Bull's eye de l'activité électrique de ventricule : $T_{AE}$ en ms (A), $T_{AM}$ en ms (B), $T_{PM}$ en ms (C), Valeurs des résistances hydrauliques (D).....	161
Figure 95 : $T_{PM\%}$ pour le patient 1 (A), le patient 2 (B) et le patient 3 (C).....	163



## Liste des équations

$$P(t) = E(t) \times (V(t) - V_0) \quad (101)$$

$$E(t) = E_{max}.h(t) \quad (102)$$

$$W = c1.(\alpha-1)^2 - c2.(\alpha-1)^3 + c3(11-3) + c4(11-3)(\alpha-1) + c5(11-3)^2 \quad (103)$$

$$W = k_1 \frac{\varepsilon_{11}^2}{(a_1 - |\varepsilon_{11}|)^{b_1}} + k_2 \frac{\varepsilon_{22}^2}{(a_2 - |\varepsilon_{22}|)^{b_2}} + k_3 \frac{\varepsilon_{33}^2}{(a_3 - |\varepsilon_{33}|)^{b_3}} + k_4 \frac{\varepsilon_{12}^2}{(a_4 - |\varepsilon_{12}|)^{b_4}} + k_5 \frac{\varepsilon_{23}^2}{(a_5 - |\varepsilon_{23}|)^{b_5}} + k_6 \frac{\varepsilon_{31}^2}{(a_6 - |\varepsilon_{31}|)^{b_6}} \quad (104)$$

$$\frac{T}{T_{ref}} = \frac{[Ca^{2+}]_i^n}{[Ca^{2+}]_i^n + Ca_{50}^n} \quad (105)$$

$$T = \frac{[Ca^{2+}]_i^n}{[Ca^{2+}]_i^n + Ca_{50}^n} T_{ref} [1 + \beta(\lambda - 1)] \quad (106)$$

$$C \frac{dV}{dt} = \sum_{canaux} I_{ionique} \quad (107)$$

$$I_{ionique} = g_{ionique} m(V)(V - V_{ionique}) \quad (108)$$

$$T_p = \frac{k_1 \varepsilon_{11}}{(a_1 - \varepsilon_{11})^{b_1}} \left[ 2 + \frac{b_1 \varepsilon_{11}}{a_1 - \varepsilon_{11}} \right] \text{ avec } \varepsilon_{11} = \frac{1}{2} (\lambda^2 - 1) \quad (109)$$

$$T_p = - \frac{2.k_2 \varepsilon_{22}}{(a_2 - \varepsilon_{22})^{b_2}} \left[ 2 + \frac{b_2 \varepsilon_{22}}{a_2 - \varepsilon_{22}} \right] \text{ avec } \varepsilon_{22} = \frac{1}{2} \left( \frac{1}{\lambda} - 1 \right) \quad (110)$$

$$T_a = T_{ref} (1 + \beta_a (\lambda - 1)) \cdot \frac{([Ca^{2+}]_b)^n}{([Ca^{2+}]_b)^n + C_{50}^n} \quad (111)$$

avec  $n = n_{ref} (1 + \beta_1 (\lambda - 1))$ ,  $pC_{50} = pC_{50ref} (1 + \beta_2 (\lambda - 1))$  et  $C_{50} = 10^{6-pC_{50}}$

$$T = T_a + T_p \quad (112)$$

$$F = T.S = S.T_a + S.T_p \quad (113)$$

$$V = A I^n \quad (114)$$

$$V = A'.r^n \quad (115)$$

$$P. \frac{dV}{dt} = F. \frac{dr}{dt} \quad (116)$$

$$\frac{dV}{dt} = n.A'.r^{n-1} \cdot \frac{dr}{dt} \quad (117)$$

$$P = \frac{1}{n.A'.r^{n-1}} F \quad (118)$$

$$r = r(R) ; \quad \theta = \Theta ; \quad \varphi = \Phi \quad (119)$$

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial R} & \frac{\partial r}{R\partial\Theta} & \frac{1}{R\sin\Theta} \frac{\partial r}{\partial\Phi} \\ r \frac{\partial\theta}{\partial R} & \frac{r\partial\theta}{R\partial\Theta} & \frac{r}{R\sin\Theta} \frac{\partial\theta}{\partial\Phi} \\ r \sin(\theta) \frac{\partial\varphi}{\partial R} & \frac{r \sin(\theta)}{R} \frac{\partial\varphi}{\partial\Theta} & \frac{r \sin(\theta)}{R\sin(\Theta)} \frac{\partial\varphi}{\partial\Phi} \end{bmatrix} \quad (120)$$

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial R} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r}{R} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{r}{R} \end{bmatrix} \quad (121)$$

$$B = FF^T = \begin{bmatrix} \lambda_r^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda^2 \end{bmatrix} \text{ et } C = F^T F = \begin{bmatrix} \lambda_r^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda^2 \end{bmatrix} \quad (122)$$

$$\lambda_r \cdot \lambda^2 = 1 \text{ d'où } \lambda_r = \frac{1}{\lambda^2} \quad (123)$$

$$\sigma_p = -pI + 2F \frac{\partial W}{\partial C} F^T \quad (124)$$

$$N = \begin{bmatrix} 0 \\ \cos \Psi \\ \sin \Psi \end{bmatrix} \quad (125)$$

$$W = c1.(\alpha-1)^2 - c2.(\alpha-1)^3 + c3(I1-3) + c4(I1-3)(\alpha-1) + c5(I1-3)^2 \quad (126)$$

$$I1 = \text{tr}(C) = \lambda_r^2 + \lambda^2 + \lambda^2 = \frac{1}{\lambda^4} + 2\lambda^2 \text{ et } I4 = N^t \cdot C \cdot N = \lambda^2 \quad (127)$$

$$\sigma_p = -pI + 2W_1 B + 2W_4 FN \times NF^t \quad (128)$$

$$\text{avec } W_1 = \frac{\partial W}{\partial I1}, W_4 = \frac{\partial W}{\partial I4}, I1 = \text{tr}(C) \text{ et } I4 = N^t \cdot C \cdot N$$

$$W1 = c3 + c4.(\alpha-1) + 2.c5.(I1-3) \quad (129)$$

$$W4 = (2.c1.(\alpha-1) + 3.c2.(\alpha-1)^2 + c4.(I1-3)) / 2\alpha \quad (130)$$

$$\sigma_{rr\_p} = -p + 2.W_1 / \lambda^4 \quad (131)$$

$$\sigma_{\theta\theta\_p} = -p + 2.W_1.\lambda^2 + 2.W_4.\lambda^2.\cos^2(\psi) \quad (132)$$

$$\sigma_{\varphi\varphi\_p} = -p + 2.W_1.\lambda^2 + 2.W_4.\lambda^2.\sin^2(\psi) \quad (133)$$

$$T = T_{ref} \frac{[Ca^{2+}]_i^n}{[Ca^{2+}]_i^n + Ca_{50}^n} [1 + \beta(\lambda - 1)] \quad (134)$$

$$\sigma_a = T \cdot (FN) \cdot (FN)^T \quad (135)$$

$$\sigma_{\theta\theta\_a} = T.\lambda^2.\cos^2(\psi) \text{ et } \sigma_{\varphi\varphi\_a} = T.\lambda^2.\sin^2(\psi) \quad (136)$$

$$\sigma_{rr} = -p + \tilde{\sigma}_{rr}(\lambda, r, \theta, \varphi) \quad (137)$$

$$\sigma_{\theta\theta} = -p + \tilde{\sigma}_{\theta\theta}(\lambda, r, \theta, \varphi) \quad (138)$$

$$\sigma_{\varphi\varphi} = -p + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi}(\lambda, r, \theta, \varphi) \quad (139)$$

$$\tilde{\sigma}_{rr} = 2.W_1/\lambda^4 \quad (140)$$

$$\tilde{\sigma}_{\theta\theta} = 2.W_1.\lambda^2 + 2.W_4.\lambda^2.\cos^2(\psi) + T.\lambda^2.\cos^2(\psi) \quad (141)$$

$$\tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} = 2.W_1.\lambda^2 + 2.W_4.\lambda^2.\sin^2(\psi) + T.\lambda^2.\sin^2(\psi) \quad (142)$$

$$P_{fl} = \frac{\sigma_{\theta\theta} \times e}{R_p} + \frac{\sigma_{\varphi\varphi} \times e}{R_m} \quad (143)$$

$$\sigma_{rr} = -P_{fl} \quad (144)$$

$$-\sigma_{rr} = -p.\left(\frac{e}{R_p} + \frac{e}{R_m}\right) + \tilde{\sigma}_{\theta\theta} \frac{e}{R_p} + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} \frac{e}{R_m} \quad (145)$$

$$-\sigma_{rr} = \tilde{\sigma}_{\theta\theta} \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} - \tilde{\sigma}_{rr} \frac{e.R_p + e.R_m}{e.R_m + e.R_p + R_m.R_p} \quad (146)$$

$$P = \frac{F_r}{s} \quad (147)$$

$$x = a.\cos\theta.\sin\varphi$$

$$y = a.\sin\theta.\sin\varphi \quad (148)$$

$$z = b.\cos\varphi$$

$$Ro = \sqrt{x^2 + y^2} = a.\sin\varphi \quad (149)$$

$$z = b.\cos\varphi$$

$$Rm = \frac{(a^2.\cos^2\varphi + b^2.\sin^2\varphi)^{3/2}}{ab} \quad (150)$$

$$Rp = \frac{a}{b}(a^2.\cos^2\varphi + b^2.\sin^2\varphi)^{1/2} \quad (151)$$

$$F_r = \iint \left( \tilde{\sigma}_{\theta\theta} \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} - \tilde{\sigma}_{rr} \frac{e.R_p + e.R_m}{e.R_m + e.R_p + R_m.R_p} \right) .r^2 .\sin\varphi .d\varphi .d\theta \quad (152)$$

$$F_r = \tilde{\sigma}_{\theta\theta} .k_{\theta} + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} .k_{\varphi} - \tilde{\sigma}_{rr} .k_r \quad (153)$$

$$k_{\theta} = \iint \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} .r^2 .\sin\varphi .d\varphi .d\theta \quad (154)$$

$$k_{\varphi} = \iint \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} .r^2 .\sin\varphi .d\varphi .d\theta \quad (155)$$

$$k_r = \iint \frac{e.R_p + e.R_m}{e.R_m + e.R_p + R_m.R_p} .r^2 .\sin\varphi .d\varphi .d\theta \quad (156)$$

$$s = \iint r^2 .\sin\varphi .d\varphi .d\theta \quad (157)$$

$$r = \lambda R \quad (158)$$

$$F_r = \tilde{\sigma}_{\theta\theta} .\lambda^2 .K_\theta + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} .\lambda^2 .K_\varphi - \tilde{\sigma}_{rr} .\lambda^2 .K_r \quad (159)$$

$$K_\theta = \iint \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} .R^2 .\sin\varphi .d\varphi .d\theta \quad (160)$$

$$K_\varphi = \iint \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} .R^2 .\sin\varphi .d\varphi .d\theta \quad (161)$$

$$K_r = \iint \frac{e.R_p + e.R_m}{e.R_m + e.R_p + R_m.R_p} .R^2 .\sin\varphi .d\varphi .d\theta \quad (162)$$

$$S = \iint R^2 .\sin\varphi .d\varphi .d\theta \quad (163)$$

$$P = \frac{F_r}{s} = \frac{\lambda^2 .f}{\lambda^2 .S} \quad (164)$$

$$P = \frac{f}{S} \quad (165)$$

$$F_a = [T .\lambda^2 .\cos^2(\psi)] .K_\theta + [T .\lambda^2 .\sin^2(\psi)] .K_\varphi \quad (166)$$

$$F_p = [2.W_1 .\lambda^2 + 2.W_4 .\lambda^2 .\cos^2(\psi)] .K_\theta + [2.W_1 .\lambda^2 + 2.W_4 .\lambda^2 .\sin^2(\psi)] .K_\varphi - \left[\frac{2.W_1}{\lambda^4}\right] .K_r \quad (167)$$

$$R = R_{\max} \quad 0 \leq t < t1 \quad (168)$$

$$R = (R_{\max} - R_{\min}) \cos^n\left(\frac{\pi}{2} \frac{t-t1}{t2-t1}\right) + R_{\min} \quad t1 \leq t < t2 \quad (169)$$

$$R = R_{\min} \quad t2 \leq t < t3 \quad (170)$$

$$R = (R_{\max} - R_{\min}) \sin^n\left(\frac{\pi}{2} \frac{t-t3}{t4-t3}\right) + R_{\min} \quad t3 \leq t < t4 \quad (171)$$

$$P_{vg} - P_{vd} = \frac{\sigma_{\theta\theta} \times e}{R_p} + \frac{\sigma_{\varphi\varphi} \times e}{R_m} \quad (172)$$

$$P_{vg} - P_{vd} = \frac{\tilde{\sigma}_{\theta\theta} .K_\theta + \tilde{\sigma}_{\varphi\varphi} .K_\varphi - \tilde{\sigma}_{rr} .K_r}{S} \quad (173)$$

$$P_{vg} - P_{vd} = P_{sept} \quad (174)$$

si  $0 \leq t_a \leq 2.T_{\max}$

$$E_a = \frac{E_{\max} - E_{\min}}{2} (1 - \cos(\frac{\pi.t_a}{T_{\max}})) + E_{\min} \quad (175)$$

et si  $2.T_{\max} \leq t_a \leq T$

$$E_a = E_{\min}$$

$$V = Vnc + CP \quad (176)$$

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \quad (177)$$

$$R = \frac{8\pi l \eta}{S^2} \quad (178)$$

$$p = I \cdot \frac{dQ}{dt} \quad (179)$$

$$I = \frac{\rho l}{S} \quad (180)$$

$$Fx(t) = a_x + \frac{b_x}{e^{Tx(PB(t)-Nx,0)} + 1} \quad (181)$$

$$T_{ref} = T_{ref0} + \Delta T \quad (182)$$

$$V = Vnc + CP \quad (183)$$

$$Vnc = Vnc_0 - \Delta V \quad (184)$$

$$T_{ref} = T_{ref0} + \Delta T \quad (185)$$

$$R = R_0 + \Delta R \quad (186)$$

$$Vnc = Vnc_0 - \Delta V \quad (187)$$

$$\frac{b}{2} = b \cdot \cos(\varphi) \text{ d'où } \varphi = \frac{\pi}{3} \quad (188)$$

$$\varepsilon = \sum_i |S_i - S_{0i}| \quad (189)$$

$$P = P_0 + P_{tilt} \quad (190)$$

$$P_{tilt} = P_{gravité} \times \sin(\alpha(t)) \quad to \leq t \leq to + t_{tilt} \quad (191)$$

$$P_{tilt} = P_{gravité} \times \sin(\alpha_{\max}) \quad t > to + t_{tilt} \quad (192)$$

$$P_{gravité} = \rho \cdot g \cdot h \quad (193)$$

$$ARP = 0.75 T \quad RRP = 0.25 T \quad (194)$$

$$\lambda = \frac{l}{L} \text{ ou } \varepsilon = \frac{l-L}{L} \quad (195)$$

$$dL = (v_2 - v_1) dt \quad (196)$$

$$\frac{dL}{L} = \frac{v_2 - v_1}{L} dt \quad (197)$$

$$\frac{dL}{L} \approx \frac{v(r) - v(r + \Delta r)}{\Delta r} dt = SR \cdot dt \quad (198)$$

$$\ln \frac{L}{L_0} = \int_{t_0}^t SR \cdot dt \quad (199)$$

$$\varepsilon = \exp\left(\int_{t_0}^t SR \cdot dt\right) - 1 \quad (200)$$

# Annexe A

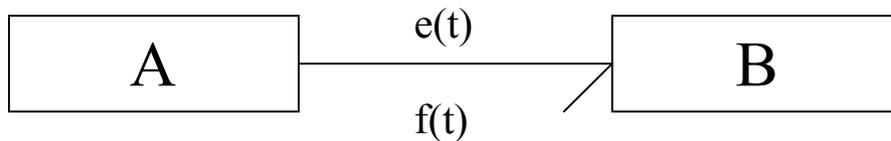
## Le formalisme Bond Graph

Cette annexe a pour objectif de présenter les principes du formalisme Bond Graph. Pour une vision plus complète des avantages et des champs d'application de ceux-ci, il peut être utile de se référer à l'ouvrage « Les Bond Graphs » (*Dauphin-Tanguy 2000*).

Le formalisme Bond Graph est un langage de représentation des transferts de puissance au sein d'un système. La terminologie, les symboles, les règles de causalité et la construction des modèles mathématiques sont identiques pour tous les domaines physiques et quelle que soit la complexité du problème.

### 1 Variables de la dynamique

La puissance échangée entre deux sous-systèmes quelconques s'exprime de manière générale comme le produit d'une variable d'effort  $e$  et d'une variable de flux  $f$ :  $P = e f$ . Aussi ces deux variables sont-elles appelées variables de puissance.



On définit également des variables d'énergie qui sont les intégrales temporelles des précédentes (le moment associé à l'effort, et le déplacement associé au flux).

$$p(t) = p_0 + \int_{t_0}^t e(\tau) d\tau \quad \text{moment généralisé}$$

$$q(t) = q_0 + \int_{t_0}^t f(\tau) d\tau \quad \text{moment généralisé}$$

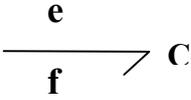
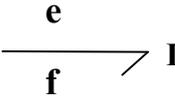
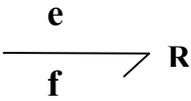
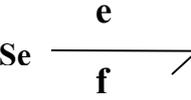
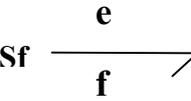
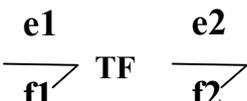
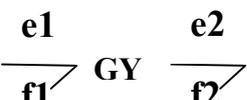
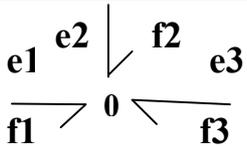
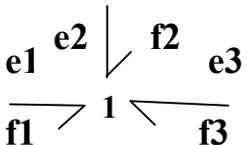
Par exemple, dans le domaine de la mécanique en translation, la variable d'effort est la force et la variable de flux la vitesse, tandis qu'en hydraulique, la variable d'effort est la pression et la variable de flux le débit. On utilise donc une notation unifiée pour tous les types de systèmes physiques.

## 2 Éléments Bond Graph

Les éléments du langage Bond Graph se classifient en :

- Eléments passifs :  $R, C, I$
- Eléments actifs :  $Se, Sf$
- Eléments de jonction :  $0, 1, TF, GY$

Les éléments présentés dans le tableau suivant sont associés aux phénomènes de stockage, de dissipation et d'apport d'énergie ainsi qu'à la conservation idéalisée de la puissance. Ce tableau présente également les équations associées à chacun des éléments qui sont utilisées pour la mise en équations du système.

Éléments Bond Graph	Représentation	Relations caractéristiques	Exemple
Élément capacitif C		$q = \Phi_c(e)$ ou $e = \Phi_c^{-1}(q)$ dans le cas linéaire : $q = Ce$	Capacité électrique, Ressort, ...
Élément inertiel I		$p = \Phi_I(f)$ ou $f = \Phi_I^{-1}(p)$ dans le cas linéaire : $p = If$	Inductance électriques, masse...
Élément résistif R		$e = \Phi_R(f)$ ou $f = \Phi_R^{-1}(e)$ dans le cas linéaire : $e = Rf$	Résistance électriques, frottements ...
Source d'effort Se		Source d'énergie imposant l'effort $e$ .	Source de tension, ...
Source de flux Sf		Source d'énergie imposant le flux $f$ .	Source de courant, ...
Transformateur TF		$e1 = m.e2$ $m.f1 = f2$	Transformateur électrique, bras de levier, ...
Gyrateur GY		$e1 = r.f2$ $m.f1 = e2$	Gyroscope, ...
Jonction 0		$e1 = e2 = e3$ $f1 + f2 + f3 = 0$	Loi des mailles, ...
Jonction 1		$e1 + e2 + e3 = 0$ $f1 = f2 = f3$	Loi des noeuds, ...

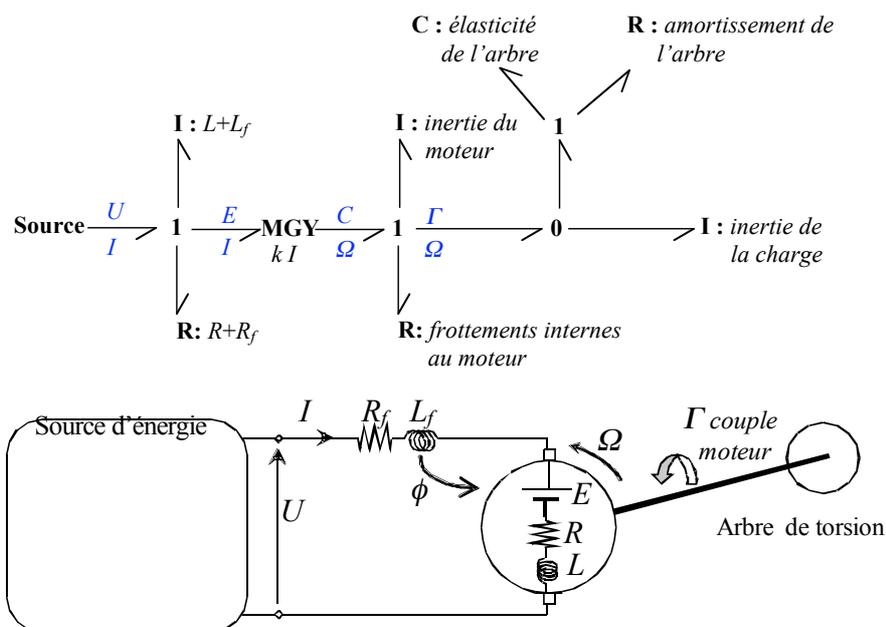
### 3 Causalité

En Bond Graph, la notion de causalité permet de déterminer l'orientation des causes vers les effets. Par convention un trait est placé sur le port où l'effort est imposé. Inversement, le flux est imposé à l'élément situé sur le coté opposé. L'affectation de la causalité consiste à attribuer le trait causal sur chaque lien de la représentation

Les sources imposent leurs causalités sur les liens qui leur sont connectés. Cette causalité se propage à travers le Bond Graph selon les propriétés associées à chacun des éléments. Par exemple, un seul effort est imposé pour la jonction 0 alors qu'un seul flux est imposé par une jonction 1. Pour les éléments de stockage d'énergie (C et I), la causalité doit être, de préférence, intégrale. Pour les éléments résistifs la causalité peut être déterminé arbitrairement.

### 4 Exemple de modélisation bond graph d'un système électromécanique :

A titre d'exemple, il est possible de représenter une machine à courant continu alimentée par un générateur électrique et entraînant une charge inertielle en rotation par le biais d'une transmission à arbre élastique :



## **5 Les Bond Graphs en Modélisation Cardiovasculaire**

Le chapitre rédigé par J.Lefèvre dans l'ouvrage «Les Bond Graphs» (*LeFèvre 2000*) présente une introduction à l'usage de ce formalisme en physiologie et en modélisation cardiovasculaire. Il a notamment montré l'utilité d'une approche Bond Graph pour la description de phénomènes multi-énergétiques complexes. Cependant la représentation précise de l'activité électrophysiologique au niveau des cellules nécessite la prise en compte de propriétés fortement non linéaires et la définition de variables très interdépendantes difficilement interprétables en termes de phénomènes énergétiques élémentaires. Ce constat amène à penser que l'usage des Bond Graphs dans ce cas n'est pas le plus approprié. La modélisation de ce type de phénomènes est habituellement réalisée à l'aide de systèmes d'équations différentielles ordinaires (équation de type Hodgkin-Huxley). Ainsi, les Bond Graphs peuvent être avantageusement utilisés pour la modélisation aux niveaux organique et tissulaire ; alors que les systèmes d'équations différentielles semblent plus appropriés au niveau cellulaire. Si les interfaces entre ces différents niveaux de modélisation sont décrites précisément, alors l'utilisation combinée des deux formalismes précédents ne pose pas de problème en ce qui concerne l'implémentation car la plupart des simulateurs sont capables de les intégrer (*20-sim, M2SL...*).



## Annexe B

### Notion de mécanique des milieux continus

Le propos du présent paragraphe est de s'intéresser aux mouvements de matériaux déformables sur lesquels agissent des forces. Il est possible d'écrire les équations du mouvement de tels matériaux, ce qui conduit à définir les concepts de *strain* (tenseur des déformations) correspondant aux variations de longueurs et de stress (tenseur des contraintes) mesurant la force par unité de surface.

#### 1 Gradients des déformations

Si on considère un corps déformable sur lequel s'applique des forces qui varient avec le temps, la déformation de ce corps sera elle aussi fonction du temps. Cela signifie que la forme du matériau varie de manière continue avec le temps. On suppose ce corps dans une configuration initiale  $C_0$  où un point matériel générique occupe la position  $X$  dans le repère cartésien. Après déformation, le corps se retrouve dans une nouvelle configuration  $C$  pour laquelle le même point occupe la position  $x$ .

Afin de quantifier les déformations de ce matériau, on introduit le tenseur du gradient des déformations qui décrit le changement de position de  $X$  à  $x$  :  $dx = F dX$ . On peut alors définir le tenseur des déformations :

$$F_{ij} = \frac{dx_i}{dX_j}$$

Le tenseur  $F$  permet aussi de quantifier les variations de volume et de surface d'un solide déformé en utilisant de la même manière des éléments différentiels de volume et d'aire. Ainsi, en définissant des vecteurs  $dx_1, dx_2$  et  $dx_3$  dans l'état déformé et  $dX_1, dX_2$  et  $dX_3$  dans l'état non déformé, on peut calculer le volume dans l'état déformé :

$$\begin{aligned} dv &= dx_1 \cdot dx_2 \cdot dx_3 \\ &= F \cdot dX_1 \cdot (F \cdot dX_2 \cdot F dX_3) \\ &= \det(F) dX_1 \cdot dX_2 \cdot dX_3 \end{aligned}$$

Dans le cas particulier de matériaux incompressibles, il en résulte que  $\det(F) = 1$ .

Le gradient des déformations décrit donc le passage du vecteur infinitésimal initial  $dX$  au vecteur infinitésimal déformé  $dx$  et il est possible de définir à partir de  $F$  deux autres tenseurs importants dans la description des déformations :

Tenseur de Cauchy-Green droit :  $C = F^T F$

Tenseur de Cauchy-Green gauche :  $B = F F^T$

À partir du Tenseur de Cauchy-Green droit, il est encore possible de définir le tenseur des déformations de Green Lagrange :  $E = \frac{1}{2}(C - I)$ . Les invariants principaux peuvent s'écrire:

$$I1 = \text{tr}C$$

$$I2 = \frac{1}{2} [(\text{tr}C)^2 - \text{tr}(C^2)]$$

$$I3 = \det C$$

## **2 Décomposition polaire de la déformation**

Le tenseur du gradient des déformations  $F$  peut être décomposé en 2 matrices : une matrice symétrique  $U$  et une matrice orthogonale  $R$ . Cette décomposition est appelée décomposition polaire de la déformation et peut être décrite mathématiquement sous la forme :

$$F = RU$$

$R$  représente la rotation pure du corps rigide et  $U$  représente l'élongation pure. Cela revient à dire que le vecteur  $dX$  va tout d'abord s'allonger ou rétrécir, puis faire une rotation pour finalement mener à l'état déformé  $dx$ . Il est aussi possible de décomposer la déformation en supposant que  $dx$  effectue la rotation avant l'élongation mais cette décomposition est moins utilisée.

## **3 Tenseur des contraintes**

La contrainte se définit comme la force par unité de surface agissant sur une surface infinitésimale. Classiquement, il est possible de définir trois représentations du tenseur des contraintes :

Le tenseur des contraintes de Cauchy correspond à la force par unité de surface déformée agissant sur un élément de surface déformée. On le note habituellement  $\sigma$ .

Le premier tenseur des contraintes de Piola-Kirchoff correspond à la force agissant sur un élément de surface déformée mesurée par unité de surface non déformée. Il est noté  $S$  et  $S = \det(F) \cdot F^{-1} \sigma$

Le second tenseur des contraintes de Piola-Kirchoff correspond à la force agissant sur un élément de surface non déformée mesurée par unité de surface déformée. Il est noté  $T$  et  $T = S \cdot (F^T)^{-1}$

#### **4 Loi de comportement d'un matériau en grande déformation**

On se place dans le cas d'un matériau élastique homogène ; le tenseur des contraintes de Cauchy dépend alors du tenseur des déformations  $F$ . Il est possible de définir certaines propriétés mécaniques des solides qui permettent de les classer selon leurs propriétés mécaniques :

Homogénéité : Un matériau est homogène si sa loi de comportement est indépendante de la position de la particule étudiée à l'intérieur du corps, contrairement à un matériau hétérogène.

Incompressibilité : Un matériau est dit incompressible si son volume ne varie pas après déformation.

Isotropie : Si le comportement d'un matériau est le même dans toutes les directions, celui-ci est dit isotrope.

Isotropie transverse : Le comportement du matériau est indépendant de la direction dans un plan perpendiculaire à une direction privilégiée.

Orthotropie : Le comportement est différent selon les trois directions orthogonales.

La relation entre contrainte et déformation est donnée par une équation constitutive ou loi de comportement. On suppose ici que le matériau étudié est hyperélastique c'est-à-dire qu'il existe une fonction d'énergie élastique  $W$  dérivable par rapport au gradient des déformations. Le premier tenseur des contraintes s'exprime alors de la manière suivante :

$$T = \frac{\partial W}{\partial F}$$

Pour un matériau hyperélastique incompressible pour lequel  $\det(F) = 1$  par définition, le tenseur des contraintes de Cauchy peut être obtenu par :

$$\sigma = -pI + 2F \frac{\partial W}{\partial C} F^T$$

où  $p$  est la pression hydrostatique.

Dans le cas des matériaux isotropes et homogènes, la fonction d'énergie est complètement caractérisée par les trois invariants principaux  $I1$ ,  $I2$  et  $I3$ .

$$W = W(I1, I2, I3)$$

D'autres invariants  $I4$  et  $I5$  peuvent être définis puisque, pour un matériau isotrope transverse, la fonction d'énergie  $W$  dépend des invariants principaux et des invariants additionnels :

$$I4 = t \cdot C \cdot t \text{ et } I5 = t \cdot C^2 \cdot t \quad (t \text{ vecteur unitaire dans une direction donnée})$$

$$W = W(I1, I2, I3, I4, I5)$$



## Annexe C

### Valeurs des paramètres des modèles de la Partie 2

#### 1 Modèle ventriculaire

##### 1.1 Comportement du 1<sup>er</sup> modèle de ventricule

	<i>Valeur paramètres</i>	<i>Source</i>
<b>Précharge</b>		
<i>Sf</i>	25 ml/s	Estimé
<i>C</i>	6.665 ml/mmHg	<i>McInnis 1985</i>
<b>Postcharge</b>		
<i>R</i>	3 mmHg.s/ml	<i>Heldt 2002</i>
<i>C</i>	0.219 ml/mmHg	<i>McInnis 1985</i>
<i>I</i>	0.00082 mmHg.s <sup>2</sup> /ml	<i>McInnis 1985</i>
<b>Valve</b>		
<i>Rpass</i>	0.01 mmHg.s/ml	Estimé
<i>Rblo</i>	100 mmHg.s/ml	Estimé
<b>Ventricule</b>		
<b>Transformateur</b>		
<i>A'</i>	100	<i>Diaz-Zuccharini 2003</i>
<i>n</i>	3	<i>Diaz-Zuccharini 2003</i>
<b>Capacité active</b>		
<i>Tref</i>	940 mmHg	<i>Hunter 1998</i>
<i>B0</i>	1.45	<i>Hunter 1998</i>
<i>B1</i>	1.95	<i>Hunter 1998</i>
<i>n_ref</i>	4.25	<i>Hunter 1998</i>
<i>pC50_ref</i>	5.33	<i>Hunter 1998</i>
<i>B2</i>	0.31	<i>Hunter 1998</i>
<i>S</i>	50 cm <sup>2</sup>	Estimé
<b>Capacité passive</b>		
<i>kl</i>	1.5 mmHg	<i>Hunter 1998</i>

<i>a1</i>	0.22	<i>Hunter 1998</i>
<i>b1</i>	1	<i>Hunter 1998</i>
<i>k2</i>	0.45 mmHg	<i>Hunter 1998</i>
<i>a2</i>	0.41	<i>Hunter 1998</i>
<i>b2</i>	2.5	<i>Hunter 1998</i>
<i>S</i>	50 cm <sup>2</sup>	Estimé

## 1.2 Comportement du 2<sup>nd</sup> modèle de ventricule

	<i>Valeur paramètres</i>	<i>Source</i>
<b>Précharge</b>		
<i>Sf</i>	25 ml/s	Estimé
<i>Oreillette</i>		
<i>Emin</i>	1.2 mmHg/ml	<i>Takata 1997</i>
<i>Emax</i>	0.06 mmHg/ml	<i>Takata 1997</i>
<i>T</i>	0.12 s	<i>Takata 1997</i>
<b>Postcharge</b>		
<i>R</i>	3 mmHg.s/ml	<i>Heldt 2002</i>
<i>C</i>	0.219 ml/mmHg	<i>McInnis 1985</i>
<i>I</i>	0.00082 mmHg.s <sup>2</sup> /ml	<i>McInnis 1985</i>
<b>Valve</b>		
<i>Rpass</i>	0.01 mmHg.s/ml	Estimé
<i>Rblo</i>	100 mmHg.s/ml	Estimé
<b>Ventricule</b>		
<b>Plan valvulaire</b>		
<i>C</i>	0.05 ml/mmHg	Estimée
<b>Résistance hydraulique</b>		
<i>t1</i>	0.03 s	Estimée
<i>T2</i>	0.05*RR s	Estimée
<b>Inertie</b>		
<i>I</i>	0.0001 mmHg.s <sup>2</sup> /ml	Estimée
<b>Paramètres géométriques</b>		
<i>ellipsoïde</i>		

<i>a</i>	2 cm	Estimée
<i>b</i>	4.8 cm	Estimée
<i>Angle des fibres moyen</i>	$\pi/12$	<i>Streeter 1979</i>
<i>épaisseur</i>	1 cm	<i>Streeter 1979</i>
<b>Capacité active</b>		
<i>T<sub>ref</sub></i>	940 mmHg	<i>Hunter 1998</i>
<i>B0</i>	1.45	<i>Hunter 1998</i>
<i>B1</i>	1.95	<i>Hunter 1998</i>
<i>n<sub>ref</sub></i>	4.25	<i>Hunter 1998</i>
<i>pC50<sub>ref</sub></i>	5.33	<i>Hunter 1998</i>
<i>B2</i>	0.31	<i>Hunter 1998</i>
<b>Capacité passive</b>		
<i>c1</i>	113.9 mmHg	<i>Chaudhry 1996</i>
<i>c2</i>	550.71 mmHg	<i>Chaudhry 1996</i>
<i>c3</i>	10.5 mmHg	<i>Chaudhry 1996</i>
<i>c4</i>	-146.1 mmHg	<i>Chaudhry 1996</i>
<i>c5</i>	141 mmHg	<i>Chaudhry 1996</i>

Certains paramètres mécaniques ( $T_{ref}$ ,  $c1$ ,  $c2$ ,  $c3$ ,  $c4$ ,  $c5$ ) correspondent à une contrainte c'est-à-dire une force par unité de surface. Ils sont donc homogènes à une pression. Le pascal (symbole: Pa) est l'unité SI de contrainte et de pression. Ces paramètres s'expriment habituellement en Pa, mais on se ramène en mmHg pour avoir des unités cohérentes dans tout le modèle ( $1 \text{ Pa} \approx 7,500 \text{ 615} \cdot 10^{-3}$  millimètre de mercure (mmHg))

Les limites angulaires définies lors du découpage du ventricule permettent de calculer les paramètres manquants. En effet, l'angle azimutal  $\varphi$  varie : pour la couche basale de  $\pi/3$  à  $5\pi/9$ , pour la couche médio-ventriculaire de  $5\pi/3$  à  $7\pi/9$  et pour la couche apicale de  $7\pi/3$  à  $\pi$ . De plus, chaque couche est découpée de manière à former des angles égaux à  $\pi/2$ . Les paramètres de chaque segment peuvent donc être calculés :

$$K_{\theta} = \frac{\pi}{2} \int \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} R^2 \cdot \sin\varphi \cdot d\varphi \quad K_{\varphi} = \frac{\pi}{2} \int \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} R^2 \cdot \sin\varphi \cdot d\varphi$$

$$K_r = \frac{\pi}{2} \int \frac{e \cdot R_p + e \cdot R_m}{e \cdot R_m + e \cdot R_p + R_m \cdot R_p} R^2 \cdot \sin\varphi \cdot d\varphi \quad S = \frac{\pi}{2} \int R^2 \cdot \sin\varphi \cdot d\varphi$$

avec

$$Rm = \frac{(a^2 \cdot \cos^2 \varphi + b^2 \cdot \sin^2 \varphi)^{3/2}}{ab}, Rp = \frac{a}{b}(a^2 \cdot \cos^2 \varphi + b^2 \cdot \sin^2 \varphi)^{1/2} \text{ et } R^2 = a^2 \sin^2 \varphi + b^2 \cos^2 \varphi$$

Dans le cas où  $a = 2$ ,  $b = 4.8$  et  $e = 1$ , les coefficients ont été calculés hors ligne en utilisant le logiciel Matlab.

	$K_o$	$K_\varphi$	$K_r$	$S$
<b>couche basale</b>	1.775	0.3332	2.1087	5.531
<b>couche médio-ventriculaire</b>	2.7571	0.6693	3.4264	8.1515
<b>Couche apicale</b>	2.5641	1.4351	3.994	6.9578

### 1.3 *Modification de la postcharge.*

	<i>Valeur normal</i>	<i>Postcharge 1</i>	<i>Postcharge 2</i>	<i>Postcharge 3</i>
<b>résistance</b>	3 mmHg.s/ml	3.75 mmHg.s/ml	4.5 mmHg.s/ml	5.25 mmHg.s/ml

## 2 Modèle cardiovasculaire

### 2.1 *Intégration des modèles ventriculaires globaux avec la circulation et le SNA*

#### Paramètres circulatoires

	<i>Valeur paramètres</i>	<i>Source</i>	<i>Volume non-contraint</i>	<i>Source</i>
<b>Circulation systémique</b>				
<b>Aorte</b>				
C	0.219 ml/mmHg	<i>McInnis 1985</i>	0 ml	<i>Ursino 1998</i>
R	0.067 mmHg.s/ml	<i>McInnis 1985</i>		
I	0.00082 mmHg.s <sup>2</sup> /ml	<i>McInnis 1985</i>		
<b>Artères</b>				
C	1.4663 ml/mmHg	<i>McInnis 1985</i>	715 ml	<i>Heldt 2002</i>
<b>Artérioles</b>				
R	1.54 mmHg.s/ml	<i>Olansen 2000</i>		
I	0.023 mmHg.s <sup>2</sup> /ml	<i>McInnis 1985</i>		

<b>Veines</b>				
C	15 ml/mmHg	<i>McInnis 1985</i>	2450 ml	<i>Heldt 2002</i>
R	0.42 mmHg.s/ml	<i>Olansen 2000</i>		
<b>Veine Cave</b>				
C	3.5 ml/mmHg	<i>Olansen 2000</i>	85 ml	
R	0.05 mmHg.s/ml	<i>Olansen 2000</i>		
<b>Oreillette droite</b>				
C	6.665 ml/mmHg	<i>McInnis 1985</i>	25 ml	<i>Ursino 1998</i>
<b>Circulation Pulmonaire</b>				
<b>Artère pulmonaire</b>				
C	0.605 ml/mmHg	<i>Olansen 2000</i>	0 ml	<i>Ursino 1998</i>
R	0.1 mmHg.s/ml	<i>van Roon 1998</i>		
I	0.00075 mmHg.s <sup>2</sup> /ml	<i>McInnis 1985</i>		
<b>Artères</b>				
C	0.02 ml/mmHg	<i>Olansen 2000</i>	90 ml	<i>Heldt 2002</i>
<b>Artérioles</b>				
R	0.0338 mmHg.s/ml	<i>McInnis 1985</i>		
I	0.0018 mmHg.s <sup>2</sup> /ml	<i>McInnis 1985</i>		
<b>Veines</b>				
C	39.99 ml/mmHg	<i>McInnis 1985</i>	490 ml	<i>Heldt 2002</i>
R	0.01875 mmHg.s/ml	<i>McInnis 1985</i>		
<b>Oreillette gauche</b>				
C	6.665 ml/mmHg	<i>McInnis 1985</i>	25 ml	<i>Ursino 1998</i>

### Paramètres SNA

	<i>Valeur paramètres</i>	<i>Source</i>
<b>Barorécepteurs</b>		
T	2 s	<i>van Roon 1998</i>
<b>Fréquence cardiaque</b>		
Voie vagale		
K	0.8	<i>Lu 2001</i>
T	1.8 s	<i>van Roon 1998, Lu 2001</i>

<i>R</i>	0.2 s	<i>van Roon 1998, Lu 2001</i>
<i>ax</i>	0	<i>Lu 2001</i>
<i>bx</i>	1	<i>Lu 2001</i>
<i>NxO</i>	110	<i>Lu 2001</i>
<i>Tx</i>	-0.04	<i>Lu 2001</i>
<b>Voie sympathique</b>		
<i>K</i>	1	<i>Lu 2001</i>
<i>T</i>	10 s	<i>van Roon 1998, Lu 2001</i>
<i>R</i>	3 s	<i>van Roon 1998, Lu 2001</i>
<i>ax</i>	0.3	<i>Lu 2001</i>
<i>bx</i>	0.7	<i>Lu 2001</i>
<i>NxO</i>	100	<i>Lu 2001</i>
<i>Tx</i>	0.09	<i>Lu 2001</i>
<b>Elastance</b>		
<i>K</i>	1	<i>Estimé</i>
<i>T</i>	10 s	<i>van Roon 1998, Lu 2001</i>
<i>R</i>	3 s	<i>van Roon 1998, Lu 2001</i>
<i>ax</i>	0.3	<i>Lu 2001</i>
<i>bx</i>	0.7	<i>Lu 2001</i>
<i>NxO</i>	110	<i>Lu 2001</i>
<i>Tx</i>	0.04	<i>Lu 2001</i>
<b>Resistance systémique</b>		
<b>Baroréflexe</b>		
<i>K</i>	1	<i>Estimé</i>
<i>T</i>	6 s	<i>van Roon 1998, Lu 2001</i>
<i>R</i>	3 s	<i>van Roon 1998, Lu 2001</i>
<i>ax</i>	0.3	<i>Lu 2001</i>
<i>bx</i>	0.7	<i>Lu 2001</i>
<i>NxO</i>	110	<i>Lu 2001</i>
<i>Tx</i>	0.04	<i>Lu 2001</i>
<b>Réflexe Cardiopulmonaire</b>		
<i>K</i>	0.06	<i>Heldt 2002</i>
<i>T</i>	6 s	<i>van Roon 1998</i>
<i>R</i>	3 s	<i>van Roon 1998</i>

<b>Retour veineux</b>		
Baroréflexe		
<i>K</i>	1	<i>Estimé</i>
<i>T</i>	6 s	<i>van Roon 1998, Lu 2001</i>
<i>R</i>	3 s	<i>van Roon 1998, Lu 2001</i>
<i>ax</i>	0.3	<i>Lu 2001</i>
<i>bx</i>	0.7	<i>Lu 2001</i>
<i>NxO</i>	110	<i>Lu 2001</i>
<i>Tx</i>	0.04	<i>Lu 2001</i>
Réflexe Cardiopulmonaire		
<i>K</i>	22	<i>Heldt 2002</i>
<i>T</i>	6 s	<i>van Roon 1998</i>
<i>R</i>	3 s	<i>van Roon 1998</i>

### 3 Intégration des modèles ventriculaires géométriques avec la circulation et le SNA

#### Ventricule Droit

	<i>Valeur paramètres</i>	<i>Source</i>
<b>Ventricule droit</b>		
<b>Paramètres géométriques</b>		
<i>Ellipsoïde</i>		
<i>a</i>	2 cm	Estimée
<i>b</i>	4.8 cm	Estimée
<i>Angle des fibres moyen</i>	$\pi/12$	<i>Streeter 1979</i>
<i>Épaisseur</i>	0.33 cm	

Les limites angulaires permettent de calculer les paramètres manquants. L'angle azimutal  $\varphi$  varie : pour la couche basale de  $\pi/3$  à  $5\pi/9$ , pour la couche médio-ventriculaire de  $5\pi/3$  à  $7\pi/9$  et pour la couche apicale de  $7\pi/3$  à  $\pi$ . De plus, chaque couche est découpée en deux car on modélise la paroi libre du ventricule droit comme un segment unique. Les paramètres de chaque segment peuvent donc être calculés :

$$K_{\theta} = \pi \int \frac{1}{1 + \frac{R_p}{e} + \frac{R_p}{R_m}} R^2 \cdot \sin\varphi \cdot d\varphi \qquad K_{\varphi} = \pi \int \frac{1}{1 + \frac{R_m}{e} + \frac{R_m}{R_p}} R^2 \cdot \sin\varphi \cdot d\varphi$$

$$K_r = \pi \int \frac{e.R_p + e.R_m}{e.R_m + e.R_p + R_m.R_p} .R^2 .\sin\varphi .d\varphi \quad S = \pi \int R^2 .\sin\varphi .d\varphi$$

avec

$$R_m = \frac{(a^2 .\cos^2 \varphi + b^2 .\sin^2 \varphi)^{3/2}}{ab}, R_p = \frac{a}{b}(a^2 .\cos^2 \varphi + b^2 .\sin^2 \varphi)^{1/2} \text{ et } R^2 = a^2 \sin^2 \varphi + b^2 \cos^2 \varphi$$

Dans le cas où  $a = 2$ ,  $b = 4.8$  et  $e = 0.4$ , les coefficients ont été calculés hors ligne en utilisant le logiciel Matlab.

	$K_\theta$	$K_\varphi$	$K_r$	$S$
<b>couche basale</b>	1.8421	0.3459	2.188	11.0620
<b>couche médio-ventriculaire</b>	2.9544	0.7206	3.675	16.303
<b>couche apicale</b>	3.1417	1.7911	4.9328	13.9155

#### **4 Modèle de circulation systémique utilisé pour le Test Tilt**

### **Paramètres circulatoires**

	<i>Valeur paramètres</i>	<i>Source</i>	<i>Volume non-contraint</i>	<i>Source</i>
<b>Aorte</b>				
C	0.219 ml/mmHg	<i>McInnis 1985</i>	0 ml	<i>Ursino 1998</i>
R	0.067 mmHg.s/ml	<i>McInnis 1985</i>		
I	0.00082 mmHg.s <sup>2</sup> /ml	<i>McInnis 1985</i>		
<b>Artères</b>				
<b>Tête-bras</b>				
C	0.73 ml/mmHg	<i>Olufsen 2005</i>	240 ml	<i>Olufsen 2005</i>
R	mmHg.s/ml			
<b>Abdomen</b>				
C	0.21 ml/mmHg	<i>Ursino 2000</i>	274 ml	<i>Ursino 2000</i>
R	mmHg.s/ml			
<b>Jambes</b>				
C	1.28 ml/mmHg	<i>Olufsen 2005</i>	151 ml	<i>Olufsen 2005</i>
R	mmHg.s/ml			

<b>Artérioles</b>					
Tête-bras					
	R	3.6 mmHg.s/ml	<i>Heldt 2002</i>		
Abdomen					
	R	3.307 mmHg.s/ml	<i>Heldt 2002</i>		
Jambes					
	R	3.9 mmHg.s/ml	<i>Heldt 2002</i>		
<b>Veines</b>					
Tête-bras					
	C	8 ml/mmHg	<i>Heldt 2002</i>	650 ml	<i>Heldt 2002</i>
	R	0.23 mmHg.s/ml	<i>Magosso 2002</i>		
Abdomen					
	C	43.11 ml/mmHg	<i>Magosso 2002</i>	1121 ml	<i>Ursino 2000</i>
	R	0.038 mmHg.s/ml	<i>Heldt 2002</i>		
Jambes					
	C	19 ml/mmHg	<i>Heldt 2002</i>	350 ml	<i>Heldt 2002</i>
	R	0.3 mmHg.s/ml	<i>Heldt 2002</i>		

Paramètres spécifiques au test tilt	
$\rho$	1.05 g/cm <sup>3</sup>
G	9.8 m/s



# Annexe D

## L'Analyse en Composantes Principales (ACP)

### 1 Principe des méthodes factorielles

L'objectif de ce type de méthodes est de pouvoir analyser des données nombreuses de manière à en déduire des tendances qui sont impossibles à distinguer directement avec le tableau des données. Les méthodes factorielles sont basées sur la recherche d'axes principaux qui permettent de visualiser les données et de les classer en groupes. Le principe consiste à analyser un tableau de données rectangulaire dont les lignes ( $i=1, \dots, I$ ) représente habituellement les individus et les colonnes ( $j=1, \dots, K$ ) les variables qui les caractérisent.

### 2 Principe de l'ACP

L'ACP s'appuie sur une succession d'étapes :

1. **La constitution de la matrice des données brutes** : Elle est constituée par le tableau à  $I$  ligne et  $K$  colonnes.
2. **La constitution de la matrice des données centrées réduites** : On travaille habituellement avec les données centrées réduites de manière à s'affranchir des unités de mesure.
3. Analyse du tableau selon les lignes et les colonnes : elle permet l'**Étude des individus et des variables**.
4. **Étude du nuage d'individus** : Chaque individu correspond à un vecteur de longueur  $K$  et peut être représenté dans un espace à  $K$  dimensions. L'ensemble de ces données forme un nuage  $N_i$  dont le centre de gravité est confondu avec l'origine car on travaille avec des données centrées réduites.
5. **Étude du nuage de variables** : Chaque variable correspond à un vecteur de longueur  $I$  et peut être représenté dans un espace à  $I$  dimensions. Le cosinus de l'angle formé par les vecteurs

représentant deux variables  $j$  et  $k$  est égal au coefficient de corrélation entre ces deux variables :

$$\cos(j,k) = \sum_i \frac{1}{I} \left( \frac{x_{ij} - \bar{x}_j}{S_j} \right) \left( \frac{x_{ik} - \bar{x}_k}{S_k} \right) = \text{correlation}(j,k)$$

6. **Analyse factorielle du nuage** : Celle-ci consiste à mettre en évidence une suite de directions telle que l'inertie, par rapport à l'origine, de la projection du nuage sur ces directions soit maximale :
  - Dans l'espace de dimension  $K$ , les axes factoriels sont les directions d'allongement maximum de  $Ni$ .
  - Dans l'espace de dimension  $I$ , les axes factoriels sont les variables synthétiques les plus liées à l'ensemble des variables initiales car la projection d'une variable sur une autre s'interprète comme un coefficient de corrélation.
  
7. **Projection des individus** : Les projections des points du nuage  $Ni$  sur le  $s^{\text{ème}}$  axe factoriel constituent une nouvelle variable notée  $F_s$ . Dans le plan factoriel formé par les deux premiers axes factoriels ( $F1, F2$ ), la distance entre deux points s'interprète comme une ressemblance.
  
8. **Projection des variables** : La projection des  $K$  variables sur le  $s^{\text{ème}}$  axe factoriel du nuage  $Nk$  permet de définir les facteurs sur les variables ( $G_s$ ). Les coordonnées d'une variable dans les plans factoriels s'interprètent comme des coefficients de corrélation avec les facteurs.
  
9. **Recherche des relations de dualité** : Celles-ci lient  $Ni$  et  $Nk$  et permettent d'exprimer les résultats de l'étape 7 et de l'étape 8 et vice versa.
  
10. **Étude des relations de transition** : Les interprétations des axes factoriels doivent être menées simultanément.

On peut aussi, pour aider à l'interprétation, projeter soit des individus supplémentaires dans le nuage  $Ni$ , soit des variables supplémentaires dans le nuage  $Nk$ .

## Bibliographie

- Aliev 1996* Aliev R. and Panfilov A.( 1996) A simple two-variable model of cardiac excitation. In *Chaos, Solitons & Fractals*, 7(3) : 293–301
- American Heart Association 2002* American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging: Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K., Pennell D.J., Rumberger J.A., Ryan T., Verani M.S. (2002) Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. In *Circulation*. 105:539
- Anthony 2002* C.M. Anthony (2002) Mechanical Modelling of Soft Tissue ,A Literary Review, report of the Department of Mechanical Engineering of the Imperial College of Science, Technology and Medicine, London
- Arts 1991* Arts T., Bovendeerd P.H.M., Prinzen F.W. and Reneman R.S. (1991) Relation between left ventricular cavity pressure and volume and systolic fiber stress and strain in the wall. In *Biophys. J.*, 59 : 93:102.
- Arts 2005* Arts T., Delhaas T., Bovendeerd P., Verbeek X., Prinzen F.W. (2005) Adaptation to mechanical load determines shape and properties of heart and circulation: the CircAdapt model. In *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 288(4) : H1943-54
- Asada 1999* Asada H., Gu B., Tarraf D. (1999) Co-Simulation of Physiological Systems, In The Home Automation and Healthcare Consortium, Progress Report No.2-3

- Bardou 1996* Bardou A., Auger P., Birkui P. and Chassé J. (1996) Modeling of cardiac electrophysiological mechanisms : from action potential genesis to its propagation in myocardium. In *Crit Rev Biomed Eng*, 24 (2-3) : 57-65
- Baselli 1988.a* Baselli G., Cerrutti S., Civardi S., Malliani A., and Pagani M. (1988) Cardiovascular Variability Signals : Toward the Identification of a closed-loop model of the neural control mechanics, In *IEEE transaction on biomedical engineering*, 35 : 1033-1045
- Baselli 1988.b* Baselli G., Cerrutti S., Civardi S., Malliani A., Orsi G., Pagani M. and Rizzo G. (1988) Parameters extraction from Heart Rate and Arterial Blood Pressure Variability Signals in Dogs for the Validation of a Physiological Model, In *Computer in Biology and Medicine*, 18 : 1-16
- Baselli 1994* Baselli G., Cerrutti S., Badilini F., Biancardi L., Porta A., Pagani M., Lombardi F., Rimoldi O., Furlan R., Malliani A.. (1994) Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences. In *Medical and biological Enginneering and computing*, 32 : 143-152
- Beeler Reuter 1977* Beeler G. W. and Reuter H. (1977) Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. In *Journal of Physiology*, 268 : 177–210
- Bestel 2000* Bestel, J. (2000). *Modèle différentiel de la contractrion musculaire contrôlée : Application au système cardiovasculaire*, these de l' université Paris 9
- Beyar 1989* Beyar R., Yin F. C., Hausknecht M., Weisfeldt M. L. and Kass D. A. (1989) Dependence of left ventricular twist-radial shortening relations on cardiac cycle phase, In *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 257: H1119-H1126

- Beyar 1993* Beyar R., Dong S.J., Smith E.R., Belenkie I., Tyberg J.V. (1993) Ventricular interaction and septal deformation: a model compared with experimental data. In *Am J Physiol.* 265(6 Pt 2) : H2044-56
- Blanc 2002* Blanc O. (2002) A computer model of human atrial arrhythmia. *PhD thesis*. Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.
- Bratko 1989* Bratko I., Mozetic I, Lavrac N. (1989) KARDIO : A study in deep and qualitative knowledge for expert systems. In *The MIT Press*, Cambridge, Mass
- Cai.1998* Cai. H. (1998), Loi de comportement en grandes déformations du muscle à fibres actives. Applications à la mécanique du cœur humain et à sa croissance, thèse de l'université de savoie, France
- Cavalcanti 1999* Cavalcanti S., Di Marco L.Y. (1999) Numerical simulation of the hemodynamic response to hemodialysis-induced hypovolemia, In *Artificial Organs*, 23(12) : 1063-1073
- Cavalcanti 2002* Cavalcanti S, Cavani S, Santoro A. (2002) Role of short term regulatory mechanisms on pressure response to hemodialysis-induced hypovolemia. In *Kidney Int*, 61 : 228-238.
- Chaudhry 1996* Chaudhry, H. R., Bukiet, B. and Findley, T. (1996) Stresses and Strains in the Passive Left Ventricle, In *Journal of Biological Systems*, 4(4) : 535-554.
- Comolet 1984* Comolet R. "Biomécanique circulatoire", Paris : Masson, 1984
- Costa 2001* Costa K., Holmes J., and McCulloch A. (2001) Modelling cardiac mechanical properties in three dimensions. In *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 359(1783) 1233-1250.
- Courtois 1990* Courtois M, Kovacs SJ and Ludbrook PA (1990) Physiological early diastolic intraventricular pressure gradient is lost during acute myocardial ischemia. In *Circulation*, 81 : 1688-1696.

- D'hooge 2000* D'hooge J., Heimdal A., Jamal F., Kukulski T., Bijnens B., Rademakers F., Hatle L., Suetens P. and Sutherland G. R. (2000) Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations, In *Eur J Echocardiography*, 1 : 154–170
- Dauphin-Tanguy 2000* Dauphin-Tanguy G. et Collectif (2000) Les Bond Graphs, Hermes Science Publications.
- DeBoer 1997* DeBoer RW, Karemaker JM and Strack J. (1997) Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans : a beat-to-beat model. In *J. Appl Physiol*, 253 : 680-689
- Defontaine 2006* Defontaine A. (2006) Modélisation multirésolution et multiformaliste de l'activité électrique cardiaque. Thèse de l'Université de Rennes I, France
- Diaz-Insua 1996* Diaz-Insua, M., Delgado, M. (1996). Modeling and Simulation of the human cardiovascular system with Bond Graph : a basic development. In *Computer In Cardiology*, 393-396
- Diaz-Zuccarini 2003* Diaz-Zuccarini, V.A. (2003) Etude des conditions d'efficacité du ventricule gauche par optimisation téléonomique d'un model de son fonctionnement, these de l'université de Lille.
- Donal 2005* Donal E., Raud-Raynier P., Coisne D., Allal J. and Herpin D. (2005) Tissue Doppler echographic quantification. Comparison to coronary angiography results in Acute Coronary Syndrome patients, In *Cardiovascular Ultrasound*, 3:10
- Durrer 1970* Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaeher RC (1970) Total excitation of the isolated human heart. In *Circulation*, 41(6) : 899-912.

- Edvardsen 2002* Edvardsen T., Gerber B.L., Garot J., Bluemke D.A., Lima J.A.C et Smiseth O.A. (2002) Quantitative Assessment of intrinsic Regional Myocardial Deformation by Doppler Strain Rate Echography in Humans : Validation Against Three-dimensional Tagged Magnetic Resonance Imaging. In *Circulation*, 106 : 50-56.
- Ewing 1980* Ewing DJ, Campbell IW et al. (1980) Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. In *Ann Int Med* ; 92 : 308-311.
- Fakri 2005* Fakri A., Rocaries F. (2005), Study of the cardiac muscle dynamics utilising Bond Graph methodology, *International Conference on Bond Graph Modeling*
- FitzHugh 1961* FitzHugh R.A. (1961) Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. In *Biophysical Journal*, 1 : 445–466.
- Formaggia 1999* Formaggia L., Nobile F., Quarteroni A., Veneziani A. (1999) Multiscale modelling of the circulatory system: a preliminary analysis, In *Computing and Visualization in Science*, 2 : 75– 83
- Fox 2001* Fox K, Cowie M. R., Wood D. A., Coats A. J., Gibbs J. S., Underwood S. R., Turner R. M., Poole-Wilson P. A., Davies, S. W. and Sutton G. C. (2001), Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population, In *Eur Heart J*, 22 : 228-36.
- Franzone 1998* Franzone P.C., Guerri L., Pennacchio M. and Taccardi. B. (1998) Spread of excitation in 3-D Models of the anisotropic cardiac tissue. II. Effect of fiber architecture and ventricular geometry, In *Mathematical Biosciences*, 147, 2(15) : 131-171
- Fung 1993* Fung Y.C. (1993) Biomechanics: Mechanical Properties of living tissues. New-York Springer-Verlag.

- Gertin 1996* Gertin M. (1996) Abductive inference of events : diagnosing cardiac arrhythmias. PhD thesis, Boston University.
- Goldberg 1989* Goldberg D.E. (1989) Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning. In *Reading MA Addison Wesley*.
- Guarini 1998* Guarini M. , Urzua J. , Cipriano A. (1998) Estimation of Cardiac Function from Computer Analysis of the Arterial Pressure Waveform, In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* , 45 : 1420-8.
- Guccione 1991* Guccione, J. M. and McCulloch A. D. (1991) Finite Element Modeling of Ventricular Mechanics. In *Theory of Heart: Biomechanics, Biophysics and Nonlinear Dynamics of Cardiac Function*. L. Glass, P. J. Hunter and A. D. McCulloch, editors. Springer, New York, 121-144
- Guccione 1993* Guccione, J.M., Waldman L.K., McCulloch A.D (1993) Mechanics of active contraction in cardiac muscle : II. Cylindrical models of the systolic left ventricle. In *ASME J. Biomech Eng*, 115:82
- Guyton 1972* Guyton, A.C., T.G. Coleman, and H.J. Granger (1972) Circulation: Overall regulation. In *Annual Reviews of Physiology*, 34 : 13-44.
- Hao 2004* Hao WY, Bai J, Zhang LF, Wu XY, Ying K. (2004) Model of depressed myocardium shows orthostatic intolerance with or without reduced blood volume. In *Aviat Space Environ Med*. 75(12):1058-64.
- Heimdal 1998* Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe (1998) T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. In *J Am Soc Echocardio*, 11: 1013–1019.
- Heldt 2002* Heldt, T., Shim, E.B., Kamm R.D. and Mark R.G. (2002) Computational modelling of cardiovascular response to orthostatic stress. In *J Appl Physiol*, 92(3) : 1239 - 1254.

- Helle-Valle 2005* Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. (2005) New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. In *Circulation*, 112(20) : 3149-56.
- Hernandez 2000* Hernandez A (2000) Fusion de signaux et de modèles pour la caractérisation d'arythmies cardiaques. PhD thesis, Université de Rennes 1.
- Hernandez 2002* Hernandez A.I., Carrault G., Mora F. and Bardou A. (2002) Model-based interpretation of cardiac Beats by evolutionary algorithms : signal and model interaction. In *Artif Intell Med*, 26(3) : 211-35.
- Hodgkin Huxley 1952* Hodgkin A.L. and Huxley A.F.(1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. In *Journal of Physiology*, 177 : 500-544
- Humphrey 1990* Humphrey J.D., Strumpf R.K. and Yin F.C.P. (1990) Determination of a constitutive relation for passive myocardium: II. Parameter estimation, In *J. Biomech.*, 112 : 340-346.
- Hunter 1991* Hunter J., Kirby I. and Gotts N. (1991) Using quantitative and qualitative constraints in models of cardiac electrophysiology. In *Artificial Intelligence in Medicine*, 1(3) : 147-164.
- Hunter 1997* Hunter P.J., Nash M.P. and Sands G.B. (1997) Computational electromechanics of the heart, in A.V. Panfilov and A.V.Holden, eds, 'computational Biology of the heart, John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, 12 : 345-407.

- Hunter 1998* Hunter, P.J., McCulloch A.D. and ter Keurs H.E.D.J. (1998) Modeling the mechanical properties of cardiac muscle. In *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 69 : 289-331
- Hunter et Borg 2003* Hunter P.J. and Borg T.K. (2003) Integration from proteins to organs : The physiome Project. In *Nat Rev MolCell Biol*, 4 (3) : 327-243
- Huxley 1957* Huxley A.F. (1957) "Muscle structure and theory of contraction", *Progress in biophysics and biological chemistry*, 7(6) Pergamon Press
- Jafri 1998* Jafri M.S., Rice J.J. and Winslow R.L. (1998) Cardiac Ca<sup>2+</sup> dynamics : the roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load. In *Biophys. J.*, 87(3) : 1507-1525.
- Kamen 1996* Kamen P.W., Krum H. and Tonkin A.M. (1996) Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. In *Clin Sci (Lond)* ; 91:201-8.
- Kerckhoffs 2003* Kerckhoffs RC, Faris OP, Bovendeerd PH, Prinzen FW, Smits K, McVeigh ER, Arts T. (2003) Timing of depolarization and contraction in the paced canine left ventricle: model and experiment., In *J Cardiovasc Electrophysiol.* , 14(10 Suppl) : S188-95.
- Kitney 1982* Kitney R.I ., Linkens D.A., Selman A. and McDonald A.H. (1982)The interaction between heart rate and respiration : part II – nonlinear analysis based on computer modeling, In *Automatica*, 4 : 217-224
- Kitney 1985* Kitney R.I., Fulton T. , McDonald A.H. and Linkens D.A. (1985) Transient interactions between blood pressure, respiration and heart rate in man, In *Journal of Biomedical Engineering*, 7 : 217-224

- Korakianitis 2006* Korakianitis T, Shi Y. (2006) Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves. In *J Biomech.* 39(11):1964-82
- Kukulski 2003* Kukulski T., Jamal F., Herbots L., D'hooge J., Bijmens B., Hatle L., De Scheerder I., Sutherland G.R. (2003) Identification of Acutely Ischemic Myocardium Using Ultrasonic Strain Measurements A Clinical Study in Patients Undergoing Coronary Angioplasty, In *Journal of the American College of Cardiology*, 41(5).
- Landesberg 1994* Landesberg A. and Sideman S. (1994) Coupling calcium binding to troponin C and cross-bridge cycling in skinned cardiac cells, In *Am. J. Physiol.*, 266 : H1260-1271,
- Landesberg 1994* Landesberg A., Sideman S. (1994.) Coupling calcium binding to troponin C and cross-bridge cycling in skinned cardiac cells, In *Am. J. Physiol.*, 266 : H1260–H1271
- Lavigne 2001* Lavigne D. (2001) Etude temps-fréquence de la relation entre la fréquence instantanée du premier son cardiaque et la contraction du ventricule gauche. *Rapport technique interne*, Laboratoire de Génie biomédical, Institut de Recherches Cliniques de Montréal
- Le Moulec 1991* Le Moulec F. (1991) Etude et réalisation d'un modèle qualitatif profond de l'activité électrique de cœur pour un système de monitoring intelligent en unité de soins intensifs pour coronariens. PhD thesis, Université de Rennes 1.
- Le Rolle 2005.a* Le Rolle V., Hernandez A.I., Richard P.Y., Buisson J. and Carrault G. (2005) A bond graph model of the cardiovascular system, In *Acta Biotheoretica*, 53 : 295-312.
- Le Rolle 2005.b* Le Rolle V., Hernandez A.I., Richard P.Y., Buisson J. and Carrault G. (2005) Modélisation Bond Graph du système cardiovasculaire pour l'étude du système nerveux autonome, In *ITBM-RBM*, 26(5-6) : 333-343.

- LeFèvre 1999* LeFèvre J. , Lefèvre L. and Couteiro B. (1999) A bond graph model of chemo-mechanical transduction in the mammalian left ventricle, In *Simulation Practice and Theory*, 7(5-6) : 531-552
- LeFèvre 2000* LeFèvre J. Dauphin-Tanguy et al (2000) Application des Bond Graphs en physiologie , In *Les Bond Graphs*, collection IC2, Hermes
- Lia 2002* Lia X., Baia J. ,Cuib S., Wangb S. (2002) Simulation study of the cardiovascular functional status in hypertensive situation. In *Computers in Biology and Medicine*, 32 : 345 – 362
- Lin 1998* Lin D.H.S. and Yin F.C.P. (1998) A multiaxial constitutive law for mammalian left ventricular myocardium in steady-state barium contracture or tetanus., In *J. Biomech. Engng Verla*, 120 : 504-517
- Lu 2001* Lu K., Clark J.W., Ghorbel, F.H., D.L. Ware and A. Bidani (2001) A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the Valsalva manoeuvre. In *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281: H2661-H2679
- Luo Rudy 1991* Luo C.H. and Rudy Y. (1991) A model of the ventricular cardiac action potential: depolarization, repolarization, and their interaction. In *Circ. Res.*, 68 : 1501– 1526
- Luo Rudy 1994* Luo, C. and Rudy, Y. (1994), A dynamic model of the cardiac ventricular action potential: II. After depolarizations, triggered activity, and potentiation, In *Circ. Res.* **74**(6), 1097–1113.
- Macklay 2004* Macklay, Mensah (2004) The atlas of heart disease and stroke. 2004, *World Health Organization*.

- Magosso 2002* Magosso E., Cavalcanti S. and Ursino M. (2002) Theoretical analysis of rest and exercise hemodynamics in patients with total cavopulmonary connection, In *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282: H1018 – H1034.
- May-Newman 1998* K. May-Newman and A.D. McCulloch (1998) Homogenization modeling for the mechanics of perfused myocardium, In *Progress in Biophysic & Molecular Biology*, 69 : 463-481.
- Mazhari 1998* Mazhari R. , Jeffrey H. Omens , James W. Covell , Andrew D. McCulloch (1998) Structural basis of regional dysfunction in acutely ischemic myocardium, In *Cardiovascular Research*, 37 : 636 – 645
- McInnis 1985* McInnis B.C. , Guo Z.W. , Lu P.C. , Wang J.C. (1985) Adaptive Control of Left Ventricular Bypass Assist Devices. In *IEEE Transactions on Automatic Control* , 30 (4)
- McLeod 1966* McLeod J. (1966) PHYSBE ... a physiological simulation benchmark experiment. In *Simulation* 7(6) : 32
- Melchior 1992* Melchior F.M., Srinivasan R.S., and Charles J.B. (1992) Mathematical modeling of the human cardiovascular system for the simulation of orthostatic response. In *Am. J. Physiol*, 262 : H1920-33
- Melchior 1994* Melchior F.M. , Srinivasan R.S., Thullier P.H., and Clere J.M. (1994), Simulation of cardiovascular response to lower body negative pressure from 0 to -40 mmHg, In *The american physiological society*, 77(2):630-40
- Mirsky 1969* Mirsky I. (1969) Left ventricular stresses in the intact human heart, In *Biophysical Journal*, 9.
- Mo 2004* Mo V. Y. and De Lemos J. A. (2004) Individualizing therapy in acute coronary syndromes: using a multiple biomarker approach

for diagnosis, risk stratification, and guidance of therapy, In *Curr Cardiol Rep*, 6 : 273-8.

- Montevecchi, 1987* Montevecchi, FM and Pietrabissa, R, (1987) A model of multicomponent cardiac fiber, In *J. Biomechanics*, 20 : 365-370
- Mourad 2003* Mourad A. (2003) Description topologique de l'architecture fibreuse et modélisation mécanique du myocarde, PhD thesis, University of Grenoble
- Mukkamala 2001* Mukkamala R. , Cohen J.R. A forward model-based validation of cardiovascular system identification. 2001 *Am J physiol Heart Circ Physiol* 281 : H2714-H2730
- Nash 1998* Nash, M., (1998) Mechanics and Material Properties of the Heart using an Anatomically Accurate Mathematical Model. PhD thesis, University of Auckland.
- Novak 1994* Novak V.P., Yin F.C.P. , Humphrey J.D. (1994) Regional mechanical properties of passive myocardium, In *J. Biomech.*, 27:403.
- Ogden 2000* Ogden R.W. (2000) - Nonlinear elasticity, anisotropy, material stability and residual stresses in soft tissue, In *CISM Course : Biomechanics of Soft Tissue*, Udine, Italy.
- Olansen 2000* Olansen J. B. , Clark J. W., Khoury, Ghorbel F. and Bidani A. (2000) A Closed-Loop Model of the Canine Cardiovascular System That Includes Ventricular Interaction. In *Computers and Biomedical Research*, 33 : 260 – 295
- Olufsen 2005* Olufsen MS, Ottesen JT, Tran HT, Ellwein LM, Lipsitz LA, Novak V. (2005) Blood Pressure and Blood Flow Variation during Postural Change from Sitting to Standing: Model Development and Validation. In *J Appl Physiol*. 99(4) : 1523-37.

- Olufsen 2004-a* M.S. Olufsen and A. Nadim (2004) On deriving lumped models for blood flow and pressure in the systemic arteries, In *Mathematical Biocience and engineering*, 1(1)
- Olufsen 2004-b* Olufsen MS, Tran HT, Ottesen JT. (2004) Modeling cerebral blood flow control during posture change from Sitting to standing, In *J Cardiovasc Eng* 4(1): 47-58
- Olufsen 2005* Olufsen MS, Ottesen JT, Tran HT, Ellwein LM, Lipsitz LA, Novak V. (2005) Blood pressure and blood flow variation during postural change from sitting to standing: Model development and validation, In *J Appl Physiol*, 99: 1523-1537.
- Olufsen 2006* Olufsen MS, Tran HT, Ottesen JT, REU program, Lipsitz LA, Novak V. (2006) Modeling baroreflex regulation of heart rate during orthostatic stress, In *Am J Physiol*, in press
- OMS 2006* OMS (2006) The world health report 2006 - working together for health, *World Health Organization*, Switzerland.
- Palladino 2002* Palladino J.L. , Noordergraaf A. (2002) A paradigm for quantifying ventricular contraction. In : *Cell. Mole. Biol.*, 7(2) : 331-335.
- Pinto 1980* Pinto J.G., Patitucci P.J (1980) Visco-elasticity of passive cardiac muscle. In *J.Biomech.* 102-57.
- Pope 2000* Pope J. H., Aufderheide T. P., Ruthazer R., Woolard R. H., Feldman J. A., Beshansky J. R., Griffith J. L., and Selker H. P. (2000) Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department, In *N Engl J Med*, 342 : 1163-70.
- Pormann 1999* Pormann J.B. (1999) A modular simulation System for the bidomain equations. *PhD thesis*. Departement of Electrical and Computer Engineering, Duke University.
- Priebe 1998* Priebe L. and Beuckelmannn D.J. (1998) Simulation study of cellular electric properties in heart failure. In *Circ. Res*, 82(11) : 1206-1123.

- Redaelli 1997* Redaelli A, Pietrabissa R. (1997) A structural model of the left ventricle including muscle fibres and coronary vessels : mechanical behaviour in normal conditions, In *Meccanica* : 32: 53-70
- Rice 1999* Rice J.J. , Winslow R.L. and Hunter W.C. (1999) Comparison of putative cooperative mechanisms in cardiac muscle: length dependence and dynamic responses. In *Am J Physiol.*, 276 : H1734-54.
- Rideout 1991* Rideout, V. C. (1991) Mathematical and Computer Modeling of Physiological Systems, In *Biophysics and Bioengineering Series*, Prentice Hall, New York,
- Rompelman 1977* Rompelman O., Coenen A.J., Kitney R.I. (1977) Measurement in heart-rate variability: Part1 – Comparative study of hear-rate variability analysis methods. In *Med. Biol. Eng. Comput.*, 15(3):233-9.
- Rosar 2001* Rosar M. E. and Peskin C.S. (2001) Fluid Flow in Collapsible Elastic Tubes: A Three-Dimensional Numerical Model, In *New York Journal of Mathematics*, 7 : 281–302.
- Rudy 2000* Rudy Y. (2000) From genome to physiome : integrative model of cardiac excitation. In *Ann Biomed Eng*, 38 (8) : 945-950.
- Sachse 2003* Sachse FB., Seemann G., Chaisaowong K. and Weiss D. (2003) Quantitative reconstruction of cardiac electromechanics in human myocardium: assembly of electrophysiologic and tension generation models. In *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 14 (10 Suppl) : S210-8.
- Sagawa 1998* Sagawa K. (1998) Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship. New York, Oxford University Press
- Sandler 1963* Sandler H. et Dodge H.T. (1963) Left ventricular tension and stress in man, In *Circ. Res.* 13(2) : 91-104.
- Saul 1989* Saul J.P., Berger R.D. , Chen M.H. and Cohen R.J. (1989) Transfer function analysis of autonomic regulation II. Respiratory Sinus Arrhythmia, In *American Journal of Physiology*, 25 : H153 –H163

- Seidel 1995* Seidel H. and H. Herzel, (1995) Modelling Heart Rate Variability due to Respiration and Baroreflex, Modelling the Dynamics of Biological Systems. Springer, Berlin, 205-229.
- Selker 1998* Selker H. P., Beshansky J. R., Griffith J. L., Aufderheide T. P. (1998) Use of the acute cardiac ischemia time-insensitive predictive instrument (ACI-TIPI) to assist with triage of patients with chest pain or other symptoms suggestive of acute cardiac ischemia. A multicenter, controlled clinical trial, In *Ann Intern Med*, 129 : 845-855.
- Sermesant 2003* Sermesant M. (2003) Modèle électromécanique du cœur pour l'analyse d'image et la simulation, thèse de l'Université de Nice Sophia-Antipolis
- Shim 1999* Shim E.B. , Kamm R.D. , Heldt T , Mark R.G. (1999) Computational modeling of cardiovascular system after the fontan procedure. In *Bioengineering Conference*.
- Siregar 1995* Siregar P, Chahine, M., Lemoulec F. and Beux P.L. (1995) An interactive qualitative model in cardiology. In *Comput Biomed Res*, 28(6) : 443-478
- Spencer 1980* Spencer A. J. M.(1980) Continuum Mechanics, Longman Mathematical Texts, Longman, New York . 63.
- Stergiopoulos 1999* Stergiopoulos N., Westerhof B.E., Westerhof N. (1999) Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model, In *The American Physiological Society* : 81-88
- Streeter 1973* Streeter D.D. and Hanna W.T. (1973) Engineering mechanics for successive states in canine left ventricular myocardium: I. Cavity and wall geometry, In *Circ. Res.*, 33 : 639-655
- Streeter 1979* Streeter D.D. (1979) Gross morphology and fiber geometry in the Heart, in *Handbook of Physiology Volume 1: the Cardiovascular System*, R.M. Berne et al., Ed., American Physiological Society, Baltimore, 61-112,

- Suaide Silva 2002* Suaide Silva C.E., Cortez Ferreira L.D., Braz Peixoto L., Monaco C.G., Adan Gil M. and Ortiz J. (2002) Study of the myocardial contraction and relaxation velocities through Doppler tissue imaging echocardiography: A new alternative in the assessment of the segmental ventricular function , In *Arq Bras Cardiol* , 78(2) : 200-11.
- Suga 1972* Suga H., Sagawa K. (1972) Mathematical interrelationship between instantaneous ventricular pressure-volume ratio and myocardial force-velocity relation. In *Annal Biomedical Engeeniring* 1 :160
- Suga 1974* Suga H., Sagawa K. (1974) Instantaneous pressure volume relationship and their ratio in the excised supported canine left ventricle. In *Circ Res*, 35 :117
- Suga 1981* Suga H., Hayasti T., Shirahata M. (1981) Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardica oxygen consumption. In *Am. J. Physiol.*, 240: H39
- Suga 2003* Suga H. (2003) Cardiac Energetics : from Emax to pressure-volume area. In *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 30 (8), 580
- Szathmary 1994* Szathmary V. and R.Osvald (1994) An interactive Computer Model of propagated activation with analytically defined geometry of ventricles, In *computer and biomedical research*, 27 : 27-38
- Taber 1996* Taber L.A., Yang M. and Podszus W. (1996) mechanics of ventricular torsion, In *J.Biomechanics*, 29 : 745-752.
- Takata 1997* M. Takata, Y. Harasawa, S. Beloucif, J. L. Robotham (1997) Coupled vs. uncoupled pericardial constraint: effects on cardiac chamber interactions. In *Journal of Applied Physiology*, 83:1799-1813,.
- Task-Force 1996* Task-Force. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. In *Circulation* : vol 93.

- Ter Keurs 1995* Ter Keurs H.E.D.J. (1995) The role of excitation contraction coupling in cardiac muscle mechanics, In *IEEE-EMBS and CMBEC*.
- Trew 2005* Trew M., Le Grice I., Smaill B., Pullan A., (2005) A finite volume method for modeling discontinuous electrical activation in cardiac tissue, In *Annales Biomedical Engineering*, 33(5) : 590-602.
- Urbaszek 1997* Urbaszek A., Schaldach M. (1997) Hemodynamic aspects of rate-responsive pacing – a simulation study. In *Advances in Engineering Software* 28 : 385-393
- Urheim 2000* Urheim S., Edvardsen T., Torp H., Angelsen B., Smiseth O.A. (2000) Myocardial Strain by Doppler Echography : Validation of a New Method to Quantify Regional Myocardial Function. In *Circulation*, 102 : 1158-1164.
- Ursino 2003* Ursino M. , Magosso E. (2003) Role of short-term cardiovascular regulation in heart period variability : a model study. In *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol*, 284 : H1479-H1493,
- Ursino 1998* Ursino M. (1998) Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model, In *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 275: H1733-H1747
- Ursino 2000* Ursino M., Magosso E. (2000) Acute cardiovascular response to isocapnic hypoxia. I. A mathematical model, In *J Physiol Heart Circ Physiol*, 279: H149 – H165.
- van der Velden 2000* van der Velden J., de Jong J.W., Owen V.J., Burton P.B.J., Stienen G.J.M (2000) Effect of protein kinase A on calcium sensitivity of force and its sarcomère length dependence in human cardiomyocytes. In *Cardiovascular Research*, 46 : 487-495
- van Roon 1998* van Roon A.M. (1998) Short-term cardiovascular effects of mental tasks. *PhD thesis* , University of Groningen
- Vetter 2000* Vetter F.J. and McCulloch A. D. (2000) Three-Dimensional Stress and Strain in Passive Rabbit Left Ventricle: A Model Study, In *Annals of Biomedical Engineering*, 28 : 781 – 792

- Vetter 2000* Vetter R.J. and McCulloch A.D. (2000) Three-dimensional Stress and Strain in Passive Rabbit Left Ventricle: A Model Study, In *Annals of Biomedical Engineering*, 28 : 781-792.
- Viola 2004* Viola A. (2004) La Variabilité Cardiaque au Cours des Cycles de Sommeil chez l'Homme: un Test d'Evaluation de l'Activité du Système Nerveux Autonome. Thèses de doctorat, Université Louis Pasteur.
- Wesseling 1985* Wesseling, K. H., & Settels, J. J. (1985). Baromodulation explains short-term blood pressure variability. In J. F. Orlebeke, G. Mulder, & L. P. J. van Doornen (Eds.) *The psychophysiology of cardiovascular control*, New York, Plenum Press, 69–97
- Widman 1991* Widman L.E. (1991) The Einthoven system : toward an improved cardiac arrhythmia monitor. In *Annu Symp Comput Appl Med Care*, 441-445
- Winslow 1999* Winslow R.L., Rice J., Jafri S., Marban E. and O'Rourke B. (1999) Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, II : model studies. In *Circ. Res*, 84(5) : 571-586.
- Winslow et Boguski 2003* Winslow R.L. and Boguski M.S. (2003) Genome Informatics : current status and futur prospects. In *Circ Res*, 92 (9) : 953-961.
- Winslow et Gao 2005* Winslow R.L. and Gao Z. (2005) Candidate gene discovery in cardiovascular disease. In *Circ Res*, 96 (6) : 605-606.
- Wong 1974* Wong, A.Y.K. (1974) Application of Huxley's sliding filament theory to the mechanics of normal and hypertrophical cardiac muscle, In Mirsky I. (ed.), *Cardiac Mechanics*, John Wiley, New York, 411–437.
- Wong 2004* Wong S. (2004) Segmentation de l'intervalle RT et description par analyse factorielle de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la repolarisation ventriculaire. Thèse de l'Université de Rennes 1.
- Yin 2005* Yin F. (2005) Mechanical Activity of the heart, In *BME* 301-B
- Yomosa 1987* Yomosa S.. (1987) Solitary Waves in Large Vessels, In *Journal of the Physical Society of Japan*, 50(2) : 506-520

*Zeeman 1973*

Zeeman E.C. (1973) Differential equations for the heartbeat and nerve impulse, In *Dynamical systems*, 683-741

*Zeigler 2000*

Zeigler B.P., Praehover H. and Kim T.G. (2000) Theory of Modeling and Simulation Second Edition Integrating Discrete Event and Continuous Complex Dynamic Systems. Academic Press.