



Étude de la Dynamique des Ondes Spirales à l'Échelle Cellulaire par Modèles Expérimental et Numérique

Binbin Xu

► To cite this version:

Binbin Xu. Étude de la Dynamique des Ondes Spirales à l'Échelle Cellulaire par Modèles Expérimental et Numérique. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Bourgogne, 2012. Français. NNT: . tel-00955873v1

HAL Id: tel-00955873

<https://theses.hal.science/tel-00955873v1>

Submitted on 5 Mar 2014 (v1), last revised 5 Mar 2014 (v2)

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.



UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
ÉCOLE DOCTORALE SPIM
LE2I – UMR CNRS 6306



T H È S E

pour obtenir le titre de

Docteur en Sciences

de l'Université de Bourgogne

Discipline : **Instrumentation et Informatique de l'Image**

Spécialité : **Traitement du Signal**

Présentée par

Binbin XU

soutenue le 12 juillet 2012

Étude de la Dynamique des Ondes Spirales à l'Échelle Cellulaire par Modèles Expérimental et Numérique

Jury

Olivier MESTE	Professeur à l'Université de Nice-Sophia Antipolis	<i>Rapporteur</i>
Hussein YAHIA	Chercheur INRIA (Bordeaux)	<i>Rapporteur</i>
Victor KAZANTSEV	Chercheur, Institute of Applied Physics of Russian Academy of Science, Nizhny Novgorod (Russie)	<i>Examineur</i>
Mustapha NADI	Professeur à l'Université de Lorraine	<i>Président</i>
Jean-Marie BILBAULT	Professeur à l'Université de Bourgogne	<i>Examineur</i>
Stéphane BINCZAK	Professeur à l'Université de Bourgogne	<i>Directeur</i>
Gabriel LAURENT	Maître de Conférences, Praticien hospitalier au CHU de Dijon	<i>Codirecteur</i>
Sabir JACQUIR	Maître de Conférences à l'Université de Bourgogne	<i>Encadrant</i>

Résumé

Parmi les causes de décès d'origine cardiaque, les troubles du rythme occupent une place majeure, particulièrement les troubles auriculaires. Cette situation alarmante a motivé une recherche intense, mais qui est limitée par la disponibilité de modèles expérimentaux permettant de reproduire les mécanismes cellulaires de déclenchement et d'extensions de ces anomalies. Qu'ils surviennent sur un cœur sain ou pathologique, qu'ils soient bénins ou potentiellement dangereux (risque de mort subite), les troubles du rythme constituent un chapitre important de la cardiologie. Ils posent d'importants problèmes d'ordre diagnostique, pronostique, et thérapeutique. Ils peuvent se produire au niveau atrial (nœud auriculo-ventriculaire, plus tronc du faisceau de HIS avant sa division) ou ventriculaire (après la division du faisceau de HIS en ses deux branches droite et gauche), et ils obéissent à différents mécanismes, au premier rang desquels les réentrées et les hyperautomatismes. Cette thèse s'intéresse à l'étude et la modélisation des troubles du rythme cardiaque à l'échelle cellulaire. Ainsi la problématique de la thèse peut être résumée succinctement par ces quelques mots clés : système non-linéaire, modèles cardiaques, ondes spirales, défibrillation. Une des questions qui a été soulevée est : comment optimiser le processus de défibrillation pour qu'il soit le moins contraignant pour le patient ? Nous avons commencé par nous intéresser à la défibrillation par stimulation électrique. La stimulation externe peut terminer la fibrillation mais peut aussi éventuellement générer de nouvelles ondes dans le tissu cardiaque. Ce dernier effet de stimulation semble inévitable, si l'énergie de stimulation dépasse certains seuils. Nous nous sommes posé alors une question : comment peut-on terminer la fibrillation en appliquant une stimulation sous le seuil pour éviter d'engendrer d'autres problèmes. Après quelques pistes de réflexion, nous nous sommes orientés vers une stratégie hybride de stimulation qui permet d'atteindre cet objectif. En parallèle de ces travaux, nous avons travaillé aussi sur un système expérimental à base de MEA (Multi Electrodes Array). Ce système nous permet d'acquérir des signaux de cellules cardiaques de rats

nouveau-nés en culture in vitro. Etant donné que les données recueillies peuvent être bruitées et erronées, nous avons utilisé des ondelettes pour le débruitage et la méthode de décomposition par les valeurs singulières pour éliminer les mauvais signaux. Comme mentionné précédemment, la stimulation peut provoquer de nouvelles ondes dans le tissu, ceci a été observé expérimentalement sous forme d'ondes spirales. Les prochains travaux serviront à approfondir « la stimulation hybride » au niveau théorique. Ensuite en profitant de notre plateforme MEA, nous allons tester la stratégie de défibrillation par stimulation hybride au niveau expérimental.

Abstract

Among the death due to the cardiac problems, the arrhythmias play a major role, particularly the atrial disorders. This alarming situation attracts an intense research, but it is still limited by the availability of experimental models to reproduce the triggering mechanisms of arrhythmias at the cellular level and extensions of these anomalies. Whether they occur on a healthy or pathological heart, or they are benign or potentially dangerous (risk of sudden death), the arrhythmias constitute an important chapter of the cardiology. This thesis is interested in the studying and modeling of the arrhythmias at a cellular scale. Thus the problems of this thesis can be summarized briefly by the following key words : non-linear system, cardiac models, spiral waves, defibrillation. One of the questions is : how to optimize the defibrillation process with electrical stimulation. In fact, the electrical stimulation can not only terminate the fibrillation but also possibly generate new waves in cardiac tissue. This last effect of stimulation seems inevitable, when the energy of stimulation exceeds certain thresholds. So here arises another question : how to terminate fibrillation by applying stimulation under the threshold to avoid other problems. Among the possible ways, we directed ourselves towards a hybrid strategy of stimulation (combination of sodium channel modification) which makes it possible to achieve this goal. We also worked on an experimental MEA (Multi Electrodes Array) system. This system allows us to acquire electrical signals of cells culture in vitro of new-born rats. As previously mentioned, electrical stimulation can induce new waves in cardiac tissue, this was observed and confirmed in experiments in form of spiral waves. Since the data acquired can be disturbed and erroneous, the wavelet denoising has been used. The wrong signals are eliminated by the singular value decomposition. Since the nonlinearity of MEA signals is confirmed by surrogate data analysis, then we construct the bifurcation map for the periods of MEA signals. In the map, a period-doubling phenomenon is observed which is generally considered as the key feature leading to chaos. The Poincaré map showed that there exists an im-

portant difference between the normal signals and the arrhythmic ones, which presents some potential diagnostic tools. In the last part of this thesis, in order to retrieve more information from these signals, the method of phase space reconstruction is applied. Their embedding dimension is determined by false nearest neighbor. As for the time lag, three methods have been compared (by autocorrelation function, mutual information and third one is in function of the embedding dimension). In fact, the first one gives a more pertinent time lag. In the reconstructed phase space, the potential attractors projected from 4th and trajectories of the normal signals and the arrhythmic signals are quite different. The next work will be orientated towards the “hybrid stimulation” at the theoretical level. Then we will test this defibrillation strategy of hybrid stimulation on our platform MEA. At the same time, we continue to explore the acquired signals with others nonlinear methods.

Table des matières

1. Introduction générale	1
2. Modèles et Méthodes	7
2.1. Introduction	8
2.2. De la membrane biologique à l'activité électrique	9
2.2.1. Membranes cellulaires	9
2.2.2. Mécanismes des canaux ioniques	12
2.2.3. Courants ioniques transmembranaires	13
2.2.4. Echanges ioniques au niveau de la cellule cardiaque	16
2.2.5. Champ de potentiel extracellulaire et potentiel d'action	17
2.3. Activité électrique du cœur	18
2.3.1. Structure du cœur	18
2.3.2. Tissu musculaire du cœur : le myocarde	19
2.3.3. Conduction d'impulsions électriques	19
2.3.4. Electrocardiogramme (ECG)	21
2.3.5. Arythmies cardiaques	22
2.4. Modélisation des cellules cardiaques	27
2.4.1. Principaux modèles cardiaques dans la littérature	28
2.4.2. Classification de modèles cardiaques	31
2.4.3. Modèle d'Hodgkin-Huxley	35
2.4.4. Quelques modèles cardiaques	39
2.5. Outils expérimentaux : cultures de cardiomyocytes et plateforme MEA .	47
2.5.1. Cultures de cardiomyocytes	48
2.5.2. Plateforme expérimentale à base de MEA	49
2.6. Conclusion	53

3. Fibrillation auriculaire et ondes spirales	55
3.1. Introduction	55
3.2. Modèle et méthode	59
3.2.1. Normalisation de l'équation ionique	60
3.2.2. Paramètre de diffusion d	62
3.2.3. Conductance maximale de sodium g_{Na}	63
3.3. Génération des ondes spirales	64
3.3.1. Courant de stimulation i_{stim}	64
3.3.2. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu légèrement arythmique	65
3.3.3. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu avec des obstacles	66
3.4. Suppression des ondes spirales	69
3.4.1. Courant de stimulation i_{stim}	69
3.4.2. Méthode de suppression d'ondes spirales	69
3.4.3. Optimisation des paramètres et résultats	70
3.5. Conclusion	79
4. Traitement et analyse de signaux de champ potentiel extracellulaire	83
4.1. Introduction	84
4.2. Prétraitement de champ de potentiel extracellulaire	85
4.2.1. Débruitage de signaux	85
4.2.2. Classification de signaux	93
4.3. Analyse de la propagation et carte d'activation	93
4.4. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique	97
4.4.1. Non-linéarité de CPE par la méthode des données de substitution	98
4.4.2. Diagramme de bifurcation	100
4.4.3. Diagramme de Poincaré	103
4.4.4. Relation entre la durée et la période de CPE	108
4.5. Reconstruction d'espace de phase	110
4.5.1. Dimension d'immersion m	112
4.5.2. Décalage temporel τ	114
4.5.3. Espace de phase	122

4.6. Conclusion	126
Conclusion et perspectives	129
Bibliographie	133
Liste des publications	135
A. Culture cardiaque	139
B. Filtre de Savitzky-Golay	141
C. Analyse de spectre singulier	143
D. Transformée en ondelettes continue	145

Table des figures

1.1. Évolution du nombre de décès cardiovasculaires rapportés à l'ensemble des décès en France de 2000 à 2008.	1
2.1. Schéma d'une cellule	9
2.2. Membrane cellulaire.	11
2.3. Représentation électrique de la membrane plasmique	15
2.4. Pompe Sodium-Potassium	16
2.5. Potentiel d'action d'une cellule cardiaque	17
2.6. Anatomie du cœur	19
2.7. Jonctions gap de cellules	20
2.8. Conduction électrique du cœur	20
2.9. Electrocardiogramme	22
2.10. ECG (lead I) de fibrillation ventriculaire	24
2.11. ECG (lead I) de fibrillation auriculaire	26
2.12. Les premiers modèles cardiaques pour différentes parties du cœur	27
2.13. Nombres des modèles cardiaques	28
2.14. Modèles de différentes cellules cardiaques	32
2.15. Evolution des modèles cardiaques.	33
2.16. Potentiel d'action du modèle Hodgkin-Huxley	37
2.17. Circuit différentiel de la théorie du câble.	38
2.18. Potentiel d'action du modèle FitzHugh-Nagumo (<i>unités arbitraires</i>). Paramètre : V	41
2.19. Potentiel d'action du modèle Aliev-Panfilov (<i>unités arbitraires</i>). Paramètre : u	42
2.20. Potentiel d'action du modèle Nygren et al. 1998	43
2.21. Potentiel d'action du modèle Courtemanche et al., 1998	45

Table des figures

2.22. Cardiomyocyte de rats nouveau-nés après 5 jours en culture	49
2.23. MEA in vitro et circuit du MEA.	50
2.24. Schéma de positionnement des électrodes sur le MEA	50
2.25. Enregistrement extracellulaire des activités électriques d'une cellule avec des électrodes planes.	51
2.26. Plateforme MEA permettant des enregistrements de champs de potentiels de cellules cardiaques musculaires en culture mono-couche.	52
2.27. Interface du programme d'acquisition montrant les 60 voies. Les signaux ont été acquis avec une fréquence d'échantillonnage de 1 kHz.	53
3.1. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu légèrement arythmique.	65
3.2. L'amplitude de stimulation vs. rayon d'électrode de stimulation	66
3.3. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu ayant des obstacles	67
3.4. L'amplitude de stimulation vs. la distance obstacle-électrode. $R = 30$	68
3.5. Génération d'ondes spirales d'une onde plane en simulations 2D.	70
3.6. Processus de suppression des ondes spirales.	71
3.7. Evolution du paramètre TS en fonction de l'amplitude de stimulation ($F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$, $k = 1$).	72
3.8. Evolution du paramètre TS en fonction de la fréquence de stimulation ($A = 83.53 \mu\text{A cm}^{-2}$, $\theta = 50\%$, $k = 1$).	72
3.9. Evolution du paramètre TS en fonction du rapport cyclique de stimulation ($A =$ $83.53 \mu\text{A cm}^{-2}$, $F = 21.40$ Hz, $k = 1$).	73
3.10. De nouvelles ondes générées en dehors de la zone stimulée dans le pro- cessus de suppression des ondes spirales.	73
3.11. Comparaison des seuils de génération d'ondes pour $k = 1$ et $k = 0.75$. ($F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$).	74
3.12. Dynamique du modèle FHN dans le cas où $k = 1$	75
3.13. Dynamique du modèle FHN dans le cas où $k = 0.75$	77
3.14. Amplitude de stimulation vs. k caractérisant le seuil de génération d'ondes, dans le cas d'une seule électrode de stimulation. ($F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$).	78

3.15. Comparaison du seuil de génération d'ondes et le seuil de suppression OS avec $F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$. $k = 1$	78
3.16. Comparaison du seuil de génération d'ondes et le seuil de suppression OS avec $F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$. $k = 0.85$	79
3.17. Comparaison du seuil de génération d'ondes et le seuil de suppression OS avec $F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$. $k = 0.8$	79
3.18. Comparaison du seuil de génération d'ondes et le seuil de suppression OS avec $F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$. $k = 0.75$	80
4.1. Signaux de CPE dans les conditions basales.	86
4.2. Débruitage par SGO, signaux ayant un rythme régulier.	87
4.3. Débruitage par SGO, signaux arythmiques.	87
4.4. Débruitage par SGO, signaux réguliers ayant des transitoires rapides . .	88
4.5. Débruitage par SSA, signaux ayant un rythme régulier.	89
4.6. Débruitage par SSA, signaux arythmiques.	89
4.7. Débruitage par SSA, signaux réguliers ayant des transitoires rapides . .	90
4.8. Les coefficients d'approximation et de détail obtenus de la décomposition par ondelette Haar.	91
4.9. Débruitage par TOC, signaux ayant un rythme régulier.	91
4.10. Débruitage par TOC, signaux arythmiques.	92
4.11. Débruitage par TOC, signaux réguliers ayant des transitoires rapides. . .	92
4.12. Classification des signaux de champ potentiel extracellulaire par leurs valeurs propres.	94
4.13. Les signaux classifiés par la méthode de SVD.	94
4.14. Un des 60 signaux (numéro d'électrode : 16), LAT : le temps d'activation locale.	95
4.15. Diagramme en boîte et Histogramme de périodes des signaux issus de culture de cardiomyocytes	95
4.16. La carte d'activation locale des champs de potentiel.	96
4.17. MEA avec la culture de cellules cardiaques de rats nouveau-nés.	97
4.18. Test de SDA des signaux CPE réguliers.	100
4.19. Test de SDA des signaux CPE arythmiques.	101
4.20. Le diagramme de bifurcation de période de CPE.	102

Table des figures

4.21. Le diagramme de Poincaré des périodes des CPE dans les conditions basales ($P_{n+1} = f(P_n)$).	104
4.22. Les signaux correspondant au A dans la figure (4.20).	105
4.23. Les signaux correspondant au B dans la figure (4.20).	106
4.24. Les signaux correspondant au D dans la figure (4.20).	107
4.25. Rotation d'une spirale pendant une arythmie induite par stimulation élec- trique externe	108
4.26. Maxima locaux de signaux CPE.	109
4.27. Relation entre l'échelle s et la période de signaux CPE.	109
4.28. Estimation de dimension d'immersion m par FNN, signaux ayant un rythme régulier.	113
4.29. Estimation de dimension d'immersion m par FNN, signaux arythmiques.	114
4.30. Estimation de dimension d'immersion m par FNN, signaux régulier ayant des transitoires rapides	115
4.31. Comparaison de τ_{acf_e} par la ACF pour deux types de signaux CPE : signaux réguliers et signaux arythmiques	118
4.32. Comparaison de τ_{mie} par la MI pour les signaux CPE réguliers et si- gnaux CPE arythmiques	119
4.33. Comparaison de τ_{w_2} pour les signaux CPE réguliers et les signaux aryth- miques	122
4.34. Espace de phase pour les signaux normaux	124
4.35. Espace de phase pour les signaux arythmiques	125
A.1. Préparation de culture cardiomyocytes	139

Liste des tableaux

2.1. Principaux modèles cardiaques dans la littérature	31
2.2. Paramètres électriques de l'axone géant du calmar	36
2.3. Paramètres de l'axone géant du calmar	39
2.4. Définitions de différents courants ioniques	44
3.1. Différentes valeurs de d (coefficient de diffusion) dans la littérature . . .	62
3.2. Différentes valeurs de g_{Na} : conductance maximale de sodium dans la littérature	63
4.1. τ par la ACF	117
4.2. ω^* pour des signaux CPE. (l'unité : Hz)	121

Liste des abréviations

MEA	Multi-Electrodes Array
PA	potentiel d'action
DPA	durée de potentiel d'action
EIC	enregistrement intracellulaire
EEC	enregistrement extracellulaire
CPE	champ de potentiel extracellulaire
EEG	électroencéphalogramme
ECG	électrocardiogramme
EMG	électromyogramme
NAV	nœud auriculo-ventriculaire
FV	fibrillation ventriculaire
FA	Fibrillation auriculaire
AVC	accident vasculaire cérébral
HH	modèle de Hodgkin-Huxley
FHN	modèle de FitzHugh-Nagumo
DEA	défibrillateur externe automatisé
DCI	défibrillateur cardiaque implantable
OS	ondes spirales
TS	taux de stimulation
APA	amplitude de potentiel d'action
CM	cardiomyocyte
SGO	filtre de lissage de Savitzky-Golay
SSA	analyse de spectre singulier, en anglais "Singular spectrum analysis"
TOC	transformée en ondelettes continue
TF	transformée de Fourier
SVD	décomposition en valeurs singulières

Liste des tableaux

SDA	surrogate data analysis
CL	cycle limite
ACF	Autocorrelation function
MI	Mutual Information

Chapitre 1.

Introduction générale

Contexte de la thèse

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause d'hospitalisation et contribuent de façon prépondérante à la mortalité dans le monde occidental. Elles sont à l'origine d'un tiers des décès de 2000 à 2008 et constituent un enjeu important pour la santé publique (figure 1.1).

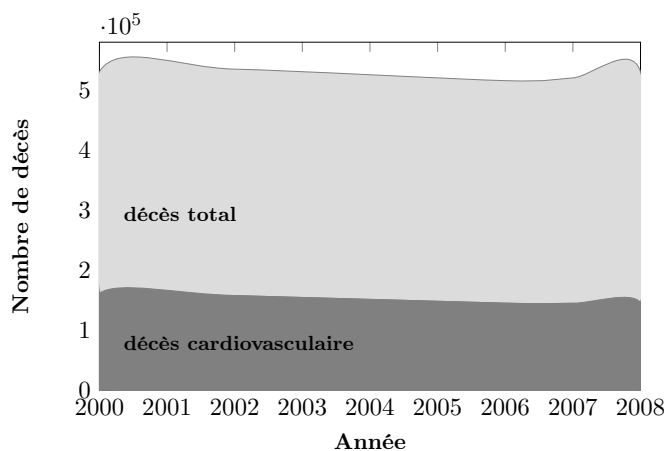


FIGURE 1.1. – Évolution du nombre de décès cardiovasculaires rapportés à l'ensemble des décès en France de 2000 à 2008.¹

Il existe de nombreuses maladies cardiovasculaires, la fibrillation atriale (FA) est l'arythmie la plus fréquente et est caractérisée par des activations auriculaires non-contrôlées et par d'une détérioration de la fonction mécanique auriculaire. Du fait du

1. source : cépidc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès)

vieillesse des populations et de la meilleure prise en charge de la pathologie coronaire, la fibrillation atriale (FA) est en augmentation constante dans le monde. La prévalence² de la FA est estimée entre 600 000 et un million de personnes, dont deux tiers de plus de 75 ans et l'incidence est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas par an. En 2008, 412 000 patients hospitalisés ont eu un diagnostic de FA [?].

Des programmes de recherches internationaux ambitieux ont été lancés, en particulier aux Etats-Unis, pour promouvoir le développement d'instrumentations électroniques ainsi que de modèles biomathématiques et bioinformatiques permettant l'analyse des données massives en biologie moléculaire et cellulaire (Programme Virtual cell [?]), ainsi qu'en physiologie (Programme Physiome [?]). Le développement de ce secteur de recherche a été rendu possible par les avancées majeures réalisées ces dernières années dans la modélisation et la simulation des phénomènes complexes, en particulier ceux régis par des équations aux dérivées partielles couplées. Si ces progrès ont largement été appliqués aux sciences physiques, la spécificité de certains problèmes en science du vivant en fait néanmoins un domaine où des percées significatives restent à faire.

Un enjeu majeur est de développer des systèmes bio-inspirés de traitement et de transmission des informations ou encore d'améliorer certains types d'appareils tels que les stimulateurs, ce qui permettrait en effet de décrypter les liens entre la structure et les activités des cellules cardiaques en utilisant certains outils des sciences de l'ingénieur (électronique, traitement du signal, mathématique, physique et informatique ...). Ces outils sont utilisés par l'équipe « Système non linéaire » du laboratoire LE2I, dont une des spécialités est la conception de circuits électroniques et de réseaux électriques non linéaires ainsi que l'étude des systèmes dynamiques [?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?]. Cette équipe s'est intéressée à la problématique des arythmies cardiaques, notamment les troubles du rythme et de conduction au niveau des cellules cardiaques [?, ?, ?, ?, ?]. Pour approfondir ces investigations d'arythmie cardiaque, la thèse présentée ici prend la suite de ces travaux.

2. Nombre de cas d'une maladie, ou de tout autre événement médical, enregistré dans une population déterminée à un moment donné, et englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens (opposé à incidence et à fréquence).

Problématique et objectifs de la thèse

La recherche cardiovasculaire constitue un domaine très vaste avec une évolution importante et rapide, jalonnée par l'émergence de nombreux modèles expérimentaux, ces derniers sont conçus pour répondre à des questions spécifiques concernant la biologie et la fonction du myocarde et pour aider à la conception et au développement de nouvelles thérapeutiques.

Dans le cas de la FA, le traitement de base repose sur 2 stratégies :

- le contrôle du rythme cardiaque, cela consiste à retrouver un rythme normal, suivi par le maintien de ce rythme. Il s'effectue soit par l'administration de médicaments, soit par un choc électrique externe ;
- le contrôle de la fréquence cardiaque par des médicaments capables de moduler la fréquence du ventricule gauche chez les patients.

Ces traitements permettent un taux de succès assez faible, ce qui implique de mieux comprendre les processus biophysiques et électrophysiologiques en jeu afin d'améliorer ces approches thérapeutiques. Ce travail de thèse s'inscrit pleinement dans cette démarche scientifique. Il est notamment consacré à l'élaboration de modèles aussi bien expérimentaux que numériques.

Il existe principalement deux manières d'explorer expérimentalement l'activité électrique du tissu cardiaque. La première consiste à étudier le comportement du cœur en tant qu'organe fonctionnel, par le biais de l'ECG par exemple. On peut bien entendu s'intéresser à telle ou telle partie comme par exemple un ventricule ou une oreillette mais cela ne peut se faire qu'en incluant également les interactions entre les parties cardiaques distinctes et les autres organes (nerfs, veines ...). On a une vue globale a contrario d'une exploration fine du tissu à l'étude. Inversement, une autre technique répandue consiste, par l'intermédiaire du patch clamp, à mesurer précisément les courants ioniques transmembranaires. Cette approche permet de mieux comprendre les processus électrophysiologiques à l'échelle d'une cellule cardiaque. Elle permet en outre l'élaboration de modèles mathématiques spécifiques au tissu considéré que ce soit selon l'espèce ou encore la partie du cœur considérée. Cependant, dans ce cas, c'est l'organisation spatiotemporelle qui n'est pas accessible.

Beaucoup moins répandue, une technique intermédiaire a été établie permettant l'exploration, principalement sur culture de cellules cardiaques, d'un tissu isolé constitué

de cellules cardiaques couplées. Deux méthodes permettent alors d'enregistrer l'activité électrique, à savoir la méthode par fluorescence et la méthode par réseau de microélectrodes (MEA : MicroElectrodes Array). Un objectif de cette thèse est de mettre au point un modèle expérimental basé sur l'utilisation de MEA et d'électrodes de stimulation électrique afin de recréer les conditions d'existence des ondes spirales et de pouvoir les analyser. Le choix de cette méthode se justifie par le fait qu'elle permet une meilleure résolution que la méthode concurrente. Elle s'appuie également sur le travail de thèse de Sabir Jacquir qui a permis de rendre fonctionnel ce moyen d'investigation, ainsi que sur une collaboration avec d'une part le Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie Cardio-Vasculaire Experimentales (LPPCE), le CHU Dijon et l'entreprise NVH Médicinal.

L'approche expérimentale, quoique contrôlée, ne permet pas, ou très difficilement de modifier certains paramètres tels que les valeurs biophysiques définissant le milieu. C'est pourquoi ce travail de thèse est complété par la mise en œuvre d'outils numériques de simulation exploitant des modèles mathématiques appropriés. En effet, la modélisation joue également un rôle très important dans l'étude des phénomènes et des processus naturels contribuant ainsi à la création des outils d'ingénierie moderne. Cependant, du fait de la complexité de certains systèmes, il est quasiment impossible de les modéliser fidèlement en répondant à leurs caractéristiques (physiques, géométriques, fonctionnelles ...). Dans ce cas, les recherches sont plutôt menées sur des modèles mathématiques qui sont basés sur des lois générales connues et également des données expérimentales. Les résultats obtenus permettent ainsi une compréhension plus fine de l'activité électrique des tissus, notamment lorsque des ondes spirales sont présentes.

Dans le cadre de cette thèse, le traitement par le choc électrique externe est également abordé. A cause du manque de connaissance sur son mécanisme électrophysiologique, la défibrillation conventionnelle utilise plutôt des chocs électriques assez importants pour assurer que la fibrillation soit terminée. De ce fait, la défibrillation de la FA par la stimulation électrique est peu utilisée. Depuis quelques années, le concept de stimulation électrique ou stimulation sous le seuil (*subthreshold stimulation*) avec une faible amplitude et une fréquence élevée devient de plus en plus connue et acceptée [?, ?, ?].

D'un point de vu de l'électrophysiologie cardiaque, une des conséquences de la FA est la présence de micro ré-entrées ou des ondes spirales. En 1985, Allessie a proposé

et affirmé dans ses études expérimentales un concept qu'il existe un nombre critique de micro ré-entrées, en dessous duquel, l'arythmie cardiaque ne peut plus être maintenue et sera transformée en rythme normal [?]. En effet sous certaines conditions, la stimulation électrique peut modifier la dynamique de ces ondes spirales et les terminer. Par conséquent, la défibrillation pour la FA par la stimulation électrique devient alors envisageable. L'objectif est donc de trouver une stratégie de la défibrillation de la FA par une stimulation électrique à faibles amplitudes.

Plan du manuscrit de la thèse

Modèles et méthodes

Le chapitre (2) présente des notions de la membrane plasmique ainsi que l'activité électrique du cœur pour mieux comprendre le lien entre les modèles mathématiques et les activités électriques cellulaires. S'en suit une courte présentation sur les principaux modèles cardiaques dans la littérature. Quelques modèles sont ensuite cités et expliqués. Est aussi présentée la plateforme MEA (Multi-Electrodes Array) qui nous permet d'obtenir les potentiels de champ extracellulaire. Cette plateforme a été mise en place durant la thèse de Sabir Jacquir [?].

Fibrillation auriculaire et ondes spirales

Malgré l'avancement permanent dans le traitement de la FA, la défibrillation de la FA par la stimulation électrique est peu abordée. Certaines études sur la base de travaux d'Allessie [?] affirment qu'une stimulation électrique peut terminer les ondes spirales qui sont la manifestation de la FA. Cependant, le mécanisme de ce processus est loin d'être clair. Dans le chapitre (3), nous abordons le processus de stimulation électrique d'une zone d'oreillette en utilisant un modèle mathématique. En fait, ces stimulations peuvent non seulement stopper les ondes spirales, mais aussi d'en provoquer plus. Cette stimulation électrique est vue sous deux angles :

- vérification des hypothèses de génération d'ondes spirales par la stimulation électrique. Nous n'étudions ici que deux hypothèses : une avec un tissu homogène dans des conditions de légère arythmie, l'autre sur un tissu hétérogène (présence d'obstacles) dans des conditions basales (propagation périodique stable) ;

-
- proposition d’une stratégie hybride de suppression d’ondes spirales en utilisant également les stimulations électriques. La stimulation classique permet de terminer les spirales dans le tissu, elle provoque malheureusement de nouvelles ondes qui rend le processus de défibrillation inutile. Notre stratégie est de combiner la stimulation électrique à faible amplitude avec la modification de canaux ioniques afin d’atteindre cet objectif.

Traitement et analyse de signaux de champ potentiel extracellulaire

Une fois les études numériques abouties, nous passons aux études expérimentales (chapitre 4). La plateforme MEA permet l’acquisition de champ de potentiel extracellulaire d’une culture in vitro de cellules cardiaques. Elle nous permet en effet de valider expérimentalement des hypothèses testées numériquement.

La génération d’ondes spirales par la stimulation électrique a été confirmée expérimentalement. Les signaux obtenus sont ensuite traités par de nombreuses méthodes non-linéaires issues de la théorie de chaos et de la dynamique non-linéaire. L’analyse des périodes des signaux de champ potentiel extracellulaire dans le cas d’un rythme normal et dans le cas arythmique permet de construire un diagramme de bifurcation. Le rythme évolue d’un état stable vers un état chaotique. Les phénomènes de doublement de période sont observés. Sur la courbe de Poincaré, la signature des signaux arythmiques est bien différente que de celle des signaux correspondant au rythme normal. Cette signature permet de supposer le caractère non linéaire de ces signaux. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons utilisé la méthode d’analyse par des données de substitution. La non-linéarité est alors confirmée par cette méthode. La dernière partie de ce chapitre s’appuie sur la reconstruction d’espaces de phase pour mettre en avant la caractéristique topologique des signaux. En comparant les signaux normaux et ceux dans le cas d’arythmie, nous arrivons à identifier certaines caractéristiques d’ondes spirales, ce qui pourrait contribuer à développer des méthodes novatrices pour la prévention, le diagnostic et le traitement des arythmies cardiaques.

Chapitre 2.

Modèles et Méthodes

2.1. Introduction	8
2.2. De la membrane biologique à l'activité électrique	9
2.2.1. Membranes cellulaires	9
2.2.1.1. Fonctions de la membrane plasmique	10
2.2.1.2. Structure de membrane plasmique	10
2.2.1.3. Résistance membranaire au repos	11
2.2.1.4. Capacité membranaire	12
2.2.2. Mécanismes des canaux ioniques	12
2.2.3. Courants ioniques transmembranaires	13
2.2.3.1. Courant de conduction	13
2.2.3.2. Courant de diffusion	14
2.2.3.3. Pompe Sodium-Potassium	15
2.2.4. Echanges ioniques au niveau de la cellule cardiaque	16
2.2.5. Champ de potentiel extracellulaire et potentiel d'action	17
2.3. Activité électrique du cœur	18
2.3.1. Structure du cœur	18
2.3.2. Tissu musculaire du cœur : le myocarde	19
2.3.3. Conduction d'impulsions électriques	19
2.3.4. Electrocardiogramme (ECG)	21
2.3.5. Arythmies cardiaques	22
2.3.5.1. Fibrillation ventriculaire	23
2.3.5.2. Fibrillation auriculaire	25
2.4. Modélisation des cellules cardiaques	27
2.4.1. Principaux modèles cardiaques dans la littérature	28

2.1. Introduction

2.4.2.	Classification de modèles cardiaques	31
2.4.2.1.	Classification en fonction de types de cellules cardiaques	31
2.4.2.2.	Classification en fonction de l'évolution des modèles cardiaques	32
2.4.2.3.	Modèles simplifiés / analytiques et modèles ioniques	34
2.4.2.4.	D'autres types de modèles cardiaques	34
2.4.3.	Modèle d'Hodgkin-Huxley	35
2.4.4.	Quelques modèles cardiaques	39
2.4.4.1.	Modèle de FitzHugh-Nagumo 1961	40
2.4.4.2.	Modèle de Aliev-Panfilov 1996	42
2.4.4.3.	Modèle de Nygren et al. 1998	43
2.4.4.4.	Modèle de Courtemanche et al. 1998	44
2.4.4.5.	Modèle de Simitev-Biktashev 2006	45
2.5.	Outils expérimentaux : cultures de cardiomyocytes et plateforme MEA	47
2.5.1.	Cultures de cardiomyocytes	48
2.5.2.	Plateforme expérimentale à base de MEA	49
2.5.2.1.	MEA (Multi-Electrodes ou Micro-Electrodes Array)	49
2.5.2.2.	Théorie de MEA	50
2.5.2.3.	Plateforme MEA	51
2.6.	Conclusion	53

2.1. Introduction

L'objectif de ce chapitre est de décrire et d'expliquer succinctement les relations existantes entre les phénomènes de transport à travers la membrane plasmique et les phénomènes électriques dans l'organisme. On introduit dans le premier temps la membrane cellulaire, s'en suit le mécanisme principal des canaux ioniques dans la membrane cellulaire (section 2.2). Des notions d'activités électriques du cœur sont données dans la section 2.3. Le lien établi entre les notions de base sur les transports biologiques (plus précisément, transports des ions) et les notions d'électrophysiologie (activité électrique dans la membrane cellulaire) permettent de décrire mathématiquement l'activité électrique cellulaire. Il existe un très grand nombre de modèles biologiques (mécaniques,

électriques, thermiques, magnétique etc.) dans la littérature. Cependant, on introduit juste une brève présentation des modèles cardiaques électriques les plus reconnus (section 2.4). A la fin de ce chapitre (2.5), nous présentons l'outil expérimental dont nous disposons, la plateforme de matrice de micro-électrodes (Multi-Electrodes ou Micro-Electrodes Array, MEA) pour acquérir les potentiels de champ extracellulaire qui seront traités dans le chapitre 4 (Traitement et analyse de signaux de champ potentiel extracellulaire).

2.2. De la membrane biologique à l'activité électrique

Les cellules se composent principalement de trois parties : la membrane, le noyau et le cytoplasme (figure 2.1). Le noyau contient les informations génétiques de la cellule. Il contrôle les réactions chimiques du cytoplasme. En remplissant l'espace entre le noyau et la membrane plasmique, une des fonctions les plus importantes du cytoplasme, il stocke de nombreux produits chimiques qui sont nécessaires à la vie. La membrane plasmique séparant le noyau et le cytoplasme du milieu extracellulaire assure les échanges entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. Comme la membrane plasmique joue un rôle très important dans la conduction électrique du cœur, on s'intéresse justement à elle dans la suite.

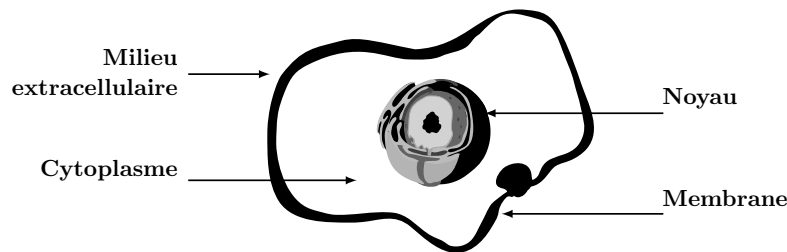


FIGURE 2.1. – Schéma d'une cellule ¹

2.2.1. Membranes cellulaires

Il existe deux catégories de membranes cellulaires :

1. Dhatfield, "Cell membrane detailed diagram 4.svg," Wikimedia Commons, 2008. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cell_membrane_detailed_diagram_4.svg.

2.2. De la membrane biologique à l'activité électrique

- Les membranes plasmiques, marquant la limite entre milieux intra et extracellulaire.
- Les membranes des organites cellulaires, délimitant la cellule en différents compartiments, et pour certains organites, en systèmes à double membrane.

Nous allons nous intéresser par la suite uniquement à la membrane plasmique.

2.2.1.1. Fonctions de la membrane plasmique

Chaque cellule est enfermée dans une membrane, une enveloppe protectrice de 8 à 12 nanomètres (nm), qui délimite le compartiment cellulaire et la sépare du milieu environnant. La membrane joue à la fois le rôle d'un filtre et d'un moyen de transport. D'une part, elle contrôle l'entrée des substances nutritives et la sortie des déchets cellulaires et, d'autre part, elle sert de frontière entre un milieu interne différent du milieu externe. Elle a comme autre fonction importante, celle de créer et de maintenir des concentrations intracellulaires d'ions spécifiques, c'est-à-dire d'atomes ou de groupes d'atomes portant une charge électrique. La membrane cellulaire fait également office de capteur de signaux provenant de l'extérieur, donnant de la sorte à la cellule la possibilité de répondre aux différents stimuli qu'elle reçoit.

2.2.1.2. Structure de membrane plasmique

L'ensemble de lipides et de protéines constituant la membrane plasmique (figure 2.2) est organisée sous la forme de deux couches phospholipidiques (bicouche) [?].

Cette bicouche lipidique de 5 nm d'épaisseur sert de barrière presque imperméable au passage de substances solubles dans l'eau. Dans la bicouche lipidique sont intégrées des molécules de protéines qui, grâce à la fluidité qui caractérise la membrane, peuvent changer de position en se déplaçant latéralement.

Certaines protéines intégrales ou plus typiquement un ensemble de plusieurs protéines formant des canaux ioniques ont une capacité particulière : se dépolariser et se repolariser, permettant ainsi le passage d'ions, molécules ou atomes chargés à travers la bicouche lipidique. De cette manière, l'information se propage d'une cellule à l'autre. Ayant un rôle essentiel dans les activités électriques de cellules, ces canaux ioniques

2. Dhatfield, "Cell membrane detailed diagram 4.svg," Wikimedia Commons, 2008. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cell_membrane_detailed_diagram_4.svg.

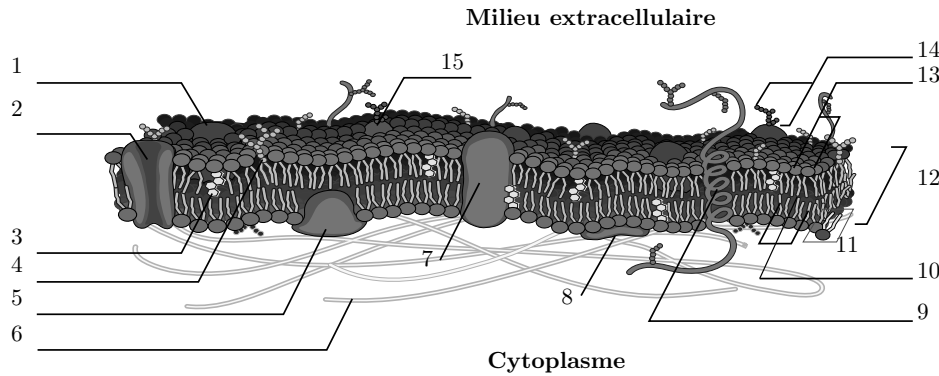


FIGURE 2.2. – Membrane cellulaire.²

1 : Protéine globulaire; 2 : Protéine canal(protéine de transport); 3 : Cholesterol; 4 : Glycolipide; 5 : Protéine périphérique; 6 : Filaments de cytosquelette; 7 : Protéine transmembranaire(structure en hélice alpha); 8 : Protéine de surface; 9 : Protéine transmembranaire(structure globulaire); 10 : Chaînes hydrophobes; 11 : Phospholipide; 12 : Bicouche phospholipidique; 13 : Têtes hydrophiles; 14 : Glucides; 15 : Glycoprotéine.

disposent d'une propriété fondamentale : la perméabilité. Les canaux eux-mêmes sont pourtant très sélectifs par rapport aux ions qu'ils autorisent de passer à travers la bicouche lipidique.

Les protéines sont des « éléments actifs » électriques, alors que les lipides, ayant une capacité de charge électrique, ont un rôle de condensateur. La capacité de la membrane est évaluée à $1 \mu\text{F cm}^{-2}$. Les propriétés électriques passives de la membrane conditionnent la forme et l'amplitude.

2.2.1.3. Résistance membranaire au repos

Cette résistance est définie par la présence de protéines transmembranaires qui définissent la perméabilité de la membrane au repos à certains ions (donc des canaux passifs). La variation est linéaire $I = f(V) = (1/R)V$ où R est la résistance membranaire lorsque la cellule est au repos. Plus la résistance augmente, plus la variation de potentiel induite par un courant sera importante.

2.2. De la membrane biologique à l'activité électrique

2.2.1.4. Capacité membranaire

La capacité membranaire est due à la présence des lipides (qui sont des isolants) constituant la membrane. Ils vont conduire à l'accumulation de charges opposées de part et d'autre de la membrane. Un courant membranaire va charger le condensateur, pendant une durée imposée par celui-ci. On a donc un temps de charge qui influe sur la taille et la forme du potentiel. Le temps de charge augmente avec la surface et l'épaisseur du condensateur. Quand le diamètre de la cellule augmente, le temps de charge augmente.

2.2.2. Mécanismes des canaux ioniques

Certaines cellules spécialisées (les neurones, cellules cardiaques) ont la capacité de se dépolariser brutalement quand leur potentiel de membrane a été dépolarisé au-delà d'une valeur seuil. Cette dépolarisation explosive est suivie d'une repolarisation. Il s'agit d'un potentiel d'action (PA). Il fait intervenir l'ouverture et la fermeture de canaux ioniques dépendant du potentiel de membrane, perméables soit au sodium ou au calcium (ils permettent la dépolarisation), soit au potassium (ils permettent la repolarisation qui va parfois jusqu'à une légère hyperpolarisation).

Dans les neurones, le PA joue un rôle essentiel dans la communication parmi les cellules. Dans les autres types de cellules (cardiaques / musculaires), sa principale fonction est d'activer des processus intracellulaires ou bien d'initier la contraction du cœur et des muscles.

Les ions passent dans les canaux ioniques en raison de leur charge électrique ou bien du fait d'une différence de concentration entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. On distingue deux types de canaux ioniques :

- voltage-dépendants : leur ouverture dépend de la modification de la polarité membranaire
- chimio-dépendant : qui s'ouvre après contact avec un ligand.

Toutefois, ce qui fait la grande diversité des canaux n'est pas tant les molécules qui les traversent que leurs modalités d'ouverture. Certains sont ouverts en permanence. D'autres s'ouvrent sous l'action d'une molécule ou d'un ion. D'autres, enfin, s'ouvrent sous une action mécanique, une variation de potentiel, une variation de température. La durée d'ouverture aussi varie : les canaux peuvent rester ouverts tant que le stimulus est

présent, d'autres se referment après quelques millisecondes et sont parfois suivis d'une période réfractaire pendant laquelle une nouvelle stimulation n'ouvrira pas le canal. Ainsi, les canaux ioniques peuvent être représentés par une résistance nonlinéaire et leur distribution spatiale au niveau de la membrane est variable. Par conséquent, la conductance G_{ions} des ions traversant la membrane est variable.

2.2.3. Courants ioniques transmembranaires

De part et d'autre de la membrane, sont présents des ions, principalement Na^+ , K^+ , Ca^{2+} et Cl^- , à des concentrations différentes. La différence de concentration entre les milieux induit une différence de potentiel. Dans ces conditions, on observe un courant régulier indiquant un transport constant d'ions à travers la bicouche lipidique de la membrane. Pour chaque ion, le courant est formé d'un courant de conduction répondant à la différence de potentiel transmembranaire et un courant de diffusion répondant à la différence de concentration ionique transmembranaire. Nous allons examiner ces deux courants dans ce qui suit.

2.2.3.1. Courant de conduction

En supposant qu'une tension constante V est maintenue à travers la bicouche lipidique, le champ électrique moyen dans cette membrane sera donné par l'équation

$$E = \frac{V}{d} \quad , \quad (2.1)$$

où d est l'épaisseur de la membrane. Puisque ce champ électrique exerce une force sur les charges électriques des ions, il provoque un flux de courant ionique, qui s'appelle le courant de conduction. Ainsi, le courant de conduction pour un ion monovalent sera donné par :

$$I_c = q \cdot \mu_{ion} \cdot [ion] \cdot E \quad , \quad (2.2)$$

où $q = 1.602 \times 10^{-19}C$ est la charge de l'électron de l'ion, μ_{ion} est la mobilité de l'ion et $[ion]$ est la concentration de l'ion dans la concentration ionique totale par unité de volume.

2.2. De la membrane biologique à l'activité électrique

2.2.3.2. Courant de diffusion

En complément du courant de conduction à travers la membrane, un courant de diffusion existe aussi. Alors que le courant de conduction est provoqué par un champ électrique (ou le changement du potentiel électrique avec la distance), le courant de diffusion provient des changements spatiaux des concentrations ioniques. Le courant de diffusion s'exprime en

$$I_d = -q \cdot D_{ion} \cdot \frac{d \cdot [ion]}{dx} , \quad (2.3)$$

où D_{ion} est la constante de diffusion de l'ion et x est orienté perpendiculairement à la membrane. Dans cette équation, le signe « $-$ » apparaît car les ions se diffusent dans la direction où leurs concentrations diminuent.

Ces courants existent pour chaque type d'ions présents dans les deux milieux. Le courant de diffusion d'un ion devient nul dès que les concentrations de cet ion sont les mêmes de part et d'autre de la membrane. De même, le courant de conduction peut être mis à zéro en annulant la différence de potentiel à travers la membrane. En d'autres termes, I_c et I_d dans la membrane cellulaire peuvent être ajustés indépendamment par les électrophysiologistes. Lorsque les courants ioniques de part et d'autre de la membrane sont égaux, un équilibre s'installe, c'est le potentiel de repos avec $I_c + I_d = 0$. Cette tension de repos correspond à une fonction de la concentration des ions. Sachant que $E = -\frac{dV}{dx}$ et que

$$q \cdot \mu_{ion}[ion] \cdot E - q \cdot D_{ion} \cdot \frac{d[ion]}{dx} = 0 , \quad (2.4)$$

alors,

$$\frac{dV}{dx} = \frac{D_{ion}}{\mu_{ion}[ion]} \cdot \frac{d[ion]}{dx} . \quad (2.5)$$

En intégrant l'équation (2.5), la formule du potentiel de repos de NERNST est obtenue :

$$V_{ion} = \frac{D_{ion}}{\mu_{ion}} \cdot \ln \left(\frac{[ion]_1}{[ion]_2} \right) . \quad (2.6)$$

Dans le cas général, le courant ionique total à travers la membrane sera donné par

$$I_t = I_{cap} + I_{Na} + I_K + \dots \quad (2.7)$$

où $I_{cap} = C_m \frac{dV}{dt}$ est le courant capacitif, I_{Na} le courant sodium, I_K le courant potassium et C_m la capacité membranaire.

D'une façon générale, on peut écrire aussi :

$$I_{ion} = G_{ion} \cdot (V - V_{ion}) \quad , \quad (2.8)$$

où G_{ion} est la conductance de l'ion et $V = V_2 - V_1$ avec V_1 et V_2 représentant respectivement la tension à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane plasmique. Par exemple, les courants sodium et potassium sont de la forme

$$I_{Na} = G_{Na} \cdot (V - V_{Na}) \quad , \quad (2.9)$$

$$I_K = G_K \cdot (V - V_K) \quad . \quad (2.10)$$

Si la tension est différente de V_{Na} (resp. de V_K), un courant apparaît qui tend à retrouver la tension de repos. Il est à noter que G_{ion} n'est pas une constante mais est fonction de l'état du système, généralement électrique mais aussi parfois mécanique. Une partie infinitésimale de la membrane peut donc être perçue par le circuit de la figure (2.3).

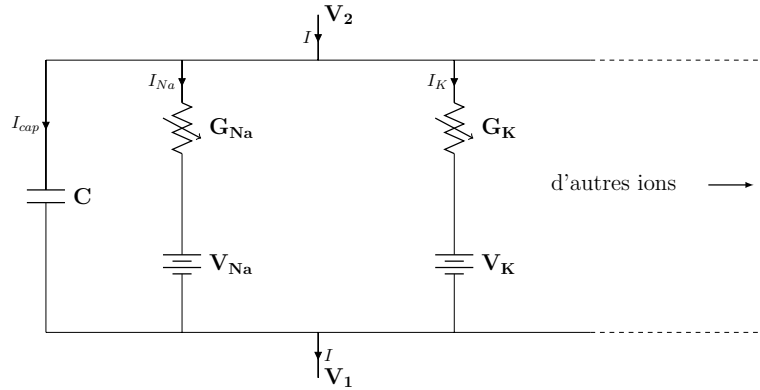


FIGURE 2.3. – Représentation électrique de la membrane plasmique

2.2.3.3. Pompe Sodium-Potassium

La pompe sodium/potassium ou Na^+/K^+ -ATPase, présentée dans la figure (2.4), est une enzyme transmembranaire dont l'activité enzymatique utilise l'énergie issue de la dégradation de l'ATP en ADP et phosphore inorganique pour transporter des ions potassium et sodium contre leur gradient de concentration. Elle joue un rôle dans le maintien du potentiel de repos des cellules nerveuses, musculaires et cardiaques. La pompe permet d'échanger les ions sodium (Na^+) issus du milieu intracellulaire avec les

2.2. De la membrane biologique à l'activité électrique

ions potassium K^+ issus du milieu extracellulaire dans un rapport précis ($3Na^+/2K^+$). Cette pompe est responsable du rétablissement de l'équilibre initial après un potentiel d'action.

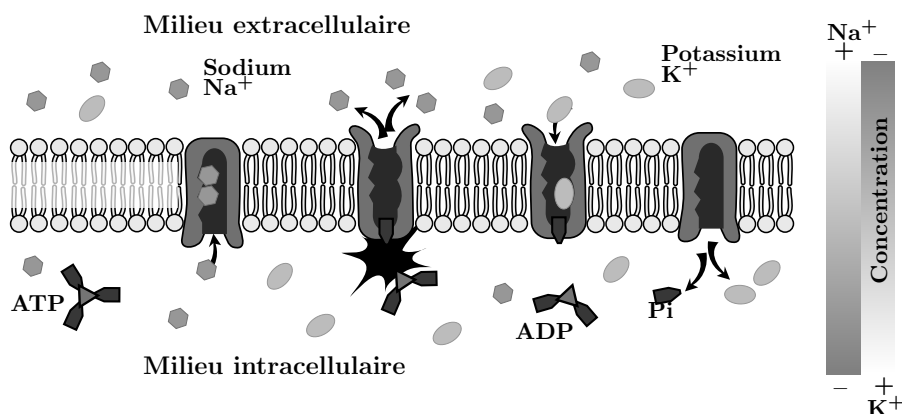


FIGURE 2.4. – Pompe Sodium-Potassium ³

2.2.4. Echanges ioniques au niveau de la cellule cardiaque

La dépolarisation fait suite à une stimulation ou de manière plus générale, à une perturbation ou à une modification électrique suffisante. C'est le passage du potentiel de membrane du potentiel de repos (-70 mV ou de -90 mV, phase 0 sur la figure (2.5)) à environ 0 mV en quelques millisecondes. Il existe un seuil de dépolarisation membranaire à atteindre nécessairement pour que la stimulation dépolarise complètement la cellule. Ce seuil de 20 mV à 30 mV conditionne le degré d'excitabilité cellulaire. Les variations du potentiel de membrane sont assez importantes pour que l'influx se propage de proche en proche aux cellules voisines. La repolarisation se fait d'abord par une phase de repolarisation rapide initiale et partielle (phase 1 sur la figure (2.5)), résultant de l'inactivation du courant sodique entrant par les canaux sodiques rapides et d'une conductance potassique transitoire. Puis une repolarisation lente (phase 2 sur la figure (2.5)), en plateau légèrement descendant et oblique, est liée au courant calcique entrant dans la cellule. Enfin intervient une phase de repolarisation terminale (phase 3 sur la figure (2.5)), par une descente rapide du potentiel correspondant à la mise en jeu de différents courants de potassium. Pendant toute cette période de repolarisation,

3. M. Ruiz, "Scheme sodium-potassium pump-en.svg," ©, 2007. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Scheme_sodium-potassium_pump-en.svg.

la cellule n'est plus excitable. Enfin, entre deux dépolarisations (phase 4 sur la figure (2.5)), la cellule a récupéré son potentiel de repos, avec une charge positive en surface, riche en sodium comparée à une charge plus pauvre en potassium à l'intérieur. Ceci constitue un gradient de concentration qui doit être maintenu ; c'est le rôle de la pompe Na^+/K^+ -ATPase.

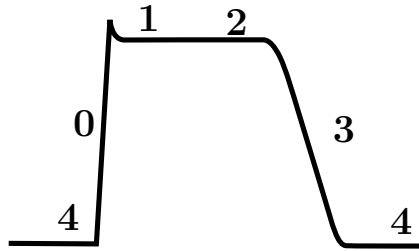


FIGURE 2.5. – Potentiel d'action d'une cellule cardiaque

2.2.5. Champ de potentiel extracellulaire et potentiel d'action

Dans les paragraphes précédents, nous avons parlé du potentiel transmembranaire qui représente en effet le potentiel d'action (PA).

Il existe donc deux catégories de méthodes pour mesurer ce potentiel : l'enregistrement intracellulaire (EIC) et extracellulaire (EEC). L'enregistrement intracellulaire, comme le patch clamping, provient de techniques mesurant la tension et le courant à travers la membrane cellulaire avec une électrode ultrafine, permet de relever l'amplitude et la forme de PA de façon fidèle. L'inconvénient de ce type de méthode est que le temps d'enregistrement est limité (moins d'une heure en général) et permet rarement d'enregistrer plusieurs cellules en même temps [?]. L'enregistrement extracellulaire, par exemple, la matrice de microélectrodes, est une technique non-invasive, pour acquérir le champ de potentiel extracellulaire (CPE) en continu. L'enregistrement de CPE s'affranchit de la limite de temps d'enregistrement, il est malheureusement moins précis que les techniques intracellulaires. En outre, le CPE pourrait provenir d'une seule cellule ou de la contribution d'un ensemble des cellules. Malgré cette ambiguïté locale de sa source et sa composition, comme cette technique ne nécessite pas d'expertise particulière et exigeante, l'étude sur le CPE est assez populaire. Globalement, le CPE reflète bien le comportement électrique du tissu ou de l'organe, par exemple, l'électroencéphalogramme (EEG), l'électrocardiogramme (ECG) ou l'électromyogramme (EMG) et

2.3. Activité électrique du cœur

sont déjà reconnus depuis des décennies et devenus des outils réguliers dans les traitements médicaux. En fait, les derniers développements techniques sont en train de combler l'écart entre les EIC et EEC. Il est déjà possible d'enregistrer le PA en utilisant des électrodes extracellulaires [?, ?], ce qui permet d'obtenir des informations bien plus précises que les techniques classiques ainsi que de relever la relation réelle de PA et CPE.

Des études expérimentales ont montré une relation linéaire entre la phase de dépolarisation et la durée du PA et le CPE [?, ?]. De manière générale, le CPE correspond à la dérivée première du PA [?, ?]. Les résultats sur le CPE permettent alors d'interpréter qualitativement certains problèmes intrinsèques de cellules.

2.3. Activité électrique du cœur

Le cœur est sans conteste l'un des organes les plus importants chez les animaux supérieurs. Ce muscle effectue un travail incroyable : chez l'homme adulte, le débit cardiaque varie de 5 L/min en état de repos jusqu'à 20 L/min pendant un exercice vigoureux. Au rythme de 72 fois par minute, le cœur humain adulte bat 104 000 fois par jour, 38 000 000 fois par an. Chaque battement envoie environ 82 mL de sang dans le corps, soit une quantité de 8193 L par jour. En termes de travail, c'est l'équivalent d'élever 1 t à une hauteur de 12.5 m toutes les 24 h [?].

2.3.1. Structure du cœur

Le cœur est composé de deux parties distinctes : cœur gauche (artériel) et cœur droit (veineux), qui chacun a deux cavités : une oreillette et un ventricule (figure 2.6).

Les oreillettes et les ventricules sont séparés par des anneaux fibreux constitués par les ancrages des valvules, et réalisant une isolation électrique entre les deux régions myocardiques. De cette façon, les contractions auriculaires et ventriculaires sont décalées dans le temps.

Le cycle cardiaque se définit comme l'ensemble des événements liés à l'écoulement ou la pression sanguine pendant les deux battements du cœur. Chaque cycle comporte deux phases : relaxation et contraction. Sa fréquence est déterminée par le rythme cardiaque.

4. Wapcaplet, "Heart numlabels.svg," Wikimedia Commons, 2006. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heart_numlabels.svg.

2.3.2. Tissu musculaire du cœur : le myocarde

Dans différentes cavités du cœur, l'épaisseur du tissu musculaire est variable. Dans le ventricule gauche qui représente la plus grande partie de la masse myocardique, l'épaisseur atteint 8 à 10 mm chez l'adulte. Pour le ventricule droit, c'est en moyenne 5 mm. La plus fine partie du myocarde se trouve au niveau des oreillettes et est égale à 2 mm [?]. Les cellules cardiaques, généralement ayant une forme cylindrique de diamètre 10 à 20 μm et d'une longueur de 50 à 100 μm [?], sont couplées les unes aux autres par des jonctions communicantes (jonctions gap, figure 2.7). En assurant la communication électrique et chimique entre les cellules, ces jonctions maintiennent l'homéostasie tissulaire, des concentrations ioniques et du pH intracellulaire.

Par leurs propriétés spéciales fonctionnelles (l'excitabilité et la contractilité), les cellules cardiaques se distinguent de deux autres types de cellules musculaires (du muscle lisse et du muscle strié [?]).

2.3.3. Conduction d'impulsions électriques

L'activité mécanique du cœur résulte de la commande électrique. La conversion est assurée par un messenger cellulaire, le calcium, et le mécanisme global s'appelle excitation-contraction.

5. M. Ruiz, "Gap cell junction en.svg," ©, 2006. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gap_cell_junction_en.svg.

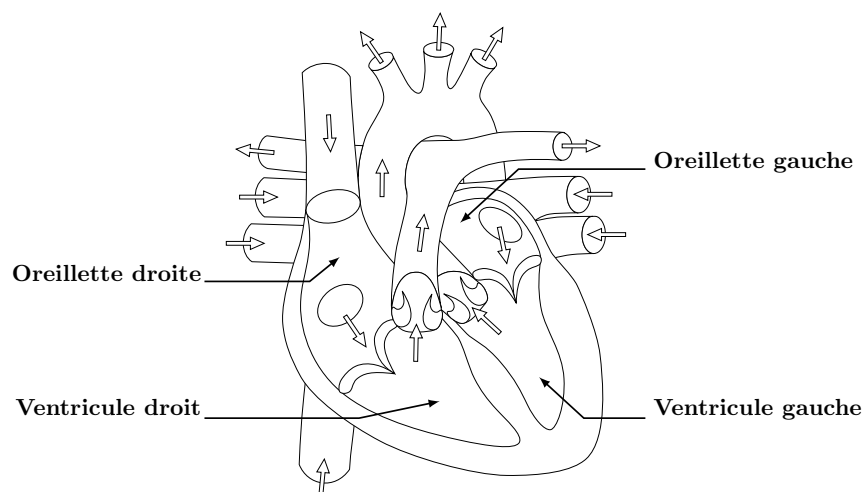


FIGURE 2.6. – Anatomie du cœur⁴

2.3. Activité électrique du cœur

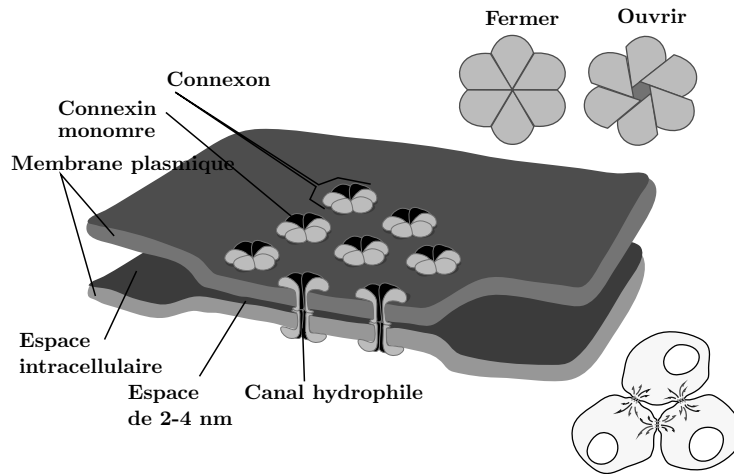


FIGURE 2.7. – Jonctions gap de cellules⁵

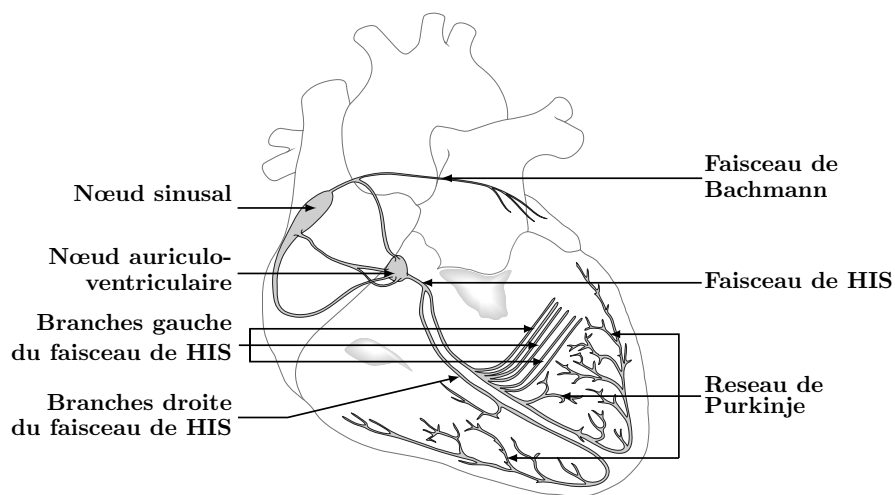


FIGURE 2.8. – Conduction électrique du cœur⁶

Afin d'assurer une contraction simultanée de cellules cardiaques pour pouvoir chasser le sang hors des cavités, le cœur dispose d'un système intrinsèque de régulation (figure 2.8). Ce système est constitué des voies de conduction qui ont chacune des cellules de propriétés différenciées pour la conductibilité et l'excitabilité :

- le nœud sinusal,
- le nœud auriculo-ventriculaire,

6. Madhero88, "Conduction system of the heart.png," Wikimedia Commons, 2010. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Conductionsystemoftheheart.png>.

- le faisceau de HIS⁷,
- le réseau de fibres Purkinje.

C'est avant tout le nœud sinusal qui génère l'impulsion de stimulation. Les cellules du nœud sinusal ont pour caractéristique principale le fait d'avoir un potentiel membranaire instable qui, lorsqu'il atteint une certaine valeur déclenche une impulsion (un potentiel d'action). Elles ont également la fréquence de décharge la plus rapide. Elles imposent donc leur rythme au cœur. Cette fréquence est régulée par les tonus sympathique et parasympathique [?]. Une fois l'impulsion déclenchée, elle se propage vers l'oreillette droite. Par le faisceau de Bachmann, cette impulsion atteint aussi l'oreillette gauche pour que les deux oreillettes puissent se contracter simultanément.

Quand l'impulsion électrique gagne le nœud auriculo-ventriculaire (NAV), ce dernier sera dépolarisé. Le rôle du NAV est de coordonner les impulsions électriques parvenues pour les transformer en un influx électrique homogène transmis au faisceau de HIS. En cas de trouble du rythme auriculaire, il peut filtrer les impulsions et éviter de laisser passer des fréquences trop élevées à l'étage des ventricules. Le NAV se divise rapidement en deux branches qui se ramifient pour former le réseau de Purkinje. Grâce à ces ramifications qui sont au contact du myocarde ventriculaire, l'influx est transmis à l'ensemble des fibres myocardiques d'une façon harmonieuse.

2.3.4. Electrocardiogramme (ECG)

Le fonctionnement des cellules cardiaques est constitué d'une succession de modifications de leur état électrique se répercutant à la surface des cellules et de l'organe. Le potentiel électrique de surface ainsi créé peut-être enregistré et restitué à l'aide d'une transcription graphique : l'électrocardiogramme (figure 2.9). Il représente un mécanisme global, différent de ce qui se passe en chaque cellule car il s'agit d'une moyenne spatiale.

L'onde P correspond à la dépolarisation et la contraction des oreillettes. En suite, l'intervalle PR / PQ est le temps entre le début de P et le début du complexe QRS.

7. Groupe de fibres myocardiques différenciées qui se situe dans la cloison interventriculaire du cœur. Il a été noté d'abord par Stanley Kent en 1892, mais c'est l'anatomiste suisse Wilhelm His qui l'a décrit de manière plus complète en 1893, d'où vient son nom "le faisceau de HIS"

8. A. Atkielski, "SinusrhythmLabels.svg," ©, 2007. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:SinusRhythmLabels.svg>.

2.3. Activité électrique du cœur

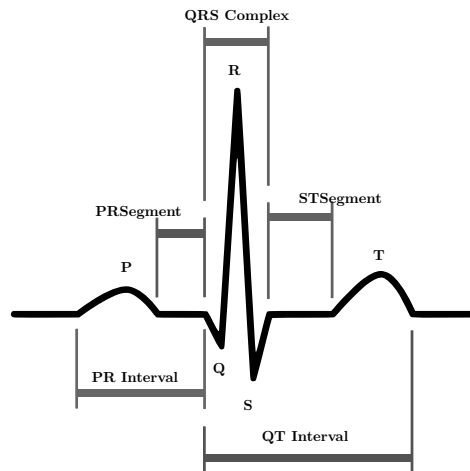


FIGURE 2.9. – Electrocardiogramme ⁸

Il témoigne le retard de propagation auriculo-ventriculaire (le temps nécessaire à la transmission de l'influx électrique du nœud sinusal des oreillettes au tissu myocardique des ventricules). Le complexe QRS traduit la contraction des ventricules. L'onde Q est la première onde négative du complexe. L'onde R est la première composante positive du complexe. L'onde S est la deuxième composante négative. Le segment ST suivant correspond au temps séparant le début de la dépolarisation ventriculaire représentée par le complexe QRS et la fin de la dépolarisation ventriculaire représentée par l'onde T qui représente la repolarisation des ventricules (retour à l'état de repos). Il existe une autre onde moins observée, U. Elle suit toujours l'onde T avec la même direction en amplitude. Elle a normalement une faible amplitude, et est même plus souvent totalement absente de l'ECG. Son origine est sujet à discussion. Une hypothèse accordée est qu'elle serait causée par la repolarisation du septum interventriculaire.

2.3.5. Arythmies cardiaques

Les arythmies cardiaques sont des perturbations du cycle électrophysiologique normal du cœur. Elles peuvent être constituées par des troubles du rythme, de la conduction ou de la masse excitable. Cela peut être dû d'abord à des dysfonctionnements temporaires d'une ou plusieurs cellules qui se mettent à osciller de manière autonome (on les appelle alors des pacemakers) ou qui ne répondent pas au stimulus transmis par d'autres cellules. Un groupe de cellules qui crée une oscillation autonome est appelé

un foyer ectopique. Ces arythmies ont un degré de gravité très variable. Le deuxième type d'arythmie, qualifiée de « réentrante », ne peut se produire qu'en raison d'une anomalie dans la distribution globale du tissu cardiaque. Il s'agit en effet de la situation où le signal électrique cardiaque remonte et interfère avec le signal émis par le nœud sinusal. Cette interférence peut se produire dans les oreillettes ou dans les ventricules (ce qui est le cas le plus dangereux). Un exemple classique est le syndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW) pour lequel un potentiel d'action circule continûment entre l'oreillette et le ventricule en suivant un lacet, sortant de l'oreillette par le NAV et ressortant du ventricule par un chemin détourné. Cette pathologie est en général curable, car les chirurgiens parviennent à détruire le faisceau de conduction surnuméraire en question et à rétablir la propagation normale. La répétition des arythmies réentrantes primaires induisent les tachycardies et les fibrillations. Les tachycardies peuvent être monomorphiques ou polymorphiques suivant la forme détectée du signal cardiaque. La tachycardie monomorphique révèle un signal ECG périodique déformé par rapport au signal normal. La tachycardie polymorphique révèle au contraire un ECG quasi périodique.

Les fibrillations cardiaques sont caractérisées par une activation désordonnée des fibres du muscle cardiaque, avec pour conséquence des contractions irrégulières des oreillettes ou des ventricules (respectivement la fibrillation auriculaire et la fibrillation ventriculaire).

2.3.5.1. Fibrillation ventriculaire

La fibrillation ventriculaire (FV) est caractérisée par la survenue de complexes ventriculaires de morphologie très anormale, très élargis, d'amplitude complètement inégale, anarchiques, survenant de façon totalement irrégulière et à grande fréquence. Il n'y a plus d'aspect de systole ou de diastole reconnaissable. Elle est une des arythmies cardiaques les plus graves. Bien qu'il y ait beaucoup de travaux effectués sur la fibrillation, son mécanisme fondamental est toujours étudié pour qu'il soit mieux compris. La plupart des phénomènes se produisent au sein du cœur malade, mais d'autres surviennent dans le cœur sain.

D'un point de vue d'électrophysiologie, les causes de fibrillation ventriculaire sont liées à l'automatisme anormal de cellules myocardiques. Normalement, les cellules myocar-

2.3. Activité électrique du cœur

diques se contractent spontanément avec un rythme régulier. Une automaticité anormale implique la dépolarisation anormale spontanée de ces cellules. Cela provoque plus de stimulation au “pacemaker” et ensuite aux ventricules qui déclenchent la fibrillation ventriculaire. En outre, une impulsion régulière peut se transformer en ondes de ré-entrées ou ondes spirales en collision avec un obstacle (des cellules inexcitables, par exemple, des cicatrices ou des cellules mortes). Ces ondes de ré-entrées ou spirales sont considérées également comme une des causes de fibrillation ventriculaire et auriculaire.

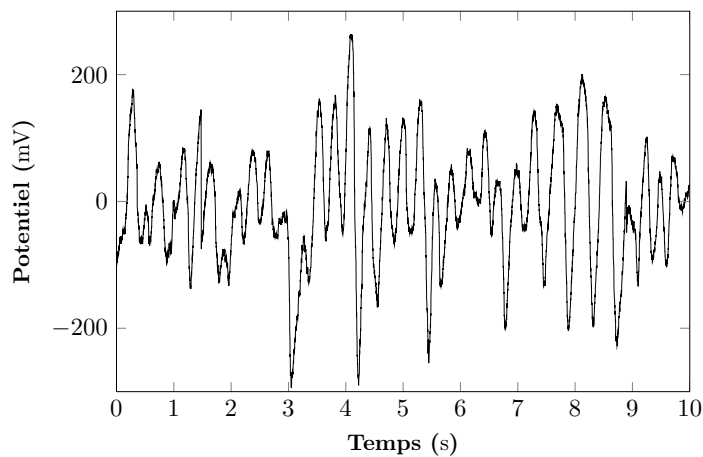


FIGURE 2.10. – ECG (lead I) de fibrillation ventriculaire.⁹

Puisque cette arythmie présente une urgence médicale, un choc électrique externe (défibrillation électrique) immédiat doit être réalisé dans les meilleurs délais. Le taux de survie dépend essentiellement de la rapidité des premiers soins, à chaque minute écoulée, 10% de chances de survie sont perdues. Dans cette situation, le cerveau, le cœur et les autres organes ne sont plus irrigués. Si elle n'est pas traitée immédiatement, en quelques minutes, des dégâts neurologiques irréversibles peuvent apparaître, provoquant rapidement l'arrêt cardiaque et le décès de la victime. Le traitement par des agents antiarythmiques comme l'amiodarone ou la lidocaïne peut aider. Mais, contrairement à la fibrillation auriculaire, la conversion spontanée de FV en rythme régulier et bénin est très rare. La thérapie avec les agents antiarythmiques dans la FV ne remplace donc pas la défibrillation électrique et n'est pas prioritaire, mais il est parfois nécessaire dans les cas où les défibrillations initiales ne sont pas réussies.

9. PhysioNet/CINC 2011 Simulated Data, Signal 11. <http://www.physionet.org/challenge/2011/sim/index.shtml>

2.3.5.2. Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est potentiellement dangereuse, car le sang peut s'accumuler dans l'oreillette, ce qui augmente le risque de formation d'un caillot sanguin. Si le caillot monte au cerveau, cela causera un accident vasculaire cérébral (AVC). La FA est l'arythmie cardiaque soutenue la plus fréquente, dont la prévalence est de 0.5% dans la population générale et augmente fortement avec l'âge pour atteindre 10% chez les plus de 80 ans [?]. Plus de 250 000 personnes étant touchées en France, 40% des hospitalisations étant justifiées par une arythmie cardiaque le sont par la présence d'une fibrillation ou d'un flutter auriculaire¹⁰ [?], la fibrillation auriculaire (FA) est devenue un véritable enjeu de santé publique.

La contraction cardiaque provient d'une dépolarisation du nœud sinusal. Cette dépolarisation se propage vers les oreillettes, déclenchant leur contraction synchronisée et puis en direction des ventricules par le nœud atrio-ventriculaire. Lors de la FA, les cellules sortant justement de leur période réfractaire sont dépolarisées d'une façon inappropriée et précoce, incitant alors une activation désynchronisée de ces cellules qui conduit les oreillettes à se contracter irrégulièrement et rapidement. La fréquence auriculaire pourrait dépasser les 350 contractions/min. En effet, du fait de la présence du nœud auriculo-ventriculaire, certains signaux électriques auriculaires sont bloqués d'une façon intermittente : le ventricule bat alors à une fréquence bien moindre que les oreillettes même s'il reste rapide, assurant ainsi, la plupart du temps, une tolérance correcte, du moins au repos.

La FA peut être présente sous diverses formes :

- la FA paroxystique est un trouble temporaire récurrent qui se déclenche de façon soudaine. La fréquence cardiaque normale se rétablit au bout d'un certain temps, sans assistance médicale ;
- dans le cas de la FA persistante, le cœur bat de façon irrégulière et une assistance médicale est nécessaire pour restaurer le rythme normal ;

10. Le flutter auriculaire est un trouble du rythme supra-ventriculaire responsable d'une tachycardie régulière. Il est caractérisé par un aspect bien particulier de la ligne de base sur l'électrocardiogramme (en "dents de scie" ou en "toit d'usine"). Il est le trouble du rythme le plus fréquent après une intervention de chirurgie cardiaque.

11. PhysioNet/CINC 2011 Simulated Data, Signal 18. <http://www.physionet.org/challenge/2011/sim/index.shtml>

2.3. Activité électrique du cœur

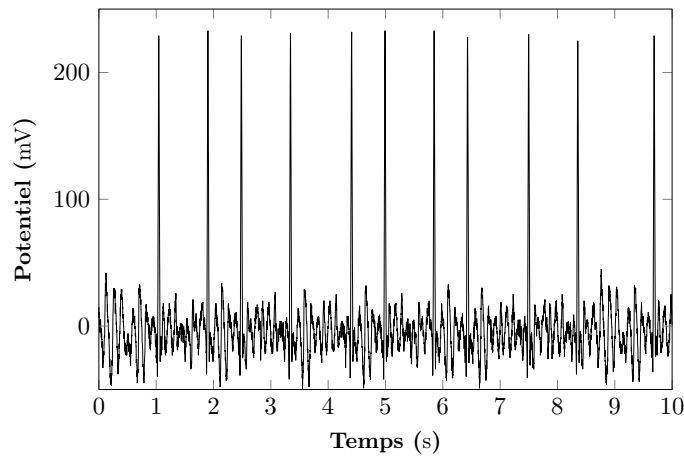


FIGURE 2.11. – ECG (lead I) de fibrillation auriculaire. ¹¹

- dans le cas de la FA permanente, la fréquence cardiaque est irrégulière et ne redevient pas normale malgré les médicaments ou autres traitements.

Les symptômes de la FA comprennent souvent des palpitations, un malaise thoracique, un rythme cardiaque rapide et irrégulier, une sensation de tête légère ou dans de rares cas, un évanouissement, des étourdissements, un essoufflement et de la faiblesse. La FA est un état progressif qui peut affaiblir le cœur et sa capacité de pomper le sang, surtout en l'absence d'un traitement adéquat.

Il existe 3 stratégies principales pour maîtriser la fibrillation auriculaire (FA) :

- le contrôle de la fréquence (empêcher l'accélération de la fréquence cardiaque) ; l'objectif est de réduire le nombre de pulsations qui passent par le nœud auriculo-ventriculaire et ralentir la fréquence cardiaque, en utilisant des médicaments ;
- le contrôle du rythme (restaurer le rythme sinusal normal) par « cardioversion » ou « l'ablation des veines pulmonaires » ; si des médicaments sont utilisés pour ce processus, il prend le nom de « cardioversion chimique ». Les antiarythmiques peuvent transformer un rythme anormal en rythme normal, et empêcher le rythme anormal de se reproduire. Une « cardioversion électrique » est une alternative qui utilise un défibrillateur émettant un choc électrique contrôlé au cœur, ce qui convertit une FA en un rythme normal ;
- un traitement pour empêcher la formation de caillots et un AVC grâce à l'emploi d'anticoagulants (des médicaments pour fluidifier le sang).

Après cette brève introduction de la biophysique de la membrane cellulaire et du cœur, nous allons nous intéresser par la suite uniquement à la fibrillation auriculaire. Pour étudier le mécanisme de la FA et de la défibrillation, nous utilisons des méthodes numériques (modélisation de cellules cardiaques) ainsi qu'une plateforme expérimentale permettant une culture in vitro de cellules cardiaque.

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

Dans les milieux biologiques, la modélisation en conjonction avec les méthodes expérimentales facilite la compréhension des mécanismes de dynamiques de fonctionnement et dysfonctionnement tant au niveau macro (les organismes vivants) qu'au niveau micro (cellulaire), en particulier pour l'électrophysiologie.

En effet, la modélisation de potentiel d'action (ou conduction d'impulsions électriques dans le cœur) par des méthodes mathématiques apparaissent d'abord au début et au milieu du 20^{ème} siècle. Les tous premiers modèles par analogie (comme les modèles de Ostwald [?], Van Der Pol [?], Zeeman [?]), ou d'autres modèles phénoménologiques (Wiener et Rosenblut [?], Moe et al [?]) sont des systèmes d'équations dont les solutions ressemblent aux courbes expérimentales mais n'ont pas de base physiologique. Un inconvénient majeur de ce genre de démarche, qui présente néanmoins l'intérêt de capter des éléments « génériques » de la « géométrie du système », réside dans l'aspect trop réducteur de la description de systèmes non linéaires pour lesquels la prise en compte des commandes appliquées à ces systèmes et de leurs interactions est indispensable.

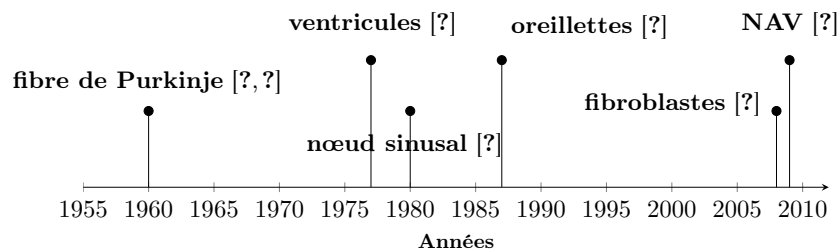


FIGURE 2.12. – Les premiers modèles cardiaques pour différentes parties du cœur

Avec l'évolution significative de la technique expérimentale et la technologie infor-

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

matique, en partant d'une hypothèse d'indépendance mutuelle des canaux ioniques en fonction du temps, Hodgkin et Huxley (HH) [?] ont proposé en 1952 un modèle ionique de la membrane excitable. Bien qu'il y ait eu de nombreuses préoccupations au sujet de la validité de cette hypothèse [?], celui-ci est devenu très vite un des plus célèbres modèles de potentiel d'action neuronal et a stimulé la recherche en électrophysiologie. Depuis HH, de très nombreux modèles ioniques sont apparus. Ces derniers sont basés sur le fait qu'il existe un équilibre des courants électriques à travers une membrane cellulaire et que ces courants ont un caractère stochastique. Ils sont obtenus à partir des données expérimentales reflétant les courants ioniques transmembranaires.

Le premier modèle pour décrire le potentiel d'action des cellules cardiaques a été proposé par Noble [?, ?]. L'objectif était de rendre compte du potentiel d'action d'une fibre de Purkinje avec un modèle du type Hodgkin-Huxley. Dans la figure 2.12, on trouve tous les premiers modèles pour différentes parties du cœur. La modélisation cardiaque s'est intensifiée depuis les années 1960 (figure 2.13). En 2010, on peut comptabiliser plus de 50 modèles cardiaques. En même temps, les modèles deviennent de plus en plus complexes : le nombre de variables dans les modèles s'envole grâce aux connaissances de plus en plus précises des processus électrophysiologiques et au développement informatique.

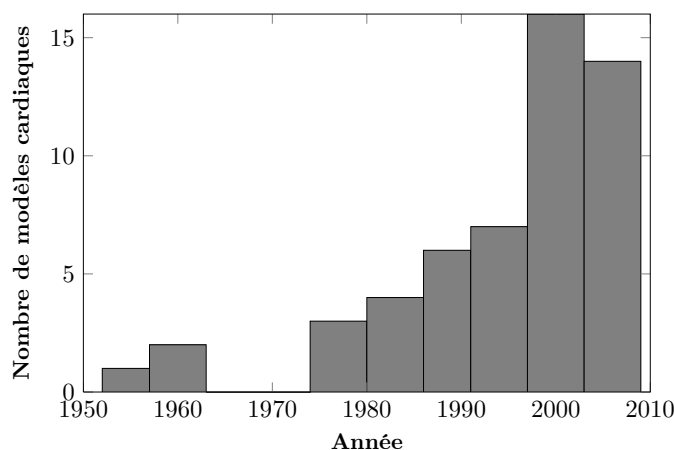


FIGURE 2.13. – Nombres des modèles cardiaques

2.4.1. Principaux modèles cardiaques dans la littérature

Le tableau 2.1 montre une grande partie des modèles présents dans la littérature.

	Modèle	Variables	Type
1952	Hodgkin - Huxley [?]		Neurone (Axone géant)
1961	FitzHugh - Nagumo [?, ?]		générique
1962	Noble [?]	4	Purkinje
1975	McAllister - Noble - Tsien [?]	10	Purkinje
1977	Beeler - Reuter [?]	8	Ventricule, générique
1980	Yanagihara - Noma - Irisawa [?]	7	Nœud sinusal (lapin)
1982	Bristow - Clark [?]	7	Nœud sinusal (lapin)
1982	Irisawa - Noma [?]		Nœud sinusal (lapin)
1984	Noble - Noble [?]	15	Nœud sinusal (lapin)
1985	DiFrancesco - Noble [?]	16	Purkinje
1987	Hilgemann - Noble [?]	15	Oreillette (lapin)
1989	Noble - DiFrancesco - Denyer [?]	14	Nœud sinusal (lapin)
1990	Rasmusson - Clark - Giles - Robinson - Clark - Shibata - Campbell [?]	16	Oreillette (grenouille - taureau)
1990	Rasmusson et al. [?]	14	Nœud sinusal (grenouille - taureau)
1991	Luo - Rudy 1991 [?]	8	Ventricule (cochon d'Inde)
1991	Wilders - Jongsma - van - Ginneken [?]	15	Nœud sinusal (lapin)
1993	Karma [?]	2	Purkinje
1993	Nordin [?]	14	Ventricule (cochon d'Inde)
1994	Luo - Rudy 1994 [?]	15	Ventricule (cochon d'Inde)
1994	Demir - Clark - Murphey - Giles [?]	27	Nœud sinusal (lapin)
1996	Lindblad - Murphy - Clark - Giles [?]	28	Oreillette (lapin)
1996	Dokos - Celler - Lovell [?]	18	Nœud sinusal (lapin)
1996	Aliev - Panfilov [?]	2	générique (chien)
1998	Fenton - Karma [?]	3	Ventricule, générique
1998	Priebe - Beuckelmann [?]	17	Ventricule (humain)

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

	Modèle	Variables	Type
1998	Nygren - Fiset - Firek - Clark - Lindblad - Clark - Giles [?]	29	Oreillette (humain)
1998	Courtemanche - Ramirez - Nattel [?]	21	Oreillette (humain)
1999	Winslow - Rice - Jafri - Marban - O'Rourke [?]	33	Ventricule (chien)
2000	Ramirez - Nattel - Courtemanche [?]	26	Oreillette (chien)
2000	Zhang - Holden - Kodama - Honjo - Lei - Varghese - Boyett [?]	12	Nœud sinusal (lapin)
2001	Puglisi - Bers [?]	20	Ventricule (lapin)
2001	Pandit - Clark - Giles - Demir [?]	26	Ventricule (rat)
2002	Bernus - Wilders - Zemlin - Verschelde - Panfilov [?]	6	Ventricule (humain)
2002	Fox - McHarg - Gilmour [?]	13	Ventricule (chien)
2002	Greenstein - Winslow [?]		Ventricule (chien)
2002	Kurata - Hisatome - Imanishi - Shiba- moto [?]	30	Nœud sinusal (lapin)
2003	Matsuoka - Sarai - Kuratomi - Ono - Noma [?]	45	Ventricule (cochon d'Inde)
2003	Cabo - Boyden [?]	16	Ventricule (chien)
2003	Sarai - Matsuoka - Kuratomi - Ono - Noma [?]	50	Nœud sinusal (lapin)
2004	Ten Tusscher - Noble - Noble - Panfilov [?]	17	Ventricule (humain)
2004	Iyer - Mazhari - Winslow [?]	67	Ventricule (humain)
2004	Hund - Rudy [?]	29	Ventricule (chien)
2004	Shannon - Wang - Puglisi - Weber - Bers [?]	45	Ventricule (lapin)
2004	Bondarenko - Szigeti - Bett - Kim - Ras- musson [?]	44	Ventricule (rat)
2006	Simatev - Biktashev [?]	3	Oreillette (humain)
2006	Mangoni et al. [?]	22	Nœud sinusal (rat)

	Modèle	Variables	Type
2007	Cherry - Ehrlich - Nattel - Fenton [?]	4	Oreillette (chien)
2008	Bueno - Orovio - Cherry - Fenton [?]	4	Ventricule (humain)
2008	Mahajan - Shiferaw et al. [?]	27	Ventricule (lapin)
2008	Wang - Sobie [?]	32	Ventricule (rat)
2008	Sachse - Moreno - Abildskovmodèle [?]	30	Fibroblaste (rat)
2009	Inada - Hancox - Zhang - Boyett [?]	29	Nœud Atrio - Ventriculaire (lapin)
2009	Stewart - Aslanidi - Noble et al. [?]	20	Purkinje (humain)

TABLEAU 2.1. – Principaux modèles cardiaques dans la littérature

2.4.2. Classification de modèles cardiaques

D'une manière générale, les modèles cardiaques peuvent être classés en fonction de trois critères :

- types de cellules cardiaques,
- en fonction de l'évolution des modèles cardiaques,
- modèles simplifiés / analytiques et modèles ioniques.

2.4.2.1. Classification en fonction de types de cellules cardiaques

Les modèles de cellules ventriculaires sont les plus développés et le nombre s'élève à 22. Ceci peut s'expliquer par le fait que le substrat ventriculaire est très complexe et que la fibrillation ventriculaire suscite de l'intérêt médical à cause de sa gravité [?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?]. La fibrillation auriculaire est médicalement moins grave que la FV, il existe donc moins de modèles pour l'étudier (8 modèles [?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?]). Pour trouver le mécanisme de ces arythmies cardiaques, étudier seulement leurs propres phénomènes n'est pas suffisant. Il faut étudier aussi l'origine des impulsions électriques qui sont déclenchées par le nœud sinusal. La part de modélisation du nœud sinusal reflète bien ce besoin (13 modèles) [?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?, ?]. Bien que les cellules de Purkinje soient les premières cellules cardiaques à être modélisées (figure 2.12), on ne compte que 5 modèles [?, ?, ?, ?, ?].

Les fibroblastes cardiaques, les premiers en termes de nombre de cellules dans le cœur,

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

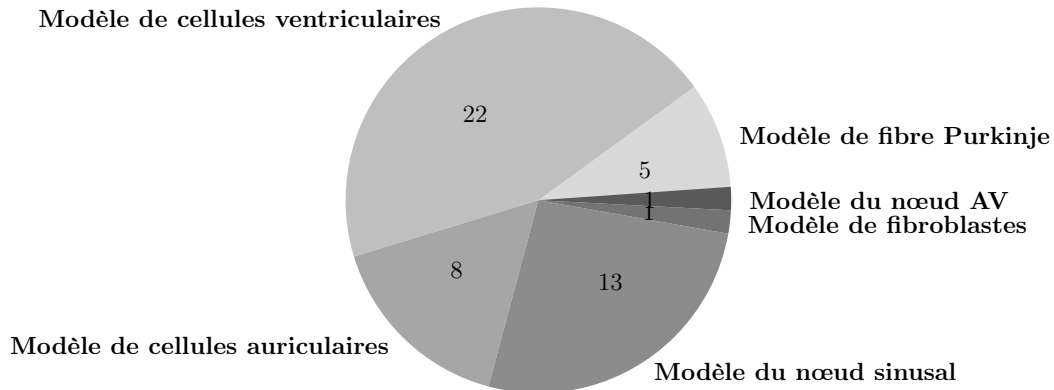


FIGURE 2.14. – Modèles de différentes cellules cardiaques

forment la structure de myocarde et contribuent aux différentes propriétés du myocarde : biochimique, mécanique et électrique. Néanmoins, par manque de connaissances et de techniques, ils sont souvent ignorés dans les études *in vivo* et *in vitro* sur la fonction cardiaque [?]. En 2008, pour la première fois, Sachse et al. ont étudié électrophysiologiquement les fibroblastes et leurs interactions avec les cellules myocardiques [?]. Le nœud AV dont la fonction primaire est de retarder la contraction ventriculaire jusqu'à que les ventricules se remplissent du sang, est généralement étudié par la modification des modèles du nœud sinusal ou des cellules de Purkinje. C'est en 2009 que le premier modèle du nœud AV est apparu [?].

2.4.2.2. Classification en fonction de l'évolution des modèles cardiaques

En fonction de leurs caractéristiques techniques, le problème à traiter et les phénomènes cellulaires cardiaques à reproduire, ces modèles peuvent être divisés en plusieurs générations (figure 2.15).

Les modèles de la 1^{ère} génération ont été développés en combinant des données expérimentales d'un tissu et d'une cellule cardiaque. L'objectif est de caractériser les courants ioniques lents qui interviennent dans le potentiel d'action normal, en utilisant des équations de « portes » représentant la cinétique des courant ioniques (I_{Na+} , I_{K+} , ...). On peut citer par exemple les modèles de Noble [?], Beeler-Reuter [?], Luo-Rudy 1991 [?] etc..

Dans les années 1980, on constate qu'il faut prendre la variation de concentration

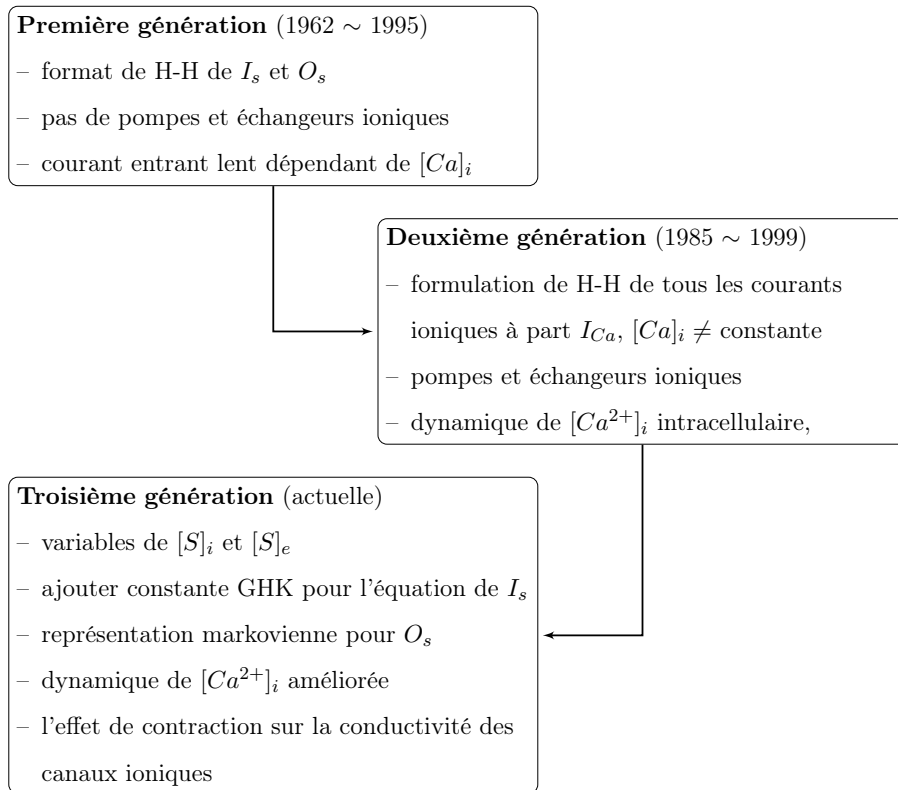


FIGURE 2.15. – Evolution des modèles cardiaques [?]. S désigne le nom d'ion. I_S est le courant d'ion S, O_S est la probabilité de canal S en état d'activation, il est souvent en fonction de V et t ; $[S]_e$: concentration extracellulaire d'ion S ; $[S]_i$: concentration intracellulaire d'ion S

ionique extracellulaire et intracellulaire en compte, c'est-à-dire, l'influence des pompes / échangeurs ioniques ainsi que la dynamique de calcium etc. Quelques modèles représentent cette 2^{ème} génération : DiFrancesco-Noble [?], Hilgemann-Noble [?], Luo-Rudy 1994 [?], Nygren-Fiset-Firek-Clark-Lindblad-Clark-Giles [?], Ramirez-Nattel-Courtemanche [?] etc.

La 3^{ème} génération se distingue par de nombreuses évolutions. Une des premières correspond au passage de l'approche Hodgkin-Huxley à la représentation markovienne. Un défaut de la méthode de Hodgkin-Huxley est qu'elle considère que l'activation et la désactivation de canaux ioniques sont indépendantes des autres. En fait, les études expérimentales ont montré que ces portes sont couplées plutôt que d'être totalement

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

indépendantes [?, ?]. Dans ce cas, chaque canal ionique est représenté par n états correspondant à différentes configurations. Ceci pourrait être modélisé par la méthode markovienne qui ouvre un nouveau champ de la modélisation biologique. Outre cette approche, de nouvelles découvertes des phénomènes de la dynamique de canaux calciques grâce à la stimulation haute fréquences (HF) et à l'influence mécanique de la membrane sur la conductivité des canaux ioniques ouvrent de nouveaux points de recherche. (voir [?, ?, ?, ?])

2.4.2.3. Modèles simplifiés / analytiques et modèles ioniques

Comme mentionné précédemment, les premiers modèles cardiaques ont été définis par analogie et n'ont pas de base physiologique. Les modèles ioniques développés depuis les années 1960 peuvent reproduire plus précisément la plupart des propriétés de base du tissu cardiaque. Il s'agit notamment des phases de dépolarisation et repolarisation de potentiel d'action, la phase de repos, les changements dynamiques de concentrations ioniques etc. Bien que ces modèles soient adaptés aux études approfondies des cellules isolées, le calcul numérique de ces modèles nécessite souvent de très petits pas spatiaux et temporels et ainsi complexifie la simulation des phénomènes tels que les ré-entrées qui se déroulent dans des régions assez grandes du cœur.

En vue des investigations sur une plus grande échelle spatiale et temporelle, d'autres modèles simplifiés ont été développés. Ces derniers ne cherchent pas à reproduire fidèlement des processus sous-cellulaires mais à fournir seulement une impulsion suffisamment représentative d'un potentiel d'action, avec un coût computationnel minimal. Parmi les modèles simplifiés qui existent dans la littérature, nous pouvons citer les modèles de FitzHugh-Nagumo [?, ?], Aliev-Panfilov [?], Fenton-Karma [?] et plus récemment de Simitev-Biktashev [?] etc.

2.4.2.4. D'autres types de modèles cardiaques

En fait, dans les paragraphes précédents, les modèles cardiaques étudient principalement les propriétés électriques du cœur. Il est effectivement possible d'appliquer des aspects physiques sur ces modèles, nous pouvons obtenir des modèles électromécaniques [?, ?, ?], même sur la thermodynamique de canaux ioniques [?]. Ces modèles peuvent également être représentés en 2D ou 3D.

Dans les paragraphes suivants, nous allons introduire quelques modèles cardiaques. N'étant pas un modèle cardiaque, le modèle de Hodgkin et Huxley est considéré comme la référence commune pour une grande majorité des modèles ioniques cellulaires. Nous commençons donc par ce modèle. Nous allons aussi présenter la théorie du câble - une des théories de base dans la modélisation de cellules biologiques. Puis nous introduirons succinctement quelques modèles qui ont été établis pour les cellules cardiaques.

2.4.3. Modèle d'Hodgkin-Huxley

En considérant ce qui a été décrit dans les paragraphes précédents, le courant parcourant la membrane est de la forme

$$C_m \frac{dV}{dt} + \frac{V - V_r}{R} = I_{stim} \quad , \quad (2.11)$$

où C_m est la capacité de la membrane, R est la résistance, V_r est le potentiel de repos, V est le potentiel transmembranaire, et I_{stim} représente le courant de stimulation.

Au début des années 1950, en utilisant une technique de « patch clamp », développée initialement par Cole [?], Hodgkin et Huxley ont pu caractériser la dynamique membranaire de l'axone géant du calmar [?]. A partir de leurs expériences, ils ont établi un modèle donnant une base mathématique à la nature excitable de l'axone. Leur modèle fournit aussi bien un modèle de l'excitabilité cellulaire que, en y rajoutant un terme de diffusion, de la propagation de l'influx nerveux. Il décrit le potentiel d'action, c'est-à-dire la dépolarisation (ou changement de polarité) de la membrane cellulaire, qui est au repos chargée positivement à l'extérieur et négativement à l'intérieur. Cette dépolarisation fait suite à un changement de gradient de concentration d'ions sodium de part et d'autre de la membrane plasmique. Suit une repolarisation due à un mouvement d'autres ions (K^+ , ...), de part et d'autre de la membrane. En effet, le facteur $\frac{1}{R}$ de l'équation (2.11) devient potentiel-dépendant pour tous les canaux ioniques. L'équation du modèle est :

$$C_m \frac{dV}{dt} + g_K \cdot n^4 (V - V_K) + g_{Na} \cdot m^3 \cdot h (V - V_{Na}) + g_L (V - V_L) = I_{stim} \quad , \quad (2.12)$$

où les indices K , Na , et L correspondent aux canaux potassiques, sodiques et de fuite (leak en anglais), respectivement. Les termes $g_K \cdot n^4 = G_K$, $g_{Na} \cdot m^3 \cdot h = G_{Na}$, et $g_L = G_L$ sont des conductances. Les canaux sont commandés par des portes, et les

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

variables dynamiques n , m et h considérées sont, en plus du potentiel transmembranaire, des « variables de porte » évoluant entre 0 (canaux fermés) et 1 (canaux ouverts). La diffusion des ions dépend du degré d'ouverture globale des portes, qui dépend à son tour du potentiel transmembranaire, donc de la diffusion ionique. Les équations de ces variables sont de la forme

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty - n \quad , \quad (2.13a)$$

$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = m_\infty - m \quad , \quad (2.13b)$$

$$\tau_h(V) \frac{dh}{dt} = h_\infty - h \quad , \quad (2.13c)$$

où $\tau_x(V)$ et $x_\infty(V)$ ($x = n, m, h$) sont respectivement la constante de temps et la variable d'équilibre de la cinétique de chaque porte, déterminées à partir de données expérimentales. Les valeurs des paramètres mesurés par Hodgkin et Huxley [?] pour l'axone géant du calmar sont données dans le tableau (2.2). Le potentiel d'action typique du modèle HH se trouve dans la figure (2.16).

Paramètres	Moyenne	Intervalle	Standard	Unités
C	0.91	(0.8 - 1.5)	1	$\mu\text{F cm}^{-1}$
G_{Na}	120	(65 - 260)	120	mS cm^{-1}
G_K	34	(26 - 49)	36	mS cm^{-1}
G_L	0.26	(0.13 - 0.5)	0.3	mS cm^{-1}
V_{Na}	+109	(95 - 119)	+115	mV
V_K	-11	(9 - 14)	-12	mV
V_L	+11	(4 - 22)	+10.5995	mV

TABLEAU 2.2. – Paramètres électriques de l'axone géant du calmar

Les équations (2.12, 2.13) représentent un système dynamique de dimension 4 (d'après le nombre de variables) connu comme le modèle HH. Il constitue une base pour une explication quantitative et qualitative de la formation du potentiel d'action dans l'axone géant du calmar. De ce modèle découlent certains modèles décrivant la dynamique des membranes excitables, par exemple le modèle FHN. Les techniques expérimentales utilisées par Hodgkin et Huxley induisent l'équipotentialité du milieu étudié, ce qui

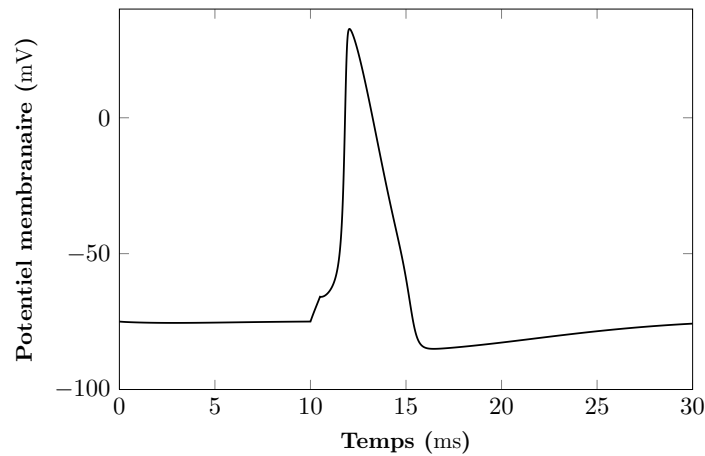


FIGURE 2.16. – Potentiel d'action du modèle Hodgkin-Huxley

met sous silence l'aspect spatial des ondes électriques. Cette dépendance de la variable d'espace est introduite par l'étude des câbles actifs.

Théorie du câble

Dans des conditions en-dessous de son seuil d'excitabilité, la membrane cellulaire peut être décrite par une résistance uniformément distribuée et une capacité en parallèle. En conséquence, la réponse à un stimulus arbitraire de courant peut être évaluée en utilisant la théorie des lignes électriques.

Les études sur la conduction des impulsions dans les fibres nerveuses ont été commencées dans les années 1920. Grâce à l'amélioration des techniques pour mesurer les activités électriques de fibre nerveuse dans les années 1950, la théorie du câble est devenue importante pour l'analyse des données recueillies à partir d'enregistrements de microélectrodes intracellulaires et pour analyser les propriétés électriques des dendrites neuronales.

Dans ce paragraphe, nous décrivons cette approche dans une cellule qui est d'une forme cylindrique et dont la longueur excède considérablement le rayon (un tel modèle s'applique à l'axone de neurone non myélinisé et aussi aux cellules cardiaques).

Les paramètres appropriés dans la propagation d'impulsions nerveuses sont les suivants :

- r est la résistance longitudinale par unité de longueur de la fibre, qui est habituellement mesurée en $\Omega \text{ cm}^{-1}$. Pour une fibre de forme cylindrique de rayon

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

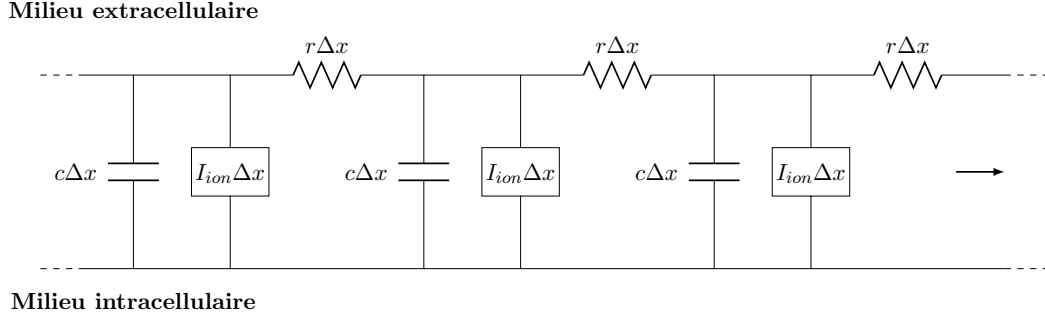


FIGURE 2.17. – Circuit différentiel de la théorie du câble.

a ,

$$r = \frac{\rho}{\pi a^2} \quad , \quad (2.14)$$

où ρ est la résistivité spécifique du cytoplasme en $\Omega \text{ cm}$.

- c est la capacité membranaire par unité de longueur de la fibre, qui est habituellement mesurée en F cm^{-1} . Pour une fibre de forme cylindrique de rayon a ,

$$c = 2\pi a C \quad , \quad (2.15)$$

où C est la capacité par unité de surface de la membrane en F cm^{-2} .

- i_{ion} est le flux du courant ionique traversant la membrane (de l'intérieur vers l'extérieur) par unité de longueur de la fibre et est mesuré en A cm^{-1} . Pour une fibre de forme cylindrique de rayon a ,

$$i_{ion} = 2\pi a I_{ion} \quad , \quad (2.16)$$

où I_{ion} est le courant transmembranaire par unité de surface de la membrane et est la somme de l'ensemble des courants générés par les ions présents de part et d'autre de la membrane.

Par exemple, les paramètres standards donnés par HH pour l'axone géant du calmar sont dans le tableau (2.3).

La question qui se pose alors est de savoir comment introduire ces paramètres dans la théorie de la propagation de l'impulsion cardiaque ? Pour répondre à cette question, considérons le diagramme du circuit différentiel d'une fibre nerveuse lisse illustré par la figure (2.17) et appliquons la loi d'Ohm :

$$V(x, t) - V(x + \Delta x, t) = i\left(x + \frac{\Delta x}{2}, t\right) r \Delta x \quad , \quad (2.17)$$

Paramètres	Valeurs	Unités
ρ	35.4	$\Omega \text{ cm}$
a	238	μm
r	20000	$\Omega \text{ cm}^{-1}$
c	0.15	$\mu\text{F cm}^{-1}$

TABLEAU 2.3. – Paramètres de l'axone géant du calmar

où i est le courant parcourant la cellule suivant x . La conservation des charges électriques dans une portion de la fibre nerveuse lisse dans un milieu homogène et isotrope donne

$$i(x, t) - i(x + \Delta x, t) = \left(c \frac{dV(x + \frac{\Delta x}{2}, t)}{dx} + I_{ion}\left(x + \frac{\Delta x}{2}, t\right) \right) \Delta x . \quad (2.18)$$

En considérant que $\Delta x \ll 1$ et en combinant les équations (2.17) et (2.18) pour éliminer i , une équation de diffusion non linéaire est obtenue qui est aussi appelée « l'équation du câble » par les électrophysiologistes :

$$\nabla \left(\frac{1}{rc} \nabla V \right) - \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{I_{ion}}{c} . \quad (2.19)$$

L'équation (2.19) est non linéaire car il existe une dépendance non linéaire de I_{ion} avec la distribution spatiale ainsi que l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques, qui à leur tour dépendent de V . Si $rc = \text{constante}$, alors l'équation (2.19) se simplifie sous la forme :

$$\frac{1}{rc} \Delta V - \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{I_{ion}}{c} .$$

où Δ correspond à l'opérateur Laplacien. Ce résultat est donc uniquement valable pour les milieux homogènes et isotropes car $\frac{1}{rc}$ est une constante indépendante du paramètre spatial. Le Laplacien sera égal en coordonnées cartésiennes tridimensionnelles à

$$\Delta = \nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} . \quad (2.20)$$

2.4.4. Quelques modèles cardiaques

Dans cette partie, quelques modèles simplifiés et génériques sont introduits. Ces derniers servent à étudier spatio-temporellement des arythmies cardiaques. Puis des modèles ioniques de cellules auriculaires humaines sont présentés. A notre connaissance, il

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

n'y a que deux modèles auriculaires humains : le modèle Nygren et al. 1998 [?] et le Courtemanche et al. 1998 [?] (Le troisième reporté Simitev-Biktashev 2006 [?] est en fait issu du modèle Courtemanche et al. 1998, une simplification de variables de 21 à 3).

2.4.4.1. Modèle de FitzHugh-Nagumo 1961

En 1961, FitzHugh [?] a cherché à ramener le modèle HH à un modèle à deux variables pour lequel l'analyse en plan de phase s'applique. Son observation générale était que les variables de portes n et h ont une dynamique lente par rapport à m . Pour les valeurs de paramètres indiquées par HH, $n + h$ est approximativement égale à 0.8. Ceci a mené à un modèle à deux variables, lent-rapide dans le plan de phase, de la forme

$$I_{stim} = C_m \frac{dV}{dt} + g_K \cdot n^4 (V - V_K) + g_{Na} \cdot m_\infty^3 \cdot V (0.8 - V_{Na}) + g_L (V - V_L) \quad . \quad (2.21)$$

En effet, celui-ci fournit une explication qualitative dans l'espace de phase de la formation et du retour au repos du potentiel d'action [?].

Une autre observation due à FitzHugh était que le nullcline de V a la forme de la fonction cubique et le nullcline de n pourrait être rapproché par une droite, tous les deux dans la marge physiologique de la variable. Cette observation a suggéré une réduction polynômiale du modèle de la forme

$$\frac{dV}{dt} = V(V - \alpha)(1 - V) - W + I \quad , \quad (2.22a)$$

$$\frac{dW}{dt} = \varepsilon(V - \gamma W) \quad . \quad (2.22b)$$

Ici, le modèle est sous une forme normalisée sans dimension, V représente la variable rapide (potentiel d'action), W représente la variable lente (variables de porte du potassium), α , ε et γ sont des constantes avec $0 < \alpha < 1$, $0 < \varepsilon \ll 1$ (en prenant en compte la cinétique lente des canaux sodium) et $\gamma > 0$. En 1962, Nagumo, Arimoto et Yoshizawa [?] ont construit un circuit en utilisant une diode tunnel¹² pour l'élément

12. Dans la diode tunnel, le dopage des couches P et N est si important que la tension de claquage est égale à zéro volt (contre une tension de plusieurs centaines de volt pour une diode classique). Cette diode conduit donc en inverse (polarisée négativement), mais lors de son utilisation en direct (sens positif), l'effet tunnel se produit donnant à la caractéristique de cette diode une zone où l'augmentation de la

non-linéaire (canal) dont les équations modèles sont similaires à celles de FitzHugh mais incluant le caractère spatial contenu dans la modélisation d'une fibre nerveuse. Ces équations sont connues sous le nom d'équation de FitzHugh-Nagumo et, dans un milieu homogène et isotrope [?], s'expriment sous la forme

$$\frac{dV}{dt} = D\Delta V - f(V) - W + I , \quad (2.23a)$$

$$\frac{dW}{dt} = \varepsilon(V - \gamma W) , \quad (2.23b)$$

où $f(V) = V(V - \alpha)(V - 1)$ est une fonction non linéaire modélisant le courant sodique à travers la membrane.

L'équation de FitzHugh-Nagumo décrit le même phénomène que le modèle HH : l'activité électrique à travers la membrane des cellules dépendantes du changement du flux des canaux ioniques de la membrane plasmique. I est le courant externe appliqué au système, D est le coefficient de diffusion et Δ est l'opérateur Laplacien en milieu continu. Le système (Eq. 2.23) est équivalent à « l'équation du câble » (Eq. 2.19) résultant de la théorie des lignes appliquée à la membrane plasmique. Le modèle ci-dessus génère différentes ondes de propagation selon le choix des paramètres du système.

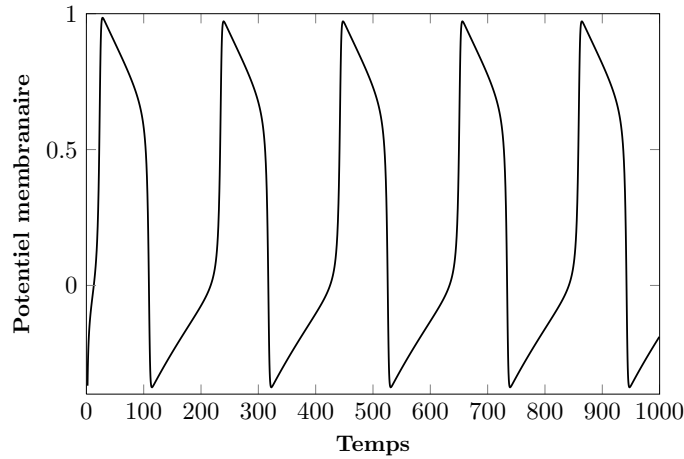


FIGURE 2.18. – Potentiel d'action du modèle FitzHugh-Nagumo (*unités arbitraires*).

Paramètre : V

tension aux bornes de la diode entraîne une diminution du courant la traversant, cela correspondant à une résistance négative.

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

2.4.4.2. Modèle de Aliev-Panfilov 1996

Les modèles simplifiés comme FitzHugh-Nagumo permettent de décrire analytiquement les aspects qualitatifs de la propagation de l'excitation et sont numériquement efficaces pour étudier la dynamique des impulsions en 2D et 3D dans le cœur. Ils ne parviennent pas cependant à simuler plusieurs paramètres quantitatifs du tissu cardiaque tel que la dynamique des courants ioniques ou encore la cinétique des courants ioniques.

En 1996, Aliev et Panfilov [?] ont modifié le modèle FitzHugh-Nagumo afin de simuler la propriété de restitution du tissu cardiaque (modèle canin), afin de représenter la forme du potentiel d'action. Il s'exprime sous la forme

$$\frac{\partial u}{\partial t} = d_{i,j} \Delta u - k \cdot u(u - a)(u - 1) - u \cdot v \quad , \quad (2.24a)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \varepsilon(u, v) (-v - k \cdot u(u - a - 1)) \quad , \quad (2.24b)$$

où $\varepsilon(u, v) = \varepsilon_0 + \frac{\mu_1 \cdot v}{u + \mu_2}$, $k = 8$, $a = 0.15$, $\varepsilon_0 = 0.002$, $d_{i,j}$ est le tenseur de conductivité pour le tissu cardiaque. μ_1 et μ_2 sont des paramètres permettant d'obtenir la courbe de restitution la plus proche des données expérimentales. D'après Aliev et Panfilov, au cas où $\mu_1 = 0.2$ et $\mu_2 = 0.3$, la courbe de restitution correspond mieux à l'étude expérimentale (de Elharrar et Surawicz [?]).

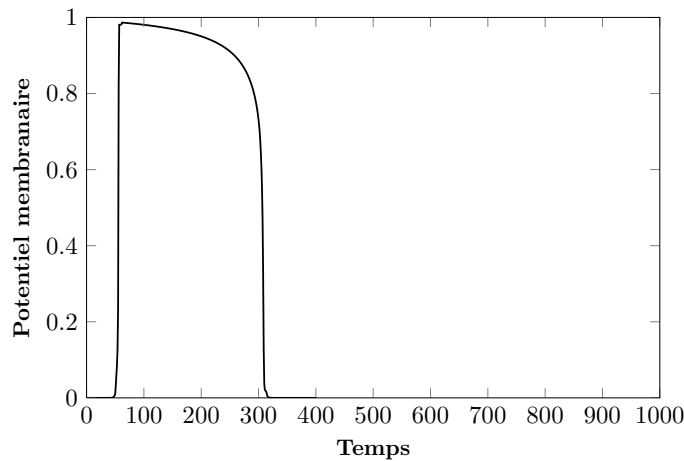


FIGURE 2.19. – Potentiel d'action du modèle Aliev-Panfilov (*unités arbitraires*). Paramètre : u

Les trois variables u, v, t sont sans dimension, on peut cependant obtenir le potentiel transmembranaire E et le temps t à travers les équations :

$$E[\text{mV}] = 100u - 80 \quad (2.25)$$

$$t[\text{ms}] = 12.9 t [t.u.] \quad (2.26)$$

sous condition que le potentiel de repose E_{rest} soit de -80 mV, l'amplitude d'impulsion soit de 100 mV ainsi que la durée de potentiel d'action (DPA) corresponde à 90% de repolarisation avec $DPA_0 = 330$ ms.

2.4.4.3. Modèle de Nygren et al. 1998

En janvier 1998, Nygren et al. ont proposé le premier modèle ionique basé sur des données expérimentales qui proviennent d'une oreillette humaine (voir le potentiel d'action typique de ce modèle dans la figure (2.20)) [?]. Ce modèle permet de reproduire fidèlement le potentiel d'action humain auriculaire. L'attention a été accordée au cou-

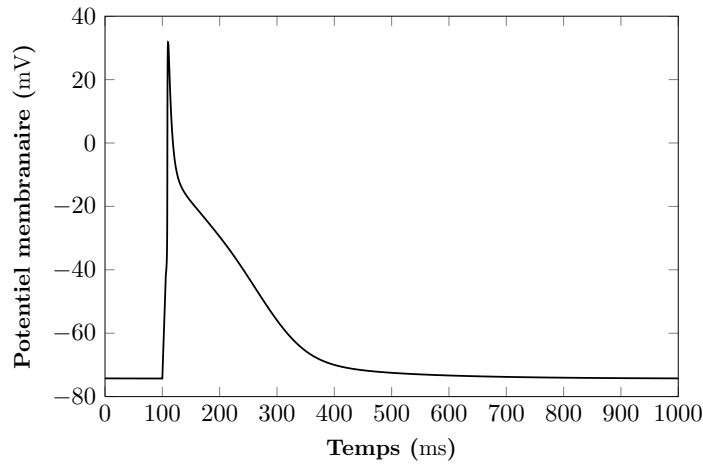


FIGURE 2.20. – Potentiel d'action du modèle Nygren et al. 1998

rant transitoire i_t et plus particulièrement au courant soutenu i_{sus} vers l'extérieur de K^+ qui, d'après les auteurs, jouent un rôle important dans la détermination de la durée de potentiel d'action auriculaire. Le modèle s'exprime par

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} \cdot (i_{Na} + i_{Ca,L} + i_{K1} + i_{Kr} + i_{Ks} + i_t + i_{sus} \\ + i_{B,Na} + i_{B,Ca} + i_{NaK} + i_{CaP} + i_{NaCa} + i_{stim}) \quad . \end{aligned} \quad (2.27)$$

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

Paramètres	Définition
i_{Na}	courant Na^+
$i_{Ca,L}$	courant de canaux Ca^{2+} de type L ¹³
i_{K1}	courant entrant rectifié de K^+
i_{Kr}	courant entrant rectifié retardé de K^+ (rapide)
i_{Ks}	courant entrant rectifié retardé de K^+ (lent)
i_t ou i_{to}	courant transitoire sortant K^+ indépendant de Ca^{2+}
i_{sus} ou i_{Kur}	courant soutenu sortant K^+ indépendant de Ca^{2+}
$i_{B,Na}$	courant de fond entrant de Na^+ (Background Inward Currents)
$i_{B,Ca}$	courant de fond entrant de Na^+ (Background Inward Currents)
i_{NaK}	courant à travers de pompe ionique de Na^+ et K^+
i_{CaP}	courant à travers de pompe ionique sarcolemmal de Ca^{2+}
i_{NaCa}	courant de l'échangeur d'ions Na^+ et Ca^{2+}

TABLEAU 2.4. – Définitions de différents courants ioniques

Du fait de nombreuses variables de ce modèle, nous ne présentons ici que l'équation principale. Les courants ioniques dans ce modèle (et ceux présentés dans la suite) sont définis dans le tableau (2.4).

2.4.4.4. Modèle de Courtemanche et al. 1998

Sorti six mois après le modèle de Nygren et al. 1998, le modèle de Courtemanche et al. 1998 [?] vise plus généralement le mécanisme du potentiel d'action humain auriculaire. Le modèle est

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} \cdot (i_{Na} + i_{Ca,L} + i_{K1} + i_{Kr} + i_{Ks} + i_{to} + i_{Kur} + i_{B,Na} + i_{B,Ca} + i_{NaK} + i_{CaP} + i_{NaCa} + i_{stim}) \quad (2.28)$$

(Les définitions des paramètres se trouvent dans le tableau 2.4)

En fait, au niveau des courants pris en compte, ces deux modèles se ressemblent. Les PA des ces deux modèles disposent quasiment de la même longueur. En revanche,

13. Le courant ionique de type L est un courant calcique à "charge longue" (en anglais *long lasting*). Il s'inactive lentement. Il est impliqué dans la génération de potentiel d'action dans les dendrites et dans la transmission synaptique.

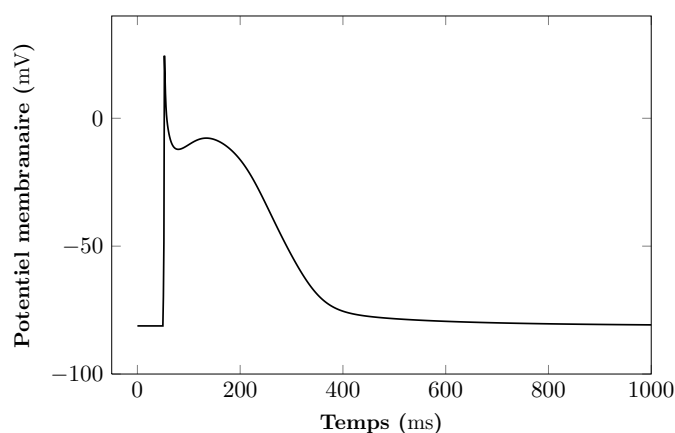


FIGURE 2.21. – Potentiel d'action du modèle Courtemanche et al., 1998

les formes de PA sont assez différentes : celle du modèle Nygren est plutôt triangulaire (figure 2.20) contrairement au modèle Courtemanche qui a une repolarisation plus lente (figure 2.21). Cette différence est principalement due aux différents choix de la morphologie de base de PA et aux courants ioniques et reflète l'hétérogénéité de l'électrophysiologie auriculaire humaine.

2.4.4.5. Modèle de Simitev-Biktashev 2006

Simitev et Biktashev (2006) [?] ont simplifié le modèle auriculaire du modèle Courtemanche et al. 1998 par une méthode asymptotique pour simuler les fronts d'excitation. Ce modèle ne comprend que le courant sodium et utilise deux variables de « portes » pour décrire l'activation et l'inactivation des canaux ioniques. Il a pour objectif d'étudier les conditions de propagation et de blocage d'excitation dans le tissu auriculaire. Il est connu que les fronts d'excitation par le courant Na^+ peuvent être décrits par un modèle de deux composants V et h . En revanche, ils ont trouvé que pour obtenir de bonnes prédictions quantitatives de ces fronts, il faut aussi prendre en compte la dynamique des portes m .

2.4. Modélisation des cellules cardiaques

Ce modèle se présente comme :

$$\partial_t V = (\partial_x^2 + \kappa \partial_x) V + \overline{I_{Na}}(V) j h m^3 , \quad (2.29a)$$

$$\partial_t h = \frac{\theta (V_h - V) - h}{\tau_h (V)} , \quad (2.29b)$$

$$\partial_t m = \frac{\theta (V - V_m) - h}{\tau_m (V)} , \quad (2.29c)$$

où

$$\overline{I_{Na}}(V) = g_{Na} (V_{Na} - V) , \quad (2.30a)$$

$$\tau_k(V) = (\alpha_k(V) + \beta_k(V))^{-1}, k = h, m , \quad (2.30b)$$

$$\alpha_h = 0.135 \cdot e^{\frac{(V+80)}{-(6.8)}} \cdot \theta(-V - 40) ,$$

$$\beta_h = \theta(-V - 40) (3.56 \cdot e^{0.079 \cdot V} + 3.15 \cdot e^{0.35 \cdot V}) ,$$

$$+ \theta(V + 40) \left(0.13 \cdot \left(1 + e^{\frac{(V+10.66)}{-(11.1)}} \right) \right)^{-1} ,$$

$$\alpha_m = \frac{0.32 \cdot (V + 47.13)}{(1 - e^{-(0.1) \cdot (V+47.13)})} ,$$

$$\beta_m = 0.08 \cdot e^{\frac{-(V)}{11}} .$$

L'avantage de ce modèle est qu'il permet d'obtenir une solution analytique exacte. Avec des paramètres bien choisis, il reproduit les caractéristiques principales qualitatives de fronts d'activation de courant Na^+ et donne un bon ordre de grandeur quantitative.

Nous avons fait une synthèse sur les modèles cardiaques importants. Malgré des détails des modèles ioniques très prononcés, nous allons d'abord utiliser le modèle analytique dans la suite, soit le modèle FHN pour étudier de manière qualitative nos travaux. En fonction des résultats, les études seront alors étendues aux modèles ioniques afin d'exploiter au niveau plus profond les problèmes abordés.

2.5. Outils expérimentaux : cultures de cardiomyocytes et plateforme MEA

Dans la dernière section, nous avons présenté des modèles de cellules cardiaques qui permettent de tester des idées rapidement et d'avoir une vision globale de problèmes à traiter. Du fait des contraintes et limites de la simulation numérique, les résultats obtenus sont pourtant loins d'être réalistes. L'évolution de ces études numériques est accompagnée par l'émergence de nombreux modèles expérimentaux conçus pour valider ces résultats numériques et pour aider ainsi à la conception et au développement de nouvelles thérapies.

Au cours de ce cheminement particulièrement long, complexe et ramifié, de très nombreuses techniques électrophysiologiques *in vitro* ont été développées et améliorées depuis plus d'un demi-siècle pour étudier les propriétés des membranes des tissus excitables comme les cellules cardiaques. Parmi elles, les préparations de cardiomyocytes isolés ont suscité un intérêt toujours croissant de la part des chercheurs en cardiologie, pour une raison clairement définie dès l'origine : le fractionnement du tissu myocardique offre l'avantage primordial de surmonter le handicap majeur des battements du cœur intact pour l'électrophysiologie intracellulaire. Dans diverses conditions pathologiques provoquées *in vitro*, cette préparation peut reproduire des anomalies spécifiques de rythme décrites au niveau du cœur entier. Malheureusement, les investigations effectuées jusqu'ici sont limitées par les contraintes géométriques, l'enregistrement optique indirect des potentiels électriques de cellules et l'absence de la surveillance de mouvements des cellules.

Pour étudier la propagation du signal cardiaque au niveau cellulaire dans les cultures monocouches de cardiomyocytes de rats nouveau-nés, on utilise une méthode non-invasive qui permet l'exploration simultanée de l'activité électrique de plusieurs cardiomyocytes. Cette plateforme se base sur l'utilisation des matrices de capteurs qui sont des microélectrodes (MEA) extracellulaires pour caractériser la propagation de l'impulsion au niveau de coupes de tissus nerveux, de culture de neurones, de culture de cellules cardiaques et pour l'évaluation de molécules pharmaceutiques à l'échelle cellulaire.

2.5. Outils expérimentaux : cultures de cardiomyocytes et plateforme MEA

2.5.1. Cultures de cardiomyocytes

L'un des avantages majeurs de la culture myocardique est que les contractions des cellules musculaires isolées n'affectent pas la stabilité d'électrodes intracellulaires et extracellulaires et peuvent être facilement enregistrées par capteurs électro-optiques. Un autre grand avantage de cette préparation *in vitro* est que les réponses fonctionnelles et biochimiques de cellules sont attribuables à la cellule musculaire cardiaque elle-même, du fait de l'absence du tissu environnant et d'influences neurohumorales et hémodynamiques. De plus, les cardiomyocytes isolés peuvent être utilisés dans des conditions expérimentales contrôlées de façon fine et reproductible. De ce fait, les préparations de cardiomyocytes offrent la possibilité de reproduire *in vitro* un large éventail de situations pathologiques telles que les composantes de l'ischémie reperfusion, le stress radicalaire ou le choc thermique, ainsi que toutes combinaisons de ces conditions et leur croisement avec les sources énergétiques.

L'une des exigences majeures de ces techniques préparatoires est que l'ensemble des étapes de préparation et du développement des cultures de cellules doit être effectué dans des conditions rigoureusement stériles. Ces cellules musculaires ont une morphologie étalée, résultant de l'adaptation au support plan. Les cardiomyocytes en culture développent un appareil contractile différencié, illustré par une striation bien visualisée par marquage spécifique de l'actine (figure 2.22a) ou de la myosine, ainsi qu'une ébauche de système tubulaire transverse. Les caractéristiques fonctionnelles de ces cellules (figure 2.22b) se distinguent par un potentiel d'action de grande amplitude (figure 2.22b.1), présentant une phase de dépolarisation initiale rapide (figure 2.22b), un couplage régulier entre potentiels d'action et contractions (figure 2.22b.2) ainsi qu'une fréquence d'activité régulière. Cette activité rythmique spontanée a pour origine, au sein de chaque culture, un foyer de quelques cellules jouant le rôle de centre d'automatisme, les autres cellules de la monocouche présentant une activité électrique caractéristique du myocarde asservi, attestée par l'absence de dépolarisation diastolique (figure 2.22b.1).

En résumé, les propriétés électrophysiologiques des cardiomyocytes néonataux après développement en culture se révèlent analogues à celles décrites pour les cellules musculaires cardiaques *in situ*.

La procédure détaillée de préparation de cultures cardiaques est donnée en Annexe A.

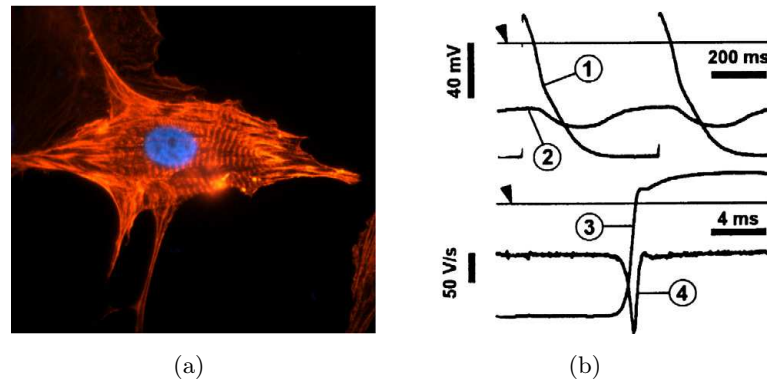


FIGURE 2.22. – (a) Cardiomyocyte de rats nouveau-nés après 5 jours en culture Double immunomarquage par la phalloïdine-Alexa-fluor 594 (rouge) révélant le réseau d’actine et par le 4’,6-diamidino-2-phénylindole (DAPI) visualisant le noyau. (b) Enregistrement simultané du potentiel d’action (1 : microélectrode intracellulaire), de la contraction (2 : capteur photoélectrique), de la phase de dépolarisation initiale du potentiel d’action (3) et de sa dérivée (4). Les lignes horizontales indiquent le niveau zéro du voltage (flèche).

2.5.2. Plateforme expérimentale à base de MEA

2.5.2.1. MEA (Multi-Electrodes ou Micro-Electrodes Array)

Les échanges d’ions entre les milieux intracellulaire et extracellulaire de la membrane créent des courants ioniques qui provoquent un changement de potentiel. Le MEA (Multi-Electrodes ou Micro-Electrodes Array) permet un enregistrement extracellulaire du changement de potentiel de la membrane. Il sert également comme un outil de stimulation : envoyer des courants électriques à travers la membrane. Cela déclenche l’activation ou désactivation des canaux ioniques (voltage-dépendants) qui fait dépolariser la cellule et puis provoque un potentiel d’action dans les cellules excitables.

Par rapport aux autres méthodes expérimentales (par exemple, patch-clamp), le MEA permet de placer plusieurs électrodes en même temps sur la culture au lieu d’une seule électrode, d’observer et d’enregistrer les potentiels électriques dans une zone de culture. Par ailleurs, in vitro, la méthode par MEA est non-invasive. En fait, l’avantage principal du MEA par rapport au patch-clamp est sa haute résolution spatiale. La zone de

2.5. Outils expérimentaux : cultures de cardiomyocytes et plateforme MEA

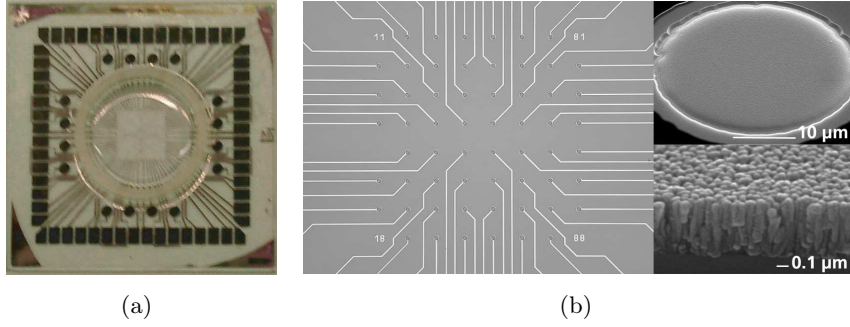


FIGURE 2.23. – un MEA. (a) MEA in vitro, (b) circuit du MEA [?].

détection d'un MEA typique est de longueur de $700\text{ }\mu\text{m}$ à 5 mm . Dans cette zone, les 60 électrodes sont alignées sous une forme de matrice 8×8 avec une distance entre-électrode de 100, 200 ou $500\text{ }\mu\text{m}$. Les électrodes planaires ont un diamètre de 10, 20 ou $30\text{ }\mu\text{m}$. Celui des électrodes tridimensionnelles est souvent fixé à $40\text{ }\mu\text{m}$.

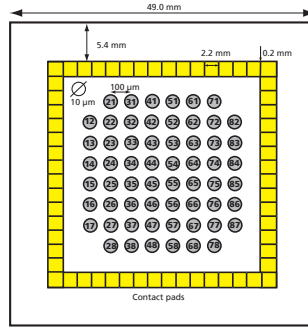


FIGURE 2.24. – Schéma de positionnement des électrodes sur le MEA [?]

2.5.2.2. Théorie de MEA

Les cellules sont en contact direct avec les électrodes (figure 2.25). Supposons que la cellule couvre partiellement l'électrode, les autres parties de l'électrode sont en contact avec la solution externe et reliées à la masse. La somme de potentiels sur ces deux parties (couverte et non-couverte) est enregistrée par l'amplificateur. En négligeant la faible résistance R_b , le potentiel de contact V_{pad} est proportionnel au potentiel sur l'électrode V_J et indépendant de la fréquence d'échantillonnage :

$$V_{pad} = \frac{C_{JE}}{C_E + C_{sh}} \cdot V_J \approx \frac{A_{JE}}{A_E} \quad (2.31)$$

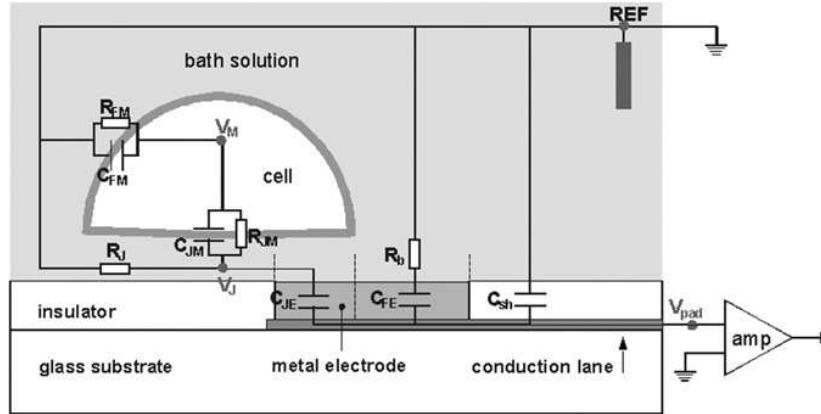


FIGURE 2.25. – Enregistrement extracellulaire des activités électriques d’une cellule avec des électrodes planes. [?]

où C_{JE} est la capacité de la partie couverte de l’électrode avec une surface de A_{JE} ; C_E est la capacité totale de l’électrode de taille A_E ; C_{sh} est la capacité de dérivation de la voie de connexion. Etant donné que $C_{sh} \ll C_E$, l’amplitude du signal enregistré dépend linéairement du ratio entre la zone couverte et la zone totale de l’électrode [?]. En réalité, les signaux enregistrés par le MEA dépendent de plusieurs facteurs : la culture (conductivité électrique, capacité, homogénéité etc.), le contact entre les cellules et les électrodes de MEA, le MEA lui-même (par exemple, sa géométrie, l’impédance, le bruit etc.) et le système d’acquisition de signaux (le gain, la bande passante, le comportement des fréquences de coupure du système d’acquisition)

Du fait que l’amplitude de la tension d’électrode est inversement proportionnelle à la distance de cellule dépolarisée, il est nécessaire que les cellules soient les plus proches possibles des électrodes.

2.5.2.3. Plateforme MEA

Le protocole de culture de cardiomyocytes utilisé pour les MEAs est le même que celui qui a été décrit dans la section précédente. Par contre, la mise en culture des cellules dans les MEAs nécessite quelques étapes supplémentaires. Une fois que les MEAs ont été stérilisés par autoclave à 134°C , le compartiment de culture est rempli d’eau distillée stérile et elles sont stockées dans un incubateur. Environ une heure avant d’ensemencer

2.5. Outils expérimentaux : cultures de cardiomyocytes et plateforme MEA

les cellules, la fibronectine¹⁴ diluée dans de l'eau distillée est mise dans la chambre de culture des MEAs, et elles sont stockées dans un incubateur à 37 °C. La chambre de culture des MEAs est ensuite rincée deux fois avec du PBS¹⁵ et est remplie d'un volume de suspension cellulaire équivalent à 500 000 cellules, complété par du milieu de culture.

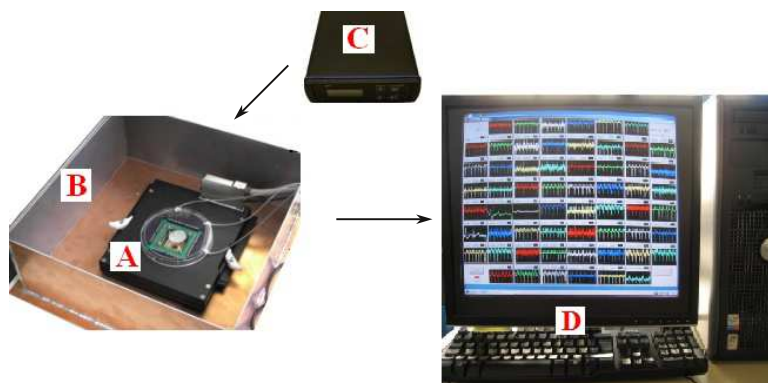


FIGURE 2.26. – Plateforme MEA permettant d'enregistrer le champ de potentiel extracellulaire de cellules cardiaques en culture mono-couche. (a) l'amplificateur, (b) cage de Faraday, (c) régulateur de température, (d), système d'acquisition de signaux

Les signaux apparaissant à la surface des cellules ont des amplitudes de l'ordre des dizaines de microvolt. Pour les acquérir et les visualiser, une amplification est requise (figure 2.26a). La température des MEAs est régulée par un élément chauffant et une sonde de température incorporée dans l'amplificateur MEA 1060 qui permet l'asservissement avec une correction proportionnelle intégrale-dérivée (figure 2.26c). La température de consigne est atteinte en moins de 30 s à 5 min, selon la configuration du système. La température de la MEA peut être contrôlée dans une gamme allant de +20 °C à +50 °C. Les sorties sont isolées à la terre et n'interfère donc pas avec l'installation expérimentale. Pour limiter le bruit lié à l'environnement, la platine d'amplification contenant le MEA est placée à l'intérieur d'une cage de Faraday (figure 2.26b). Le MEA est recouvert d'un couvercle d'une boîte de Pétri pour réduire l'évaporation du milieu et la déshydratation des cellules induites par réchauffement de la platine. Pour enregistrer et visualiser les

14. Fibronectine : une glycoprotéine extracellulaire, une substance d'adhérence biologique particulièrement présente dans le tissu cardiaque.

15. Phosphate Buffered Solution : c'est une solution tampon à base de sels de phosphate.



FIGURE 2.27. – Interface du programme d’acquisition montrant les 60 voies. Les signaux ont été acquis avec une fréquence d’échantillonnage de 1 kHz.

signaux issus de 60 électrodes sous forme d’une cartographie complète des propriétés électrophysiologiques, une interface d’acquisition et de visualisation en temps réel a été développée (figures 2.26d, 2.27). Avec ce système, la disposition spatiale des électrodes sur la MEA a été reproduite à travers les différentes voies d’acquisition. Grâce à la relation linéaire entre certaines caractéristiques du potentiel extracellulaire et du potentiel d’action (intracellulaire), l’interprétation des résultats concernant les potentiels extracellulaires peut être étendue au potentiel d’action.

2.6. Conclusion

Les phénomènes notamment de transport ionique en milieu biologique sont remarquables. Les échanges de différents ions à travers les canaux ioniques garantissent le fonctionnement de cellules, d’organes et du corps entier. Les canaux ioniques ont été impliqués dans de nombreuses maladies, y compris l’hypertension, les arythmies cardiaques, les troubles gastro-intestinaux, la fibrose kystique, la douleur pathologique, le cancer et les troubles immunitaires. De nombreux médicaments sur le marché aujourd’hui agissent sur les canaux ioniques, y compris les inhibiteurs calciques pour l’hypertension et l’angine de poitrine, et les inhibiteurs (bloqueurs) des canaux sodium pour la douleur. De ce fait, une partie importante de ce chapitre est dédiée à l’explication du mécanisme fondamental des canaux ioniques.

2.6. Conclusion

Par rapport aux autres types de cellules, celles dans le cœur disposent des propriétés bien particulières, surtout l'automatisme. Cette capacité de contraction spontanée et coordonnée sans la stimulation neuronale permet au cœur de battre avec un rythme régulier. Lors d'arythmie légère, le cœur peut même récupérer son rythme normal sans intervention extérieure. Le fonctionnement est assuré par le système de conduction d'impulsions électriques du cœur. Lorsque le dysfonctionnement de transmissions de ces impulsions (potentiel d'action) se produit, au niveau cellulaire, c'est à cause de problème de canaux ioniques. D'un point de vu global, cela provoque des troubles cardiaques.

Donc, pour mieux comprendre le mécanisme de ces arythmies, nous partons de deux méthodes : l'étude numérique par des modèles cardiaques et l'étude expérimentale. Les modèles cardiaques sont des outils intéressants permettant l'étude de manière globale / qualitative des arythmies. Une liste (non exclusive) de plus de 50 modèles a été établie. Parmi ces modèles, nous n'en avons mentionné que six qui représentent les modèles clés. Comme l'objectif de nos études dans cette thèse est dans le premier temps de valider nos travaux, le modèle simplifié (modèle FHN) nous convient bien. Nous allons l'utiliser dans nos études numériques. Côté expérimental, bien évidemment, des valeurs plus précises de potentiel membranaire permettent de mieux de comprendre la cellule. L'enregistrement intracellulaire devient naturellement le choix de préférence. En revanche, un manque historique des équipements aux prix abordables et des méthodes d'analyse pertinentes et efficaces, empêche les études sur les canaux ioniques (potentiel intracellulaire, soit potentiel d'action) depuis des années. Puisque l'enregistrement de potentiel extracellulaire nécessite moins d'expertises particulières, malgré une résolution temporelle médiocre d'enregistrement extracellulaire contrairement à un enregistrement intracellulaire, il reste toujours le premier choix pour rentrer dans le domaine. Avec notre plateforme MEA, nous avons pu obtenir des potentiels extracellulaires de culture cardiaque in vitro. Grâce à la relation linéaire entre les potentiels intracellulaire et extracellulaire, les potentiels extracellulaires permettent toutefois de répondre à certaines questions concernant le potentiel d'action.

En résumé, ce chapitre fournit des notions fondamentales de l'électrophysiologie cardiaque et des informations concernant l'outil expérimental qui reste à notre disposition.

Chapitre 3.

Fibrillation auriculaire et ondes spirales

3.1. Introduction	55
3.2. Modèle et méthode	59
3.2.1. Normalisation de l'équation ionique	60
3.2.2. Paramètre de diffusion d	62
3.2.3. Conductance maximale de sodium g_{Na}	63
3.3. Génération des ondes spirales	64
3.3.1. Courant de stimulation i_{stim}	64
3.3.2. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu légèrement arythmique	65
3.3.3. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu avec des obstacles	66
3.4. Suppression des ondes spirales	69
3.4.1. Courant de stimulation i_{stim}	69
3.4.2. Méthode de suppression d'ondes spirales	69
3.4.3. Optimisation des paramètres et résultats	70
3.4.3.1. Stimulation globale	71
3.4.3.2. Seuil de génération d'ondes	74
3.4.3.3. Stimulation hybride	76
3.5. Conclusion	79

3.1. Introduction

Malgré une recherche abondante depuis des décennies, les mécanismes de l'arythmie cardiaque sont encore loin d'être compris. Cependant, de très nombreuses études

3.1. Introduction

montrent que les ondes électriques ne se propagent plus d’une manière planaire mais plutôt en mode “micro-réentrée” dans le cas de certaines arythmies [?, ?, ?, ?, ?, ?]. En fait, des preuves expérimentales sur la présence des ondes spirales ré-entrantes dans le tissu cardiaque sont données dans la littérature [?, ?, ?, ?]. Ces micro-réentrées provoquent souvent des effets indésirables. Elle sont considérées comme responsables de la fibrillation dans les oreillettes et les ventricules avec des comportements différents. La fibrillation ventriculaire (FV), responsable de la mort subite d’origine cardiaque, peut être considérée comme une arythmie mortelle tridimensionnelle avec de multiples micro ré-entrées situées profondément à l’intérieur du muscle endocardique [?]. En raison de ses caractéristiques électrophysiologiques, la FV a été un sujet de recherche important depuis des années [?, ?, ?]. Le seul traitement disponible et efficace est en effet la défibrillation électrique via des défibrillateurs externes automatisés (DEA), ou via les défibrillateurs cardiaques implantables (DCI), qui consiste à délivrer un choc électrique bien calibré, afin de terminer les ondes électriques désordonnées dans le cœur, de synchroniser à nouveau les contractions des fibres du myocarde et de permettre au cœur de battre normalement à nouveau.

Contrairement à la FV, la fibrillation auriculaire (FA) est associée à des effets moins graves, mais elle est l’arythmie cardiaque la plus fréquemment diagnostiquée. Sa présence est un facteur prédictif indépendant de la morbidité et de la mortalité. Un des principaux objectifs du traitement de la FA paroxystique ou persistante est de soulager les symptômes par une stratégie de contrôle du rythme [?]. Puisque les parois endocardiques d’oreillettes sont beaucoup plus fines que leurs homologues des ventricules, la FA peut donc être considérée comme une arythmie cardiaque *bidimensionnelle*. Pour la FA, la thérapie pour rétablir et maintenir un rythme sinusal normal est multidimensionnelle avec des traitements différents allant de la thérapie pharmacologique à la cardioversion électrique et à l’ablation par radiofréquence [?]. Tandis que le taux de récurrence de FA est élevé, l’efficacité de ces méthodes est limitée par de nombreux effets secondaires [?].

La défibrillation de la FA par la stimulation électrique est peu utilisée à cause du manque de connaissance sur son mécanisme électrophysiologique. De plus, la défibrillation conventionnelle utilise plutôt des chocs électriques assez importants pour assurer que la fibrillation soit terminée. Lors de la FA, ce genre de méthode pourrait être plus dangereux pour le patient que la FA elle-même. Depuis quelques années, le concept de

stimulation électrique ou stimulation sous le seuil (*subthreshold stimulation*) avec une faible amplitude et une fréquence élevée devient de plus en plus connue et acceptée. La défibrillation pour la FA devient alors envisageable.

À ce jour, il y a deux concepts connus pour restaurer un rythme sinusal en utilisant la stimulation électrique. Le premier consiste à réinitialiser tout le cœur en appliquant un choc électrique de haute tension via un dispositif dédié de défibrillation (interne ou externe) afin de supprimer la plupart des fronts d'onde de fibrillation. Cette méthode de défibrillation cardiaque externe ne peut être réalisée très fréquemment car elle doit être effectuée sous une anesthésie générale. Le maintien du rythme sinusal normal par des chocs de cardioversion interne de manière répétitive via des dispositifs implantés a également été prouvé comme efficace et sûr. Cependant augmenter les seuils de défibrillation est accompagné d'une sensation de douleur accrue, l'intolérance du patient est donc la principale raison de l'arrêt de cette thérapie [?].

La deuxième méthode est basée sur le concept d'Allessie affirmant qu'il existe un nombre critique de micro ré-entrées, en dessous duquel, l'arythmie cardiaque ne peut plus être maintenue et sera transformée en rythme normal [?]. D'autres études récentes in vitro ont suggéré que le maintien de l'arythmie peut dépendre d'activités périodiques d'un certain nombre de noyaux d'ondes (micro ré-entrées) [?, ?, ?]. Ces micro ré-entrées, sont en général sous forme d'ondes spirales (OS). Leurs centres, souvent définis comme un engin rotatif qui génère le front de spirale, tournent à des fréquences relativement élevées. Les ondes se propagent d'une façon très complexe à travers le myocarde. En effet, l'activation du substrat tissulaire (oreillettes ou ventricules) à hautes fréquences entraîne un comportement de fibrillation dans ces tissus.

Il est ainsi connu que, sous certaines conditions, les stimulations électriques peuvent modifier la dynamique d'OS [?, ?, ?]. Par ailleurs, ce genre de stimuli peut terminer les OS, soit empêcher la formation de rotor. Cette hypothèse pourrait expliquer le mécanisme global de défibrillation par stimulation électrique. Notamment, au niveau cellulaire, la propagation des potentiels d'action dans le milieu excitable est contrôlée par les canaux ioniques potentiel-dépendants dans les cellules. Ces canaux sont fermés lorsque le potentiel membranaire est proche du potentiel de repos. Ils commencent à ouvrir rapidement si le potentiel membranaire augmente jusqu'au seuil d'activation. La FA ne peut pas être arrêtée par de simples stimulations appliquées justement à un seul

3.1. Introduction

site sur le tissu ou le cœur [?], cependant une stimulation multifocale peut aider à arrêter les fronts d'onde dans une zone sélectionnée en réinitialisant le potentiel membranaire sous son seuil d'activation.

Allessie a montré que, lors de la FA induite électriquement dans des cœurs de chien, il a été possible de contrôler le processus local fibrillatoire par une stimulation focale rapide grâce à une grille d'électrodes à l'appendice auriculaire gauche [?]. Cependant, cette méthode a échoué pour terminer la FA à cause de la dimension limitée de zone de contrôle. Afin de terminer le chaos spatio-temporel dans les milieux excitables, d'autres auteurs ont utilisé une matrice de points de contrôle et étudié l'influence de l'amplitude de stimulation [?]. En réalité, il y a d'autres paramètres à prendre en compte.

D'autres méthodes de suppression d'OS basées sur les conditions aux bords ou l'inhomogénéité spatiale [?, ?] sont soit difficiles à contrôler du fait de l'hétérogénéité d'un tissu cardiaque, ou sont associées à la génération de nouvelles ondes dans le tissu. Dans [?], un maillage spatialement étendu qui pourrait être plus efficace dans l'élimination de turbulences d'ondes a été mentionné. Mais les paramètres optimaux des signaux de stimulation n'ont pas été définis. En effet, ces techniques sont limitées car elles pourraient régénérer de nouvelles ondes en éliminant les OS.

La défibrillation / stimulation auriculaire idéale doit supprimer toutes les ondes spirales dans une zone sélectionnée pour arrêter la fibrillation sans provoquer de nouvelles ondes. En revanche, nos études in vitro [?, 2] ont montré que la stimulation électrique peut provoquer également des ondes spirales dans le tissu cardiaque. On constate pourtant que ces ondes spirales in vitro sont occasionnelles et difficiles à être obtenues systématiquement. Les résultats sont souvent différents, même avec les mêmes paramètres de stimulation et avec des cultures issues de la même préparation. Il est donc important de savoir pourquoi et comment la stimulation électrique induit les ondes spirales. Sinon, au lieu de supprimer ces ondes spirales, si la stimulation électrique génère d'autres ondes, il est inutile d'appliquer cette méthode.

Afin de répondre à cette préoccupation, l'objectif dans le premier temps de ce chapitre, est d'exploiter le mécanisme de formation d'ondes spirales par la stimulation électrique dans le tissu cardiaque [1]. Les études se font avec un modèle cardiaque normalisé à partir d'un modèle ionique générique qui permet d'analyser qualitativement les résultats obtenus. Pour être plus proche de la réalité (nos études in vitro), deux catégories de

simulation ont été effectuées : une de génération d’ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu légèrement arythmique, l’autre dans le cas d’un tissu comportant des obstacles. Une relation entre le rayon de l’électrode de stimulation et l’amplitude de stimulation, permettant la génération d’ondes spirales, est obtenue.

Ensuite, on passe à la suppression d’OS [?, 4]. Nous appliquons d’abord une stimulation globale au tissu. S’en suit une optimisation des paramètres de stimulation. Par exemple, nous avons défini le nombre de sites nécessaires de stimulation via un réseau d’électrodes ; nous avons optimisé la fréquence et le rapport cyclique de stimulation. L’amplitude doit être aussi basse que possible afin d’éviter de nouvelles spirales et d’empêcher la réintroduction d’arythmie cardiaque. Mais cette amplitude minimale est encore assez élevée. Nous avons étudié alors une deuxième option, en élaborant une stratégie hybride basée sur la stimulation et la modification de la dynamique des canaux sodiques du tissu simulé. En augmentant le seuil de génération d’OS, nous avons montré qu’il est possible de protéger le tissu d’une ré-introduction d’arythmies. Nous avons alors cherché à identifier le meilleur équilibre entre le nombre de cellules nécessaires à stimuler par rapport au nombre total de cellules simulées et le seuil de la génération d’OS.

3.2. Modèle et méthode

Dans la littérature scientifique, il existe de très nombreux modèles d’excitation cardiaque, par exemple, les modèles de Luo-Rudy 1 et 2 [?, ?] ou encore de Ten Tusscher-Noble-Panfilov [?] (Tableau 2.1). Ces modèles sont réalistes et sont des outils intéressants pour étudier l’activité cardiaque au niveau cellulaire, la simulation de ces modèles nécessite pourtant une charge de calcul important. En même temps, le réglage des paramètres est très complexe pour certains modèles qui peuvent avoir plus de 100 variables / équations à résoudre. Les modèles analytiques sont au contraire faciles à étudier et simuler. Leur principale inconvénient est que les résultats sont normalisés et ne permettent pas d’observer les phénomènes étudiés de façon quantitative. Afin de combler l’écart entre les modèles réalistes et analytiques, nous allons donc faire une dénormalisation d’un modèle analytique, plus précisément, un modèle analytique de type FitzHugh-Nagumo vers un modèle ionique générique.

3.2. Modèle et méthode

3.2.1. Normalisation de l'équation ionique

Nous partons d'une équation générique ionique du milieu excitable avec des unités réalistes,

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = C_m d \Delta V(x, y, t) - i_{Na} - i_{other} + i_{stim}, \quad (3.1)$$

où C_m est la capacité membranaire (F cm^{-2}); $V(x, y, t)$ est le potentiel transmembranaire (mV) à (x, y) au moment t ; d est le paramètre de diffusion ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$); Δ est l'opérateur de Laplace continu; i_{Na} est le courant sodique ($\mu\text{A cm}^{-2}$); i_{other} , il s'agit principalement de la somme du courant potassium et du courant de fuite ($\mu\text{A cm}^{-2}$) et i_{stim} est le courant de stimulation ($\mu\text{A cm}^{-2}$).

Les dynamiques des courants dans le modèle FHN peuvent être caractérisées comme "lent-rapide", où celle du courant sodique correspond à la partie rapide et s'exprime sous la forme

$$i_{Na} = k \cdot \frac{g_{Na}}{V_d^2} \cdot V(V - V_a)(V - V_b). \quad (3.2)$$

Biologiquement, k , terme de pondération, intervient dans le contrôle de la dynamique du courant sodique et la cinétique des canaux sodiques. Dans ce modèle, changer k entraîne la modification de la dynamique du courant de sodium ainsi que la modélisation de la valeur et la position de nullclines dans l'espace des phases. g_{Na} est la conductance maximale de sodium ($\text{mS V}^{-2} \text{cm}^{-2}$); V_a et V_b sont respectivement le potentiel d'activation et d'inactivation. V_d est un paramètre de pondération ($V_d = 1 \text{ V}$).

En remplaçant i_{Na} dans l'équation Eq.(3.1) par Eq.(3.2), on obtient :

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = C_m d \Delta V - k \cdot \frac{g_{Na}}{V_d^2} \cdot V(V - V_a)(V - V_b) - i_{other} + i_{stim}. \quad (3.3)$$

On suppose $v = \frac{V}{V_b}$, $\alpha = \frac{V_a}{V_b}$, et en convertissant l'opérateur de Laplace continu en

l'opérateur de Laplace numérique avec un pas spatial δh , cela entraîne :

$$\begin{aligned}
 C_m \cdot V_b \frac{\partial v}{\partial t} &= -k \frac{g_{Na}}{V_d^2} \cdot v V_b (v V_b - V_a) (v V_b - V_b) + i_{others} + i_{stim} + C_m V_b \cdot d \frac{\Delta v}{\delta h^2} , \\
 &\Downarrow \\
 C_m \cdot V_b \frac{\partial v}{\partial t} &= -k \frac{g_{Na}}{V_d^2} \cdot V_b^3 \cdot v (v - \alpha) (v - 1) + i_{others} + i_{stim} + C_m V_b \cdot d \frac{\Delta v}{\delta h^2} , \\
 &\Downarrow \\
 C_m \frac{\partial v}{\partial t} &= -k \frac{g_{Na}}{V_d^2} \cdot V_b^2 \cdot v (v - \alpha) (v - 1) + \frac{i_{others}}{V_b} + \frac{i_{stim}}{V_b} + C_m \cdot d \frac{\Delta v}{\delta h^2} , \\
 &\Downarrow \\
 C_m \frac{V_d^2}{g_{Na} \cdot V_b^2} \frac{\partial v}{\partial t} &= -k \cdot v (v - \alpha) (v - 1) + \frac{V_d^2}{g_{Na} \cdot V_b^3} i_{others} + \frac{V_d^2}{g_{Na} \cdot V_b^3} i_{stim} + C_m \frac{d \cdot V_d^2}{g_{Na} \cdot V_b^2 \cdot \delta h^2} \Delta v ,
 \end{aligned}$$

soit :

$$\frac{\partial v}{\partial \tau} = D \Delta v - k \cdot v (v - \alpha) (v - 1) - I_{other} + I_{stim}, \quad (3.4)$$

avec :

$$\tau = \frac{g_{Na} \cdot V_b^2}{C_m} \cdot t \quad (3.5)$$

$$D = C_m \frac{1}{g_{Na} \cdot V_b^2 \cdot \delta h^2} \cdot d \quad (3.6)$$

$$I_{others} = \frac{1}{g_{Na} \cdot V_b^3} \cdot i_{others} \quad (3.7)$$

$$I_{stim} = \frac{1}{g_{Na} \cdot V_b^3} \cdot i_{stim} \quad (3.8)$$

où τ est le temps normalisé, d est normalisé en D . I_{stim} , le courant de stimulation normalisé. Le courant I_{other} dans le modèle FHN est introduit par une variable de recouvrement w qui indique la capacité du milieu à revenir à son état de repos après la propagation d'impulsions :

$$\frac{\partial w}{\partial \tau} = \varepsilon (v - \gamma w) \quad (3.9)$$

où ε et γ sont deux constantes sans dimension.

Les équations ci-dessus nous permettent d'obtenir des valeurs réalistes à partir de celles numériques et vice versa. En général, $V_b = 122 \text{ mV}$ [?] et la capacité membranaire $C_m = 10^{-6} \text{ F cm}^{-2}$ [?,?]. Pourtant, en fonction des études expérimentales, les valeurs du coefficient de diffusion d et la conductance maximale du courant sodique g_{Na} disposent d'une grande variété.

3.2. Modèle et méthode

3.2.2. Paramètre de diffusion d

Dans les simulations numériques, le coefficient de diffusion d permet de créer un scénario de propagation d'ondes en rendant les cellules les unes dépendantes des autres. Dans le cas homogène, d est constant (quelque soit la dimension de simulation). Nous pouvons également simuler la géométrie, l'anisotropie et l'hétérogénéité d'une fibre, tissu même de l'oreillette entière par la variation de d de différente dimension dans laquelle le coefficient de couplage de chaque cellule peut être défini.

Valeur	Unité	Année	Référence
1	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	1995	[?]
0.3125	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	1998	[?]
1, 0.1	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	1998	[?]
0.76	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	2000	[?]
0.5, 1, 2	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	2004	[?]
1.25	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	2004	[?]
1.54	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	2006	[?]
0.00025	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	2007	[?]
1.54, 0.385, 0.0428	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	2007	[?]
1.171 ± 0.221	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	2008	[?]

TABLEAU 3.1. – Différentes valeurs de d (coefficient de diffusion) dans la littérature

Le d varie entre 0.00025 et $1.54 \text{ cm}^2 \text{s}^{-1}$ dans la littérature (Tableau 3.1). L'intérêt est d'étudier la propagation dans le tissu en incluant potentiellement un nombre important d'ondes. Cela implique d'augmenter le nombre de cellule constituant le tissu. Cependant la quantité de données à prendre en compte lors de l'intégration numérique augmente, les limites en temps de simulation et les ressources mémoires sont rapidement atteintes. Une autre approche consiste à réduire la taille des ondes de propagation. Ainsi à taille constante de réseau (nombre de cellules constant), on peut obtenir une augmentation du nombre d'ondes en présence. Or, la taille des ondes (c'est à dire la largeur) est proportionnelle au coefficient de couplage d , c'est pourquoi la valeur de d utilisée dans l'étude qui suit a été choisie pour être plutôt faible ($d = 0.026 \text{ cm}^2 \text{s}^{-1}$ et donc $D = 0.1$ dans l'équation (3.6)) tout en restant dans la fourchette des valeurs biologiques

présentées dans le tableau (3.1).

3.2.3. Conductance maximale de sodium g_{Na}

La conductance maximale de sodium g_{Na} dépend des études expérimentales ou numériques. A l'origine, les valeurs de g_{Na} pour les modèles cardiaques ont été calquées sur celles issues des études neuronales qui sont généralement assez grandes (plus de $100 \text{ mS V}^{-2} \text{ cm}^{-2}$). Les progrès des techniques expérimentales ont permis de mesurer et d'acquérir plus spécifiquement la conductance de courants sodium cardiaque, qui est entre $4 \text{ mS V}^{-2} \text{ cm}^{-2}$ et $150 \text{ mS V}^{-2} \text{ cm}^{-2}$ (Tableau 3.2) selon le type de tissu.

Valeur	Unité	Année	Référence	Note
70.7, 80, 160	mS cm^{-2}	1952	[?]	<i>neurone</i>
120	mS cm^{-2}	1973	[?]	<i>cœur d'embryons de poulet</i>
150	mS cm^{-2}	1975	[?]	<i>purkinje fibers</i>
4	mS cm^{-2}	1977	[?]	<i>ventricule, Beeler-Reuter</i>
23	mS cm^{-2}	1980	[?]	<i>cœur</i>
0.16	mS cm^{-2}	1986	[?]	<i>ventricule</i>
9, 21 $\sim$ 35	mS cm^{-2}	1988	[?]	<i>tissu atrial humain</i>
17.5 $\sim$ 35	mS cm^{-2}	1991	[?]	<i>ventricule</i>
35	mS cm^{-2}	1993	[?]	<i>cœur du rat</i>
27	mS cm^{-2}	2000	[?]	<i>arythmogène, cœur humain</i>
1.5	mS cm^{-2}	2004	[?]	<i>ventricule, Pendlit</i>

TABEAU 3.2. – Différentes valeurs de g_{Na} : conductance maximale de sodium dans la littérature

Dans notre étude, nous nous intéressons à la fibrillation auriculaire, notre choix pour g_{Na} est alors $g_{Na} = 23 \text{ mS V}^{-2} \text{ cm}^{-2}$ [?], une valeur de référence de la conductance maximale de sodium pour le cœur entier ainsi pour les oreillettes.

Il faut noter avant tout que, compte tenu de la différence de longueurs¹ de potentiels d'action (PA) et des différentes propriétés de modèles cellulaires, cette conversion

1. Le PA sodique dure moins de 1 ms, celui de courant calcique dure 100 ms ou plus longtemps. Le PA auriculaire humain normal dure en général $383 \pm 103 \text{ ms}$ [?].

3.3. Génération des ondes spirales

d'unités ne peut fournir que des informations approximatives d'ordre général.

3.3. Génération des ondes spirales

Des simulations ont été effectuées sur un tissu cardiaque composé d'une grille de 200×200 cellules et sont basées sur un schéma de Runge-Kutta d'ordre 4. Les paramètres dans ces simulations sont $d_x = 0.0268 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$, $d_y = 0.1342 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$, $\epsilon = 0.005$, $\gamma = 0$ et $\alpha = 0.1$ où d_x (resp. d_y) correspond au coefficient de diffusion suivant l'axe x (resp. l'axe y). Le système est donc anisotrope (resp. $d_x \neq d_y$), c'est généralement le cas dans le tissu cardiaque. La fréquence et le rapport cyclique du signal de stimulation sont respectivement $F = 10.70 \text{ Hz}$, $\theta = 0.5$.

3.3.1. Courant de stimulation i_{stim}

Pour simuler de façon réaliste la génération des ondes spirales dans le tissu cardiaque, nous considérons un tissu à travers lequel les ondes planes se propagent périodiquement comme dans la situation biophysique (en cas d'activité autonome et régulière). Une source d'onde émettant des ondes planaires régulières est placée dans un coin de la grille de cellules. Comme dans nos manipulations expérimentales, une seule électrode est utilisée pour stimuler les CMs. Par conséquent, dans les simulations numériques, les stimuli sont envoyés par une électrode qui a une zone d'influence circulaire de rayon R . Puisque la résistance dans le tissu empêche la propagation de courant et étant donné que ces résistances sont linéairement distribuées, l'amplitude de ces stimulations dépend alors de la distance r à partir du centre de stimulation. Il est défini comme suit :

$$I_{stim}(r) = \begin{cases} I \cdot (1 - \frac{r}{R}), & \text{si } 0 \leq r \leq R; \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases}$$

Dans nos simulations préliminaires (conditions basales sur un tissu homogène), peu importe les paramètres choisis, aucune onde spirale n'a été générée.

Deux catégories de simulation ont été effectuées : une avec un tissu homogène dans des conditions de légère arythmie, l'autre sur un tissu hétérogène (présence d'obstacles) dans des conditions basales (propagation périodique stable).

3.3.2. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu légèrement arythmique

Dans cette section, nos simulations montrent qu'il est possible de transformer des ondes planaires en ondes spirales dans un tissu légèrement arythmique. En cas d'arythmie, l'intervalle diastolique de potentiels d'action est modifiée artificiellement pour être légèrement prolongé ou raccourci. Considérant le cas où cet intervalle est plus long que

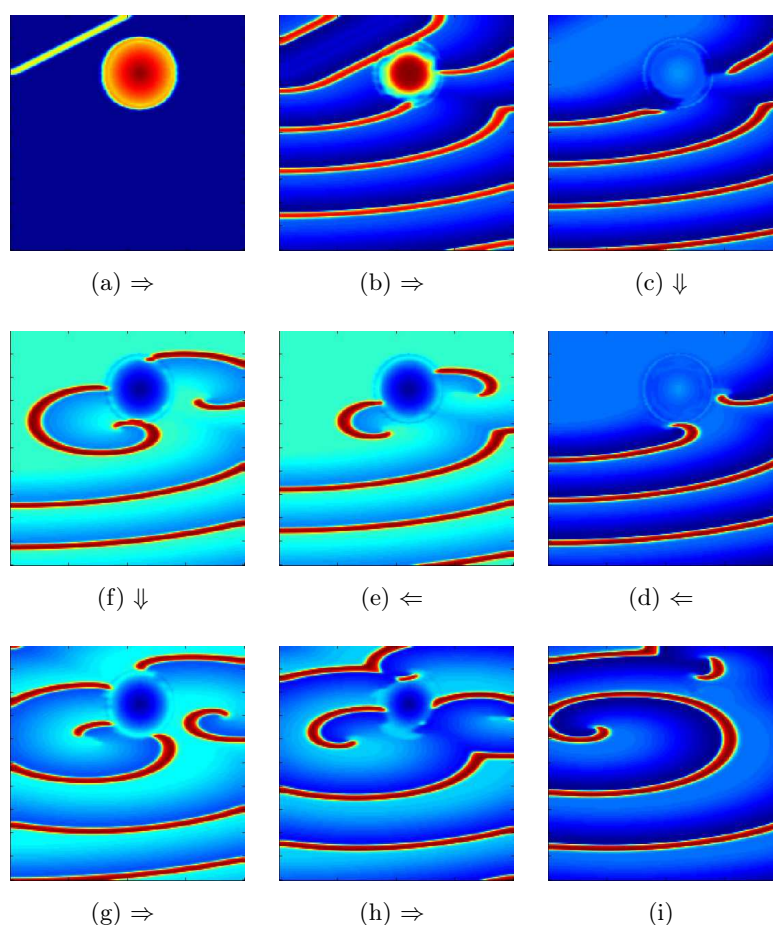


FIGURE 3.1. – Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu légèrement arythmique. (a) : la source d'ondes planaires et la zone de stimulation ; (b) $\Rightarrow$ (c) : la propagation d'ondes planaires ; (d) $\Rightarrow$ (i) : la génération et l'évolution des ondes spirales. La couleur rouge indique la dépolarisation des cellules et la couleur bleue indique leur période réfractaire.

3.3. Génération des ondes spirales

la normale, si la stimulation est appliquée pendant ce temps, on observe que les ondes planaires existantes s'accrochent à l'électrode et tournent autour de celle-ci. Une fois un noyau de spirale formé, une onde spirale est générée. Les collisions avec les nouvelles ondes arrivant, ces ondes spirales vont induire plus de spirales plutôt que de disparaître (figure 3.1).

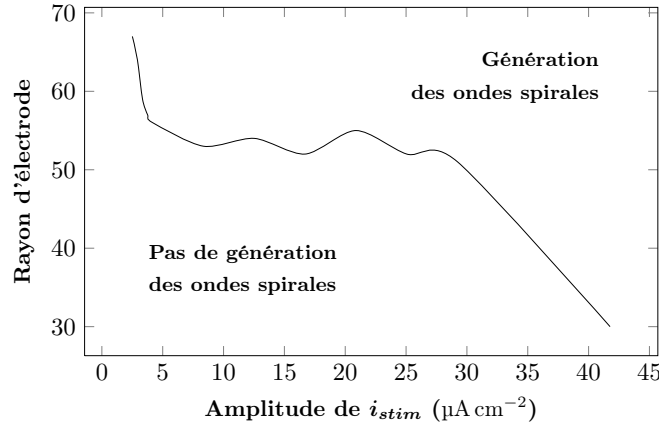


FIGURE 3.2. – L'amplitude de stimulation vs. rayon d'électrode de stimulation

Les résultats montrent que la génération d'ondes spirales dépend du rayon d'électrode de stimulation, comme illustré à la figure (3.2). La courbe correspond au seuil de génération d'ondes spirales. Lorsque le rayon R est autour de 52, on remarque que le seuil de génération d'ondes varie légèrement pour une stimulation entre $5 \mu A cm^{-2}$ et $25 \mu A cm^{-2}$. Cette zone permet de définir la limite d'activation des cellules pour un rayon d'électrode donné. En dehors de cette zone, la relation entre le rayon et l'amplitude est inversement proportionnelle, c'est-à-dire, si R augmente, i_{stim} diminue et inversement.

3.3.3. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu avec des obstacles

Le résultat précédent montre que dans un état arythmique, une stimulation externe peut provoquer des ondes spirales dans certaines conditions. Dans nos études expérimentales de génération de spirales, le tissu cardiaque peut être dans deux états : soit l'état stable rythmique ou l'état arythmique. Ainsi le second schéma de stimulation est

pour un tissu dans un état rythmique, mais en présence d'obstacles.

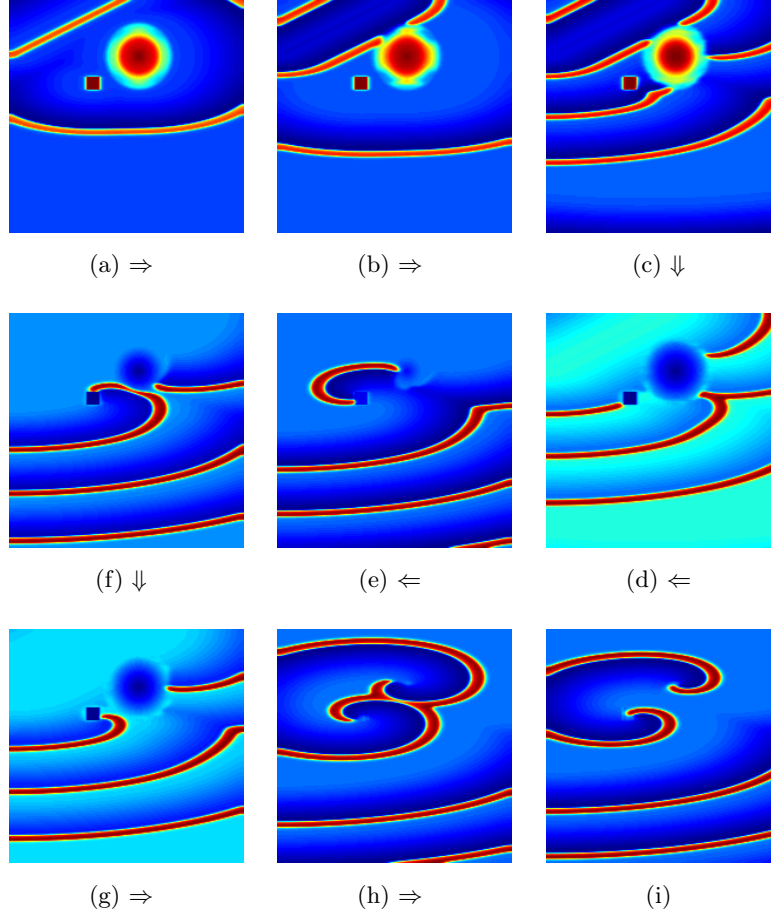


FIGURE 3.3. – Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique dans un tissu ayant des obstacles : (a) : la source d'ondes planaires, zone de stimulation et un obstacle rectangulaire ; (b) $\Rightarrow$ (c) : la propagation d'ondes planaires ; (d) $\Rightarrow$ (i) : la génération et l'évolution d'ondes spirales. La couleur rouge indique la dépolarisation des cellules et la couleur bleue indique leur période réfractaire.

Les obstacles sont souvent modélisés comme des isolants parfaits satisfaisant les conditions aux bords de flux nul. Cette condition a une base physiologique puisque les orifices naturels dans les oreillettes, par exemple, sont enfermées par les tissus. Dans notre modèle, nous considérons que ces obstacles ayant des formes carrées sont incapables de transmettre le courant. Pour étudier l'effet d'obstacles sur la génération de spirale, un

3.3. Génération des ondes spirales

seul obstacle (de taille 10×10) est mis dans le tissu modélisé. Le rayon de l'électrode est fixé à $R = 30$ pour être dans la zone où des OS ne peuvent être générées.

Comme nous avons constaté que la distance entre les électrodes de stimulation et un obstacle joue un rôle important dans la génération de spirales, la deuxième étape consiste donc à étudier la relation entre cette distance et l'amplitude de stimulation.

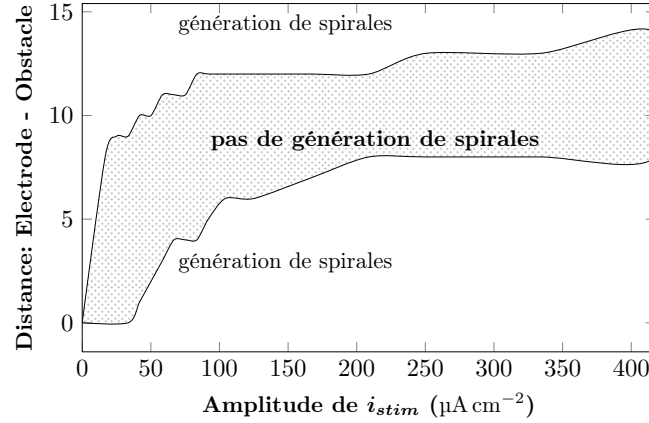


FIGURE 3.4. – L'amplitude de stimulation vs. la distance obstacle-électrode. $R = 30$.

La figure (3.3) illustre le processus de génération d'ondes spirales. En supposant qu'il n'y a qu'un seul obstacle rectangulaire dans le tissu (figure 3.3a), une source d'ondes est placée en haut à gauche du tissu qui génère des ondes planaires de manière régulière 3.3b $\Rightarrow$ 3.3c. Les ondes planaires sont cassées par cet obstacle qui devient un centre des ondes spirales. De façon similaire comme dans le précédent cas (figure 3.1), les collisions des ondes maintiennent les ondes spirales.

Dans la figure (3.4), nous pouvons voir que, avec un rayon fixe, le système est sensible aux faibles amplitudes. Lorsque l'amplitude est supérieure à $83.529 \mu A cm^{-2}$, le seuil change très peu. Il existe réellement une région où les ondes spirales pourraient être générées. Cette région est relativement petite par rapport à la taille de l'électrode et celle du tissu. Ce résultat correspond bien à nos résultats expérimentaux : le tissu est vivant et ses propriétés et activités changent au cours du temps, donc pour générer des ondes spirales, il est délicat et difficile d'affiner les paramètres pour obtenir une configuration correcte.

Les résultats montrent qu'il est possible de générer des ondes spirales par la stimulation électrique. Ces résultats expliquent, certainement partiellement et de manière non

exhaustive pourquoi nous ne pouvons pas observer les ondes spirales systématiquement dans nos expériences *in vitro*. Dans la section suivante, nous allons étudier la suppression d'ondes spirales par la stimulation électrique.

3.4. Suppression des ondes spirales

Ce paragraphe s'articule de manière suivante : après avoir défini d'abord le courant de stimulation, nous cherchons à optimiser les paramètres de stimulation afin d'atteindre notre objectif, la suppression d'OSs sous conditions qu'il n'y a pas de nouvelles ondes générées.

3.4.1. Courant de stimulation i_{stim}

Un train d'impulsion monophasique est appliqué sur le tissu simulé par des électrodes. Ce processus est introduit par la fonction de stimulation I_{stim} .

$$\left\{ \begin{array}{l} I_{stim}(x, y, \tau) = A(x, y) \cdot \text{rect}\left(\frac{F}{\theta}\tau\right) \cdot \sum_{n=0}^N \delta\left(\tau - \frac{n}{F}\right) \\ A(x, y) = \begin{cases} A, & \text{si la cellule en } (x, y) \text{ est stimulée;} \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \end{array} \right. \quad (3.10)$$

$A(x, y) \cdot \text{rect}\left(\frac{F}{\theta}\tau\right)$ est une impulsion rectangulaire d'amplitude $A(x, y)$, de fréquence F , de rapport cyclique θ , de durée $\frac{\theta}{F}$, et est centré au temps $\tau = 0$. $\sum_{n=0}^N \delta\left(t - \frac{n}{F}\right)$ est une fonction de Peigne de Dirac correspondant à une série de Dirac avec un intervalle spatial $\frac{n}{F}$.

3.4.2. Méthode de suppression d'ondes spirales

Nos études expérimentales *in vitro* et numériques ont montré qu'il est possible de générer des ondes spirales par la stimulation électrique. Afin d'étudier numériquement la suppression des ondes spirales, elles sont simulées d'une manière différente [?] que celle dans le paragraphe précédent. Le tissu cardiaque est parcouru initialement par une onde plane se propageant de gauche à droite, en ajoutant une condition initiale non-nulle à une partie du tissu (voir la figure 3.5a). Lorsque cette onde arrive au milieu

3.4. Suppression des ondes spirales

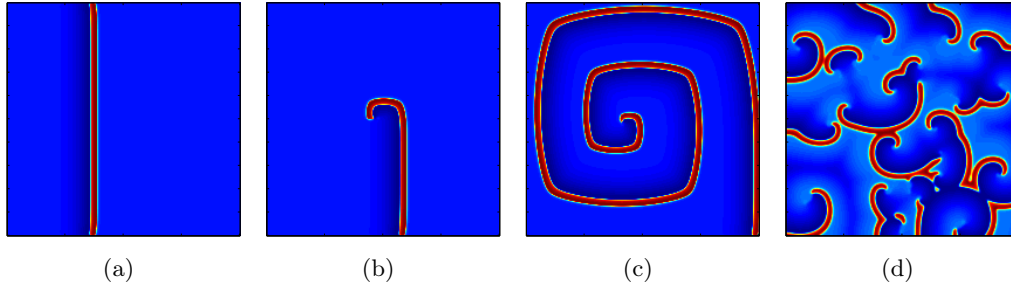


FIGURE 3.5. – Génération d'ondes spirales d'une onde plane en simulations 2D.

du tissu, la partie supérieure est remise à zéro (figure 3.5b). Une fois que l'onde plane se transforme en onde spirale (figure 3.5c), plusieurs stimulations sont appliquées de façon aléatoire (géométriquement, temporellement) sur ce tissu. Les collisions des ondes cassées par ces stimulations entraînent des multiples ondelettes dans le tissu (figure 3.5d) permettant d'obtenir un scénario de fibrillation atriale².

La méthode utilisée pour supprimer les ondes spirales est d'envoyer un train de stimuli monophasiques par un réseau d'électrodes externes (figure 3.6). Le tissu cardiaque est couvert par ce réseau d'électrodes. Pour plus de facilité et afin de restreindre le nombre de degré de liberté des simulations numériques, la taille de chaque électrode est définie étant égale à celle d'une cellule cardiaque. Le réseau est sous une forme de grille, mais d'autres modèles ou tailles sont envisageables. Le tissu est initialisé avec des spirales (figure 3.6a, avant la stimulation). La stimulation permet de perturber la propagation de ces ondes spirales, en injectant des obstacles sur leurs trajectoires. À $t = 181.11$ ms, elles commencent à disparaître (figure 3.6c). À la fin de stimulation ($t = 391.43$ ms), toutes les ondes sont terminées (figure 3.6f).

3.4.3. Optimisation des paramètres et résultats

Des simulations ont été effectuées avec un tissu isotrope cardiaque de 200×200 cellules ($\delta h = 280$ μm , $\varepsilon = 0.005$, $\gamma = 0$ et $\alpha = 0.1$) et réalisées avec un schéma de Runge-Kutta

2. l'objectif ici est de juste créer un scénario “ondes spirales en turbulence” d'un point de vu globale. Il est donc différent de celui du paragraphe précédent qui vise à étudier de manière détaillée des causes potentielles de la génération d'OSs à l'échelle cellulaire. En effet, malgré des méthodes différentes, leurs mécanismes s'appuient sur le même principe : la stimulation au dessus du seuil d'activation va provoquer un changement de potentiel dans le tissu (voir section : 3.4.3.2, figures 3.12, 3.13).

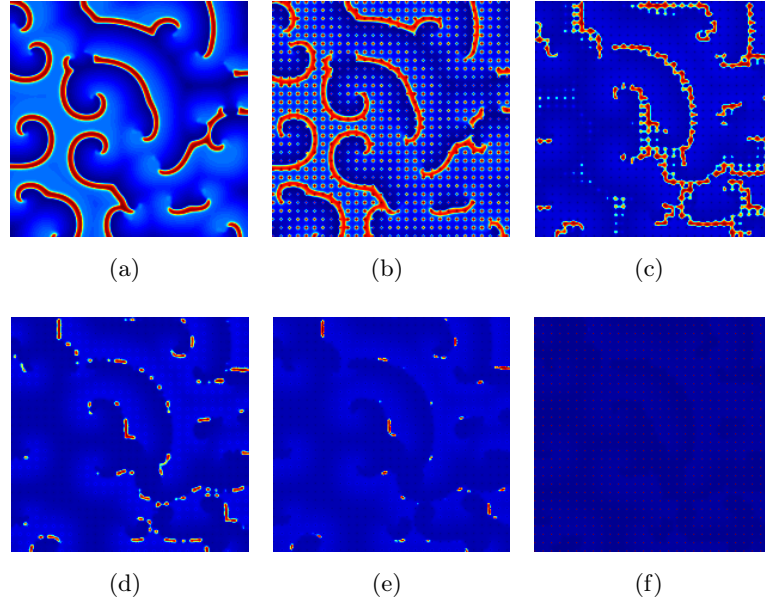


FIGURE 3.6. – Processus de suppression des ondes spirales : (a) $t = 0$ ms ; (b) $t = 26.29$ ms ; (c) $t = 181.11$ ms ; (d) $t = 219.09$ ms ; (e) $t = 265.82$ ms ; (f) $t = 391.43$ ms. (taille du tissu 200×200 cellules, $k = 1$, $A = 375.88 \mu\text{A cm}^{-2}$, $F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$, SR = 2.1%).

(des conditions aux bords de type Neumann). Pour que les résultats soient plus lisibles, nous définissons comme taux de stimulation (TS), le ratio entre le nombre de cellules stimulées et le nombre total de cellules dans le tissu cardiaque. Ainsi $\text{TS} = 100\%$ correspond au cas où toutes les cellules sont stimulées.

Deux catégories de simulations ont été réalisées pour optimiser la suppression des ondes spirales : la stimulation globale et la stimulation hybride.

3.4.3.1. Stimulation globale

Dans le cas de la stimulation globale, l'influence des paramètres du signal de stimulation sur la suppression des ondes spirales est étudiée. En considérant que les ondes spirales se propagent dans le tissu entier, ce dernier est stimulé par un courant de stimulation distribué périodiquement sur tout le tissu. Les résultats sont présentés par les rapports entre le paramètre TS et les paramètres de i_{stim} (amplitude, fréquence et rapport cyclique), dans les figures (3.7), (3.8) et (3.9).

3.4. Suppression des ondes spirales

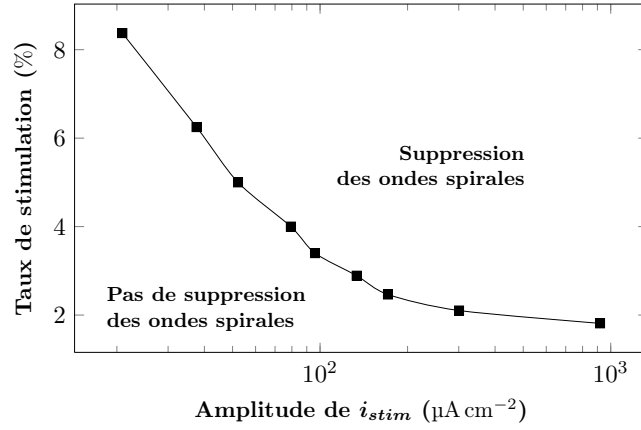


FIGURE 3.7. – Evolution du paramètre TS en fonction de l’amplitude de stimulation ($F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$, $k = 1$).

Il existe une relation décroissante entre TS et chacun de ces paramètres de stimulation. En effet, plus l’énergie appliquée est importante, plus le nombre de cellules à stimuler peut être réduit. En revanche, il existe asymptotiquement un nombre minimal de cellules stimulées nécessaire dans le processus de suppression des ondes spirales, quelque soit l’amplitude, la fréquence ou le rapport cyclique de la stimulation. Cela correspond aux résultats présentés dans [?]. La pente est très importante pour les petites amplitudes, les basses fréquences et des cycles plus petits. Cela signifie que dans ces régions, de petites variations de l’amplitude ou de fréquence pourraient fortement changer

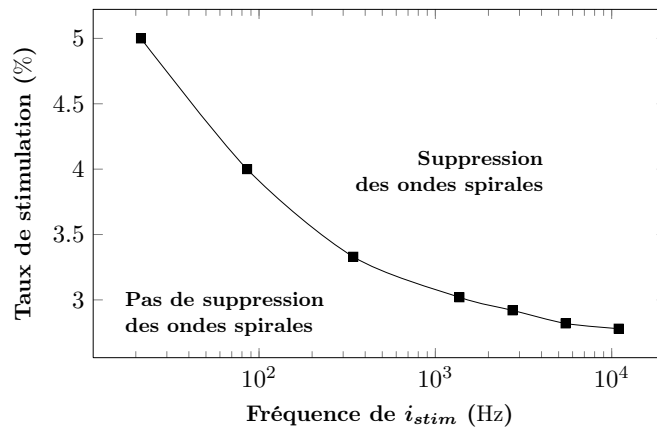


FIGURE 3.8. – Evolution du paramètre TS en fonction de la fréquence de stimulation ($A = 83.53 \mu A cm^{-2}$, $\theta = 50\%$, $k = 1$).

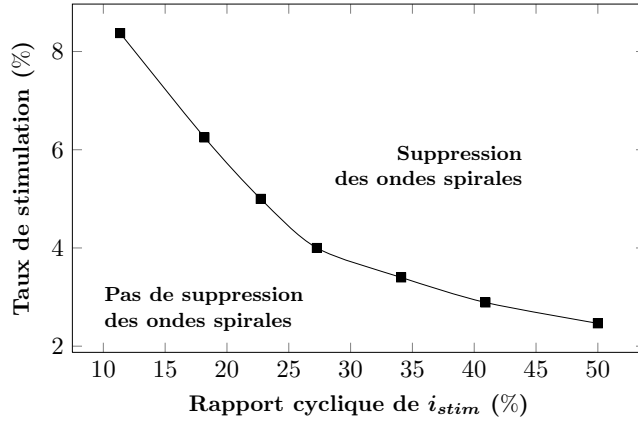


FIGURE 3.9. – Evolution du paramètre TS en fonction du rapport cyclique de stimulation ($A = 83.53 \mu\text{A cm}^{-2}$, $F = 21.40 \text{ Hz}$, $k = 1$).

le résultat du processus de suppression d'ondes spirales. Par ailleurs, la diminution de ces deux paramètres augmenterait le TS, ce qui est contradictoire avec l'objectif de stimuler un nombre réduit de cellules. En conséquence, un compromis raisonnable doit être trouvé. Dans les simulations suivantes, nous prenons $A = 83.53 \mu\text{A cm}^{-2}$, $F = 21.40 \text{ Hz}$, $\theta = 50\%$ comme valeurs de référence.

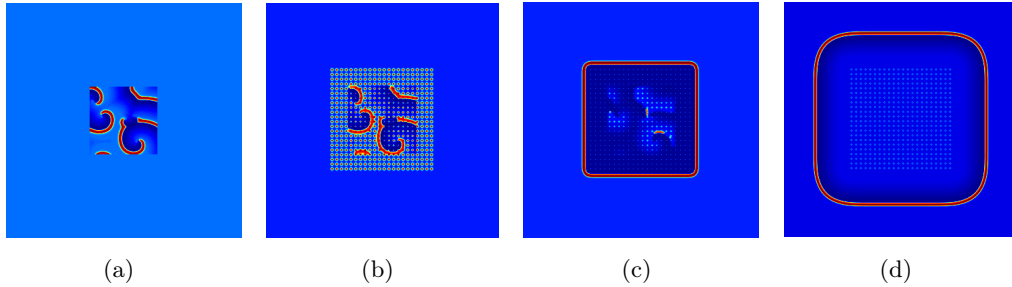


FIGURE 3.10. – De nouvelles ondes générées en dehors de la zone stimulée dans le processus de suppression des ondes spirales. Taille du tissu : 350×350 cellules, zone de stimulation 150×150 , zone de présence de spirales 100×100 . (a) $t = 0 \text{ ms}$; (b) $t = 27.00 \text{ ms}$; (c) $t = 261.73 \text{ ms}$; (d) $t = 1123.80 \text{ ms}$. ($k = 1$, $A = 83.53 \mu\text{A cm}^{-2}$, $F = 21.40 \text{ Hz}$, $\theta = 50\%$, $\text{SR} = 1.96\%$ dans la zone d'ondes spirales).

A première vue de ces résultats, il semble possible de supprimer les ondes spirales en

3.4. Suppression des ondes spirales

choisissant des paramètres appropriés, mais ce n'est valable que si la grille de stimulation couvre l'ensemble du tissu. Si cette grille couvre seulement une zone localisée du tissu, les ondes spirales peuvent être effectivement supprimées dans cette zone, mais en dehors de cette zone, la stimulation provoque d'autres ondes. (voir les fronts d'ondes dans les figures (3.10c) et (3.10d), qui se propagent vers l'extérieur de la zone stimulée sous la forme d'un carré dont les coins s'agrandissent).

Dans certaines conditions, par exemple avec une inhomogénéité locale, la présence d'obstacles ou de collisions des ondes, la nouvelle onde produite pourrait être transformée à son tour en ondes spirales. Cela implique que l'amplitude de i_{stim} est supérieure au seuil de génération d'ondes. Par conséquent, ce type de stimulation ne peut pas être considéré comme une suppression réussie d'ondes spirales.

Il est donc nécessaire de déterminer le seuil de génération de nouvelles ondes au moment de la stimulation pour optimiser les suppressions des OS.

3.4.3.2. Seuil de génération d'ondes

Considérons un tissu initialement en état de repos et stimulé par une grille d'électrodes avec une fréquence et un rapport cyclique constants, nous allons étudier l'influence de variation de k sur le seuil de génération d'ondes. La figure (3.11) présente que les valeurs

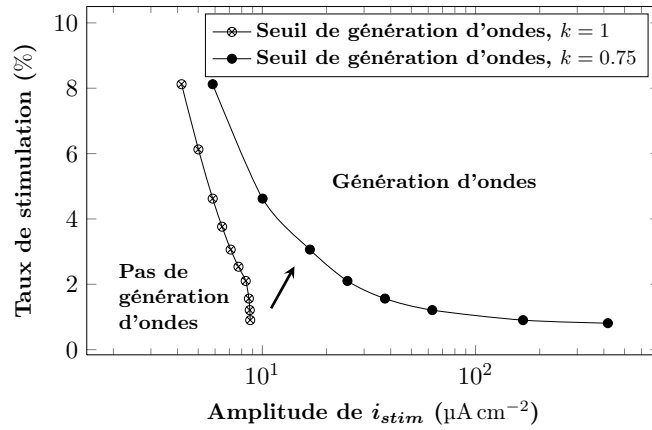


FIGURE 3.11. – Comparaison des seuils de génération d'ondes pour $k = 1$ et $k = 0.75$. ($F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$).

minimales de TS au dessus desquelles des ondes sont générées ($k = 1$ et $k = 0.75$) par rapport à l'amplitude de i_{stim} .

Comparé à la figure (3.7), lorsque $k = 1$, le seuil permettant de générer des ondes est donc beaucoup plus bas que l'amplitude nécessaire pour supprimer les ondes spirales. Il est, en conséquence, impossible d'éliminer les ondes spirales sans générer de nouvelles ondes dans ce cas. Lorsque $k = 0.75$, le seuil de la génération d'ondes est décalé et l'amplitude de i_{stim} est considérablement augmentée.

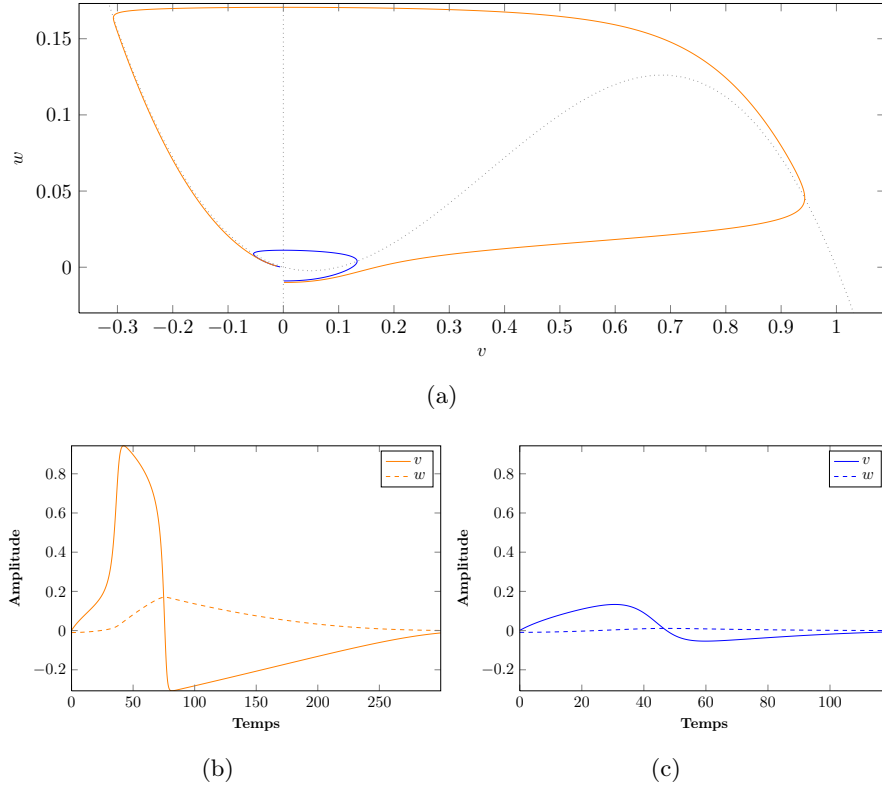


FIGURE 3.12. – Dynamique du modèle FHN dans le cas où $k = 1$. (a) Portrait de phase du modèle FHN. Les courbes continues montrent l'évolution du modèle et les courbes pointillées indiquent les nullclines v et w du modèle; (b) l'impulsion d'excitation correspondant à la courbe orange, $APA = 0.9426$ et $DPA_{90} = 62$ (conditions initiales $v = 0.001$ et $w = -0.01$). (c) perturbation au système, qui le fait revenir en état de repos, $APA = 0.1333$ et $DPA_{90} = 45$ (conditions initiales $v = 0.001$ et $w = -0.009$)

Prenons une cellule du modèle FHN pour deux cas différents : génération d'un potentiel d'action (PA) et non-génération de PA. Avec les mêmes conditions initiales, nous étudions leurs dynamiques (figures (3.12) $k = 1$ et (3.13) $k = 0.75$). L'amplitude de

3.4. Suppression des ondes spirales

potentiel d'action de v (resp. w) APA est définie comme l'amplitude du front montant de PA (la dépolarisation), la durée de PA, notée DPA_{90} , est alors définie à 90% de ce front. Les trajectoires sont légèrement modifiées dans l'espace de phase lorsque k est diminué (figures 3.12a et 3.13a). Les APA sont diminuées avec 0.9426 ($k = 1$) contre 0.8356 ($k = 0.75$) pour générer un PA (figures 3.12b et 3.13b). Cela signifie que, pour obtenir un PA d'amplitude de même niveau, il faut une stimulation plus forte pour le cas où $k = 0.75$ que celle lors de $k = 1$. La perturbation au système renforce bien ce dernier résultat : 0.1352 ($k = 0.75$) contre 0.1333 ($k = 1$) qui indique le système est moins réactif dans le premier cas (figures 3.12c et 3.13c).

Ainsi, diminuer la valeur de k , serait un moyen potentiel permettant de supprimer ces ondes spirales sans engendrer de nouvelles ondes.

Afin d'étudier l'influence de k sur la génération des ondes, des stimulations par une seule électrode dans le tissu initialement en état de repos ont été effectuées. Cette électrode se situe tout au centre du tissu. Comme indiqué dans la figure (3.14), l'amplitude minimum de i_{stim} provoquant la génération d'ondes peut atteindre $A = 2.09 \text{ mA cm}^{-2}$ lorsque $k = 0.75$, qui est 238 fois plus grand que celui correspondant au cas de $k = 1$ ($A = 8.77 \text{ } \mu\text{A cm}^{-2}$).

Dans le paragraphe suivant, l'effet de la modification du paramètre k sur la suppression d'ondes spirales est étudié.

3.4.3.3. Stimulation hybride

D'après les résultats précédents, la suppression au niveau local d'ondes spirales par des stimuli électriques sans engendrer de nouvelles ondes peut être obtenue en modifiant la valeur du paramètre k . Biologiquement, cela pourrait correspondre à l'utilisation d'agents pharmacologiques dans le but de réduire la conductance des canaux sodiques [?, ?, ?, ?]. Cela aboutit à une méthode hybride. Tout d'abord, nos résultats de simulation montrent que, lorsque $k < 0.73$, il n'est même pas possible d'exciter le tissu. Les cellules ont seulement des oscillations sous le seuil. Compte tenu du fait que le modèle FHN est un système dynamique "lent-rapide", la vitesse d'onde planaire dépend principalement de la dynamique rapide dans la phase de dépolarisation du potentiel d'action. Dans ce cas, la vitesse est notamment une fonction du seuil non-linéaire α de la conductance du courant sodique et du paramètre de diffusion d [?, ?]. Elle dépend également de la

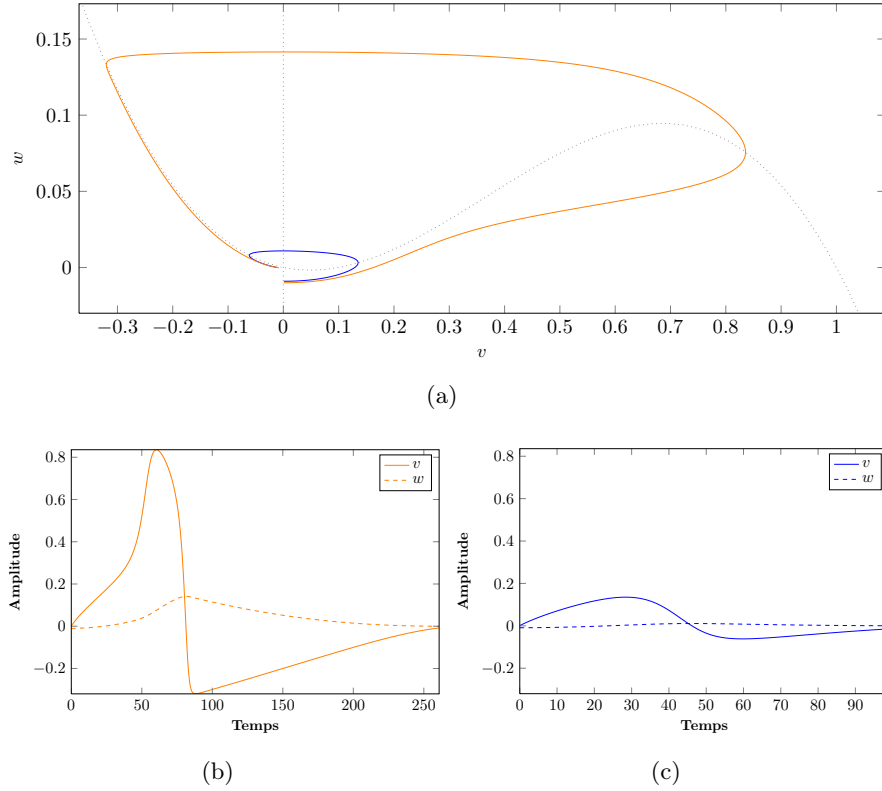


FIGURE 3.13. – Dynamique du modèle FHN dans le cas où $k = 0.75$. (a) Portrait de phase du modèle FHN. Les courbes continues montrent l'évolution du modèle et les courbes pointillées indiquent les nullclines v et w du modèle; (b) l'impulsion d'excitation correspondant à la courbe orange, $APA = 0.8356$ et $DPA_{90} = 71$ (conditions initiales $v = 0.001$ et $w = -0.01$). (c) perturbation au système, qui le fait revenir en état de repos, $APA = 0.1352$ et $DPA_{90} = 43$ (conditions initiales $v = 0.001$ et $w = -0.009$)

valeur de k . Toutefois, il existe un seuil de vitesse, en dessous duquel le système devient instable et les ondes n'arrivent pas à se propager à travers le tissu. Comme k contrôle la dynamique du courant sodique, il est raisonnable qu'une valeur relativement petite de k se traduira par une excitabilité trop faible des tissus stimulés, entraînant l'effondrement des ondes.

Les résultats de la stimulation hybride sont présentés dans les figures (3.15), (3.16), (3.17) et (3.18). Diminuant k , les deux courbes se rapprochent l'une à l'autre : le seuil

3.4. Suppression des ondes spirales

de génération d'ondes augmente tandis que le seuil de suppression diminue. Lorsque $k = 0.75$ (figure 3.18), elles sont inversées par rapport au cas où $k = 1$ (figure 3.15). Dans les régions **B**, **E** et **H**, les ondes spirales ne peuvent pas être supprimées. De plus, la stimulation provoque l'émergence d'ondes potentiellement nocives. La suppression peut être effectuée dans les régions **C**, **F** et **I**, mais ces stimulations vont normalement induire de nouvelles ondes. La situation est instable et aléatoire. Rien ne se passe (pas de suppression d'ondes spirales et aucune génération d'ondes) dans **A**, **D**, **G** et **J**, la stimulation n'influence pas notablement la dynamique du tissu. Dans la dernière région

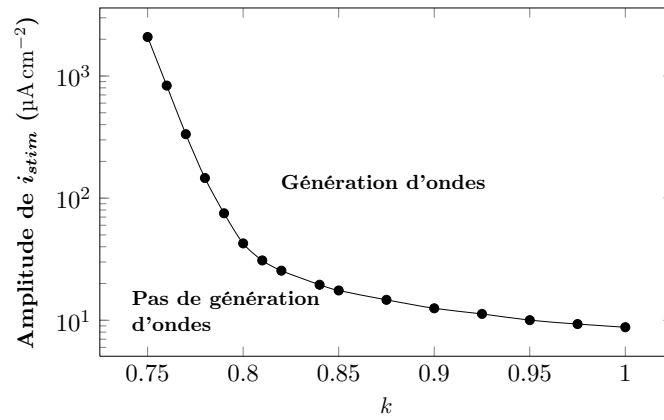


FIGURE 3.14. – Amplitude de stimulation vs. k caractérisant le seuil de génération d'ondes, dans le cas d'une seule électrode de stimulation. ($F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$).

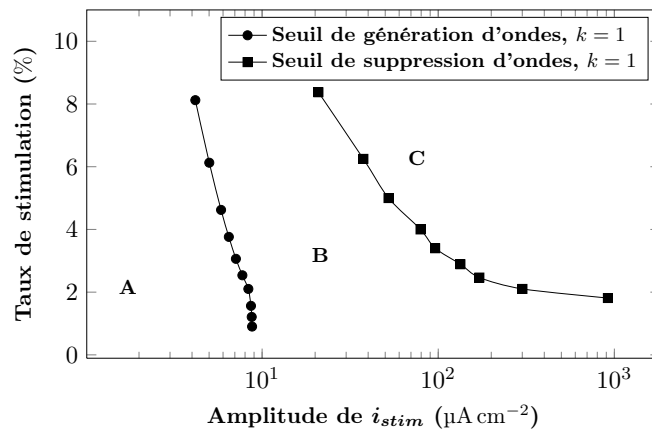


FIGURE 3.15. – Comparaison du seuil de génération d'ondes et le seuil de suppression OS avec $F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$. $k = 1$.

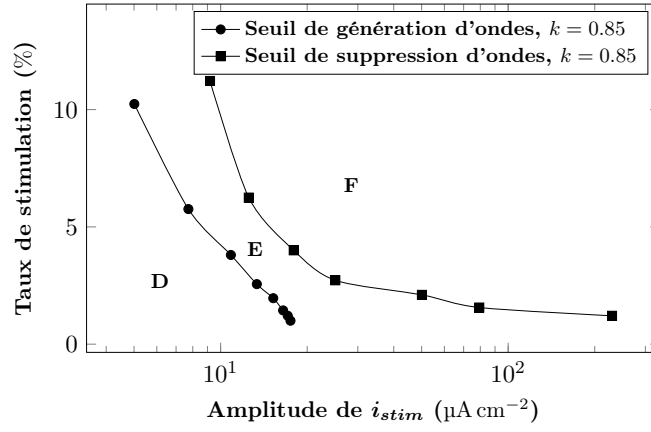


FIGURE 3.16. – Comparaison du seuil de génération d'ondes et le seuil de suppression OS avec $F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$. $k = 0.85$.

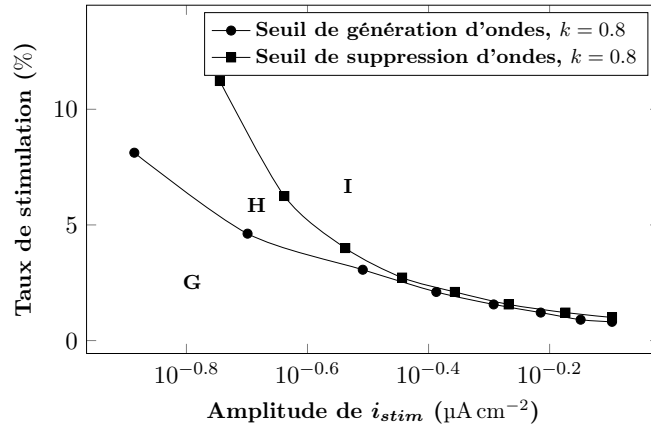


FIGURE 3.17. – Comparaison du seuil de génération d'ondes et le seuil de suppression OS avec $F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$. $k = 0.8$.

Q, les ondes peuvent être supprimées sans provoquer de nouvelles ondes. Le tissu lui-même est encore excitable après la suppression d'ondes. Cette région est intéressante dans l'optimisation du processus de stimulation.

3.5. Conclusion

Dans ce chapitre, deux études ont été abordées : la génération et la suppression des ondes spirales par la stimulation électrique.

3.5. Conclusion

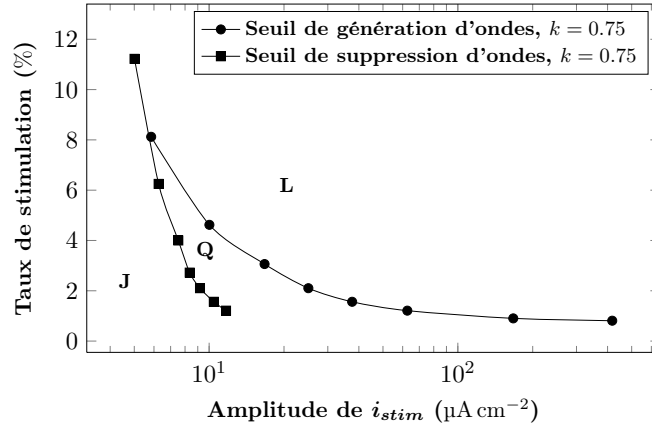


FIGURE 3.18. – Comparaison du seuil de génération d'ondes et le seuil de suppression OS avec $F = 21.40$ Hz, $\theta = 50\%$. $k = 0.75$.

La première étude a confirmé que la stimulation électrique peut provoquer des ondes spirales dans le tissu cardiaque en réponse à l'observation dans nos expériences *in vitro*. Cependant, il a été observé expérimentalement dans nos cultures qu'il est difficile d'obtenir systématiquement des ondes spirales en stimulant un tissu normal ou arythmique. Deux hypothèses sont proposées : l'un de tissu homogène légèrement arythmique et l'autre pour un tissu hétérogène (en présence d'obstacle). Ces deux hypothèses ont été confirmées.

L'intérêt dans le premier cas est donc de trouver la relation entre l'amplitude de stimulation et la taille de l'électrode. Les résultats montrent la dépendance de génération d'OS en fonction de la puissance de la stimulation. Pour obtenir le même résultat, les petites électrodes nécessitent une amplitude plus élevée. Cela pourrait limiter l'intérêt clinique de cette procédure. Il est alors nécessaire de faire un compromis pour éviter les effets négatifs apportés par la taille de l'électrode et l'amplitude de stimulation. Ces résultats montrent également, lors de $R = 52$, le tissu est assez résistant aux stimulations. Cela révèle l'existence d'un seuil d'activation du tissu.

Dans le deuxième cas, l'influence de la distance obstacle-électrode sur la génération d'ondes spirales a été examinée. L'existence d'une région étroite montre que la distance entre l'électrode et l'obstacle joue un rôle important. Cela expliquerait la difficulté de la génération d'OS dans les expériences *in vitro*.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, la suppression d'ondes spirales par la stimu-

lation électrique dans le but de proposer une méthode hybride de défibrillation a été étudiée. Il est connu que la fibrillation auriculaire (FA) engendre la FA de part l'auto-entretien de ce phénomène [?]. Pourtant, selon le concept d'Allessie, la FA peut aussi se détruire si le nombre de spirales n'est pas suffisant pour maintenir cette arythmie cardiaque [?]. Idéalement, la méthode de défibrillation (stimulation auriculaire) doit être capable de supprimer suffisamment les ondes potentiellement arythmogènes dans une région dédiée et ainsi arrêter la fibrillation du cœur entier, sans générer de nouvelles. Cette idée a été testée dans cette thèse en simulant le tissu cardiaque par le modèle FHN. Comparé à certains modèles ioniques, le modèle FHN est généralement considéré comme simple et a ses défauts. Cependant, il semble être bien adapté pour la modélisation de la dynamique principale des canaux ioniques nécessaires à notre étude.

Les résultats ont montré qu'il est possible de supprimer les spirales dans une zone locale en utilisant une stratégie hybride. Cette stratégie combine l'optimisation de stimulations multifocales avec une grille d'électrodes et la modification de canaux sodiques du tissu cardiaque. Bien que cette stratégie ne soit qu'une solution locale et temporaire (la zone confinée pourrait être colonisée par les ondes extérieures), elle serait intéressante pour restaurer le rythme sinusal normal, sous certaines conditions en considérant par exemple le concept d'Allessie. Les paramètres physiques comme la taille et la géométrie du réseau d'électrodes ainsi que le nombre des électrodes de stimulation nécessaires sont pris en compte. Quelques paramètres optimaux de stimulation ont été identifiés pour empêcher la réinduction de nouvelles ondes. Toutefois, afin d'aborder cette question, l'une des options disponibles est de modifier la dynamique du potentiel d'action (la modification des canaux sodiques a été privilégiée).

En pratique clinique, il est bien connu que les médicaments anti-arythmiques peuvent augmenter le taux de succès de défibrillation auriculaire. Les molécules Na^+ bloqueurs sont souvent utilisées pour contrôler le rythme cardiaque, et surtout pendant la FA [?,?,?,?]. Bien que leur utilisation soit limitée par des effets secondaires potentiellement graves (comme d'autres médicaments anti-arythmiques), ils restent le premier choix dans le traitement de la FA [?].

En résumé, une stratégie hybride appliquée au modèle de FitzHugh-Nagumo, qui aide à identifier les régions spécifiques où il est possible de supprimer les ondes spirales sans provoquer de nouvelles ondes de ré-entrée, a été étudiée.

Chapitre 4.

Traitement et analyse de signaux de champ potentiel extracellulaire

4.1. Introduction	84
4.2. Prétraitement de champ de potentiel extracellulaire	85
4.2.1. Débruitage de signaux	85
4.2.1.1. Débruitage de signaux par le filtrage de Savitzky-Golay	86
4.2.1.2. Débruitage de signaux par l'analyse de spectre singulier	88
4.2.1.3. Débruitage de signaux par les ondelettes	90
4.2.2. Classification de signaux	93
4.3. Analyse de la propagation et carte d'activation	93
4.4. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique	97
4.4.1. Non-linéarité de CPE par la méthode des données de substitution	98
4.4.2. Diagramme de bifurcation	100
4.4.3. Diagramme de Poincaré	103
4.4.4. Relation entre la durée et la période de CPE	108
4.5. Reconstruction d'espace de phase	110
4.5.1. Dimension d'immersion m	112
4.5.2. Décalage temporel τ	114
4.5.2.1. τ par la fonction d'autocorrélation	116
4.5.2.2. τ par l'information mutuelle	118
4.5.2.3. τ en fonction de m	120
4.5.3. Espace de phase	122
4.6. Conclusion	126

4.1. Introduction

Les signaux physiologiques souvent acquis sous forme de séries temporelles disposent d'une non-linéarité importante que les méthodes classiques d'analyse de données n'arrivent pas à identifier. En effet le comportement d'un système biologique dépend des variations de très nombreux paramètres et devient alors presque imprévisible. Les méthodes issues de la théorie de chaos et la dynamique non-linéaire permettent de comprendre ce type de comportements imprévisibles sont donc adaptés au traitement de signaux physiologiques.

Pour surmonter les limitations dans les études *in vivo* du cœur, des cultures primaires de cellules musculaires cardiaques ont été développées [?]. Cette préparation cellulaire permet des enregistrements de longues durées et de comparer ces données expérimentales avec des résultats d'études analytiques et / ou numériques. Les cultures monocouches de cardiomyocytes (CM) représentent donc un bon modèle expérimental prometteur pour les études de l'électrophysiologie cardiaque et l'arythmie cardiaque. Il peut être utilisé pour étudier le mécanisme des phénomènes de la propagation d'activation dans les tissus cardiaques et ainsi d'étudier l'origine des troubles du rythme létaux, comme la fibrillation du myocarde, la ré-entrée (plus particulièrement, les ondes spirales). L'enregistrement extracellulaire de l'activité électrique avec le MEA permet de surveiller les préparations cardiaques contractiles pendant une durée plus longue, de façon non-invasive et non toxique [?, ?, ?, ?]. Par ailleurs, appliquée aux cultures cardiaques, la technologie MEA a une meilleure résolution spatiale que la procédure de cartographie par la fluorescence et est moins invasive que les méthodes conventionnelles électrophysiologiques (enregistrement intracellulaire ou technique de patch-clamp).

Dans nos travaux précédents, l'utilisation de la technologie MEA pour étudier la propagation d'impulsion électrique dans une culture *in vitro* de cardiomyocytes dans les conditions basales a été validée. Dans la présente étude, les mécanismes arythmogènes de cette propagation sont abordés. Nos résultats préliminaires ont montré qu'il est possible de générer des arythmies et des ondes spirales en stimulant la culture par des impulsions électriques, en accord avec des résultats précédents, ce qui suggère que la stimulation rapide pourrait modifier la conduction cardiaque [?]. Etudier les ondes spirales à l'échelle cellulaire peut conduire à une meilleure compréhension de la manière par laquelle ces rotors microscopiques évoluent et se stabilisent dans le substrat myocardique. Il peut

aussi être utile pour le développement d’approches novatrices pour la prévention, le diagnostic et le traitement des arythmies cardiaques.

L’objectif de ce chapitre est par conséquent de caractériser les champs de potentiel extracellulaire (CPE), notamment les CPE dans le cas des ondes spirales. Sont d’abord présentés, la culture cardiaque et le prétraitement de CPE, par exemple, le débruitage, la classification (section 4.2). Une fois les CPE validés, une carte d’activation est ensuite établie afin de visualiser le changement de potentiel dans la culture (section 4.3). Nos études numériques ont montré qu’il est possible de générer des ondes spirales par la stimulation électrique avec les modèles cardiaques. Expérimentalement, ce résultat peut également être obtenu (section 4.4). Avant d’utiliser les méthodes non-linéaires, il faut prouver la non-linéarité de CPE. Ceci est discuté dans la section (4.4.1). Parmi les méthodes non-linéaires, celles de reconstruction d’espace de phase sont choisies pour caractériser ces différents CPE (section 4.5).

4.2. Prétraitement de champ de potentiel extracellulaire

Les cardiomyocytes (CM) du rat Wistar nouveau-né (1 à 4 jour) ont été cultivées directement sur MEA environ 4 – 5 jours. La température dans la cage de Faraday est maintenue à 37 °C pendant l’enregistrement ou la stimulation. Les 60 signaux du MEA sont acquis avec une fréquence d’échantillonnage maximale de 50 kHz par voie et une résolution de 12 bits. Les données enregistrées sont visualisées par des cartes en 2D afin d’étudier le champs de potentiel de ces cultures cardiaques in vitro. (pour plus de détails, dans ANNEXE A et [?])

Les premières expériences se réalisent dans des conditions basales, ce qui signifie que les cellules ne sont pas stimulées et sont dans le milieu nutritif (voir les signaux de champ de potentiel extracellulaire dans la figure 4.1)

4.2.1. Débruitage de signaux

Les signaux acquis sur MEA sont souvent perturbés par des bruits d’instrumentation (bruit de mesure, des algorithmes de traitement de l’appareil) et de l’environnement (perturbations électromagnétiques etc.). Pour mieux traiter ces signaux et en extraire des informations plus pertinentes, la première étape est de les débruiter. Il existe de

4.2. Prétraitement de champ de potentiel extracellulaire

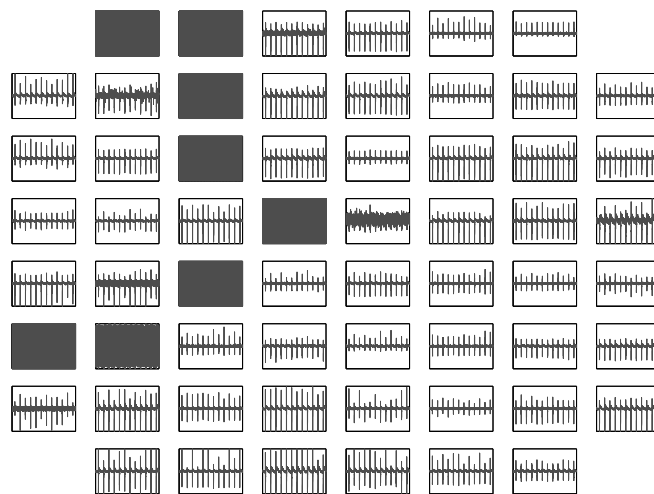


FIGURE 4.1. – Signaux de CPE dans les conditions basales.

multiples façons de débruiter un signal. La première méthode de débruitage ici est celle par le filtrage de Savitzky-Golay [?], couramment utilisée pour traiter les signaux cardiaques. Deux autres méthodes non-linéaires non-paramétriques sont ainsi comparées afin de trouver la méthode la plus adaptée aux signaux issus de la plateforme MEA.

4.2.1.1. Débruitage de signaux par le filtrage de Savitzky-Golay

Le filtre de lissage de Savitzky-Golay (SGO) (lissage de polynômes ou des moindres carrés) utilise une régression locale afin de déterminer les valeurs lissées pour chaque point [?]. L'avantage principal de cette approche est qu'elle peut préserver, de manière générale, les caractéristiques de la distribution de hautes fréquences tels que des maxima, les minima et la largeur, qui sont généralement « aplatis » par d'autres techniques habituelles (comme les moyennes mobiles, par exemple). Dans le traitement des signaux électrocardiographiques (ECG) dont les pics doivent être préservés aussi intégralement que possible, ce filtre constitue une méthode de lissage très populaire. Du fait que les CPE partagent certaines similitudes avec les signaux ECG, nous présentons d'abord cette méthode de débruitage. Cette méthode est présentée en Annexe B.

Résultat de débruitage par SGO

Un filtre d'ordre 3 avec une fenêtre glissante de longueur 41 ms a été appliqué aux potentiels de champ extracellulaire. Afin de mieux comparer les résultats de débruitage

par ces différentes méthodes, trois types de signaux sont pris comme exemples : deux avec des transitoires lents, un avec des transitoires rapides.

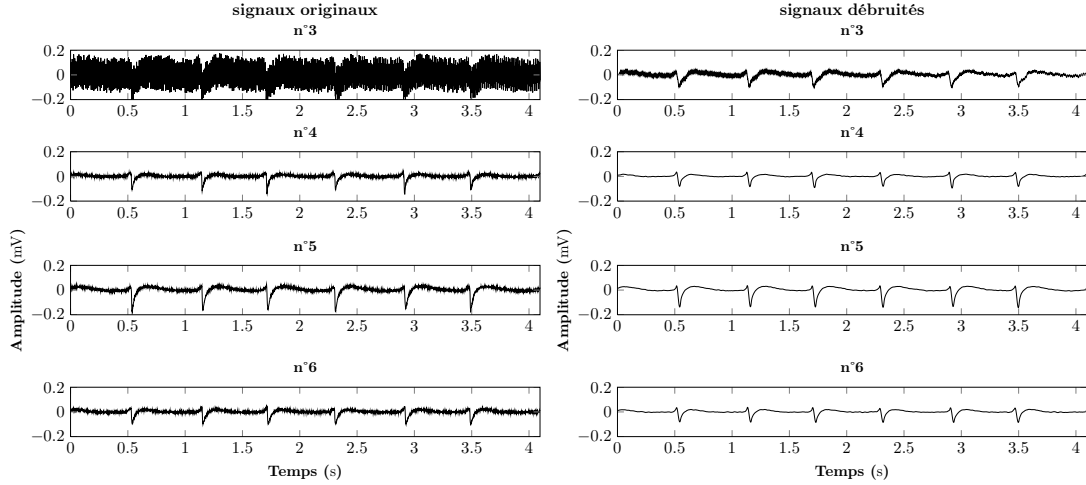


FIGURE 4.2. – Débruitage par SGO, signaux ayant un rythme régulier.

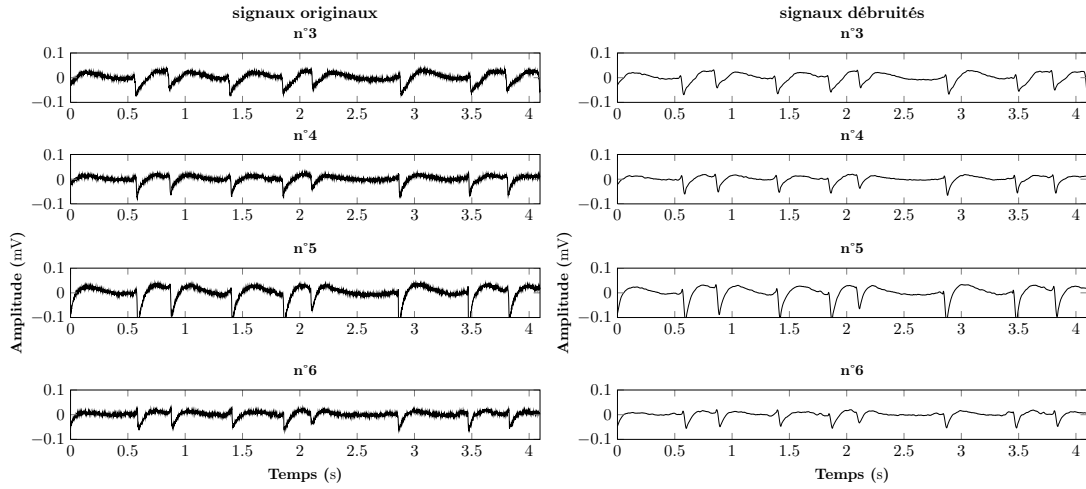


FIGURE 4.3. – Débruitage par SGO, signaux arythmiques.

Pour les signaux ayant des transitoires lents, la méthode de SGO donne un résultat correct, autant pour les signaux réguliers que pour les signaux arythmiques (voir figures 4.2 et 4.3). Cependant, dans le cas des signaux avec des transitoires rapides, la SGO qui devrait préserver les valeurs caractéristiques (par exemple, les pics), n'arrive pourtant pas à bien débruiter (figure 4.4). Les signaux reconstruits ne correspondent plus aux signaux originaux. Les pics sont plus ou moins aplatis : ce débruitage fonctionne

4.2. Prétraitement de champ de potentiel extracellulaire

malheureusement de manière exhaustive. En fait, même pour les deux premiers cas, les amplitudes des signaux débruités sont toutes inférieures à celles des originaux.

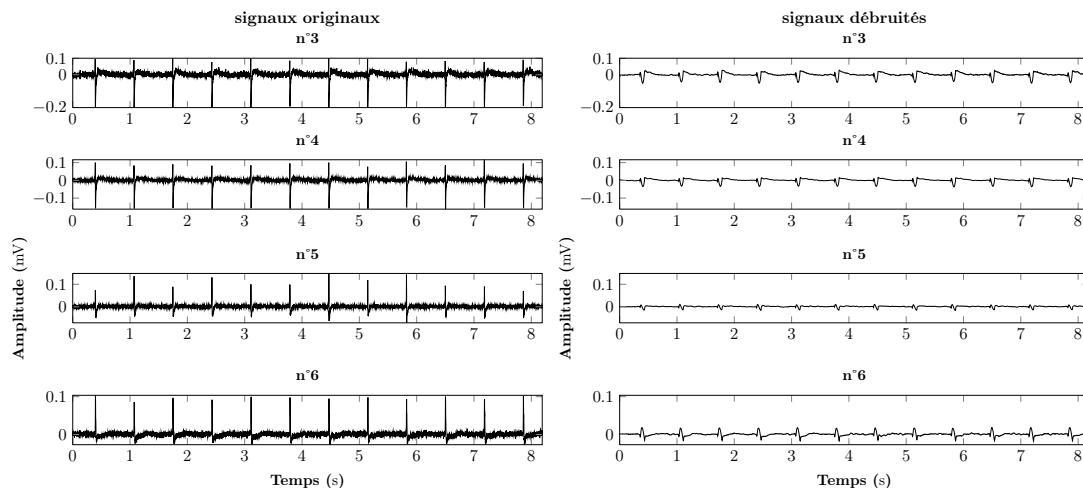


FIGURE 4.4. – Débruitage par SGO, signaux réguliers ayant des transitoires rapides.

Par conséquent, la SGO ne s’adapte pas aux CPE. Nous testons d’autres méthodes.

4.2.1.2. Débruitage de signaux par l’analyse de spectre singulier

L’analyse de spectre singulier (SSA, en anglais “Singular spectrum analysis”) est en pratique une méthode d’estimation non-paramétrique (indépendante du modèle) [?, ?]. En général, la SSA est considérée comme une méthode d’identification et d’extraction de composantes oscillatoires d’un signal. Elle permet d’obtenir les informations principales des spectres. Le signal à traiter est projeté dans l’espace construit avec ses vecteurs propres. Les informations pertinentes se traduisent par les vecteurs propres principaux. En gardant ces informations principales et éliminant les bruits qui sont projetés dans des directions secondaires, cela représente en effet une méthode de débruitage. (voir l’Annexe C pour plus de détails de la SSA.)

Résultat de débruitage par SSA

Appliqué aux mêmes signaux, le débruitage par SSA montre un résultat légèrement meilleur que la SGO. Comme la SGO, pour certains signaux ayant des transitoires lents, la SSA permet de mieux éliminer les bruits (les signaux n°4-n°6 de la figure 4.5, tous les signaux dans la figure 4.6). En revanche, si les signaux contiennent trop de bruits,

comme dans le cas du signal **n°3** de la figure (4.5), en termes de débruitage, c'est l'échec. En effet, la SSA permet de trouver la tendance dans un signal. Donc, si les signaux sont trop bruités, elle ne trouve plus cette tendance et considère que c'est un signal linéaire. On obtient alors un signal linéaire reconstruit.

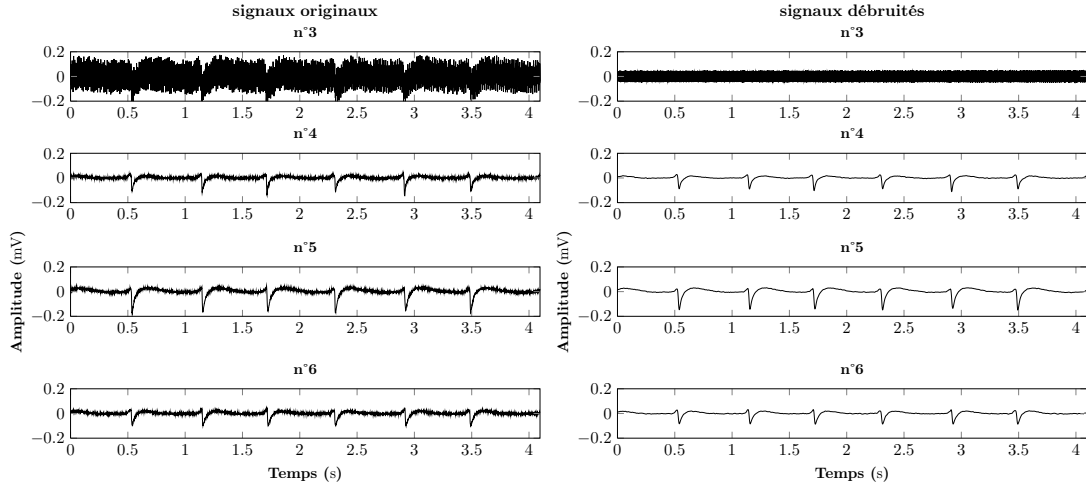


FIGURE 4.5. – Débruitage par SSA, signaux ayant un rythme régulier.

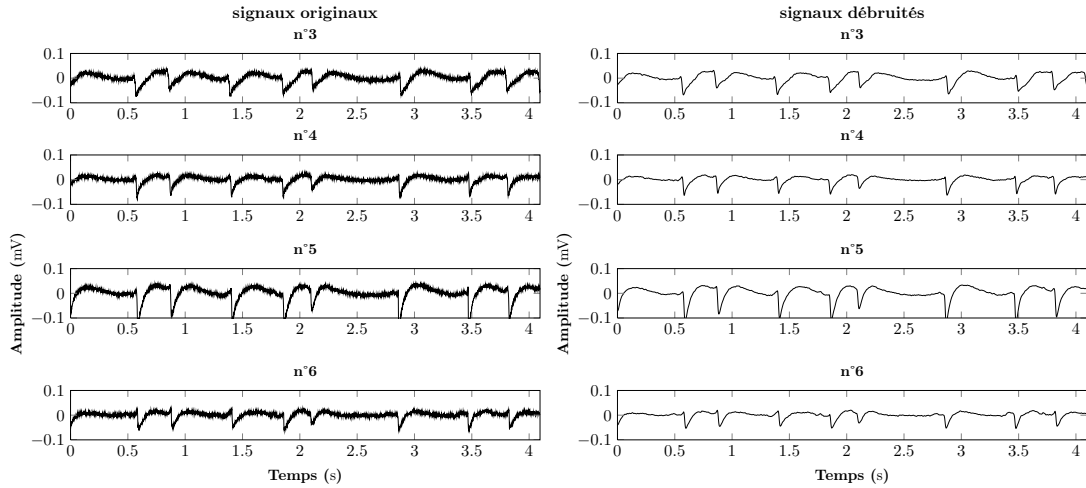


FIGURE 4.6. – Débruitage par SSA, signaux arythmiques.

Au cas où les signaux ont des transitoires rapides, les résultats par la SSA ne sont guère meilleurs que ceux de la SGO (figure 4.7). Les caractéristiques importantes de CPE ne sont pas préservées. Nous devons continuer à chercher des méthodes plus pertinentes.

4.2. Prétraitement de champ de potentiel extracellulaire

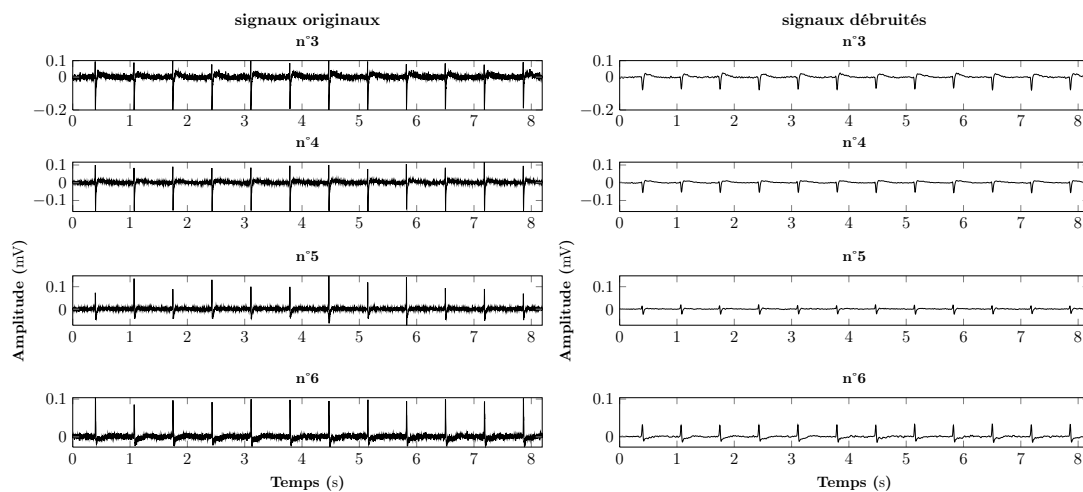


FIGURE 4.7. – Débruitage par SSA, signaux réguliers ayant des transitoires rapides.

4.2.1.3. Débruitage de signaux par les ondelettes

De très nombreuses méthodes temporelles-fréquentielles sont proposées depuis des décennies pour analyser les signaux dans des domaines comme la science, l'ingénierie et la médecine. Parmi elles, la transformée en ondelettes continue (TOC) a été un des outils les plus étudiés [?, ?]. Elle est particulièrement utile en raison de sa capacité à élucider simultanément les informations locales “spectrales-temporelles” en utilisant une fenêtre de largeur variable.

Reposant sur le fait de différentes représentations des signaux dans le domaine des coefficients d'ondelettes, la méthode de débruitage par décomposition en ondelettes est bien adaptée aux signaux contenant des transitoires rapides. En éliminant les petits coefficients d'ondelettes, le débruitage se termine par une reconstruction du signal. Cette méthode est présentée en Annexe D.

Résultat de débruitage par TOC

La décomposition multi-niveaux d'ondelette `bior3.9` est appliquée aux signaux CPE. Ce processus permet de voir deux types de coefficients : coefficients d'approximation et coefficients de détail dans la figure (4.8). Les coefficients d'approximation sont filtrés par un filtre passe-bas, quant à ceux des détails, un filtre passe-haut est mis en place. En enlevant les trois premiers niveaux de coefficients de détail et en gardant tous les coefficients d'approximation, le signal est reconstruit par une transformée discrète

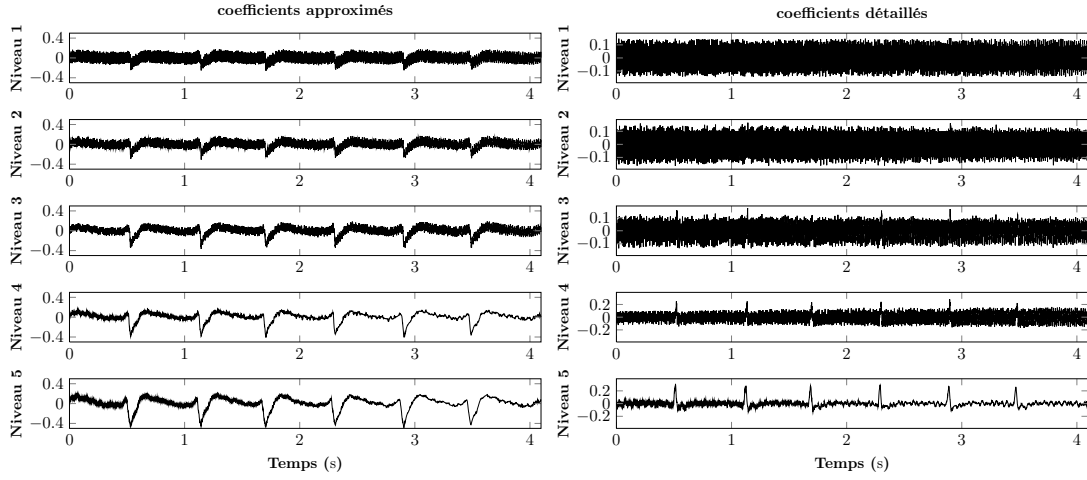


FIGURE 4.8. – Les coefficients d'approximation et de détail obtenus de la décomposition par ondelette `bior3.9`.

inverse.

Prenons les mêmes exemples des signaux CPE, comparée aux deux autres méthodes, les ondelettes donnent le meilleur résultat de débruitage, pour les signaux réguliers (figure 4.9) ainsi que pour les signaux arythmiques (figure 4.10).

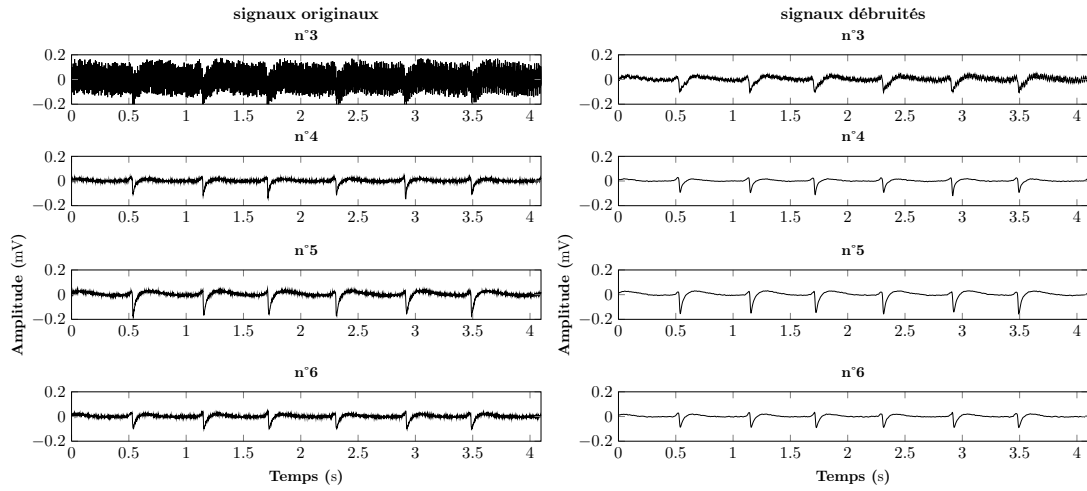


FIGURE 4.9. – Débruitage par TOC, signaux ayant un rythme régulier.

Même constat pour les signaux avec des transitoires rapides, les signaux débruités sont bien lissés et les caractéristiques (les pics négatifs ainsi que positifs) sont préservés (figure 4.11).

4.2. Prétraitement de champ de potentiel extracellulaire

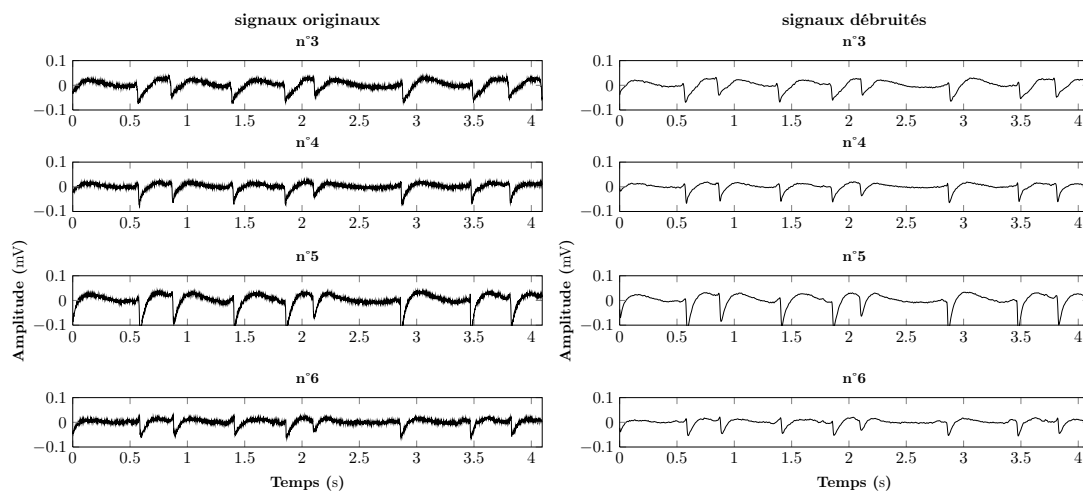


FIGURE 4.10. – Débruitage par TOC, signaux arythmiques.

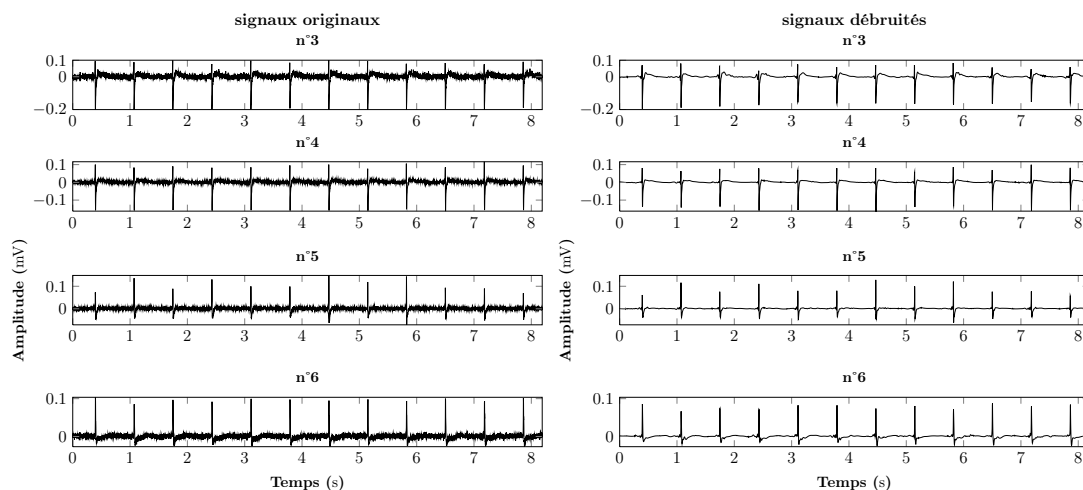


FIGURE 4.11. – Débruitage par TOC, signaux réguliers ayant des transitoires rapides.

Donc, dans la suite, cette dernière méthode TOC est utilisée pour débruitez les signaux MEA.

Le débruitage des signaux est la première étape de traitement des signaux CPE. Malgré de très bonnes performances de la méthode basée sur les ondelettes, elle ne s'adapte qu'aux signaux qui ne sont pas complètement bruités, tout comme les deux autres méthodes. Dans le cas où les signaux sont erronés (à cause de défaut d'électrodes ou matériels etc.), cette étape de débruitage pourrait créer de faux signaux. Par conséquent, il est important de distinguer les signaux corrects et les signaux à rejeter. Ceci

est traité dans le paragraphe suivant.

4.2.2. Classification de signaux

Il existe de très nombreuses méthodes pour la classification des signaux, en fonction de leurs propriétés. Lorsque la quantité de signaux est importante, l'intérêt est d'augmenter l'efficacité de la classification. C'est bien le cas des signaux CPE dont chaque enregistrement contient 60 signaux. Puisque les signaux CPE contiennent des motifs caractéristiques périodiques, un indice / un seuil de classification s'y adapte mieux. La décomposition en valeurs singulières (SVD) [?] est un outil important dans le traitement de signal, dont la valeur propre représente une bonne référence. Dans nos études, nous utiliserons cette méthode de classification.

Soit une matrice A de dimension $m \times n$ ($m \geq n \geq 1$), elle peut être représentée sous forme [?] :

$$A = \begin{matrix} m \times n \\ U \end{matrix} \cdot \begin{matrix} m \times m \\ \Sigma \end{matrix} \cdot \begin{matrix} n \times n \\ V^T \end{matrix} \quad (4.1)$$

où $U^T U = V^T V = V V^T = I_n$ et $\Sigma = \text{diag}(\sigma_1, \dots, \sigma_n)$. U est une matrice unitaire de dimension $m \times m$ ayant n vecteurs propres orthonormés associés aux valeurs propres les plus grandes de $A A^T$. V contient alors les vecteurs propres orthonormés de $A^T A$. Les éléments diagonaux de Σ sont des racines carrées non-négatives des valeurs propres de $A^T A$, qui s'appellent *valeurs singulières*, sous l'hypothèse de :

$$\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \dots \geq \sigma_n \geq 0 \quad (4.2)$$

Si le rang(A) = r , alors $\sigma_{r+1} = \sigma_{r+2} = \dots = \sigma_n = 0$. La décomposition (Eq. 4.1) s'appelle donc *la décomposition en valeurs singulières*

Dans notre étude, les signaux acquis sont des données en séries, soit des vecteurs, la matrice A sera alors de dimension $m \times 1$. Comme montré dans les figures 4.12 et 4.13, les mauvais signaux sont bien identifiés (en rouge) par la méthode SVD.

4.3. Analyse de la propagation et carte d'activation

L'analyse des "CPE" spontanés (figure 4.14) indique que la fréquence moyenne dans le cas des données présentées dans la figure (4.1) correspond à environ 90 battements par minute. En outre, une variabilité modérée de la fréquence entre les électrodes et

4.3. Analyse de la propagation et carte d'activation

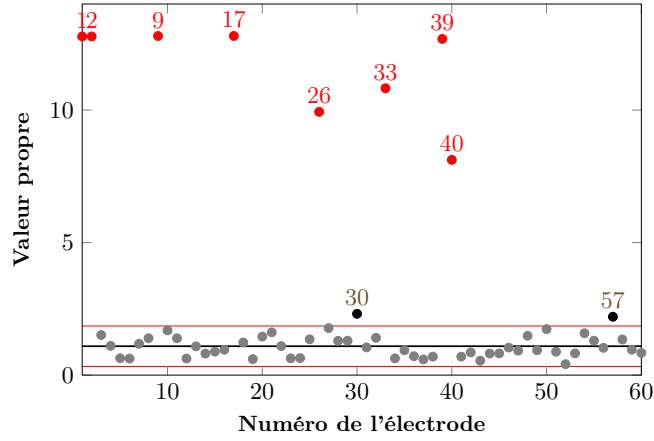


FIGURE 4.12. – Classification des signaux de champ potentiel extracellulaire par leurs valeurs propres. Points rouge, signaux à rejeter ; points gris et noirs, signaux corrects. Les lignes centrales droites en noir sont les médians (M), les lignes rouges correspondent respectivement $M \cdot (1 \pm 0.75)$.

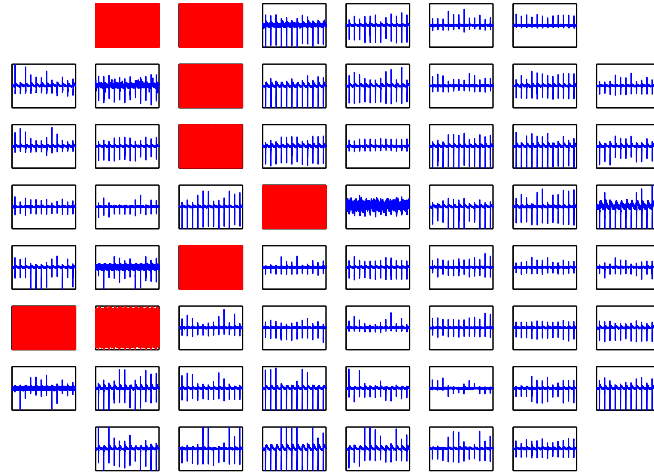


FIGURE 4.13. – Les signaux classifiés par la méthode de SVD.

entre chaque période est observée, ce qui peut être dû à un phénomène de remodelage des jonctions gaps [?], les fluctuations spontanées de la fonction de canal ionique, ou des changements aléatoires dans le chemin de la propagation. Cette dernière hypothèse semble concorder avec les données de propagation à partir des enregistrements intracellulaires du potentiel d'action [?]. En observant la distribution de la période moyenne du CPE (figure 4.15), le système de MEA est relativement stable et robuste.

Le temps d'activation locale (LAT) correspond à l'apparition du CPE sur chaque

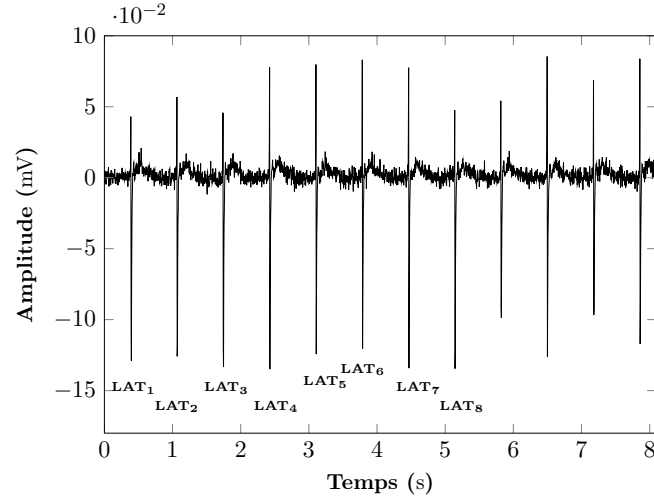


FIGURE 4.14. – Un des 60 signaux (numéro d'électrode : 16), **LAT** : le temps d'activation locale.

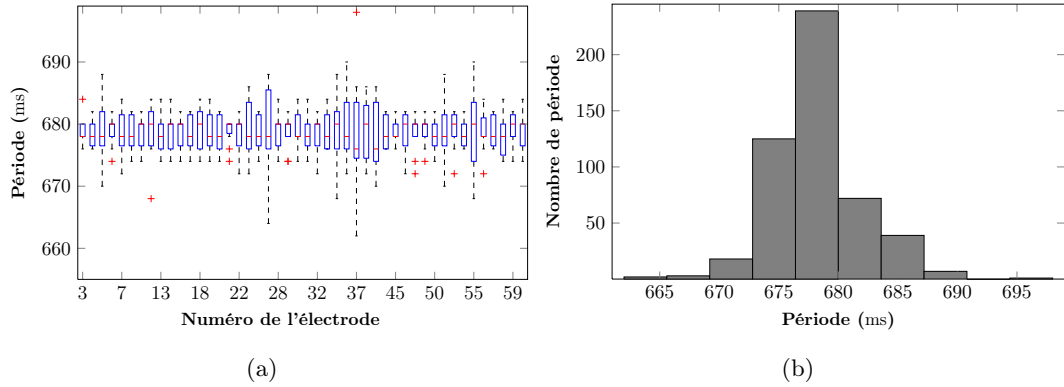


FIGURE 4.15. – (a) Diagramme en boîte de périodes des signaux issus de culture de cardiomyocytes ; (b) Histogramme de périodes des signaux issus de culture de cardiomyocytes.

électrode au cours du temps (figure 4.14). Ainsi, le LAT est déterminé pour tous les pics de chaque électrode. Ces LATs sont ensuite classés en ordre d'apparition sur la matrice d'électrodes 8×8 entre chaque période, ce qui conduit à une carte d'activation et permet d'afficher le chemin de propagation suivi par les CPE durant chaque période. La carte d'activation période-période correspondante à des signaux dans la figure (4.1) est illustrée dans la figure (4.16). Les nombres insérés dans chaque cellule sur la carte correspondent aux ordres d'activation de CPE. Globalement, les CPE se propagent

4.3. Analyse de la propagation et carte d'activation

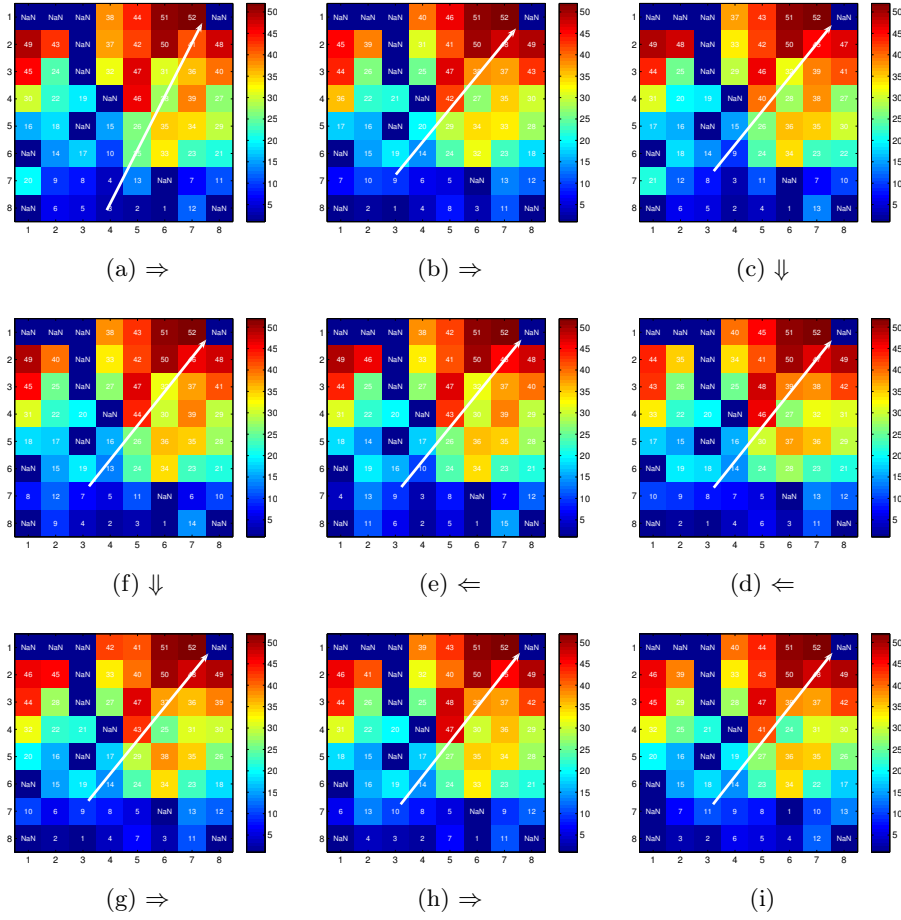


FIGURE 4.16. – La carte d'activation locale du champ de potentiel. La flèche blanche indique la direction de propagation des CPE. (a) correspond l'apparition du premier CPE et (i) illustre le neuvième CPE. NaN indique les signaux rejetés.

suivant une trajectoire quasi-rectiligne (voir les flèches blanches dans les figures (4.16) (voir de figure 4.16a à figure 4.16i). Bien que la propagation globale à travers le tissu s'effectue de manière planaire, la trajectoire de propagation des CPE fluctue légèrement à chaque période. Cela pourrait montrer que la propagation de CPE de cellule à cellule n'est pas insignifiante. Ces cartes de champs de potentiels confirment donc que les préparations de cardiomyocytes ont des activités électriques très synchronisées et que les paramètres obtenus de CPE sont stables et homogènes, comme ceux qui sont reportés pour les enregistrements endocellulaires conventionnels [?].

4.4. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique

Il existe deux méthodes in vivo / in vitro induisant la FA dans le cœur :

- Des drogues spécifiques comme l'aconitine et l'acétylcholine etc [?].
- La stimulation vagale ou électrique.

Le cœur en état de santé normal isolé ainsi que la culture cardiaque n'est pas très sensible à l'initiation des tachyarythmies et fibrillations auriculaires. La vulnérabilité à la fibrillation auriculaire est réduite dans le cœur isolé ou des cultures cardiaques, ce qui est causée par l'absence d'activité du système parasympathique. Malgré ce facteur limitant, la stimulation rapide de faible énergie peut induire des phénomènes de FA et la favoriser.

La stimulation électrique des cellules nécessite des impulsions électriques de très faible amplitude et un bon rapport signal sur bruit. Un générateur de stimulus offrant des impulsions de très bonne qualité d'une amplitude variant entre $10\mu\text{V}$ et 1mV , avec une fréquence et un rapport cyclique précisément réglables, a été conçu dans cette optique.

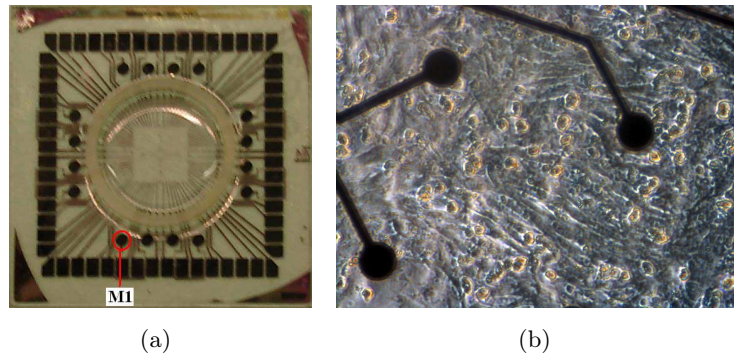


FIGURE 4.17. – MEA avec la culture de cellules cardiaques de rats nouveau-nés. (a) MEA in vitro, l'électrode de stimulation se situe à M1; (b) culture monocouche de cardiomyocytes sur MEA de grossissement $40\times$.

Les cardiomyocytes sont stimulés par un train d'impulsions externes ($200\mu\text{V}$ à la fréquence de 100Hz pendant 5 minutes), envoyé par une micro-électrode située au bord du MEA (figure 4.17). La fréquence de stimulation est choisie volontairement plus élevée que la fréquence des ondes dans la culture dans le but de perturber les activités

4.4. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique

électriques des CM. Ce protocole de stimulation provoque des altérations des activités électriques des CM représentés par des enregistrements irréguliers et désordonnés des champs de potentiels [?].

4.4.1. Non-linéarité de CPE par la méthode des données de substitution

Les signaux biologiques, physiologiques sont intrinsèquement non-linéaires. Dans ce cas, les méthodes linéaires classiques ne s'adaptent plus pour caractériser un signal non-linéaire de façon systématique. Les outils non-linéaires sont donc plus pertinents, par exemple ceux issus de la théorie de chaos. Bien qu'un signal physiologique contienne des motifs non-linéaires, cela ne permet de prouver que sa non-linéarité est reflétée dans un signal spécifique mesuré. Par conséquent, avant de conduire des études non-linéaires, il est nécessaire de vérifier la non-linéarité de ces signaux pour justifier leurs applications.

Une des méthodes populaires pour déterminer la non-linéarité d'un signal est l'analyse par des données de substitution (*surrogate data analysis*, SDA) [?]. Dans l'hypothèse où le signal cible est linéaire, on effectue des tests de linéarité de ce signal. Si cette hypothèse est retenue et qu'on peut trouver des corrélations dans ce signal, sa linéarité est prouvée. Dans le cas contraire (corrélations nulles), il est très probable que le signal soit non-linéaire.

La SDA a pour objectif de tester des données de substitution ayant les mêmes moyennes, variances et spectres de puissance. On applique d'abord la transformée de Fourier pour les données expérimentales, puis on rend la phase aléatoire avant d'effectuer la transformée inverse de Fourier [?].

- transformer les données expérimentales $x(t_j), j = 1, \dots, N$ en vecteur complexe :

$$z(n) = x(n) + iy(n), \quad n = 1, \dots, N \quad (4.3)$$

où $x(n) = x(t_n)$ et $y(n) = 0$.

- appliquer la transformée de Fourier :

$$Z(m) = X(m) + iY(m) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N z_n \cdot e^{-\frac{2\pi(m-1)(n-1)}{N}i} \quad (4.4)$$

- construire un ensemble de phases aléatoires

$$\phi_m \in [0, \pi], \quad m = 2, 3, \dots, \frac{N}{2} \quad (4.5)$$

- appliquer cet ensemble de phases aléatoires aux données par la transformée de Fourier

$$Z(m)' = \begin{cases} Z(m), & \text{si } m = 1 \text{ et } m = \frac{N}{2} + 1; \\ |Z(m)|e^{i\phi_m}, & \text{si } m = 2, 3, \dots, \frac{N}{2}; \\ |Z(N - m + 2)|e^{i\phi_{N-m+2}}, & \text{si } m = \frac{N}{2} + 2, \frac{N}{2} + 3, \dots, N. \end{cases} \quad (4.6)$$

- effectuer la transformée inverse de Fourier sur $Z(m)'$

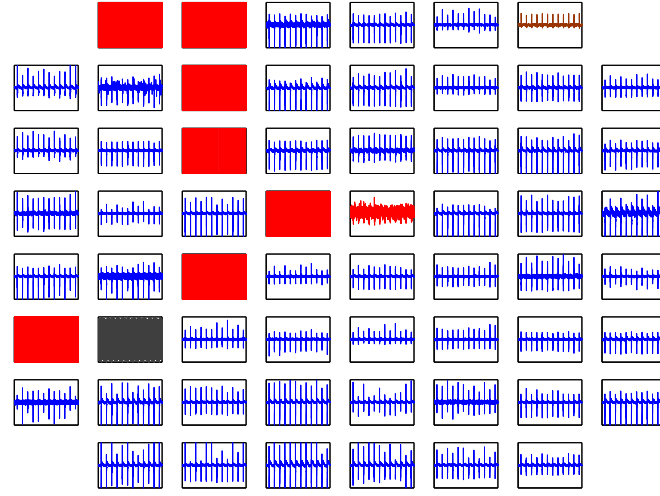
$$Z(n)' = x(n)' + iy(n)' = \frac{1}{N} \sum_{m=1}^N Z_m' \cdot e^{\frac{2\pi(m-1)(n-1)}{N}i} \quad (4.7)$$

Appliquons la SDA aux deux exemples des signaux de champ potentiel extracellulaire qui correspondent aux deux cas : une acquisition avec des signaux plus réguliers (figure 4.18a) et l'autre avec des signaux fortement bruités (figure 4.19a). Dans la figure (4.18b) (resp. figure 4.19b), les distributions en bleu foncé sont des histogramme de données SDA. Les lignes rouges verticales désignent les valeurs statistiques des signaux originaux. Ces valeurs sont obtenues avec la méthode d'asymétrie de retournement temporel de signal traité (en anglais, « Asymmetry due to time reversal » [?]). Si une ligne rouge tombe dans la distribution, cela veut dire que le signal original peut être considéré comme linéaire. En fait, dans la plupart des cas, les mauvais enregistrements des électrodes donnent des signaux rectangulaires périodiques qui sont certainement linéaires. Ces signaux sont bien identifiés dans les figures 4.18b et 4.19b. Pour les signaux extracellulaires normaux, les lignes rouges sont quasiment toutes en dehors des distributions linéaires. Leur non-linéarité est par conséquent prouvée.

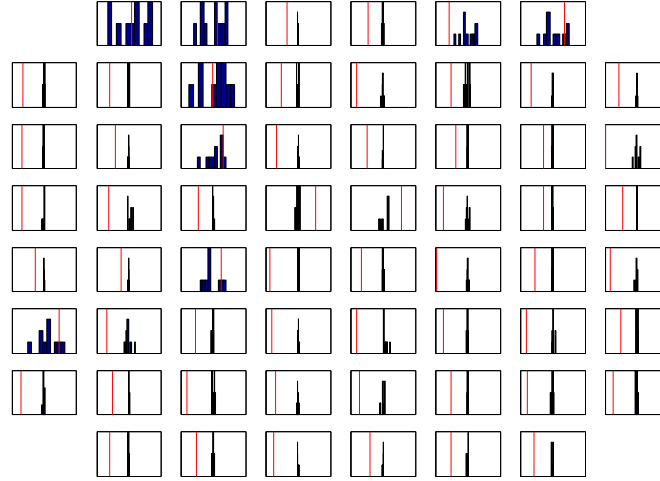
Cependant, comme toutes les autres méthodes, cette méthode elle-même ne peut non plus garantir des résultats 100% fiables, si les signaux disposent des caractères linéaires assez importants, on aura de fausses alarmes (ils sont considérés comme linéaires, voir les signaux marrons dans Figs. 4.18a et 4.19a). Pour certains signaux inexploitable et fortement bruités, en fonction de la linéarité de leurs composants principaux, ils seront estimés comme linéaires ou non-linéaires (voir les signaux gris dans Figs. 4.18a et 4.19a).

La non-linéarité des signaux CPE est confirmée : à l'exception des signaux erronés, tous les signaux acquis sont marqués principalement par leur non-linéarité. Nous al-

4.4. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique



(a)



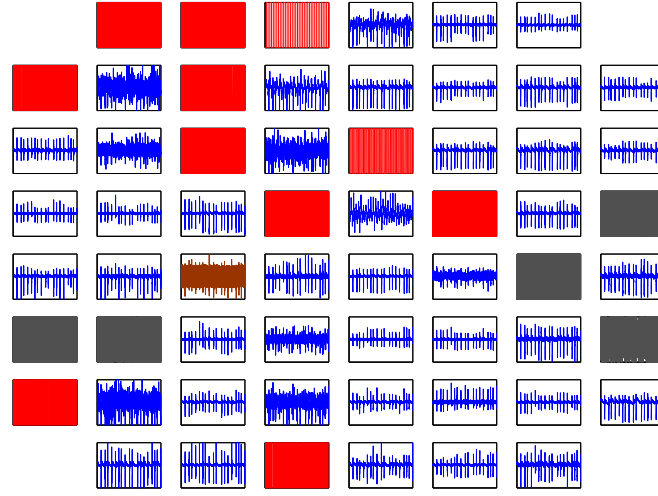
(b)

FIGURE 4.18. – Test de SDA des signaux CPE réguliers. (a) signaux originaux , (b) histogramme de données SDA, la ligne rouge verticale désigne la valeur statistique des signaux originaux.

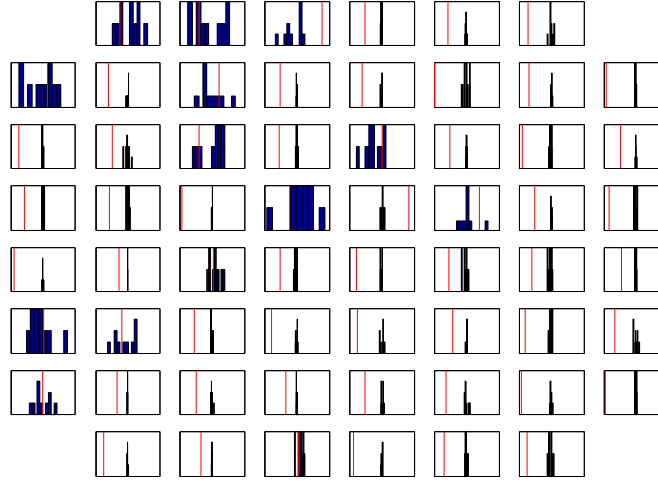
lons donc utiliser des méthodes non-linéaires pour traiter ces signaux dans les sections suivantes.

4.4.2. Diagramme de bifurcation

L'évolution de la période des CPE en fonction du temps est donnée dans la figure (4.20), et présente un scénario de bifurcation. Le diagramme de bifurcation permet de



(a)



(b)

FIGURE 4.19. – Test de SDA des signaux CPE arythmiques. (a) signaux originaux, (b) histogramme de données SDA, la ligne rouge verticale désigne la valeur statistique des signaux originaux.

mieux visualiser l'évolution d'un système dynamique. Une des bifurcations intéressantes est le doublement de période ou au contraire la réduction de période d'un système. Dans l'espace de phase d'un système dynamique, un nouveau cycle limite (CL) peut émerger à partir d'un CL existant, si la période du nouveau CL est doublée par rapport à celle de l'ancien. Cela signifie que ce système évolue vers le chaos. Dans le cas contraire où la période du nouveau CL est justement la moitié de celle de l'ancien, le système évolue

4.4. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique

d'un état chaotique vers un état plus ordonné [?].

Les cellules disposent d'abord d'un rythme régulier correspondant aux conditions basales avec la période moyenne des CPE : $T = 0.667$ s. La stimulation est ensuite appliquée par la micro-électrode **M** à $t = 0$ et pendant 5 minutes. Les cellules commencent à devenir instables et rentrent dans un état chaotique, une heure après la stimulation, comme illustré par **A** sur la figure (4.20). Un phénomène de doublement de période est observé (**B** pour $t = 3$ h, et de manière dégénérée **C** pour $t = 3.5$ h sur la figure (4.20)), qui est suivi par un état stable (**D** à $t = 4$ h). Cet état critique est cependant un état transitoire, dans les dernières phases de l'évolution, il devient instable et désordonné.

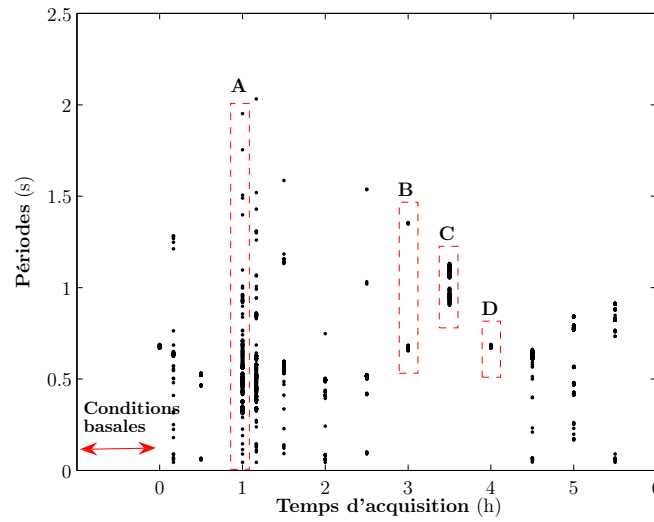


FIGURE 4.20. – Le diagramme de bifurcation de période de CPE. Les cellules sont stimulées par l'électrode M1 durant 5 minutes avec un train d'impulsion d'amplitude $200 \mu\text{V}$ et de fréquence 100 Hz . Trois phénomènes particuliers des comportements des cellules : **A** ($t = 1$ h) l'état chaotique, **B** ($t = 3$ h) et **C** ($t = 3.5$ h) la phase de doublement de période, **D** ($t = 4$ h) la rythme régulier et stable.

Il est bien connu que les systèmes qui subissent une transition de l'ordre au désordre par une phase de doublement de période, quelle que soit la nature fonctionnelle exacte de ces systèmes, disposent de propriétés communes. Ces propriétés présentées dans les systèmes dynamiques peuvent être étudiés à l'aide du diagramme de Poincaré.

4.4.3. Diagramme de Poincaré

Le diagramme de Poincaré [?] est un outil efficace pour caractériser le chaos, et étudier la dynamique d'un système périodique ou quasi-périodique, car ce genre de système dispose d'un cycle périodique ou d'un attracteur chaotique. Il a été défini par Henri Poincaré en 1881. Le principe du diagramme de Poincaré est assez simple, si Γ est une orbite périodique d'un système

$$\dot{x} = f(x) \quad (4.8)$$

qui traverse le point x_0 et Σ est un hyperplan perpendiculaire à Γ au point x_0 , alors pour tout point $x \in \Sigma$ qui est suffisamment proche de x_0 , la solution de l'équation (4.8) passant par x à l'instant $t = 0$, $\Phi_t(x)$, traversera Σ à nouveau au point $P(x)$ qui est proche de x_0 . La carte $x \rightarrow P(x)$ est donc le diagramme de Poincaré.

Si le système est en état aléatoire, la répartition des points sur le diagramme de Poincaré est sans forme. Tandis que pour un système avec des éléments significativement non aléatoires, c'est donc un état déterministe, c'est à dire, l'état actuel du système est déterminé par les états antérieurs, les points forment souvent une structure distincte.

Le diagramme de Poincaré correspondant aux périodes des impulsions des champs de potentiel (période de P_{n+1} vs P_n) a été construit. Avant la stimulation, dans des conditions basales (données de la figure (4.1)), seulement des points fixes stables sont trouvés sur le diagramme de Poincaré, le nombre des périodes n étant le même pour toutes les électrodes. Les points de données (symbole croix dans la figure (4.21)) peuvent être considérés comme des attracteurs stables et décrivent un cycle périodique dans les sections de Poincaré. Dans ce cas, la fréquence de CPE est régulière et stable à chaque période.

Lors de la fibrillation, les périodes de CPE deviennent très irrégulières, comme le montre la figure (4.20) **A**. Dans ce cas, le rythme est irrégulier par rapport aux conditions basales (à $t = 0$ h sur la figure (4.20)).

Dans l'état chaotique induit par la stimulation électrique (figure 4.22a), le nombre de périodes est différent d'une électrode à l'autre et le nombre d'attracteurs est différent pour chaque électrode. Les attracteurs ne sont pas stables et se trouvent autour de la bissectrice (figure 4.22b). Pour les événements suivants, les attracteurs se déplacent entre deux positions tout au long de la bissectrice, ce qui correspond à la phase de

4.4. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique

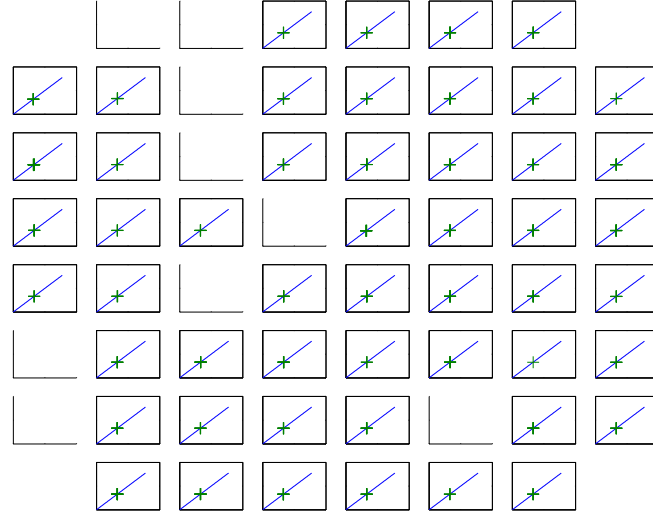


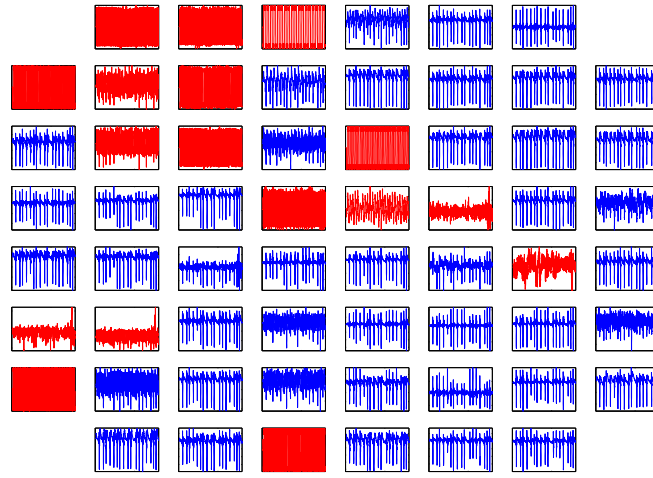
FIGURE 4.21. – Le diagramme de Poincaré des périodes des CPE dans les conditions basales ($P_{n+1} = f(P_n)$).

doublément de période (voir la figure (4.23b) pour le **B** de la figure (4.20). Notez que ce doublément de période est un phénomène localisé dans la culture des CM.

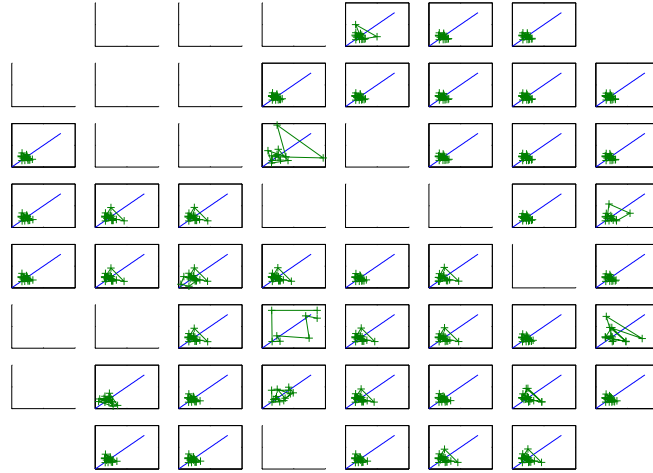
Quatre heures après la stimulation, le rythme des CM redevient normal et stable (voir le **D** dans le diagramme de bifurcation (figure 4.20), les signaux et le diagramme de Poincaré correspondant sont représentés dans la figure (4.24).

Toutefois, le rythme des CM ne reste pas dans cet état, il est instable et bifurque rapidement de nouveau vers un état chaotique (voir $t = 4.5$ h, $t = 5$ h... dans la figure (4.20). Ces changements pourraient signifier que les cellules sont dans un état d'arythmie soutenue, mais une transformation transitoire entre cet état et le rythme normal peut se produire. Ces résultats sont conformes à ceux publiés dans [?], où les auteurs ont suggéré que la fibrillation auriculaire peut être considérée comme un chaos spatio-temporel et déclenchée d'une transition quasi-périodique. Nos résultats montrent que ce mécanisme est présent à une échelle microscopique. La quasi-périodicité multifréquence est intrinsèquement instable et va se dégrader en chaos [?]. Le scénario quasi-périodique explique l'origine des structures de "ring lake" dans les diagrammes de Poincaré. La description qualitative du comportement fonctionnel de notre modèle expérimental représenté par les diagrammes de Poincaré est confirmée en utilisant les cartes d'activation pour les états de rythme régulier et d'arythmie. Lorsque les cellules battent avec un rythme ré-

gulier, les cartes d'activation montrent la propagation des ondes planaires (figure 4.16). En revanche, si une arythmie est induite par stimulation électrique, des micro-spirales qui sont relativement stables apparaissent. Dans la figure (4.25), on trouve quelques images correspondant à l'évolution d'une onde spirale à des moments différents. Ceci est un exemple d'ondes spirales obtenue à partir des données représentées dans la figure (4.23). En moyenne, on peut observer 3 ± 1 ondes spirales au sein de la surface d'observa-



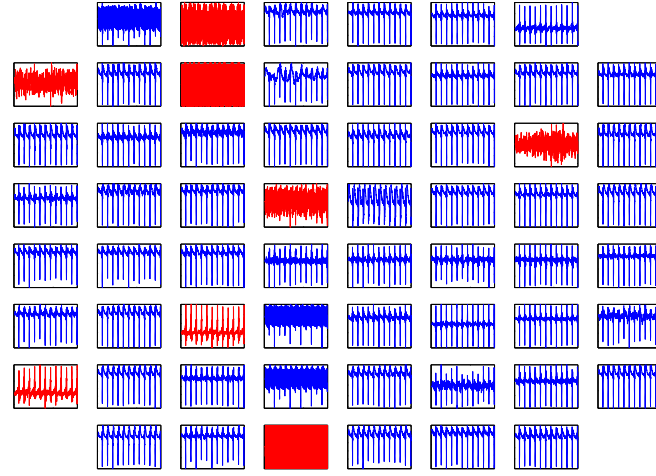
(a)



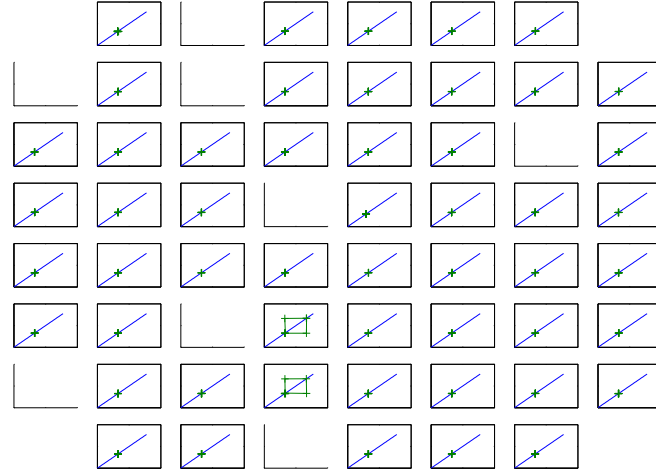
(b)

FIGURE 4.22. – Les signaux correspondant au **A** dans la figure (4.20). (a) les signaux dans un état chaotique (signaux corrects en bleu, signaux rejetés en rouge). (b) le diagramme de Poincaré des périodes de ces signaux.

4.4. Génération d'ondes spirales par la stimulation électrique



(a)

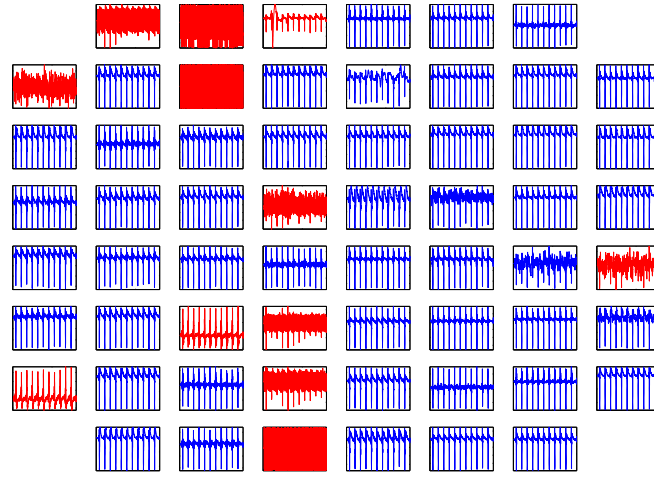


(b)

FIGURE 4.23. – Les signaux correspondant au **B** dans la figure (4.20). (a) les signaux dans une phase de doublement de période (signaux corrects en bleu, signaux rejetés en rouge). (b) le diagramme de Poincaré des périodes de ces signaux.

tion de MEA, soit 2.5 mm^2 . Vu cette taille assez petite, on considère que ce sont plutôt des micro-spirales. Ces spirales semblent être aléatoires et leurs périodes subissent des fluctuations. Dans nos résultats, le rayon moyen de ces spirales est de $400 \pm 100 \mu\text{m}$ et la vitesse angulaire moyenne est de 300 ± 50 rotations par minutes.

La collision des fronts d'ondes ré-entrants et instables a également été observée lors



(a)



(b)

FIGURE 4.24. – Les signaux correspondant au **D** dans la figure (4.20). (a) les signaux ayant un rythme régulier (signaux corrects en bleu, signaux rejetés en rouge). (b) le diagramme de Poincaré des périodes de ces signaux.

d'une arythmie induite par la stimulation électrique. La génération d'ondes spirales a été donc confirmée *in vitro*. Cependant, comme précédemment mentionné, les ondes spirales ne sont pas systématiquement obtenues dans nos expérimentations.

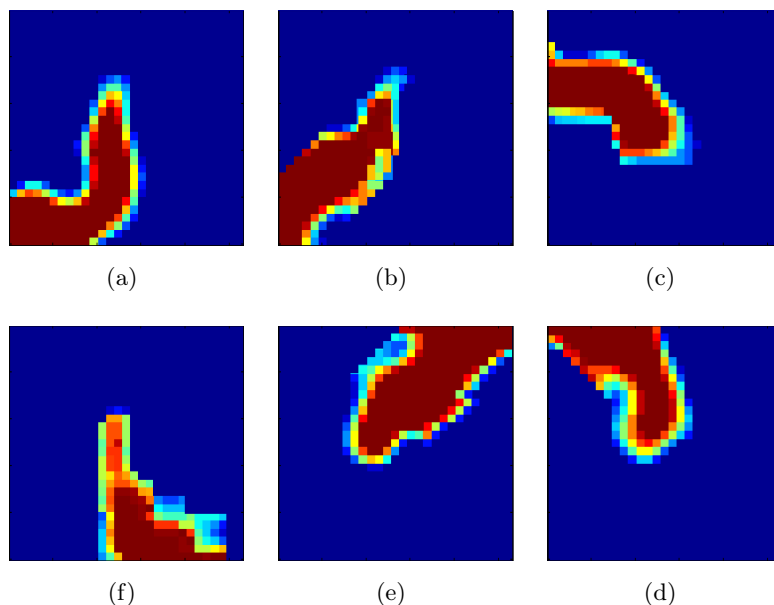


FIGURE 4.25. – Rotation d’une spirale pendant une arythmie induite par stimulation électrique externe (rotation de sens horaire, (a) $\rightarrow$ (f)). Les données expérimentales ont été lissées par une interpolation cubique spline. La première image (a) correspondant à temps 0.482 s montre l’initiation de spirale, la dernière image (a) est enregistré temps 0.676 s. La couleur rouge indique la dépolarisation des cellules et la couleur bleue indique leur période réfractaire. La taille de chaque panneau correspond à la surface d’enregistrement (2.5 mm^2).

4.4.4. Relation entre la durée et la période de CPE

Dans la décomposition par ondelettes, un maximum local se trouve dans les coefficients d’ondelettes pour tous les signaux CPE. Ces maxima peuvent montrer la relation entre l’échelle s et la position temporelle t de chaque CPE (figure 4.26)¹. s peut être considéré comme la durée de CPE et t aide à déterminer l’intervalle interspike (interspike interval ISI) qui représente la période de CPE. D’après la figure (4.26a), lorsque les signaux sont réguliers, malgré une légère fluctuation présente dans les CPE, leurs ISI restent quasiment constants. Ces variations locales spontanées semblent être un processus stabilisant contre les conductions discontinues. Lors d’anomalie cardiaque (signaux

1. Ces deux paramètres sont obtenus avec la transformée d’ondelettes lors du débruitage des signaux.

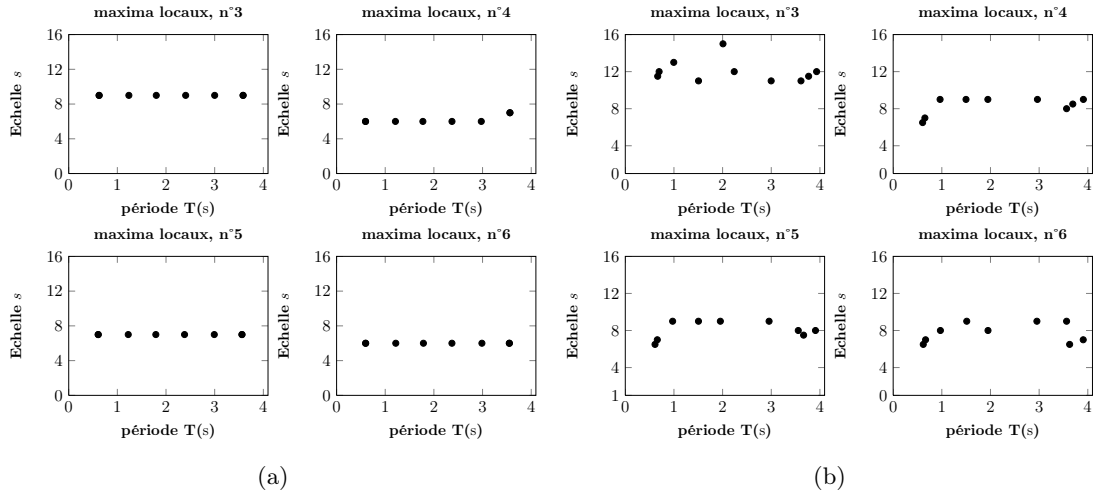


FIGURE 4.26. – Maxima locaux de signaux CPE. (a) signaux ayant un rythme régulier. (b) signaux arythmiques.

CPE arythmiques), ce processus n'est plus stable (figure 4.26b). On remarque égale-

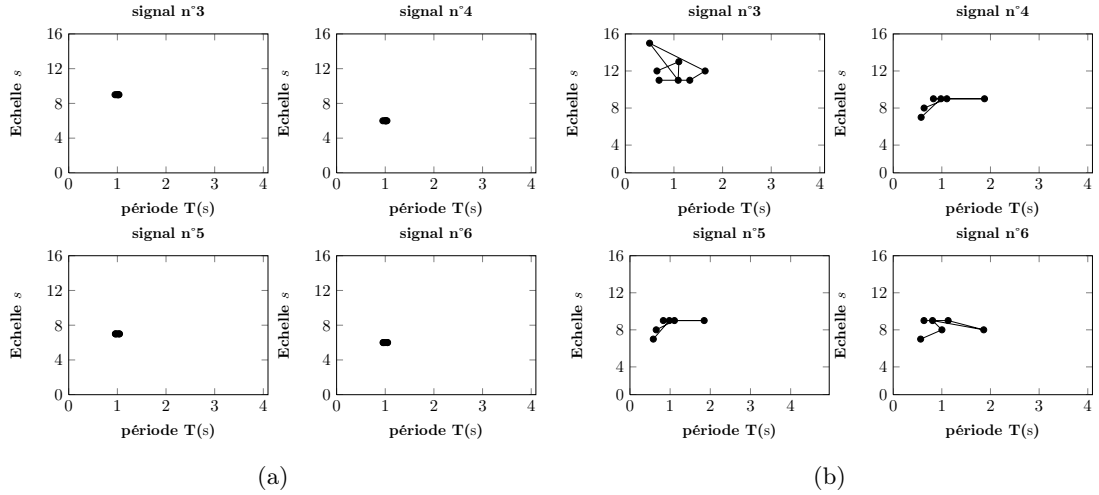


FIGURE 4.27. – Relation entre l'échelle s et la période de signaux CPE. (a) signaux ayant un rythme régulier. (b) signaux arythmiques.

ment une stabilité pour les signaux normaux entre l'échelle s et la période de signaux CPE (figure 4.27a). Cependant, dans le cas arythmique, cette stabilité est remplacée par une forte variation (figure 4.27b), ce qui signifie que la variation de la durée et période de potentiel d'action serait un facteur précurseur l'arythmie dans le cœur. En

4.5. Reconstruction d'espace de phase

tenant compte que les signaux CPE représentent la dérivée première [?, ?] de potentiel d'action (la durée de CPE correspond de manière approximative à la durée de potentiel d'action (DPA), la période sera considérée alors comme celle du potentiel d'action). Les remarques précédentes peuvent s'étendre aux potentiels d'action.

4.5. Reconstruction d'espace de phase

De manière générale, on dispose de nombreuses méthodes pour étudier des propriétés d'un système linéaire. Ces systèmes correspondent souvent à des équations bien définies. Cependant, confrontées à des systèmes non-linéaires / chaotiques ou des données expérimentales, les techniques traditionnelles, comme l'analyse de Fourier, ne sont pas assez efficaces. L'investigation peut se conduire alors au sein de l'espace de phase.

Le principe de cette approche est de transformer les propriétés d'une série temporelle en propriétés topologiques d'un objet géométrique qui est immergé dans un espace, dans lequel tous les états possibles d'un système sont représentés, avec chaque état correspondant à un point unique. Cet espace reconstruit partage les mêmes propriétés topologiques que l'original. Mathématiquement, les états d'un système dynamique de m dimensions peuvent être uniquement caractérisés par m quantités indépendantes. Un tel ensemble de m quantités indépendantes représente donc les coordonnées de son espace de phase (plus exactement : les coordonnées dans une base de dimension m).

$$y(t) = (y_1(t), \dots, y_m(t))^T.$$

Malheureusement, cette représentation n'est pas possible pour le cas de série temporelle, puisque les données acquises sont unidimensionnelles. En partant sur la conjecture que tous les groupes de m valeurs devraient donner des résultats équivalents (dans le sens où, si l'on reconstitue plusieurs espaces de phase en conformité avec cette idée, alors pour deux espaces de phase choisis de manière aléatoire, il devrait y avoir un difféomorphisme² entre ces deux), il est alors possible de construire des m -vecteurs qui en quelque sorte contiennent les mêmes informations que les vecteurs d'état d'origine : c'est le principe de la *méthode de retard* qui prend simplement m éléments consécutifs de la série temporelle directement comme coordonnées dans l'espace de phases.

2. En mathématiques, un difféomorphisme est un isomorphisme dans la catégorie des variétés diffé-

Théoriquement, il existe deux méthodes possibles de reconstruction d'espace de phase :

- de dériver le signal original par rapport au temps, soit :

$$\vec{X} = [x(t), \dot{x}(t), \ddot{x}(t), \dots], t = 0, 1, 2, \dots \quad (4.9)$$

où $x(t)$ est la série temporelle, le vecteur $\vec{X}$ peut représenter chaque état du système.

- ou de décaler temporellement les données :

$$\vec{X}(\tau, m) = [x(t), x(t + \tau), \dots, x(t + \tau(m - 1))], t = 0, 1, 2, \dots \quad (4.10)$$

où m est donc la dimension d'immersion et τ est le décalage temporel.

Dans le cas des données expérimentales, on n'a généralement pas de connaissance a priori du nombre de dimensions dont le système dispose. En outre, d'un point de vue du calcul numérique, le calcul de dérivée est sensible aux différences / erreurs (dépendantes aux différents algorithmes). Il est donc moins évident d'appliquer la méthode de reconstruction par les dérivées. Pour la deuxième méthode, elle ne demande pas que le système à traiter soit mathématiquement représentable de façon explicite, ce qui s'adapte donc assez bien aux données expérimentales et unidimensionnelles. Nous allons utiliser cette méthode dans la suite.

Puisque $\vec{X}$ est en fonction de τ et m , les choix de leurs valeurs ne se font pas aléatoirement. En fait, le théorème de Takens a donné des conditions dans lesquelles un système dynamique non-linéaire puisse être reconstruit à partir d'une séquence d'observation de ses états [?]. Pour un système $x(t)$ ayant un attracteur étrange de dimension d , si

$$m \geq 2d + 1, \quad (4.11)$$

il peut être immergé dans un espace euclidien de dimension m . La reconstruction préserve les propriétés du système dynamique qui ne changent pas en vertu des modifications des coordonnées, c'est-à-dire, qu'elle ne garde que l'aspect topologique au lieu de la forme géométrique dans l'espace de phase. Du fait de sa sensibilité aux m et τ , pour bien construire l'espace de phase, ces deux paramètres (m et τ) devraient être déterminés très soigneusement. Ceci est l'objectif des paragraphes suivants.

rentielles : c'est une bijection différentiable d'une variété dans une autre, dont la bijection réciproque est aussi différentiable.

4.5. Reconstruction d'espace de phase

4.5.1. Dimension d'immersion m

Comme mentionné précédemment, une dimension d'immersion bien définie est essentielle pour un espace de phases afin de décrire temporellement tous les états possibles d'un système dynamique. L'objectif est de garantir que l'espace reconstruit peut bien représenter l'espace original, soit les deux doivent être topologiquement identiques. Puisque la reconstruction d'espace de phases se base sur le principe de relier les points d'état pour créer les trajectoires d'attracteur du système. Si m n'est pas suffisamment large, les points d'états sur les trajectoires peuvent être très proches, il y aura des intersections entre les trajectoires de l'attracteur. L'espace reconstruit serait totalement différent de celui d'origine. Un m d'une valeur supérieure, théoriquement, est possible en créant justement un espace plus volumineux qui contient l'espace minimal. Cependant, cela non seulement posera des problèmes de redondance, mais aussi un problème d'efficacité, car il nécessite des charges de calcul très élevées et inutiles.

Estimation de m par False Nearest Neighbor (FNN)

La méthode la plus utilisée pour estimer la dimension d'immersion est le faux voisin le plus proche (en anglais : *false nearest neighbor*, FNN) [?]. D'un point de vue géométrique, la série temporelle (les mesures expérimentales) est la projection d'un système de dimension m sur un espace 1D. Par conséquent, deux points dans l'espace m qui s'éloignent peuvent devenir deux points très proches, même être superposés dans l'espace 1D. Ces points sont appelés des *faux voisins*. D'une autre façon, supposons que nous regardons une trajectoire d'un système dans un espace de dimension d_m , si on voit un point qui se trouve tout seul, la raison pourrait être que notre espace d'observation d_m est juste limité et ne peut être considéré que comme une partie de l'espace nécessaire m dans lequel tous les trajectoires sont représentés. La reconstruction d'espace de phase pour les séries temporelles est en effet, un processus de retrouver les trajectoires dans l'espace d_m . En augmentant d_m , les faux voisins seront éliminés et deviennent de vrais voisins, les trajectoires seront au fur et à mesure dévoilées.

Soit un point $y(i) = x(i + k\tau)$ ($1 \leq k \leq d$) dans un espace de dimension d , on désigne le $r^{\text{ème}}$ voisin le plus proche par $y^{(r)}(i) = x^{(r)}(i + k\tau)$ ($1 \leq k \leq d$), la distance entre $y(i)$

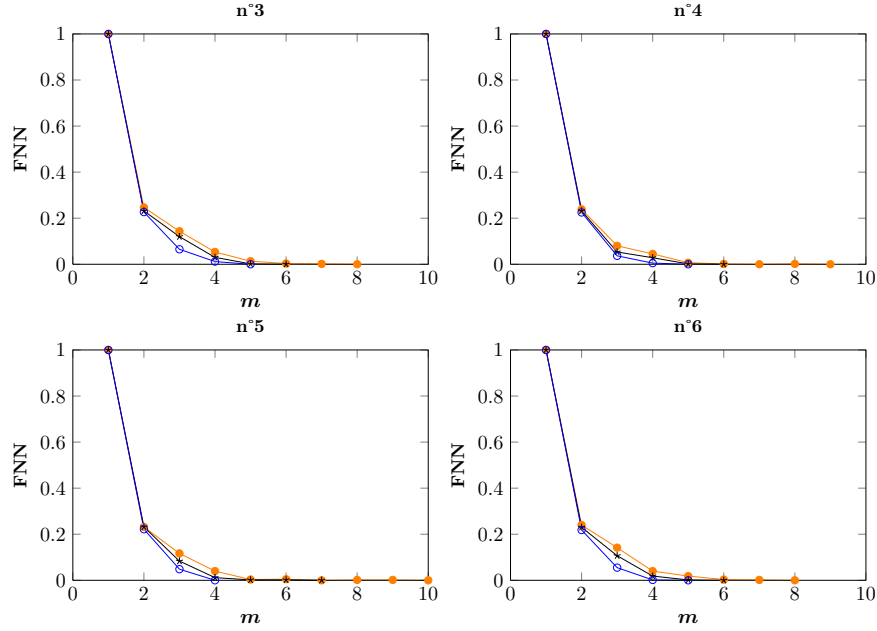


FIGURE 4.28. – Estimation de dimension d’immersion m par FNN, signaux ayant un rythme régulier.

et son voisin $y^{(r)}(i)$ sera :

$$R_d(i, r) = \left\| \sum_{k=0}^{d-1} \left[x(i + k\tau) - x^{(r)}(i + k\tau) \right]^2 \right\| \quad (4.12)$$

Passer de dimension d à dimension $d + 1$ par la méthode de retard, il suffit d’ajouter $(d + 1)^{\text{ème}}$ coordonnée dans les vecteurs de $y(i)$, qui est $x(i + d\tau)$. Après avoir inclus cette nouvelle coordonnée, la distance entre $y(i)$ et son voisin $r^{\text{ème}}$ deviendra :

$$R_{d+1}(i, r) = \left\| R_d^2(i, r) + \left[x(i + d\tau) - x^{(r)}(i + d\tau) \right]^2 \right\| \quad (4.13)$$

Pour déterminer un faux voisin, un critère logique est de vérifier s’il existe une augmentation considérable $R_{d|d+1}$ de distance R_d à R_{d+1} , on obtient alors :

$$\begin{aligned} R_{d|d+1} &= \sqrt{\frac{R_{d+1}^2(i, r) - R_d^2(i, r)}{R_d^2(i, r)}} \\ &= \frac{x(i + d\tau) - x^{(r)}(i + d\tau)}{R_d(i, r)} \end{aligned} \quad (4.14)$$

Si $R_{d|d+1}$ est supérieur à une certaine tolérance R_{tol} (≥ 10), on peut conclure que c’est un faux voisin. En fait, pour estimer la dimension d’immersion m , on calcule le

4.5. Reconstruction d'espace de phase

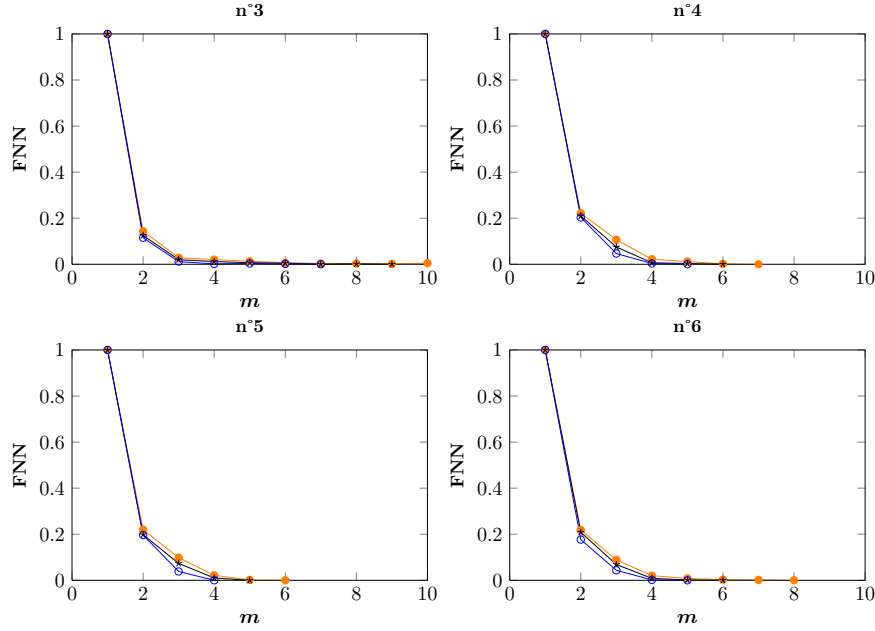


FIGURE 4.29. – Estimation de dimension d'immersion m par FNN, signaux arythmiques.

pourcentage de faux voisins en prenant $d = 0, 1, 2, \dots$. Ce pourcentage représente, en général, une relation décroissante avec d . Dans le cas où ce pourcentage atteint un seuil ou ne diminue plus lorsqu'on augmente d , celui-ci est ensuite considéré comme la dimension d'immersion m .

m par FNN pour les signaux CPE

Comme montrées dans les figures (4.28, 4.29, 4.30), les dimensions d'immersion des signaux CPE sont quasiment tous de l'ordre de 4. Après la stimulation électrique, leurs m restent toujours les mêmes, ce qui est conforme à l'évolution de ces signaux. Les variations sont surtout visibles au niveau des périodes des CPE et du rythme des cellules.

m est donc fixé à 4 dans les analyses suivantes.

4.5.2. Décalage temporel τ

Tout changement non-linéaire des variables d'un système dynamique agira comme une base de coordonnées. Idéalement, cette base doit être indépendante du décalage temporel τ choisi. L'objectif est donc de trouver un τ qui soit le plus large possible pour

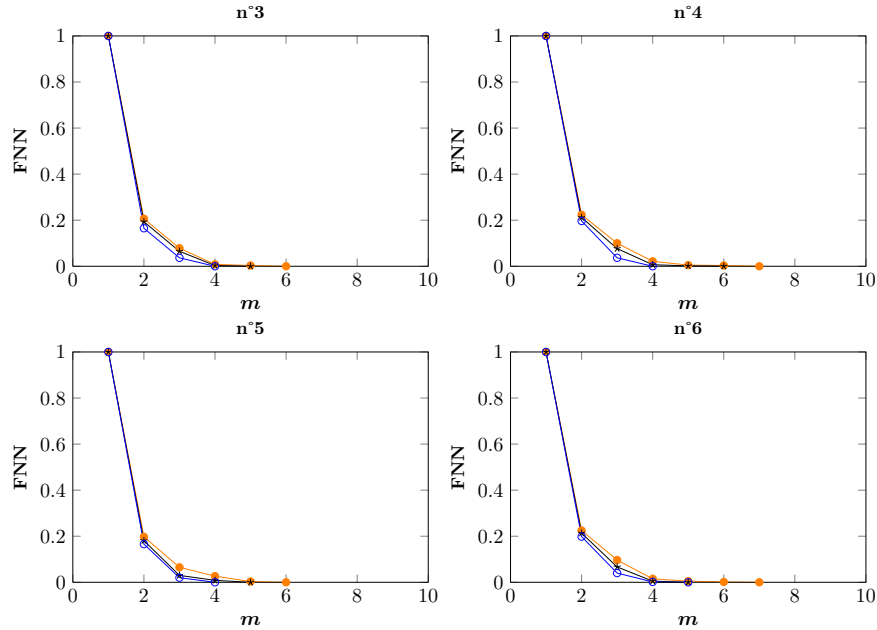


FIGURE 4.30. – Estimation de dimension d’immersion m par FNN, signaux régulier ayant des transitoires rapides.

que les coordonnées résultantes soient relativement indépendantes. Si τ est très petit, les trajectoires de $x(t)$ et $x(t + \tau)$ seront proches l’une de l’autre, même seront impossible à distinguer et vont créer une redondance des coordonnées. Pour cette raison, le critère de base de choix de τ est qu’il doit rendre $x(t)$ et $x(t + \tau)$ indépendants. Dans le cas contraire, si τ est suffisamment important, les deux coordonnées seront statistiquement indépendantes. Cela implique que les projections de trajectoires d’attracteur sur ces deux axes ne sont plus corrélées, qui rend la reconstruction d’espace de phase inutile.

En absence de connaissances a priori du système, surtout pour les données expérimentales, il n’est pas évident de bien déterminer ce paramètre. Dans la littérature, il y a deux types de méthodes pour déterminer le τ . La première, qui est la position dominante depuis des années, suppose que le τ ne dépend pas de m . De ce fait, on peut choisir ces deux paramètres indépendamment. On trouve deux méthodes générales dans cette catégorie : la fonction d’autocorrélation (ACF, Autocorrelation function), l’information mutuelle (MI, Mutual Information).

Le deuxième type, propose qu’il existe, au contraire, une corrélation entre le m et τ . Il faut alors les déterminer en même temps. Bien que le premier type de méthodes soit

4.5. Reconstruction d'espace de phase

fréquemment utilisé et dans la plupart des cas, fonctionnent généralement assez bien, nous allons également tester le deuxième type de méthodes afin de comparer les valeurs.

4.5.2.1. τ par la fonction d'autocorrélation

Une des propriétés statistiques d'importance pour décrire un signal est la fonction d'autocorrélation. D'après le théorème de corrélation, il a été constaté que dans certaines conditions, deux observations d'un même processus $(x(t_1), x(t_2))$ ou bien deux fonctions $(x_1(t), x_2(t))$ pour décrire ce processus peuvent être identiques, soit $x(t_1) = x(t_2)$ ou $x_1(t) = x_2(t)$. Dans le fond, la fonction d'autocorrélation $C(\tau)$ définit la similarité d'un signal à lui-même mais temporellement décalé de τ . On obtient :

$$C(\tau) = \frac{1}{T} \int_{-\frac{T}{2}}^{\frac{T}{2}} x(t)x(t+\tau)dt , \quad (4.15)$$

pour un signal déterministe périodique de période T . D'une façon similaire, si ce processus n'est pas périodique, la fonction d'autocorrélation devient alors :

$$C(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)x(t+\tau)dt . \quad (4.16)$$

Plus $C(\tau)$ est grand, plus $x(t+\tau)$ ressemble à $x(t)$.

τ dépend des propriétés des données, il faut toujours les examiner par plusieurs méthodes pour obtenir une estimation plus pertinente. Les choix de τ par l'ACF se réalisent de multiple manières.

- la première valeur d'ACF qui passe le zéro τ_{acf_z} , c'est l'utilisation la plus pratiquée ;
- dans le cas où τ_{acf_z} ne s'adapte pas aux données, le premier minimum local sur la courbe d'ACF τ_{acf_m} serait un candidat ;
- soit comme le τ_{acf_e} lors de $C(\tau) = \frac{C(\tau)_0}{e}$, $C(\tau)_0$ est la valeur initiale de $C(\tau)$ [?].

En prenant les deux types de signaux qui sont étudiés précédemment, les résultats sont présentés dans le tableau (4.1). Par exemple, pour les signaux de type I (signaux réguliers), la méthode τ_{acf_m} qui prend la première valeur minimale locale, donne un τ plutôt élevé. Même si τ_{acf_z} (premier τ passant à zéro) donne une valeur plus raisonnable que τ_{acf_m} , l'écart reste encore important. C'est bien la méthode τ_{acf_e} qui permet

	signaux réguliers			signaux arythmiques		
	τ_{acf_z}	τ_{acf_e}	τ_{acf_m}	τ_{acf_z}	τ_{acf_e}	τ_{acf_m}
n°3	2	2	12	93	55	146
n°4	41	16	53	78	34	125
n°5	76	23	99	81	38	127
n°6	42	19	53	64	32	113
n°11	29	18	46	80	42	134
n°12	64	21	55	85	43	138
n°13	68	31	99	86	49	143
n°14	52	23	69	77	39	99
n°51	46	22	64	68	41	103
n°52	35	22	100	74	31	80
n°53	38	23	52	49	29	73
n°54	55	26	61	65	36	100

TABLEAU 4.1. – τ par la **ACF**

d’obtenir un meilleur résultat. Par conséquent, les signaux de 2^{ème} type (signaux arythmiques) sont traités par cette dernière méthode.

En comparant ces signaux, nous constatons qu’il existe une différence entre les signaux normaux et les signaux irréguliers (figure 4.31). Les τ venant des signaux arythmiques sont supérieurs à ceux issus des signaux réguliers. Le τ pourrait servir comme un indice d’arythmie.

L’ACF montre une bonne performance. Cependant, elle ne mesure que la dépendance linéaire parmi les données, les relations non-linéaires sont malheureusement rejetées. Pour les données ayant une non-linéarité importante, elle se trouve en défaut. Afin de mieux traiter des signaux expérimentaux, une autre méthode permettant de prendre en compte ainsi les structures non-linéaires est la méthode de « Information Mutuelle », qui sera présentée dans le paragraphe suivant.

4.5. Reconstruction d'espace de phase

4.5.2.2. τ par l'information mutuelle

L'information mutuelle (MI) détermine la dépendance / corrélation générale de deux variables. De ce fait, il offre, en générale, un τ plus pertinent que la méthode d'ACF.

Soit S (resp. Q) désigne un ensemble des mesures $s_1, s_2, \dots, s_{n_s}$ (resp. $q_1, q_2, \dots, q_{n_q}$) d'un système, leurs entropies peuvent être obtenues par :

$$H(S) = - \sum_{i=1}^{n_s} P_s(s_i) \log_2 P_s(s_i) \quad (4.17a)$$

$$H(Q) = - \sum_{i=1}^{n_q} P_q(q_i) \log_2 P_q(q_i) \quad (4.17b)$$

où $P_s(s_i)$ ($P_q(s_i)$) est la densité de probabilité à s_i (q_i). En considérant $[s, q] = [x(t), x(t + \tau)]$, pour le système couplé (S, Q) , si toutes les mesures de s ont été réalisées, l'incertitude dans les mesures de q sera définie par :

$$H(Q|s_i) = - \sum_j P_{q|s}(q_j|s_i) \log_2(P_{q|s}(q_j|s_i)) \quad (4.18)$$

où $P_{q|s}(q_j|s_i)$ est la probabilité que la mesure de q donnera q_j , étant donné que la valeur mesurée de s est s_i . En faisant la moyenne de $H(Q|s_i)$ sur s_i , nous obtenons l'incertitude

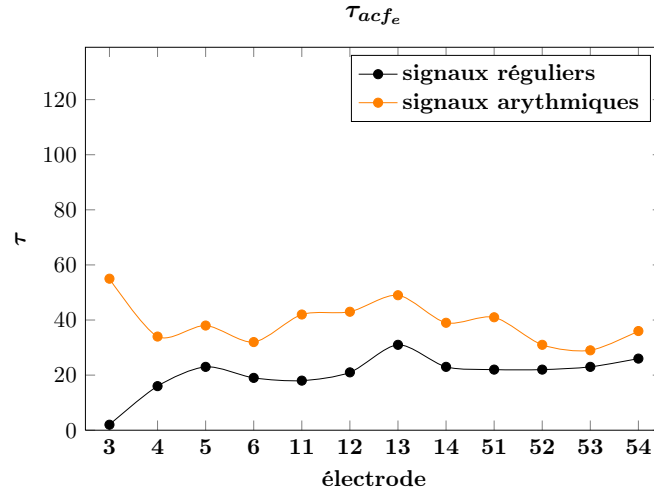


FIGURE 4.31. – Comparaison de τ_{acf_e} par la **ACF** pour deux types de signaux CPE : signaux réguliers et signaux arythmiques

de q lors d'une mesure de s :

$$\begin{aligned} H(Q|S) &= - \sum_i P_S(s_i) H(Q|s_i) \\ &= - \sum_{i,j} P_{sq}(s_i, q_i) \log_2 \frac{P_{sq}(s_i, q_i)}{P_s(s_i)} \end{aligned} \quad (4.19)$$

Par conséquent, si $H(Q)$ est l'incertitude de q sans d'autres informations, les mesures de s vont donc réduire l'incertitude de q . Cette réduction, soit *l'information mutuelle* peut s'exprimer sous la forme suivante :

$$I(Q, S) = H(Q) - H(Q|S) , \quad (4.20)$$

qui répond à la question : avec des mesures de s , combien d'information en moyenne peut-on prédire sur q alors ? Si $I(Q, S) = 0$, cela veut dire que, avec les mesures connues de s , q soit $x(t + \tau)$ reste complètement impossible à prédire. Les minima de $I(Q, S)$ représentent les corrélations minimales de $x(t)$ et $x(t + \tau)$. Le τ_{mi} qui fait le premier minimum de $I(Q, S)$ est donc considéré comme un τ minimal et optimal.

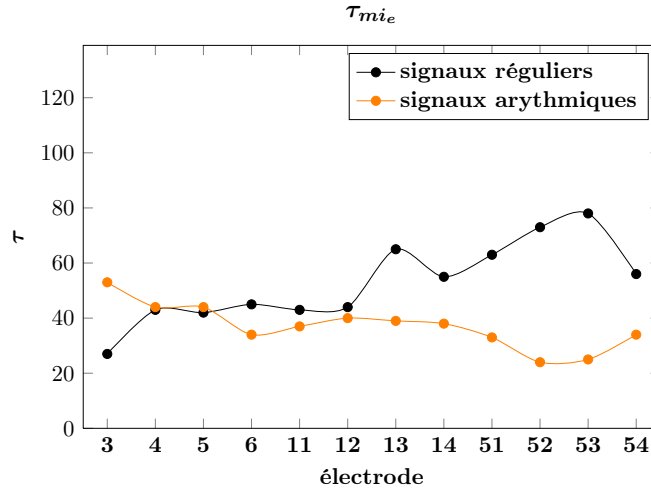


FIGURE 4.32. – Comparaison de τ_{mie} par la MI pour les signaux CPE réguliers et signaux CPE arythmiques

Une fois que l'on obtient les estimations de τ par la MI, nous devons en choisir une parmi eux. De la même façon que la méthode ACF, les choix peuvent se faire par trois méthodes τ_{mi_m} , τ_{mi_z} et τ_{mi_e} . Du fait que les deux premières ne permettent pas de trouver un meilleur résultat, nous n'utilisons donc que le choix τ_{mi_e} , comme montré dans la figure (4.32).

4.5. Reconstruction d'espace de phase

La surprise est que les τ_{mi} qui en théorie devraient s'approcher plus aux vraies valeurs, divergent par rapport aux τ_{acf} (figure 4.31). La raison pourrait être qu'elle s'adapte mieux aux signaux non-linéaires et chaotiques. Même si la non-linéarité est confirmée dans les signaux CPE, cette nonlinéarité n'est pas forcément conforme à celle exigée par la méthode d'information mutuelle. Les τ_{mie} de ces deux types de signaux suivent chacun leur propre courbe. Contrairement à l'ACF, ces deux courbes sont dans ce cas inversées. Des signaux ayant des rythmes réguliers disposent un τ plus élevé que pour les signaux arythmiques. Le désaccord de ces deux méthodes ne nous empêche cependant pas de conclure que le décalage temporel τ permet de classer les signaux sains et les signaux arythmiques.

Le premier type de méthode pour estimer le τ est étudié, en partant de l'hypothèse qu'il n'y a pas de corrélation entre la dimension d'immersion m et le décalage temporel τ . Dans la suite, la deuxième méthode de détermination de τ en fonction de m sera utilisée.

4.5.2.3. τ en fonction de m

Dans les sections précédentes, nous avons abordé des méthodes d'estimation de τ . Cependant, comme mentionné ci-dessus, certains chercheurs proposent qu'il faut déterminer le τ et m de manière cohérente [?], par :

$$\tau = \frac{\tau_w}{m - 1} \quad (4.21)$$

où τ_w est la fenêtre d'observation de décalage temporel, soit le temps total parcouru par les composants de chaque point immergé dans l'espace de phase. Malheureusement, τ_w ne peut être déterminé par l'ACF ou la MI. Comme il n'y a pas de procédure bien établie, le choix de τ_w a fait l'objet de discussions [?, ?]. Puisque m est connu dans nos études, il nous reste seulement τ_w à estimer.

Froehling et al. propose d'utiliser le 10% de temps de pliage ("folding time") t_f définit comme le temps en moyenne entre le pliage des trajectoires adjacents d'attracteur [?] pour déterminer τ_{w1} :

$$\tau_{w1} = 10\% \times t_f \quad (4.22)$$

Du fait de la périodicité des données CPE, t_f est en fait la période de ces signaux. Dans

certain cas, il est possible que les données possèdent des fréquence de bande limitée ω^* , τ_w peut être choisi tel qu'il soit égal ou inférieur à $\tau^* = \frac{2\pi}{\omega^*}$ [?], soit :

$$\tau_{w_2} \leq \tau^* \quad (4.23)$$

Cette fréquence de bande limitée ω^* peut être obtenue à l'aide de la transformée de Fourier (Tableau 4.2).

signaux normaux				signaux arithmiques			
n°3	10.1301	n°13	12.207	n°3	14.0381	n°13	13.3057
n°4	25.8789	n°14	17.8223	n°4	23.5596	n°14	10.6201
n°5	17.8223	n°51	15.3809	n°5	22.3389	n°51	13.5498
n°6	22.8271	n°52	11.4746	n°6	25.5127	n°52	21.6101
n°11	20.6299	n°53	12.207	n°11	13.1836	n°53	12.9395
n°12	21.9727	n°54	11.3525	n°12	14.5264	n°54	16.6016

TABLEAU 4.2. – ω^* pour des signaux CPE. (l'unité : Hz)

Avec $m = 4$, nous pouvons nous procurer τ_{w_1} et τ_{w_2} qui nous permettent de mieux comparer les résultats. Puisque τ_{w_1} demande de déterminer la période t_f des signaux traités, pour les signaux normaux ayant plus ou moins la même période, on obtient pour tous ces signaux le même τ . Dans le cas où les signaux sont arithmiques, la détermination de t_f posera des problèmes ou même sera impossible. Ce n'est bien évidemment pas ce que nous cherchons. Quant à τ_{w_2} , les résultats (figure 4.33) ne montrent pas de différence significative entre ces signaux, ce qui signifie qu'elle nécessite plus de discussion pour les signaux CPE.

En résumé, c'est finalement la méthode d'ACF par τ_{acf_e} qui donne un meilleur résultat. Les estimations de τ et m sont alors obtenues, ce qui non seulement aide à établir l'espace de phase, mais également se mettent à la disposition pour l'analyse non-linéaire des signaux.

Dans le paragraphe suivant, l'espace de phase pour les signaux CPE est déterminé.

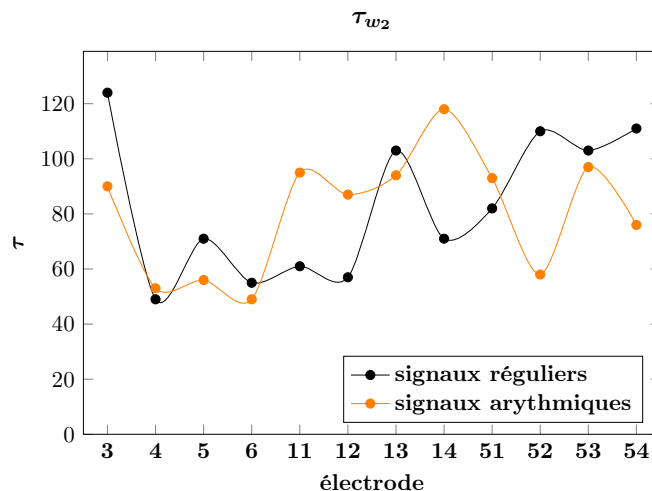


FIGURE 4.33. – Comparaison de τ_{w_2} pour les signaux CPE réguliers et les signaux arythmiques

4.5.3. Espace de phase

L'espace de phase est un outil précieux pour l'étude des systèmes dynamiques. Il se compose d'un ensemble de trajectoires typiques. Il révèle des informations telle que l'existence d'un attracteur, ou d'un cycle limite pour la valeur de paramètre choisi. Le concept de l'équivalence topologique est important dans le classement du comportement des systèmes.

Les résultats sont présentés dans les figures 4.34 pour les signaux normaux réguliers et (4.35) lors d'arythmies cardiaques.

Comme dans la figure (4.34), les trajectoires des signaux normaux illustrent bien l'existence d'attracteur dans l'espace de phase, à part pour le premier signal qui est très bruité (figure 4.2, signal n°3) et pour lequel la reconstruction d'espace de phase n'arrive pas à révéler ses informations essentielles. Les formes de ces trajectoires sont plutôt triangulaires, les largeurs du chemin tracé par ces trajectoires sont relativement étroites, ce qui signifie que les trajectoires sont stables.

Lors d'arythmies (figure 4.35), les espaces de phase reconstruits deviennent très perturbés et ne sont plus réguliers. Les différences sont remarquables et très faciles à identifier. Or, les mêmes attracteurs que dans le cas des signaux réguliers sont plus ou moins retrouvés. Cela correspond bien aux signaux originaux : si on compare les signaux réguliers et les signaux arythmiques, malgré de légères variations d'amplitudes, de périodes

de signaux arythmiques, ils restent plutôt “stables”. Vu que les dimensions d’immersion m pour tous les signaux CPE (que ce soit normal ou bien irrégulier) sont toutes à 4. Cela expliquera à nouveau l’existence des attracteurs “stables”.

4.5. Reconstruction d'espace de phase

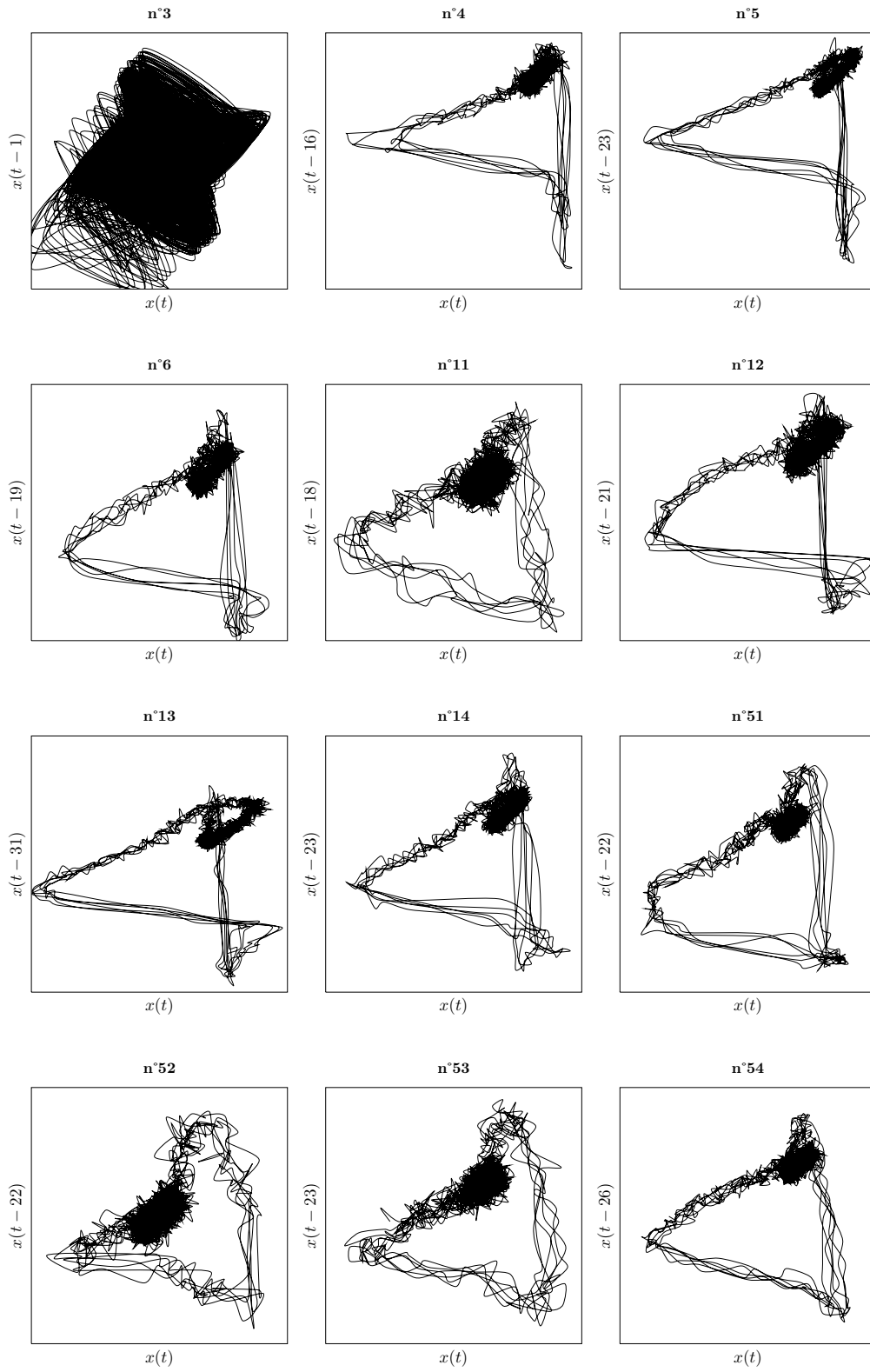


FIGURE 4.34. – Espace de phase pour les signaux normaux

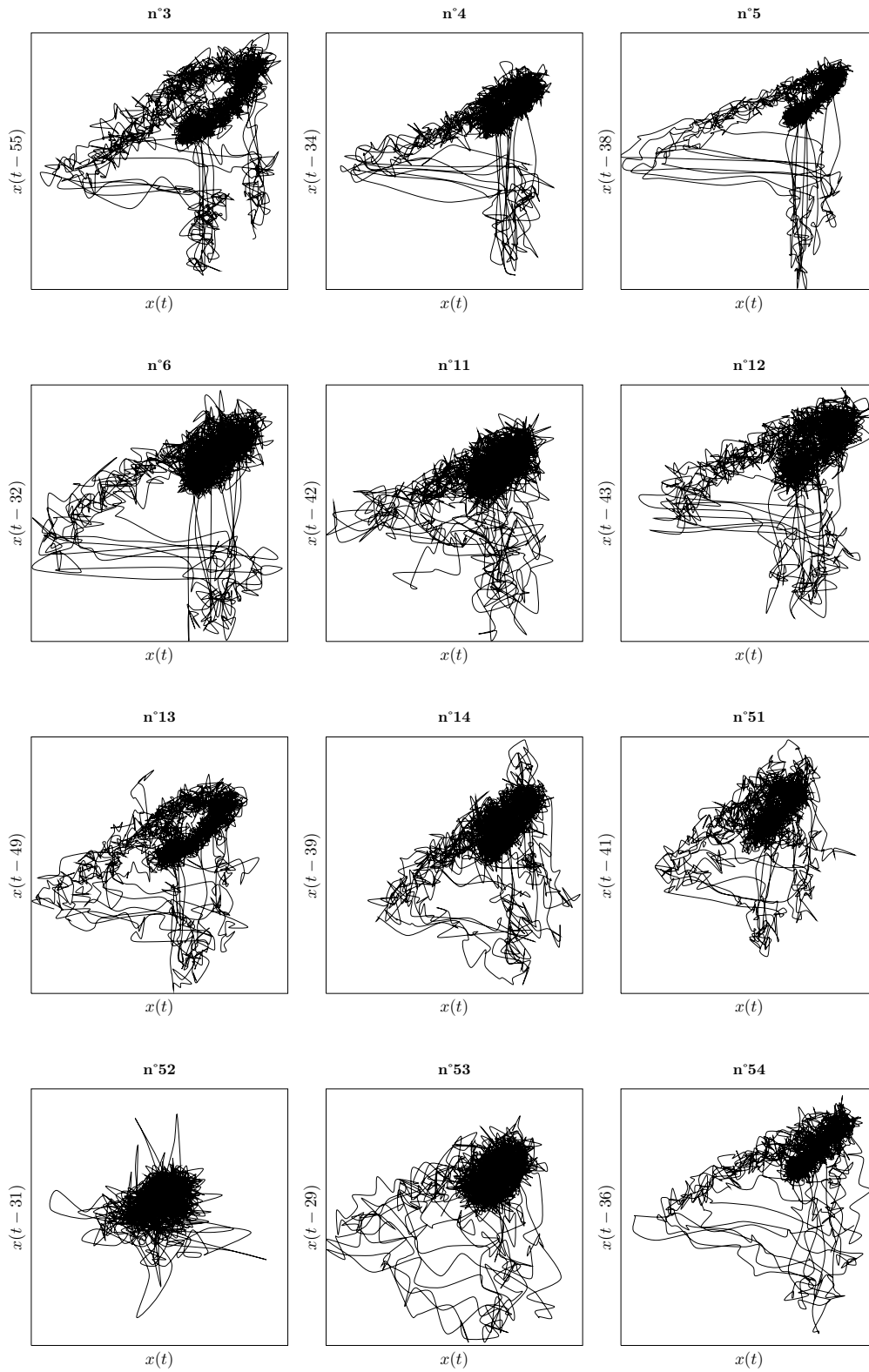


FIGURE 4.35. – Espace de phase pour les signaux arythmiques

4.6. Conclusion

Le traitement des signaux physiologiques est un domaine qui nécessite des progrès en permanence. Passer des outils classiques linéaires aux outils non-linéaires est nécessaire et inévitable. Pour dévoiler des informations noyées dans les séries temporelles, les méthodes non-linéaires donnent une performance satisfaisante. Bien entendu, toutes les méthodes non-linéaires ne fonctionnent pas sur les signaux CPE. Par exemple, dans le débruitage, le filtrage de Savitzky-Golay et la reconstruction par l'analyse de spectre singulier ne permettent de débruiter correctement les signaux originaux. C'est bien la méthode par les ondelettes qui fonctionne. Pour identifier les mauvais signaux issus directement de MEA, notre choix de méthode SVD nous donne un bon résultat, la plupart de mauvais signaux sont trouvés par SVD.

La génération d'ondes spirales par la stimulation électrique est confirmée par nos études expérimentales. Même s'il ne permet pas de valider à cette étape les hypothèses présentées dans le chapitre précédent concernant le mécanisme de génération d'ondes spirales par la stimulation électrique, il représente un résultat positif qui nous donnera des inspirations pour les futurs travaux. La présence de bifurcation dans le digramme de bifurcation pour les signaux CPE, qui est un symbole de chaos, a montré qu'en cas d'arythmies, les CPE deviennent chaotiques. Ces signaux seront imprévisibles s'ils rentrent dans l'état de chaos. Les diagrammes de Poincaré pour les signaux normaux sont bien différents que ceux de signaux irréguliers, ce qui peut être considéré comme un outil de classification. En fait, la présence de chaos est confirmée également par la non linéarité de ces signaux en utilisant l'analyse par des données de substitution, autant pour les signaux normaux que les signaux arythmiques.

La dernière partie de ce chapitre a pour objectif d'étudier l'espace de phase des CPE. La reconstruction d'espace de phase permet de transformer un problème temporel en un problème spatial : trouver son équivalence topologique pour étudier le comportement des systèmes. Une chose intéressante pour tous types de signaux CPE (lorsque les signaux normaux deviennent arythmiques), leurs dimensions d'immersion sont toujours à $m = 4$. Cette stabilité a été montrée par des attracteurs "stables" dans les espaces de phases. Le retard temporel τ reste très variable, dépendant du signal traité. Avec ces deux paramètres, les espaces de phase sont reconstruits. Les espaces de phase des signaux arythmiques sont marqués par une forte perturbation de trajectoires, contrairement à

ceux dans le cas normal qui sont propres et réguliers.

En conclusion, les signaux CPE sont non-linéaires. Avec les méthodes par la théorie de chaos et la dynamique non-linéaire, les signaux arythmiques sont bien identifiés.

Conclusion et perspectives

Conclusion

La fibrillation auriculaire (FA) est étroitement liée aux ondes spirales qui se manifestent lors de la FA. Les ondes spirales ont été étudiées dans le but de comprendre le mécanisme de la FA pour mieux servir son traitement. Dans cette thèse, les travaux présentés ont été consacrés aux études de génération et de suppression d'ondes spirales dans le tissu cardiaque, dont l'objectif est d'essayer de développer une stratégie de défibrillation de la FA en utilisant la stimulation électrique avec de faibles amplitudes.

Nos travaux se sont effectués d'abord avec un modèle numérique. En partant d'un modèle ionique générique, une dénormalisation de ce modèle a été faite qui comble l'écart entre les modèles analytiques et les modèles ioniques / réalistes et permet ainsi d'étudier analytiquement les simulations et d'expliquer les résultats au niveau expérimental, en unité réelle.

Il est nécessaire de connaître les effets d'une stimulation électrique sur les tissus cardiaques. Si, par exemple, elles provoquent de nouvelles ondes, ce qui va rendre la défibrillation inutile. Deux cas dans lesquels la génération d'ondes par la stimulation électrique se produit ont été étudiés : (1) dans un tissu homogène légèrement arythmique (2) dans un tissu hétérogène (en présence d'obstacle), en utilisant une seule électrode de stimulation. Dans le premier cas, les résultats montrent la dépendance de génération d'OS en fonction de la puissance de la stimulation. Afin d'éviter des effets négatifs apportés par la taille de l'électrode et l'amplitude de stimulation, la relation entre l'amplitude de stimulation et la taille de l'électrode a été déterminée. Cela nous permet de définir le seuil d'activation des cellules et également le seuil en amplitude des stimulations. En cas de présence d'obstacles, la génération d'OS est aussi confirmée. L'influence de la distance obstacle-électrode sur la génération d'ondes spirales a été étudiée. Les résultats montrent qu'il existe juste une région étroite dans laquelle la sti-

mulation électrique ne provoque pas d'OS. Cela expliquerait la difficulté de génération d'OS dans les manipulations expérimentales.

Dans les études précédentes, les résultats ont montré qu'il n'est pas possible de supprimer les spirales sans en générer de nouvelles, si on ne joue que sur la modification de paramètres de stimulation (l'amplitude, la fréquence et le rapport cyclique). Afin de s'affranchir de cet obstacle, une méthode hybride, en combinant la stimulation électrique avec un réseau d'électrodes et la modification de canaux sodiques (numériquement, cette modification de canaux sodiques est présentée avec le paramètre k), a été proposée. Le résultat général est positif. Dans le premier temps, les trois paramètres (l'amplitude, la fréquence et le rapport cyclique) de stimulation globale sur la suppression d'OS ont été étudiés. Les seuils de suppression pour chaque paramètre sont déterminés. En revanche, ceci est valable sous condition que le réseau d'électrodes couvre toute la surface du tissu. Si cette grille couvre seulement une zone localisée du tissu, les ondes spirales peuvent être effectivement supprimées dans cette zone, mais en dehors de cette zone, la stimulation provoque d'autres ondes. Puis, ces ondes générées peuvent être transformées dans certaines conditions en ondes spirales. Il est donc important de déterminer le seuil d'activation de potentiel d'action (soit la génération de fronts d'ondes) dans le tissu par la stimulation, en fonction de k . Cela nous permet d'effectuer la suppression d'OS sous le seuil de génération d'ondes. En croisant les seuils de génération et de suppression d'ondes, une zone des paramètres où la suppression d'ondes spirales sans la génération de nouvelle devient possible a été identifiée. Cette étude serait utile pour développer de nouvelles approches pour diagnostiquer et traiter la fibrillation auriculaire et bien éventuellement d'autres arythmies cardiaques.

Les résultats obtenus dans nos études numériques sont encourageants, il est intéressant de les tester expérimentalement. Les cultures in vitro de cellules cardiaques sont un très bon outil pour démarrer ce type d'études. L'avantage primordial de cultures in vitro est qu'elles permettent de surmonter le handicap majeur des battements du cœur intact pour l'électrophysiologie intracellulaire. En plus, sous diverses conditions pathologiques provoquées in vitro, ces préparations peuvent reproduire des anomalies spécifiques de rythme décrites au niveau du cœur entier. La deuxième partie de nos travaux est alors basée sur les signaux de champ de potentiel extracellulaire issus de culture in vitro de cellules cardiaques acquis avec la plateforme MEA. Avant de vé-

rifier expérimentalement la défibrillation par la stimulation électrique avec de faibles amplitudes, la première étape est de provoquer des ondes spirales dans ces cultures in vitro. La génération d'ondes spirales par la stimulation électrique sur cette plateforme expérimentale a été confirmée. En moyenne, il y a environ 3 ± 1 ondes spirales au sein de la surface d'observation de MEA. Ces ondes peuvent être qualifiées de micro-spirales comparées aux données de la littérature. La deuxième étape est ensuite de traiter ces signaux (normaux et arythmiques) pour les caractériser et identifier. Comme la non-linéarité de ces signaux (autant pour les signaux normaux que les signaux arythmiques) est confirmée par la méthode d'analyse par des données de substitution, des méthodes non-linéaires pour les traiter sont alors utilisées. Dans le prétraitement de signaux, le débruitage par les ondelettes montre une performance meilleure. La méthode de la décomposition de valeurs propres permet d'identifier quasiment tous les bons signaux pour avoir des signaux "homogènes". Lorsque les signaux normaux sont stimulés et transformés en ondes spirales, une bifurcation est observée, ce qui signifie l'existence de chaos dans le processus de cette transformation.

En résumé, la génération d'ondes spirales a été confirmée numériquement et expérimentalement. La stratégie hybride (stimulation électrique et modification de canaux sodiques) avec un modèle numérique montre qu'il est possible de supprimer les ondes spirales sans générer d'autres ondes, ce qui serait intéressant dans le développement de nouvelles méthodes de défibrillation de la FA.

Perspectives

Dans notre étude de "génération d'OS", un seul obstacle est pris en compte. En revanche, dans un tissu réel, il en existe beaucoup plus. En même temps, ils pourraient être distribués de façon irrégulière dans le tissu. Ainsi dans de travaux futurs, il serait intéressant d'étudier l'effet de multi-obstacles. En même temps, la forme des obstacles est aussi importante pour les ondes spirales. Ceci pourrait faire l'objet d'une étude plus poussée.

Certaines études ont montré qu'il est également possible de provoquer des OS dans le tissu cardiaque, en utilisant des agents pharmacologiques pour baisser la connectivité entre cellules sans stimulation externe, ce qui signifie de modifier la régularité de cellules et de créer une sorte d'arythmie. Ce type de résultats constitue l'une des origines

possibles de transformation d'onde planaire en spirale. Une combinaison d'agents pharmacologiques et la stimulation électrique dans la "génération d'OS" serait une étude plus complète. De plus, des études théoriques de ces phénomènes sont également nécessaires afin de fournir une meilleure compréhension de la génération d'ondes spirales dans le tissu cardiaque par stimulation électrique.

Afin de confirmer ces résultats encourageants dans l'étude de "suppression d'ondes spirales", il serait intéressant d'appliquer la même stratégie avec des modèles ioniques plus réalistes, également de tester sur d'autres canaux ioniques. La géométrie du réseau électrodes pourrait également influencer les résultats de la suppression d'onde spirale, il est intéressant d'étudier d'autres formes qu'une grille rectangulaire.

La prochaine étape pourrait être également d'utiliser les cultures in vitro des cardiomyocytes [?, ?, ?]. La technologie de MEA pourrait être un outil utile pour tester le rôle des stratégies de stimulation multifocale sur les ondes spirales induites. D'un point de vue clinique, cela permet d'en déduire que la réinitialisation d'un ou plusieurs régions locales de l'oreillette gauche via un réseau des électrodes implanté relié à un dispositif dédié au contrôle de rythme peut aider à supprimer suffisamment les ondes spirales pour obtenir un rythme sinusal normal.

Bibliographie

Liste des publications

Journaux

- [1] B. Xu, S. Jacquir, G. Laurent, J.-M. Bilbault, and S. Binczak, “A hybrid stimulation strategy for suppression of spiral waves in cardiac tissue,” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 44, pp. 633–639, Aug. 2011.
- [2] S. Jacquir, S. Binczak, B. Xu, G. Laurent, D. Vandroux, P. Athias, and J. Bilbault, “Investigation of micro spiral waves at cellular level using a microelectrode array technology,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 21, pp. 1–15, 2011.

Conférences

- [1] B. Xu, S. Jacquir, G. Laurent, J. Bilbault, and S. Binczak, “Spiral wave induced numerically using electrical stimulation and comparison with experimental results,” in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*, pp. 2650 –2653, 31 2010-sept. 4 2010.
- [2] B. Xu, S. Jacquir, S. Binczak, G. Laurent, D. Vandroux, P. Athias, and J.-M. Bilbault, “Mea-aided investigation of cardiac arrhythmia induced by elect-rical stimulation,” *MEA Meeting 2010*, pp. 113–115, 2010.
- [3] N. Navoret, B. Xu, S. Jacquir, and S. Binczak, “Comparison of complex fractionated atrial electrograms at cellular scale using numerical and experimental models,” in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*, pp. 3249 –3252, 31 2010-sept. 4 2010.
- [4] B. Xu, S. Jacquir, S. Binczak, G. Laurent, and J.-M. Bilbault, “Suppression of spiral waves by electric stimulation : A simulation study,” in *Computers in Cardiology, 2009*, pp. 469 –472, sept. 2009.

Liste des publications

- [5] S. Jacquir, B. Xu, T. Bakir, J.-M. Bilbault, and S. Binczak, “Analysis of cardiac cells field potentials using wavelet transform,” in *Computers in Cardiology, 2009*, pp. 401–404, sept. 2009.
- [6] T. Bakir, B. Xu, S. Jacquir, and S. Binczak, “Reconstruction from experimental data of a mathematical model of cardiac tissue : A feasibility study,” in *Computers in Cardiology, 2009*, pp. 185–188, sept. 2009.
- [7] S. Jacquir, B. Xu, S. Binczak, and J.-M. Bilbault, “Spiral waves in a reaction-diffusion medium : The cardiac cells example,” in *International Symposium on Complex Dynamical Systems and Applications*, (Digha, India), p. 29, 2009.

Annexes

Annexe A.

Culture cardiaque

Après dissection à partir de rats nouveau-nés, les cœurs sont émincés en petits fragments, qui sont ensuite soumis à une dispersion enzymatique séquentielle exercée, selon les laboratoires, par des solutions diluées de trypsine le plus souvent, mais également de collagénase ou de hyaluronidase. Les surnageants, contenant les cellules dissociées, sont recueillis et centrifugés. Le culot cellulaire obtenu est ensuite resuspendu dans du milieu de culture.

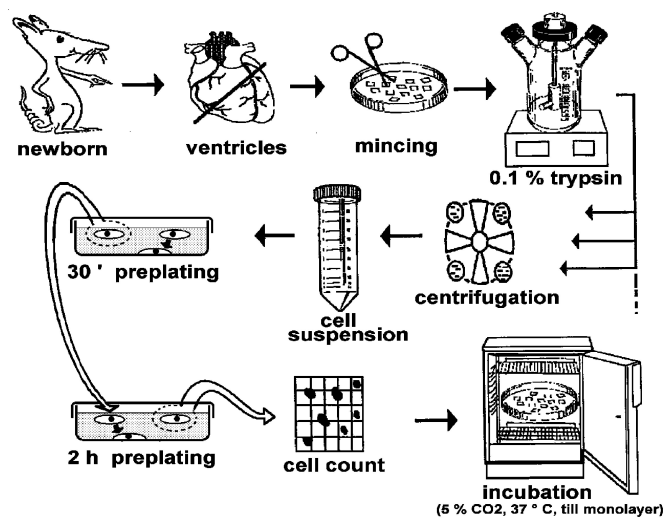


FIGURE A.1. – Préparation de culture cardiomyocytes

La numération cellulaire est alors effectuée sous microscope à l'aide d'un hémocytomètre (cellules de Thomas ou autre). La densité cellulaire est ajustée par addition de milieu de culture à une valeur dépendant de la géométrie des cultures souhaitées. Pour le développement en monocouche, l'ensemencement convenable se situe à environ

10^6 cellules/mL, soit 10^5 cellules/cm². Une plus faible densité conduit à une culture de cardiomyocytes isolés, favorable à certains types d'exploration (patch clamp ou histofluorescence, par exemple), mais est désavantagée par une plus faible différenciation. Les fortes densités induisent un développement multicouche, convenable pour l'exploitation biologique, mais qui impose des entraves à la diffusion et à l'électrophysiologie endocellulaire.

Les cellules sont ensuite mises dans le milieu de culture permettant le développement et le maintien des cellules musculaires cardiaques *in vitro*. Un point crucial est que, dans le milieu, l'activité en ions calcium (c'est-à-dire la fraction libre et diffusible) doit être égale à celle du plasma des animaux d'origine, soit environ 1.2 mM pour le rat, sachant que dans les conditions physiologiques normales 40% du calcium total sont fixés sur les protéines plasmatiques, principalement l'albumine. Les formulations des milieux de culture étant en général appauvries en calcium pour éviter les complexations et précipités, le supplément en calcium lors de la préparation de ces milieux doit donc tenir compte des quantités d'albumine et de globuline présentes. Ces milieux sont le plus souvent complétés par des antibiotiques (streptomycine, pénicilline), la gentamicine étant à proscrire compte tenu de ses propriétés anticalciques. Le milieu de culture est renouvelé 24 heures après ensemencement, et par la suite tous les deux jours. Les cultures sont incubées à 37 °C, dans une atmosphère humidifiée, contenant 5% de CO² dans le cas d'un tampon bicarbonate.

Dans ces conditions, la culture de cardiomyocytes se développe pour former une monocouche confluyente en quelques jours. A ce stade, les cardiomyocytes battent de façon spontanée et synchrone.

Annexe B.

Filtre de Savitzky-Golay

Soit un signal ayant une longueur arbitraire (impaire) $N = 2M + 1$,

$$\mathbf{x} = [x_{-M}, \dots, x_{-1}, x_0, x_1, \dots, x_M]^T. \quad (\text{B.1})$$

Ces N valeurs sont alors approximées par un polynôme d'ordre d :

$$\hat{x}_m = c_0 + c_1 m + \dots + c_d m^d, \quad -M \leq m \leq M. \quad (\text{B.2})$$

Dans ce cas, il y a $d + 1$ bases polynomiales $\mathbf{s}_i$, $i = 0, 1, \dots, d$, définies comme :

$$\mathbf{s}_i(m) = m^i, \quad -M \leq m \leq M \quad (\text{B.3})$$

Donc, la matrice correspondante S de dimension $N \times (d + 1)$ a $\mathbf{s}_i$ comme colonne :

$$S = [\mathbf{s}_0, \mathbf{s}_1, \dots, \mathbf{s}_d] \quad (\text{B.4})$$

Les valeurs lissées peuvent être présentées sous forme de vecteur :

$$\hat{\mathbf{x}} = \sum_{i=0}^d c_i \mathbf{s}_i = [\mathbf{s}_0, \mathbf{s}_1, \dots, \mathbf{s}_d] \begin{bmatrix} c_0 \\ c_1 \\ \vdots \\ c_d \end{bmatrix} = S \mathbf{c} \quad (\text{B.5})$$

La conception pour les filtres SGO peut être résumée alors, en formant trois matrices intermédiaires :

$$F = S^T S \Leftrightarrow F_{i,j} = \mathbf{s}_i^T \mathbf{s}_j, \quad i, j = 0, 1, \dots, d \quad (\text{B.6a})$$

$$G = S F^{-1} \equiv [\mathbf{g}_0, \mathbf{g}_1, \dots, \mathbf{g}_d] \quad (\text{B.6b})$$

$$B = S G^T = G S^T = S F^{-1} S^T \equiv [\mathbf{b}_{-M}, \dots, \mathbf{b}_0, \dots, \mathbf{b}_M] \quad (\text{B.6c})$$

Le vecteur de coefficients $\mathbf{c}$ et le vecteur de données lissées seront ensuite :

$$\mathbf{c} = G^T \mathbf{x} \Leftrightarrow c_i = \mathbf{g}_i^T \mathbf{x}, \quad i = 0, 1, \dots, d \quad (\text{B.7a})$$

$$\hat{\mathbf{x}} = B\mathbf{x} \Leftrightarrow \hat{\mathbf{x}}_m = \mathbf{g}_m^T \mathbf{x}, \quad -M \leq m \leq M \quad (\text{B.7b})$$

La valeur centrale de ce nouveau vecteur $y_0 = \hat{\mathbf{x}}_0$ est donnée en termes de filtre central $\mathbf{b}_0$:

$$y_0 = \mathbf{b}_0^T \mathbf{x} = \sum_{m=-M}^M b_0(m) x_m \quad (\text{B.8})$$

De cette façon, à l'instant n , le signal $\mathbf{x}$ peut être décalé :

$$\mathbf{x} \longrightarrow [x_{n-M}, \dots, x_{n-1}, x_n, x_{n+1}, \dots, x_{n+M}]^T. \quad (\text{B.9})$$

Le filtre Savitzky-Golay résultant de longueur N , d'ordre d pour lisser un signal bruité $x(n)$ est obtenu :

$$y(n) = \sum_{m=-M}^M b_0(m) x(n+m) = \sum_{m=-M}^M b_0(-m) x(n-m) \quad (\text{B.10})$$

Annexe C.

Analyse de spectre singulier

La SSA consiste principalement en quatre étapes :

- « embedding » : créer la matrice des trajectoires par un fenêtrage du signal original. Soit un signal $F = (f_0, f_1, \dots, f_{N-1})$ de longueur N , définissons un terme L “longueur de fenêtre d’observation” ($1 < L < N$). Le processus de « embedding » permet d’obtenir dans le premier temps $K = N - L + 1$ vecteurs retardés (décalés) :

$$X_i = (f_{i-1}, \dots, f_{i+L-2})^T, \quad 1 \leq i \leq K,$$

qui forme en fait, la matrice des trajectoires $\mathbf{X}$:

$$\mathbf{X} = [X_1 : X_2 : \dots : X_K] = (x_{i,j})_{i,j=1}^{L,K} \quad (\text{C.1})$$

La matrice $\mathbf{X}$ est une matrice de type Hankel dont les valeurs sont constantes le long des diagonales ascendantes ($i + j = \text{constante}$)

- décomposition de valeurs propres de la matrice de trajectoires.

Si $\mathbf{S} = \mathbf{X}\mathbf{X}^T$ est la matrice des valeurs propres $\lambda_1, \dots, \lambda_L$ de dimension $L \times L$ ($\lambda_1 \geq \dots \geq \lambda_L$), dont $U_1, \dots, U_L$ est la base orthonormée. Prenons $V_i = \frac{\mathbf{X}^T U_i}{\sqrt{\lambda_i}}$ ($i = 1, \dots, d$). d est le nombre des valeurs non nulles de $\mathbf{X}$. La SVD de la matrice des trajectoires $\mathbf{X}$ peut être représentée sous la forme de :

$$\mathbf{X} = X_1 + \dots + X_d, \quad (\text{C.2})$$

où $X_i = \sqrt{\lambda_i} U_i V_i^T$.

- on divise l’ensemble des indices $I = 1, \dots, d$ en plusieurs groupes $I_1, \dots, I_m$ et fait la somme des matrices X_i dans chaque groupe. Le résultat de cette étape peut

être présenté sous forme de :

$$\mathbf{X} = \sum_{k=1}^m \mathbf{X}_{I_k}, \text{ ou } \mathbf{X}_{I_k} = \sum_{i \in I_k} X_i \quad (\text{C.3})$$

— reconstruction. Cette dernière étape a pour objectif de reconstruire le signal : en moyennant les diagonales ($i + j = \text{constante}$), on transforme chaque matrice obtenue avec l'équation (C.3) en un signal de longueur N .

Prenons $\mathbf{Y}$, une matrice de dimension $L \times K$ avec des éléments $y_{i,j}$, $1 \leq i \leq L$, $1 \leq j \leq K$ et supposons que $L^* = \min(L, K)$, $K^* = \max(L, K)$ et $N = L + K - 1$. Lorsque $L < K$, $y_{i,j}^* = y_{i,j}$, sinon, $y_{i,j}^* = y_{j,i}$.

« Diagonal averaging » transforme la matrice $\mathbf{Y}$ en des séries $g_0, \dots, g_{N-1}$ à l'aide de la formule suivante :

$$g_k = \begin{cases} \frac{1}{k+1} \sum_{m=1}^{k+1} y_{m,k-m+2}^* & 0 \leq k < L^* - 1, \\ \frac{1}{L^*} \sum_{m=1}^{L^*} y_{m,k-m+2}^* & L^* - 1 \leq k < K^* \\ \frac{1}{N-K} \sum_{m=k-K^*+2}^{N-K^*+1} y_{m,k-m+2}^* & K^* \leq k < N. \end{cases} \quad (\text{C.4})$$

Après cette opération, nous obtenons des séries $\tilde{F}^k = (\tilde{f}_0^{(k)}, \dots, \tilde{f}_{N-1}^{(k)})$. Le signal initial est donc décomposé en somme de m séries :

$$f_n = \sum_{k=1}^m \tilde{f}_n^{(k)}, \quad n = 0, \dots, N-1 \quad (\text{C.5})$$

Annexe D.

Transformée en ondelettes continue

Grâce à une fenêtre d'observation de longueur variable, la transformée en ondelettes continue (TOC) $T(s, \tau)$ permet de localiser de manière arbitraire des caractéristiques fréquentielles dans les signaux temporels $x(t)$.

$$T(s, \tau) = \frac{1}{\sqrt{s}} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \Psi_{s,\tau}^*(t) dt, \quad (\text{D.1})$$

où $\Psi_{s,\tau}^*(t)$ est le complexe conjugué de la fonction ondelette liée à l'ondelette mère $\Psi(t)$:

$$\Psi_{s,\tau}^*(t) = \frac{1}{\sqrt{s}} \Psi\left(\frac{t - \tau}{s}\right) dt. \quad (\text{D.2})$$

L'échelle $s \in \mathbb{R}^{+,*}$ correspond à la longueur de fonction d'ondelettes $\Psi_{s,\tau}(t)$ et $\tau \in \mathbb{R}$ est la dilatation d'ondelettes sur l'axe du temps.

Avant d'être classifiée comme une ondelette, une fonction doit remplir certaines conditions :

- Elle a une énergie finie :

$$E = \int_{-\infty}^{+\infty} |\Psi(t)|^2 dt < \infty. \quad (\text{D.3})$$

- Si $\hat{\Psi}(f)$ est la transformée de Fourier (TF) de $\Psi(t)$, soit :

$$\hat{\Psi}(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} \Psi(t) e^{i2\pi ft} dt, \quad (\text{D.4})$$

alors la condition suivante doit être vérifiée :

$$C_g = \int_0^{+\infty} \frac{|\hat{\Psi}(f)|^2}{f} df < \infty. \quad (\text{D.5})$$

Cela signifie notamment que l'ondelette ne dispose pas de composante continue, i.e. $\hat{\Psi}(0) = 0$. Cette dernière condition est connue comme la condition d'admissibilité et C_g est appelé la constante d'admissibilité. La valeur de C_g dépend de l'ondelette choisie.

- Pour les ondelettes complexes, la TF doit être réelle. Les fréquences négatives seront supprimées.

La TOC est mise en œuvre sur une grille de temps-fréquence finement discrétisée. Cette discrétisation implique une approximation de l'intégrale de la transformée (c'est à dire une sommation) calculée sur une grille discrète des échelles s et de position τ sur l'axe du temps.