UNIVERSITE DE MONTREAL

ETUDE DU POTENTIEL EXTRACELLULAIRE LORS DE LA PROPAGATION A TRAVERS UNE ZONE ISCHEMIQUE

par

Nicolas Lavoisier

INSTITUT DE GENIE BIOMEDICAL

ECOLE POLYTECHNIQUE

MEMOIRE PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION

DU GRADE DE MAITRE ES SCIENCES APPLIQUEES (M.Sc.A.)

JUIN 1989

c Nicolas Lavoisier 1989

ıal Library
ıada

Bibliothèque nationale
du Canada

dian Theses Service

Service des thèses canadiennes

, Canada
N4

e author has granted an irrevocable non-
clusive licence allowing the National Library
Canada to reproduce, loan, distribute or sell
pies of his/her thesis by any means and in
form or format, making this thesis available
nterested persons.

e author retains ownership of the copyright
his/her thesis. Neither the thesis nor
bstantial extracts from it may be printed or
erwise reproduced without his/her per-
sion.

L'auteur a accordé une licence irrévocable et non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de sa thèse de quelque manière et sous quelque forme que ce soit pour mettre des exemplaires de cette thèse à la disposition des personnes intéressées.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège sa thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

ISBN 0-315-52702-1

anadä

UNIVERSITE DE MONTREAL

ECOLE POLYTECHNIQUE

Ce mémoire intitulé:

ETUDE DU POTENTIEL EXTRACELLULAIRE LORS DE LA PROPAGATION A TRAVERS UNE ZONE ISCHEMIQUE

présenté par: Nicolas Lavoisier

en vue de l'obtention du grade de: MAITRE ES SCIENCES APPLIQUEES (M.Sc.A) a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de:

M.	A. Robert LeBlanc	D.Sc.A, président
M.	Fernand A. Roberge	Ph.D.
M.	Joshua Leon	Ph.D.

SOMMAIRE

La mesure intracellulaire de la propagation du potentiel d'action dans le coeur est malaisée et l'on doit avoir recours à une mesure extracellulaire. Suite à l'ischémie myocardique, il se développe des changements de propriétés membranaires et de résistivité qui affectent la propagation du potentiel d'action. Des phénomènes d'un intérêt particulier se produisent lors de l'entrée du potentiel d'action dans la zone ischémique et lors de sa sortie. Dans la présente étude, nous voulons décrire ces phénomènes à l'aide d'une approche de modélisation, et préciser les relations entre les évènements enregistrés extracellulairement et l'activité intracellulaire.

La méthode utilisée est basée sur la simulation numérique. On simule la propagation d'un potentiel d'action dans un câble dont une partie est ischémique. Des électrodes placées au-dessus du câble sur toute sa longueur nous permettent d'enregistrer les potentiels extracellulaires en fonction du temps à divers points d'intérêt et de décrire leur étendue spatiale à un instant donné.

Notre modèle, en nous donnant accès au courant membranaire et au courant axial le long du câble, nous permet de relier les variations du potentiel extracellulaire aux variations des paramètres intracellulaires, soient principalement le potentiel et la résistivité intracellulaires.

Cette étude nous a permis de montrer que l'entrée et la sortie du potentiel d'action de la zone ischémique étaient caractérisées extracellulairement par des potentiels monophasiques, positifs à l'entrée et négatifs à la sortie. Nous avons ensuite dégagé l'importance relative du rôle joué par les différents paramètres intracellulaires dans ces phénomènes extracellulaires. On a notamment montré, dans certaines conditions particulières, qu'une variation brusque de la résistivité intracellulaire provoquait des ondes extracellulaires fragmentées. On a montré aussi qu'une perturbation du potentiel transmembranaire due à la fuite du courant axial à la jonction entre la zone ischémique et la zone normale produisait le même effet.

ABSTRACT

This simulation study of propagation in a cable of cardiac cells has shown that the entrance of the wavefront in an ischemic zone is characterized by a positive monophasic waveform, while its exit is associated with a negative monophasic waveform. We have studied also the relationships between intracellular and extracellular events. Under certain conditions, a sharp variation of the intracellular resistivity produces fragmented extracellular waveforms. A similar result is seen when the transmembrane potential is perturbated by the flow of axial current at the junction between the ischemic and the normal zones.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, le Dr. Fernand A. Roberge pour sa patience et sa disponibilité à mon égard tout au long de ce projet.

Je veux aussi remercier les professeurs, les étudiant(e)s, et les secrétaires du département pour leurs aides opportunes ainsi que pour leur gentillesse.

Ce travail a été subventionné par l'Institut de Génie Biomédical de l'Université de Montréal.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....iv

ABSTRACT.....vi

REMERCIEMENTS.....vii

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....x

LISTE DES PRINCIPAUX SYMBOLES UTILISES.....xiii

CHAPITRE I: INTRODUCTION.....1

CHAPITRE II: METHODE.....4

II-1: Description du modèle.....4

II-2: Equations.....8

II-3: Câble non-uniforme: Zone ischémique.....10

II-4: Numérisation des équations.....13

II-5: Distance entre les électrodes et le câble.....20

II-6: Programmation.....21

CHAPITRE III: RESULTATS.....22

III-1: Câble au repos.....23

III-2: Caractérisation extracellulaire des frontières de la région ischémique.....28

a) Entrée dans la zone ischémique.....28

b) Sortie de la zone ischémique.....33

III-3: Etude de la dynamique intracellulaire responsable des potentiels extracellulaires fragmentés.....39

a) Potentiel extracellulaire et courant membranaire 39

b) Caractérisation du courant membranaire par le courant axial lors de l'entrée du potentiel d'action dans la zone ischémique.....41

c) Caractérisation du courant membranaire par le courant axial lors de la sortie du potentiel d'action de la zone ischémique.....45

d) Mise en évidence du rôle joué par la variation de la résistivité et du potentiel transmembranaire dans les changements de pente du courant axial.....48

e) Etude de certaines variations mineures du courant axial.....54

CHAPITRE IV: DISCUSSION.....60

REFERENCES.....65

ANNEXE A 67

ANNEXE B 76

ANNEXE C.....83

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Fig II-1 Circuit électrique équivalent du câble.....5

Fig II-2 Caractéristiques du câble utilisé.....11

Fig II-3 Lien entre le potentiel extracellulaire et le courant membranaire.....18

Fig III-1 Potentiel transmembranaire, courant axial, et potentiel extracellulaire lorsque le câble est au repos.....24

Fig III-2 Enregistrements extracellulaires lors de l'entrée du potentiel d'action dans la zone ischémique.....29

Fig III-3 Courants membranaires et fronts de dépolarisations à l'entrée de la zone ischémique.....32

Fig III-4 Enregistrements extracellulaire lors de la sortie du potentiel d'action de la zone ischémique.....35

Fig III-5 Courants membranaires et fronts de dépolarisations à la sortie de la zone ischémique.....36

Fig III-6 Comparaison du potentiel extracellulaire et

du courant membranaire.....40

Fig III-7 Courants membranaires et courants axiaux lors de l'entrée dans la zone ischémique.....42

Fig III-8 Fronts de dépolarisation en fonction de la distance à l'entrée et à la sortie de la zone ischémique.....43

Fig III-9 Courants membranaires et courants axiaux lors de la sortie de la zone ischémique.....46

Fig III-10 Représentation schématique du front de dépolarisation, de la résistivité intracellulaire et du courant axial.....50

Fig III-11 Représentation de points particuliers du potentiel transmembranaire, du potentiel extracellulaire, et du courant axial.....51

Fig III-12 Courants axiaux et potentiels transmembranaires aux temps 10,11,14,18 et 35ms.....55

Fig B1 Schéma du calcul de la distance entre les cellules et l'électrode d'enregistrement.....78

Tableau II-1 Valeurs des paramètres physiques et électriques du câble.....7

Fig B2: Organisation structurelle du programme.....82

LISTE DES PRINCIPAUX SYMBOLES UTILISES

a	Rayon du câble (cm)
Cm	Capacité membranaire ($\mu F/cm^2$)
τ_{foot}	Constante de temps du pied du potentiel d'action (ms)
Δx	Incrément de longueur (cm)
ΔT	Incrément de temps (ms)
λ	Constante d'espace (μm)
RE	Résistivité extracellulaire (KΩ.cm)
Ri	Résistance intracellulaire (KΩ)
RI	Résistivité intracellulaire (KΩ.cm)
ZN	Zone normale
ZI	Zone ischémique
I_{AX}	Courant axial ($\mu A/cm^2$)
I_c	Courant capacitif ($\mu A/cm^2$)
I_{ion}	Courant ionique ($\mu A/cm^2$)
I_M	Courant membranaire ($\mu A/cm^2$)
I_{stim}	Courant de stimulation ($\mu A/cm^2$)
I_{Na}	Courant sodique entrant ($\mu A/cm^2$)
I_{Si}	Courant entrant lent ($\mu A/cm^2$)
I_{x1}	Courant sortant potassique dépendant du temps ($\mu A/cm^2$)
I^*_{x1}	Courant maximal de I_{x1} ($\mu A/cm_2$)
I_{k1}	Courant sortant potassique indépendant du temps ($\mu A/cm^2$)

g^*_{Na}	Conductance ionique maximale du canal rapide sodium (mS/cm^2)
g^*_{Si}	Conductance ionique maximale du canal I_{Si} (mS/cm^2)
m	Variable d'activation du canal rapide sodium (I_{Na})
h	Variable d'inactivation du canal rapide sodium (I_{Na})
d	Variable d'activation du canal I_{Si}
f	Variable d'inactivation du canal I_{Si}
xl	Variable d'activation du canal I_{xl}
Ve,PE	Potentiel extracellulaire (mV)
Vi	Potentiel intracellulaire (mV)
V	Potentiel transmembranaire (mV)
Vmax	Potentiel transmembranaire maximal (mV)
Vmax	Dérivée maximale du potentiel transmembranaire par rapport au temps (mV/s)
$DNVX_{max}$	Dérivée maximale du potentiel transmembranaire par rapport à la distance (mV/cm)
FDP	Front de dépolarisation du potentiel d'action
E_{Na}	Potentiel d'équilibre de l'ion sodium (mV)
E_{Si}	Potentiel d'équilibre du courant I_{Si} (mV)

Chapitre I

INTRODUCTION

La contraction cardiaque se produit suite à la propagation du potentiel d'action le long du faisceau de conduction et des fibres musculaires. Dans certaines situations pathologiques, notamment au cours de l'ischémie du myocarde, la propagation est ralentie et peut même être bloquée. Il devient alors important d'établir les caractéristiques électriques du myocarde afin de corriger, le cas échéant, les conditions pouvant perturber la propagation du potentiel d'action.

La seule façon d'observer les phénomènes de propagation électrique dans le coeur in situ est par l'enregistrement des potentiels extracellulaires. L'analyse détaillée des formes d'ondes du potentiel extracellulaire permet de déduire certains aspects de la dynamique intracellulaire qui en est responsable (Spach et Dolber,1986). La forme de ces potentiels peut donc servir par exemple d'indicateur de l'état du myocarde, c'est-à-dire de sa capacité à permettre la propagation normale du potentiel d'action. L'analyse détaillée de ces potentiels demande de bien connaître leurs relations avec les phénomènes transmembranaires qui en sont la cause. Vu que les relations entre le potentiel extracellulaire des tissus et les phénomènes intracellulaires ne peuvent être établies expérimentalement dans la

majorité des situations d'intérêt, une alternative consiste à formuler un modèle représentatif de la propagation électrique cardiaque. Ce modèle doit incorporer les propriétés électriques cellulaires, certains aspects de l'organisation structurale du tissu cardiaque et permettre de reproduire de façon acceptable la forme des potentiels extracellulaires observés expérimentalement.

Cette approche de modélisation a été adoptée dans le présent travail. On a choisi une structure de câble unidimensionnel pour simuler la propagation du potentiel d'action le long des fibres cardiaques. Une zone ischémique a été incorporée au câble pour reconstituer certains aspect de la propagation à travers le tissu myocardique ischémique. En étudiant les variations de forme des potentiels extracellulaires associés à l'entrée et à la sortie du potentiel d'action de la zone ischémique, nous cherchons à proposer des explications qui pourront servir à interpréter les observations expérimentales au cours de l'ischémie du myocarde. En effet, des potentiels extracellulaires polyphasiques et fragmentés sont souvent recueillis lors d'enregistrements endocardiques par cathéter chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde et ces formes d'ondes sont valables comme indicateur de conditions propres au développement de tachycardies ventriculaires (Josephson et al.,1978).

La première partie de ce travail consiste en une caractérisation extracellulaire des frontières d'une zone ischémique lorsqu'un potentiel d'action s'y propage. La propagation d'un potentiel d'action dans une région de résistivité uniforme donne lieu à un potentiel extracellulaire biphasique. Nous verrons, par-contre, que l'entrée du

potentiel d'action dans la zone ischémique produit un potentiel extracellulaire monophasique positif, alors que sa sortie correspond à un potentiel extracellulaire monophasique négatif.

La seconde partie de ce travail est une tentative d'explication des changements de forme des potentiels extracellulaires par les variations de potentiel et de résistivité intracellulaires lors de l'entrée et de la sortie du potentiel d'action de la zone ischémique.

Cette explication du lien causal entre le domaine extracellulaire et le domaine intracellulaire se fera par une méthode inverse. Dans le chapitre II traitant de la méthode, un premier rapprochement est fait entre les potentiels extracellulaires et le courant membranaire. Celui-ci est complété dans le chapitre III où l'on met aussi en relief la relation entre le calcul du courant membranaire et celui du courant axial. On examine ensuite le rôle joué par les variations du potentiel et de la résistivité intracellulaires dans les variations du courant axial.

Trois annexes sont fournies. L'annexe A est une validation mathématique de l'équation servant à calculer le potentiel extracellulaire. L'annexe B est une description de l'implantation du calcul du potentiel extracellulaire dans notre programme. L'annexe C donne les valeurs des taux d'ouverture et de fermeture des variables dynamiques utilisées.

Chapitre II

METHODES

II-1 Description du modèle :

Le câble étudié ici est destiné à représenter la propagation d'un potentiel d'action dans une fibre musculaire cardiaque qui peut être visualisée comme une chaîne de cellules reliées les unes aux autres par couplage résistif. Le câble est constitué d'un volume conducteur cylindrique de rayon a et de résistivité interne RI. La membrane des cellules myocardiques est représentée par une source de courant ionique en parallèle avec un élément capacitif (Cm). Le milieu externe est considéré comme un volume conducteur homogène et infini, de résistivité RE. Ces conditions impliquent que le champ de potentiel à la surface externe de la membrane (Ve) a une valeur très faible comparativement au potentiel intracellulaire (Vi) de sorte que le potentiel transmembranaire (V) est approximativement égal à Vi (cf Annexe A).

Le circuit électrique équivalent du câble est présenté à la fig II-1. Chaque élèment de longueur est représenté par un modèle membranaire où le courant capacitif (Ic) s'additionne au courant ionique (Iion) pour donner le courant membranaire total (Im). Deux éléments consécutifs du câble sont joints par une résistance fixe (Ri) determinée par la résistivité interne (RI) et l'aire de section. La résistance de

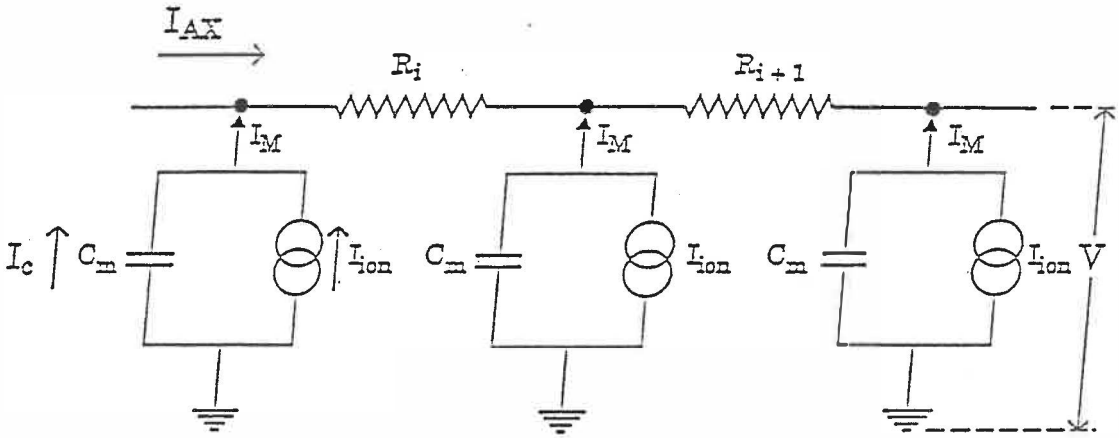

Fig II-1. Circuit électrique équivalent du câble. I_{AX}: courant axial, I_c: courant capacitif, I_M: courant membranaire, I_{ion}: courant ionique, V: potentiel transmembranaire, R_i: résistance intracellulaire.

couplage à l'extérieur du câble est considérée comme nulle à cause de l'hypothèse de volume conducteur infini.

Le modèle membranaire utilisé est de type Hodgkin-Huxley, selon la formulation originale de Beeler et Reuter (1977). Ce modèle décompose le courant ionique en quatre composantes: un courant sodium (I_{Na}) responsable de la phase de dépolarisation du potentiel d'action (PA), un courant calcium (I_{si}) qui contribue à la formation du plateau du PA, un courant potassium retardé (I_{x1}) et un courant potassium indépendant du temps (I_{K1}), qui sont tous deux responsables de la phase de repolarisation du PA. On a donc:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{si} + I_{x1} + I_{K1}$$

où :

$$I_{Na} = (V - E_{Na})\ m^3 h\ g^*_{Na}$$

$$I_{si} = (V - E_{si})\ df\ g^*_{si}$$

$$I_{x1} = I^*_{x1}\ xl$$

V est le potentiel transmembranaire, E_{Na} et E_{si} sont les potentiels d'équilibre des courants I_{Na} et I_{si}. m, d et xl sont les variables d'activation de ce modèle, h et f sont celles d'inactivation.
I^*_{x1} et I_{K1} sont des fonctions du potentiel, indépendantes du temps, g^*_{Na} et g^*_{si} sont les conductances membranaires maximales pour I_{Na} et I_{si}. Les valeurs des paramètres donnés dans le tableau II-1 sont tirés de Drouhard et Roberge (1987) et correspondent à une modification du modèle original de Beeler-Reuter. Une description plus détaillée des

Tableau II-1

Valeurs des paramètres physiques et électriques du câble:

Rayon a (μm)	5
Longueur d'une cellule (μm)	100
Nombre de cellules sur lesquelles la résistivité intracellulaire varie	5 à 10
Longueur du câble (mm)	20
E_{Na} (mV)	40
E_{Si} (mV)	74
g^*_{Na} (mS/cm^2)	15
g^*_{Si} (mS/cm^2)	0.09
Cm (μF/cm^2)	1.0
Valeur au repos de V:	
- dans les cellules normale (mV)	-86.92
- dans les cellules ischémiques (mV)	-65.84
Résistivité intracellulaire RI maximale:	
- dans la zone normale (KΩ.cm)	0.2
- dans la zone ischémique (KΩ.cm)	2.0 à 4.0
Résistivité extracellulaire RE (KΩ.cm)	0.15

variables d'activation ainsi que des courants I^*_{x1} et I_{K1} est donnée dans l'annexe C.

II-2 Equations

Le courant axial (I_{AX}: $\mu A/cm^2$) est donné par le rapport entre le gradient du potentiel transmembranaire ($\delta V/\delta X$) et la résistivité intracellulaire (RI). Soit:

$$I_{AX} = - \frac{1}{RI} \cdot \frac{\delta V}{\delta X} \qquad \text{(II-1)}$$

D'après le circuit de la Fig. II-1 on voit que I_M peut être calculé de deux façons soit:

$$I_M = - \frac{a}{2} \frac{\delta I_{AX}}{\delta X} = \frac{a}{2} \cdot \frac{\delta}{\delta X} \left[\frac{1}{RI} \cdot \frac{\delta V}{\delta X} \right] \qquad \text{(II-2)}$$

et

$$I_M = Cm \cdot \frac{\delta V}{\delta T} + I_{ion} \qquad \text{(II-3)}$$

La combinaison des équations II-2 et II-3 nous donne l'équation de propagation pour le câble. Soit:

$$\frac{\delta}{\delta X}\left[\frac{1}{RI} \cdot \frac{\delta V}{\delta X}\right] = \frac{2}{a}\left[Cm \cdot \frac{\delta V}{\delta T} + I_{ion} - I_{stim}\right] \qquad \text{(II-4)}$$

où Istim est le courant de stimulation appliqué en un point du câble.

Cette équation suppose que l'on utilise un câble où la propagation du PA est unidimensionnelle, où Cm ne varie ni dans le temps ni dans l'espace, et où RI ne varie que dans l'espace (cf: Jack et al. 1975).

La solution de l'équation II-4 nous donne les variations du potentiel transmembranaire en fonction du temps et de la distance au cours de la propagation du potentiel d'action le long du câble. La forme du potentiel extracellulaire, qui sera nommé indifféremment $\Phi\varepsilon$, PE ou Ve au cours de ce travail, est donnée par:

$$\Phi\varepsilon = a \cdot \frac{RE}{2} \cdot \int \frac{I_M}{R} \cdot dx \qquad \text{(II-5)}$$

RE : Résistivité extracellulaire (KΩ.cm)

R : distance (cm) entre la cellule où est calculé I_M et l'électrode extracellulaire.

Note : Pour plus de détails sur la validation de l'équation servant à calculer le potentiel extracellulaire ainsi que sur son implantation dans le programme, voir Annexes A et B.

II-3 Câble non-uniforme: Zone ischémique

Nous voulons étudier la propagation du potentiel d'action lorsque le câble inclut une zone simulant des cellules dont les propriétés électriques ont été modifiées selon ce qui semble se produire au cours de l'ischémie myocardique. Nous appellerons cette partie du câble "zone ischémique".

Pour faciliter la discussion, nous allons considérer le câble comme étant formé de cellules de longueur uniforme, égale à 100μm. Le câble choisi, d'une longueur totale de 20mm, comprend donc 200 cellules qui sont numérotées de 1 à 200 , cf Fig. II-2A. Une zone normale comprend les cellules 1 à 49, la zone ischémique débute à la cellule 50 et se termine à la cellule 150, une autre zone normale comprend les cellules 151 à 200. A noter que les points d'enregistrement du potentiel extracellulaire sont à une distance fixe de la surface du câble (25μm) et coincident avec le centre de la cellule localisée immédiatement en-

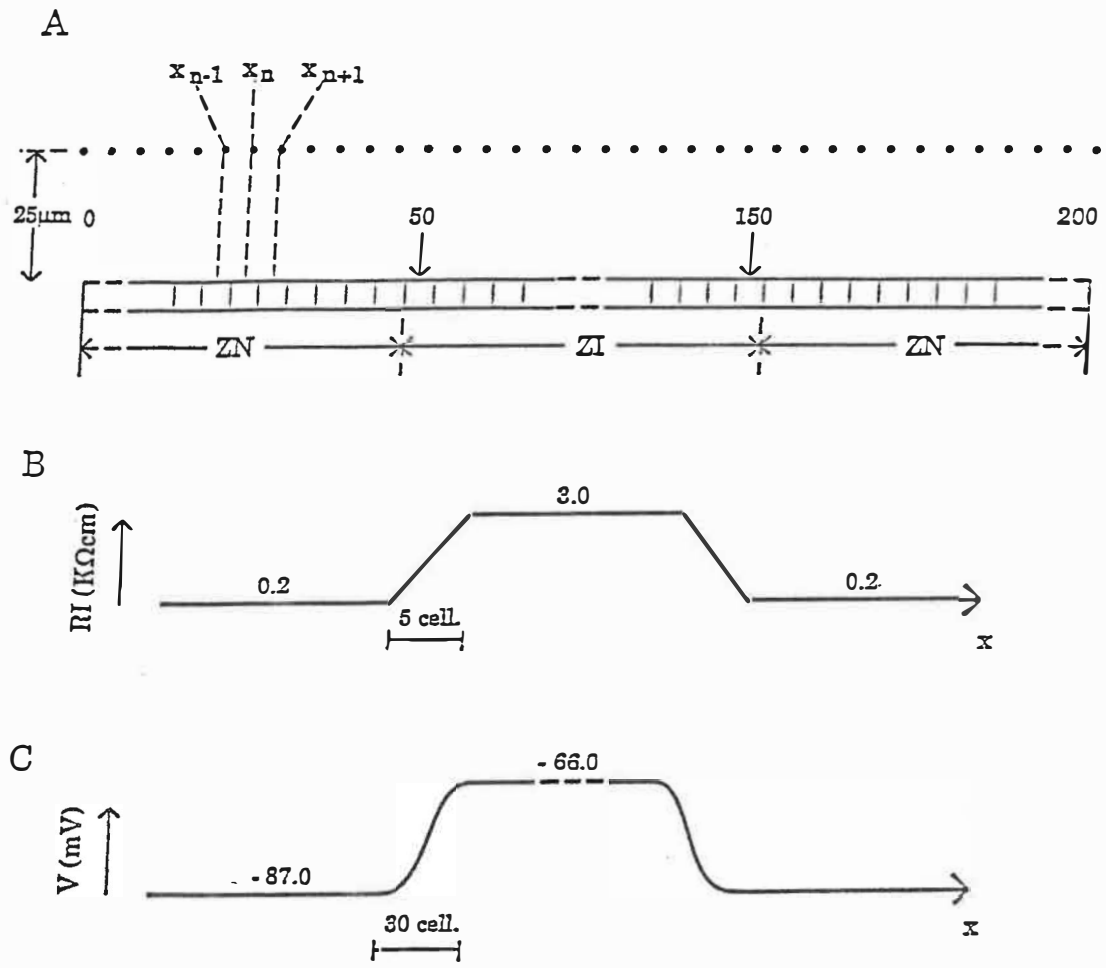

Fig II-2. Caractéristiques du câble utilisé. A: Schéma du câble montrant la zone ischémique (ZI) insérée entre deux zones normales (ZN). Le câble comprend 200 cellules et 100 de celles-ci constituent la zone ischémique. Les points $...,X_{n-1},X_n,X_{n+1},..$ sont les sites d'enregistrements du potentiel extracellulaire (à 25µm de la surface cellulaire), ceux-ci correspondent au point milieu de chaque cellule.

B: Variation de la résistivité intracellulaire le long du câble.

C: Variation du potentiel transmembranaire de repos le long du câble à l'équilibre.

dessous. Par la suite chaque électrode extracellulaire sera nommée par le numéro de sa cellule sous-jacente.

La zone ischémique est caractérisée de la façon suivante:

-La variation de la résistivité intracellulaire le long du câble est de forme trapézoidale, tel qu'indiqué à la fig. II-2B. Entre une zone normale et zone ischémique il y a une variation linéaire de RI. Cette variation se fait sur une distance de 5 ou 10 cellules selon le cas considéré. La résistivité de la zone normale est égale à 0.2KΩ.cm, sa valeur maximale dans la zone ischémique sera fixé à 2,3 ou 4KΩ.cm selon la simulation considérée.

-Le potentiel transmembranaire de repos pour une cellule de la zone ischémique est établi à -66mV, soit une dépolariation de 21mV par rapport au potentiel de repos d'une cellule normale. Une variation monotone de V entre la zone ischémique et les zones normales aura donc lieu. La stabilisation de cette variation prend un certain temps. La stabilisation est achevée environ 11ms après l'insertion des conditions initiales sur le potentiel de repos. La distance sur laquelle s'établit cette variation du potentiel de repos est alors égale a une trentaine de cellules (cf Fig. II-2C).

-L'amplitude de I_{K1} au repos est de 10% plus élevée dans une cellule ischémique que dans une cellule normale.

-La valeur maximale de la conductivité de Is_i est réduite de 10% dans les cellules ischémiques.

II-4 Numérisation de l'équation de la propagation :

L'équation de propagation correspond à un câble continu. Pour fin de simulation numérique on a posé :

$$\frac{\delta RI_j}{\delta X} = \frac{RI_{j+1} - RI_{j-1}}{2\Delta X} \qquad \text{(II-6)}$$

$$\frac{\delta V_j}{\delta X} = \frac{1}{2} \cdot \left[\frac{V_{j+1,k} - V_{j-1,k}}{2\Delta X} + \frac{V_{j+1,k-1} - V_{j-1,k-1}}{2\Delta X} \right] \qquad \text{(II-7)}$$

$$\frac{\delta V_j}{\delta T} = \frac{V_{j,k} - V_{j,k-1}}{\Delta T} \qquad \text{(II-8)}$$

$$\frac{\delta^2 V_j}{\delta X^2} = \frac{1}{2} \cdot \left[\frac{V_{j+1,k} - 2V_{j,k} + V_{j-1,k}}{\Delta X^2} + \frac{V_{j+1,k-1} - 2V_{j,k-1} + V_{j-1,k-1}}{\Delta X^2} \right] \qquad \text{(II-9)}$$

j : indice de la position

k: indice du temps

La technique de numérisation est basée sur des différences centrées par rapport à la distance et une moyenne de la valeur de V pour deux instants consécutifs.

Note: ΔX a été choisi constant et égal à 100μm. Dans les zones normales le facteur de discrétisation, soit le rapport entre ΔX et la constante d'espace au repos λ, a une valeur égale à 0,116. Cette valeur, d'après les études faites par Boucher et Drouhard (1983), nous assure que le comportement discrétisé sera très similaire à celui du câble continu dans la zone normale. Dans la zone ischémique, $\Delta X/\lambda$ est égal approximativement à 0,45. La propagation dans le câble discrétisé par rapport au câble continu va être ralentie, Vmax va diminuer, Vmax va augmenter ainsi que τ_{foot}. L'augmentation du facteur de discrétisation dans la zone ischémique va donc induire, lors de l'intégration numérique, un renforcement du découplage des cellules de notre zone ischémique. On choisit un grand ΔX de façon à réduire les temps de calcul de nos simulations ainsi que la grosseur de nos fichiers.

En insérant les équations II-6 à II-9 dans l'équation II-4 on aura:

$$\frac{\delta}{\delta X}\left[\frac{1}{RI}\cdot\frac{\delta V}{\delta X}\right] = -\left[\frac{RI_{j+1} - RI_{j-1}}{2RI_j^{\,2}.\Delta X}\right]\cdot$$

$$\left[\frac{V_{j+1,k} - V_{j-1,k}}{4\Delta X} + \frac{V_{j+1,k-1} - V_{j-1,k-1}}{4\Delta X}\right]$$

$$+ \quad \frac{1}{RI_j} \cdot \left[\frac{V_{j+1,k} - 2V_{j,k} + V_{j-1,k}}{2\Delta X^2} + \frac{V_{j+1,k-1} - 2V_{j,k-1} + V_{j-1,k-1}}{2\Delta X^2} \right]$$

(Eq. II-10)

En posant $\Delta V_{j,k} = V_{j,k} - V_{j,k-1}$, on trouve:

$$\frac{\delta}{\delta X}\left[\frac{1}{RI} \cdot \frac{\delta V}{\delta X}\right] = \left[\frac{RI_{j-1} - RI_{j+1}}{8RI_j{}^2\Delta X^2}\right] \cdot (\Delta V_{j+1,k} + 2V_{j+1,k-1} - \Delta V_{j-1,k} - 2V_{j-1,k-1})$$

$$+ \frac{1}{2RI_j \cdot \Delta X^2} \cdot (\Delta V_{j+1,k} + 2V_{j+1,k-1} - 2\Delta V_{j,k} - 4V_{j,k-1} + \Delta V_{j-1,k} + 2V_{j-1,k-1})$$

$$= \frac{2}{a} \cdot \left[\frac{Cm \cdot \Delta V_{j,k}}{\Delta T} + I_{ion} - I_{stim}\right] \qquad \text{(II-11)}$$

Posons: $RI_{j+1} - RI_{j-1} = C$

Nous voulons calculer $\Delta V_{j,k}$ en réarrangeant l'équation II-10, on trouve:

$$\Delta V_{j,k} \cdot \left[\frac{4Cm.\Delta X^2}{a\Delta T} + \frac{2}{RI_j} \right] = \Delta V_{j-1,k} \cdot \left[\frac{C}{4RI_j^{\,2}} + \frac{1}{RI_j} \right] +$$

$$\Delta V_{j+1,k} \cdot \left[\frac{-C}{4RI_j^{\,2}} + \frac{1}{RI_j} \right] -$$

$$\frac{C}{2RI_j^{\,2}} \cdot (V_{j+1,k-1} - V_{i-1,k-1}) +$$

$$\frac{2}{RI_j} \cdot (V_{j+1,k-1} - 2V_{j,k-1} + V_{j-1,k-1})$$

$$- 4 \cdot \frac{\Delta X^2}{a} \cdot (I_{ion} - I_{stim}) \qquad \text{(II-12)}$$

Posons :

$$Cofi = 4 \cdot \frac{\Delta X^2}{a}$$

$$Coef_j = 4 \cdot \frac{Cm.\Delta X^2}{a\Delta T} + \frac{2}{RI_j}$$

$$I = - \frac{C}{RI_j^{\,2}} \cdot (V_{j+1,k-1} - V_{j-1,k-1}) + \qquad \text{(II-13)}$$

$$\frac{2}{RI_j} \cdot (V_{j+1,k-1} - 2V_{j,k} + V_{j-1,k-1}) - Cofi.(I_{ion} - I_{stim})$$

et

$$dV_j = \Delta V_{j,k}$$

On trouve donc :

$$dV_j = \frac{1}{Coef_j} \cdot \left[dV_{j-1} \cdot \frac{C + 4RI_j}{4RI_j^{\,2}} + dV_{j+1} \cdot \frac{-C + 4RI_j}{4RI_j^{\,2}} - I \right] \quad \text{(II-14)}$$

I_{AX} sera calculé de la même manière, I_M sera donné par l'équation :

$$I_{M_j} = \frac{Cm \cdot \Delta V_{j,k}}{\Delta T} + I_{ion} - I_{stim} \quad \text{(II-15)}$$

L'intégrale dans le calcul du potentiel extracellulaire sera discrétisée par une somme (cf Annexe B).

Avant d'aborder les résultats, examinons la figure II-3. Celle-ci permet de mettre en évidence une propriété du calcul du potentiel extracellulaire qui nous servira dans la présentation. En haut de la figure nous avons schématisé l'enregistrement extracellulaire en fonction du temps pour une position d'électrode donnée. La forme biphasique schématisée ici correspond à la forme classique d'un enregistrement extracellulaire au dessus d'une zone normale où ischémique dont la résistivité intracellulaire est constante (Voir Chap.III).

Le point situé sous le PE correspond à l'électrode extracellulaire X_i. Nous avons schématisé en-dessous différents courants membranaire (I_M) en fonction du temps pour différentes positions.

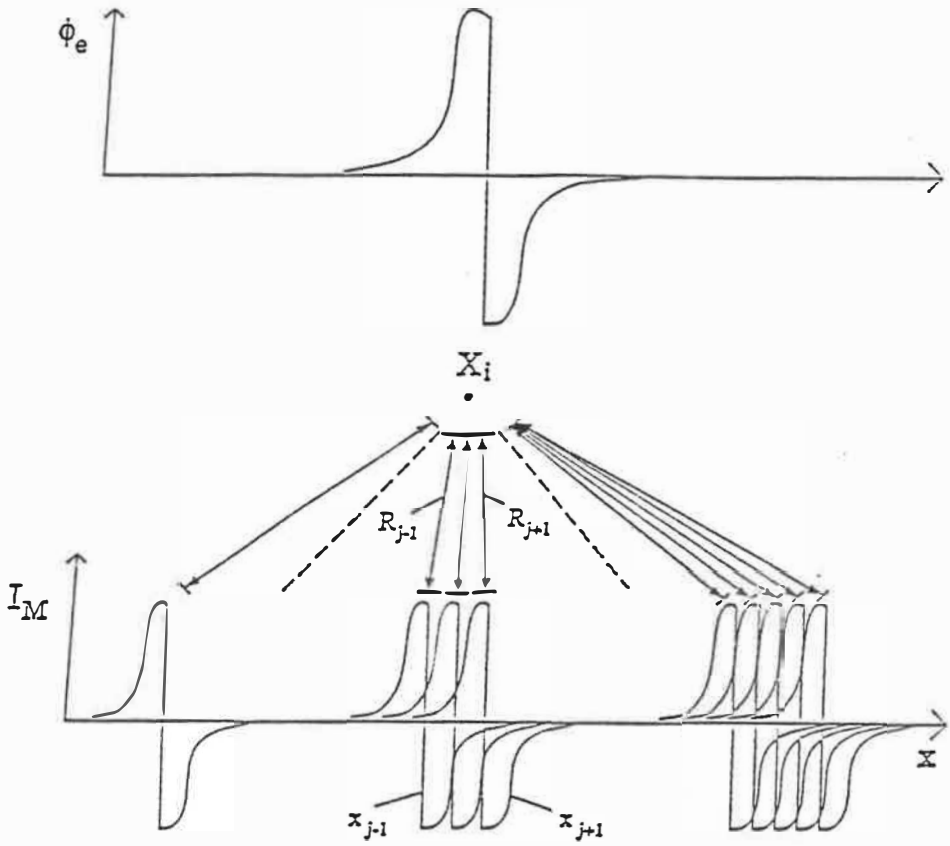

Fig II-3. Représentation d'un potentiel extracellulaire enregistré à l'électrode X_i en fonction du temps, des courants membranaires des cellules ..,X_{j-1},X_j,X_{j+1},.. en fonction du temps, et des distances ..R_{j-1},R_j,R_{j+1},.. entre ces cellules et l'électrode d'enregistrement.

L'enregistrement extracellulaire d'une électrode donnée est proportionnel à la somme des courants membranaire (I_M) de chaque cellule divisée par leur distance respective de l'électrode extracellulaire considérée. Dès que l'on s'éloigne un peu de la cellule juste sous-jacente à l'électrode, les distances entre les cellules et l'électrode considérée varient lentement, les pics positifs et négatifs des I_M, normalisés par leur distance respective, vont s'annuler. Ceci nous indique, comme nous le vérifierons plus tard, que lors du calcul du potentiel extracellulaire nous ne visualisons la propagation du PA que dans la région du câble juste sous-jacente à l'électrode extracellulaire d'enregistrement.

Remarque:

Soient trois cellules X_{j-1}, X_j, X_{j+1} adjacentes, la cellule X_j est sous jacente à l'électrode extracellulaire X_i. Nos électrodes extracellulaires étant placées à 25μm du câble, la longueur de chaque cellule étant 100μm, les rapports : R_j/R_{j-1} et R_j/R_{j+1} seront approximativement égaux à quatre (R_j est la distance entre la cellule X_j et l'électrode extracellulaire X_i).

L'influence des courants membranaires des cellules X_{j-1} et X_{j+1} sur le calcul du PE enregistré à l'électrode extracellulaire X_i sera donc divisée par quatre. D'autre part, l'influence des I_M des cellules X_{j-2} et X_{j+2} est elle divisée par 8. Et ainsi de suite pour les cellules plus éloignées.

C'est cette influence des cellules adjacentes à la cellule X_j qui nous permettra d'expliquer la différence de durée (étalement dans le

temps et l'espace) entre les courants membranaires et les potentiels extracellulaires.

II-5 Distance entre les électrodes et le câble:

Les électrodes extracellulaires sont plaçées à une distance du câble égale à 5 fois son rayon. Des études histologiques (voir Burgess et al.,1988) ont montré que 100μm était la distance approximative entre une position d'enregistrement à la surface épicardique et la cellule myocardique active la plus proche. Pour être davantage en accord avec cette observation nous aurions donc dû choisir cette distance, soit 20 fois le rayon du câble. Ceci n'a pas été fait pour deux raisons: d'abord l'amplitude des potentiels extracellulaires devient beaucoup plus faible à plus grande distance, ensuite et surtout, le pic monophasique positif caractéristique de l'entrée du potentiel d'action dans la zone ischémique (cf Chapitre III, Fig III-3) est beaucoup moins visible sur les enregistrements. On remarquera (Fig III-3) que l'étalement dans le temps du pic monophasique caractéristique de l'entrée est de faible durée (en opposition au pic monophasique négatif caractéristique de la sortie). Plus on éloigne l'électrode extracellulaire, plus l'influence des courants membranaires des cellules adjacentes à la cellule sous-jacente à l'électrode d'enregistrement va être importante. Une perturbation de faible durée sera donc moins visible au niveau extracellulaire.

II-6 Programmation

L'ordinateur qui nous a servi à simuler notre modèle est un Sun 3-260. Afin d'augmenter la vitesse des calculs nous avons utilisé un algorithme d'ajustement automatique des incréments de temps. Les valeurs minimales des pas de calcul utilisés variaient entre 0.05ms et 0.1ms, selon la précision souhaitée. Le langage de programmation utilisé est le FORTRAN. Les principales sous-routines utilisées sont: la sous-routine PAVAS qui permet de calculer le courant ionique de chacun des éléments du câble, la sous-routine GS afin de résoudre le système matriciel Cranck-Nicholson permettant de calculer la valeur des variations de potentiel de chaque élément pour chaque incrément de temps, et la sous-routine PEXTTV qui nous permet de calculer les potentiels extracellulaires. Une description plus détaillée de la sous-routine PEXTTV ainsi qu'un organigramme du programme utilisé sont donnée dans l'annexe B.

Note: Notre programme est complétement autonome, toutes les tables et les outils mathématiques nécessaires ont été integrées dans des sous-routines.

Chapitre III

RESULTATS

Ayant positionné une électrode extracellulaire au-dessus de chaque cellule composant le câble, nous avons pu suivre la propagation en fonction de l'espace et du temps d'un potentiel d'action initié au début du câble.

Le présent chapitre est divisé en trois parties:

-Caractérisation extracellulaire des frontières d'une région ischémique lorsque le câble est au repos.

-Caractérisation extracellulaire des frontières d'une région ischémique lorsqu'un potentiel d'action se propage le long du câble.

-Etude des relations entre les phénomènes intracellulaires et extracellulaires. Plus spécifiquement, on cherche à préciser la dynamique des évènements intracellulaires responsables des phénomènes enregistrés extracellulairement lorsqu'un potentiel d'action entre et sort d'une région ischémique.

III-1 Câble au repos:

Le câble utilisé ici a les caractéristiques indiquées au tableau II-1 et à la figure II-2. La résistivité intracellulaire (RI) présente la forme trapézoidale illustrée à la fig II-2B. La variation de RI se fait sur 10 cellules, soit de la 50ième à la 60ième et de la 140ième à la 150ième. Dans la zone ischémique la valeur de la résistivité sera égale à 2KΩ.cm ou à 4KΩ.cm .

Un créneau (de 21mV) du potentiel de repos a été imposé aux frontières de la zone ischémique. Celui-ci passe de -87mV à la cellule 49 à -66mV à la cellule 50 et de -66mV à la cellule 150 à -87mV à la cellule 151. Ces conditions initiales sur le potentiel sont instables et le système progresse vers un état d'équilibre où V adopte la forme d'une demi-gaussienne sur les cellules avoisinant les jonction entre les zones normales et la zone ischémique. A 11ms cet état d'équilibre est atteint. Le profil spatial du potentiel transmembranaire de repos à l'équilibre est illustré à la Fig. III-1A pour RI=2KΩ.cm (courbe a) et RI=4KΩ.cm (courbe b). On peut noter que la pente de la variation du potentiel aux jonctions est plus abrupte lorsque la variation de la résistivité est plus importante.

Les variations correspondantes du courant axial (I_{AX}) sont illustrées à la figure III-1B. Selon l'équation II-1, on s'attend à un étalement spatial légèrement plus restreint pour une valeur plus élevée de RI (courbe b).

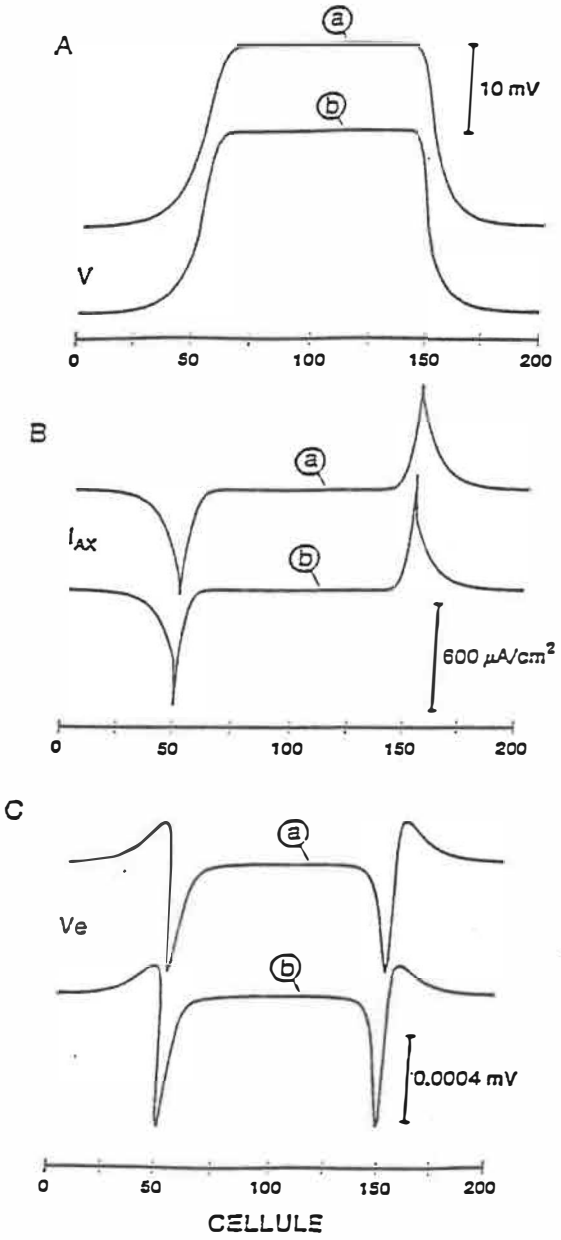

Fig III-1. A) Calcul du potentiel transmembranaire (V), B) du courant axial (IAX), et C) du potentiel extracellulaire (Ve) lorsque le câble est au repos. La résistivité intracellulaire de la zone ischémique prend deux valeurs différentes: (a) 2KΩ.cm et (b) 4KΩ.cm.

Les variations correspondantes du potentiel extracellulaire (Ve) sont données à la Fig III-1C. La forme de Ve est biphasique avec une partie négative plus importante, reflet de la variation correspondante plus rapide de I_{AX}. La principale différence dans la forme de Ve entre les courbes a et b de la Fig. III-1C est une amplitude légèrement plus grande de Ve dans le cas où RI=4KΩ.cm (courbe b).

a) Asymétrie spatiale du potentiel transmembranaire de repos:

On sait (Jack et al, 1975) que dans le cas d'un câble uniforme et fini la stabilisation de la variation du potentiel dans l'espace, après application d'un créneau de voltage, se fait approximativement selon une fonction d'erreur qui est modulée par RI. Plus RI sera élevée, plus courte sera la distance sur laquelle la variation du voltage est réduite à zéro.

Dans le cas présent, la valeur de résistivité étant plus petite du côté gauche de la cellule 50 que du côté droit, la variation du potentiel de repos s'étend sur une plus grande distance, soit une vingtaine de cellules (cf Fig. III-1A). Du coté droit de la cellule 50, du fait de l'augmentation importante de RI, la variation spatiale du potentiel couvre un peu plus de dix cellules dans le cas où RI passe de 0.2KΩ.cm à 2KΩ.cm de la cellule 50 à la cellule 60, et un peu moins de dix cellules dans le cas où RI passe de 0.2KΩ.cm à 4KΩ.cm de la cellule 50 à la cellule 60.

Une situation semblable mais inversée se retrouve à la fin de la zone ischémique (cellule 150) lorsque le potentiel transmembranaire imposé comme condition initiale passe de -66mV à -87mV (Fig. III-1A).

b) Caractéristiques du courant axial

La variation du potentiel intracellulaire de repos entre les zones normales et la zone ischémique explique que le calcul du courant axial ne soit pas nul aux jonctions de ces zones. Le gradient de potentiel transmembranaire ($\delta V/\delta X$) est positif autour de la 50ième cellule et négatif autour de la 150ième cellule (cf Fig. III-1A). Le courant axial (Fig. III-1B) est donc négatif pour le premier cas et positif pour le second (Voir Eq. II-1).

Notons aussi l'asymétrie de la forme du pic de courant axial à chaque extrémité de la zone ischémique. La variation spatiale de I_{AX} est plus lente du côté des zones normales, soit avant la cellule 50 ou au-delà de la cellule 150. Du côté de la zone ischémique, l'augmentation importante de RI (on passe de 0.2KΩ.cm à 2KΩ.cm (courbe a) et de 0.2KΩ.cm 4KΩ.cm (courbe b)) entraîne un taux de changement de I_{AX} plus élevé.

c) Asymétrie du potentiel extracellulaire:

Le potentiel extracellulaire montre à la fois une asymétrie spatiale et une asymétrie d'amplitude de ses phases positive et négative (cf Fig. III-1C). La plus grande largeur de la phase positive est une

conséquence de la persistance plus étendue de I_{AX} (et donc de I_M, Eq II-2) du côté gauche de la cellule 50. Mais, vu que I_{AX} varie plus lentement avec la distance du côté gauche que du côté droit (Fig. III-1B), la grandeur de I_M sera plus faible (Eq. II-2) et donc l'amplitude des pics positifs de $\Phi\varepsilon$ sera plus faible que l'amplitude des pics négatifs (Eq. II-5).

Parallèlement, lorsque la variation de RI dans la zone ischémique est plus importante (courbes b par rapport aux courbes a), on a vu (cf Fig. III-1B) que les pentes de I_{AX} dans la zone ischémique étaient plus importantes. Les pics négatifs de I_M (Eq. II-2) seront donc plus importants, ce qui implique que l'amplitude des pics négatifs de la courbe b de la Fig. III-1C sera plus grande que celle de la courbe a.

III-2 Caractérisation extracellulaire des frontières de la région ischémique

Le câble utilisé dans cette partie a les caractéristiques indiquées au Tableau II-1, avec RI=3KΩ.cm dans la zone ischémique. La variation spatiale linéaire de résistivité se fait sur 5 cellules: de la 50ième à la 55ième pour l'entrée et de la 145ième à la 150ième pour la sortie de la zone ischémique. Un potentiel d'action est initié par un stimulus supraliminaire appliqué à la cellule 1.

Cette partie a pour but de caractériser au niveau extracellulaire les frontières d'une zone ischémique lorsqu'un potentiel d'action se propage le long du câble. Elle est divisée en deux sections: la section (a) porte sur l'incidence au niveau extracellulaire de l'entrée du potentiel d'action dans la zone ischémique, la section (b) sur la sortie du potentiel d'action de cette même zone.

a)Entrée dans la zone ischémique

L'évolution temporelle du potentiel extracellulaire lors de l'entrée du potentiel d'action dans la zone ischémique est décrite à la figure III-2. Les positions des électrodes d'enregistrement sont indiquées sur le schéma du câble à la droite des tracés. On se souviendra que les électrodes extracellulaires sont désignées par le numéro de la cellule qui leur est sous-jacente.

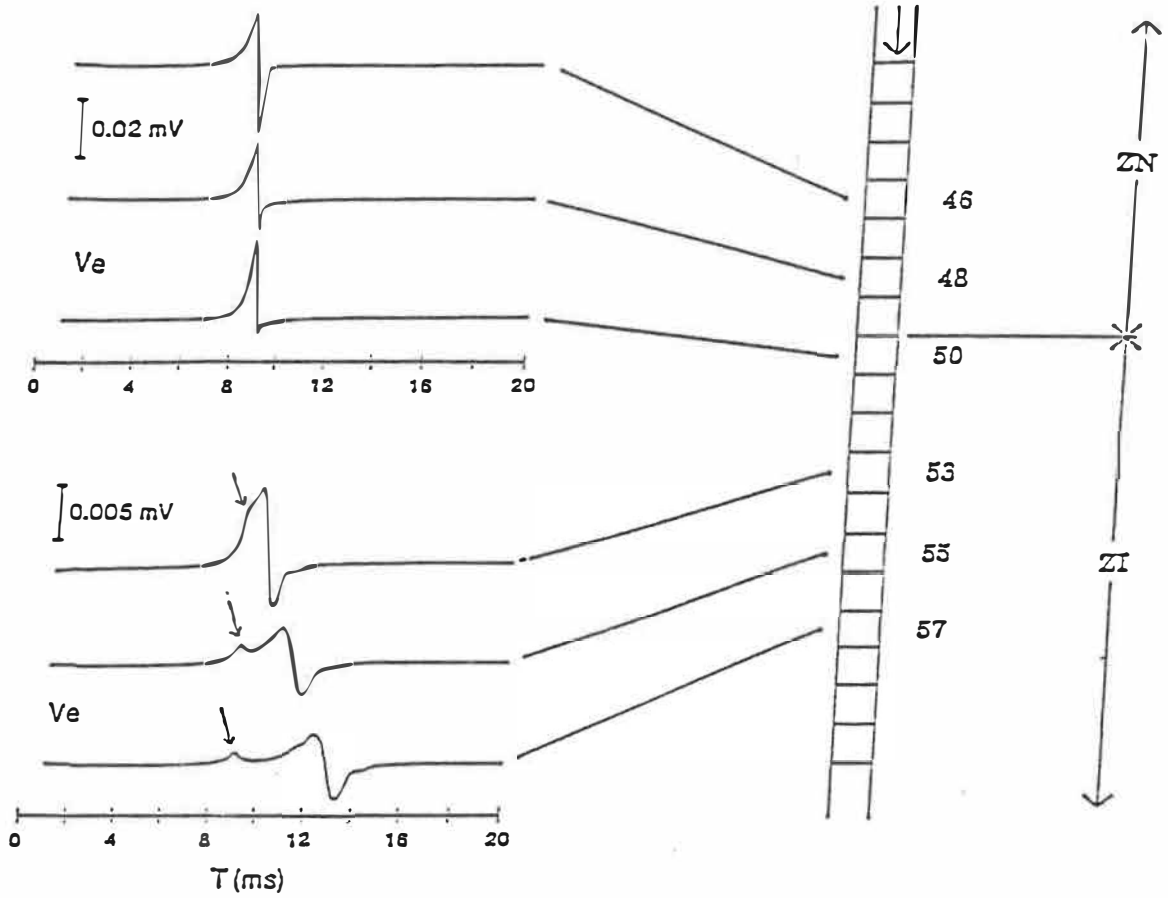

Fig III-2. Enregistrements du potentiel extracellulaire en fonction du temps lors de l'entrée du potentiel d'action dans la zone ischémique. Les électrodes 46 et 48 sont dans la zone normale, les électrodes 50,53,55 et 57 sont dans la zone ischémique.

i) - Apparition d'une forme extracellulaire monophasique positive.

Si l'on regarde en détail, on s'aperçoit que la forme monophasique positive du PE n'est enregistrée qu'à l'électrode 50, soit l'électrode placée au-dessus de la première cellule de la zone ischémique. Le pic négatif du PE diminue progressivement de la 46ième à la 50ième électrode pour devenir pratiquement négligeable par rapport au pic positif qui lui a un peu augmenté. Dans la zone ischémique, et ce dès l'électrode 53, la forme du PE est à nouveau biphasique. L'amplitude du signal est, par rapport à la zone normale de 5 à 10 fois plus faible, sa durée est plus longue et sa forme moins homogène. Notons aussi l'amplitude du pic positif qui diminue de l'électrode 50 à l'électrode 55.

Un potentiel extracellulaire monophasique positif semble donc caractériser l'entrée du potentiel d'action dans la première cellule de la zone ischémique.

ii) Protubérances sur les enregistrements extracellulaires de la zone ischémique.

Les enregistrements extracellulaires des électrodes 53,55 et 57 présentent tous une petite protubérance positive survenant approximativement 9 ms après le début de la stimulation (voir flèche sur la Fig. III-2). On a vu (cf Chapitre II) que le potentiel extracellulaire en un point donné et à un temps donné est

proportionnel à la somme des courants membranaires (au même temps) de chaque cellule, chacun étant divisé par la distance entre la cellule et le point d'enregistrement. Dès que l'on s'éloigne un peu de la cellule juste sous-jacente à l'électrode extracellulaire, les pics positifs et négatifs des courants membranaires sont approximativement à la même distance du point d'enregistrement et leurs contributions respectives s'annulent. Toutefois, si une perturbation du courant membranaire apparaît à un instant donné, en un lieu particulier, il n'y aura plus annulation. Une trace de cette perturbation (dont l'amplitude est inversement proportionnelle à la distance entre le lieu de la perturbation et l'électrode d'enregistrement) sera alors présente sur tous les enregistrements du PE en fonction du temps.

Les figures III-3A et III-3B présentent le calcul du courant membranaire (I_M) en fonction du temps, pour les cellules 46,48,50,53,55 et 57. La figure III-3C illustre l'allure du front de dépolarisation en fonction du temps pour ces mêmes cellules. L'absence de protubérances sur les tracés du calcul du courant membranaire des cellules 53,55 et 57 nous indique que les protubérances observées au niveau extracellulaire (Fig. III-2) correspondent à un événement indépendant de ces cellules. A 9ms la seule perturbation visible sur les tracés du courant membranaire se situe à la 50ième cellule. Les protubérances enregistrées extracellulairement sont donc le reflet de la perturbation du courant membranaire de la 50ième cellule à 9ms. De plus sachant que la 50ième cellule correspond à la première cellule ischémique, et que 9ms est le temps du début de l'entrée du potentiel

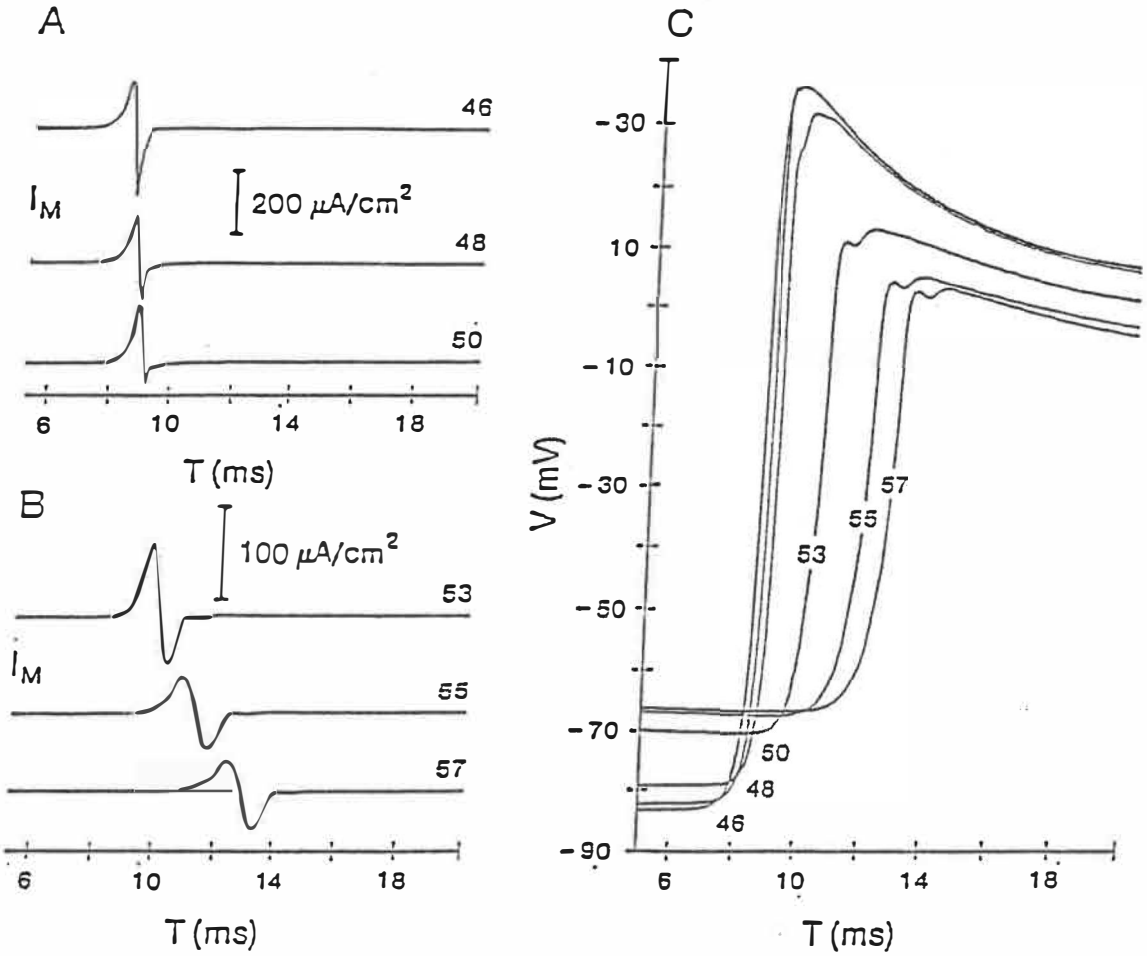

Fig III-3. A et B: Courants membranaires en fonction du temps des cellules 46,48,50,53,55, et 57. C: Fronts de dépolarisations en fonction du temps pour les mêmes cellules.

d'action dans cette zone (cf Fig. III-3C), la forme pratiquement monophasique de I_M de la 50ième cellule est donc due à l'entrée du potentiel d'action dans la zone ischémique.

Le calcul du potentiel extracellulaire nous permet donc d'être conscient de l'entrée du potentiel d'action dans la zone ischémique même lorsque l'électrode d'enregistrement est située à une certaine distance de celle-ci.

Notons ici que la perturbation rendant compte de l'entré du PA dans la zone ischémique n'est pas observable sur les deux premiers enregistrements extracellulaires de la figure III-2. Ceci est dû à la forte amplitude du PE de ces enregistrements (de 7 à 9 fois plus importante que celle des enregistrements de la zone ischémique) qui va masquer les protubérances.

La diminution significative de l'amplitude de la protubérance de la 55ième à la 57ième électrode est attribuable à l'augmentation de la distance entre l'événement qui se situe autour de la 50ième cellule et l'électrode d'enregistrement.

b) Sortie de la zone ischémique:

La figure III-4 illustre l'évolution temporelle du potentiel extracellulaire lors de la sortie du potentiel d'action de la zone

ischémique. Les positions des électrodes d'enregistrement sont encore données dans le schéma à droite des tracés.

Notons d'abord l'augmentation de l'amplitude du pic négatif pour les enregistrements des électrodes 145 à 149 et l'apparition d'un potentiel extracellulaire monophasique négatif pour les électrodes 149 et 151. On notera la variation de durée de l'onde monophasique entre ces deux derniers pics due à la différence de vitesse entre la zone ischémique et la ZN. Soulignons également la réapparition d'un pic positif dès l'enregistrement de l'électrode 147 ainsi que la différence d'amplitude (facteur de 5 à 10) entre les potentiels extracellulaires biphasiques de la zone normale et ceux de la zone ischémique.

Diverses protubérances (ou perturbations) apparaissent dans les enregistrements. Des protubérances négatives pour les enregistrements aux électrodes 143, 145 et 147. Des protubérances positives pour les enregistrements aux électrodes 151 et 153.(Flèches de la Fig. III-4).

Examinons la figure III-5B. Des protubérances positives sont visibles dans le courant membranaire des cellules 151 et 153. Elles sont similaires à celles observées dans les enregistrements des potentiels extracellulaires (cf Fig III-4). Une protubérance négative est visible au niveau de la cellule 147 (Fig. III-5A), mais elle est différente de celle enregistrée dans le potentiel extracellulaire correspondant. Si l'on regarde parallèlement le calcul des fronts de dépolarisation correspondants (Fig. III-5C), on peut en déduire que les protubérances positives (des cellules et électrodes 151 et 153 entre 86ms et 87ms)

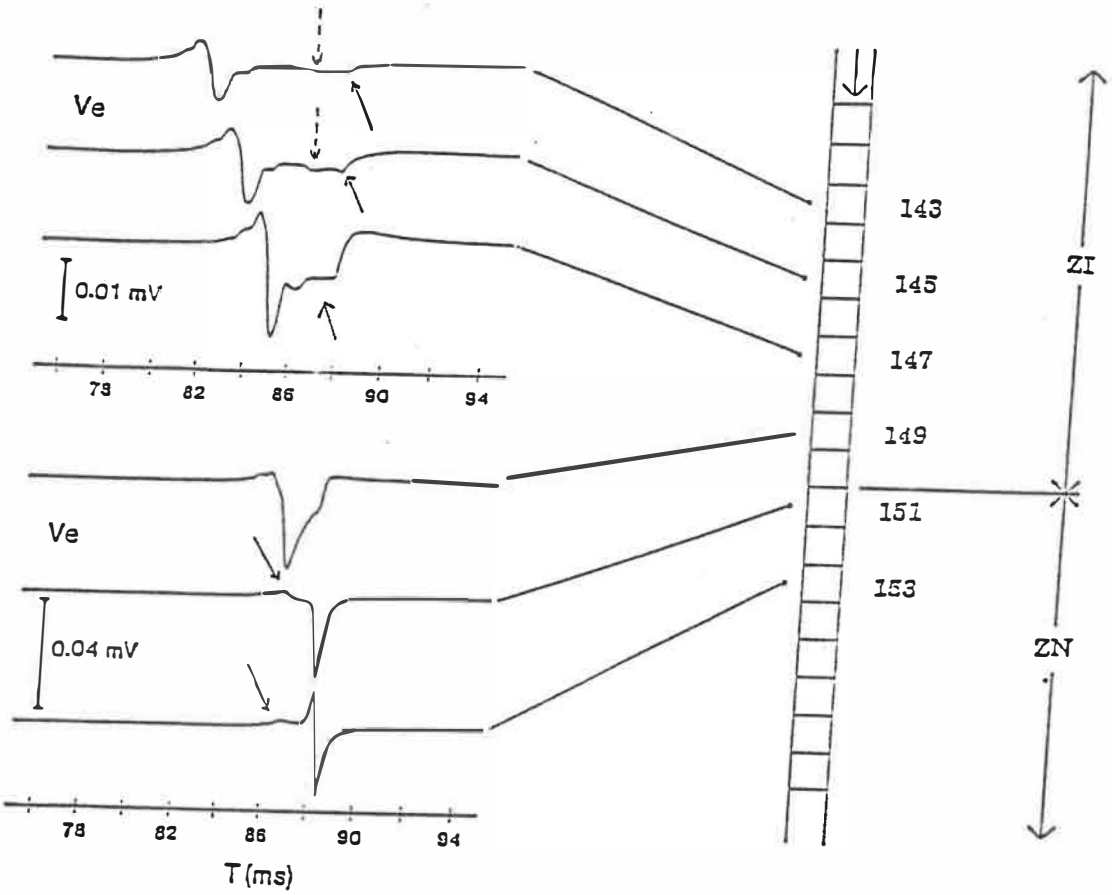

Fig III-4. Enregistrements du potentiel extracellulaire en fonction du temps lors de la sortie du potentiel d'action de la zone ischémique.

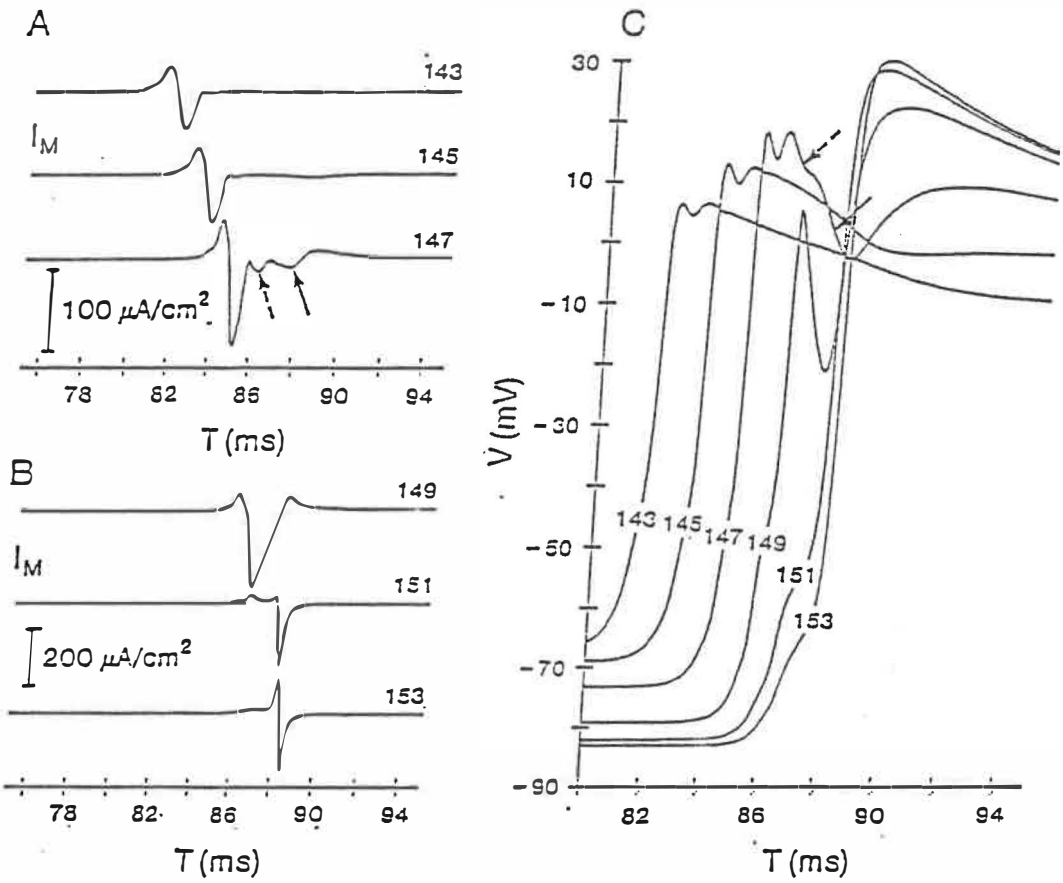

Fig III-5. A et B: Courants membranaires en fonction du temps des cellules 143,145,147,149,151, et 153. C: Fronts de dépolarisations en fonction du temps pour les mêmes cellules.

sont probablement dues aux perturbations enregistrées dans le pied du potentiel d'action pour ces deux cellules.

A 88 ms les potentiels d'action des cellules 143 et 145 sont dans la phase de plateau et aucune perturbation majeure n'est visible sur ces tracés. Les protubérances négatives visibles au niveau extracellulaire (voir flèches sur la Fig. III-4) pour les électrodes 143 et 145 sont le reflet de la somme des perturbations du courant membranaire à 88 ms. A 88 ms la seule perturbation du courant membranaire importante est celle de la cellule 151, caractéristique de la sortie du potentiel d'action de la zone ischémique. Les autres perturbations négatives des enregistrements des PE aux électrodes 143 et 145 (flèches brisées de la Fig. III-4) sont elles le reflet des pertubations du courant membranaire à 86,55 ms, soit principalement la perturbation du courant membranaire de la cellule 149, caractéristique elle aussi de la sortie. Les protubérances extracellulaires à 88 ms sont plus importantes que celles à 86,55ms car une perturbation négative à 88 ms du courant membranaire de la cellule 147 vient amplifier celles-ci (flèche en trait plein sur la fig. III-5A). L'autre petite perturbation du courant membranaire de la cellule 147 (flèche brisée de la fig. III-5A) est située avant 86,55 ms et n'affecte donc pas les protubérances extracellulaires à 86,55 ms. Ces deux perturbations du courant membranaire de la cellule 147 doivent être reliées aux variations du potentiel d'action de cette cellule (voir flèches sur la fig. III-5C).

Les perturbations du pic négatif du PE enregistrées à l'électrode 147 sont la combinaison, d'une part, des perturbations du courant membranaire de la cellule 147 (cf Fig. III-5A) et, d'autre part, des

perturbations du courant membranaire des cellules 149 et 151 (cf Fig. III-5B).

En comparant l'entrée et la sortie du PA de la zone ischémique on constate que la polarité des pics monophasiques est inversée, que leur amplitude est sensiblement la même, et que la durée de l'onde monophasique caractéristique de la sortie est sensiblement plus grande que celle de l'entrée. On remarque aussi l'apparition de perturbations importantes dans la forme du potentiel d'action qui sort de la zone ischémique, alors qu'il n'y en a pas dans le cas de l'entrée. Ces perturbations vont se refléter par des protubérances visibles dans les enregistrements aux électrodes 151 et 153.

III-3 Etude de la dynamique intracellulaire responsable des potentiels extracellulaires fragmentés

Nous voulons examiner ici de façon plus détaillée les résultats présentés dans la partie III-2. Nous avons à notre disposition cinq informations importantes: la variation en fonction du temps et de la distance du potentiel extracellulaire, du courant membranaire, du courant axial et du potentiel intracellulaire, ainsi que la variation en fonction de la distance de la résistivité intracellulaire.

Dans la première section (a) on rappellera que l'on peut, sans perte d'informations pertinentes, caractériser les phases monophasiques du potentiel extracellulaire par le courant membranaire correspondant. Par la suite, dans les sections b et c, nous relierons les asymétries du courant membranaire aux variations correspondantes du courant axial. Dans les sections d et e nous montrerons l'influence des variations de la résistivité et du potentiel transmembranaire sur le gradient de courant axial aux jonctions.

a) Potentiel extracellulaire et courant membranaire:

La variation temporelle de PE aux électrodes 30,50,100 et 150 ainsi que les variations de I_M pour les cellules sous-jacentes, lors de la propagation du potentiel d'action, sont illustrées dans les figures III-6A et B.

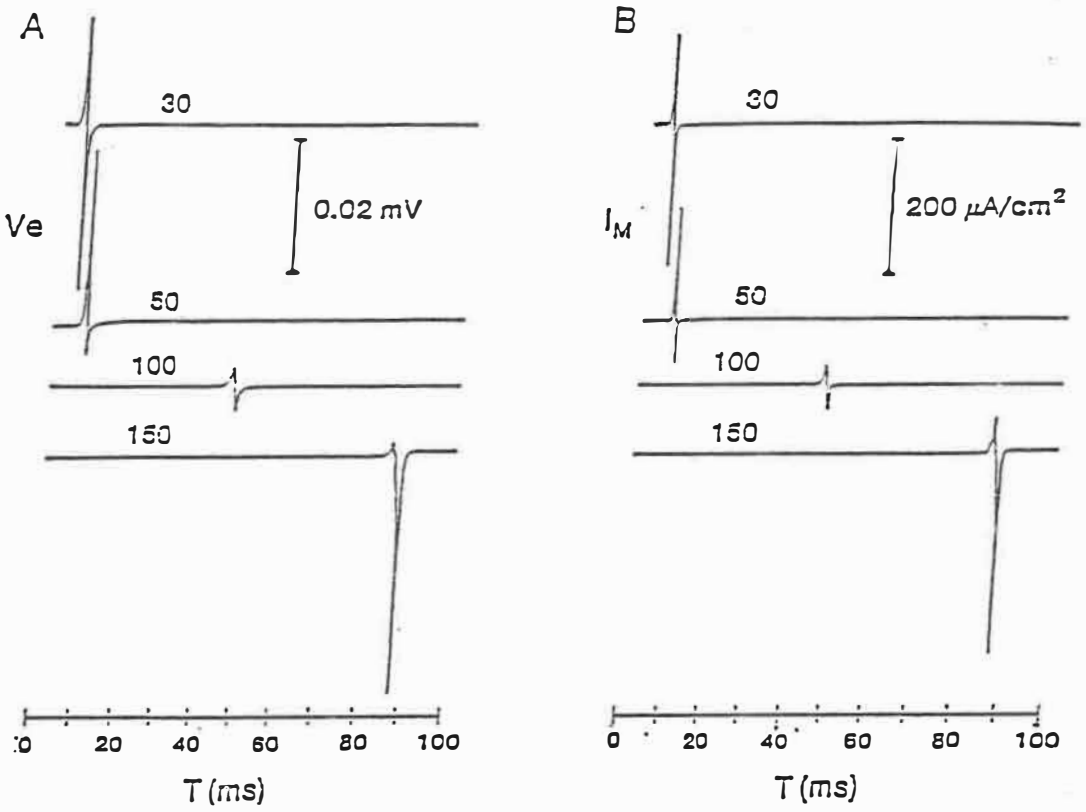

Fig III-6. A: Potentiels extracellulaires en fonction du temps pour les électrodes 30,50,100 et 150. B: Courants membranaires en fonction du temps des cellules 30,50,100 et 150.

D'après la méthode de calcul utilisée (Eq. II-5), on sait que le courant membranaire d'une cellule placée directement sous une électrode d'enregistrement est celui dont l'influence au niveau extracellulaire sera la plus importante. La comparaison des figures III-6A et B nous permet de le vérifier et ce malgré une plus nette asymétrie des enregistrements extracellulaires des électrodes 50 et 150 par rapport aux courants membranaire des cellules sous-jacentes. Une étude des principaux paramètres responsables des asymétries du courant membranaire aux jonctions des zones normales et de la zone ischémique nous permettera donc de caractériser intracellulairement les phases monophasiques négative et positive du potentiel extracellulaire.

b) Caractérisation du courant membranaire par le courant axial lors de l'entrée d'un potentiel d'action dans une zone ischémique:

Les tracés de la figure III-7 sont en fonction de la distance. Ils sont caractéristiques de l'entrée d'un potentiel d'action dans une zone ischémique. La partie gauche (Fig. III-7A) représente le courant membranaire 8,9,10 et 11 ms après le début de la simulation, la partie droite (Fig. III-7B) représente le courant axial correspondant. La figure III-8 représente, de haut en bas, les fronts de dépolarisation du potentiel d'action à 8,9,10 et 11 ms pour l'entrée et à 84,86,88 et 90 ms pour la sortie.

Rappelons que la zone ischémique commence à la 50ieme cellule. Si nous regardons en premier lieu le graphique représentant les fronts de dépolarisation (Fig III-8) et que nous le mettons en parallèle avec

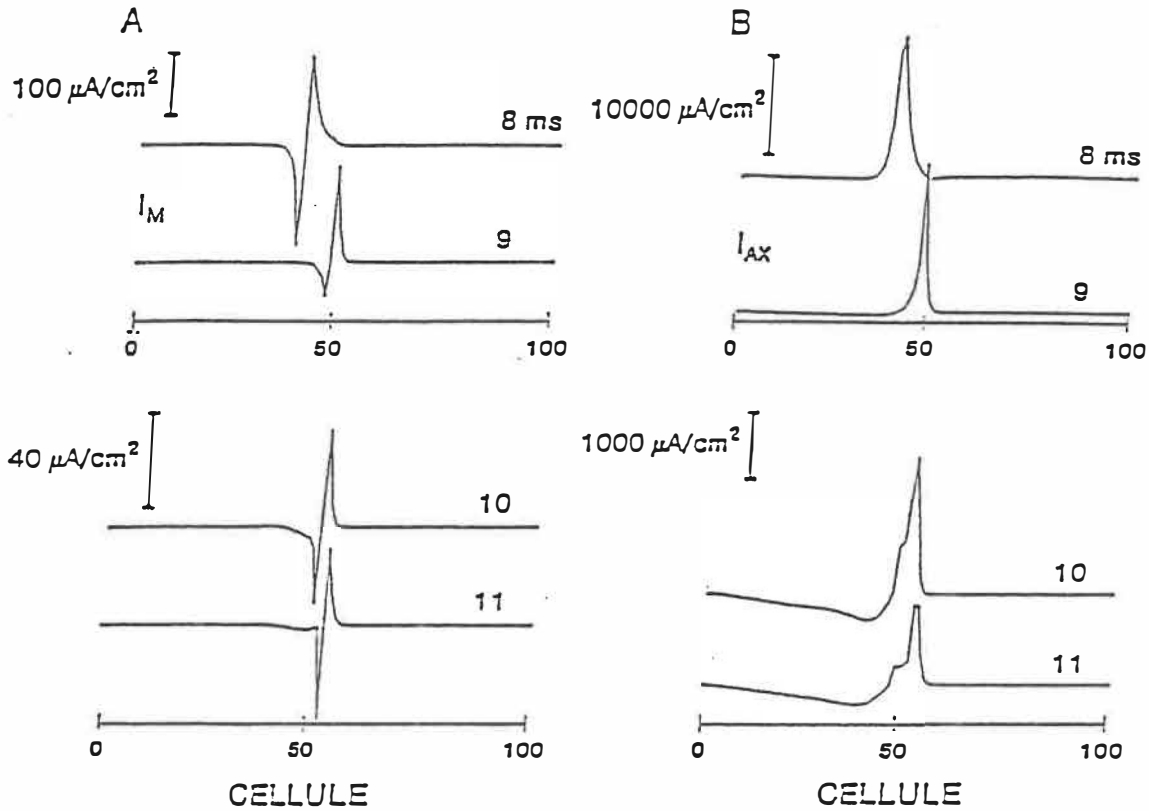

Fig III-7. A: Courants membranaires en fonction de la distance aux temps 8,9,10 et 11ms. B: Courants axiaux en fonction de la distance aux temps 8,9,10 et 11ms.

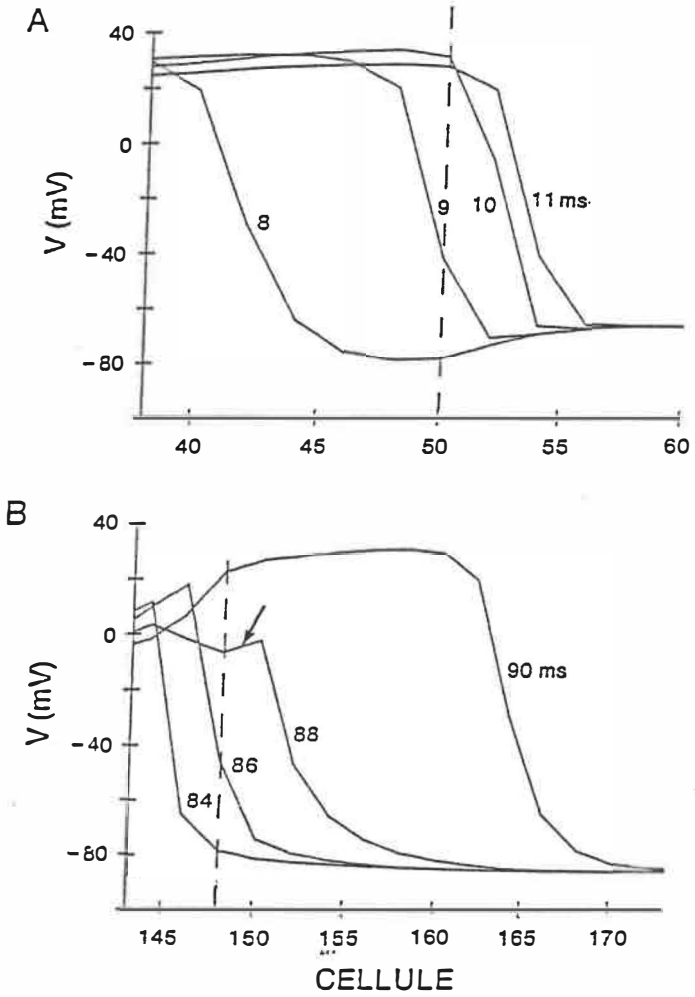

Fig III-8. A et B: Fronts de dépolarisations du potentiel d'action en fonction de la distance aux temps 8,9,10 et 11ms ainsi qu'aux temps 84,86,88 et 90ms.

les tracés du calcul du courant membranaire (Fig III-7), on remarque qu'à 8ms le potentiel d'action n'est pas encore dans la zone ischémique. A 9 ms, ce qui correspond à la phase monophasique du potentiel extracellulaire et du courant membranaire, le début du front de dépolarisation est dans la zone ischémique alors que la fin est encore dans la zone normale. A 10 ms tout le front de dépolarisation est situé dans le début de la zone ischémique, soit entre les cellules 50 et 55 où une variation de résistivité intracellulaire à été imposée. A 11 ms le front de dépolarisation est lui entièrement dans la zone ischémique, mais le début du front n'est plus soumis à la variation de RI alors que la fin qui n'a pas encore franchi le cap de la 55ieme cellule l'est encore.

D'après ces résultats l'allure monophasique du PE ne peut être expliquée uniquement par la variation de la résistivité intracellulaire. En effet, si cela était, nous aurions des phases monophasiques lorsque le front de dépolarisation est dans la rampe résistive où même lorsqu'il en sort.

La phase monophasique positive n'est présente que lorsque le début du front de dépolarisation est dans la zone ischémique, soit lorsqu'il est soumis à une augmentation de RI, alors que la fin du front est encore dans la zone normale où la résistivité intracellulaire est faible.

Le courant membranaire est proportionnel à la dérivée spatiale du courant axial (Eq. II-2), de sorte que les variations de formes du

courant membranaire (et donc du potentiel extracellulaire) sont le reflet des variations de pente du courant axial. Prenons le courant axial à 8 ms, soit pour un potentiel d'action dans une zone normale. La pente positive est relativement similaire à la pente négative. A 9ms le courant axial a, de visu, une pente positive plus faible que sa pente négative, puisque l'asymétrie correspondante du courant membranaire reflète l'onde monophasique extracellulaire. On vérifie que cette variation des pentes du courant axial caractérise l'apparition au niveau extracellulaire de la phase monophasique positive.

Si l'on regarde les deux derniers tracés du courant axial (à 10 et 11ms sur la figure III-7B), on remarque des déformations importantes. Ces variations ne provoquent pas de changements substantiels dans les tracés correspondants du courant membranaire (Fig III-7A) et donc a fortiori dans ceux du PE. La section (e) de la fin de ce chapitre traitera de façon plus détaillée de ces variations.

c) Caractérisation du courant membranaire par le courant axial lors de la sortie du potentiel d'action de la zone ischémique:

La figure III-9 est construite de la même manière que la figure III-7. Nous avons à gauche et de haut en bas le courant membranaire à 84,86,88, et 90 ms . A droite et de haut en bas, nous avons le calcul de I_{AX} aux mêmes temps. Cette figure est à comparer avec la représentation des fronts de dépolarisation pour la sortie du PA de la zone ischémique (Fig. III-8B).

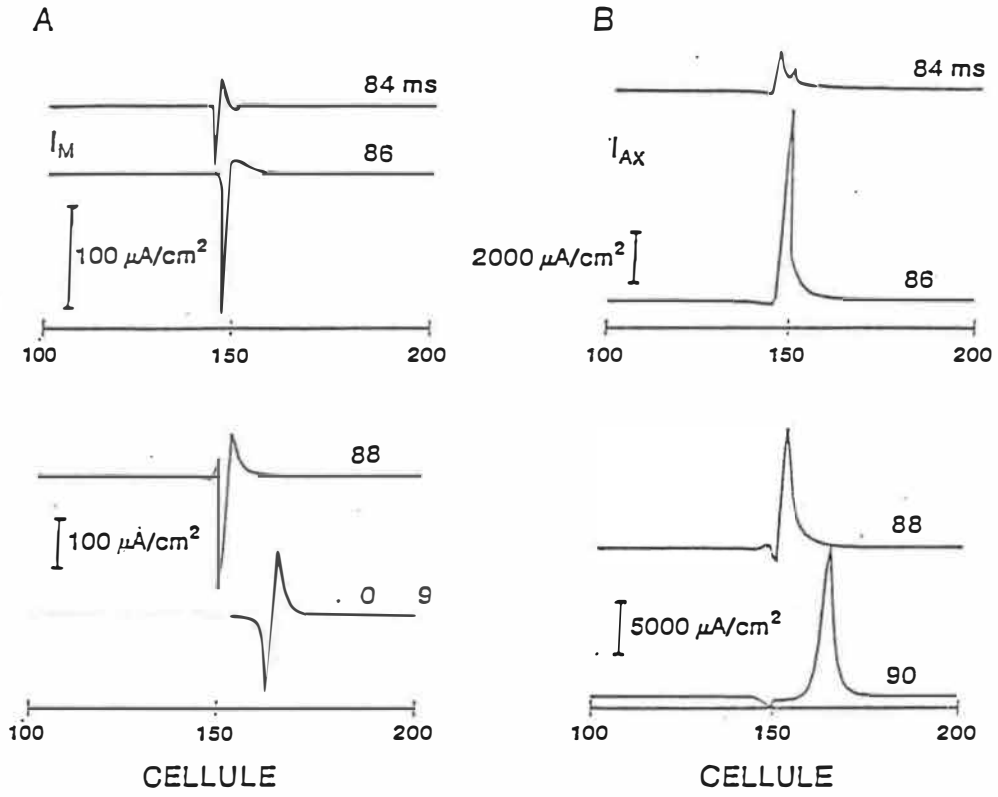

Fig III-9. A: Courants membranaires en fonction de la distance aux temps 84,86,88 et 90ms. B: Courants axiaux en fonction de la distance aux temps 84,86,88 et 90ms.

On peut constater de façon symétrique à la section précédente que la pente positive du courant axial à 86 ms est beaucoup plus importante que la pente négative. Le lien avec la phase monophasique de I_M et donc du potentiel extracellulaire est directe. Cette phase monophasique est ici négative.

Si l'on regarde la position du front de dépolarisation (FDP), correspondant (soit à 86 ms), on peut remarquer qu'une partie de ce front (le début) est dans la zone normale alors que la fin du front est encore dans la zone ischémique.

A 88 ms le courant membranaire est encore partiellement monophasique. La pente positive du courant axial correspondant est ici encore plus importante que la pente négative. Pourtant si l'on examine le troisième tracé de la Fig. III-8B on s'aperçoit, au contraire de ce qui se passe à 86 ms, que tout le front de dépolarisation est ici dans la zone normale.

Si l'on regarde le premier tracé représentant le calcul de I_{AX} à 84ms, on remarque deux pics positifs. Le premier en partant de la gauche correspond au potentiel d'action (PA), le second est caractéristique de la jonction ZI-ZN. On se rappellera que l'on a imposé une variation du potentiel de repos entre la zone ischémique et la zone normal (-66mV pour la ZI et -87mV pour la ZN). Le pic autour de la 150ième cellule est le reflet de cette variation de potentiel. Ce petit pic est d'autant plus visible que l'amplitude du courant axial

caractéristique du potentiel d'action dans la zone ischémique est de faible amplitude (1000 μA/cm2).

Dans les troisième et quatrième tracés du calcul de I_{AX}, on remarque une petite pointe négative autour de la 150ième cellule. Cette pointe est encore le reflet de la jonction. Elle est ici négative car à 88 et 90 ms les cellules de la jonction entre la zone normale et la zone ischémique sont dans l'étape de repolarisation; $\delta V/\delta X$ est donc positif (voir le quatrième tracé de la figure III-8B).

Le second pic négatif (en partant de la gauche) du premier tracé de la figure III-9A (84 ms) est le reflet du second pic positif (en partant de la gauche) du premier tracé de la figure III-9B. Le premier pic positif du troisième tracé du calcul de I_M (88 ms) est lui le reflet du pic négatif du tracé de I_{AX} correspondant.

d) Mise en évidence du rôle joué par la variation de la résistivité et du potentiel transmembranaire dans les changements de pente du courant axial:

La figure III-10 est divisée en trois parties. La lecture doit se faire en suivant les flèches. Nous avons schématisé sur cette figure la variation du front de dépolarisation (FDP), la variation de la résistivité intracellulaire (RI) et le courant axial correspondant (I_{AX}) pour plusieurs étapes de la propagation du potentiel d'action sur le câble. Le schéma est construit en fonction de la distance.

Sur la courbe de I_{AX} plusieurs points (A,B,C,D,E,F,G) ont été schématisés, ces points représentent la valeur de I_{AX} à diverses positions.

En haut à gauche du schéma, le potentiel d'action est représenté dans la zone normale, le front de dépolarisation n'a pas encore atteint le début de la zone ischémique. La résistivité intracellulaire est égale à 0.2KΩ.cm et le courant axial est symétrique et de forte amplitude.

Au milieu et à gauche, est schématisé le début de l'entrée du PA dans la zone ischémique. On sait d'après l'étude de nos équations que la position de la dérivée spatiale négative maximale (point N de la Fig. III-11) de l'onde biphasique du potentiel extracellulaire correspond à la position de la dérivée spatiale négative maximale (point M de la Fig. III-11) du potentiel d'action ainsi qu'à la position du changement de signe de la pente du pic du courant axial (point O de la Fig. III-11). Le point M sera noté $DNVX_{max}$; pour dérivée négative maximale, du potentiel par rapport à la distance.

On a vu dans la section b que lors de l'entrée du potentiel d'action dans la zone ischémique, l'onde monophasique extracellulaire n'était présente que lorsqu'une partie du front de dépolarisation du PA était dans la zone ischémique.

Dans le premier schéma de la figure III-10B le début du FDP est représenté dans la zone ischémique et la fin dans la zone normale. Il est clair que la valeur de I_{AX} sera diminuée du fait du changement de

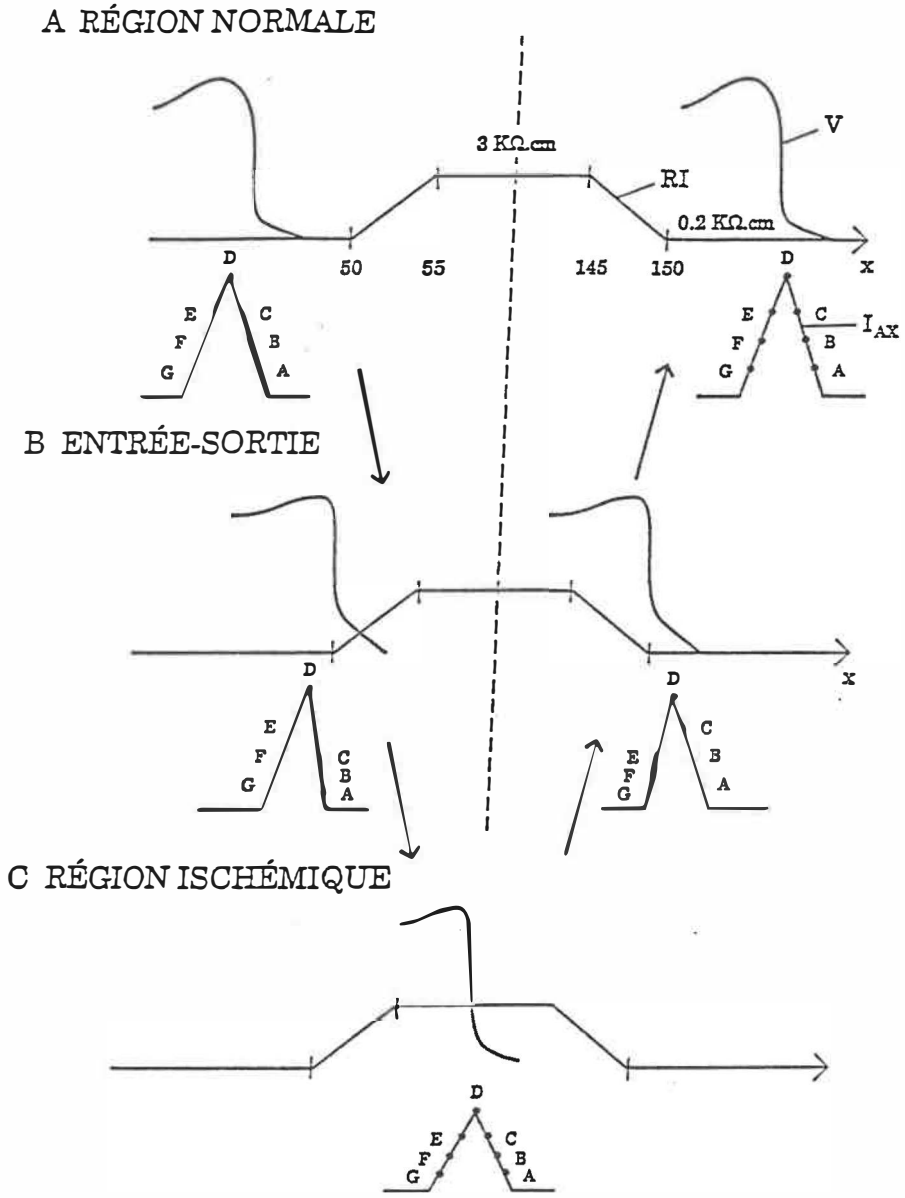

Fig III-10. Représentation schématique du front de dépolarisation, de la résistivité intracellulaire et du courant axial. A: Dans la zone normale. B: A l'entrée et à la sortie de la zone ischémique. C: Dans la zone ischémique.

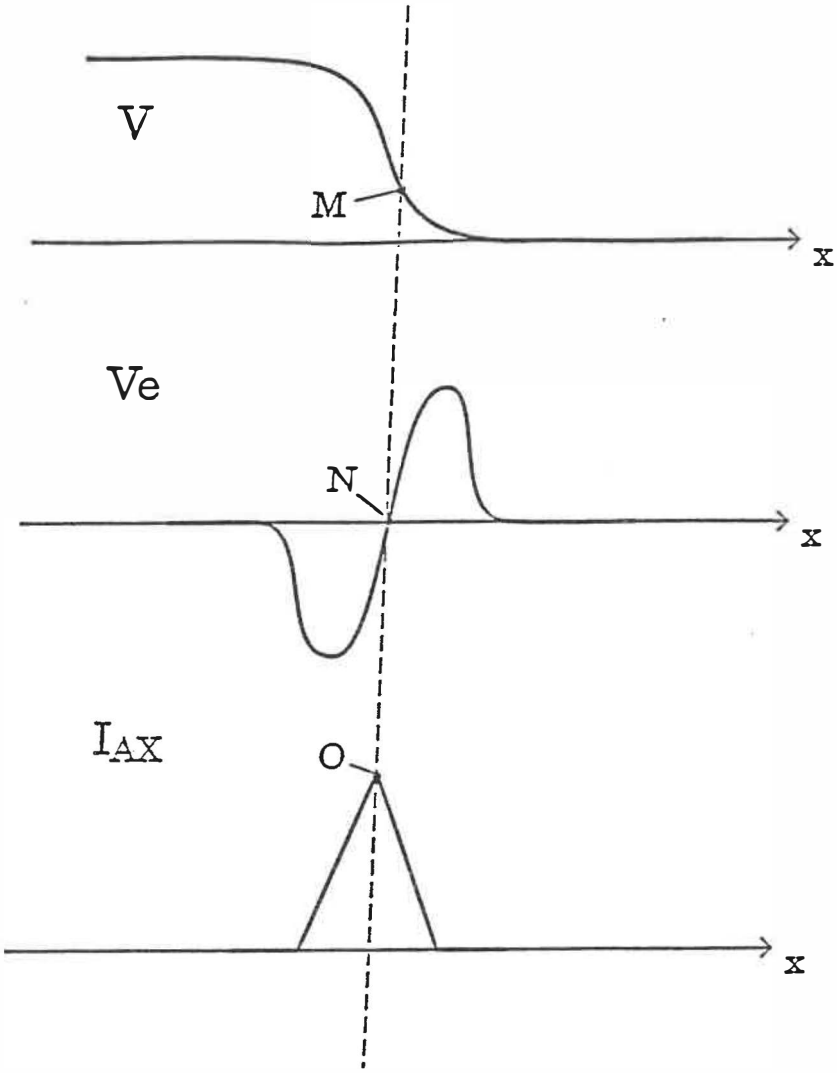

Fig III-11. Représentation en fonction de la distance, du point (M) où la pente négative du potentiel transmembranaire est maximal, du point (N) où la pente négative du potentiel extracellulaire est maximal, et du point (O) du pic du courant axial qui a l'amplitude la plus importante.

la résistivité. Au fur et à mesure de l'entrée la valeur du point A va de plus en plus diminuer. Ceci se fera conjointement avec une diminution (linéairement plus faible) des autres points. Si l'on se place à un temps (9ms) où le point D n'a pas encore atteint la zone ischémique, on voit que l'amplitude des points A,B,C sera fortement diminuée alors que la valeur des points D,E,F,G n'aura pas changé. La pente de la partie du pic de I_{AX} située dans la zone ischémique sera donc fortement augmentée.

Si de plus on regarde de façon précise les pentes à gauche du point M pour les tracés à 8 et 9ms de la figure III-8A, soit avant et pendant l'entrée du PA dans la zone ischémique, on peut remarquer une diminution de la pente du segment supérieur du second tracé par rapport au premier, expliquant ainsi la diminution correspondante du pic négatif du potentiel extracellulaire.

Il est clair, d'après ce qui précède, que pour avoir un pic positif du potentiel extracellulaire conséquent, le point M du front de dépolarisation (Fig. III-11) ne doit pas être soumis à la variation résistive, alors que la partie à sa droite doit l'être. En effet si le point M entre dans la zone ischémique, l'augmentation de la résistivité va induire une diminution de l'amplitude du point O correspondant et donc une diminution de la pente à droite de ce point.

Le schéma de la figure III-10C représente le potentiel d'action dans la zone ischémique. Le courant axial est symétrique mais son amplitude

par rapport à la zone normale est beaucoup plus faible (facteur de 15 dans notre modèle).

Le schéma au milieu et à droite de la Fig. III-10 représente le courant axial lors de la sortie du potentiel d'action de la zone ischémique. On a vu à la partie c de ce chapitre que deux courants axiaux, soient ceux à 86 ms et à 88 ms (cf Fig. III-9B), engendraient des courants membranaires pratiquement monophasiques. Etudions en premier lieu le courant axial à 86 ms. Si l'on regarde le tracé à 86 ms de la figure III-8B on peut remarquer qu'une partie du front de dépolarisation (à droite de $DNVX_{max}$) est dans la zone normale alors que l'autre est dans la zone ischémique. C'est donc la diminution très rapide de la résistivité entre la zone ischémique et la zone normale qui, jouant dans l'équation II-2 un rôle inverse, va provoquer une augmentation de l'amplitude des points A,B,C,D plus importante que celle des points E,F,G et produire un pic positif du courant axial, dont la pente gauche est plus importante que la pente droite. Pour le deuxième courant axial, soit à 88 ms, le front de dépolarisation (tracé à 88 ms de la figure III-8B) est entièrement dans la zone normale. On note dans la partie du front située à gauche de $DNVX_{max}$ l'apparition d'une perturbation (voir flèche sur la Fig III-8B). Cette perturbation est responsable du petit pic négatif du courant axial. Contrairement donc à ce que l'on a vu lors de l'entrée ou lors de la première partie de la sortie, c'est ici une variation de la forme du potentiel d'action qui va provoquer un pic de courant axial négatif, et donc un retour à

zéro très rapide du pic positif. La variation de la résistivité ne jouera aucun rôle majeur.

e) Etude de certaines variations mineures du courant axial.

En regardant les deux courants axiaux à 10 et 11 ms de la figure III-7B on peut remarquer des changements de forme de I_{AX} qui paraissent importants, mais qui ne sont pas apparents dans le calcul du courant membranaire, et donc du potentiel extracellulaire. Ces variations de forme du pic de I_{AX} sont néanmoins caractéristiques d'une partie de la dynamique intracellulaire.

La figure III-12A illustre, de haut en bas, les deux courants axiaux à 10 et 11 ms de la figure III-7 ainsi que trois autres courants axiaux à 14, 18 et 35 ms. La partie droite de la figure (Fig. III-12B) représente l'évolution du potentiel transmembranaire correspondant.

Regardons tout d'abord la partie gauche de la figure.

-Première caractéristique: une diminution importante de l'amplitude des pics positifs de I_{AX} (de 7 à 15 fois par rapport aux amplitudes des pics de I_{AX} dans la zone normale (voir figure III-7B)).

-Deuxième caractéristique: I_{AX} prend des valeurs négatives.

Pour les trois premiers tracés de I_{AX}, ces valeurs négatives sont situées avant la 50ième cellule, alors que pour le cinquième les

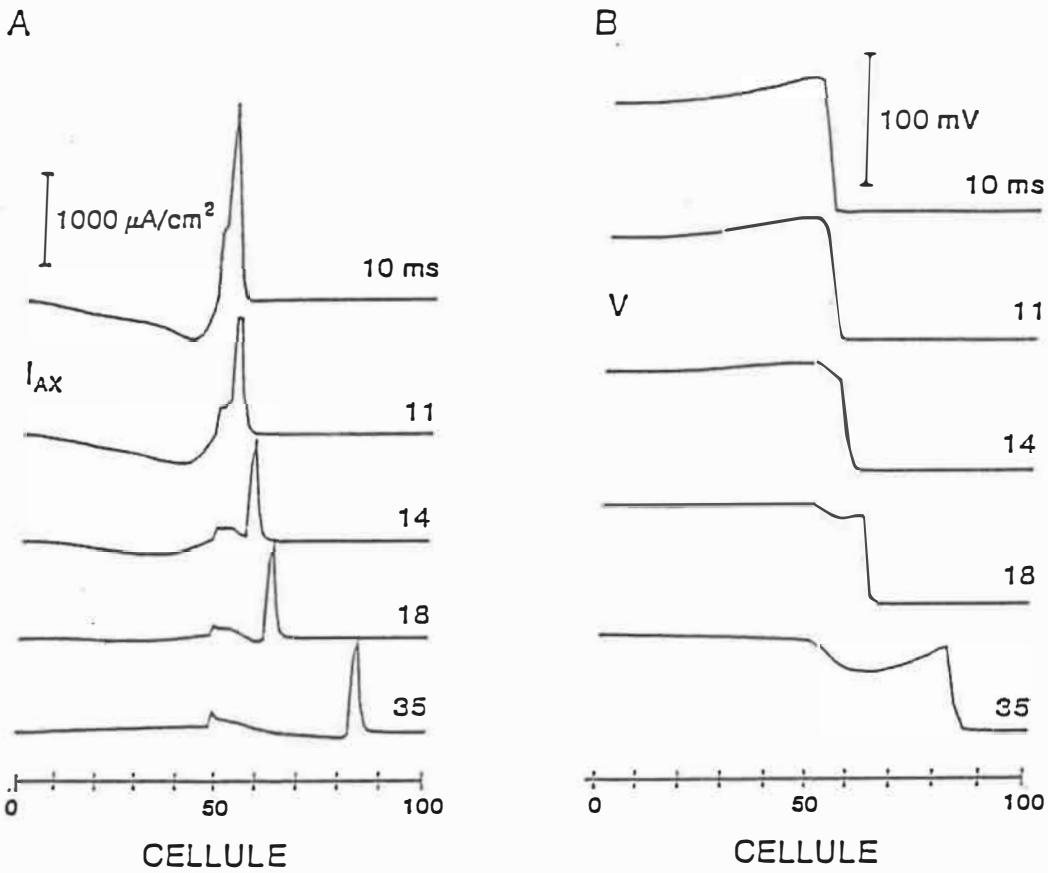

Fig III-12. A: Courants axiaux en fonction de la distance aux temps 10,11,14,18 et 35ms. B: Potentiels transmembranaires correspondants.

valeurs négatives (peu visibles à cette échelle) sont situées après la 50ième cellule.

-Troisième caractéristique: apparition d'un pic positif autour de la 50ième cellule.

i) Diminution de l'amplitude:

On se souvient que les pics positifs de I_{AX} de la zone normale (cf figure III-7B) ont approximativement une amplitude égale à 15000μA/cm2. Si l'on regarde l'amplitude du courant axial, lorsque le potentiel d'action est dans la zone ischémique (second pic positif du cinquième tracé de la figure III-12A), on remarque que son amplitude est à peu près égale à 1000μA/cm2, soit exactement 15 fois plus petite à celle de la zone normale. La résistivité dans la zone normale est égale à 0.2KΩ.cm, alors que celle de la zone ischémique est de 3KΩ.cm, soit 15 fois plus grande. De ce résultat ainsi que de l'étude de l'équation du calcul du courant axial (Eq II-1), on tire la conclusion que la dérivé du potentiel transmembranaire par rapport à la distance, varie peu entre les deux zones, et, que c'est l'augmentation importante de la résistivité qui joue le rôle majeur dans la diminution de l'amplitude du courant axial dans la zone ischémique.

ii) Apparition de valeurs négatives dans le calcul de I_{AX}

Le pic positif de I_{AX} est causé par le front de dépolarisation. Or si nous regardons les tracés à 10,11 et 35 ms de la figure III-12A, on remarque que les valeurs négatives du courant axial précèdent immédiatement le pic positif. Ces valeurs négatives sont donc le reflet du début de la repolarisation du potentiel d'action.

Si nous comparons attentivement le premier tracé de la figure III-12A avec le premier tracé de la figure III-12B (voir aussi le tracé à 10ms de la propagation du FDP de la figure III-8A), on remarque que le front de dépolarisation est dans la zone ischémique mais au début de celle-ci, alors que le début de l'étape de repolarisation est dans la zone normale. Lorsque l'on calcule I_{AX}, la différence de résistivité entre la ZN et la ZI va diminuer le rapport entre le calcul de I_{AX} pour le front de dépolarisation, et le calcul de I_{AX} du début de la repolarisation. La phase négative de I_{AX} est donc visible. Dans les tracés du calcul de I_{AX} dans la zone normale (cf figure III-7B) la valeur de résistivité est constante, ce qui n'entraîne pas de diminution du rapport du calcul du courant axial entre les deux étapes. La phase négative de I_{AX} est donc invisible.

Si l'on regarde le tracé à 35ms de la figure III-12A, on peut remarquer, bien que cela soit peu visible, que I_{AX} atteint encore des valeurs négatives. La résistivité est pourtant constante. Le seul moyen d'expliquer l'apparente contradiction avec le raisonnement précédent

est de se souvenir que nous sommes dans la zone ischémique, nous avons donc imposé une augmentation du courant potassique (soit le courant responsable pour une grande part de la repolarisation). La dérivée en fonction de la distance du potentiel intracellulaire de l'étape de la repolarisation est donc, dans la zone ischémique, plus importante que dans la zone normale.

Si l'on compare les tracés à 10,11 et 14 ms de la figure III-12A, on s'aperçoit que les valeurs négatives du courant axial diminuent. La raison en est simple, à 11 ms et à 14 ms l'étape de repolarisation du potentiel d'action est située (dans l'espace) au début de la zone ischémique. Les valeurs des résistivités augmentant, une baisse de l'amplitude du courant axial de la zone ischémique est enregistrée. De plus au fur et à mesure de l'entrée du PA dans la zone ischémique, les différences entre les valeurs des résistivités utilisées dans le calcul de I_{AX} du front de dépolarisation et celles utilisées lors du calcul de I_{AX} pour le début de l'étape de la repolarisation vont s'amenuiser. Enfin et surtout le potentiel d'action entrant dans la zone ischémique, une baisse de son amplitude est enregistrée ce qui provoque une diminution de la pente de l'étape de repolarisation (tracés à 11 et 14ms de la figure III-12B).

iii)Apparition du pic positif:

Regardons le tracé à 35ms de la figure III-12B. Avant la 50ième cellule l'étape de repolarisation est dans la zone normale (elle prendra de 200 à 300ms); après la 50ième cellule nous sommes dans la zone ischémique et l'étape de repolarisation est beaucoup plus rapide. De plus puisque l'amplitude du potentiel d'action est elle aussi plus faible dans la zone ischémique que dans la zone normale, nous aurons autour de la 50ième cellule une différence du potentiel transmembranaire qui, combinée à la variation de résistivité, se traduira dans le calcul de I_{AX} par un pic positif.
Le pic sera toujours situé autour de la 50ième cellule ou de la 150ième cellule (voir section c où une étude similaire a été faite). Sa forme et son amplitude pourront varier en fonction du temps d'enregistrement. L'analyse de ces petites déflections se fera par contre toujours de la même façon, soit la combinaison d'une variation de la résistivité avec une variation du potentiel transmembranaire.

Rappelons que les tracés étudiés dans cette section sont donnés en fonction de la distance, de sorte que les petites déflections obtenues ici n'ont aucun lien avec celles remarquées dans la partie III-2 de ce chapitre (Figs. III-2 et III-4).

Chapitre IV

DISCUSSION

Dans une étude récente, Lesh et al.(1988) ont utilisé un modèle pour examiner l'effet sur les enregistrements extracellulaires de l'activation de régions présentant des variations de conduction similaires à celles apparaissant lors de l'infarctus du myocarde. Ils se sont particulièrement intéressés à l'effet des variations de la vitesse de conduction et des résistances de jonction sur ces enregistrements. Ils ont montré que la présence d'une barrière résistive pourrait produire une onde extracellulaire fractionnée en dépit d'un front de dépolarisation uniforme. Ils ont aussi montré que la diminution de la vitesse de conduction dans la zone ischémique était responsable de l'augmentation de la durée des enregistrements extracellulaires correspondants.

Nos résultats confirment ceux de Lesh et al.. Dans le cas de l'entrée du potentiel d'action dans une zone ischémique on a montré que le front de dépolarisation ne subissait pas d'altérations majeures et que c'était l'augmentation rapide de la résistivité qui, combinée avec l'entrée dans la zone ischémique d'une partie du front de dépolarisation, produisait un potentiel extracellulaire monophasique positif. On a montré dans ce cas que DNVXmax partageait le front de

dépolarisation en deux parties (cf Fig.III-8A), et que l'onde monophasique correspondait à l'instant où la partie à droite de DNVXmax était soumise à l'augmentation de la résistivité, alors que la partie à sa gauche subissait une diminution de sa pente.

Lors de la sortie du potentiel d'action de la zone ischémique on a montré que des potentiels extracellulaires fragmentés étaient aussi présents. Il s'agissait alors de potentiels monophasiques négatifs (cf section c chap.III). Le premier de ces potentiels extracellulaires fragmentés (voir le tracé à 86ms du courant membranaire de la Fig.III-9A), se construisait de manière symétrique au potentiel monophasique caractéristique de l'entrée. La variation très rapide de la résistivité y jouait un rôle majeur, induisant un pic asymétrique de courant axial et donc un potentiel extracellulaire monophasique négatif. Pour le second potentiel extracellulaire négatif (tracé à 88ms de la Fig. 9A), on a montré qu'une variation du front de dépolarisation du potentiel d'action sortant de la zone ischémique pouvait être responsable de l'onde extracellulaire fragmentée, sans que la résistivité n'ait joué de rôle actif.

La compréhension des rapports entre les potentiels extracellulaires et les courants membranaires nous a aussi permis de montrer que si nous augmentions la distance entre les électrodes d'enregistrement et le câble nous perdions de l'information sur les phénomènes intracellulaires très rapides. En effet, plus on éloigne l'électrode extracellulaire du câble, moins prépondérante sera l'influence des courants membranaires des cellules juste sous-jacentes à l'électrode

par rapport à l'influence des courants membranaire des autres cellules. Une perturbation de faible durée sera donc moins visible au niveau extracellulaire. Ce qui revient à diminuer le contenu en hautes fréquences des enregistrements extracellulaires, ce qu'avait vérifié l'étude de Joly et al.(1989).

Nous n'avons pas étudié spécifiquement l'influence de la vitesse de conduction sur l'amplitude des potentiels extracellulaires. On a néanmoins montré que la diminution de l'amplitude du courant axial dans la zone ischémique était directement proportionnelle à l'augmentation de la résistivité intracellulaire. Sachant de plus que l'amplitude du potentiel extracellulaire est proportionnelle à la pente du courant axial, et que la largeur du pic de courant axial varie peu entre les deux zones, on en déduit que l'amplitude du potentiel extracellulaire est inversement proportionnelle à la résistivité intracellulaire. Puisque la vitesse de conduction est proportionnelle à l'inverse de la raçine carrée de la résistivité, l'amplitude du potentiel extracellulaire est donc proportionnelle à la vitesse de conduction, ce qui va à l'encontre des résultats correspondants de Joly et al.(1989).

Nous avons pu expliquer dans notre modèle les formes polyphasiques du potentiel extracellulaire en utilisant presqu'exclusivement des variations de la résistivité et du potentiel transmembranaire. Il semblerait donc que la vitesse de conduction, même si elle a une influence importante sur la largeur des potentiels extracellulaires

(cf Lesh et al., 1988), n'ait pas ou très peu d'influence directe sur l'émergence des formes polyphasiques extracellulaires.

Notre étude nous a surtout montré qu'à l'aide d'un modèle tel que le nôtre toutes formes d'ondes polyphasiques enregistrées extracellulairement pouvaient par une méthode inverse (calcul du courant membranaire et du courant axial) être complètement expliquées par la dynamique des évènements intracellulaires.

Par un examen de l'évolution des formes du front de dépolarisation lors de son entrée et de sa sortie de la zone ischémique (cf Fig.III-8A et B), on s'aperçoit que leurs variations sont faibles en comparaison des changements des formes d'ondes des potentiels extracellulaires correspondants. L'enregistrement des potentiels extracellulaires nous permet donc dans certains cas, et ce mieux que ne le ferait un enregistrement direct des potentiels transmembranaires, de carricaturer et donc de rendre plus perceptible et plus compréhensible la lecture des étapes de la propagation du potentiel d'action dans un tissu ischémique.

La numérisation des équations de propagation a été basée sur une méthode de différence centrée. La dérivée spatiale a donc été remplacée par une différence qui s'étale sur trois cellules (cf Chap. II). Sachant que nos principaux résultats ont été enregistrés sur un petit nombre de cellules, soit les cellules aux jonctions entre les zones normales et la zone ischémique, il est probable qu'un certain nombre

d'informations aient été perdues, surtout celles ayant trait à des événements très rapides. Nous avons essayé de représenter la dérivée spatiale par une différence entre deux cellules, soit par exemple: $\delta V_j/\delta X = (V_j - V_{j-1})/\Delta X$, mais la légère asymétrie de cette différence nous a donné pour un câble au repos, des enregistrements extracellulaires asymétriques entre les deux jonctions et donc erronnés. De plus, ayant imposé la variation de résistivité entre la zone normale et les zones ischémiques, nous connaissions la dérivée spatiale exacte de la résistivité pour chaque cellule. Nous avons pourtant constaté qu'en insérant ces dérivées exactes dans les équations discrétisées, nous obtenions des potentiels extracellulaires qui étaient contradictoires avec le calcul des courants axiaux correspondants. La cause en était la non-homogénéité du calcul des dérivées de la résistivité et du potentiel transmembranaire en fonction de la distance.

Le choix de la méthode de discrétisation est donc très important, surtout lorsqu'on étudie des phénomènes très sensibles aux variations spatiales très rapides des paramètres intracellulaires.

REFERENCES

BEELER GW, REUTER H (1977): Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. J. Physiol., 268:177-210.

BOUCHER L, DROUHARD JP (1983): Analyse par simulation des effets de la discrétisation sur le potentiel d'action ventriculaire propagé. Rapport technique, IGB, Ecole Polytechnique et Université de Montréal.

BURGESS MJ, STEINHAUS BM, SPITZER KW, ERSHLER PR (1988): Non-uniform epicardial activation and repolarisation properties of the in vivo canine pulmonary sinus. Circ Res 62:233-246.

DROUHARD JP, ROBERGE FA (1987): Revised formulation of the Hodgkin-Huxley representation of the sodium current in cardiac cells. Computers and Biomedical Research. 20:333-350.

JACK JJB, NOBLE D, TSEIN RW (1975). Electric current flow in excitable cells. Clarendon Press, Oxford.

JOLY D, SAVARD P, ROBERGE FA, VERMEULEN M, SHENASA M (1989). Simulation and experimental studies of the factors influencing the frequency spectrum of cardiac extracellular waveforms. J. Electrocard. (in press).

JOSEPHSON ME, HOROWITZ LN, FARSHIDI A (1978). Recurrent sustained ventricular tachycardia. II. Endocardial mapping. Circulation 57:440.

LESH MD, SPEAR JF, SIMSON MB (1988). A Computer model of the electrogram: What causes fractionation? J. Electrocard., Suppl. Issue s69-s73.

PLONSEY R (1969.) Bioelectric phenomena. New York, McGraw-Hill.

SPACH MS, MILLER WT III, MILLER-JONES E, WARREN RB,BARR RC (1979). Extracellular potentials related to intracellular action potentials during impulse conduction in anisotropic canine cardiac muscle.Cir Res 45:188-204.

SPACH MS, MILLER WT III, DOLBER PC, KOOTSEY JM, SOMMER JR, MOSHER CE (1982). The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Circ Res 50:175-191

SPACH MS, DOLBER PC (1986). Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Circ Res 58:356-371.

STEINHAUS BM (1989). Estimating cardiac transmembrane activation and recovery times from unipolar and bipolar extracellular electrograms: A simulation study. Circ Res 64:449-462.

ANNEXE A

Formulation mathématique de l'équation du potentiel extracellulaire utilisée (pour plus de détails voir Plonsey,1969)

Le problème du calcul des potentiels extracellulaires est abordé par une formulation quasi-statique, c'est à dire que pour chaque instant on suppose que les sources biologiques sont constantes.

Le champ électrique est alors donné par :

$$E(\check{r}) = -jwA(\check{r}) - \mathrm{grad}\Phi(\check{r}) \qquad (A.1)$$

$\Phi(\check{r})$: champ de potentiel scalaire

$A(\check{r})$: champ magnétique

Le premier terme de l'équation est dû à la variation du courant dans le volume conducteur. Dans notre cas son effet étant environ 500 fois plus petit que l'effet du champ électrique, l'équation (A.1) peut se réduire à:

$$E(\check{r}) = -\mathrm{grad}\Phi(\check{r}) \qquad (A\text{-}2)$$

de plus d'après la loi d'Ohm on a :

$$\check{J} = \sigma \check{E} \qquad (A.3)$$

où σ est la conductivité du milieu.

Pour une source de courant Io représentée par un point dans un milieu conducteur uniforme infini de conductivité σ, la symmétrie et la continuité du milieu impliquent une densité de courant radial uniforme. D'où:

$$\check{J} = \check{a} Io/4\pi r^2 \qquad (A.4)$$

$\check{a}$: Vecteur unitaire dirigé de la source au champ

D'après l'équation (A.4) on tire :

$$\check{E} = \check{a} Io/4\pi r^2 \sigma \qquad (A.5)$$

et donc:

$$\Phi = \int E dr = Io/4\pi\sigma r \qquad (A.6)$$

r: distance de la source au point de mesure

Φ est un potentiel monopolaire.

Dans le cas d'un dipôle, Φ est égal au changement de potentiel causé par le déplacement de Io sur une distance d, tel que $d \to 0$, $Io \to \infty$ et $Io*d \to p$ où p (moment dipolaire) est fini. On en déduit :

$$\Phi = d(\partial\Phi/\partial d) = [Io \,.\, \nabla(1/\check{r}) \,.\, d]/4\pi\sigma \qquad (A.7)$$

où Φ est alors un potentiel dipolaire.

Expression générale du calcul du potentiel extracellulaire pour une fibre cylindrique placée dans un milieu homogène infini.

Les milieux intracellulaire et extracellulaire sont passifs, aucune source de courant n'est présente, la divergence du courant est donc nulle (aucun flux de courant). On a donc :

$$\mathrm{div}(\check{J}) = \sigma\nabla^2\check{\Phi} = 0 \qquad (A.8)$$

L'équation de Laplace ($\nabla^2 f = 0$) est donc vérifiée.

Si l'on considère la membrane cellulaire comme infiniment mince, l'équation de Laplace sera vérifiée dans tout l'espace. On tire donc des propriétés de l'équation de Laplace, que le champ de potentiel doit être nul partout, ou discontinu à l'interface des milieu intra- et

extracellulaire. Cette discontinuité est équivalente à la présence de deux sources de courant placées d'un côté et de l'autre de la membrane.

Soit S la surface membranaire et σ la conductivité des milieux intra- et extracellulaire, chaque côté de la membrane est une source monopolaire. La densité de surface K est donné par :

$$K(S)=\sigma[\partial\Phi/\partial n|s+ - \partial\Phi/\partial n|s-]= \sigma\Delta(\partial\Phi/\partial n) \qquad (A.9)$$

La discontinuité est en $\partial\Phi/\partial n$.

Lorsque l'on considère les deux côtés de la membrane ensembles, on a une source dipolaire de densité τ donnée par :

$$\tau = \sigma(\Phi|s+ - \Phi|s-)\check{a} = \Delta\Phi\check{a} \qquad (A.10)$$

$\check{a}$: vecteur unitaire

La discontinuitée est ici en Φ.

En remplaçant Io par K et τ dans les équations (A.6) et (A.7) puis en intégrant sur toute la surface membranaire on obtient :

$$\Phi(\check{p})=1/4\pi\int_S\Delta(\partial\Phi/\partial n)dS + 1/4\pi\oint_S \Delta\Phi\nabla(1/r).dS \qquad (A.11)$$

Ce résultat est général et valable pour tout champ Φ satisfaisant l'équation de Laplace ($\nabla^2\Phi = 0$) et dont les discontinuités en Φ et $\partial\Phi/\partial n$ se produisent au niveau de la surface S.

Application à notre cas:

L'unique différence entre notre étude et le cas général est que nos deux milieux, intra- et extracellulaire, ont chacun une conductivité différente, nommées respectivement σe et σi.

Posons: $\Psi = \sigma\Phi$, ce qui va nous permettre d'obtenir une formulation plus simple de l'équation principale. Ψ vérifie l'équation de Laplace car Φ la vérifie.

Les conditions aux frontières (au niveau de la membrane) sont la continuité de la composante normale du courant, et la discontinuité du potentiel (qui est égale au potentiel transmembranaire V).

Soit:

$$\sigma\iota\,\partial\Phi\iota/\partial n = \sigma\varepsilon\,\partial\Phi\varepsilon/\partial n \qquad (A.12)$$

$$\Phi\iota - \Phi\varepsilon = V \neq 0 \qquad (A.13)$$

Et donc en utilisant la définition de Ψ :

$$\partial\Psi\iota/\partial n = \partial\Psi\varepsilon/\partial n \qquad (A.14)$$

$$\Psi\iota - \Psi\varepsilon = \sigma\iota\Phi\iota - \sigma\varepsilon\Phi\varepsilon \neq 0 \qquad (A.15)$$

On remarque que les Ψ sont discontinus à l'interface alors que les $\partial\Phi/\partial n$ ne le sont pas, en effet $\partial\Psi\iota/\partial n - \partial\Psi\varepsilon/\partial n = \sigma\iota\partial\Phi\iota/\partial n - \sigma\varepsilon\partial\Phi\varepsilon/\partial n = 0$.

L'équation générale (A.11) devient donc :

$$\Psi(p)=1/4\pi\int_S \Delta\Psi\nabla(1/r).dS \qquad (A.16)$$

$$\Phi(r)=1/4\pi\sigma\int_S (\sigma\iota\Phi\iota-\sigma\varepsilon\Phi\varepsilon).d\Omega \qquad (A.17)$$

$\sigma = \sigma\varepsilon$ ou $\sigma\iota$ selon la position intra ou extracellulaire de r.

$d\Omega = \mathrm{grad}(1/r).ndS$.

a) Supposons que la fibre baigne dans un milieu extérieur uniforme de dimension infinie de telle sorte que $\Phi\varepsilon$ devienne négligeable par rapport à $\Phi\iota$.

On en déduit:

$$V = \Phi\iota - \Phi\varepsilon \approx \Phi\iota \qquad (A.18)$$

d'où:

$$\Phi(\check{r}) = \sigma\iota/4\pi\sigma\varepsilon \int V.d\Omega \qquad (A.19)$$

Note: $\Phi(\check{r})$ est mesuré à l'extérieur.

Soit : $d\Omega = \nabla(1/r)dS = -\nabla(1/|r-r'|).ndS$

où r est la position du point où Φ est calculé et r' est la position de la source.

L'équation (A.19) devient donc:

$$\Phi(\check{r}) = -\sigma\iota/4\pi\sigma\varepsilon \int_S V\nabla(1/|\check{r}-\check{r}'|).\check{n}dS \qquad (A.20)$$

b) Supposons que la fibre possède une section transverse d'aire A qui est uniforme et que de plus le potentiel intracellulaire ne varie que dans la direction Z de l'axe longitudinal.

V devient une fonction de Z, soit : V(Z).

Appliquons le théorème de la divergence à $\Phi(\check{r})$:

$$\int_S \check{A}.\check{n}dS = \int_V \text{div } \check{A}\ dV \qquad (A.21)$$

L'équation (A.20) devient :

$$\Phi(\check{r}) = -\sigma\iota/4\pi\sigma \int_V [\ \partial V/\partial z\ \check{k}.\nabla(1/|\check{r}-\check{r}'|) \qquad (A.22)$$

$$+ V(z)\nabla^2(1/|\check{r}-\check{r}'|) \ ] \ dV$$

Mais puisque :

$$\nabla^2(1/|\check{r}-\check{r}|) = -4\pi\delta(\check{r}-\check{r}') = 0 \qquad (A.23)$$

On obtient :

$$\Phi(\check{r})=-\sigma\iota/4\pi\sigma\varepsilon \int_V \partial V/\partial z.\partial(1/R)/\partial z.dV$$

$$=\sigma\iota/4\pi\sigma\varepsilon \int_A [\int_{-\infty}^{+\infty} -\partial V/\partial z.\partial(1/R)/\partial z.dz] \ dA \qquad (A.24)$$

où $R = |\check{r}-\check{r}| = \sqrt{[(x-x')^2 + (y-y')^2 + (z-z')^2]}$

En faisant l'intégration par partie de $\Phi(r)$ on obtient :

$$\Phi(\check{r})=\sigma\iota/4\pi\sigma\varepsilon \int_A [\int_{-\infty}^{+\infty} \partial^2 V/\partial z^2 .1/R.dz] \ dA \qquad (A.25)$$

c) Posons de plus que la section transverse de la fibre est circulaire et que les sources équivalentes sont concentrées sur l'axe de la fibre. (la distance R est calculée à partir de l'axe).

On a donc :

$$\Phi(\check{r}) = a^2\sigma\iota/4\sigma\varepsilon \int_{-\infty}^{+\infty} \partial^2 V/\partial z^2 \ . \ 1/R \ . \ dz \qquad (A.26)$$

$$\Phi(\check{r}) = 1/4\pi\sigma\varepsilon \int_{-\infty}^{+\infty} Im/R.dz \qquad (A.27)$$

où: $$I_M = \sigma\iota\pi a^2 \ \partial^2 V/\partial z^2 \qquad (A.28)$$

---

d) Discussion sur les approximations qui furent faites:

On a approximé les sources distribuées sur un disque par une ligne axiale, ce qui est valable pour des valeurs de $Z/a > 2$ (Plonsey,1969)

Z : Durée du potentiel d'action * Vitesse

a : rayon

On a posé $\Phi\varepsilon \approx 0$, ce qui est valable si l'on étudie l'activité d'une fibre isolée dans un milieu extracellulaire homogène et infini. Mais ceci ne serait plus valable si la fibre était insérée dans un réseau fibrillaire.

ANNEXE B

Programmation du calcul du potentiel extracellulaire pour un câble et une boucle cellulaire.

Nous avons vu au chapitre II que notre modèle consistait en un câble de 200 cellules. Dans le programme une boucle de 800 cellules a été simulée. Les résultats obtenus ont porté sur une partie de cette boucle, soit un câble de 200 cellules.

Une boucle a été choisie comme modèle pour deux raisons:

-L'implantation du calcul des potentiels extracellulaires y est aussi aisée que sur un câble.

-Notre modèle est unidimensionnel: la variation du courant ne se fait que sur un axe, ici l'axe longitudinal du câble. Si nous voulions étudier les potentiels extracellulaires pour une propagation bidimensionnelle du potentiel d'action, l'implantation du calcul des PE pour un feuillet bidimensionnel serait très facile à partir du modèle qui calcule les PE sur une boucle (voir plus loin). Cette implantation serait plus difficile si nous avions choisi comme modèle un câble que nous devrions par la suite complexifier.

L'équation utilisée pour calculer un potentiel extracellulaire à partir de potentiels intracellulaires est la suivante : (Voir Annexe A pour plus de détails)

$$\Phi(x) = 1/4\pi\sigma\varepsilon \int_{-\infty}^{+\infty} I_M/R \, dx \qquad (B.1)$$

Ici: $I_M = \sigma\iota\pi a^2 \, . \, \delta^2 V/\delta X^2 \quad (\mu A/cm^2)$ (B.2)

a : rayon de la cellule (cm)

$\sigma\varepsilon$: conductivité extracellulaire (S/cm)

$\sigma\iota$: conductivité intracellulaire (S/cm)

V : potentiel transmembranaire (mV)

R : distance entre l'électrode externe et la cellule (cm)

Pour une électrode externe donnée A on doit sommer, pour toute les cellules de la boucle, le courant membranaire de chaque cellule divisé par la distance entre la cellule où est calculé I_M et l'électrode externe. Le problème consiste à calculer cette distance (nommée R).

Trois variables nous sont nécessaires, celles-ci doivent être choisies par l'utilisateur lors de l'initialisation:

HELEX: hauteur de l'électrode (distance AB sur le schéma B1).

RELEX: distance entre le centre de la boucle et la projection de

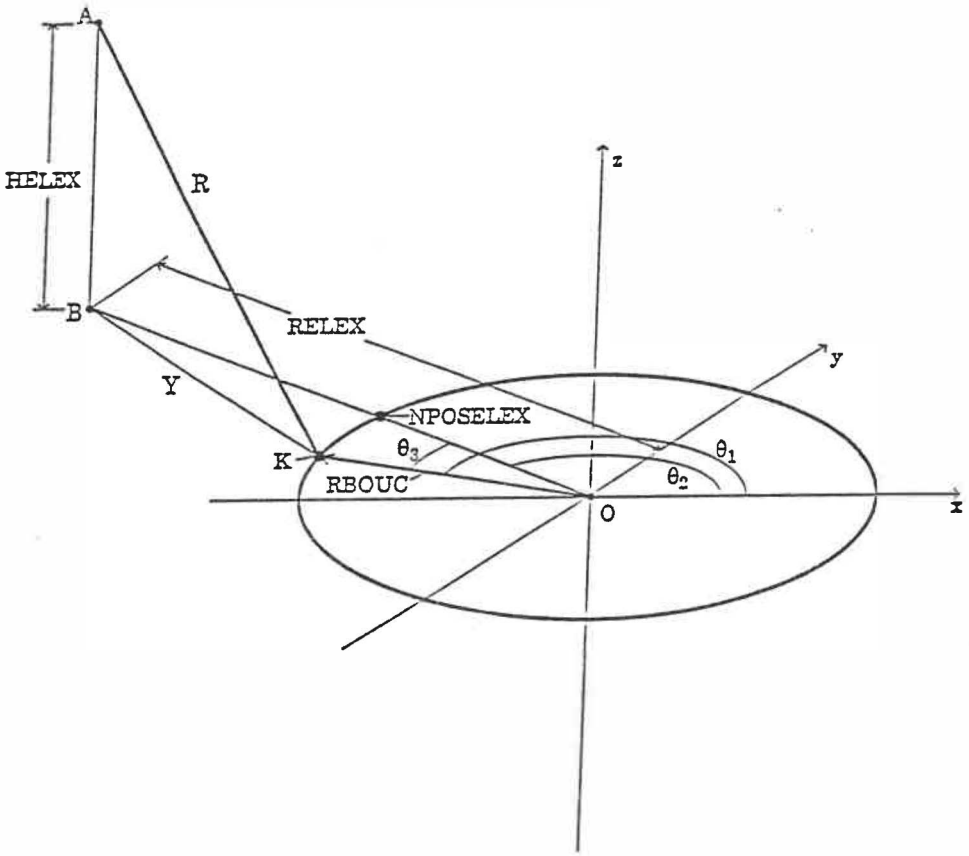

Fig B1: Schéma explicatif du calcul de la distance R entre les cellules K de la boucle et l'électrode d'enregistrement notée A. Le point B correspond à la projection sur le plan xy de l'électrode A.

l'électrode externe sur le plan formé par la boucle (distance OB sur le schéma B1).

NPOSELEX: le numéro de la cellule au-dessus de laquelle est positionnée l'éléctrode externe, si RELEX est plus importante que le rayon de la boucle, NPOSELEX représente alors la cellule de la boucle qui coupe la droite OB (Voir le schéma B1).

Nous savons que R est donnée par (voir schéma B1):

$$R = \sqrt{(Y^2 + HELEX^2)} \qquad (B.3)$$

HELEX étant donné il nous faut calculer Y, soit :

$$Y^2 = RBOUC^2 + RELEX^2 - 2.RELEX.RBOUC.\cos\theta_3 \qquad (B.4)$$

où:

RBOUC: rayon de la boucle

θ_3: angle entre les vecteurs OB et OK, K représente la cellule dont on calcule la distance avec l'électrode d'enregistrement (voir schéma B1).

Soit donc dans le programme une variable K allant de 1 à NDX. On aura:

$$RBOUC = NDX.DX/2\pi = Cste$$

$\theta_3 = \theta_1 - \theta_2$

$\theta_1 = K.DX/RBOUC$

$\theta_2 = NPOSELEX.DX/RBOUC$

Note: NDX correspond au numéro de la dernière cellule de la boucle et DX à la longueur des cellules.

Pour chaque électrode externe, la distance R, entre chaque cellule K de la boucle et l'électrode A sera donc calculée.

Cas bidimensionnel:

Si nous imaginons un feuillet circulaire au lieu de rectangulaire, l'implantation dans un programme du calcul des potentiels extracellulaires lors d'une propagation bidimensionnelle du potentiel d'action serait aisée. Il nous suffirait, en effet d'inclure dans notre programme une "boucle" supplémentaire qui ferait varier RBOUC.

Ceci était la description de la méthode de calcul des potentiels extracellulaires de la sous-routine PEXTTV de notre programme. Lors de l'initialisation plusieurs options peuvent être sélectionnées pour donner une plus grande souplesse au calcul des PE.
La variable logique CPOTX1 permet de calculer les PE d'une série d'électrodes externes (jusqu'à 2000) en spécifiant le numéro de la première électrode externe (NPOSELEXD), le numéro de la dernière (NPOSELEXF) et l'incrément utilisé (INCELEX). Une deuxième variable

logique (CPOTX2) nous permet plutôt de positionner des électrodes externes où bon nous semble au-dessus de la boucle sans que ces électrodes soient séparées par un espace constant. De plus, pour chacune de ces deux options (choisies par la mise à "TRUE" des variables logiques) trois constantes de temps doivent être initialisées: une première donnant dans le temps le début du calcul des PE (TFIXEXD1 ou 2 pour CPOTX1 ou CPOTX2), une deuxième donnant la fin du calcul des PE (TFIXEXF1 ou 2), et finalement une constante d'incrément de temps (TFIXEXINC1 ou 2).

Lors de l'initialisation de l'ischémie une option permet de choisir la pente de la rampe résistive désirée. On choisit la valeur des variables NJID1, NJIF1,NJID2,NJIF2; les deux premières variables nous donnent le début et la fin de la montée résistive (au début de la zone ischémique), les deux dernières le début et la fin de la diminution résistive (fin de la zone ischémique).

La figure B2 de la page suivante est une représentation de l'organisation structurelle de tout le programme. Les trois principales sous-routines: PAVAS, GS, et PEXTTV y sont indiquées.

ORGANIGRAMME

BGSPEX.F

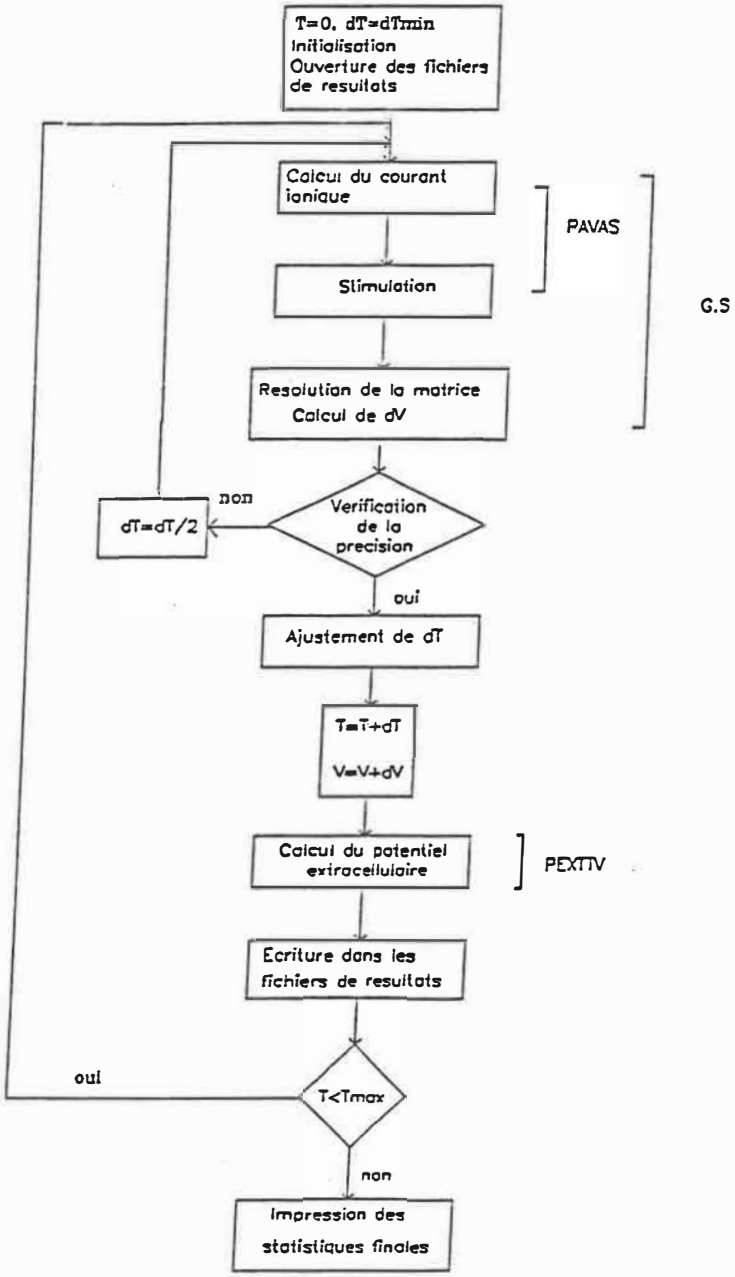

Fig. B2

ANNEXE C

Taux d'ouverture et de fermeture des variables dynamiques.

Le modèle BRDR suppose que le passage du courant ionique à travers la membrane est gouverné par cinq variables dynamiques. Chacune de ces variables obéit à une équation différentielle du premier ordre:

$$\frac{dy_j}{dt} = \alpha_j(V)\ (1-y_j) - \beta_j(V)\ y_j \qquad (C.1)$$

où j = m,h,d,f,xl

Les taux d'ouverture, $\alpha_j(V)$, et de fermeture, $\beta_j(V)$, des canaux membranaires contrôlés par ces variables dynamiques ne dépendent que du potentiel et sont déterminés à partir de mesures expérimentales. Dans le cas de notre modèle nous avons:

$$\alpha_m = \frac{0.9\ (V+42.65)}{1 - \exp(-0.22(V+42.65))}$$

$$\beta_m = 1.437\exp(-0.085(V+39.75))$$

$$\alpha_h = 0.1\exp(-0.193(V+79.65))$$

$$\beta_h = \frac{1.7}{1 + \exp(-0.095(V+20.5))}$$

$$\alpha_d = \frac{0.095\exp(-0.01(V-5))}{1 + \exp(-0.07(V-5))}$$

$$\beta_d = \frac{0.07\exp(-0.008(V+28))}{1 + \exp(0.05(V+44))}$$

$$\alpha_f = \frac{0.012\exp(-0.008(V+28))}{1 + \exp(0.15(V+28))}$$

$$\beta_f = \frac{0.0065\exp(-0.02(V+30))}{1 + \exp(-0.2(V+30))}$$

$$\alpha_{x1} = \frac{0.0005\exp(0.083(V+50))}{1 + \exp(0.057(V+50))}$$

$$\beta_{x1} = \frac{0.0013\exp(-0.06(V+20))}{1 + \exp(-0.04(V+20))}$$

Les courants ioniques non-linéaires sont donnés par:

$$I^*_{x1}(V) = \frac{0.8(\exp(0.04(V+77)) -1)}{\exp(0.04(V+35))}$$

$$I_{K1}(V) = 0.35 \left[\frac{4\exp(0.04(V+85)) -1}{\exp(0.08(V+53)) + \exp(0.04(V+53))} + \frac{0.02(V+23)}{1 - \exp(-0.04(V+23))} \right]$$

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL
3 9334 00290840 6