

Titre: Modélisation de la propagation de l'impulsion électrique dans un
Title: modèle de tissu cardiaque tridimensionnel

Auteur: Ali H. Awada
Author:

Date: 2000

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Awada, A. H. (2000). Modélisation de la propagation de l'impulsion électrique
dans un modèle de tissu cardiaque tridimensionnel [Thèse de doctorat, École
Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/8590/>
Citation:

Document en libre accès dans PolyPublie Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/8590/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Lewis Joshua Léon
Advisors:

Programme: Non spécifié
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

MODÉLISATION DE LA PROPAGATION DE L'IMPULSION ÉLECTRIQUE DANS
UN MODÈLE DE TISSU CARDIAQUE TRIDIMENSIONNEL

ALI AWADA

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIAE DOCTOR (Ph.D.)
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
DÉCEMBRE 2000



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

385 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

385, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

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

0-612-65535-0

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTREAL

Cette thèse intitulée :

MODÉLISATION DE LA PROPAGATION DE L'IMPULSION ÉLECTRIQUE DANS
UN MODÈLE DE TISSU CARDIAQUE TRIDIMENSIONNEL

Présentée par : AWADA ALI

En vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiae Doctor

A été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

M. GULRAJANI Ramesh, Ph.D., président

M. LEON Joshua, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. BEAUMONT Jacques, Ph.D., membre

M. VINET Alain, Ph.D., membre

DÉDICACE

JE DÉDIE CETTE THÈSE À MES PARENTS,

À MA FEMME REHAB,

ET MES ENFANTS HUSSEIN ET HASSAN,

AVEC UN GRAND REMERCIEMENT

À MES AMIS ET MES COLLEGUES

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, le Dr Joshua Leon, pour la disponibilité qu'il m'a accordée afin de réaliser ce travail, pour la supervision de mes travaux de recherche, pour le support financier et pour les discussions riches et stimulantes qui concernent cette thèse.

Je remercie également tous les membres du personnel professeur et étudiant du laboratoire de Modélisation biomédicale pour leur aide et leur support. Je souligne Monsieur André Bleau pour sa disponibilité et pour le support technique et informatique. Dr. Ahmed Khebir qui m'a facilité mes premiers contacts à cet Institut, Dr. Rabih Jamaleddine, Dr. Edward Vigmond, et Mohamed Argoubi, pour leur amitié et leur suggestions. Aussi un remerciement chaleureux aux membres de jury pour leur participation et l'objectivité de leurs décisions.

Finalement, un grand remerciement à mes parents qui m'ont supporté même de loin, à mon épouse Rehab où sa présence, son amour et sa compréhension m'ont donné le courage et l'énergie pour compléter cette thèse.

Merci à vous tous.

SOMMAIRE

Cette étude décrit un modèle de la propagation de l'excitation électrique dans un tissu cardiaque pour analyser les facteurs qui affectent la stabilité de l'activité réentrant. Les éléments de base du modèle sont : des câbles parallèles uniformes identiques et excitables reliés entre eux par un réseau de résistance fixe, et une représentation dynamique des propriétés membranaires cardiaques. Le modèle membranaire incorpore des composantes ioniques de la membrane cellulaire cardiaque : un courant de sodium rapide, un courant de calcium lent entrant, une série des courants potassiques et une capacité membranaire. La concentration intracellulaire des ions de calcium $[Ca]_{in}$ augmente en fonction du courant calcique transmembranaire au début du potentiel d'action et retourne à son niveau de base à la fin de la phase de repolarisation. Les courants non linéaires dans le modèle membranaire sont décrits par le modèle de porte. Ils sont exprimés selon la formulation de Hodgkin-Huxley. Ce modèle membranaire est connu sous le nom de Luo-Rudy phase I.

Dans cette étude, on a supposé que chaque cellule ait une forme cylindrique de 10 μm de diamètre et de 100 μm de longueur. Les cellules sont reliées bout à bout pour former un câble excitable. Chaque tranche de tissu est formée par une série de câbles parallèles et identiques. Le tissu cardiaque consiste plusieurs tranches parallèles et identiques. Les câbles et les tranches sont reliées entre eux par un réseau de résistances

fixes dans la direction transversale et latérale. Ces résistances sont considérées comme les résistances intercellulaires suivant les directions déjà mentionnées.

Comme étape préliminaire menant à l'étude de la réentrée, nous avons étudié la propagation de l'impulsion électrique dans un modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel respectivement. L'amplitude de la stimulation est de l'ordre de 1.38 le courant de seuil (threshold) et sa durée est de 2 msec. Nous avons simulé la variation de la vitesse maximale de dépolarisation et de la vitesse de conduction en fonction de la valeur de la résistance entre les câbles pour un front d'onde plane qui se propage dans le modèle de tissu. La stabilité de l'approche de solution a été testée en fonction de l'incrément du temps pour la vitesse maximale de dépolarisation et pour la vitesse de conduction. La stabilisation de la vitesse de conduction en fonction du temps d'activation est validée pour une stimulation ponctuelle appliquée au centre du tissu. Les résultats obtenus montrent une bonne concordance avec les travaux déjà publiés.

La solution numérique du potentiel membranaire est obtenue en utilisant la technique suivante : la propagation dans un câble donné dans le tissu est contrôlée par l'équation du câble standard. À chaque instant de temps, la distribution du potentiel dans n'importe quel câble est calculé en supposant qu'il est isolé des autres. On ajoute une perturbation pour tenir compte du flux de courant entre les câbles adjacents. Ces étapes sont résumées par : 1) on calcule le courant ionique le long de chaque câble, 2) on utilise le courant ionique et la distribution du potentiel à l'instant t pour résoudre le potentiel V

le long de chaque câble, à l'instant $t+\Delta t$, en supposant que les câbles sont isolés, 3) on calcule les effets des interactions entre les câbles, 4) on ajuste la distribution du potentiel dans chaque câble pour tenir compte des connections transversales et latérales, 5) on fait une mise à jour et on recommence l'étape 1 pour un nouvel incrément de temps.

Dans un premier temps la réentrée dans le tissu cardiaque a été initiée par le protocole standard de stimulation S1-S2 ou ‘Cross-shock Protocol’ postulé en théorie par Winfree et utilisé aussi dans plusieurs études expérimentales. Tout d'abord on génère une onde plane transversale par une stimulation S1 de forme rectangulaire, de 2 msec de durée et de $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ d'amplitude. Ce courant est appliqué le long du côté supérieure du tissu. S1 est suivie par une stimulation prématuée S2, de même forme, même amplitude et même durée que celle de S1, appliquée sur un quart et sur un huitième du tissu pour un modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel respectivement. L'intervalle de temps entre l'application de la stimulation S1 et la stimulation S2 a été choisie de sorte qu'il existe un recouvrement de l'excitabilité près de la zone longitudinale supérieure du tissu. Une réentrée soutenue est observée lorsqu'il existe une région excitabile de grandeur appréciable entre le front d'onde dépolarisant et le front d'onde répolarisant.

La courbe de restitution du potentiel d'action relie la durée du potentiel d'action (DPA), à un point donné, avec l'intervalle diastolique (ID) au même point. L'intervalle diastolique ou le temps de recouvrement, mesure successivement le temps entre la

repolarisation et la dépolarisation de la membrane. Ce temps est mesuré au même seuil du potentiel membranaire tel que la durée du potentiel d'action. Durant cet intervalle, la membrane recouvre ses propriétés du repos jusqu'à la prochaine excitation. La courbe de restitution DPA incorpore toutes les complexités sous-jacentes de la relation entre la durée de l'impulsion et l'état de recouvrement partiel du tissu.

L'importance de la courbe de restitution de la durée du potentiel d'action a été accentuée par des nombreuses études. Ces études suggèrent que la dynamique de la courbe de restitution ait des implications particulières sur le développement des arythmies ventriculaires. La pente de la courbe de restitution détermine si l'activité électrique d'une onde spirale se divise à des spirales multiples en créant une transition entre la tachycardie et la fibrillation ventriculaire. Une pente suffisamment raide mène : à une période double dans la durée du potentiel d'action pour une cellule stimulée rapidement, à des oscillations quasi périodiques de la durée du potentiel d'action durant un mouvement circulaire de l'impulsion dans un anneau de tissu, aussi à des fronts de repolarisation lents et des oscillations de la longueur d'onde qui cause la rupture (breakup) dans un modèle de tissu bidimensionnel.

Dans notre modèle, l'étude de la dynamique de la réentrée autour d'une zone de bloc fonctionnel est basée sur les courbes de restitutions DPA(ID) et sur les variations de la pente de ces courbes avec un ou plusieurs paramètres du modèle membranaire. Cette technique a été appliquée sur une cellule isolée afin d'identifier le rôle de chaque

paramètres. On a changé les conductances maximales des courants sodiques, calciques et potassiques. Les courbes de restitutions respectives de chaque ion montrent que les conductances du courant calcique et du courant potassique dépendant du temps affectent considérablement ces courbes et par la suite la pente de ces courbes.

L'identification des paramètres significatifs pour une cellule nous mène à la question de l'utilité de cette approche pour étudier la dynamique de l'activité réentrant dans un modèle de tissu multidimensionnel. Pour répondre à cette question, on a simulé la réentrée dans un modèle de tissu multidimensionnel. Les résultats de simulation permettent d'observer différents types de réentrée avec la variation de la conductance des courants calciques et potassiques. Une réentrée stable est observée lorsque : la valeur de la conductance calcique est plus petite que 0.03 mS/cm^2 , la valeur de la conductance potassique dépendant du temps est plus grande que 1.974 mS/cm^2 . Pour des valeurs de \bar{g}_v variant entre 0.03 et 0.04 mS/cm^2 , on a observé une réentrée instable qui se manifeste par une rupture du front d'onde et une région excitable assez petite. Pour des valeurs assez élevées, cette rupture donne naissance à des fronts d'ondes multiples. C'est une désorganisation complète de l'activité et ce cas se ressemble à un état de fibrillation. On note que le changement de la conductance permet d'obtenir un potentiel d'action et une période réfractaire absolue de courte durée. Cela permet de faciliter l'établissement d'une réentrée soutenue dans un tissu de petites dimensions.

Les observations recueillies à l'aide de ce modèle nous permettent à préciser certains mécanismes responsables de la stabilité de l'activité réentrant dans un modèle de tissu cardiaque. Les conductances des courants calciques et potassiques jouent un rôle principal dans le processus de la stabilisation du rythme et empêchent la fibrillation. Cela permet de développer des médicaments anti-arythmiques plus efficaces et sélectives et aide à diminuer le taux de mortalité due aux problèmes cardiaques.

ABSTRACT

This study describes a computer model of electrical propagation in a cardiac tissue in order to investigate the factors affecting the stability of cardiac reentrant activity. The basic elements of this model are a set of parallel uniform identical excitable cables connected together by a network of resistors and a dynamic representation of the cardiac cellular membrane. The membrane model incorporates ionic components of the cardiac cells which include a fast sodium current, a slow inward current, a set of potassium currents and a membrane capacitance. The intracellular calcium concentration increases as a function of the calcium membrane current at the onset of the action potential and returns to its resting level at the end of repolarization phase. The gating model describes the non-linear currents of the membrane model. The formulation of these currents follows the Hodgkin-huxley type model. The membrane model is known as Luo-Rudy phase I.

In this study we suppose that each cell has cylindrical form of $100 \mu\text{m}$ length and $10 \mu\text{m}$ diameter. The cells are connected at their ends to form a cable. Each layer in the tissue consists a set of identical parallel excitable cables connected together by a series of fixed resistors in the transverse direction. The cardiac tissue in the model constitutes a set of parallel identical layers. Each layer is connected to the other by a series of resistors in the lateral direction. These resistances represent the gap junction's resistances in the transverse and lateral direction, respectively.

As a preliminary step leading to study the reentrant activity, we begin studying the propagation of electrical excitation in a two and three-dimensional model of cardiac tissue. We stimulate the tissue by a rectangular pulse stimulus equal to 1.38 threshold current and 2 msec in duration. We simulate the variation of the maximum rate of depolarization and of the conduction velocity as a function of transverse resistance between cables with a flat wave front propagating in the tissue model. The stability of the approach is tested by the invariance, as a function of time step, of the maximum rate of depolarization and the conduction velocity. The stabilization of conduction velocity as a function of activation time was validated by a point stimulation applied at the center of the tissue. The results shows a good concordance with the literature.

Numerical solution of membrane potential was obtained using the following technique: the wave propagation in a given cable is governed by the standard cable equation. At each time step, the potential distribution in a given cable is calculated assuming it is isolated from the other. We add a perturbation in order to take account of current flux between the adjacent cables. These steps is summarized as follows: 1) we calculate the ionic current along each cable, 2) we use ionic current and the potential distribution at a previous instant of time t to calculate the potential V along each cable at time $t+\Delta t$ assuming that the cables are isolated, 3) we calculate the effect of interaction between cables, 4) we adjust the potential distribution in each cable to include the effect of transverse and lateral connections, 5) we update the potential and we recalculate the new ionic current for a new time step.

The reentry was initiated in the tissue by the standard cross shock protocol postulated in theory by Winfree and which has been used extensively in experimental studies. A transverse plane wave was generated by a rectangular stimulus S1 of 2 msec duration $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ amplitude. S1 was applied on the upper edge of the tissue followed by a premature rectangular stimulus S2 of 2 msec of duration $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ of amplitude. S2 was applied over one quarter of the tissue for the two-dimensional tissue model and one eighth of the tissue for the three-dimensional tissue model. The time interval between S1 and S2 was chosen in a way to have recovery of excitability near the upper longitudinal edge of the tissue. A sustained reentry occurs when there is a large excitable gap between the depolarization and the repolarization front.

The action potential duration restitution curve relates the action potential duration (APD) at a given point in the tissue with the previous diastolic interval (DI) at the same point. This DI, or recovery time, measures successively the time between repolarization and the depolarization of the membrane, measured at the same membrane potential level as the APD. The membrane recovers its resting properties during this interval until the next excitation. Therefore the APD-restitution curve incorporates in a single curve all the ionic complexities underlying the relationship between the pulse duration and the partially recovered state of the tissue.

The importance of APD-restitution in cardiac dynamics has been emphasized in numerous studies. These suggested that the dynamics of the restitution curve had a

particular implication on the development of ventricular arrhythmias. The slope of the restitution curve determines whether the electrical activity of spiral wave can split into multiple spirals creating a transition from tachycardias to fibrillation. A sufficiently steep restitution curve can lead to a period doubling instability of the APD of a single cell under rapid pacing, to related quasi-periodic oscillations of the APD during circular motion of a pulse in a ring of tissue, as well as to slow repolarization fronts and wavelength oscillations that can cause wave breakup in a 2D tissue.

In our model, the dynamic of the reentry around a functional block was analyzed by the APD-restitution curve and the variations of the slope of these curve as a function of one or more parameters of the membrane model. This approach was tested in an isolated cell in order to identify the role of each parameter. We changed the conductance of the sodium, potassium, and slow inward current up and down from their nominal values. We found that the calcium and potassium channels conductances affect considerably the corresponding restitution curve and its slope.

The identification of the significant parameters will leads us to the question about the utility of this approach to study the dynamic of reentrant activity in a multidimensional preparation model. To do so, we tested this approach in a two-dimensional model. The simulation results allow us to see the different types of reentry when we change the conductance \bar{g}_n and \bar{g}_k of the calcium and potassium currents, respectively. A stable reentry was observed when: the value of calcium conductance \bar{g}_n is

less than 0.03 mS/cm^2 and the value of the time dependent potassium conductance \bar{g}_k is greater than 1.974 mS/cm^2 . For values \bar{g}_{Ca} varying between 0.03 and 0.04 mS/cm^2 , we observed a breakup of wave front and a small excitable gap. For higher values of \bar{g}_{Ca} , this breakup generates multiple wave fronts and a complete disorganization of electrical activity, which looks similar to fibrillation. We noted that the conductance reduction allows us to obtain an action potential and an absolute refractory period of short duration. These conditions facilitate the initiation of sustained reentry in a tissue of small dimensional.

The observations collected from the model permit us to precise those mechanisms responsible for the stability of reentrant activity in cardiac tissue. The conductances of the calcium and potassium currents plays a major role in stabilizing the cardiac rhythm and in preventing cardiac fibrillation. The results obtained from this study can contribute toward the development of more efficient and selective anti-arrhythmic drugs.

TABLE DE MATIÈRES

DÉDICACE	IV
REMERCIEMENTS	V
SOMMAIRE.....	VI
ABSTRACT.....	XII
TABLE DE MATIÈRES	XVII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXII
LISTE DES FIGURES	XXIII
LISTE DES NOTATIONS ET DES SYMBOLES.....	XXVII
LISTE DES ANNEXES.....	XXXIX
CHAPITRE I.....	1
INTRODUCTION.....	1
1.1- EXCITATION CARDIAQUE NORMALE.....	1
1.1.1- ANATOMIE DU TISSU MUSCULAIRE CARDIAQUE	2
1.1.2- SYSTÈME DE CONDUCTION DU COEUR.....	3
1.1.3- DÉCLENCHEMENT DU POTENTIEL D'ACTION	3
1.1.4- GÉNÉRATION DU POTENTIEL D'ACTION.....	4
1.2- ARYTHMIE CARDIAQUE.....	5
1.2.1- INITIATION NORMALE ET ANORMALE DE L'IMPULSION	6
1.2.1.1- AUTOMATICITÉ.....	6
1.2.1.2- ACTIVITÉ DÉCLENCHEÉE.....	6
1.2.2- CONDUCTION ANORMALE DE L'IMPULSION	7

1.2.2.1- BLOC DE CONDUCTION.....	8
1.2.2.2- BLOC UNIDIRECTIONNEL ET RÉENTRÉE.....	8
1.2.3- ANOMALIES DANS LA GÉNÉRATION ET DANS LA CONDUCTION	10
1.2.3.1- PARASYSTOLE.....	11
1.2.3.2- BLOC DANS LA PHASE 4 DU POTENTIEL D'ACTION	11
1.3- BUT DU PRÉSENT TRAVAIL.....	12
1.4- ORGANISATION DE LA THÈSE.....	13
 CHAPITRE II	 14
 ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	 14
2.1- HISTORIQUE DE LA MODÉLISATION DE LA PROPAGATION	15
2.2- MODÉLISATION DE LA PROPAGATION	17
2.2.1- APPROCHE DE TYPE RÉACTION DIFFUSION	17
2.2.1.2- MODÈLE MONODOMAINE CONTINU	18
2.2.1.3- MODÈLE MONODOMAINE DISCRET.....	19
2.2.1.4- MODÈLE BIDOMAINE.....	20
2.2.1.5- MODÉLISATION DE L'ÉFFET DE LA STRUCTURE SUR LA CONDUCTION	22
2.2.1.5.1- EFFETS DE COUPLAGE CELLULAIRE.....	22
2.2.1.5.2- EFFETS DE BAIN ET DE LA NATURE BIDOMAINE	26
2.2.2- APPROCHE DE TYPE AUTOMATE CELLULAIRE	28
2.2.2.1- MODÈLE DE COEUR COMPLET	30
2.2.3- APPROCHE DE TYPE EIKONAL	33
2.3- MODÉLISATION DE LA RÉENTRÉE	34
2.3.1- RÉENTRÉE AUTOUR D'UN OBSTACLE ANATOMIQUE	36
2.3.1.1- INITIATION DU BLOC UNIDIRECTIONNEL.....	37
2.3.1.2- FENÈTRE DE VULNÉRABILITÉ.....	38
2.3.1.3- EFFET DE LA TAILLE DE L'ANNEAU.....	39

2.3.2- REENTRÉE FONCTIONNELLE (2D)	40
2.3.2.1- CONCEPT DU LEADING CIRCLE	41
2.3.2.2- RÉENTRÉE ANISOTROPE.....	42
2.3.2.3- RÉENTRÉE SOUS FORME DE HUIT.....	43
2.3.2.4- RÉENTRÉE DE L'ONDE SPIRALE	43
2.3.2.4.1- SPIRALE STATIONNAIRE.....	44
2.3.2.4.2- DÉRIVE DE L'ONDE SPIRALE	44
2.3.2.4.3- ANCORAGE DE L'ONDE SPIRALE	45
2.3.2.5- EFFET DE LA DYNAMIQUE SUR LA STABILITÉ DE LA RÉENTRÉE	46
2.3.3- RÉENTRÉE HÉLICOÏDALE (3D).....	49
2.4- DISCUSSION.....	51
 CHAPITRE III.....	 54
MÉTHODES	54
3.1- MODÈLE MEMBRANAIRE.....	55
3.2- MODÈLE DE PROPAGATION	60
3.2.1- HYPOTHÈSES.....	60
3.2.2- CONDITIONS AUX FRONTIÈRES	63
3.3- APPROCHE DE SOLUTION	63
3.3.1- DISCRÉTISATION TEMPORELLE.....	64
3.3.1.1- SOLUTION PARTICULIÈRE	65
3.3.1.1.1- DISCRÉTISATION SPATIALE.....	65
3.3.1.2- SOLUTION HOMOGÈNE	66
3.4- SOLUTION GÉNÉRALE	67
3.5- ALGORITHME DE SOLUTION	70
3.6- DISCUSSION.....	71

CHAPITRE IV	73
SIMULATION DE LA PROPAGATION	
4.1- VALIDATION DE L'APPROCHE DE SOLUTION	74
4.1.1- TEMPS D'EXÉCUTION	75
4.1.2- STABILITÉ DE L'APPROCHE DE SOLUTION.....	78
4.2- EFFETS DE LA RÉSISTANCE DE COUPLAGE R_n ET DE LA DISTANCE ENTRE LES RÉSISTANCES Δ.....	81
4.2.1- STIMULATION PLANE	82
4.2.1.1- DÉRIVÉE MAXIMALE DU POTENTIEL D'ACTION	83
4.2.1.2- VITESSE DE CONDUCTION	86
4.3- STABILISATION EN FONCTION DU TEMPS D'ACTIVATION	91
4.4- DISCUSSION.....	111
CHAPITRE V.....	116
SIMULATION DE LA RÉENTRÉE DANS UN MODÈLE DE TISSU BIDIMENSIONNEL.....	
5.1- CONSTRUCTION DES COURBES DE RESTITUTIONS POUR UNE CELLULE ISOLÉE	119
5.2- MODÈLE DE SIMULATION DE LA RÉENTRÉE	124
5.3- INITIATION DE LA RÉENTRÉE	125
5.4- RÉSULTATS DE SIMULATIONS	128
5.4.1- VARIATION DE LA CONDUCTANCE CALCIQUE	128
5.4.2- VARIATION DE LA CONDUCTANCE POTASSIQUE.....	135
5.4.3- COURBES DE RESTITUTIONS	142
5.5- DISCUSSION.....	147
CHAPITRE VI.....	152
SIMULATION DE LA RÉENTRÉE DANS UN MODÈLE DE TISSU TRIDIMENSIONNEL.....	

6.1- MODÈLE DE SIMULATION DE LA RÉENTRÉE	153
6.2- INITIATION DE LA RÉENTRÉE	154
6.3- RÉSULTATS.....	155
6.3.1- VARIATION DE LA CONDUCTANCE CALCIQUE.....	157
6.3.2- VARIATION DE LA CONDUCTANCE POTASSIQUE \bar{g}_K	163
6.3.3- VARIATION DE LA CONDUCTANCE POTASSIQUE \bar{g}_{K_1} ET \bar{g}_{Na} ..	164
6.3.4- COURBES DE RESTITUTIONS	169
6.4- DISCUSSION.....	172
6.4.1- DURÉE DU POTENTIEL D'ACTION	173
6.4.2- COURBES DE RESTITUTIONS	174
CHAPITRE VII	179
PERSPECTIVES ET TRAVAIL FUTUR.....	179
7.1- PROPAGATION	180
7.1.1- PROPRIÉTÉS STRUCTURALES.....	180
7.1.2- PROPRIÉTÉS DYNAMIQUES.....	181
7.2- RÉENTRÉE	182
7.2.1- NATURE DE LA PARTIE CENTRALE (CORE).....	183
7.2.2- CONCEPT DE COURBURE	184
7.3- COURBES DE RESTITUTIONS	185
7.4- TRAVAUX FUTURS	186
RÉFÉRENCES.....	187
ANNEXES	214

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1. Valeurs nominales des paramètres de la membrane avec les concentrations intracellulaires et extracellulaires et leurs potentiels d'inversions respectifs.	59
Tableau 3.2. Paramètres physiques du câble.	62
Tableau 3.3. Paramètres électriques du câble.	63
Tableau 4.1. Variation de la vitesse de conduction transversale θ , la résistivité effective transversale R_{eff} et le rapport d'anisotropie R_A en fonction de la résistance de couplage et la distance entre les jonctions pour le modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel respectivement.....	90
Tableau 4.2. Stabilisation de la dérivée maximale du potentiel et de la vitesse de conduction en fonction du temps d'activation.	110
Tableau 4.3. Sabilisation de la dérivée maximale du potentiel et de la vitesse de conduction en fonction du temps d'activation.	110
Tableau 5.1. Paramètres physiques et électriques du câble.	124

LISTE DES FIGURES

- Figure 1.1. Système de conduction du cœur et succession des potentiels d'actions dans quelques parties du cœur. (a) l'onde de dépolarisation débute dans les cellules du nœud sinusal, elle traverse le myocarde des oreillettes pour atteindre le nœud auriculo-ventriculaire, le faisceau auriculo-ventriculaire avec ses branches et les fibres de Purkinje. (b) Succession des potentiels engendrés dans le cœur est représentée de haut en bas, du potentiel d'action produit dans les cellules du nœud sinusal jusqu'au potentiel d'action typique des cellules contractiles des ventricules.....5
- Figure 1.2. Représentation schématique de la réentrée dans un anneau de tissu cardiaque. Les patrons de la propagation sont indiqués par des flèches et les points indiquent la région stimulée. (a) l'impulsion se propage dans les deux directions et entre en collision : Pas de réentrée. En (b) la conduction est temporairement bloquée à cause de la région comprimée (hachurée). (c) l'impulsion retourne à son point d'origine et continue à circuler autour de l'anneau. (d) la réentrée dans une boucle, comme en c, peut causer une arythmie.10
- Figure 2.1. Modèle de fibre continue unidimensionnel. La membrane (boîte) représente le lien entre le milieu intracellulaire au milieu extracellulaire.....19
- Figure 2.2. Modèle continu à deux dimensions. La connexion entre les câbles est faite par un réseau de résistances.....19
- Figure 2.3. Modèle bidimensionnel de câble continu. Les connexions entre les câbles ont la forme de mur de briques.19

Figure 2.4. Modèle de fibre discrète unidimensionnelle. La membrane est représentée par une boîte qui relie le milieu intracellulaire au milieu extracellulaire.....	20
Figure 2.5. Modèle bidomaine unidimensionnel. (a) une fibre de rayon a dans un volume conducteur de rayon b . (b) Circuit électrique équivalent où R_i et R_e sont respectivement les résistivités intracellulaires et interstitielles. I_i et I_e sont respectivement les courants dans le milieu intracellulaire et interstiel et I_m est le courant membranaire.....	21
Figure 2.6. Réentrée dans un anneau de tissu cardiaque. Les patrons de la propagation sont indiqués par des flèches et les points représentent la région stimulée. (a) l'impulsion se propage dans les deux directions et entre en collision : Pas de réentrée. En (b) la conduction est temporairement bloquée par la région comprimée (hachurée). (c) l'impulsion retourne à son point d'origine et continue à circuler autour de l'anneau.....	37
Figure 3.1. Circuit électrique équivalent du câble. Le milieu extracellulaire est un milieu infini de très faible résistivité R_e . R_i est la résistance axiale du milieu intracellulaire. V est le potentiel transmembranaire. I_{ax} est le courant axial, I_c est le courant capacitif, I_m est le courant membranaire et I_{ion} le courant ionique.....	55
Figure 3.2. Circuit électrique équivalent du modèle membranaire de Luo-Rudy 1991. Chaque espèce ionique est représentée par une batterie en série avec une conductance. La membrane est représentée par un ensemble d'espèces ioniques en parallèle avec la capacité de la membrane. Les concentrations intracellulaires et extracellulaires du Potassium et du Sodium sont $[Na]_i$, $[K]_i$, $[Na]_e$, $[K]_e$ respectivement. Les valeurs nominales des paramètres de la membrane sont listées dans le tableau 3.1	57

Figure 3.3. Variations des variables dynamiques y_∞ et des constantes de temps τ_y à l'état stable en fonction du potentiel pour le modèle membranaire de Luo-Rudy 1991.....	58
Figure 3.4. Représentation schématique d'un bloc de tissu cardiaque. (a) Le modèle tridimensionnel. (b) Le modèle 2D est illustré par une tranche avec les résistances de couplage. (c) Un câble isolé avec les résistances de couplage transversales et latérales.	61
Figure 3.5. Représentation électrique d'un câble dans le tissu. R_n est la résistance de connexion entre les câbles et tranches. R_a est la résistance axiale du milieu intracellulaire. LRI est le modèle membranaire de Luo-Rudy 1991.	62
Figure 3.6. Représentation des fonctions de base $E_i(x, \hat{X})$ en fonction de x avec $\Delta=100 \mu\text{m}$ entre deux connexions transversales successives. E_i est égale à 1 au centre et décroît jusqu'à zéro symétriquement de chaque côté le long du Δ . La pente tend vers zéro avant que la distance Δ ne soit atteinte. E_2 et E_3 sont centrés aux points $x_c = 0.01 \text{ cm}$ et $x_c = 0.02 \text{ cm}$ respectivement.	68
Figure 4.1. Variation du temps d'exécution en fonction du nombre de divisions par câble et du nombre de câbles dans un modèle de tissu bidimensionnel avec une résistance de couplage R_n égale à $2 \text{ M}\Omega$. (a) le nombre des câbles est égale à 60 dans le panneau du haut. (b) le nombre des divisions par câble est égale à 400 dans le panneau du bas.	76
Figure 4.2. Variation du temps d'exécution en fonction du nombre des câbles et du nombre des tranches dans un modèle de tissu tridimensionnel avec une résistance de couplage $R_{n,v}$ égale à $2 \text{ M}\Omega$. (a) le nombre des tranches est égale à 6 dans le panneau du haut. (b) le nombre des câbles est égale à 200 dans le panneau du bas.....	77

- Figure 4.3. Stabilité de l'approche de solution dans le cas d'un câble isolé. Les panneaux (a) (b) et (c) montrent respectivement les variation de V_{max} et θ en fonction de pas de temps ainsi que l'erreur à différent instant de temps pour un pas de temps de 1 et 25 μs79
- Figure 4.4. Stabilité de l'approche de solution dans un modèle de câble bidimensionnel Les panneaux (a) (b) et (c) montrent respectivement les variation de V_{max} et θ_{trans} en fonction de pas de temps ainsi que l'erreur à différent instant de temps pour un pas de temps de 5 et 35 μs 80
- Figure 4.5. Variation de la forme du potentiel d'action en fonction de temps pour différentes valeurs de la résistance de couplage. L'accroissement de la résistance transversale affecte la forme du potentiel d'action par la présence d'une rainure dans la repolarisation et aussi par le prepotentiel dans le pied du PA.82
- Figure 4.6. Variation de la dérivée maximale du potentiel en fonction de la résistance de couplage R_n et de $R_n \Delta$ pour deux valeurs de la distance entre les résistances. Les panneaux du haut représentent les résultats du modèle de tissu bidimensionnel tandis que les panneaux du bas représentent les résultats du modèle de tissu tridimensionnel.85
- Figure 4.7. Variation de la vitesse de conduction transversale en fonction de la résistance de couplage R_n et de $R_n \Delta$ pour deux valeurs de la distance entre les résistances. Les panneaux du haut représentent les résultats du modèle de tissu bidimensionnel tandis que les panneaux du bas représentent les résultats du modèle de tissu tridimensionnel.87
- Figure 4.8. Variation de la vitesse de conduction transversale en fonction de la résistance de couplage R_n et de $(R_n \Delta)^{-1/2}$ pour deux valeurs de la distance entre les résistances. Les panneaux du haut représentent les

résultats du modèle de tissu bidimensionnel tandis que les panneaux du bas représentent les résultats du modèle de tissu tridimensionnel.....	88
Figure 4.9. Distribution du potentiel sous forme d'isochrones d'activation dans un tissu stimulé par une source ponctuelle au centre. Cette source initie un front d'onde elliptique. La propagation du front est plus rapide dans la direction longitudinale comparativement à la propagation du front dans la direction transversale.....	92
Figure 4.10. Stabilisation de la dérivée maximale du potentiel suivant la direction longitudinale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu bidimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à 100 μm dans le panneau du haut et à 200 μm dans le panneau du bas.....	95
Figure 4.11. Stabilisation de la dérivée maximale du potentiel suivant la direction longitudinale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à 100 μm dans le panneau du haut et à 200 μm dans le panneau du bas.....	96
Figure 4.12. Stabilisation de la dérivé maximale du potentiel suivant la direction transversale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu bidimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à 100 μm dans le panneau du haut et à 200 μm dans le panneau du bas.....	99
Figure 4.13. Stabilisation de la dérivé maximale du potentiel suivant la direction transversale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à 100 μm dans le panneau du haut et à 200 μm dans le panneau du bas.....	100

Figure 4.14. Stabilisation de la dérivé maximale du potentiel suivant la direction latérale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à 100 μm dans le panneau du haut et à 200 μm dans le panneau du bas.....	101
Figure 4.15. Stabilisation de la vitesse de conduction longitudinale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu bidimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à 100 μm dans le panneau du haut et à 200 μm dans le panneau du bas.....	103
Figure 4.16. Stabilisation de la vitesse de conduction longitudinale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à 100 μm dans le panneau du haut et à 200 μm dans le panneau du bas.....	104
Figure 4.17. Stabilisation de la vitesse de conduction transversale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu bidimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à 100 μm dans le panneau du haut et à 200 μm dans le panneau du bas.....	107
Figure 4.18. Stabilisation de la vitesse de conduction transversale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à 100 μm dans le panneau du haut et à 200 μm dans le panneau du bas.....	108
Figure 4.19. Stabilisation de la vitesse de conduction latérale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs	

de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à 100 μm dans le panneau du haut et à 200 μm dans le panneau du bas.....	109
Figure 5.1. Représentation schématique de la relation qui existe entre la durée du potentiel d'action et l'intervalle diastolique. La longueur du cycle (CL_i) est égale à la somme du $DPA_i + ID_{i+1}$. DPA et ID sont calculés lorsque le potentiel d'action atteint une valeur égale à -50 mV durant la montée du potentiel d'action (dépolarisation) et la repolarisation.....	119
Figure 5.2. Courbes de restitutions pour diverses valeurs de conductance maximale \bar{g}_n pour une cellule isolée. Les variations de \bar{g}_n entraînent des changements significatifs dans la partie ascendante des courbes de restitutions. Cette partie de la courbe décroît avec la diminution de la valeur de \bar{g}_n	121
Figure 5.3. Courbes de restitutions en fonction de la conductance maximale \bar{g}_K pour une cellule isolée. Les variations de la valeur de \bar{g}_K engendrent des changements significatifs dans la partie ascendante de la relation qui relie la durée du potentiel d'action avec l'intervalle diastolique. La partie ascendante de la courbe de restitution diminue avec l'accroissement de la valeur de \bar{g}_K	122
Figure 5.4. Variation de la pente de la courbe de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour des valeurs de \bar{g}_n variant entre 0.09 et 0.02 mS/cm^2	123
Figure 5.5. Variation de la pente de la courbe de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour des valeurs de \bar{g}_K variant entre 0.282 et 2.82 mS/cm^2	123

- Figure 5.6.** Représentation électrique du modèle de tissu bidimensionnel. (a) représentation schématique du modèle de tissu à deux dimensions avec le réseau de résistances transversales sous forme de mur de briques. Chaque câble est divisé en 700 segments. La longueur de chaque segment est de 100 μm . La valeur de la résistance de connexion est de 4 M Ω . (b) Protocole de stimulation standard S1-S2 pour initier la réentrée. S1 est appliquée le long de la partie supérieure du tissu tandis que la stimulation S2 est appliquée sur un quart du tissu. S1 génère une onde plane dans le tissu (panneaux de gauche de la figure 5.7). S2 est responsable d'initier l'activité réentrant (panneaux de droite de la figure 5.7).....126
- Figure 5.7.** Initiation de la réentrée dans un modèle de tissu à deux dimensions. (a) Patron d'activation du potentiel à différents instants de temps. Les panneaux de gauche montrent la propagation de l'onde plane suite à l'application de la stimulation S1. L'application de la deuxième stimulation S2 sur un quart du tissu à l'instant où la partie supérieure du tissu commence à regagner son excitabilité initie une activité réentrant. Le front d'onde commence à tourner autour d'une zone centrale excitable (panneaux du droite). (b) Échelle de couleur où le noir correspond à -84 mV (repos) et le rouge correspond à 36 mV (activation).127
- Figure 5.8.** Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.05 \text{ mS/cm}^2$. La dissociation commence environ 300 msec après l'application de la stimulation S2. À des instants de temps plus tard et ce, jusqu'à la fin du temps de la simulation on note une désorganisation complète de l'activité réentrant. La dissociation du front d'onde à des fronts multiples ressemble à un état de fibrillation.....130

- Figure 5.9.** Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.04 \text{ mS/cm}^2$. À 500 msec après l'application de la stimulation S2, la dissociation est présente et à des instants de temps plus tard on remarque une désorganisation complète de l'activité réentrant. La rupture d'un front d'onde à des fronts multiples ressemble à un état de fibrillation.....131
- Figure 5.10.** Distribution instantanée du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.03 \text{ mS/cm}^2$. Un front d'onde est né presque au milieu du tissu 500 msec après l'application de la stimulation S2. La dissociation du front d'onde est toujours présente dans les quatre derniers panneaux. L'activité ne se détériore pas vers une désorganisation complète.....132
- Figure 5.11.** Distribution instantanée du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.02 \text{ mS/cm}^2$. L'activité réentrant se manifeste d'une manière stable dès le début et ce, jusqu'à la fin du temps de simulation.133
- Figure 5.12.** Représentation schématique de la distribution du potentiel enregistré à un point fixe dans le tissu dans le cas de $\bar{g}_n = 0.02 \text{ mS/cm}^2$ et 0.05 mS/cm^2 . Les panneaux du haut illustrent le potentiel à un point près de la bordure du tissu tandis que les panneaux de bas marquent l'activité à un point près du centre de rotation (core). La forme du potentiel d'action enregistrée reflète une activité stable ($\bar{g}_n = 0.02 \text{ mS/cm}^2$) comparativement à une activité instable ($\bar{g}_n = 0.05 \text{ mS/cm}^2$).134
- Figure 5.13.** Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 1.41 \text{ mS/cm}^2$. La dissociation commence près de 100 msec après l'application de la stimulation S2. La rupture du front en

des fronts multiples est présente jusqu'à la fin de temps de la simulation. Elle se manifeste par une désorganisation complète de l'activité réentrant. Cette désorganisation ressemble à un état de fibrillation.....137

Figure 5.14. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 1.682 \text{ mS/cm}^2$. La dissociation commence près de 200 msec après l'application de la stimulation S2. L'activité réentrant est toujours présente jusqu'à la fin du temps de simulation. Elle se manifeste par une multitude des fronts d'ondes mais aucune la détérioration ressemblant à un état semblable à celui de la fibrillation.....138

Figure 5.15. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 1.974 \text{ mS/cm}^2$. L'activité réentrant se comporte d'une manière stable avec des petites irrégularités à 200 msec après l'application de la stimulation S2. Elle reste présente jusqu'à la fin du temps de simulation.139

Figure 5.16. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 2.82 \text{ mS/cm}^2$. L'activité réentrant se comporte d'une manière complètement stable (sans aucune irrégularité) jusqu'à la fin du temps de simulation.140

Figure 5.17. Représentation schématique de la distribution du potentiel enregistré en un point de tissu près de la bordure (schémas du haut) et de la partie centrale de rotation (panneaux de bas). Dans le cas où $\bar{g}_K = 2.82 \text{ mS/cm}^2$, la forme du potentiel d'action montrerait une activité stable dans les deux positions contrairement à une activité instable dans le cas où $\bar{g}_K = 1.41 \text{ mS/cm}^2$ (activité près du centre)141

Figure 5.18. Variation de la durée du potentiel d'action en fonction de l'intervalle diastolique pour différentes valeurs de la conductance maximale du

- courant lent entrant. Les points sur les courbes représentent les valeurs moyennes de la DPA. Les lignes continues représentent l'ajustement des ces valeurs.....144
- Figure 5.19.** Variation de la durée du potentiel d'action en fonction de l'intervalle diastolique pour différentes valeurs de la conductance du courant potassique dépendant de temps \bar{g}_K . Les points sur les courbes représentent les valeurs moyennes de la DPA. Les lignes continues représentent l'ajustement des ces valeurs.....145
- Figure 5.20.** Pente de la courbe de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour différentes valeurs de la conductance maximale du courant lent entrant. La diminution de \bar{g}_n est suivie par un décroissement de la pente. Un niveau plus petit que 1 a été observé pour une valeur de \bar{g}_n égale à 0.02 mS/cm^2146
- Figure 5.21.** Pente de la courbe de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour différentes valeurs de la conductance maximale du courant potassique dépendant de temps \bar{g}_K . L'augmentation de la conductance \bar{g}_K est suivie par une diminution de la pente à un niveau plus petit que 1 pour les valeurs de \bar{g}_K plus grande ou égale à 1.128 mS/cm^2147
- Figure 5.22.** Durée et pente du potentiel d'action en fonction des conductances calciques et potassiques \bar{g}_n et \bar{g}_K dans le cas d'une cellule isolée, un modèle de tissu à deux dimensions. Les panneaux de gauche et de droite représentent respectivement les courbes de restitutions et ses dérivées par rapport à l'intervalle diastolique.....151
- Figure 6.1.** Modèle tridimensionnel du tissu cardiaque. (a) Représentation schématique du bloc avec les nombres des câbles et des tranches. (b) Protocole de stimulation standard S1-S2 pour initier la réentrée.153

- Figure 6.2. Modèle électrique d'une tranche de tissu dans un modèle tridimensionnel. (a) Représentation schématique du modèle de tissu avec le réseau de résistances transversales sous forme de mur de brick. (b) Connexions transversales et latérales dans un câble donné dans le tissu.....155
- Figure 6.3. Représentation schématique de la zone excitable dans un modèle de tissu tridimensionnel. Cette zone identifie le temps pour appliquer la stimulation prématuée S2. Les panneaux de gauche montrent la propagation de l'onde plane et la zone de recouvrement (couleur noire) dans le tissu. Les panneaux de droite illustrent tout d'abord la stimulation S2 et ensuite le début de l'activité réentrant à 5 et 10 msec après S2.....156
- Figure 6.4. Distribution instantanée du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.02mS/cm^2$. À cette valeur de \bar{g}_n , l'évolution temporelle de la spirale se comporte d'une manière stable. Le temps indiqué au-dessous de chaque panneau correspond au temps écoulé après l'application de la stimulation prématuée S2.159
- Figure 6.5. Distribution instantanée du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.03mS/cm^2$. Un deuxième front d'onde est né à 600 msec après l'application de la stimulation prématuée S2. La dissociation du front d'onde est toujours présente dans les quatre derniers panneaux. L'activité de la réentrée à cette valeur de \bar{g}_n se comporte comme un mouvement désorganisé.....160
- Figure 6.6. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.04mS/cm^2$. À 200 msec après l'application de la stimulation prématuée S2, la rupture de l'onde spirale est présente.

- Plus tard, la rupture augmente et les fronts d'ondes se multiplient.
Cette désorganisation se ressemble à un état de fibrillation.....161
- Figure 6.7. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_v = 0.05 \text{ mS/cm}^2$. À 200 msec après l'application de la stimulation prématuée S2, la rupture de l'onde spirale est présente et les fronts d'ondes se multiplient. À 600 msec après S2, Cette activité est absente.....162
- Figure 6.8. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 2.82 \text{ mS/cm}^2$. À cette valeur de \bar{g}_K , l'évolution temporelle de la spirale se comporte d'une manière stable. Le temps indiqué au-dessous de chaque panneau correspond au temps écoulé après l'application de la stimulation prématuée S2.....165
- Figure 6.9. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 1.974 \text{ mS/cm}^2$. Un deuxième front d'onde est présent à 200 msec après l'application de la stimulation prématuée S2. Ces fronts d'ondes se multiplient jusqu'à la fin du temps réel de simulation.....166
- Figure 6.10. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 1.684 \text{ mS/cm}^2$. Un deuxième front d'onde est présent à 200 msec après l'application de la stimulation prématuée S2. Ces fronts d'ondes se multiplient jusqu'à la fin du temps réel de simulation.....167
- Figure 6.11. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 1.41 \text{ mS/cm}^2$. Un deuxième front d'onde est présent à 200 msec après l'application de la stimulation prématuée S2. Ces fronts d'ondes se multiplient jusqu'à la fin du temps réel de simulation.....168

- Figure 6.12. Courbes de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour plusieurs valeurs de la conductance calcique \bar{g}_n . La réduction de \bar{g}_n implique une diminution de la durée du potentiel d'action. 169
- Figure 6.13. Courbes de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour plusieurs valeurs de la conductance potassique \bar{g}_K . L'accroissement de \bar{g}_K est caractérisé par une réduction de la durée du potentiel d'action. 170
- Figure 6.14. Variation de la dérivé de la durée du potentiel d'action en fonction de l'intervalle diastolique pour plusieurs valeurs de la conductance calcique \bar{g}_n , 171
- Figure 6.15. Variation de la dérivé de la durée du potentiel d'action en fonction de l'intervalle diastolique pour plusieurs valeurs de la conductance potassique \bar{g}_K 172
- Figure 6.16. Durée et pente du potentiel d'action en fonction des conductances calciques et potassiques dans le cas d'une cellule isolée, un modèle de tissu à deux et à trois dimensions. Les panneaux de gauche et de droite représentent respectivement les courbes de restitutions et ses dérivées par rapport à l'intervalle diastolique. 177

LISTE DES NOTATIONS ET DES SYMBOLES

$PA :$	Potentiel d'action
$I_{ion} :$	Courant ionique total ($\mu A/cm^2$)
$I_{stim} :$	Courant de stimulation ($\mu A/cm^2$)
$I_m :$	Courant membranaire ($\mu A/cm^2$)
$I_{ax} :$	Courant axial ($\mu A/cm^2$)
$I_c :$	Courant capacitif ($\mu A/cm^2$)
$I_{Na} :$	Courant sodique rapide ($\mu A/cm^2$)
$I_{si} :$	Courant lent entrant ($\mu A/cm^2$)
$I_K :$	Courant potassique dépendant du temps ($\mu A/cm^2$)
$I_{K1} :$	Courant potassique indépendant du temps ($\mu A/cm^2$)
$I_{Kp} :$	Courant potassique au plateau ($\mu A/cm^2$)
$I_b :$	Courant de fuite ($\mu A/cm^2$)
$I_{K(T)}$:	Courant potassique total indépendant du temps ($\mu A/cm^2$)
$V :$	Potentiel membranaire (mV)
$m :$	Variable dynamique d'activation de I_{Na}
$h :$	Variable dynamique d'inactivation de I_{Na}
$j :$	Variable dynamique d'inactivation de I_{Na}
$d :$	Variable dynamique d'activation de I_{si}
$f :$	Variable dynamique d'inactivation de I_{si}
$X :$	Variable dynamique d'activation de I_K
$X_i :$	Variable dynamique d'inactivation de I_K
$K1 :$	Variable dynamique d'inactivation de I_{K1}
$E_{Na} :$	Potentiel d'inversion de I_{Na} (mV)
$E_{si} :$	Potentiel d'inversion de I_{si} (mV)
$E_K :$	Potentiel d'inversion de I_K (mV)

E_{K1} :	Potentiel d'inversion de I_{K1} (mV)
E_{Kp} :	Potentiel d'inversion de I_{Kp} (mV)
$[Na]_i$:	Concentration intracellulaire du Sodium (mM)
$[Na]_o$:	Concentration extracellulaire du Sodium (mM)
$[K]_i$:	Concentration intracellulaire du Potassium (mM)
$[K]_o$:	Concentration extracellulaire du Potassium (mM)
$[Ca]_i$:	Concentration intracellulaire du Calcium (mM)
$[Ca]_o$:	Concentration extracellulaire du Calcium (mM)
\bar{g}_{Na} :	Conductance maximale de I_{Na} (mS/cm ²)
\bar{g}_s :	Conductance maximale de I_{si} (mS/cm ²)
\bar{g}_K :	Conductance maximale de I_K (mS/cm ²)
\bar{g}_{K1} :	Conductance maximale de I_{K1} (mS/cm ²)
\bar{g}_{Kp} :	Conductance maximale de I_{Kp} (mS/cm ²)
\bar{g}_b :	Conductance maximale de I_b (mS/cm ²)
C_m :	Capacité membranaire ($\mu F/cm^2$)
R_m :	Résistance membranaire au repos (Ωcm^2)
RA :	rapport d'anisotropie
a :	Rayon de la cellule (μm)
r_i :	Résistivité intracellulaire (Ωcm)
Δx :	Longueur d'un segment (cm)
l :	longueur d'une cellule (cm)
DPA :	Durée du potentiel d'action (ms)
ID :	Intervalle diastolique (ms)
$d(DPA)/d(ID)$:	Dérivé de la durée du potentiel d'action en fonction de l'intervalle diastolique
V_{max} :	Potentiel maximal de dépolarisation (mV)
V' :	Vitesse maximale de dépolarisation (V/s)
θ :	Vitesse de conduction (m/s)

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I	215
MODÈLE MEMBRANAIRE	215
A1.1- COURANTS ENTRANTS	216
A1.2- COURANTS SORTANTS	217
A1.3- FORMULATION DES COURANTS IONIQUES	218
ANNEXE II.....	220
MÉTHODE DE CALCUL	220
ANNEXE III	222
ÉQUATION DE CONSERVATION DU COURANT	222

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Ce chapitre constitue une introduction à la physiologie de l'excitation électrique normale dans le cœur. La génération du potentiel d'action dépend des flux ioniques à travers la membrane des cellules du cœur. Ce flux génère une dépolarisation des cellules et par la suite une propagation de l'excitation dans tout le cœur. Les anomalies qui se présentent durant la propagation peuvent être causées par trois mécanismes fondamentaux. Les paragraphes suivants explicitent en détail la génération de la propagation électrique normale et anormale dans le cœur, l'objectif visé de cette thèse, et la façon dont elle est organisée.

1.1- EXCITATION CARDIAQUE NORMALE

L'activité électrique du cœur débute dans le nœud sinusal. La dépolarisation spontanée de cette ensemble de cellules se fait de 70 à 80 fois par minute. De ce nœud, le potentiel d'action se propage dans les oreillettes. Il emprunte ensuite le chemin reliant le nœud sinusal au nœud auriculo-ventriculaire (AV). Ce trajet prend 0.04 s. L'onde de dépolarisation est retardée pendant environ 0.1 s dans le nœud AV, ce qui permet aux

oreillettes de réagir et d'achever leur contraction. Ensuite, l'excitation parcourt rapidement le faisceau AV, les branches du faisceau AV et les fibres de Purkinje. Ces dernières pénètrent dans l'apex et remontent dans les parois des ventricules. Elles entraînent une dépolarisation de toutes les cellules, ce qui assure une contraction coordonnée du muscle ventriculaire. De la production de l'excitation par le nœud sinusal à la dépolarisation des dernières cellules des ventricules, il s'écoule 0.22 s dans un cœur humain sain. La contraction des ventricules suit immédiatement l'onde de dépolarisation ventriculaire. La figure 1.1.a montre le système de conduction du cœur [1].

1.1.1- ANATOMIE DU TISSU MUSCULAIRE CARDIAQUE

Les cellules ventriculaires sont de formes cylindriques. La longueur de ces cellules est de 100 μm et leur diamètre varie de 10 à 15 μm . Chaque cellule est entourée par une membrane qui sépare le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire. Le système de conduction est composé des cellules cardiaques non contractiles nommées cellules cardionectrices (Pacemaker). La fonction de ces cellules consiste à produire des potentiels d'actions et à les propager dans le cœur afin que les cellules musculaires se dépolarisent et se contractent systématiquement. Le tissu cardiaque peut être représenté suivant une structure de mur de briques [2]. La structure et l'architecture des fibres constituant le tissu affectent les propriétés électriques complexes du cœur [3].

1.1.2- SYSTÈME DE CONDUCTION DU COEUR

La capacité de dépolarisation et de contraction du muscle cardiaque est intrinsèque. Cette activité indépendante mais coordonnée est due soit à la présence d'un système de connexion entre les cellules et d'un système de conduction du cœur. Les cellules cardiaques sont rattachées par des jonctions appelées disques intercalaires. Ces disques contiennent des desmosomes et des jonctions ouvertes. Les jonctions ouvertes laissent passer librement les ions d'une cellule à l'autre et permettent la transmission directe du courant dépolarisant dans tout le tissu cardiaque. Comme les jonctions ouvertes couplent électriquement toutes les fibres cardiaques, le myocarde se comporte comme un syncytium fonctionnel.

1.1.3- DÉCLENCHEMENT DU POTENTIEL D'ACTION

L'enchaînement de la conduction d'une cellule à l'autre se fait par le flux des courants ioniques à travers un circuit local. Les propriétés électriques passives des cellules jouent un rôle important dans la propagation de l'impulsion. Ces propriétés décrivent le circuit à travers lequel les courants actifs passent durant la propagation. La dépolarisation des sites actifs mène au passage du courant par le circuit passif pour charger la capacité membranaire des cellules adjacentes qui se retrouvent au repos. Ce chargement fait monter le potentiel de la membrane jusqu'à son seuil. Les sites actifs sont de nature régénératrice [4,5]. La contraction du cœur est déclenchée par des potentiels

d'actions qui se propagent dans les membranes des cellules du myocarde. Environ 1% des fibres ont la capacité de se dépolarisier spontanément. Le reste du muscle est composé essentiellement des fibres musculaires contractiles responsables de l'action de pompage.

1.1.4- GÉNÉRATION DU POTENTIEL D'ACTION

Le mécanisme de génération du potentiel d'action repose sur le changement du potentiel de repos de la membrane. Ce changement engendre l'ouverture des canaux sodiques rapides (voltages dépendants) et la diffusion rapide des ions sodium du liquide interstitiel vers le cytoplasme. L'intérieur de la membrane devient de moins en moins négatif. L'entrée des ions sodium a pour effet d'inverser le potentiel de la membrane d'environ -90 mV à près de 30 mV. Le potentiel de la membrane passe rapidement de son potentiel de repos à la phase ascendante au potentiel d'action (phase 0). À la fin de cette phase, les canaux sodiques se ferment et les ions de potassium K^+ commence à diffuser vers le milieu interstitiel où ils donne une repolarisation initiale rapide (phase 1). La dépolarisation de la membrane cytoplasmique entraîne aussi l'ouverture des canaux lents du calcium et de sodium. Cela permet aux ions Ca^{++} et Na^+ de diffuser vers le cytoplasme. Ces ions sont balancés par la sortie des ions K^+ . Cette balance prolonge le potentiel de dépolarisation en dessinant un plateau dans le tracé du potentiel d'action (phase 2). Ultérieurement, le tracé du potentiel d'action s'infléchit abruptement. Cette chute est causée par la fermeture des canaux de sodium et de calcium et par l'ouverture des canaux du K^+ . La phase descendante du potentiel d'action traduit l'accroissement de

la perméabilité aux ions K^+ et leur diffusion vers le liquide interstitiel (phase 3). Lorsque la repolarisation est complète, les canaux de potassium se ferment et la membrane revient à son potentiel de repos. La figure 1.1.b montre la succession des potentiels engendrés dans le cœur produit par les cellules du nœud sinusal jusqu'au potentiel d'action des cellules contractiles des ventricules.

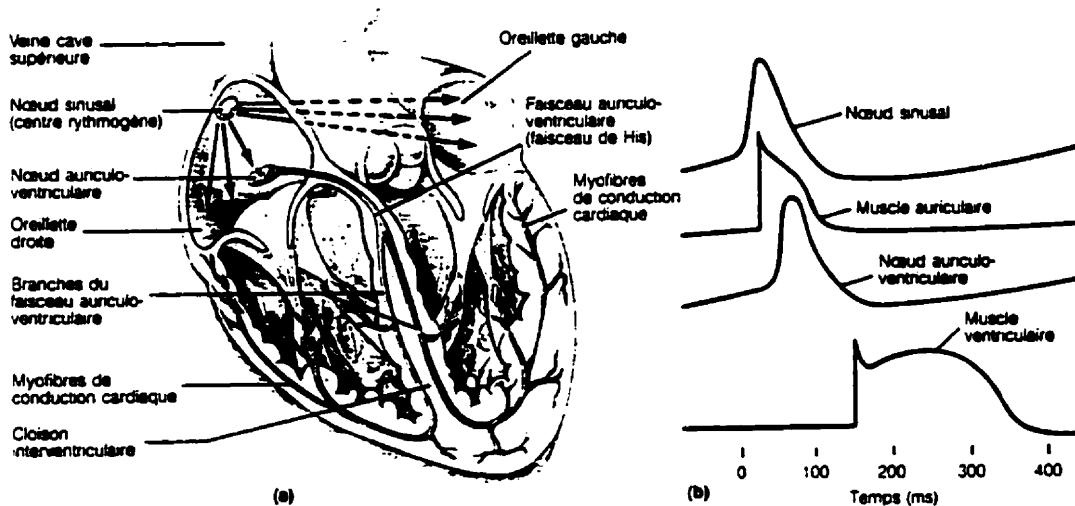


Figure 1.1. Système de conduction du cœur et succession des potentiels d'actions dans quelques parties du cœur. (a) l'onde de dépolarisation débute dans les cellules du nœud sinusal, elle traverse le myocarde des oreillettes pour atteindre le nœud auriculo-ventriculaire, le faisceau auriculo-ventriculaire avec ses branches et les fibres de Purkinje. (b) Succession des potentiels engendrés dans le cœur est représentée de haut en bas, du potentiel d'action produit dans les cellules du nœud sinusal jusqu'au potentiel d'action typique des cellules contractiles des ventricules.

1.2- ARYTHMIE CARDIAQUE

Toute irrégularité du rythme cardiaque est appelée arythmie. Les causes de ces arythmies sont divisées en trois principales catégories. Ces catégories sont :

- 1- Initiation normale et anormale de l'impulsion.
- 2- Conduction anormale de l'impulsion.
- 3- Anomalies dans la génération et la conduction d'impulsions.

1.2.1- INITIATION NORMALE ET ANORMALE DE L'IMPULSION

L'automaticité et l'activité déclenchée sont les causes principales de l'initiation de l'impulsion qui peuvent générer des arythmies.

1.2.1.1- AUTOMATICITÉ

L'automaticité est basée sur la condition pathologique donnant lieu à une automaticité anormale d'une région donnée du myocarde. Normalement, les cellules du myocarde ne présentent pas de phase de dépolarisation diastolique spontanée menant à un déclenchement automatique du potentiel d'action. Cependant, lorsque le potentiel diastolique maximum est réduit expérimentalement autour de -60 mV, une dépolarisation diastolique lente peut se produire et peut causer une décharge répétitive [6]. Cette hypothèse a été abandonnée comme étant une source qui peut générer des arythmies.

1.2.1.2- ACTIVITÉ DÉCLENCHEÉE

L'activité déclenchée (triggered activity) est considérée comme une forme de trouble du rythme ectopique ou automatique [7,8,9,10]. Elle est utilisée pour décrire

l'initiation de l'impulsion qui dépend de la post-dépolarisation. Cette post-dépolarisation se manifeste par une oscillation du potentiel membranaire après la montée du potentiel d'action. Deux types de post-dépolarisation peuvent causer cette oscillation. La post-dépolarisation avancée est présente durant la repolarisation du potentiel d'action, tandis que la post-dépolarisation retardée ne se manifeste que lorsque la repolarisation est complète. La figure 1.3 illustre l'activité déclenchée causée par ces deux types de post-dépolarisations [6].

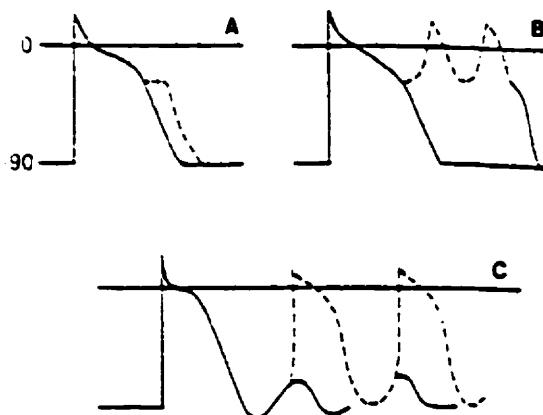


Figure 1.3. Activité déclenchée causée par une post-dépolarisation. (A) potentiel transmembranaire normal d'une fibre de Purkinje, la courbe pointillée montre une post-dépolarisation avancée supraliminaire. (B) la post-dépolarisation avancée atteignant le seuil du courant entrant lent, causant un déclenchement répétitif dans le plateau du potentiel d'action. (C) Potentiel d'action suivi par une post-dépolarisation retardée supraliminaire (ligne continue). La ligne pointillée représente des potentiels d'actions déclenchés lorsque la post-dépolarisation monte jusqu'au potentiel de seuil.

1.2.2- CONDUCTION ANORMALE DE L'IMPULSION

La conduction anormale de l'impulsion est due au bloc de conduction, le bloc unidirectionnel et la réentrée.

1.2.2.1- BLOC DE CONDUCTION

La propagation de l'impulsion peut se bloquer lorsqu'elle arrive à des régions du cœur qui sont inexcitables. L'inexcitabilité du tissu est due à une dépolarisation récente où il se trouve dans la période réfractaire relative ou dépolarisé à un niveau plus haut que le potentiel de repos. Le bloc peut arriver lorsque le front d'onde n'est pas assez fort pour exciter le tissu.

1.2.2.2- BLOC UNIDIRECTIONNEL ET RÉENTRÉE

La propagation réentrant de l'impulsion existe lorsque les conditions locales d'excitabilité permettent l'apparition d'un bloc unidirectionnel. Durant un rythme normal, l'impulsion initié par le nœud sinusal s'éteint après une activation complète du cœur puisqu'elle ne peut pas exciter un tissu réfractaire. Le cœur attend une nouvelle impulsion pour chaque activation subséquente. Dans des conditions particulières, cette impulsion persiste et continue à se propager pour réactiver le cœur après la fin de la période réfractaire [11].

La réentrée peut se produire autour d'un obstacle anatomique ou selon un trajet autour d'une zone réfractaire déterminée par les caractéristiques du front de propagation. La réentrée autour d'un obstacle anatomique a été étudié tout d'abord par Mines [12] dans un anneau de tissu excitable (Figure 1.2). L'obstacle anatomique peut se produire

par les branches du système de conduction ventriculaire [13], par les oreillettes, le système de conduction AV, les ventricules chez les patients affectés du syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) [14,15], par les tissus autour du veine cave [16,17]. Dans tous ces cas, l'impulsion circule dans un sens unique autour d'une barrière centrale. Les caractéristiques essentielles de ce mouvement circulaire ont été décrites par plusieurs chercheurs [18,19,20,21].

La réentrée par circuit fonctionnel dépend du milieu dans lequel l'impulsion électrique se propage. Ce milieu est défini par les propriétés électrophysiologiques des fibres qui composent le circuit [22]. Ce type de réentrée a été observé dans la paroi de l'oreillette où la conduction de l'onde d'excitation prématurée bloque de façon transitoire dans des régions de longue période réfractaire et est ralentie dans d'autres régions ayant de plus courtes périodes réfractaires.

Le bloc unidirectionnel, la conduction lente, et la région centrale de bloc sont des conditions qui favorisent l'initiation de la réentrée. Ces paramètres sont dus à plusieurs mécanismes impliquant les propriétés électrophysiologiques passives et actives des cellules cardiaques [11,23]. Le bloc unidirectionnel est dû aux différences régionales de recouvrement de l'excitabilité, à la dépression asymétrique de l'excitabilité, et aux facteurs géométriques incluant les propriétés anisotropes des fibres cardiaques. La conduction lente associée avec la rentrée est causée par : des réponses lentes (dépendant du calcium), rapide déprimée (dépendant du sodium), des réponses lentes dues à des

dépolarisations partielles du potentiel membranaire (induite pathologiquement), l'anisotropie, et le changement de la résistance intercellulaire.

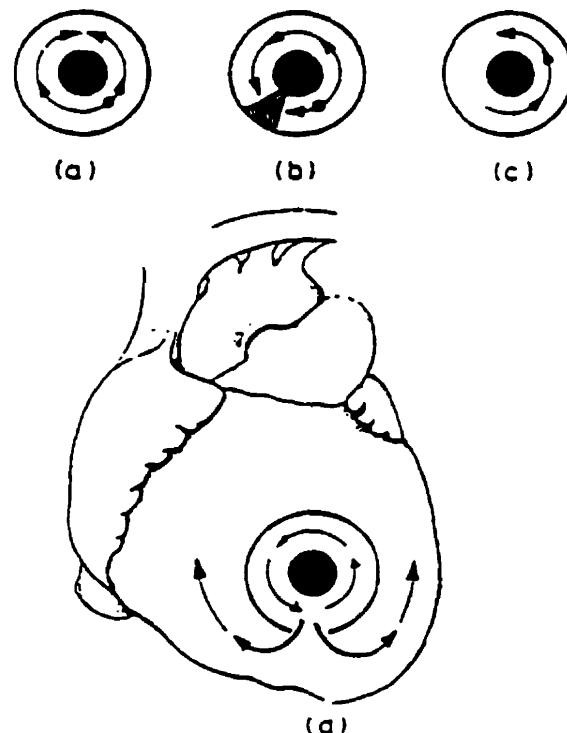


Figure 1.2. Représentation schématique de la réentrée dans un anneau de tissu cardiaque. Les patrons de la propagation sont indiqués par des flèches et les points indiquent la région stimulée. (a) l'impulsion se propage dans les deux directions et entre en collision : Pas de réentrée. En (b) la conduction est temporairement bloquée à cause de la région comprimée (hachurée). (c) l'impulsion retourne à son point d'origine et continue à circuler autour de l'anneau. (d) la réentrée dans une boucle, comme en c, peut causer une arythmie.

1.2.3- ANOMALIES DANS LA GÉNÉRATION ET DANS LA CONDUCTION

Ces types d'anomalies sont dus aux parasystole et au bloc dans la phase 4 du potentiel d'action.

1.2.3.1- PARASYSTOLE

Les anomalies simultanées dans la génération et la conduction d'impulsions sont dues aux parasystole et au bloc dans la phase 4 du potentiel d'action. Un foyer rythmogène (pacemaker) peut être connecté au cœur à travers un tissu dans lequel un bloc unidirectionnel est présent. Ce bloc empêche le rythme du nœud sinusal d'entrer dans la région du foyer. Les impulsions générées par ce foyer peuvent se propager dans d'autres régions du cœur. Ces régions non réfractaires peuvent causer des battements prématués ainsi qu'une tachycardie. Ce type d'arythmie est appelé parasystole.

1.2.3.2- BLOC DANS LA PHASE 4 DU POTENTIEL D'ACTION

Dans le cas du bloc dans la phase 4 du potentiel d'action, une impulsion peut se bloquer si elle arrive à un site qui se dépolarise partiellement de façon spontanée de la phase 4, sans toutefois attendre un seuil qui permet la formation d'un potentiel d'action. Cette dépolarisation diastolique spontanée est capable de dépolariser le tissu pour inactiver les canaux sodiques et d'empêcher la propagation.

La variation de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire sont reconnus comme des déterminants importants des arythmies ventriculaires. La restitution électrique est la relation qui lie la durée du potentiel d'action avec l'intervalle diastolique précédente. Plusieurs études suggèrent que la dynamique de la restitution électrique de la

durée du potentiel d'action ait des implications importantes sur le développement de l'arythmie ventriculaire [24,25,26,27]. Les mécanismes fondamentaux des arythmies sont mal compris. Les recherches expérimentales de l'activité électrique cardiaque donnent un aperçu incomplet des mécanismes d'arythmies, de leur formation et de leur terminaison. Ceci est dû à la haute complexité structurelle et fonctionnelle du cœur. Les simulations par ordinateur constituent des compléments aux études expérimentales et cliniques. Elle est rapide, moins coûteuse, permet de préciser des hypothèses, d'effectuer des analyses dynamiques et de réduire le nombre de variables à considérer lors d'études expérimentales.

Les problèmes déjà indiqués nous dirigent à analyser profondément les problèmes de la propagation de l'excitation. La connaissance et l'identification des facteurs qui affectent la propagation dans le myocarde sont essentielles pour comprendre les anomalies qui en résultent.

1.3- BUT DU PRÉSENT TRAVAIL

La propagation d'onde d'excitation dans le tissu cardiaque peut déclencher l'activité réentrant : un axe important de recherche en électrophysiologie cardiaque. Le présent travail porte sur l'activité réentrant dans un tissu cardiaque par simulation numérique. On utilise un modèle mathématique pour représenter la propagation du potentiel d'action dans un tissu du myocarde. Chaque tranche de tissu est représentée par

un ensemble de câbles parallèles et identiques. Chaque câble est constitué d'une chaîne de cellules excitables et les câbles sont reliés entre eux par un réseau de résistances.

L'objectif principal de ce travail est de déterminer les facteurs qui affectent la stabilité de l'activité réentrant. Une analyse approfondie de ces facteurs, tels que les changements dynamiques des propriétés de la membrane sur le déclenchement et la stabilisation de la réentrée, pourrait éventuellement permettre de développer des médicaments anti-arythmiques plus efficaces.

1.4- ORGANISATION DE LA THÈSE

L'organisation de cette thèse suit le plan suivant : le chapitre II constitue une revue de la littérature qui porte sur les anciens modèles de propagation aussi que sur les modèles les plus récents. Le chapitre III présente les méthodes utilisées pour construire le modèle de câble en incluant les hypothèses, le développement mathématique et théorique, et la méthode de résolution numérique. Le chapitre IV porte sur l'étude de la propagation du potentiel d'action dans un modèle bidimensionnel et tridimensionnel en présentant les résultats de simulation pour chaque cas. Les chapitre V et VI étudient l'activité réentrant dans un modèle bidimensionnel et tridimensionnel et aussi identifient les facteurs responsables de la fragmentation (breakup) des fronts d'ondes.

CHAPITRE II

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Ce chapitre décrit les différentes approches utilisées pour modéliser la propagation et la réentrée de l'excitation dans un modèle de tissu cardiaque multidimensionnel. Le but des modèles de propagation est de décrire l'activation et le recouvrement de l'activité électrique dans le cœur. La majorité de ces modèles sont développés afin de comprendre les facteurs qui contribuent aux problèmes de conduction et les mécanismes associés aux troubles du rythme cardiaque. Ils sont considérés comme une représentation approximative du système physique réel. Le choix du modèle repose sur plusieurs critères.

Cette étude est composée de deux parties principales : la première donne un aperçu général des différentes approches afin de simuler la propagation, et la seconde aborde les approches utilisées pour étudier la réentrée. Les méthodes proposées pour étudier l'activité électrique peuvent être divisées en deux parties :

- A- la description de la cinétique des courants ioniques transmembranaires.
- B- la représentation des propriétés électriques des tissus.

La cinétique des courants ioniques décrit le flux des ions entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire à travers la membrane cytoplasmique. Le flux associé à chaque espèce ionique se fait à travers des canaux spéciaux. La représentation mathématique de l'ensemble des courants ioniques constitue le modèle membranaire [28,29,30,31,32,33,34]. Les modèles membranaires contiennent trois sous modèles :

- 1) Le modèle d'analogie dans lequel les constituants du modèle membranaire sont représentés par des composantes électriques.
- 2) Le modèle des portes dans lequel la conductance de chaque canal est contrôlée par un certain nombre de portes indépendantes.
- 3) Le modèle de concentration ionique qui caractérise la concentration de certains ions entre les compartiments intracellulaires et extracellulaires [5].

2.1- HISTORIQUE DE LA MODÉLISATION DE LA PROPAGATION

La théorie des câbles a été développée par Kelvin pour décrire la propagation d'un signal électrique dans un câble à plusieurs conducteurs. Dans les structures biologiques, cette théorie a été appliquée tout d'abord sur les axones et sur les fibres du muscle squelettique. La propagation de l'excitation dans le muscle a été reconnue par Lucas [35] et dans le nerf par Adrian [36]. Hill [37] a développé un modèle à deux variables pour expliquer les critères de la propagation de l'excitation. Hodgkin et al. [38] ont démontrés de façon quantitative la précision de l'analogie entre le modèle de câble et le nerf de l'axone. Ils ont été les premiers à formuler les courants à travers la membrane en fonction des portes ioniques. En se basant sur les équations de câble et en effectuant

des simplifications, Rushton [39] a obtenu des résultats analytiques pour l'initiation et la propagation des impulsions. Cole et al. [40,41] ont été les premiers à simuler l'excitation du voltage imposé de la membrane nerveuse. Les courants ioniques sont décrites par les équations de Hodgkin et Huxley (H-H)[28]. Cooley et al. [42] ont utilisé les équations de H-H pour calculer la vitesse de propagation de l'impulsion nerveuse en simulant l'équation de câble unidimensionnel. Ils ont montré que la vitesse de conduction ne change pas (constante) avec le pas de discréétisation Δx lorsque Δx est suffisamment petit. Khodorov et al. [43,44] ont simulés la propagation dans un câble pour étudier les effets de Tetrodotoxin (élimination de \bar{g}_{Na}) et le refroidissement (réduction des constantes de temps de m et h). Kootsey [45] a décrit une méthode de simulation d'un câble en démontrant la capacité de son approche de produire plus d'informations que les méthodes expérimentales.

Weidmann [46] a proposé l'application de la théorie de câble unidimensionnelle sur le muscle cardiaque. En supposant que les fibres sont considérées continues et se comportent comme un syncytium fonctionnel, il a analysé la propagation du courant passif dans les fibres de Purkinje et il a calculé les constantes d'espaces et du temps (λ et τ) de ces fibres. Ces résultats montrent que la constante d'espace est relativement longue par rapport à la longueur de la cellule et que la diminution du potentiel électrotonique suit une allure exponentielle. Après Weidmann, plusieurs chercheurs ont utilisés la théorie de câble continu dans des études expérimentales pour extraire les paramètres passifs [47,48,49,50,51,52]. Clerc [53] a étudié la vitesse de conduction en fonction des valeurs

de la résistance axiale dans les directions longitudinale et transversale dans un tissu du muscle ventriculaire. Ces conclusions montrent que les variations de la vitesse de conduction dépendent de l'effet de la résistance cytoplasmique et de la résistance des jonctions intercellulaires qui sont représentées par une résistance axiale effective avec des valeurs différentes dans les deux directions. Saffitz et al. [54] ne sont pas entièrement d'accord avec ces résultats.

2.2- MODÉLISATION DE LA PROPAGATION

Trois approches de modélisation ont été développées afin d'étudier la propagation de l'excitation dans le tissu cardiaque. Ces approches sont basées sur :

- 1- La résolution d'un système d'équations différentielles de type réaction-diffusion.
- 2- Le système d'automates cellulaires.
- 3- La résolution d'un système d'équations de type Eikonal.

Les paragraphes ci-dessous feront l'objet d'une étude détaillée de chacun d'entre elle.

2.2.1- APPROCHE DE TYPE RÉACTION DIFFUSION

La modélisation du problème selon une équation différentielle de type réaction-diffusion a été étudiée en utilisant une représentation monodomaine continu, monodomaine discret, et le modèle bidomaine.

2.2.1.2- MODÈLE MONODOMAINE CONTINU

Dans les modèles monodomaines continus, le tissu est considéré comme un syncytium et les fibres sont considérées comme continues et cylindriques. La validité de ce modèle est supportée par les expériences de Weidman [46], Chapman et al. [47]. Ils ont supposé que la fibre se trouve dans un bain conducteur homogène et infini, c'est-à-dire que le milieu extracellulaire est relié à la masse. Leurs résultats montrent que le tissu cardiaque se comporte comme un syncytium fonctionnel. La figure 2.1 illustre un modèle de câble continu unidimensionnel. L'expression qui caractérise le modèle monodomaine multidimensionnel est donnée par l'équation de réaction diffusion suivante :

$$\nabla.(D_i \nabla V_m) = \beta I_m - I_{stim} \quad 2.1$$

où : D_i est le tenseur de conductivité intracellulaire en S/cm ,

V_m est le potentiel membranaire en mV ,

β est le rapport de la surface de la membrane sur le volume du tissu en cm^{-1} ,

I_{stim} est le courant de stimulation en $\mu A/cm^3$,

I_m est le courant membranaire en $\mu A/cm^2$.

Le tenseur de conductivité représente les propriétés électriques du tissu cardiaque.

D_i et β sont définies sur une échelle de longueur de plusieurs cellules. La figure 2.2 illustre la structure d'un modèle continu bidimensionnel. Le couplage entre les câbles peut prendre une géométrie quelconque. La figure 2.3 montre un modèle de câble couplé sous une forme de mur de briques dans lequel des jonctions périodiques sont introduites

[55]. La dimension des cellules et le patron de connexion peuvent être choisis de façon arbitraire [56].

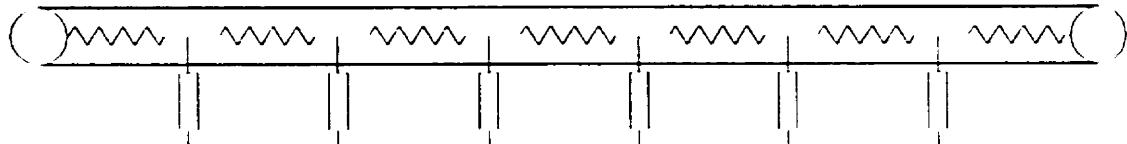


Figure 2.1. Modèle de fibre continue unidimensionnel. La membrane (boîte) représente le lien entre le milieu intracellulaire au milieu extracellulaire.

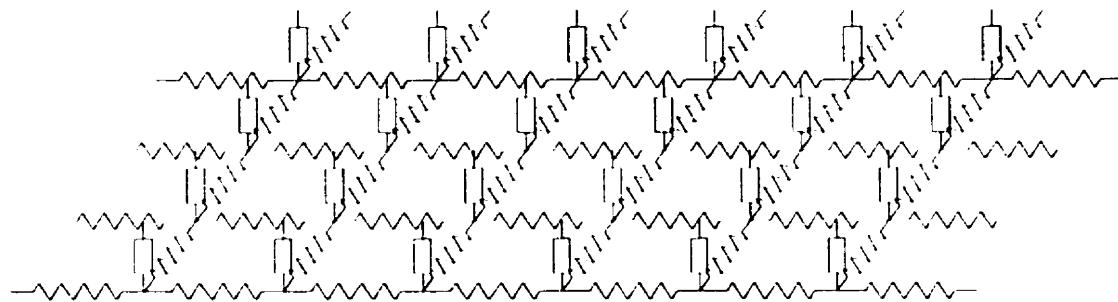


Figure 2.2. Modèle continu à deux dimensions. La connexion entre les câbles est faite par un réseau de résistances.

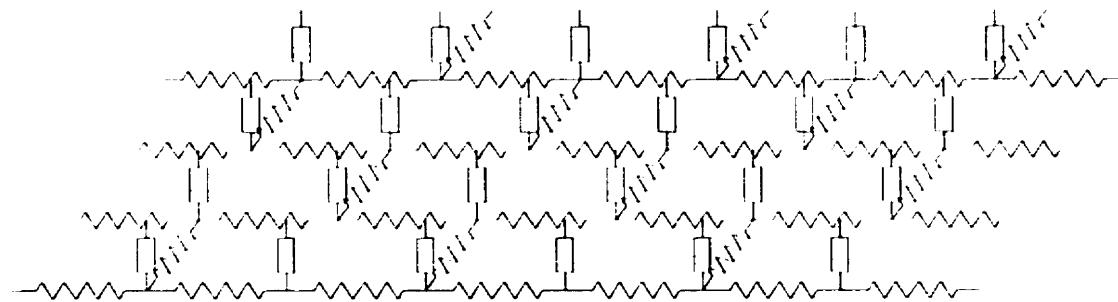


Figure 2.3. Modèle bidimensionnel de câble continu. Les connexions entre les câbles ont la forme de mur de briques.

2.2.1.3- MODÈLE MONODOMAINE DISCRET

Le modèle discret tient compte des jonctions existantes entre les cellules. Ces jonctions sont représentées par un changement local de la résistance [57,58,59]. Un exemple de fibre unidimensionnelle discrète est donné par la figure 2.4. La valeur

nominale de la résistance de jonction est comprise entre 0.5 et $5M\Omega$ [47,60]. Le modèle discret peut s'étendre aussi à une représentation multidimensionnelle.

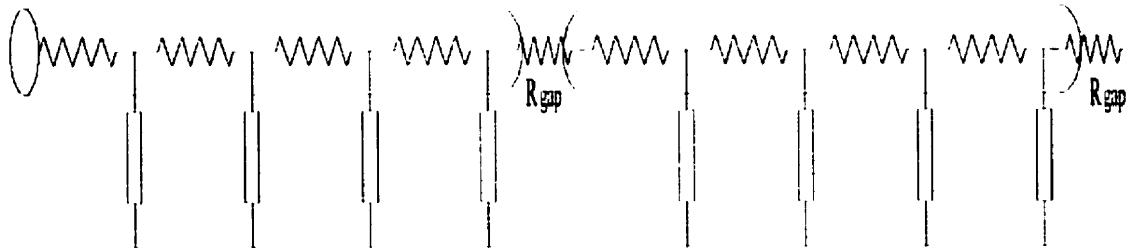


Figure 2.4. Modèle de fibre discrète unidimensionnelle. La membrane est représentée par une boîte qui relie le milieu intracellulaire au milieu extracellulaire.

2.2.1.4- MODÈLE BIDOMAINE

Comparativement au modèle monodomaine qui décrit le flux du courant dans les régions intracellulaires, le modèle bidomaine est une représentation qui en plus tient compte du flux de courant dans le milieu extracellulaire [61,62]. Les milieux intracellulaires et extracellulaires sont considérés comme uniformes et continus. Le courant passe d'une région à une autre à travers la membrane comme l'indique la Figure 2.5. Le modèle bidomaine peut être construit en deux et en trois dimensions. Le potentiel dans chaque milieu doit satisfaire les équations de conservation du courant. Ces équations sont les suivantes :

$$\begin{aligned}\nabla \cdot (D_i \nabla \phi_i) &= \beta I_m - I_{stim} \\ \nabla \cdot (D_e \nabla \phi_e) &= -\beta I_m - I_{stim}\end{aligned}\quad (2.2)$$

où : ϕ_i et ϕ_e sont les potentiels électriques dans les milieux intracellulaires et interstitiels.

D_i et D_e sont les tenseurs de conductivités intracellulaires et interstitielles (S/cm).

I_{stim} et I_{stim} sont les sources de courants appliquées dans les milieux intracellulaires et interstitiels ($\mu A/m^3$).

Le potentiel membranaire est défini par l'expression suivante :

$$V_m = \phi_i - \phi_e \quad 2.3$$

En général, le rapport de conductivité n'est pas le même le long et à travers les fibres (dans le milieu intracellulaire et interstitiel) [53]. Ce cas est appelé anisotropie inégale. Dans le cas d'un rapport d'anisotropie inégale, le comportement du modèle bidomaine est différent du modèle monodomaine [62]. La formulation bidomaine s'applique pour un rapport d'anisotropie quelconque. Si le rapport est égal, les équations du modèle bidomaine sont réduites aux formulations du modèle monodomaine [62] où les tenseurs de conductivités dans les deux milieux sont reliés par une constante.

$$D_i = k D_e \quad 2.4.$$

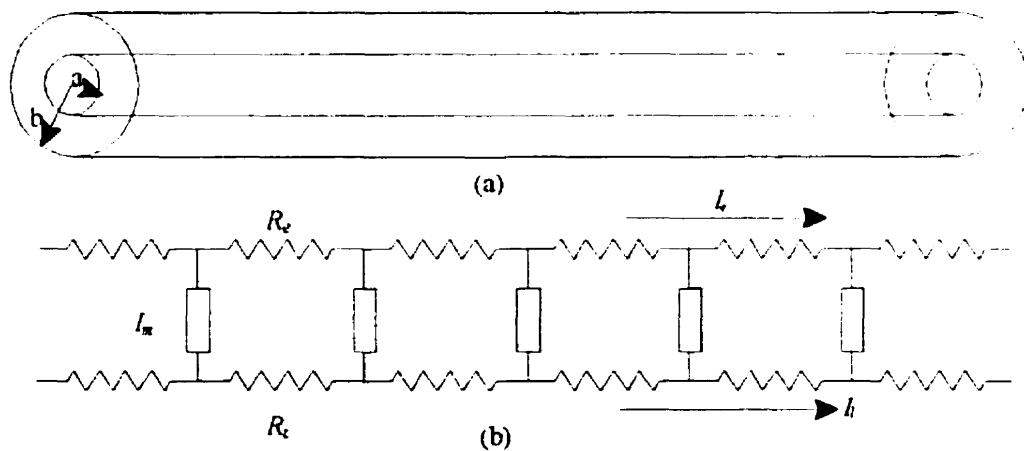


Figure 2.5. Modèle bidomaine unidimensionnel. (a) une fibre de rayon a dans un volume conducteur de rayon b . (b) Circuit électrique équivalent où R_i et R_e sont respectivement les résistivités intracellulaires et interstitielles. I_i et I_e sont respectivement les courants dans le milieu intracellulaire et interstitiel et I_m est le courant membranaire.

2.2.1.5- MODÉLISATION DE L'EFFET DE LA STRUCTURE SUR LA CONDUCTION

Suite aux travaux de Clerc, Spach et al. [63] [ont montré expérimentalement que la propagation dans les fibres cardiaques est discontinue. L'analyse quantitative de la forme du potentiel d'action démontre que la propagation à travers les fibres est associée avec une valeur de la dérivé maximale du potentiel d'action V'_{\max} assez élevée et une petite valeur de τ_{pied} comparativement avec la propagation le long des fibres. Ils ont décrit que la conduction est discontinue au niveau cellulaire. Les mêmes résultats ont été obtenus par Tsuboi et al. [64]] en utilisant un front d'onde plane. La montée lente du potentiel d'action le long des fibres a la tendance de se bloquer durant une stimulation prématuée qu'à travers les fibres. Leurs résultats suggèrent que la structure discrète du tissu joue un rôle dans le bloc fonctionnel associé avec une stimulation prématuée.

2.2.1.5.1- EFFETS DE COUPLAGE CELLULAIRE

Les travaux expérimentaux montrent la présence d'un couplage entre les cellules. Plusieurs études de simulations ont été effectuées afin de comprendre les effets de la microstructure sur la conduction. L'approche de modélisation du tissu discret consiste à résoudre l'équation de réaction-diffusion dans un maillage fin [65] dans laquelle les jonctions intercellulaires sont prises en considération [57]. Dans le modèle de câble unidimensionnel, la propagation passe rapidement à l'intérieur des cellules et lentement à

travers la jonction résistive. Ces résultats ont été confirmés par les expériences de Fast et al. [55] en étudiant la propagation dans des cellules cultivées de myocytes de rat néonatal. Grâce à une teinture sensible au potentiel "Voltage Sensitive Dye", ils ont observé un retard de conduction de 80 μ s à la jonction. Ce retard représente 51% du temps total de conduction. Pour des valeurs nominales de la résistance de couplage, la vitesse de conduction moyenne, mesurée sur plusieurs cellules, est identique à celle obtenue pour une fibre équivalente continue et uniforme [66,58]. Ces résultats confirment la manifestation du comportement syncitiel lorsque les mesures sont faites à l'échelle de plusieurs cellules.

La présence des jonctions périodiques résistives affecte la forme du potentiel d'action propagant. Dans un modèle de fibre continue, Joyner [65] a observé des changements significatifs dans les valeurs de V'_{\max} avec l'accroissement de la discrétisation spatiale. Dans un modèle de câble discret, les résultats de simulations d'Henriquez et al. [66] montrent que les valeurs de V'_{\max} à l'extrémité la plus proche de la cellule sont supérieures à la moyenne tandis qu'à l'extrémité distale, elles sont inférieures à la moyenne. V'_{\max} varie de façon monotone avec l'accroissement de la résistance de couplage. Cette dernière décroît lorsque la conduction tend vers un bloc de conduction [58]. On peut déduire que les variations de V'_{\max} dans ces modèles démontrent que le couplage discret produit des changements remarquables dans la forme d'onde. L'augmentation de V'_{\max} est accompagnée d'un prépotentiel dans le "pied" du potentiel

d'action, d'une bosse près du maximum, et d'un accroissement de la valeur τ_{pied} [58, 59, 67]. Ces changements ont été observés expérimentalement durant un découplage extrême. Dans le cas d'un couplage normal, le potentiel d'action ne montre pas un prépotentiel dans le pied (foot) et un τ_{foot} lent associé avec une V'_{max} moyenne assez large n'explique pas les changements directionnelles de la forme d'onde tel qu'observé par Spach et al. [63] et Tsuboi et al. [64]. Ces résultats suggèrent que quelque mesures peuvent être erronées ou que d'autre facteurs structurels sont responsable de ces effets.

Pour étudier l'effet de couplage dans des feuillets de tissu à deux dimensions, Leon et al. [68,69] ont développé un modèle de câble bidimensionnel pour étudier l'influence d'un couplage transversal sur la propagation d'un front d'onde plane et courbé. Les câbles sont connectés par un réseau de résistance fixes dans la direction transversale. La distance entre les résistances est choisie de façon à donner un rapport réaliste entre les vitesses de conduction longitudinale et transversale. La valeur du potentiel et de sa dérivée maximale V'_{max} varient de 10 à 30 % le long de chaque câble. En utilisant une mesure heuristique, Leon et al. ont montré que le facteur de sécurité est plus important dans la direction transversale comme il a été suggéré par les expériences. Le modèle de mur de briques ne prédit pas une montée rapide du pied (foot) du potentiel d'action à travers les fibres. Le couplage transversal peut lisser la diffusion de l'activation. Dans un modèle de culture de brins à deux dimensions, Fast et al. [55] ont prouvé que le couplage transversal ralentit la vitesse de conduction dans la cellule. La réduction de la vitesse est équivalente à 22% du temps total de la conduction. Ce

comportement a été obtenu dans leur simulations en utilisant une structure de mur de briques avec un couplage discret longitudinal et transversal.

Dans le tissu réel, la topologie des connexions cellulaire est très variable que le couplage périodique utilisé dans le modèle de fibre unidimensionnel et de mur de briques ou dans le modèle de câble couplé. Muller-Borer [56] et al. ont analysé la conduction dans un modèle bidimensionnel dans lequel les dimensions des cellules et les connexions résistives sont arbitraires. Dans le cas d'une onde plane, la structure arbitraire donne des isochrones avec des variations spatiales qui dépend du couplage. Le retard à travers les jonctions est plus important dans la direction transversale que dans la direction longitudinale. Il est dû aux différences directionnelles dans la topologie du couplage et de la charge. Dans une étude expérimentale, Spach et al. ont trouvés des variations spatiales importantes dans V'_{\max} pour une conduction plane le long et à travers les fibres.[70]. La valeur de V'_{\max} dans une cellule change lorsque la direction de conduction a été inversée. Dans une préparation de quelque cellule, ils ont remarqué que V'_{\max} est plus petite dans une conduction transversale que dans une conduction longitudinale. Ceci est considéré comme une exception du comportement général. Cette exception a été attribuée au forme irrégulier des cellules, et une distribution non homogène de la distribution du charge électrique.

2.2.1.5.2- EFFETS DE BAIN ET DE LA NATURE BIDOMAINE

La plupart des modèles de propagation traitent le tissu selon l'approche monodomaine et négligent l'influence de la résistance interstitielle. Henriquez et al. [66] ont démontré que la présence de la résistance extracellulaire lisse la conduction. Ce lissage se manifeste par un ralentissement de la vitesse de propagation. La différence de comportement entre le modèle monodomaine continu et le modèle bidomaine continu est due à la différence d'anisotropie entre les milieux intracellulaire et interstiel. Ce fait a été démontré par Muler et al. [71]. Grâce à des modèles analytiques, ils ont étudié les effets de l'anisotropie sur le front d'activation. Ils ont ainsi démontré que la vitesse de propagation d'un front d'onde plane, dans la direction axiale, est proportionnelle à la racine carrée de la conductivité. Barr et al. [72] ont examiné les prédictions théoriques de Muler et al. en simulant la propagation dans un modèle bidomaine avec un modèle ionique réaliste. Pour un rapport d'anisotropie nominal, la nature de la conduction correspond aux prédictions de Muler et al. [71]. Ces derniers ont mentionné que la théorie du câble unidimensionnel peut s'étendre pour étudier des modèles de tissus multidimensionnels si le rapport d'anisotropie est le même dans les deux milieux. À partir des résultats de Plonsey [72], Pollard et al. [73] ont démontré que la valeur de V'_{\max} est presque la même avec un rapport d'anisotropie égal, nominale et réciproque. Les différences dans les fronts d'ondes sont confinées par le "pied" du potentiel d'action. Henriquez et al. [74] ont développé un modèle de paquets cylindriques de tissus pour étudier l'effet de la résistance interstitielle sur la propagation. En incluant les effets du

bain dans le modèle, ils ont trouvé que la forme du potentiel transmembranaire n'est pas le même. La solution était limitée à un rapport d'anisotropie égale. Roth [75] a étudié la conduction dans un faisceau cylindrique avec un rapport d'anisotropie inégal. Cette approche permet une représentation plus réaliste des propriétés du tissu. En effet il a montré que : 1) la valeur de V'_{\max} croît avec la profondeur, 2) la vitesse de conduction est indépendante du rayon du paquet, et 3) le front d'onde n'est pas plane, il devient plus courbé avec l'augmentation du rayon du paquet.

Pollard et al. [76] ont développé un modèle en tenant compte de la courbure des fibres pour expliquer les patrons d'activations suite à des stimulations ponctuelles du cône pulmonaire. Le tissu est modélisé selon l'approche monodomaine avec des propriétés anisotropes non homogènes. Les simulations démontrent une accélération lorsque le front d'onde rencontre des fibres en rotation. Une conduction rapide est marquée par une accélération à la surface même si les propriétés moyennes de la surface sont identiques. Une étude a été réalisée afin de comparer les résultats de simulations avec les résultats expérimentales. Ils ont trouvé des irrégularités dans les isochrones d'activation similaires à celles qui sont obtenues par les expériences.

Henriquez et al. [77,78] ont examiné l'activation dans un bloc de tissu tridimensionnel entouré par un bain avec un rapport d'anisotropie inégale. Les simulations démontrent la sensibilité de la propagation de l'activation, de l'évolution temporelle et de la distribution du potentiel d'action aux propriétés électriques dans des

tissus fins et épais. Le degré du courant de shunt dépend du rapport de conductivité dans la direction de propagation. Ils ont conclu que les différences directionnelles moyennes dans la forme d'onde observée, par Spach et al. [63], Tsuboi et al. [64] sont dues au rapport d'anisotropie inégale et à la présence du bain.

Saleheen et al. [79] ont développé une nouvelle approche pour simuler la propagation tridimensionnelle dans un milieu anisotrope non homogène avec le modèle bidomaine. Ils ont utilisé la méthode des différences finies en tenant compte de la rotation des fibres dans le tissu cardiaque. Ils ont trouvé que les fronts d'activation se propagent plus rapidement dans le milieu non homogène que dans un milieu homogène. Ces fronts dépendent des paramètres du milieu de conduction.

2.2.2- APPROCHE DE TYPE AUTOMATE CELLULAIRE

Les modèles basés sur l'approche de type automate cellulaire ont été réalisés pour étudier les propriétés générales de la propagation d'onde dans un milieu excitable. L'automate cellulaire est un modèle abstrait dans lequel l'état de la cellule prend un ensemble discret de valeurs. Cet état varie d'une façon discrète et synchrone avec le temps. L'excitation est reliée aux règles de la conduction qui sont basées sur des règles ou données empiriques au lieu du flux de courant électrotonique. On mentionne ici que cette approche n'est plus utilisée

Weiner et Rosenblueth [80] ont développé le premier modèle dynamique du tissu cardiaque (de type automate cellulaire) pour étudier la propagation. Ils ont assigné un état à chaque point dans le domaine de stimulation. Le domaine peut être uni, bi et tridimensionnel. Avec ce modèle simple, ils ont vérifié l'hypothèse de la réentrée tel que le mécanisme du flutter auriculaire autour d'un obstacle ainsi et ils ont formulé quelques théorèmes de base sur la relation entre la taille de l'obstacle et la période réfractaire.(On note que Weiner et al. n'ont pas effectué des simulations sur leur modèle). Moe et al. [81] ont développé un modèle similaire à celui de [80]. Le modèle consiste en une grille de 31*32 éléments hexagonaux et a servi à simuler la fibrillation. Chaque élément représente un millier de cellules cardiaques. Leurs résultats de simulations illustrent comment la dispersion de la période réfractaire peut provoquer des barrières fonctionnelles autour des quelles l'excitation réentrant peut circuler. Moe et al. ont étudié expérimentalement la fibrillation auriculaire [82,83,84] ainsi que par la technique de simulation par ordinateur [85]. Ils ont trouvé l'existence de plusieurs fronts d'ondes réentrants pendant la simulation. Ces fronts sont semblables à ceux observés pendant la fibrillation auriculaire.

Flanigan et Swain [86,87] ont développé un modèle similaire à celui de Moe et al. pour étudier les effets de la géométrie du nœud AV sur la conduction en utilisant une matrice d'éléments hexagonaux. Le même modèle a été utilisé par Foy [88] pour étudier le flutter auriculaire et la fibrillation. Gul'ko [89] et Petrov [90] ont développé un modèle du tissu cardiaque dans lequel les cellules sont connectées par des résistances pour former

un réseau à deux dimensions. Le modèle est simulé par un ensemble d'équations différentielles ordinaires couplés.

2.2.2.1- MODÈLE DE COEUR COMPLET

Les modèles de la propagation de l'excitation dans un cœur complet ont été développés par Okajima et al. [91], Solomon et Selvester [92,93] et Ritsema van Eck [94]. Ces modèles utilisent un grand nombre d'éléments excitables afin de simuler les isochrones d'activation dans le myocarde ventriculaire. Les points de l'activité initiale sur l'endocarde sont spécifiés soit manuellement, soit déterminés par une stimulation préalable impliquant un modèle du système de conduction [91]. Le modèle de cœur de Okajima et al. [91] est constitué de 27,000 éléments excitables et comprend un système de conduction. Chaque élément représente 3 mm³ du myocarde ventriculaire. Solomon et Selvester [92] ont utilisé la construction du front d'onde d'Huygens pour que l'activation se propage dans un maillage de 750,000 éléments. À chaque pas temporel, le front d'activation définit une couche double uniforme. Cette couche est représentée par une source équivalente à de multiples dipôles. Cela consiste en 20 à 30 dipôles de courant avec une position fixe et un amplitude variable. Ces auteurs ont utilisé un modèle numérique de torse humain pour calculer les électrocardiogrammes correspondants. Niimi et al. [95] ont utilisé le modèle d'Okajima [91] pour simuler les distributions du potentiel thoracique générées à la suite d'un bloc de conduction dans différents sites le long de la branche du faisceau AV droit. Par le même modèle d'Okajima, des simulations

sont faites par Ishikawa et al. [96] pour comparer les effets sur les électrogrammes thoraciques des infarctus subendocardial transmurale et non transmurale. Ritsema van Eck [94] et Macchi [97] ont développé un modèle de cœur qui tient compte des oreillettes et des ventricules. Les éléments excitables choisis sont capables d'assumer un des quatre états suivants: repos, dépolarisation, période réfractaire absolue, et période réfractaire relative. Les moments dipolaires élémentaires sont calculés par le gradient du potentiel intracellulaire aux positions de 1767 sources dipolaires. Ce gradient est calculé à partir des fonctions de potentiels d'actions assignés à chaque élément pris individuellement. Le modèle de Macchi [97] sert à étudier les changements de l'onde P à la surface du corps. Le site du pacemaker a été déplacé dans la région du nœud sinusal (SA).

Gulrajani et al. [98] ont développé un modèle similaire à celui de Solomon et Selvester. Ce modèle tient compte des effets de la géométrie des fibres sur la vitesse de conduction. Les isochrones sont calculés à l'aide de la construction d'Huygens. Les ondelettes ont la forme d'ellipses Ces isochrones servent à calculer la distribution du potentiel dans un modèle du torse. Aoki et al. [99] ont construit un modèle pour simuler la dépolarisation et la repolarisation des ventricules dans le cœur. Ce modèle est composé de 50,000 éléments excitables. Ces éléments sont arrangés suivant une structure presque cubique. Le modèle du cœur est mis dans un modèle de torse humain homogène. Les dipôles électriques sont générés dans tous les éléments. Ces dipôles donnent la distribution du potentiel à la surface du torse qui est calculée par la méthode des éléments aux frontières.

Leon et al. [100] ont perfectionné un modèle d'automate cellulaire modifié. La distribution des courants sous liminaires est déterminée selon la formulation bidomaine avec un rapport d'anisotropie égale. Lorsque le potentiel dépasse une valeur donnée, l'évolution temporelle est déterminée par un ensemble des règles. Quatre états ont été assignés à la cellule : un état de repos, un état d'excitation, un état de période réfractaire absolu et un état de période réfractaire relative. Le potentiel extracellulaire est calculé en utilisant le modèle de double couche oblique. Leurs résultats montrent que la rotation des fibres transmurales aplatis le front ellipsoïdal.

Lorange et al. [101] ont développé un modèle basé sur 132 sections transversales d'un cœur humain. Ces sections sont obtenues grâce à la technique de tomographie à rayons X. Le cœur est reconstruit par un tableau tridimensionnel de 250,000 points. La distance entre les points est de 1mm. Cette reconstruction se trouve dans un modèle de torse non homogène. La transmission de l'excitation vers les ventricules s'effectue à travers 1120 jonctions. L'effet de la rotation des fibres est incorporé dans la vitesse de conduction. Ils ont tenu compte de l'anisotropie durant la propagation dans les ventricules mais ils l'ont ignoré dans le calcul des sources dipolaires équivalentes.

2.2.3- APPROCHE DE TYPE EIKONAL

Les modèles de type Eikonal servent à modéliser la propagation du front d'activation. Il est basé sur la recherche d'invariat. Les détails de la propagation du potentiel d'action ne sont pas inclus dans ce type d'approches.

Keener [102], Colli Franzone et al. [103] ont utilisé le système d'équations de type Eikonal pour déterminer la position du front d'onde en fonction du temps. La formulation mathématique de ces équations est obtenue par l'élimination des modes lents en utilisant la technique de perturbation singulière dans un système d'équations différentielles partielles. Durant la propagation d'un front d'onde dans un bloc de tissu avec une rotation des fibres, Keener a démontré que la vitesse de propagation est déterminée dans les fibres qui sont plutôt alignées. Colli Franzone et al. [103] ont calculé la distribution du potentiel interstitiel en utilisant la position du front d'onde pour définir la distribution du potentiel transmembranaire. Ils ont démontré que les axes joignant le maximum de deux potentiels tournent en fonction de la profondeur et suivent d'une manière très proche la rotation des fibres comme le fait le front d'onde. Les simulations démontrent que les fronts d'ondes produisent des champs dans l'épicarde. Ils ont noté que les patrons de potentiels sur la surface de l'épicarde peuvent être utilisés pour déterminer le site d'origine du battement ectopique et mettre en évidence la présence des régions nécrotiques qui peuvent affecter la propagation de l'excitation.

Grâce à un modèle bidomaine macroscopique tridimensionnel, Colli Franzone et al. [104] ont étudié la propagation du front d'onde dans le ventricule gauche. La phase de dépolarisation est modélisée par une équation elliptique non linéaire. La solution numérique de cette équation est obtenue par la méthode des éléments finis. Leur but était de valider si l'approche Eikonal est capable de prédire les traits des patrons d'activation observés expérimentalement.

2.3- MODÉLISATION DE LA RÉENTRÉE

Dans des conditions normales, l'activation du cœur débute dans le nœud sinusal et se termine après l'excitation de toutes les cellules ventriculaires. Certaines conditions pathologiques perturbent cette séquence et l'excitation continue à propager dans le cœur suivant un trajet circulaire. En conséquence, cette impulsion devient un autre site d'activation pour les oreillettes et les ventricules et elle génère la plupart des tachycardies. Ce phénomène est nommé excitation réentrant ou "circus movement".

La réentrée est définie par une onde électrique qui se propage dans un chemin circulaire puis elle retourne à son site d'origine pour le réactiver de nouveau. Elle peut être initié par un phénomène de détachement. Elle est due à la présence du bloc unidirectionnel (détachement) et d'une zone inexcitable autour de laquelle l'excitation peut circuler. Le bloc unidirectionnel est dû aux différences régionales de recouvrement de l'excitabilité, à la dépression asymétrique de l'excitabilité, et aux facteurs

géométriques incluant les propriétés anisotropes des fibres cardiaques. Le bloc peut être anatomique, fonctionnelle ou une combinaison des deux.

L'hypothèse de la propagation continue de l'onde d'excitation dans le cœur a été suggérée par Mc William en 1897 [105]. Mayer a étudié les causes des pulsations rythmiques dans les méduses [106,107,108]. Il a trouvé la relation existante entre la vitesse de conduction et la prématûreté du tissu. Les travaux expérimentaux de Mines [12] considèrent que le mécanisme de la réentrée est responsable de plusieurs arythmies cardiaques telle que le flutter et la fibrillation auriculaire. Mines mentionne que l'anatomie complexe du cœur, avec les orifices, les artères ainsi que les propriétés électrophysiologiques et structurales des tissus, fournissent un substrat pour établir une réentrée. En se basant sur ses résultats, et ceux de Mayer [106,107,108] et de Garrey [109,110], Mines a proposé trois critères pour déterminer la réentrée [12,111]. Une réentrée soutenue est établie lorsque:

- 1- La conduction dans un circuit réentrant,
- 2- Une conduction assez lente pour que le front d'onde puisse réexciter le tissu,
- 3- Un bloc unidirectionnel doit se produire quelque part dans le circuit pour permettre l'initiation de l'activité réentrant.

Jusqu'à présent, la réentrée a été étudié selon les trois modes suivants :

- la réentrée autour d'un obstacle anatomique (circuit movement reentry or 1D)
- la réentrée fonctionnelle (2D)

- réentrée du cercle dominant (leading circle reentry).
- réentrée anisotrope.
- réentrée sous forme de huit.
- réentrée spirale.
- La réentrée hélicoïdale (scroll wave reentry or 3D).

2.3.1- RÉENTRÉE AUTOEUR D'UN OBSTACLE ANATOMIQUE

Il est bien connu que l'excitation réentrant peut se produire dans un anneau de tissu excitable suite à un bloc unidirectionnel (detachement). Pour avoir une réentrée soutenue, le front d'excitation doit constamment rencontrer un tissu excitable. Cela met en évidence l'existence d'une zone excitable entre le front d'onde et la queue du potentiel d'action. Dans la plupart des études de simulation, le bloc unidimensionnel temporaire est initié par une stimulation S1 suivie par une deuxième S2 prématuée où il repose sur la variation spatiale de la période réfractaire qui suit le front d'onde [112,113,114]. Pour obtenir une réentrée, le site et le moment de l'application de la stimulation prématuée doivent être une fonction de la structure et la dynamique de la membrane.

Dans un modèle unidimensionnel, les extrémités du câble sont connectées pour former un anneau. La stimulation S1 initie deux potentiels d'actions qui se propagent dans le sens horaire et anti-horaire. L'application de la stimulation S2 à un moment approprié et à un site spécifié peut initier un circuit réentrant. Un des potentiels d'action provenant de S2 est bloqué parce qu'il se propage dans la direction où l'excitabilité

décroît, l'autre persiste parce qu'il se propage dans le sens inverse. La figure 2.7 illustre la réentrée dans un anneau du tissu cardiaque. Si l'anneau est stimulé à un certain point, deux ondes d'excitation se propagent dans deux directions opposées dans l'anneau pour finalement entrer en collision. Si pour une certaine raison, la propagation est bloquée dans une direction, l'onde dans l'autre direction continue son chemin pour boucler l'anneau.

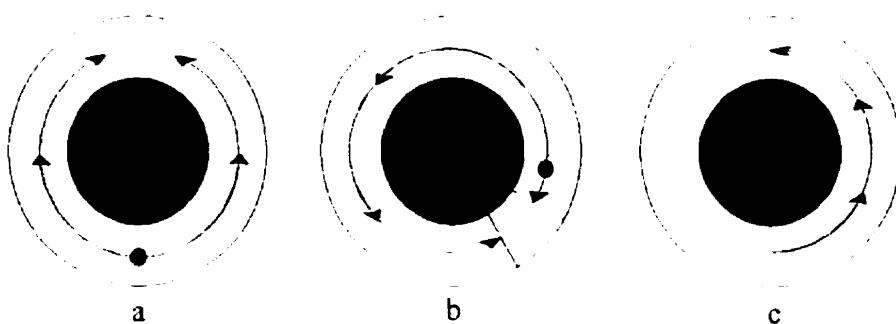


Figure 2.6. Réentrée dans un anneau de tissu cardiaque. Les patrons de la propagation sont indiqués par des flèches et les points représentent la région stimulée. (a) l'impulsion se propage dans les deux directions et entre en collision : Pas de réentrée. En (b) la conduction est temporairement bloquée par la région comprimée (hachurée). (c) l'impulsion retourne à son point d'origine et continue à circuler autour de l'anneau.

2.3.1.1- INITIATION DU BLOC UNIDIRECTIONNEL

Van Capelle et al. [115] ont induit un bloc unidirectionnel dans un feuillet homogène. La stimulation prématuée est appliquée suite à un front de dépolarisation uniforme. Les éléments excitables avaient des périodes réfractaires identiques. Les différences temporelles de l'excitabilité peuvent jouer un rôle important dans la genèse du bloc unidimensionnel et de la réentrée. Joyner [116] a fait une étude détaillée des

mécanismes du bloc unidirectionnel. Il a montré qu'une perturbation de la résistivité axiale pourrait faire apparaître un bloc unidirectionnel. Le bloc unidirectionnel peut se produire suite à une polarisation directionnelle dans la charge (masse des cellules à dépolarisier) due aux variations spatiales des propriétés électriques du tissu et à l'excitabilité membranaire. Maglaveras et al. [117] ont modélisé le bloc unidirectionnel dans une structure d'isthme dans lequel un brin mince est couplé à un grand tissu. Les fronts d'ondes sortant de l'isthme rencontrent une grande charge comparativement à ceux qui entrent. Des études expérimentales et des simulations ont été faites par Cabo et al. [118] pour mieux comprendre la relation entre la courbure et la vitesse du front d'onde sortant d'un isthme étroit. Ils ont trouvé que la dimension critique de l'isthme varie entre 200 à 600 μm dépendamment de la direction de conduction. Leurs expériences démontrent que cette dimension varie entre 500 et 2000 μm selon de la fréquence de stimulation. Ils ont attribué cette différence à la haute fréquence qui réduit l'excitabilité et augmente la taille critique de l'isthme. Fast et Kleber [119] ont utilisé des myocytes cultivés pour produire des brins de différentes largeurs. En utilisant la technique de cartographie optique, ils ont observé un bloc unidirectionnel lorsque la largeur du brin est de 15 μm .

2.3.1.2- FENÈTRE DE VULNÉRABILITÉ

Quan et al. [113] ont simulé la réentrée dans un modèle de câble discret bouclé en modifiant le modèle ionique d'Ebihara-Johnson [31]. Le but été de démontrer les effets

du couplage cellulaire (structure) et de la dynamique de la membrane (excitabilité membranaire \bar{g}_{Na}) sur la fenêtre de vulnérabilité. Cette fenêtre est définie comme une description quantitative du protocole de stimulation S1-S2 qui génère un bloc unidirectionnel. Ils ont montré que la fenêtre de vulnérabilité croît en réduisant la vitesse de conduction. Cette réduction est due à l'augmentation des résistances intercellulaires. De plus, le fait de réduire la vitesse de conduction par l'intermédiaire de la conductance sodique \bar{g}_{Na} réduit la fenêtre de vulnérabilité. Ils ont conclu que le découplage cellulaire est la cause la plus importante de la conduction lente dans le tissu cardiaque. Starmer et al. [120] ont trouvé que la réduction de la conductance sodique dans un modèle de câble continu augmente la fenêtre de vulnérabilité. La diminution de cette fenêtre est obtenue en réduisant la conductance potassique. Shaw et al. [112] ont réexaminé la fenêtre de vulnérabilité dans un modèle similaire de Quan et al. en utilisant le modèle membranaire de Luo-Rudy phase II [34]. Ils ont trouvé qu'une réduction uniforme de l'excitabilité augmente la fenêtre de vulnérabilité au lieu de la faire diminuer [113]. Ils ont attribué cette différence au modèle ionique utilisé.

2.3.1.3- EFFET DE LA TAILLE DE L'ANNEAU

Vinet et al. [121] ont analysé la dépendance de la dynamique sur la taille de l'anneau à l'aide du modèle de Beeler-Reuter modifié par Drouhard et Roberge [122]. Ils ont observé une réentrée stable caractérisée par une longueur de cycle constante, une durée de potentiel d'action, et un intervalle diastolique à chaque nœud de fibre lorsque la

longueur excède une longueur critique (X_{crit}). Ils ont identifié la taille minimale de l'anneau qui peut supporter une réentrée continue (X_{min}). Pour des longueurs supérieures à X_{min} et inférieures à X_{crit} , la propagation est identifiée comme irrégulière.

Papazoglou [123] a utilisé un modèle unidimensionnel discret, avec des résistances de jonctions assez élevées, pour démontrer la persistance de la réentrée dans des anneaux de dimensions inférieurs à 9 mm. Des oscillations spatio-temporelles continues et lisses dans la durée du potentiel d'action (APD), la longueur du cycle (CL), et V'_{max} sont observées suite à une perturbation externe dans l'anneau. Ces résultats sont similaires à ceux qui sont obtenus par Vinet al. dans une fibre continue. Courtemanche et al. [124] ont développé une théorie sur la circulation de l'impulsion dans un anneau continu et excitable. La dynamique de la l'impulsion circulante a été réduite par une équation intégrale de retard (single integral-delay). Ils ont obtenu les conditions pour une circulation stable et ont dérivés une estimation de la longueur d'onde et l'amplitude asymptotique des solutions oscillantes près de la transition d'une rotation stable à une autre oscillante.

2.3.2- REENTRÉE FONCTIONNELLE (2D)

La réentrée unidimensionnelle est semblable à une réentrée autour d'un obstacle anatomique. Il existe un autre type de réentrée appelé réentrée fonctionnelle. Elle est décrite par Allessie et al. [125,126]. Ce type de réexcitation cardiaque n'exige pas

l'existence d'un obstacle anatomique bien défini. L'initiation et la maintenance de cette réentrée sont associées à l'hétérogénéité intrinsèque dans les propriétés électrophysiologiques du muscle cardiaque en incluant la dispersion de l'excitabilité et/ou la période réfractaire [126] ainsi que la distribution des résistances intercellulaires [127,128]. La réentrée fonctionnelle peut résulter de la réduction du couplage cellulaire et de ses effets sur les propriétés électriques anisotropes [129].

2.3.2.1- CONCEPT DU LEADING CIRCLE

En 1924, Garrey [110] a proposé que la réentrée puisse exister dans le cœur malgré l'absence d'un obstacle anatomique. Les expériences d'Allessie et al. démontrent que la réentrée fonctionnelle est une propriété intrinsèque du muscle cardiaque [125,126,22]. Ces études mènent au concept de "Leading circle" qui suggère que la réentrée débute suite à une augmentation anormale de la période réfractaire. L'onde d'excitation circule autour d'une région fonctionnelle de tissu inexcitable à la plus haute vitesse possible. Sous ces conditions, le "Leading circle" est le plus petit chemin possible dans lequel une impulsion peut continuer à circuler malgré l'absence d'un obstacle anatomique. Selon ce schéma, la circulation du front d'onde active les périphéries et donne également naissance à des ondelettes qui entrent en collision au centre du cercle et rendent la partie centrale du tissu complètement réfractaire. En conséquence, il n'existe pas une zone complètement excitable et la longueur du circuit réentrant peut varier selon les changements de la vitesse de conduction et/ou la période réfractaire du tissu. La

démonstration de la réentrée fonctionnelle dans un muscle auriculaire isolé [125] forme la base de nouveaux mécanismes telle que la réentrée anisotrope [127,128] et la réentrée en forme de huit [130].

2.3.2.2- RÉENTRÉE ANISOTROPE

Les complexités structurales du muscle cardiaque telle que l'orientation des fibres de myocarde, la nature et la façon des connexions entre les fibres et les faisceaux, et les résistivités électriques effectives [63,131] sont impliqués dans le mécanisme de la réentrée dans les oreillettes et les ventricules. La propagation du potentiel d'action dans le cœur est déterminée par les propriétés associées à l'excitabilité, la période réfractaire, le degré d'anisotropie entre les cellules provenant de l'arrangement spécifique parallèle des faisceaux de fibres, et le pourcentage des connections électriques transversales entre les fibres [128]. En conséquence, la vitesse de conduction est de trois à cinq fois plus rapide dans la direction des fibres (longitudinale) que dans la direction perpendiculaire au fibres (transversale ou latérale). Des études ont suggéré que la structure anisotrope mène à la rotation des ondes d'excitations [127,128]. L'utilisation des électrodes extracellulaires multiples dans des études de cartographie démontrent que la réentrée circule autour d'une zone allongée de bloc fonctionnel. Cette région est appelée 'arc de bloc de conduction' [130].

2.3.2.3- RÉENTRÉE SOUS FORME DE HUIT

El-Sherif et al. [130] ont décrit une nouvelle forme de la réentrée dans les expériences de cartographie à électrodes multiples. Cette réentrée se présente à la dernière phase de l'infarctus du myocarde [132]. Sur les cartes d'isochrones, ils ont démontré la coexistence de deux fronts tournant dans deux directions opposées. Ce type d'activité est nommé réentrée en forme de huit. Chaque front de cette réentrée circule autour d'une 'ligne de bloc'. Les régions qui séparent les lignes de bloc sont appelées 'les chemins communs'. Dans cette région, le patron de propagation dépend de l'interaction entre les fronts d'ondes de chaque spirale.

2.3.2.4- RÉENTRÉE DE L'ONDE SPIRALE

Les ondes spirales ou vortex ont été décrites dans plusieurs systèmes non linéaires. Elles ont été observées dans les réactions catalytiques (milieu chimique excitable). Ces ondes sont considérées comme une propriété générique de tous les milieux excitables. La réentrée spirale est un autre type de réentrée qui n'exige pas la présence d'un obstacle. Elle peut être générée dans un tissu cardiaque avec des propriétés structurales et membranaires uniformes [133]. C'est un front d'onde avec une courbure et une vitesse variable qui tourne autour d'une partie centrale (centre, core ou rotor) d'un tissu excitable. En effet, le centre est un obstacle fonctionnel créé lorsque le front d'onde rencontre la suite de recouvrement du front d'onde précédent. La courbure du front est

très grande à la pointe (tip) et elle est proche d'un point où le front de dépolarisation et de la repolarisation se joignent [134]. Le point de rencontre de ces deux fronts ou le point de singularité est appelé point-q ou bout de spirale. La région activée du tissu occupe une portion du domaine permettant une zone excitable assez large. Dépendamment de l'anisotropie, la pointe de l'onde spirale suit un chemin circulaire ou elliptique. Les ondes spirales ont été démontrées dans des morceaux isolés d'un muscle cardiaque du mouton [134] et aussi dans d'autres systèmes biologiques [135,136]. L'onde spirale (point-q) peut être stationnaire, peut dériver, ou être ancrée [134,137,138,139,140,141,142,143]. Une description quantitative du centre en terme de taille, forme, position, et la structure du voltage est essentielle afin de comprendre la dynamique des ondes spirales.

2.3.2.4.1- SPIRALE STATIONNAIRE

Les ondes spirales sont considérées comme stationnaires lorsque la forme, la taille, et la position de la partie centrale ne change pas durant la réentrée [144,134]. Ce comportement peut exister dans des épisodes de tachycardie ventriculaire monomorphe régulière de longue durée.

2.3.2.4.2- DÉRIVE DE L'ONDE SPIRALE

La dérive de l'onde spirale a été décrite par les travaux de Frazier et al. [145]. Les concepts électrophysiologiques classiques de la réentrée, ne prévoit pas un déplacement

du centre. Sous certaines conditions, la théorie des ondes non linéaires prédit une migration du centre de l'onde spirale [137,139]. La direction de la dérive est en général indépendante de l'orientation des cellules. Le mécanisme de dérive de l'onde spirale est associé à la présence des gradients spatiaux du seuil d'excitabilité [140,142] ou de la période réfractaire [146]. Dans des simulations numériques, les gradients de l'excitabilité sont accompagnés par des dérives de l'onde spirale vers la région de faible excitabilité [134] tandis que les gradients de la durée du potentiel d'action sont accompagnés par un accroissement de la durée du potentiel d'action. La dérive implique un court circuit du front d'onde à travers le centre de la spirale. Cela signifie que le centre est formé par un tissu excitable non réfractaire [134].

2.3.2.4.3- ANCORAGE DE L'ONDE SPIRALE

Lorsque le centre d'une spirale rencontre les bordures du tissu, la spirale est annihilée et la rotation s'arrête. La présence des petites hétérogénéités, à la surface de l'épicarde, empêche le déplacement du centre vers la bordure du tissu. Suivant cette situation, le centre de la spirale s'ancre à des petits obstacles et la dérive s'arrête [134,147]. Sous ces conditions, la période de rotation est un peu prolongée et l'activité se comporte comme une spirale stationnaire. Dans la plupart des cas, la région d'ancrage contient quelques types d'hétérogénéités tels qu'une petite branche de l'artère coronaire ou un faisceau de tissu connectif. L'étude de l'initiation spontanée de la tachycardie ventriculaire chez les patients indique que 50% des cas de tachycardie monomorphique

sont initiés suite à des périodes relativement courtes pendant laquelle l'activité était très irrégulière [148].

L'analyse des tachyarythmies selon le principe d'onde spirale a été appliquée sur plusieurs modèles de simulations et études expérimentales. Pertsov et al. [134] ont développé un modèle monodomaine d'une tranche mince de l'épicarde pour analyser la dynamique de la réentrée produite par une stimulation prématuée. La cinétique de la membrane est décrite par un modèle modifié de FHN [29]. Les résultats ont été comparés à des données expérimentales dans lequel l'activité électrique est obtenue en utilisant la technique de cartographie à haute résolution. Ils en ont déduit que l'anisotropie affecte la distribution spatiale de l'excitabilité et de la zone excitable. Aucun effet n'est remarqué sur la période de rotation. Au centre de la spirale, l'amplitude des potentiels subit une réduction significative. Cet effet est observé dans les préparations expérimentales. Ils ont aussi noté que la dérive de l'onde spirale est le résultat des non-uniformités du tissu. Il arrive des cas où la spirale devient stationnaire après un ancrage dans le tissu.

2.3.2.5- EFFET DE LA DYNAMIQUE SUR LA STABILITÉ DE LA RÉENTRÉE

Starmer et al. [149] ont étudié les effets des médicaments de classe III (blocage du Potassium) sur la stabilité de la réentrée. Le tissu est représenté par un modèle monodomaine continue et isotrope. Ce blocage est réalisé en ajustant le coefficient de la variable de recouvrement afin d'augmenter la durée du potentiel d'action. Cette étude

montre que les médicaments de classe III peuvent empêcher le début d'une activité réentrant en allongeant la période réfractaire. Cela peut aussi entraîner une déstabilisation du centre. Le processus de déstabilisation est un mécanisme possible de la dégradation de la tachycardie vers la fibrillation. Kogan et al. [150] ont modifié le modèle de FHN pour incorporer des propriétés de restitution plus réalistes. En comparant les simulations du modèle modifié avec le modèle normal, ils ont mis en évidence une différence qualitative et quantitative dans la formation des ondes spirales. Le modèle modifié mène à une dérive de l'onde spirale et un décalage de la fenêtre de vulnérabilité. Karma [27] a formulé un modèle mathématique plus général afin d'introduire les propriétés de restitution dans le modèle de FHN. Il en a résulté que l'augmentation de la pente de la courbe de restitution cause une rupture (breakup) de l'onde spirale. Cette rupture est accompagnée par un mouvement du centre.

Courtemanche et al. [151] ont simulé la réentrée d'une onde spirale dans un modèle monodomaine isotrope à deux dimensions en utilisant le modèle ionique de Beeler-Reuter [30]. Les calculs étaient faits à partir d'une grille de 400x400 avec un espacement de 250 µm. L'utilisation d'un modèle membranaire avec des cinétiques complexes génère un comportement irrégulier. Cette irrégularité se manifeste par réPLICATION (méandre) de la pointe dans le tissu. Cette réPLICATION mène à la formation et l'annihilation des fronts multiples. L'augmentation de la cinétique du courant calcique et la réduction de la durée du potentiel d'action donne une réentrée plus stable. Ce comportement est différent de celui obtenu par Karma [27].

Leon et al. [152] ont modélisé la réentrée dans un modèle de câble couplé avec des dimensions et des paramètres plus réalistes. Pour faciliter la réentrée, la durée du potentiel d'action dans le modèle de Beeler-Reuter, modifié par Drouhard-Roberge [122], a été réduit en divisant les constantes de temps de l'activation et de l'inactivation du courant I_{si} par une constante k . Les potentiels d'actions de courte, de moyenne et de longue durée ($k=8$, $k=4$, et $k=2$) mènent à une réentrée stable, réentrée instable et une dérive avec une repolarisation secondaire déclenchée, et une réentrée non persistante similaire à celle décrite par Vinet et al. [121]. La repolarisation déclenchée apparaît comme une région de recouvrement. L'apparence et la conjonction des ondes déclenchées et l'alternance de la durée du potentiel d'action et de la longueur de cycle sont des conséquences de la variation des constantes de temps. Durant la réentrée instable, le lieu géométrique des points q est mince et allongé. Ces résultats sont semblables au patron vu expérimentalement par Pertsov et al [134]. Ce lieu géométrique est analogue à une ligne de bloc unidirectionnel déjà décrit par des études de cartographie. Les simulations de la réentrée démontrent l'interaction de la longueur d'onde et la grandeur du tissu pour produire une réentrée stable, irrégulière ainsi que l'incapacité du modèle membranaire simple de FHN à reproduire le comportement qualitatif.

2.3.3- RÉENTRÉE HÉLICOÏDALE (3D)

Winfrey [153] a noté que les rotors peuvent persister dans les ventricules sans aboutir à un état de fibrillation. Ce fait est dû à la discontinuité et l'hétérogénéité du tissu cardiaque. Des expériences sur des préparations minces (2D) révèlent des rotors comme une activité réentrant stable (absence d'une multiplication des fronts). Les modèles ioniques complexes suggèrent que la rupture de l'onde spirale est facile à atteindre dans des tissus uniformes à deux dimensions [151]. Il est bien connu que les cœurs de petites dimensions sont difficiles à fibriller. Les nouvelles études montrent que cette hypothèse n'est pas valide.

En effet le tissu cardiaque est tridimensionnel. L'activité observée dans des feuillets minces n'est qu'une approximation de la situation réelle. On a besoin donc d'une représentation appropriée (tridimensionnelle) de l'activité électrique pour étudier les mécanismes de la tachycardie et de la fibrillation dans un cœur complet. Le cas le plus simple d'une réentrée tridimensionnelle est l'hélicoïde. Il peut être construit en déplaçant une onde spirale bidimensionnelle perpendiculaire à son plan de rotation. Le centre de l'hélicoïde est appelé le filament. Dans une expérience hypothétique, on entasse plusieurs feuilles minces de tissu cardiaque aligné une sur l'autre pour former une onde hélicoïdale. La superposition des centres des spirales donne un filament autour duquel l'onde hélicoïdale tourne.

Les ondes hélicoïdales ont été observées par Winfree [154,155] dans des couches épaisses dans un milieu chimique excitable (la réaction de Belousov-Zhabotinsky). Panfilov et al. [156] ont démontré l'existence de ces ondes dans des études de simulations utilisant des modèles tridimensionnels en utilisant les équations de FitzHugh-Nagumo. Les filaments peuvent prendre différentes formes : soit linéaires, en forme L, en forme de U et aussi en forme de cloche [157]. Ce qui est très important parce que la manifestation de l'activité sur la surface du milieu tridimensionnelle dépend sur la dynamique de l'activité de l'onde hélicoïdale et sur la forme de son filament.

Panfilov et al. [157] ont trouvé que la rotation des fibres transmurales peut générer un bloc unidirectionnel et induire d'une réentrée. Ils ont suggéré que la rotation des fibres puisse faciliter la fibrillation. Winfree a mentionné que si la rotation des fibres est le seul facteur qui détermine le début de la fibrillation. Le ventricule droit est plus susceptible à cette condition que celui de gauche. Les expériences ont démontré que l'inverse est correct. Il note aussi que le volume du cœur joue un rôle important dans le mécanisme qui mène à la fibrillation [153]. Gray et al. [158] ont analysé les dynamiques des ondes hélicoïdales non stationnaires dans un cœur complet en comparant les résultats de mesures avec celles obtenus par les simulations. Une caméra vidéo et des teintures sensibles au potentiel ont été utilisé pour enregistrer les variation du potentiel transmembranaire dans un cœur de lapin. Ils ont utilisé un modèle du cœur de lapin afin de comprendre l'activité tridimensionnelle. Vigmond et al. [159,160] ont modélisé la réentrée dans un tissu tridimensionnel en incluant les effets de la rotation transmurale des

fibres. Le temps de calcul a été réduit en changeant l'incrément du temps durant l'intégration. Le front d'onde identifie les régions qui sont besoin d'une intégration avec un pas de temps plus petit.

2.4- DISCUSSION

Ce chapitre contient un résumé des modèles utilisés pour étudier la propagation de l'excitation dans le tissu cardiaque. Le but de ces approches est de comprendre les mécanismes associés aux troubles de rythme. Il est bien connu que les propriétés électrophysiologiques passives et actives jouent un rôle important dans la génération des arythmies cardiaques.

L'automate cellulaire est un modèle abstrait dans lequel l'état de la cellule prend un ensemble discret de valeurs. Les modèles de ce type ont été utilisés pour étudier les propriétés générales de la propagation d'onde dans un milieu excitable. Ils sont efficaces du point de vue temps de calcul et la résolution du problème de la courbure dans les fibres. L'excitation n'est reliée directement au flux du courant électrotonique mais elle est reliée aux règles de la conduction basées sur des données empiriques. Les résultats obtenus avec cette approche sont difficiles à relier aux observations électrophysiologiques. Les modèles de type Eikonal donnent un peu de détails concernant le potentiel d'action. Ils sont utilisés pour modéliser l'activation sur une grande échelle. L'utilisation des modèles de type réaction-diffusion donne plus de détails au sujet de la

propagation du potentiel d'action. Les modèles continues monodomaines et bidomaines sont adéquats pour étudier l'activation et le recouvrement. Dans le cas d'un tissu isolé avec des frontières scellés, il n'existe pas une grande différence entre le modèle monodomaine et le modèle bidomaine (anisotropie nominale). Dans plusieurs situations, il y a un besoin d'inclure les propriétés du milieu extracellulaire. Lorsqu'un tissu avec un rapport d'anisotropie inégale se trouve dans un bain, les effets de charge (loading) ne sont pas uniformes dans chaque direction [74]. L'effet du bain est important à considérer durant l'interprétation des données expérimentales des tissus superfusés.

L'activité réentrant se présente lorsque la propagation de l'impulsion ne se termine pas après une activation complète du cœur. Elle persiste pour réactiver les oreillettes ou les ventricules après la fin de la période réfractaire. La réentrée est divisée en deux parties qui sont : 1) Réentrée autour d'un obstacle anatomique et 2) réentrée fonctionnelle. Dans le cas de la réentrée autour d'un obstacle anatomique, le front d'onde rencontre un site de bloc de conduction unidirectionnel. Ce front se propage dans des chemins circulaires avant qu'il réexcite le site qui se trouve à proximité du bloc. La réentrée fonctionnelle peut se développer dans les oreillettes ou les ventricules. Elle est due à une barrière fonctionnelle de bloc de conduction. Ce bloc peut être causé par : 1) des changements abrupts de la géométrie cardiaque, 2) une conduction décroissante menant à un arrêt de la propagation, 3) des différences régionales dans les périodes réfractaires, et 4) des différences dans les propriétés de la conduction en fonction de l'orientation des fibres.

Les modèles de la réentrée fonctionnelle qui ont été étudié sont le modèle de leading circle, le modèle anisotrope, le modèle de figure de huit, le modèle spiral et le modèle hélicoïdale. Les travaux expérimentaux de Garrey et d'Allessie suggèrent que la réentrée est une caractéristique intrinsèque du muscle cardiaque. Les complexités structurales dans le cœur engendrent un type de réentrée appelée réentrée anisotrope. L'étude de la propagation des ondes spirales dans les milieux excitables contribue à la compréhension du phénomène de l'activité réentrantante dans le cœur. Cette réentrée peut être stationnaire, se déplacer en formant un méandre ou être ancrée. Dans des études de simulations tridimensionnelles, ce genre d'activité est nommé réentrée hélicoïdale. Le filament de l'onde hélicoïdale peut avoir plusieurs formes. La courbure et la rotation des fibres, et les propriétés du milieu interstitiel jouent un rôle important dans la détermination de la conduction et sa rupture.

CHAPITRE III

MÉTHODES

Ce chapitre décrit la méthodologie adoptée pour étudier la propagation du potentiel d'action dans un modèle multidimensionnel d'un tissu cardiaque. Cette méthodologie consiste à représenter le tissu par un ensemble de câbles parallèles et identiques connectés entre eux par un réseau de résistances fixes. Chaque câble est divisé en un nombre égal des segments égaux. Le flux des courants ioniques à travers la membrane est introduit à chaque segment. On a utilisé l'équation de type réaction diffusion pour décrire la propagation dans les câbles. On vise, par cette méthode, à simuler la propagation et la réentrée pour identifier les facteurs qui jouent un rôle essentiel dans la génération et le maintien des arythmies cardiaques.

Ce chapitre est divisé en deux parties. La première décrit le modèle membranaire utilisé avec l'analogie électrique et la cinétique des portes. La deuxième introduit le modèle utilisé pour étudier la propagation en incluant les hypothèses définies, les conditions aux frontières, les étapes de résolution, et l'algorithme de solution. Les paragraphes suivants donnent tous les détails de ces deux parties.

3.1- MODÈLE MEMBRANAIRE

Le modèle membranaire décrit le flux des courants ioniques entre les milieux intracellulaires et extracellulaires. La membrane est modélisée par un condensateur C_m en parallèle avec une source de courant I_{ion} (Figure 3.1). Le courant I_m passant à travers la membrane est égale à la somme du courant capacitif I_c et du courant ionique I_{ion} .

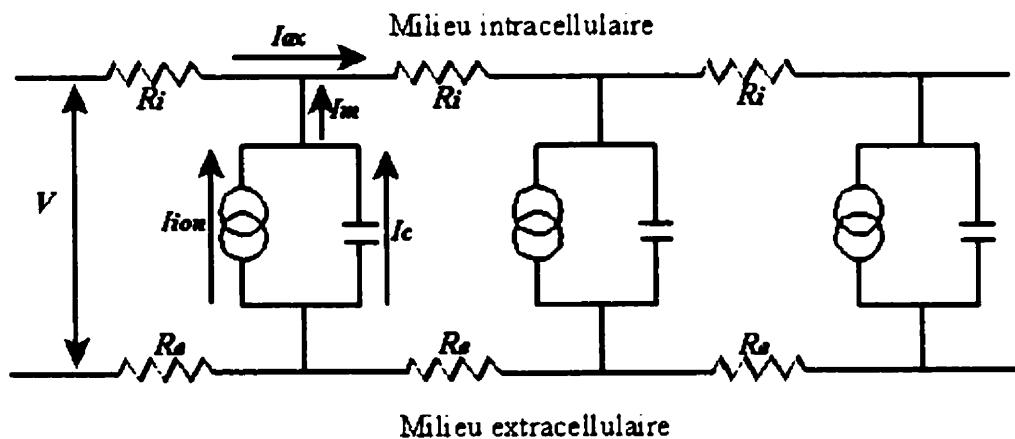


Figure 3.1. Circuit électrique équivalent du câble. Le milieu extracellulaire est un milieu infini de très faible résistivité R_e . R_i est la résistance axiale du milieu intracellulaire. V est le potentiel transmembranaire. I_{ax} est le courant axial, I_c est le courant capacitif, I_m est le courant membranaire et I_{ion} le courant ionique.

Dans ce travail, nous avons utilisé le modèle membranaire développé par Luo et Rudy [33]. Il est basé sur la reconstruction numérique du potentiel d'action ventriculaire. Le circuit équivalent au modèle membranaire est illustré par le graphique 3.2. La dynamique du potentiel membranaire est décrite par l'équation suivante:

$$I_{sum} = C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion} \quad 3.1$$

où : C_m représente la capacité spécifique de la membrane en $\mu\text{F}/\text{cm}^2$,

I_{stim} le courant de stimulation en $\mu\text{A}/\text{cm}^2$,

V est le potentiel membranaire en mV.

Le premier terme de droite de l'équation 3.1 correspond au courant capacitif de la membrane en $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, I_{ion} est le courant ionique total en $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Il est égal à la somme des courants représentant chaque espèce ioniques. La formulation de chacun de ces courants se trouve dans l'annexe I.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{si} + I_k + I_{kI} + I_{kp} + I_b \quad 3.2$$

I_{Na} est le courant Sodium rapide, I_{si} est le courant secondaire lent (slow inward current), I_k est le courant Potassium dépendant du temps, I_{kI} est le courant Potassium indépendant du temps, I_{kp} est le courant Potassique au plateau, et I_b est le courant de background (fuite).

Les courants non linéaires dans le modèle membranaire sont décrits par le modèle de portes. Ces courants sont exprimés selon la formulation de Hodgkin-Huxley [28]. La conductance de chaque canal est contrôlée par un certain nombre de portes indépendantes. Ces portes se trouvent dans un état ouvert ou dans un état fermé. Les ions passent à travers les canaux lorsque toutes les portes sont à l'état ouvert. La proportion moyenne de porte qui se trouve dans l'état ouvert s'écrit :

$$\frac{dy}{dt} = (y_\infty - y)/\tau_v = \alpha_v(1 - y) - \beta_v y \quad 3.3$$

avec

$$\begin{aligned} y_\infty &= \alpha_y / (\alpha_y + \beta_y) \\ \tau_y &= 1 / (\alpha_y + \beta_y) \end{aligned} \quad 3.4$$

où : y est la proportion de porte dans l'état ouvert,

y_∞ est la valeur d' y à l'état stable qui dépend du potentiel,

τ_y est la constante de temps,

α_y et β_y sont des fonctions qui dépendent du potentiel V .

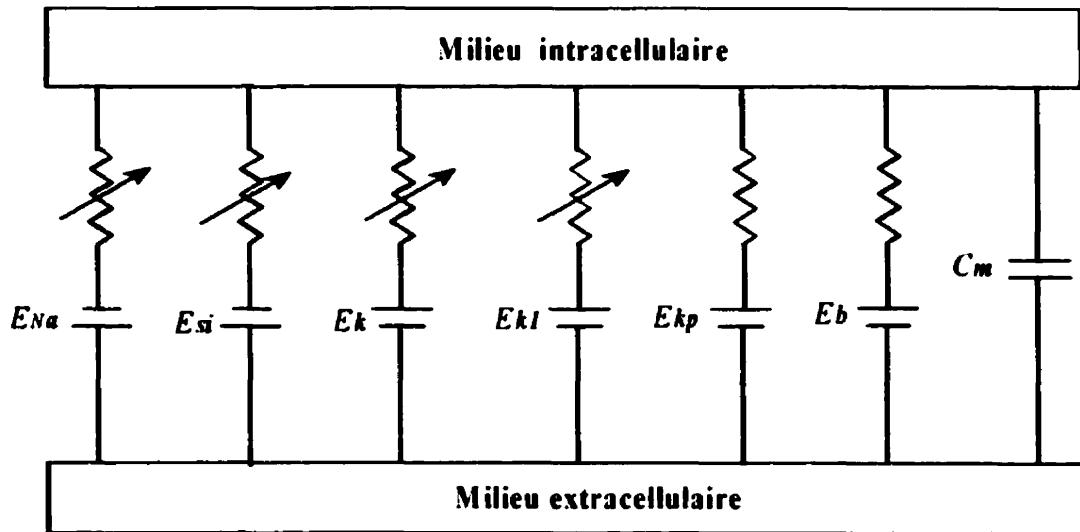


Figure 3.2. Circuit électrique équivalent du modèle membranaire de Luo-Rudy I. Chaque espèce ionique est représentée par une batterie en série avec une conductance. La membrane est représentée par un ensemble d'espèces ioniques en parallèle avec la capacité de la membrane. Les concentrations intracellulaires et extracellulaires du Potassium et du Sodium sont $[Na]_i$, $[K]_i$, $[Na]_e$, $[K]_e$ respectivement. Les valeurs nominales des paramètres de la membrane sont listées dans le tableau 3.1.

Le courant sodique I_{Na} est contrôlé par une porte d'activation m ainsi que par deux portes d'inactivation h et j . Le courant lent rentrant I_{si} est caractérisé par une porte d'activation d et une porte d'inactivation f . Le courant potassique dépendant du temps I_k dépend de la variable X . La figure 3.3 illustre la variation de $y_\infty(V)$ et $\tau_y(V)$ en fonction du voltage pour toutes les variables dynamiques.

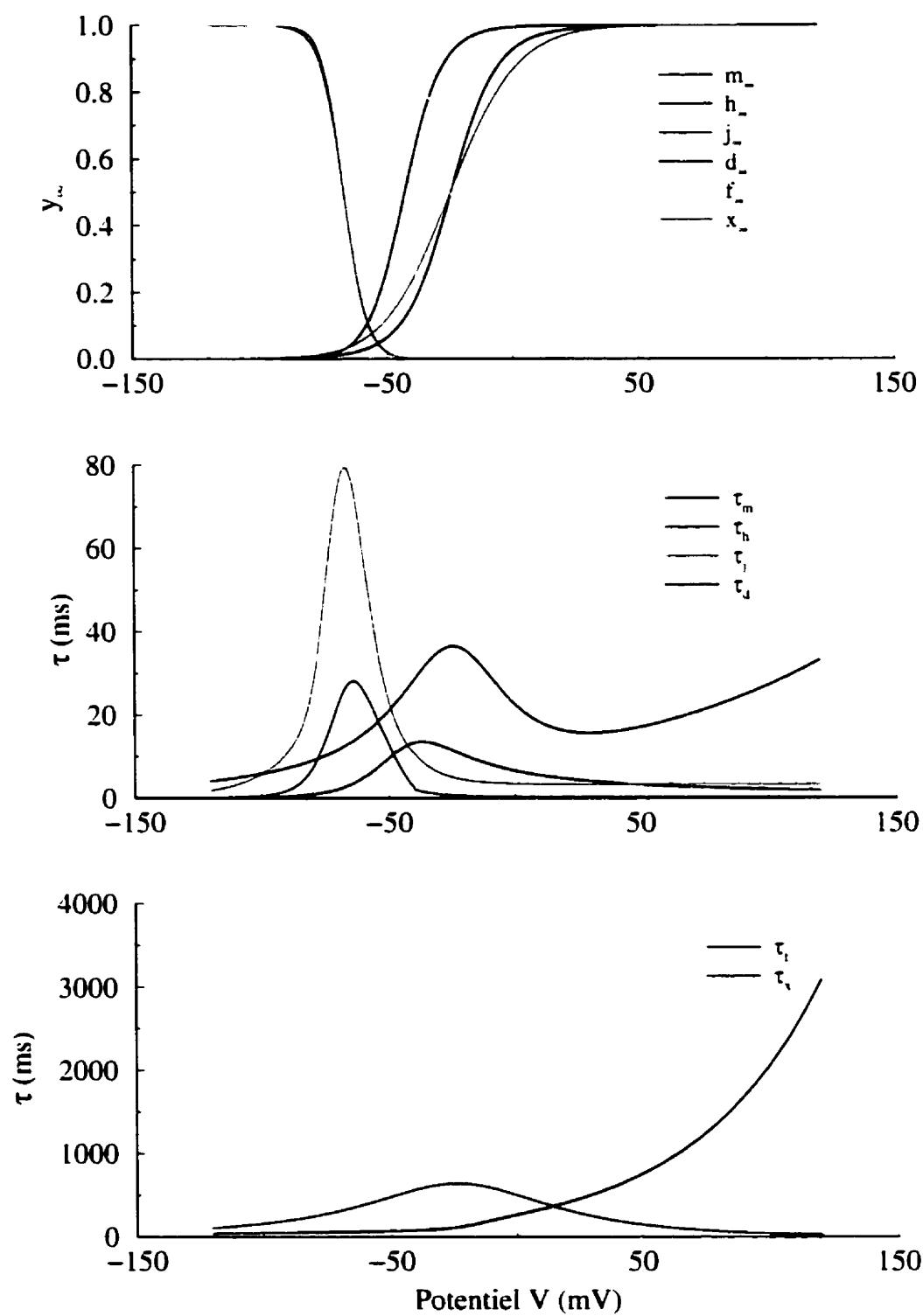


Figure 3.3. Variations des variables dynamiques y_∞ et des constantes de temps τ_y à l'état stable en fonction du potentiel pour le modèle membranaire de Luo-Rudy 1991.

Tableau 3.1. Valeurs nominales des paramètres de la membrane avec les concentrations intracellulaires et extracellulaires et leurs potentiels d'inversions respectifs.

Paramètre	Définition	Valeur nominale
C_m	Capacité membranaire	1.0 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$
\bar{g}_{Na}	Conductance maximale pour I_{Na}	23 mS/cm^2
\bar{g}_s	Conductance maximale pour I_{si}	0.09 mS/cm^2
\bar{g}_K	Conductance maximale pour I_K	0.282 mS/cm^2
\bar{g}_{Kl}	Conductance maximale pour I_{Kl}	0.6047 mS/cm^2
\bar{g}_{Kp}	Conductance maximale pour I_{Kp}	0.0183 mS/cm^2
\bar{g}_b	Conductance maximale pour I_b	0.03921 mS/cm^2
E_{Na}	Potentiel d'inversion de I_{Na}	54.00 mV
E_K	Potentiel d'inversion de I_K	-77.00 mV
E_{Kl}	Potentiel d'inversion de I_{Kl}	-87.25 mV
V_r	Potentiel de repos	-84.00 mV
$[\text{Na}]_i$	Concentration de Sodium intracellulaire	18 mM
$[\text{Na}]_e$	Concentration de Sodium extracellulaire	140 mM
$[\text{K}]_i$	Concentration de Potassium intracellulaire	145 mM
$[\text{K}]_e$	Concentration de Potassium extracellulaire	5.4 mM

3.2- MODÈLE DE PROPAGATION

Le modèle de câble multidimensionnel est destiné à représenter la propagation du potentiel d'action dans un tissu musculaire cardiaque. Le modèle du tissu consiste en plusieurs tranches parallèles et identiques (Figure 3.4a). Chaque tranche contient des câbles identiques, continus, parallèles, et excitables avec un espacement uniforme entre les câbles (Figure 3.4b). Les câbles sont connectés transversalement et latéralement par un circuit régulier de résistances fixes R_n (Figure 3.4c). Chaque câble est constitué d'un volume conducteur cylindrique, de rayon a et de résistivité interne r_i .

3.2.1- HYPOTHÈSES

Le volume externe est considéré comme un volume conducteur homogène infini et de très faible résistivité ($r_e = 0$). Le champ de potentiel, à la surface externe de la membrane, a donc une valeur très faible par rapport au potentiel intracellulaire, de sorte que le potentiel membranaire V_m est approximativement égal au potentiel intracellulaire (Figure 3.5).

La propagation dans chaque câble entre deux sites d'interconnexions est contrôlée par l'équation de câble standard qui relie le potentiel transmembranaire au courant ionique, sauf aux des points de jonctions résistives. L'équation de câble standard est donnée par l'expression:

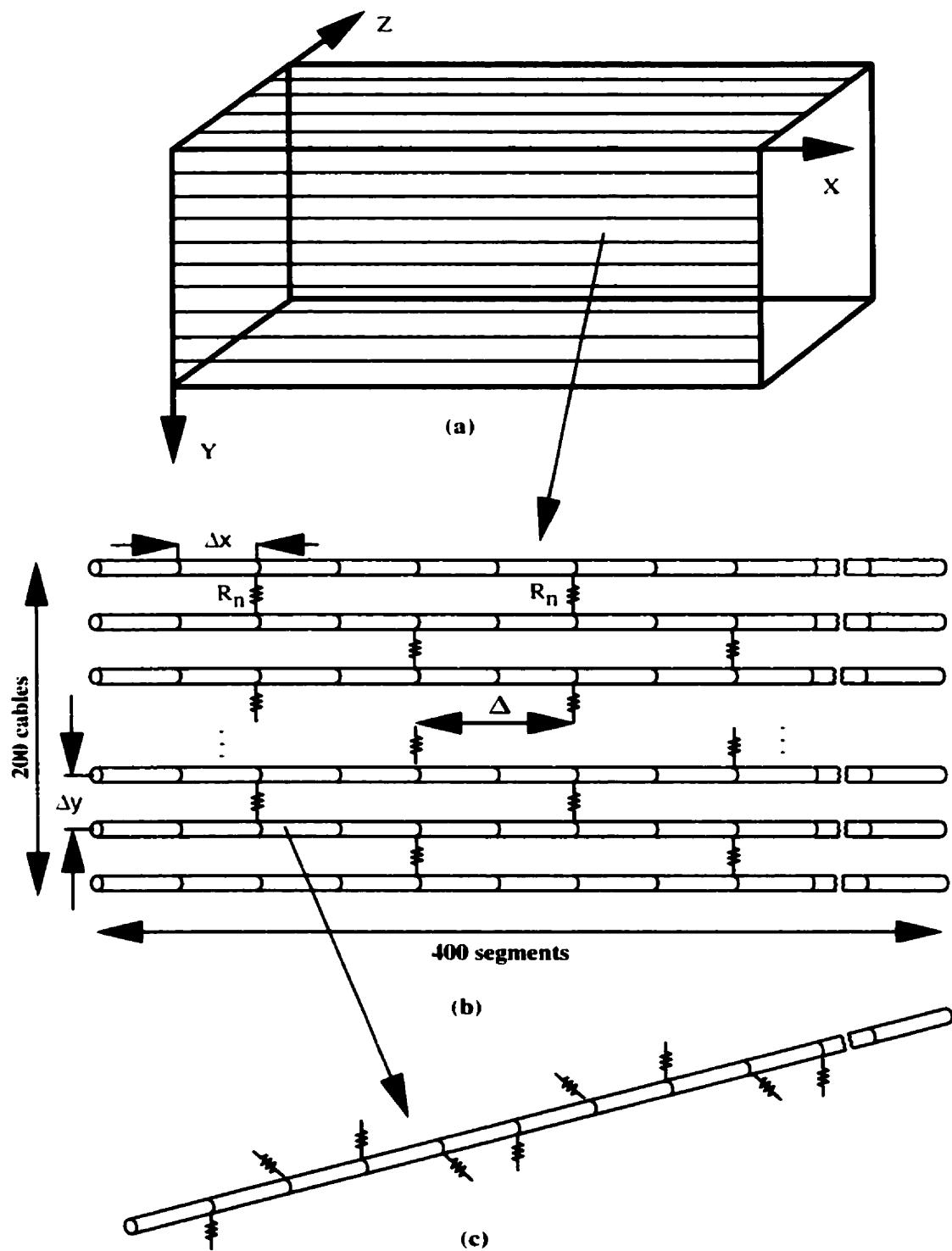


Figure 3.4. Représentation schématique d'un bloc de tissu cardiaque. (a) Le modèle tridimensionnel. (b) Le modèle 2D est illustré par une tranche avec les résistances de couplage. (c) Un câble isolé avec les résistances de couplage transversales et latérales.

$$\frac{1}{r_i S_v} \frac{d^2 V(x,t)}{dx^2} = C_m \frac{dV(x,t)}{dt} + I_{ion}(x,t) - I_{sum}(x,t) \quad 3.5$$

Où C_m est la capacité membranaire ($1 \mu F/cm^2$), r_i la résistivité intracellulaire, S_v le rapport surface de la membrane sur le volume du tissu ($S_v = 2/a$) et a le rayon du câble. Les paramètres physiques et électriques du câble sont donnés dans les tableaux 3.2 et 3.3.

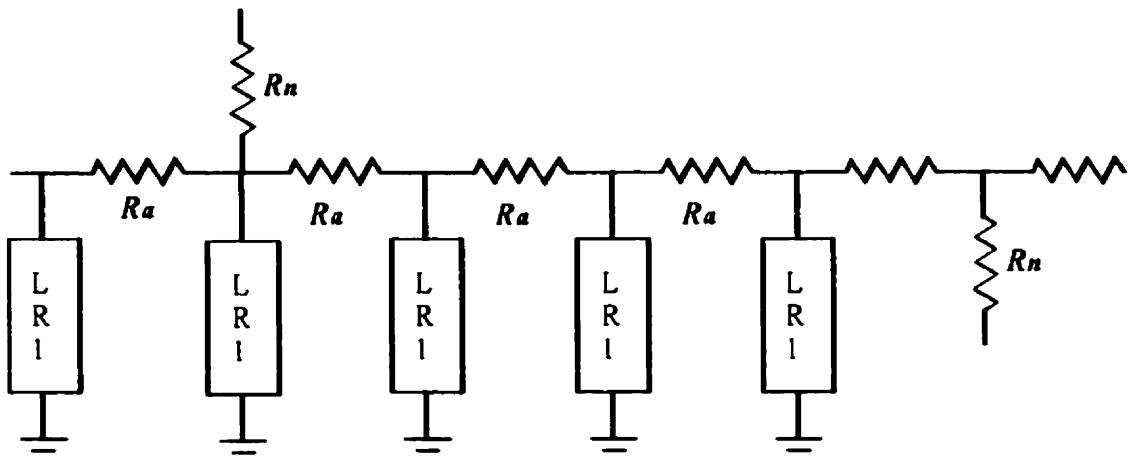


Figure 3.5. Représentation électrique d'un câble dans le tissu. R_n est la résistance de connexion entre les câbles et tranches. R_a est la résistance axiale du milieu intracellulaire. LRI est le modèle membranaire de Luo-Rudy 1991.

Tableau 3.2. Paramètres physiques du câble.

Paramètres physiques du câble et du tissu	
Rayon a	5 μm
Longueur d'un segment Δx	25 μm
Longueur d'une cellule Δ	100 μm
Distance entre les câbles Δy	25 μm
Rapport surface sur volume S_v	0.4 μm^{-1}

Tableau 3.3. Paramètres électriques du câble.

Paramètres électriques du câble et du tissu	
Capacité C_m	1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$
Résistance membranaire au repos R_m	5.6 $\text{K}\Omega\text{cm}^2$
Résistivité intracellulaire r_i	0.2 $\text{K}\Omega\text{cm}$
Résistance entre les câbles R_n	2000 $\text{K}\Omega$
Constante d'espace $(R_m / r_i S_v)^{1/2}$	836 μm

3.2.2- CONDITIONS AUX FRONTIÈRES

On suppose que les extrémités du câble sont scellées. Pour respecter ces conditions, le flux de courant passant du milieu intracellulaire au milieu extracellulaire doit être nul. Les mêmes conditions s'appliquent aux bouts des câbles. Ces conditions sont données par les équations suivantes :

$$\frac{\partial V(x_0, t)}{\partial n} = 0, \text{ et } \frac{\partial V(x_L, t)}{\partial n} = 0 \quad 3.6$$

x_0 et x_L sont les deux extrémités du câble. Aux points d'interconnexions, le potentiel et le courant sont continu entre les cellules et les câbles adjacents.

3.3- APPROCHE DE SOLUTION

La méthodologie de solution consiste d'abord à discréteriser l'équation 3.5 en fonction du temps t selon l'approche semi-implicite [161] et en fonction de x suivant la

méthode des différences finies [162]. La solution de cette équation donne la distribution de potentiel dans le câble.

3.3.1- DISCRÉTISATION TEMPORELLE

La substitution de la dérivée par rapport au temps selon l'approximation de différences finies (différence avant) dans l'équation 3.5 donne:

$$\frac{a}{2r_i} \frac{d^2V(x, t_{i+1})}{dx^2} = C_m \frac{V(x, t_{i+1}) - V(x, t_i)}{\Delta t_i} + I_{ion}(x, t_i) \quad 3.7$$

où $\Delta t_i = t_{i+1} - t_i$

en réarrangeant l'équation 3.7 on obtient :

$$\frac{a\Delta t}{2r_i C_m} \frac{d^2V(x, t_{i+1})}{dx^2} - V(x, t_{i+1}) = -V(x, t_i) + \frac{\Delta t}{C_m} [I_{ion}(x, t_i)] \quad 3.8$$

la forme de l'équation 3.8 est :

$$\frac{1}{k^2} \frac{d^2V(x, t_{i+1})}{dx^2} - V(x, t_{i+1}) = F(x) \quad 3.9$$

avec:

$$k^2 = \frac{2r_i C_m}{a\Delta t} \quad 3.10$$

$$F(x) = -V(x, t_i) + \frac{\Delta t}{C_m} [I_{ion}(x, t_i)]$$

Cette équation est résolue à chaque instant de temps t_{i+1} . $F(x)$ est une fonction qui dépend du courant ionique, du potentiel transmembranaire V à l'instant précédent t_i , et du pas de temps Δt . La constante k est une fonction de la résistivité r_i , du rayon de câble a et

du pas de temps. La solution de l'équation 3.9 peut être séparée en une partie homogène V_h et une partie particulière V_p tel que :

$$V = V_p + V_h \quad 3.11$$

3.3.1.1- SOLUTION PARTICULIÈRE

Le câble de longueur L est divisé en N éléments de longueur Δx (Figure 3.4b). Le maillage est composé de N éléments. Chacun de ces éléments est noté par un indice i . Pour chaque incrément temporel et à chaque nœud, il faut calculer la valeur du potentiel. Étant donnés N nœuds dans chaque câble, le nombre des inconnus pour le potentiel est de N . La notation utilisée pour le potentiel à chaque nœud est, $V_i^{j,k}$. Elle désigne le potentiel au nœud i pour le câble j dans la tranche k . Si $V(x)$ est la solution de l'équation 3.9 pour un câble uniforme, la solution particulière est la suivante :

$$V_p(x) = V(x) \quad 3.12$$

À partir de l'équation 3.12, la solution particulière est obtenue en discrétisant l'équation 3.9 en fonction de l'espace x selon la méthode des différences finies [162].

3.3.1.1.1- DISCRÉTISATION SPATIALE

La discrétisation spatiale de l'équation 3.9 par la méthode des différences finies permet de calculer le potentiel membranaire à chaque élément Δx le long du câble. Cette méthode consiste à:

- 1- Discréter la région considérée en un ensemble des éléments ou nœuds.
- 2- Approximer l'équation différentielle par des différences finies équivalentes.
- 3- Écrire l'équation de différence qui correspond à chaque point de maillage.
- 4- Résoudre les équations de différence pour avoir les valeurs du potentiel approximés à chaque élément en tenant compte des conditions aux frontières.

L'approximation de l'équation 3.8 par la méthode des différences finies donne :

$$\frac{1}{k^2} \left(\frac{V(x_{i+1}, t_{i-1}) - 2V(x_i, t_{i+1}) + V(x_{i-1}, t_{i+1})}{\Delta x^2} \right) - V(x_i, t_{i+1}) = F(x) \quad 3.13$$

en réarrangeant cette équation on obtient :

$$V(x_{i+1}, t_{i+1}) - (2 + k^2 \Delta x^2) V(x_i, t_{i+1}) + V(x_{i-1}, t_{i+1}) = k^2 \Delta x^2 F(x) \quad 3.14$$

3.3.1.2- SOLUTION HOMOGÈNE

La solution homogène est obtenue en résolvant l'équation 3.9 avec le terme de droite $F(x) = 0$. La partie homogène s'écrit de la façon suivante:

$$\frac{I}{k^2} \frac{d^2 V(x, t)}{dx^2} - V(x) = 0 \quad 3.15$$

La solution de l'équation 3.15 est:

$$V_h = C_1 e^{kx} + C_2 e^{-kx} \quad 3.16$$

Les coefficients C_1 et C_2 sont des constantes calculées à partir des conditions aux frontières. Chaque câble dans le circuit doit satisfaire l'équation 3.9 sauf aux points des interconnections. À ces endroits, la conservation du courant exige à la fois que le potentiel soit continu dans la direction x et que le saut de dV/dx soit fini.

3.4- SOLUTION GÉNÉRALE

Dans le cas d'un câble isolé, la solution homogène est nulle puisque le courant axial aux extrémités du câble s'annule (C_1 et $C_2 = 0$). La solution générale est égale donc à la solution particulière. Ceci implique que l'équation utilisée pour calculer le potentiel est la même dans chaque câble où un courant d'intensité s_i est injecté à un ensemble discret de points $\hat{X} = \{\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_n\}$. Le potentiel sur un segment i est égal à la somme des solutions homogènes et particulières.

$$V_i = V_{ih} + V_{ip} \quad 3.17$$

si $V_p(x)$ est la solution de l'équation 3.9 pour un câble uniforme isolé, la solution particulière entre les points d'injection de courant est la suivante:

$$V_{ip}(x) = V_p(x) \quad x_{\hat{i}} < x < x_{\hat{i}+1} \quad 3.18$$

avec la condition que le courant d'intensité s_i passe à l'intérieur du câble en chaque point \hat{X} . À partir de l'équation 3.16, l'équation 3.17 peut s'écrire sous la forme :

$$\begin{aligned} V_i &= C_{i1} e^{k(x - x_{\hat{i}})} + C_{i2} e^{-k(x - x_{\hat{i}})} + V_{ip} \\ V_i &= b_{i1} e^{kx} + b_{i2} e^{-kx} + V_{ip} \end{aligned} \quad 3.19$$

Les coefficients b_{i1} et b_{i2} sont déterminés en utilisant un ensemble d'équations linéaires incluant R_n , s_i et le saut $[dV/dx]$ à chaque $x_{\hat{i}}$, avec la contrainte que le potentiel transmembranaire V soit continu en x . On note ici que l'espace des fonctions continues satisfait l'équation 3.15 au voisinage des points $x_{\hat{i}}$. On peut ainsi simplifier le problème par un ensemble de fonctions continues $E_i(x, \hat{X})$. Ces fonctions ne sont pas nulles entre

deux connexions consécutives x_{i-1}^+ et x_i^+ (Figure 3.6). La valeur maximale de E_i est égale à 1 et sa dérivée présente un saut de k_i au nœud x_i^+ . Dans le cas d'un maillage uniforme où $\Delta = (\hat{x}_{i+1} - \hat{x}_i)$, chaque fonction $E_i(x, \hat{X})$ est définie de la façon suivante :

$$E_i(x, \hat{X}) = \begin{cases} \frac{e^{k\Delta}}{e^{k\Delta} - e^{-k\Delta}} e^{k(x-\hat{x}_i)} - \frac{e^{-k\Delta}}{e^{k\Delta} - e^{-k\Delta}} e^{-k(x-\hat{x}_i)} & \text{si } \hat{x}_{i-1} < x < \hat{x}_i \\ \frac{e^{-k\Delta}}{e^{-k\Delta} - e^{k\Delta}} e^{k(x-\hat{x}_i)} - \frac{e^{k\Delta}}{e^{-k\Delta} - e^{k\Delta}} e^{-k(x-\hat{x}_i)} & \text{si } \hat{x}_i < x < \hat{x}_{i+1} \\ 0 & \text{ailleurs} \end{cases} \quad 3.20$$

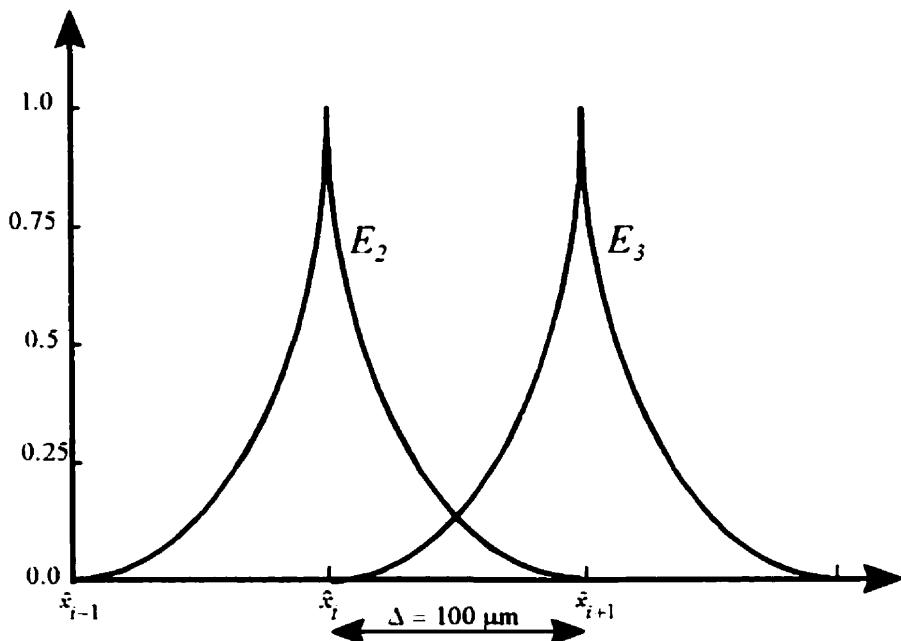


Figure 3.6. Représentation des fonctions de base $E_i(x, \hat{X})$ en fonction de x avec $\Delta=100 \mu\text{m}$ entre deux connexions transversales successives. E_i est égale à 1 au centre et décroît jusqu'à zéro symétriquement de chaque côté le long du Δ . La pente tend vers zéro avant que la distance Δ ne soit atteinte. E_2 et E_3 sont centrés aux points $x_i^+ = 0.01 \text{ cm}$ et $x_{i+1}^+ = 0.02 \text{ cm}$ respectivement.

Donc, n'importe quelle fonction ayant la forme de l'équation 3.19 peut être construite comme une combinaison linéaire d'un ensemble de fonctions linéairement

indépendantes $\{E_i(x, \hat{X})\}$. Ces fonctions continues forment une base pour un espace de splines sur une séquence \hat{X} [163]. Chaque élément E_i est non nul sur une distance 2Δ . La figure 3.6 illustre la représentation des fonctions "E splines" pour une séquence uniforme avec un espace Δ . On note que la valeur de Δ est reliée à la résistivité intracellulaire r_i . La solution générale de l'équation 3.9, avec la condition que le courant d'intensité s est injecté dans un ensemble discret de points $\{\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_n\}$, est décrite par:

$$V(x) = V_p(x) + \sum_{i=1}^n a_i E_i(x, \hat{X}) \quad 3.21$$

Le premier terme à droite représente la solution particulière et la reste la solution homogène. Les coefficients a_i sont des constantes. On note ici que la construction d'un ensemble de bases pour un espace de solutions permet d'éviter l'inclusion explicite de la contrainte sur le potentiel transmembranaire V . Celle-ci stipule que le potentiel est continu en x , et, puisque le potentiel s'exprime comme une combinaison linéaire de fonctions continues, il est aussi continu.

Pour modéliser le circuit à trois dimensions, on considère m câbles et k tranches. Le potentiel dans un câble j et dans une tranche k est noté par $V^{j,k}(x)$. Le câble j est connecté avec les autres câbles et les autres tranches par le couplage résistif au point $\hat{X}^{j,k}$ (Figure 3.3c). À partir de l'équation 3.21 on a:

$$V^{j,k}(x) = V_p^{j,k}(x) + \sum_{i=1}^n a_i^{j,k} E_i(x, \hat{X}^{j,k}) \quad 3.22$$

où $V_p^{j,k}(x)$ est la solution particulière de l'équation 3.9, laquelle est déterminée par la méthode des différences finies avec un facteur de discréétisation spatiale de $\Delta x = 25 \mu m$. À partir de la deuxième loi de kirchoff, on obtient trois équations pour chaque résistance à chaque connexion. Ces équations forment un système d'équations linéaires permettant de calculer les constantes $a_i^{j,k}$ (voir annexe III). La résolution de ce système détermine la solution homogène. Cette solution sera additionnée à la solution particulière pour obtenir la solution générale du potentiel transmembranaire à un instant donné.

3.5- ALGORITHME DE SOLUTION

L'algorithme de la méthode de solution pour chaque incrément de temps est donné par les étapes suivantes:

- 1- Calcul du courant ionique dans chaque câble.
- 2- Utilisation du courant ionique et de la distribution du potentiel à l'instant précédent de temps pour calculer le terme de droite de l'équation 3.9 pour chaque câble.
- 3- Résolution de l'équation $A.x = B$ où $A = L.U$ par la méthode de décomposition $L.U$ pour obtenir les nouvelles distributions de potentiel en supposant que les câbles sont isolés. On obtient un ensemble $\{V_p^1(x), V_p^2(x), V_p^3(x), \dots, V_p^n(x)\}$ de solutions particulières dans chaque câble.
- 4- Utilisation du nouveau potentiel $V_p^{j,k}$ pour déterminer les coefficients $a_i^{j,k}$.
- 5- Addition de la solution particulière et de la solution homogène pour arriver à la nouvelle distribution du potentiel dans le circuit.
- 6- Calcul du courant ionique (retour à l'étape 1).

La résolution numérique de l'équation 3.9 présente trois volets :

- 1- Discrétisation temporelle par la méthode de différences finies arrière avec un pas de temps variable conditionné par des petites variations de potentiel [164].
- 2- Discrétisation spatiale selon la méthode de différences finies.
- 3- Description du courant ionique par les équations de Luo-Rudy 1991. Ces équations sont résolues en utilisant une méthode d'intégration hybride [165] (voir Annexe II).

Pour réduire le temps du calcul (CPU time), on procède de la façon suivante :

- 1- Toutes les fonctions exponentielles sont stockées dans des tableaux.
- 2- Les expressions mathématiques dépendant du voltage et incluant des exponentielles sont calculées et stockées dans un tableau indexé par le voltage. La résolution du tableau est $50 \mu\text{V}$.
- 3- Un tableau a été utilisé pour déterminer E_{si} à partir de la concentration du calcium intracellulaire.

3.6- DISCUSSION

Dans ce chapitre on a introduit la méthodologie utilisée pour formuler et résoudre le problème de la propagation de l'impulsion électrique dans le tissu cardiaque en se basant sur l'équation de câble. L'approche de solution consiste à discréteriser l'équation de câble en temps et en espace par la méthode des différences finies. La discrétisation temporelle est faite par un pas de temps variable conditionné par des petites variations de potentiel. La solution générale est divisée en une partie particulière et une partie

homogène. La solution particulière est calculée en considérant chaque câble est séparé des autres. Cette considération réduit le nombre des inconnus à résoudre. Par exemple supposons qu'on a M câbles et chaque câble est divisé en N segments, donc on a besoin de résoudre M systèmes d'équations d'ordre N au lieu d'un système d'ordre $M \times N$. Étant donné que les solutions des équations matricielles sont généralement $O(N^3)$ et l'ordre de système à traiter est dans les millions, cette séparation constitue une amélioration considérable du temps de calcul.

L'introduction des fonctions splines dans la solution de la partie homogène réduit le nombre des coefficients à définir par un facteur de deux dans le calcul de la contribution des résistances de couplage entre les câbles. L'accélération de calcul et la réduction du temps de calcul sont réalisées en stockant dans des tableaux les expressions mathématiques dépendant du voltage et incluant des exponentielles.

En conclusion, il s'agit d'une méthode simple et rapide par rapport à la méthode standard [166] et aussi moins exigeante au niveau du temps de calcul. À cause de l'indépendance des câbles dans la solution particulière, l'algorithme de solution est facile à programmer même dans le cas d'un traitement parallèle. Les chapitres qui suivent montrent les résultats de simulations obtenus selon cette approche en variant plusieurs paramètres de simulations.

CHAPITRE IV

SIMULATION DE LA PROPAGATION

Ce chapitre présente les résultats des simulations de la propagation de l'excitation électrique dans le tissu cardiaque. Comme première étape, une série de simulations ont été faite sur le modèle bidimensionnel afin de valider l'approche de la solution utilisée. Cette validation est achevée par les variations des paramètres de la propagation telle que le dérivé maximal du potentiel et la vitesse de conduction en fonction du pas de discrétisation. La variation du temps d'exécution avec le nombre de divisions par câble, le nombre des câbles, et le nombre des tranches est un complément à la première étape. La deuxième étape consiste à analyser les caractéristiques de la propagation dans un modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel respectivement. À travers cette étape, on a vérifié tout d'abord les variations de la dérivée maximale du potentiel et de la vitesse de conduction en fonction de la résistance de couplage ensuite la stabilisation de ces paramètres en fonction du temps d'activation de différents types de stimulations.

Les deux étapes déjà mentionnées servent d'une part, à comparer les résultats obtenus avec d'autres études de simulations et d'autre part, à connaître les effets d'une troisième dimension sur les caractéristiques du potentiel d'action. Les sections suivantes

présentent les résultats obtenus ainsi que la description du comportement des résultats. Une comparaison avec d'autres résultats de simulation et des données expérimentales a été effectuée. Les modèles de tissus considérés dans ce chapitre sont composés d'un réseau de câbles parallèles identiques. Chaque câble est discrétisé en 400 segments, la longueur de chaque segment étant 25 μm . La constante d'espace λ est égale à 836 μm , ce qui donne un facteur de discrétisation de l'ordre de 0.03. La distance entre les câbles adjacents est de 25 μm (centre au centre) et elle n'intervient pas dans la formulation de la méthode. Les valeurs de la résistance intracellulaire r , et du pas de temps Δt sont de 200 Ωcm et 25 μsec respectivement.

4.1- VALIDATION DE L'APPROCHE DE SOLUTION

Les simulations numériques sont basées sur la discrétisation de l'équation de câble standard en fonction du temps Δt et d'espace Δx . Les dérivées dans cette équation sont remplacées par des différences différentielles. À chaque pas de temps, le potentiel membranaire V à un point donné est exprimé en fonction du potentiel des points avoisinants. L'intégration du temps est faite selon une approche semi-implicite. L'approche de solution consiste à résoudre l'équation discrétisée pour chaque câble séparément ensuite à ajouter la solution homogène aux points de connexions. Cette méthode offre la possibilité de réduire le nombre d'inconnues. De plus, la décomposition du problème permet de diminuer l'ordre du système d'un problème $O(n^3)$ à un problème $O(n^2)$.

4.1.1- TEMPS D'EXÉCUTION

Comme dans toutes les approches de résolution numérique, les dimensions de la matrice jouent un rôle important dans la détermination du temps de calcul (temps d'exécution). Dans notre cas, c'est une matrice tridiagonale et sa taille est $3n$. Pour illustrer ce point, la figure 4.1 représente la variation du temps d'exécution avec le nombre de divisions par câble et le nombre de câbles dans un modèle de tissu à deux dimensions. Dans le panneau du haut, on a fait varier le nombre des divisions entre 100 et 700 en fixant le nombre des câbles à 60. Dans le panneau de bas on a fixé le nombre des divisions par câble à 400 puis on a fait changer le nombre des câbles entre 20 et 300. Les résultats démontrent que le temps d'exécution croît de façon linéaire avec le nombre de divisions par câble et le nombre des câbles.

La figure 4.2 illustre la variation du temps d'exécution avec le nombre des câbles et le nombre des tranches dans un modèle de tissu tridimensionnel. On fixe le nombre des tranches à 6 dans le panneau du haut et on fait varier le nombre des câbles par tranche. Dans le panneau du bas, on fixe le nombre des câbles à 200 et on fait changer le nombre des tranches. Le temps d'exécution varie linéairement avec le nombre des câbles et le nombre des tranches. Cette relation devient non linéaire après un certain nombre des tranches. Ce fait peut s'expliquer par le dépassement de la mémoire et l'utilisation de la mémoire virtuelle de l'ordinateur.

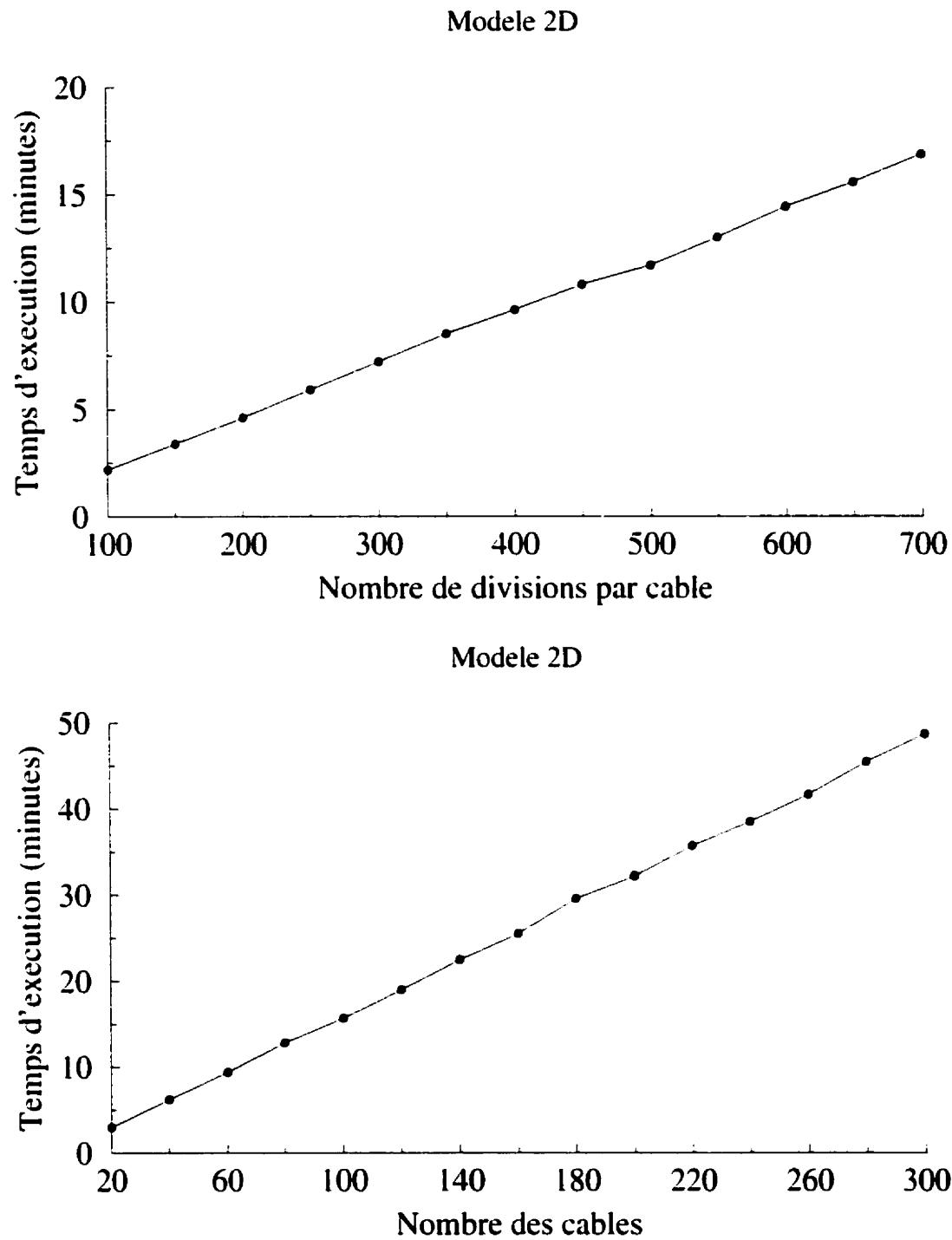


Figure 4.1. Variation du temps d'exécution en fonction du nombre de divisions par câble et du nombre de câbles dans un modèle de tissu bidimensionnel avec une résistance de couplage R_h égale à $2 \text{ M}\Omega$. (a) le nombre des câbles est égale à 60 dans le panneau du haut. (b) le nombre des divisions par câble est égale à 400 dans le panneau du bas.

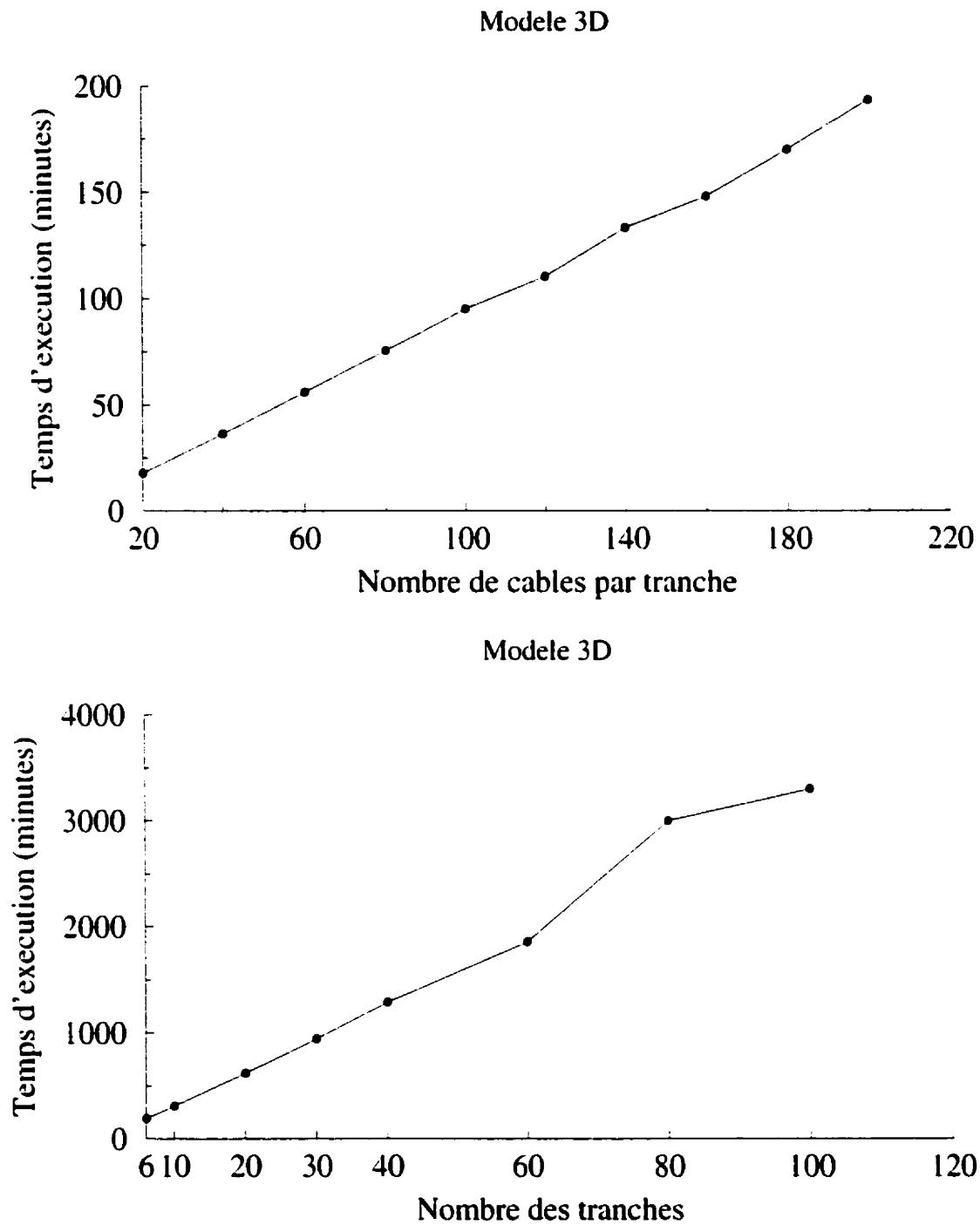


Figure 4.2. Variation du temps d'exécution en fonction du nombre des câbles et du nombre des tranches dans un modèle de tissu tridimensionnel avec une résistance de couplage R_{v} égale à $2 \text{ M}\Omega$. (a) le nombre des tranches est égale à 6 dans le panneau du haut. (b) le nombre des câbles est égale à 200 dans le panneau du bas.

4.1.2- STABILITÉ DE L'APPROCHE DE SOLUTION

L'approche de solution utilisée consiste respectivement une discrétisation temporelle Δt et une autre spatiale Δx . Pour étudier l'effet de ces paramètres, plusieurs simulations ont été effectuées afin d'analyser la stabilité de l'approche de solution. Une onde plane a été générée dans le tissu. Le modèle bidimensionnel est composé de soixante câbles tandis que le modèle tridimensionnel est de dix tranches. Chaque tranche contient soixante câbles. À travers ces simulations on a calculé les variations de la dérivée maximale du potentiel et de la vitesse de conduction en fonction de Δx et Δt pour deux valeurs de Δ et R .

Pour une valeur de $r_i = 200 \Omega\text{cm}$, on n'a pas noté des changements importants pour des valeurs de Δx comprises entre 20 et 50 μm . Les figures 4.3 et 4.4 illustrent les variations de V_{max} et θ en fonction du pas de temps dans un câble ainsi que dans un modèle de câble bidimensionnel (panneaux a et b). Le panneau (c) illustre le carré de l'erreur sur V entre une simulation avec un pas de temps de 1 μs et une autre à 25 μs (câble isolé Fig 4.3). Les variations de V_{max} et de θ sont de l'ordre de 0.4 % et 0.8%. Dans le cas de modèle bidimensionnel, l'erreur est calculé pour deux simulations avec des pas de temps de 5 et 35 μs (Fig. 4.4c). Les variations de V_{max} et de θ_{trans} sont de l'ordre de 4.4 %. Ces résultats montrent que l'approche utilisée est une approche stable.

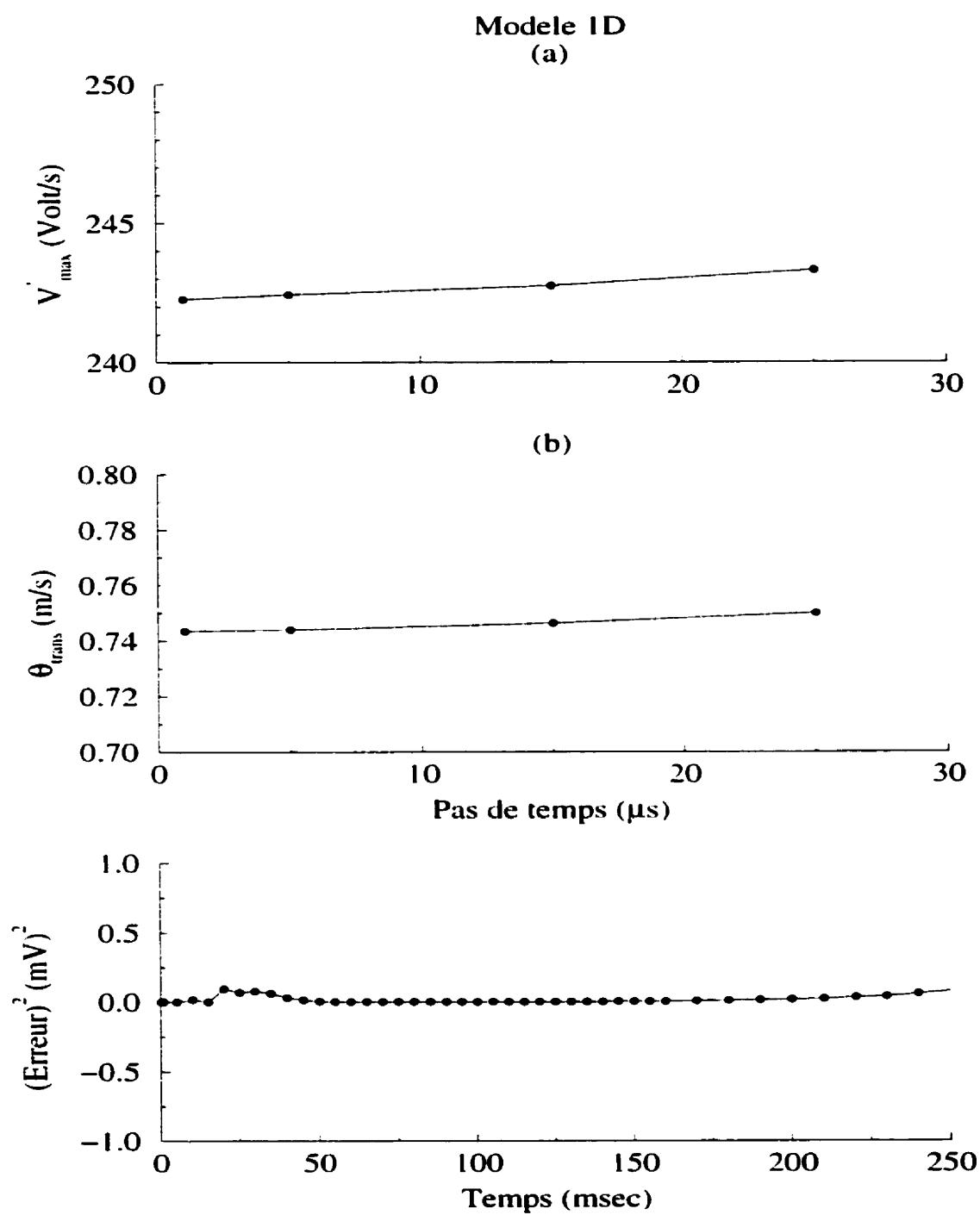


Figure 4.3. Stabilité de l'approche de solution dans le cas d'un câble isolé. Les panneaux (a) (b) et (c) montrent respectivement les variation de V_{max} et θ en fonction de pas de temps ainsi que le carré de l'erreur sur V à différent instant de temps pour un pas de temps de 1 et 25 μ s

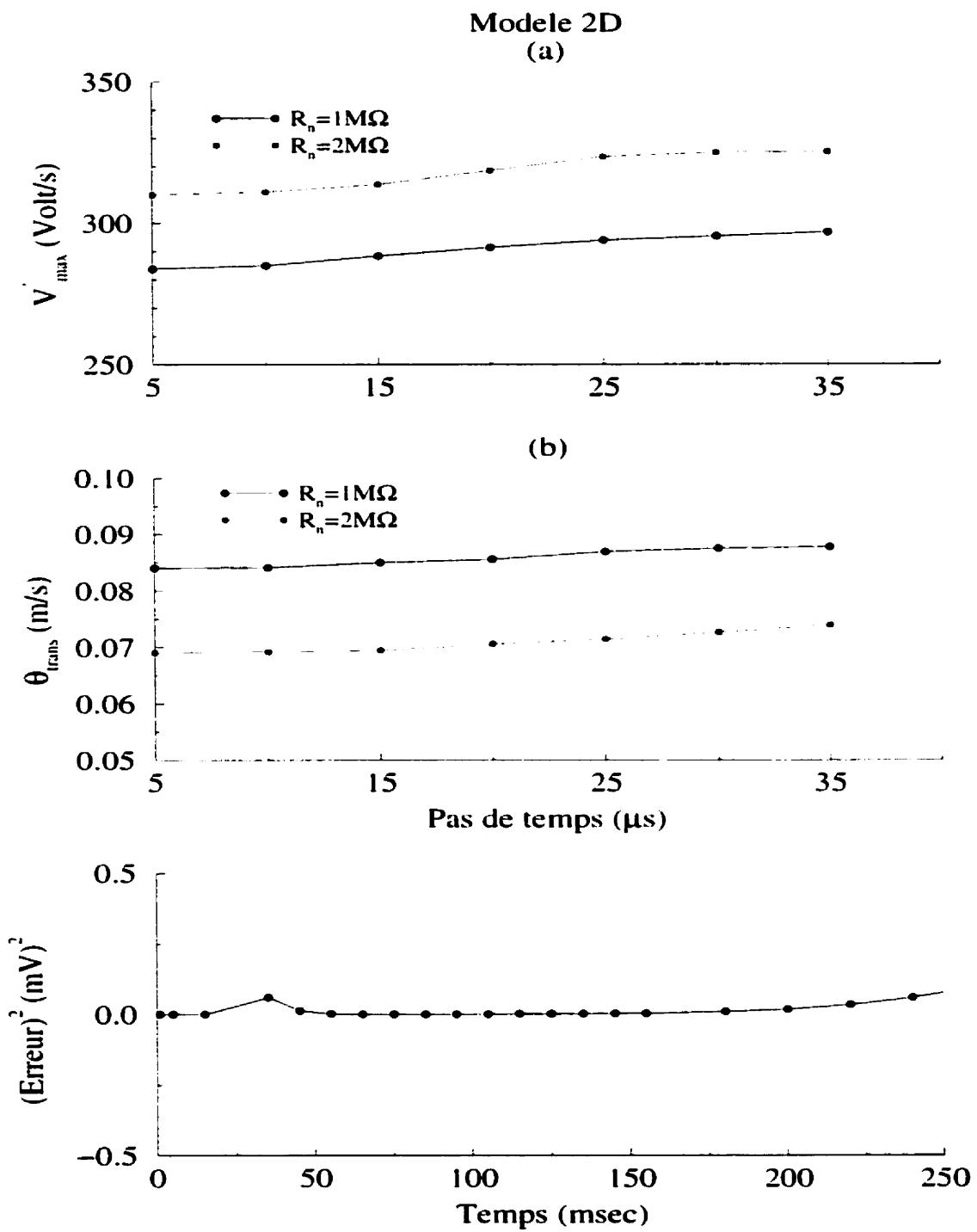


Figure 4.4. Stabilité de l'approche de solution dans un modèle de câble bidimensionnel. Les panneaux (a) (b) et (c) montrent respectivement les variations de V_{max} et θ_{trans} en fonction de pas de temps ainsi que le carré de l'erreur sur V à différents instants de temps pour un pas de temps de 5 et 35 μs .

4.2- EFFETS DE LA RÉSISTANCE DE COUPLAGE R_n ET DE LA DISTANCE ENTRE LES RÉSISTANCES Δ

La dérivée maximale du potentiel et la vitesse de conduction sont des paramètres clés qui servent à caractériser le potentiel d'action. Les figures suivantes illustrent les variations de ces paramètres en fonction de la résistance R , pour deux valeurs Δ . Δ est définie comme étant la distance qui sépare deux connexions consécutives. Le modèle bidimensionnel est de soixante câbles tandis que le modèle tridimensionnel est de dix tranches. Chaque tranche contient soixante câbles.

L'effet de la résistance de couplage sur la dérivée maximale du potentiel et la vitesse de conduction peut également être observé en regardant la forme du potentiel d'action en fonction de temps (Figure 4.5). Tout d'abord, la résistance retarde la dépolarisation du tissu et affecte ensuite la forme du potentiel d'action en créant un prépotentiel dans le pied du potentiel d'action et la présence d'une rainure dans la partie descendante du potentiel d'action.

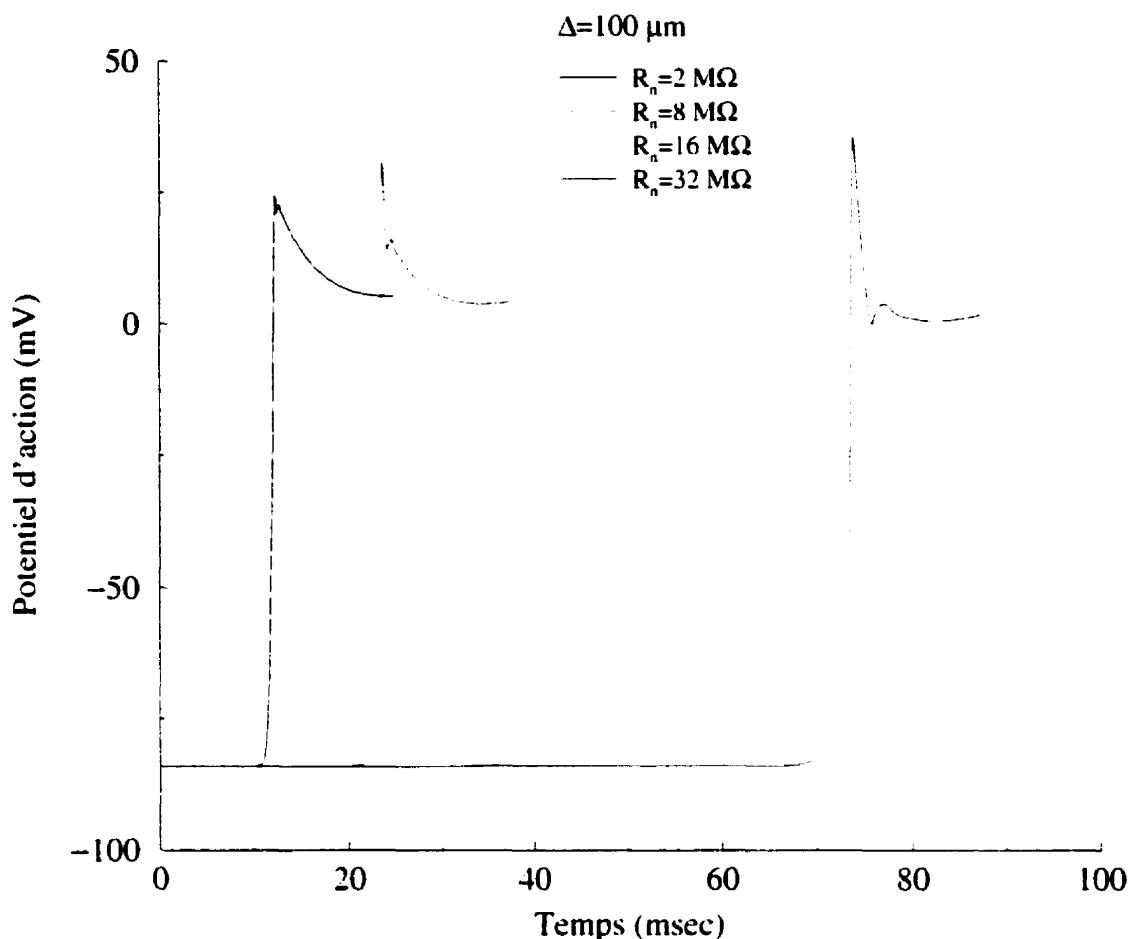


Figure 4.5. Variation de la forme du potentiel d'action en fonction de temps pour différentes valeurs de la résistance de couplage. L'accroissement de la résistance transversale affecte la forme du potentiel d'action par la présence d'une rainure dans la repolarisation et aussi par le prépotentiel dans le pied du PA.

4.2.1- STIMULATION PLANE

Le tissu est stimulé par une onde plane de $200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ avec une durée de 2 msec.

C'est dire le premier câble dans le modèle bidimensionnel et la face du haut pour le modèle tridimensionnel. Les points de mesures se trouvent entre deux connexions transversales et latérales ($i=273, j=39$)

4.2.1.1- DÉRIVÉE MAXIMALE DU POTENTIEL D'ACTION

La variation de la dérivée maximale du potentiel V_{max} est locale dans un câble donné. L'accroissement de la résistance de couplage R_n fait augmenter le courant qui passe dans le câble et diminuer le passage de courant entre les câbles. Cette augmentation du courant engendre une dépolarisation rapide des cellules dans un câble donné. Ce qui entraîne une augmentation de la valeur de V_{max} (partie montante des figures 4.6 et 4.7). Après avoir atteint le maximum, V_{max} décroît avec l'augmentation de R_n . Cette diminution est due à un faible courant de dépolarisation qui passe d'un câble à l'autre. Ce fait est attribué au facteur de chargement qui est proportionnel au courant entrant pour charger la capacité membranaire à un point donné. Le courant sodique responsable de la dépolarisation des câbles adjacents joue un rôle important par l'intermédiaire des variables de portes m, h et j. L'ouverture et la fermeture de ces portes sont contrôlées par des constantes de temps pour chacune d'elles. L'augmentation de R_n diminue la fenêtre de dépolarisation parce que h et j entrent dans la phase de fermeture. Pour des valeurs supérieures à 100 MΩ, l'onde plane n'est pas capable de se propager dans le tissu. Dans un modèle de câble discret, Rudy et al. [58] ont remarqué un comportement similaire en changeant la résistance de couplage entre les cellules.

Pour une valeur de R_n et de Δ donnée, V_{max} atteint une valeur maximale. Dans le panneau du haut de la figure 4.6, ce maximum est égal à 402 V/s pour $\Delta=100 \mu\text{m}$ et pour une résistance de 16 MΩ. L'accroissement de la distance entre les câbles ($\Delta=200 \mu\text{m}$)

entraîne une décroissance des nombres des résistances et une augmentation de la résistance totale . Le changement de Δ fait décaler le maximum de V_{out} à une valeur de R . égale à $8 \text{ M}\Omega$. V_{out} subit une légère augmentation de l'ordre de 8 V/s (410.475 V/s comparativement à 402.17 V/s). Ce décalage et cette augmentation sont probablement dus aux nombres de connexions transversales qui existent entre les câbles.

L'effet de la résistance de couplage sur V_{out} dans un modèle tridimensionnel est illustré par le panneau du bas de la figure 4.6. Pour $\Delta=100 \mu\text{m}$, la valeur maximale V_{out} est atteinte pour une valeur de R . égale à $16 \text{ M}\Omega$ (388.45 V/s). Dans le cas où $\Delta=200 \mu\text{m}$, cette valeur est égale à 392.725 V/s pour une valeur de la résistance R . égale à $8 \text{ M}\Omega$, (4V/s de différence entre les deux cas). Le décalage et l'augmentation de la valeur de V_{out} en fonction de Δ sont probablement dues aux nombres des connexions transversales qui existent entre les câbles. La présence des connexions latérales dans la simulation de la propagation dans un modèle de tissu tridimensionnel fait diminuer l'amplitude de V_{out} de l'ordre de 14 V/s par rapport à la présence des connexions transversales seulement. Les panneaux de droite de la figure 4.6 ont été illustrés en fonction de $R.\Delta$ dans le but de vérifier s'il existe un facteur d'échelonnage entre les variations de la résistance de couplage et la distance entre les résistances. Plus précisément, le fait de doubler la résistance de couplage en fixant Δ est équivalent à doubler Δ en gardant R . fixe. À travers ces résultats on ne peut pas déduire une relation d'équivalence entre ces deux paramètres.

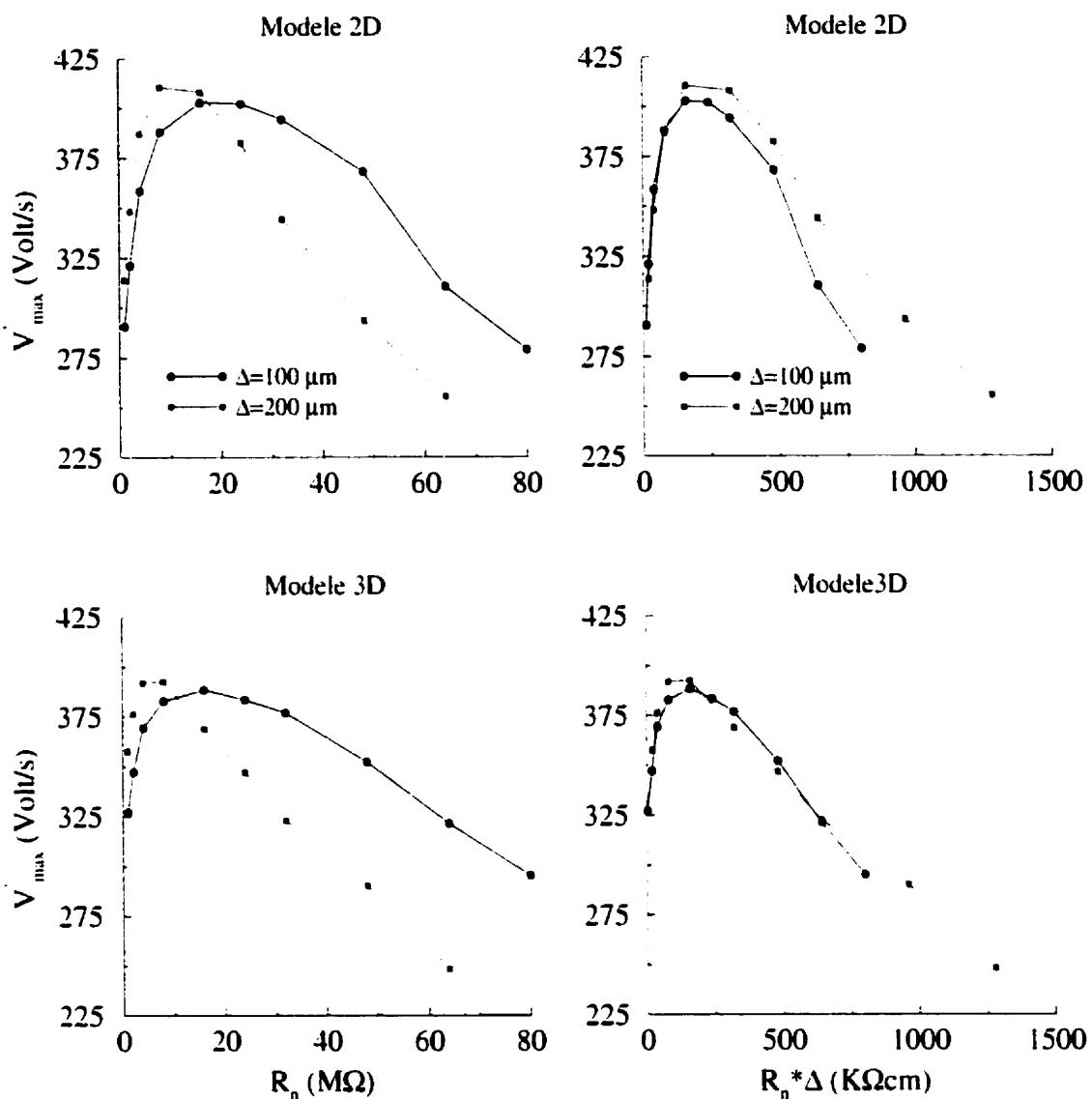


Figure 4.6. Variation de la dérivée maximale du potentiel en fonction de la résistance de couplage R_n et de $R_n \Delta$ pour deux valeurs de la distance entre les résistances. Les panneaux du haut représentent les résultats du modèle de tissu bidimensionnel tandis que les panneaux du bas représentent les résultats du modèle de tissu tridimensionnel.

4.2.1.2- VITESSE DE CONDUCTION

La théorie des câbles démontre que la vitesse de conduction longitudinale est proportionnelle à la racine carrée de la résistivité axiale r_i [5]. Cette relation n'est pas valide dans les directions transversale et latérale du fait de la topologie du réseau de connexions entre les câbles et les tranches. Il est donc important d'examiner les changements de la vitesse de conduction moyenne en fonction de Δ et R_c dans ces deux directions. Les figures 4.7 et 4.8 illustrent la variation de la vitesse de conduction transversale en fonction de la résistance de couplage, de $R_c\Delta$, et de $(R_c\Delta)^{-1/2}$ dans un modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel pour deux valeurs de Δ .

L'effet de changer Δ est significatif sur la vitesse de conduction pour des faibles valeurs de R_c . Pour une valeur de $1 \text{ M}\Omega$, θ_{res} est égale à 0.087 m/s pour $\Delta=100 \mu\text{m}$ et à 0.062 m/s pour $\Delta=200 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et de 0.075 m/s à 0.0545 m/s dans le panneau de bas. Ces changements sont très limités lorsque la valeur de R_c devient élevée. Par exemple, pour R_c égale à $64 \text{ M}\Omega$, la vitesse de conduction varie entre 0.00455 m/s et 0.00155 m/s dans le modèle de tissu bidimensionnel, et entre 0.00452 m/s à 0.00177 m/s dans le modèle de tissu tridimensionnel. Nos résultats démontrent que la vitesse de conduction transversale dans le modèle de tissu tridimensionnel suit la même allure que celui du modèle bidimensionnel. La vitesse décroît de manière asymptotique avec la résistance de couplage jusqu'à la valeur où la propagation de l'onde d'excitation devient impossible.

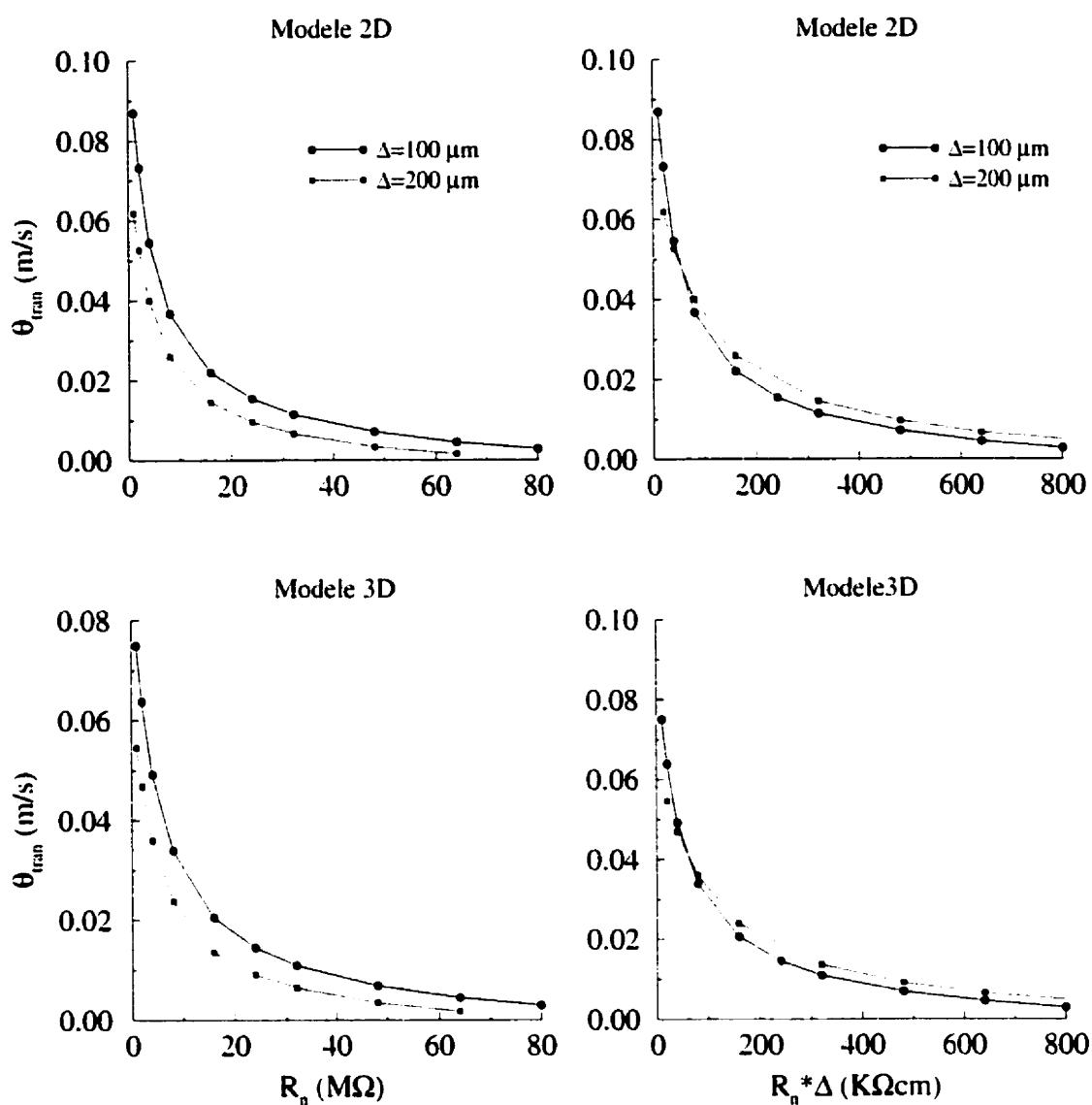


Figure 4.7. Variation de la vitesse de conduction transversale en fonction de la résistance de couplage R_n et de $R_n \Delta$ pour deux valeurs de la distance entre les résistances. Les panneaux du haut représentent les résultats du modèle de tissu bidimensionnel tandis que les panneaux du bas représentent les résultats du modèle de tissu tridimensionnel.

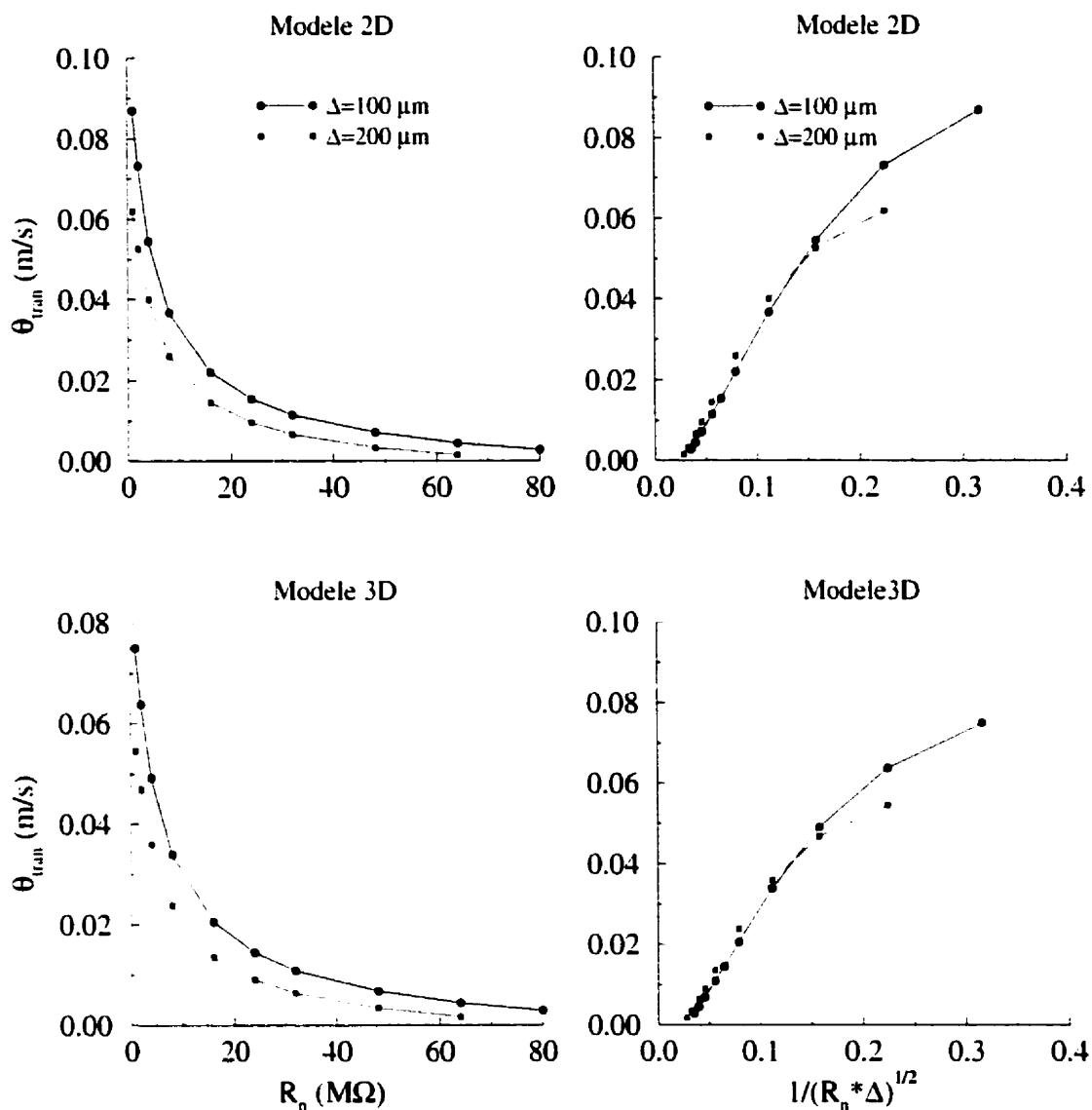


Figure 4.8. Variation de la vitesse de conduction transversale en fonction de la résistance de couplage R_n et de $(R_n \Delta)^{-1/2}$ pour deux valeurs de la distance entre les résistances. Les panneaux du haut représentent les résultats du modèle de tissu bidimensionnel tandis que les panneaux du bas représentent les résultats du modèle de tissu tridimensionnel.

Les panneaux de droite des figures 4.7 et 4.8 illustrent les variations de θ_{max} en fonction de $R_n \Delta$ et de $(R_n \Delta)^{-1/2}$ afin de vérifier le comportement du modèle de mur de briques. Ces résultats montrent que la topologie utilisée ne se comporte pas comme un

modèle continu (les courbes ne se sont pas linéaires au delà d'une certaine valeur de $(1/R_n \cdot \Delta)^{1/2}$).

La résistance de couplage R_c et/ou la distance entre les résistances Δ déterminent ce que l'on appelle la valeur de la résistivité effective transversale ou latérale R_{eff} . Cette résistivité est calculée en supposant que la relation reliant la vitesse de conduction à la résistivité est applicable dans le cas multidimensionnel. Le rapport de la vitesse de conduction est égal au rapport d'anisotropie. Ce rapport exprime la résistivité effective transversale. La vitesse de conduction longitudinale générée par une onde plane est de l'ordre de 0.74 m/s. Par exemple pour $R_c = 1 \text{ M}\Omega$ dans le panneau du haut de la figure 4.7, la vitesse de conduction transversale est égale à 0.087 m/s et à 0.062 m/s pour une valeur $\Delta=100 \mu\text{m}$ et $200 \mu\text{m}$. Pour ces deux valeurs de Δ , R_{eff} est égale à $14.67 \text{ K}\Omega\text{cm}$ et $28.49 \text{ K}\Omega\text{cm}$. Dans le cas du modèle de tissu tridimensionnel et pour la même valeur de R_c , cette résistivité varie entre $19.47 \text{ K}\Omega\text{cm}$ et $36.8 \text{ K}\Omega\text{cm}$. On remarque donc que le doublement de la distance Δ , sans changer la résistance de couplage, est presque équivalent aux changements de résistivité effective transversale. La résistivité effective transversale et le rapport d'anisotropie sont multipliées par un facteur de 2 lorsque la distance Δ est doublée (tableau 4.1).

L'accroissement de la résistance de couplage R_c est accompagné d'une diminution de vitesse de conduction transversale pour les deux valeurs de Δ . Ce fait s'explique par l'augmentation de la résistivité effective transversale qui empêche le courant de passer

librement à travers les résistances de connexions. Ceci implique une diminution de la vitesse de conduction dans la direction transversale θ_{tran} . Le décalage entre les courbes dans les deux panneaux est probablement du au manque des connexions dans le cas où la distance entre deux connexions consécutives Δ est égale à 200 μm par rapport à 100 μm . La présence des résistances reliant les câbles et les tranches dans la direction latérale ajoutent des charges additionnelles aux points de jonctions. Ce qui explique la différence des valeurs de la vitesse existante entre les deux panneaux.

Tableau 4.1. Variation de la vitesse de conduction transversale θ_{tran} , la résistivité effective transversale R_{eff} et le rapport d'anisotropie $R4$ en fonction de la résistance de couplage et la distance entre les jonctions pour le modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel respectivement.

	Modèle 2D				Modèle 3D			
	$\Delta=100 \mu\text{m}$		$\Delta=200 \mu\text{m}$		$\Delta=100 \mu\text{m}$		$\Delta=200 \mu\text{m}$	
	$R_n=1\text{M}\Omega$	$R_n=2\text{M}\Omega$	$R_n=1\text{M}\Omega$	$R_n=2\text{M}\Omega$	$R_n=1\text{M}\Omega$	$R_n=2\text{M}\Omega$	$R_n=1\text{M}\Omega$	$R_n=2\text{M}\Omega$
$\theta_{\text{tran}} (\text{m/s})$	0.087	0.0725	0.0618	0.0526	0.075	0.0638	0.0545	0.047
$R_{\text{eff}} (\text{K}\Omega\text{cm})$	14.47	20.836	28.49	39.58	19.47	26.9	36.8	50
$R4$	8.5	10.2	11.975	14	9.86	11.6	13.57	15.75

Les simulations des modèles du tissu bidimensionnel et tridimensionnel démontrent que le modèle tridimensionnel se comporte de façon identique à celui du modèle bidimensionnel. Ce comportement est similaire à celui qui existe dans le modèle de câble discontinu [58]. Nos résultats concordent avec les résultats de simulation obtenus par Leon et al. [68,69] et Spach et al. [167].

4.3- STABILISATION EN FONCTION DU TEMPS D'ACTIVATION

Cette section présente la stabilisation des caractéristiques du potentiel d'action (la dérivé maximale du potentiel et la vitesse de conduction) avec le temps d'activation pour une stimulation ponctuelle appliquée au centre du tissu. Pour les mêmes simulations, on a également vérifié l'effet de la résistance de couplage R_n et de la distance Δ sur le temps d'activation. Les simulations sont faites sur un modèle de tissu bidimensionnel de quatre-vingt câbles et sur un modèle tridimensionnel de soixante tranches. Chaque tranche contient quatre-vingt câbles. La distance entre les câbles et les tranches adjacentes est égale à 25 μm . Ce qui est équivalent à un tissu de 10x2 mm pour le modèle à deux dimensions et à 10x2x1.5 mm pour le modèle tridimensionnel. On a stimulé le centre du tissu (40^e câble) sur une distance de 2Δ . L'amplitude de la stimulation est de $1.38 \cdot I_{th}$ $\mu\text{A/cm}^2$ et dure 2 msec. Ce type de stimulation génère dans le tissu un front d'onde de forme elliptique. La forme du front est due à l'anisotropie qui existe dans le tissu. Cette anisotropie se manifeste par une vitesse de conduction plus rapide dans la direction longitudinale que celle dans la direction transversale [168,169]. La propagation du front d'onde est illustrée sous forme des isochrones d'activations enregistrées toutes les 2 msec (Figure 4.9). Les paragraphes suivants illustrent, sous formes de graphiques, les résultats obtenus pour différent cas et situations. On ajoute à ces graphiques une description détaillée portant sur le comportement et l'allure des résultats.

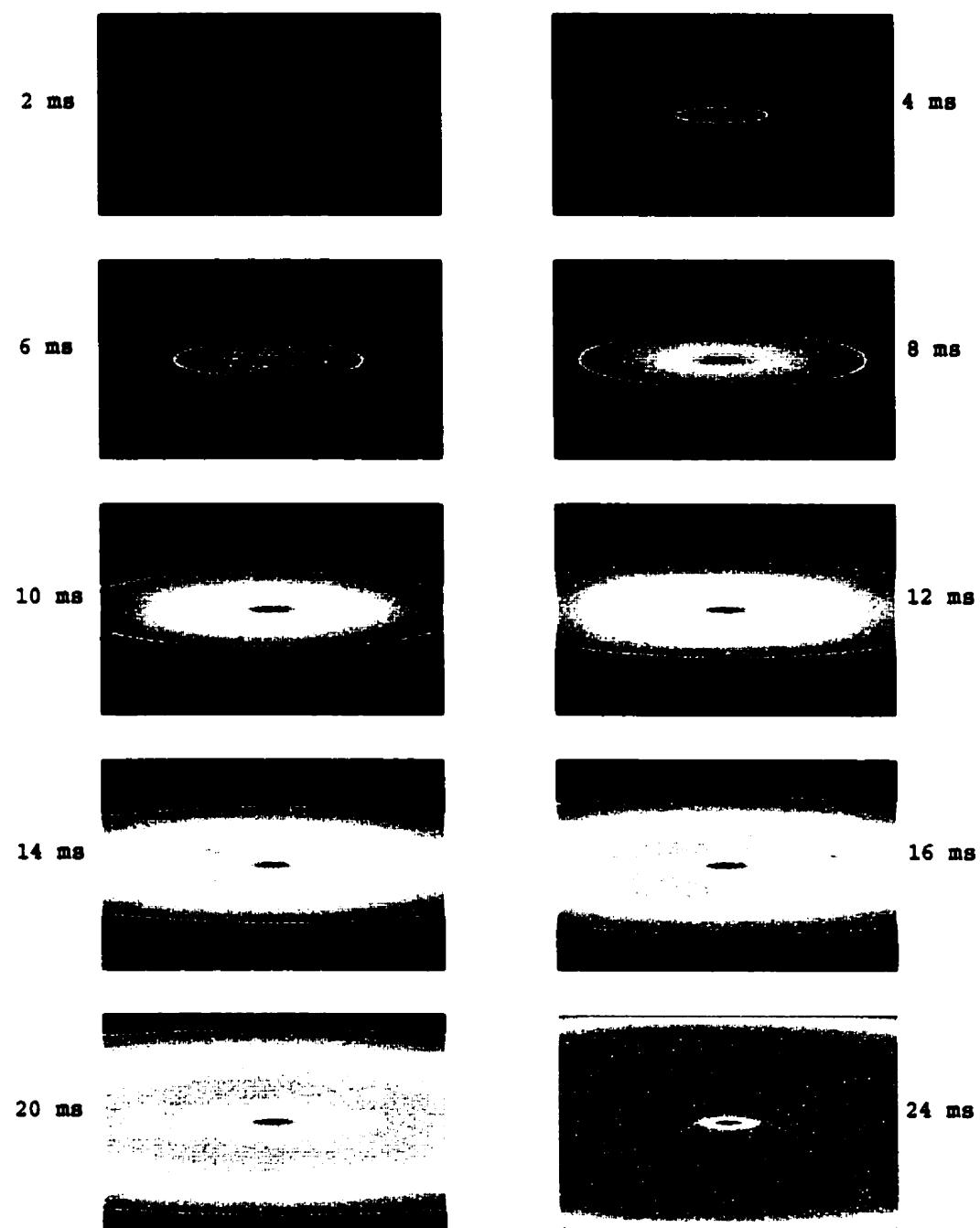


Figure 4.9. Distribution du potentiel sous forme d'isochrones d'activation dans un tissu stimulé par une source ponctuelle au centre. Cette source initie un front d'onde elliptique. La propagation du front est plus rapide dans la direction longitudinale comparativement à la propagation du front dans la direction transversale.

L'effet de la résistance de couplage sur la dérivé maximale du potentiel V_{max} dans la direction longitudinale a été étudié par une série de simulations pour un modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel. Les figures 4.10 et 4.11 illustrent les variations de la dérivée maximale du potentiel V_{max} dans la direction longitudinale en fonction du temps d'activation des cellules. Les mesures sont effectuées du point situé au centre et à travers tous les câbles et les tranches.

Dans le cas du modèle bidimensionnel où $\Delta = 100 \mu\text{m}$, V_{max} varie entre 172 et 235 V/sec. Pour une résistance R_n de $1 \text{ M}\Omega$, l'activation débute à 3.7 msec pour une valeur de V_{max} égale à 192 V/sec et se stabilise à 8 msec. Si on double la valeur de R_n , l'activation commence à 2.3 msec pour une valeur de $V_{\text{max}} = 173$ V/sec et se stabilise à 6 msec. Ces valeurs sont presque identiques pour $R_n = 4 \text{ M}\Omega$ mise à part le début de l'activation qui se fait à 2 msec. Cette marge de variabilité est environ la même lorsque l'on double la valeur de Δ . Pour $R_n = 2$ et $4 \text{ M}\Omega$ respectivement, V_{max} varie entre 179 et 235 V/sec, le début de l'activation est 1 et 1.25 msec.

L'effet de la résistance de couplage est évident sur la dérivée maximale de potentiel. Cet effet est attribué au passage du courant dans la direction transversale. Ce courant est fonction de la résistance R_n et de la distance Δ . L'accroissement de la distance Δ entre les connexions ne présente pas de changements importants dans le calcul de temps de stabilisation. Le rôle de R_n est donc primordial. La présence des faibles résistances de couplages aisément laisse circuler facilement le courant dans la direction

transversale. Par contre cela empêche le courant stimulant longitudinal de se propager. En conséquence, V_{m} débute plus tard comparativement à des valeurs R_n supérieure à $1 \text{ M}\Omega$. L'allure des courbes de stabilisation est le même pour les deux valeurs de Δ .

Pour le modèle de tissu tridimensionnel, la marge de variabilité de V_{m} se situe entre 105 et 225 V/sec et la marge de son activation est entre 1.6 et 2 msec pour $\Delta = 100 \mu\text{m}$. Elle se stabilise à 7.5 msec pour les trois valeurs de la résistance R_n . Si on double la distance Δ , V_{m} varie entre 125 et 225 V/s, le début de l'activation est un peu différent (de 1 à 2 msec). La montée vers une valeur stable est plus raide pour $\Delta = 100 \mu\text{m}$ comparativement à $\Delta = 200 \mu\text{m}$. V_{m} atteint une valeur stable aux alentours de 6 msec dans le modèle bidimensionnel tandis que cette valeur est de l'ordre de 7.5 msec pour le modèle tridimensionnel.

Le comportement général de V_{m} , pour le modèle de tissu tridimensionnel, est différent à celui du modèle bidimensionnel. L'ajout d'une troisième dimension joue un rôle de charge additionnelle. Cette charge élimine l'effet déjà rencontré dans les simulations de tissu à deux dimensions et facilite la propagation dans la direction longitudinale. Elle affecte aussi le temps requis pour que V_{m} atteigne une valeur stable (7.5 msec au lieu de 6msec).

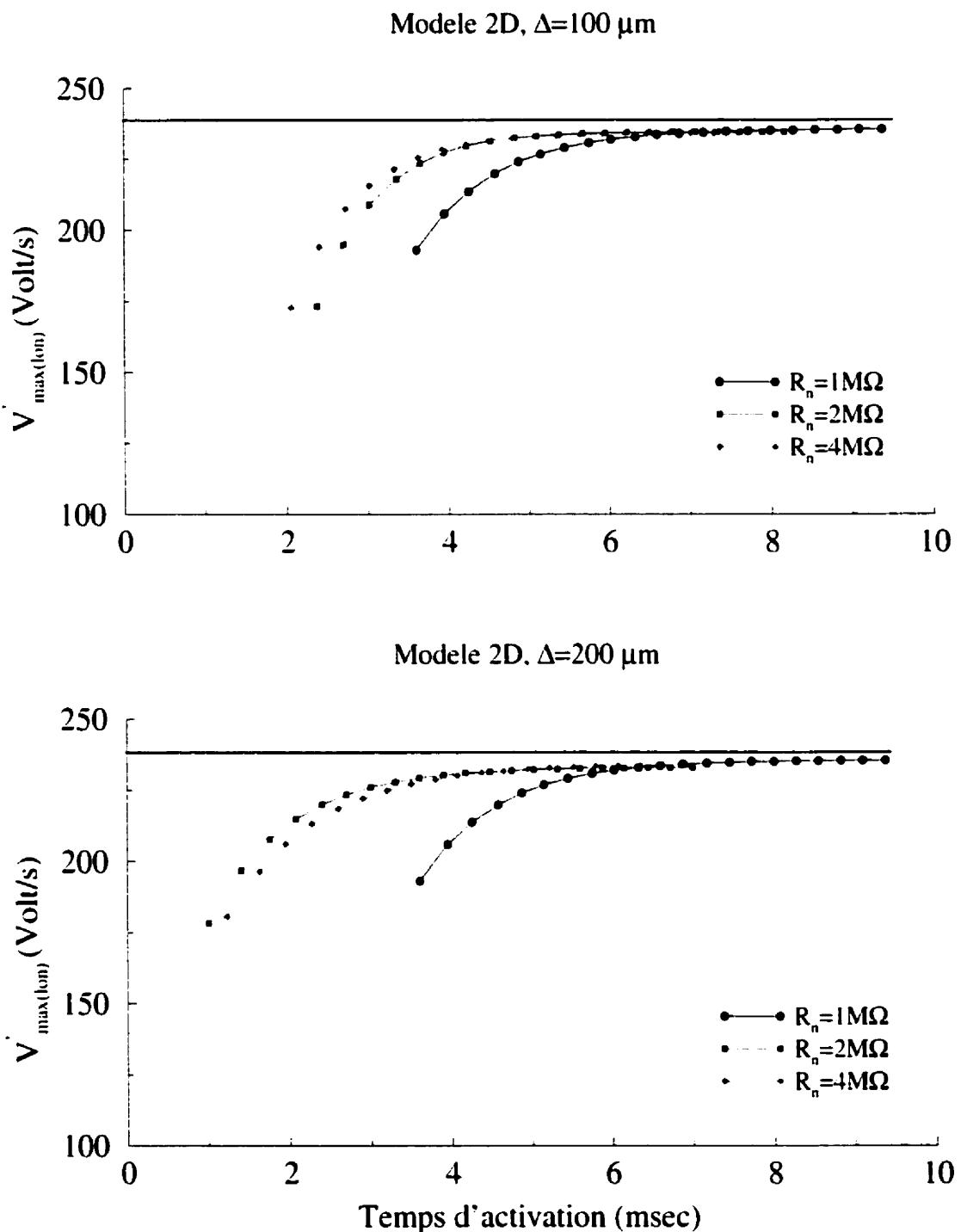


Figure 4.10. Stabilisation de la dérivée maximale du potentiel suivant la direction longitudinale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu bidimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à $100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau du bas.

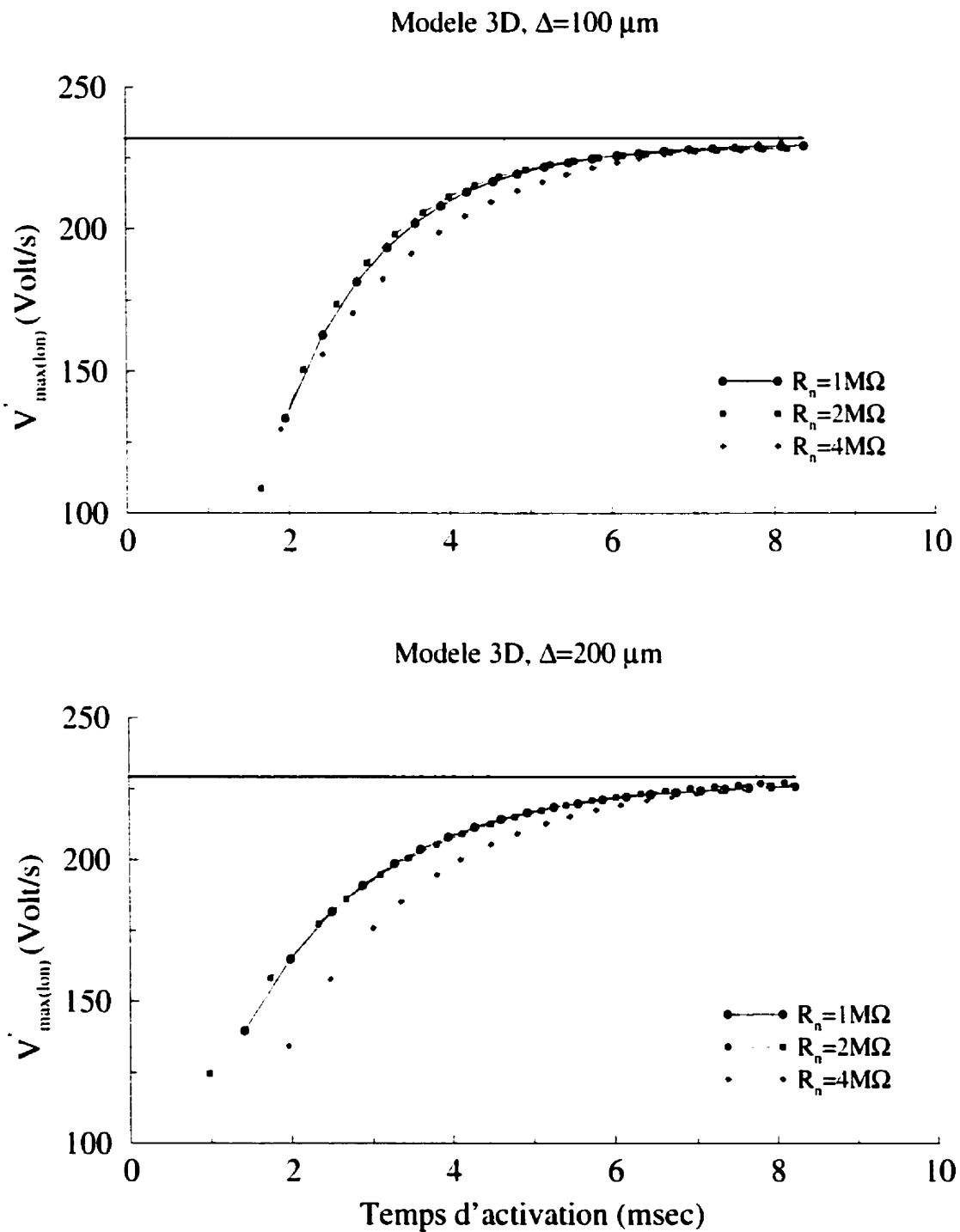


Figure 4.11. Stabilisation de la dérivée maximale du potentiel suivant la direction longitudinale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à $100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau du bas.

Contrairement aux résultats obtenus par les figures 4.10 et 4.11, la résistance de couplage a des effets significatifs sur la stabilité de la dérivée maximale du potentiel V_{ext} dans la direction transversale. Les figures 4.12 et 4.13 illustrent les variations de V_{ext} en fonction du temps d'activation dans un modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel. Les simulations sont effectuées pour trois valeurs de R_n .

Dans le cas du modèle bidimensionnel où $\Delta = 100 \mu\text{m}$ et selon la valeur de la résistance de couplage, V_{ext} varie entre 205 et 337 V/sec. Pour la valeur de la résistance $R_n = 1 \text{ M}\Omega$, l'activation débute à 3.75 msec pour une valeur de V_{ext} égale à 205 V/sec et elle se stabilise à 9.7 msec. Si on double R_n , l'activation débute à 2.6 msec pour une valeur de V_{ext} égale à 245 V/sec et elle se stabilise à 10.9 msec pour une valeur de 295 V/s. Dans le cas où $R_n = 4 \text{ M}\Omega$, le début de l'activation est marqué à 2.4 msec pour une valeur de 297 V/s et elle se stabilise à 12.4 msec pour une valeur 337 V/s. Si on double la valeur de Δ (Figure 4.12 panneau de bas) V_{ext} varie entre 215 et 325 V/sec, le début de l'activation se situe entre 1.5 et 2.25 msec pour $R_n = 1, 2$ et $4 \text{ M}\Omega$ respectivement comparativement à une marge entre 2.4 et 3.75 msec pour $\Delta = 100 \mu\text{m}$.

Pour le modèle de tissu tridimensionnel avec $\Delta = 100 \mu\text{m}$, la marge de variabilité de V_{ext} est entre 175 et 335 V/sec et le début de l'activation a lieu aux alentours de 2.5 msec pour des valeurs qui varient entre 175 et 260 V/s. V_{ext} se stabilise à 12.5, 14 et 17.5 msec pour R_n égale à 1, 2 et $4 \text{ M}\Omega$. Si on double la distance Δ , V_{ext} varie entre 220 et 333 V/s, le début de l'activation est un peu différent (de 2.3 à 3.3 msec) pour des valeurs entre

220 et 279 V/s. La valeur stable de V_{m} est atteinte à 15.75, 18.75 et 22.5 msec pour les trois valeurs respectives de la résistance R_n .

Les résultats des simulations montrent que l'augmentation de la valeur de Δ n'est pas significative sur la stabilisation de V_{m} dans les simulations 2D. Cet effet est présent et remarquable dans les simulations 3D. Un point important à mentionner est que V_{m} prend plus de temps à se stabiliser dans le modèle de tissu tridimensionnel (12.5 à 22.5 msec) comparativement à un modèle de tissu bidimensionnel (9.7 à 17.5 msec). La montée vers une valeur stable est plus raide pour $\Delta = 100$ comparativement à $\Delta = 200 \mu\text{m}$, ce qui implique un temps de stabilisation plus long. L'accroissement de V_{m} avec la résistance de couplage est prévu dans ces simulations. Les résultats sont en accord avec ceux déjà obtenus (voir Figure 4.6).

La figure 4.14 démontre la stabilisation de V_{m} dans la direction latérale. Les graphiques ont la même allure que celle dans la direction transversale. V_{m} varie entre 195 et 355 V/s et se stabilise dans une plage de 9.35 jusqu'à 1375 msec pour $\Delta = 100 \mu\text{m}$. Dans le cas où $\Delta = 200 \mu\text{m}$, V_{m} varie entre 202 et 370 V/s et la plage de stabilisation est entre 12.8 à 18 msec. Le temps de stabilisation de la dérivée maximale du potentiel augmente en doublant la distance Δ .

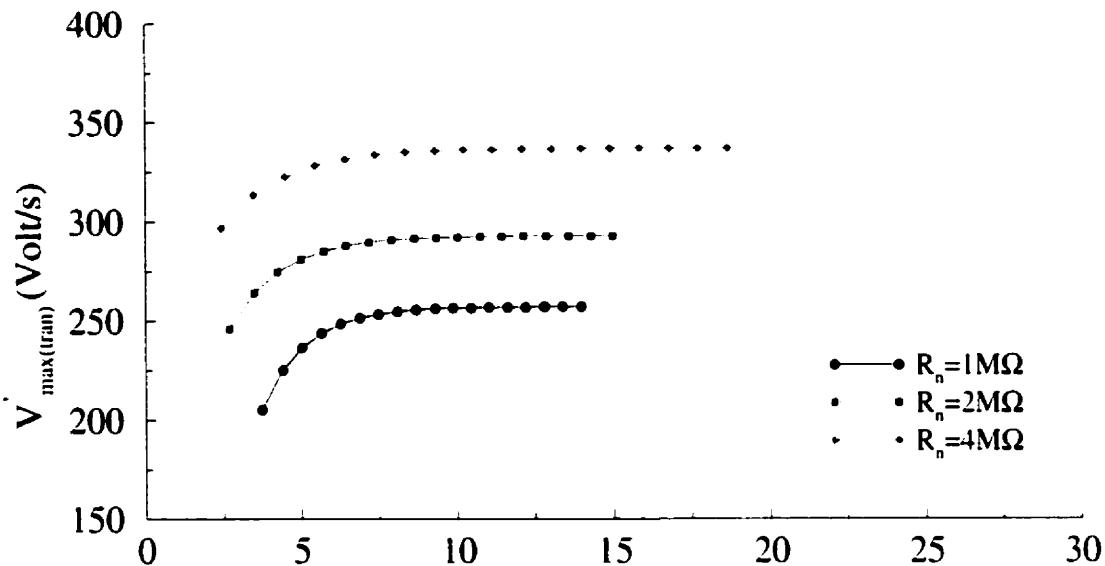
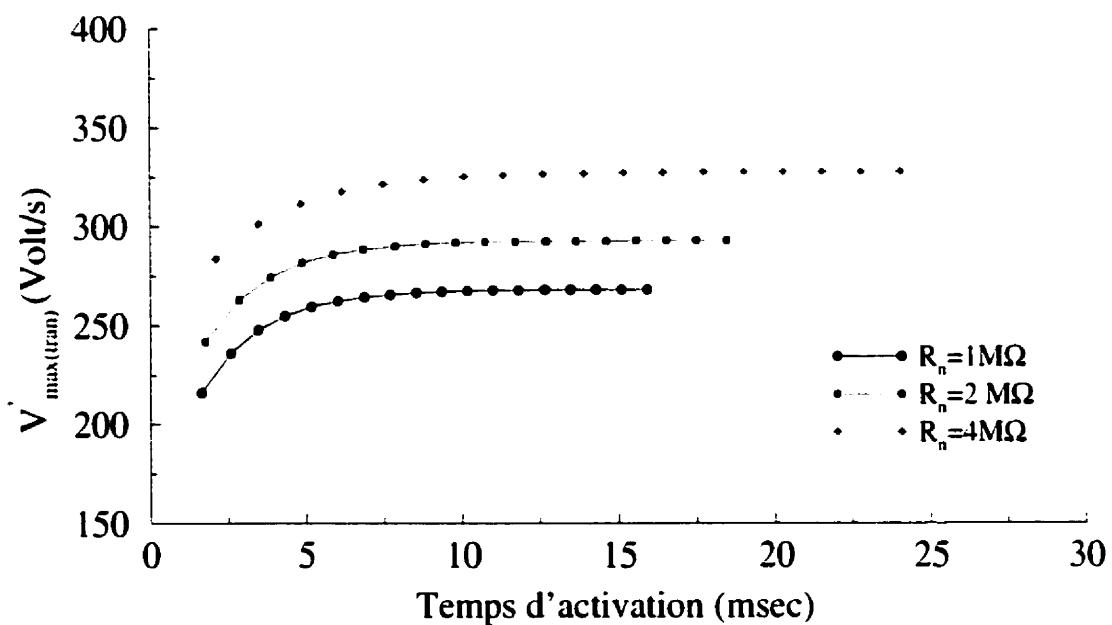
Modele 2D, $\Delta=100 \mu\text{m}$ Modele 2D, $\Delta=200 \mu\text{m}$ 

Figure 4.12. Stabilisation de la dérivé maximale du potentiel suivant la direction transversale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu bidimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à $100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau du bas.

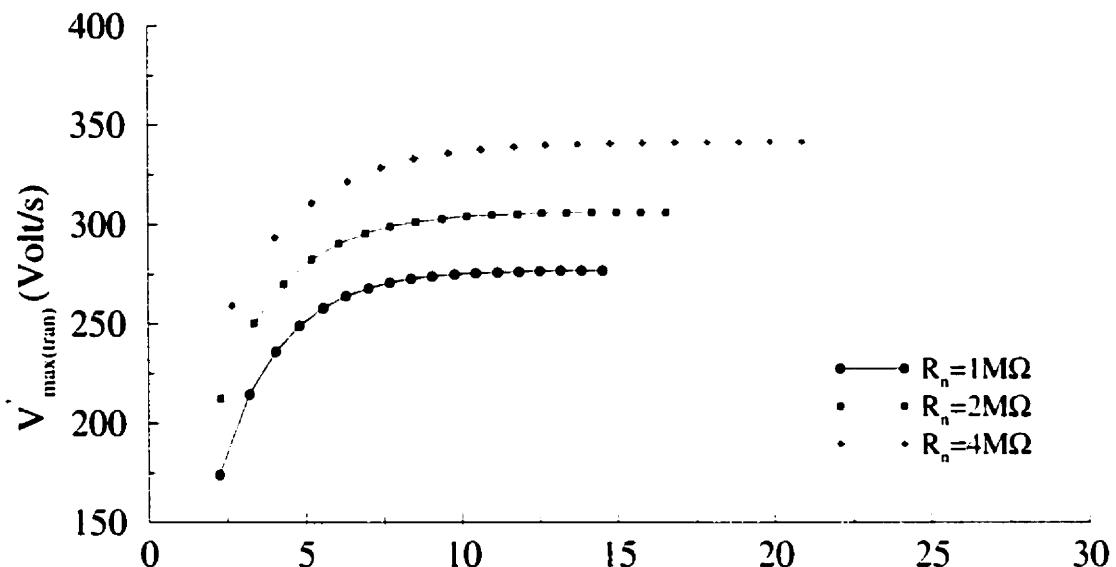
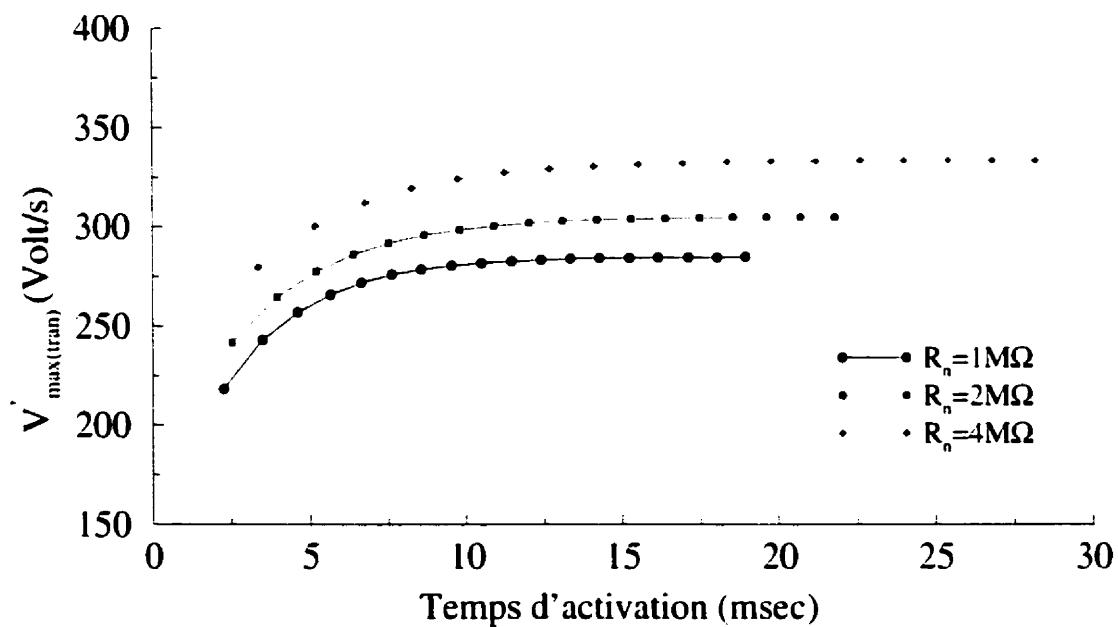
Modele 3D, $\Delta=100 \mu\text{m}$ Modele 3D, $\Delta=200 \mu\text{m}$ 

Figure 4.13. Stabilisation de la dérivé maximale du potentiel suivant la direction transversale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à $100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau du bas.

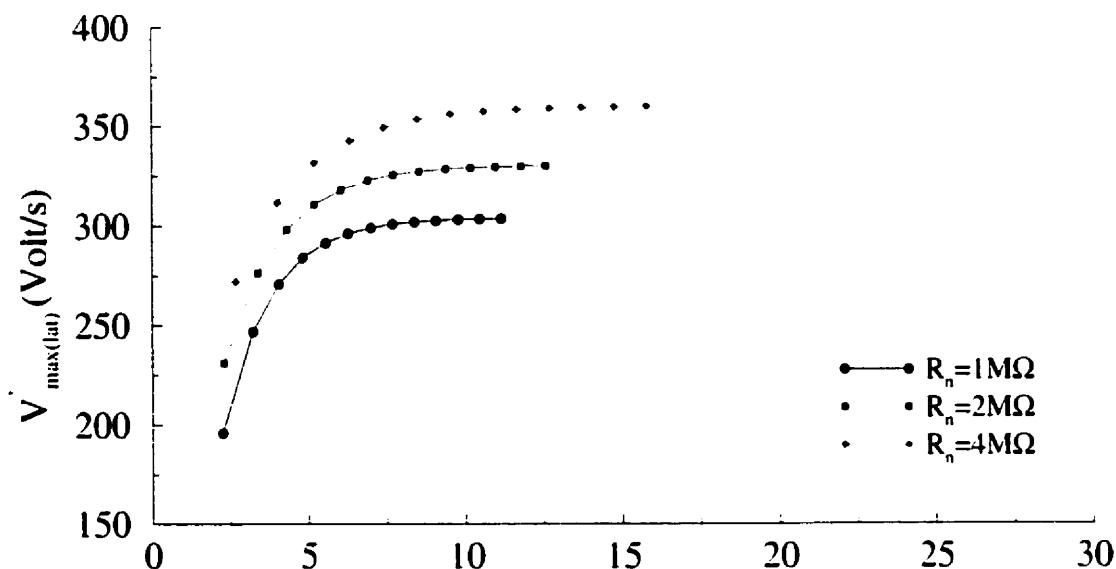
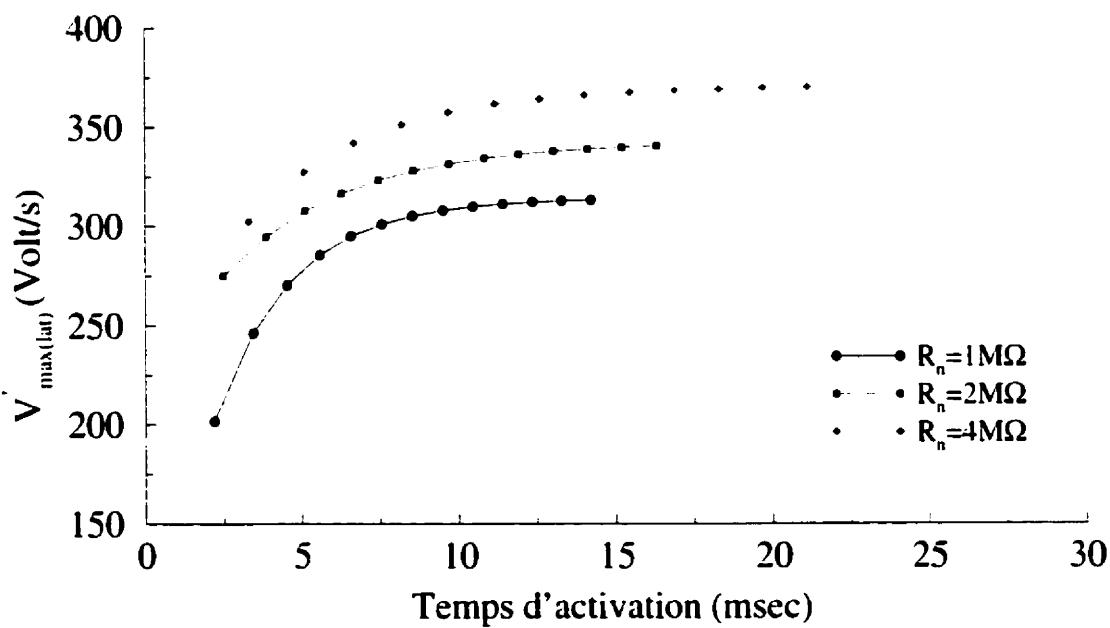
Modele 3D, $\Delta=100 \mu\text{m}$ Modele 3D, $\Delta=200 \mu\text{m}$ 

Figure 4.14. Stabilisation de la dérivé maximale du potentiel suivant la direction latérale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à $100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau du bas.

La vitesse de conduction est la deuxième caractéristique du potentiel d'action qui va être étudiée. Les figures 4.15 et 4.16 illustrent les variations de la vitesse de conduction longitudinale (θ_{m}) en fonction du temps d'activation des cellules dans le câble où la stimulation a été appliquée. Les simulations sont faites sur un modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel respectivement avec trois valeurs de résistances pour chaque cas.

Pour une valeur de $\Delta=100$ et $200 \mu\text{m}$ dans le modèle 2D, l'effet de la résistance de couplage est évident sur la stabilisation de la vitesse de conduction. Dans le cas où $R_n = 1 \text{ M}\Omega$, la propagation du potentiel d'action est retardée. Elle débute à 3.5 msec et elle atteint sa valeur finale à 8.4 msec pour une valeur de 0.727 m/s. L'accroissement de la résistance de couplage active les cellules à des instants de temps plus petits que pour $R_n = 1 \text{ M}\Omega$. En augmentant la valeur de Δ , la vitesse de conduction se stabilise à des instants de temps inférieurs à ceux de $\Delta=100 \mu\text{m}$ (6 msec au lieu de 8.4 msec).

Dans le cas du modèle de tissu tridimensionnel et pour les deux valeurs de Δ , la vitesse de conduction se stabilise aux alentours de 0.68 m/s à un temps d'activation de 7 msec. L'effet de la propagation retardée n'existe pas dans ce cas. Le modèle tridimensionnel ajoute une charge à la propagation. Cette charge élimine le retard de propagation dû aux différentes valeurs de la résistance de couplage transversale par le fait d'avoir plus de courant dans la direction longitudinale que dans les autres directions.

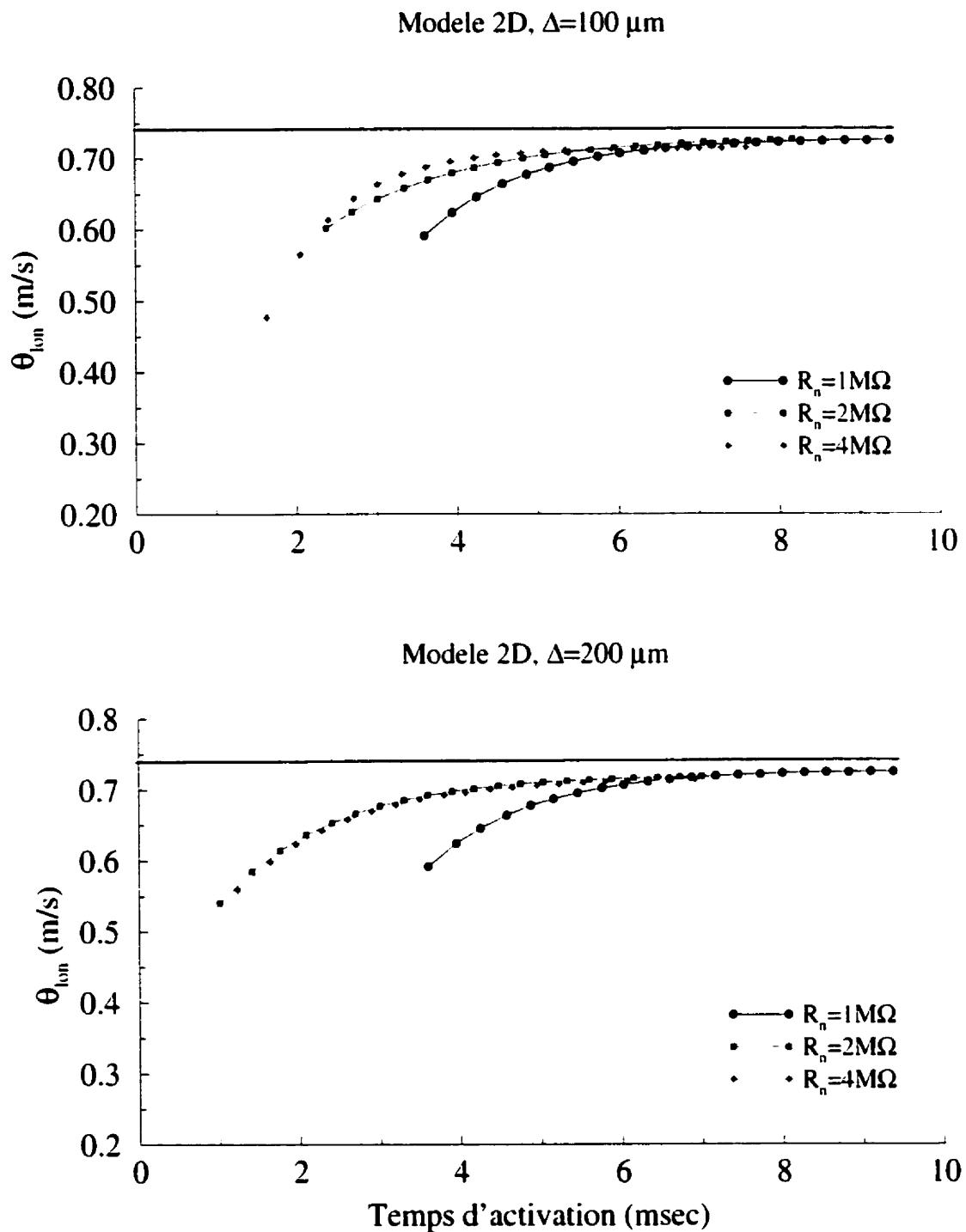


Figure 4.15. Stabilisation de la vitesse de conduction longitudinale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu bidimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à $100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau du bas.

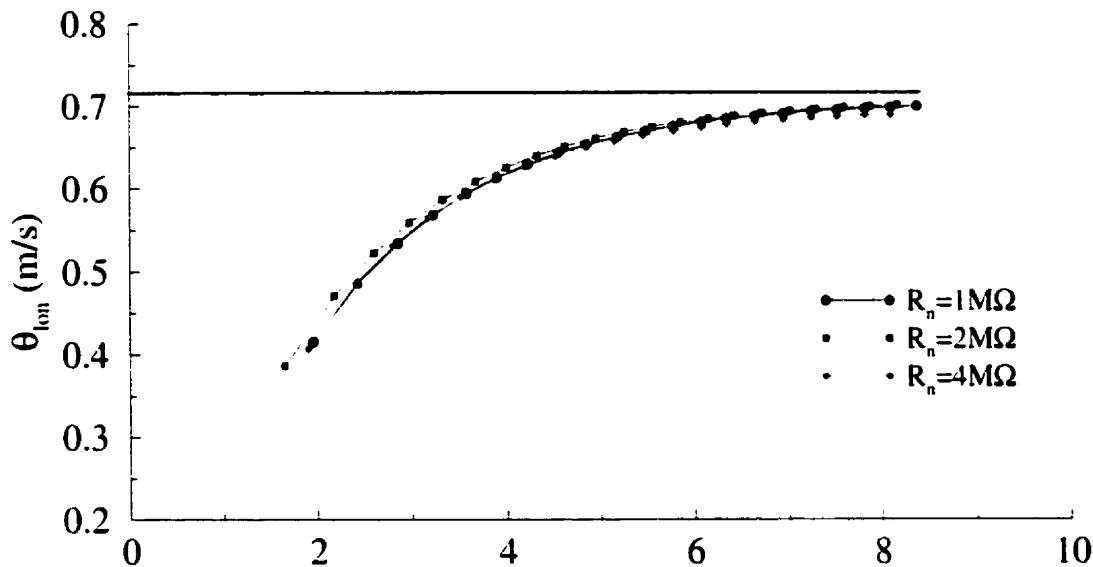
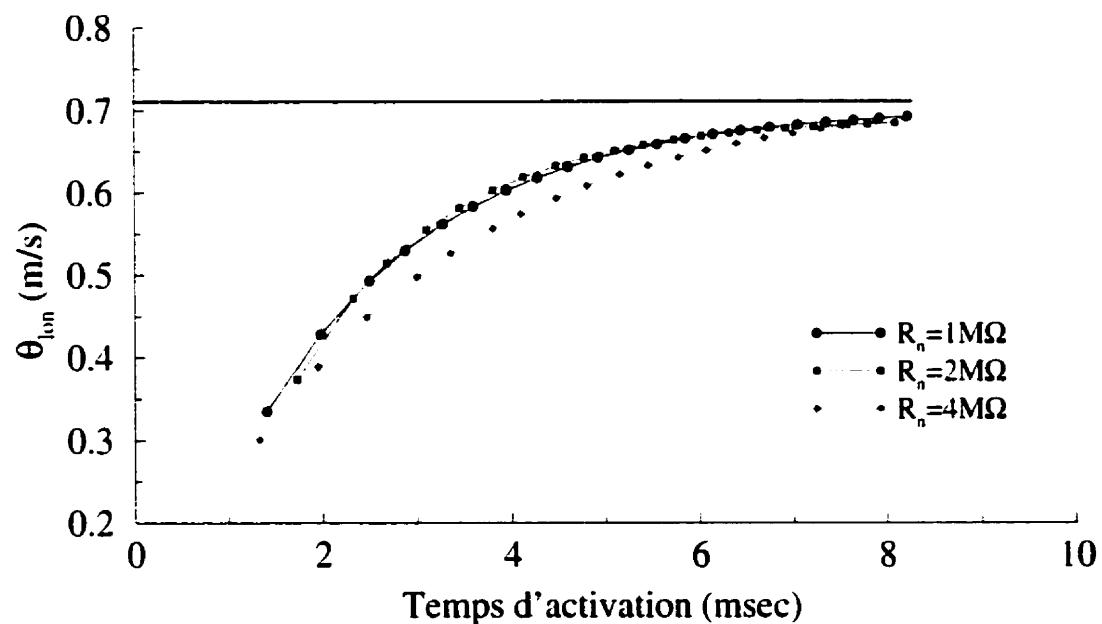
Modele 3D, $\Delta=100 \mu\text{m}$ Modele 3D, $\Delta=200 \mu\text{m}$ 

Figure 4.16. Stabilisation de la vitesse de conduction longitudinale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à $100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau du bas.

Les figures 4.17 et 4.18 illustrent les variations de la vitesse de conduction transversale θ_{max} en fonction du temps d'activation à un segment donné dans les câbles successifs. Pour une valeur de $\Delta=100 \mu\text{m}$ et une résistance de couplage égale à $1 \text{ M}\Omega$, la vitesse de conduction débute à 0.075 m/s à un instant égale à 3.75 msec et elle atteint une valeur finale de 0.085 m/s après 10.4 msec . Maintenant si on double la résistance R_n , l'activation débute à 2.5 msec pour une valeur de 0.062 msec et la valeur finale de vitesse est atteinte à 11.25 msec (0.0705 m/s). Pour une valeur de $R_n = 4 \text{ M}\Omega$, θ_{max} varie entre 0.048 (comme valeur initiale à $t= 2.4 \text{ msec}$) et 0.054 m/s (comme valeur finale atteinte à 13.85 msec). Dans le cas où la valeur de Δ est égale à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau de bas, θ_{max} se stabilise, à 13.5 msec pour atteindre une valeur finale de 0.061 m/s pour $R_n = 1 \text{ M}\Omega$, à 15.5 msec pour atteindre une valeur finale de 0.052 m/s pour $R_n = 2 \text{ M}\Omega$, et à 16.25 msec pour atteindre une valeur finale de 0.0395 m/s pour $R_n = 4 \text{ M}\Omega$.

Pour le modèle de tissu tridimensionnel avec $\Delta = 100 \mu\text{m}$, la marge de variabilité de θ_{max} est entre 0.0735 et 0.049 m/s et le début de l'activation est au alentour de 2.5 msec pour des valeurs qui varient entre 0.052 et 0.037 m/s . θ_{max} se stabilise respectivement à 12.5 , 14 et 15.8 msec pour les trois valeurs de la résistance de couplage R_n . Si on double la distance Δ , θ_{max} varie entre 0.053 et 0.035 m/s , le début de l'activation est un peu différent (de 2.27 à 3.4 msec) pour des valeurs entre 0.04 et 0.028 m/s . La valeur stable de θ_{max} est atteinte à 15 , 17.5 et 22.5 msec pour les trois valeurs respectives de la résistance transversale R_n .

Les résultats montrent que la stabilisation de la vitesse de conduction dans le modèle de tissu tridimensionnel prend plus de temps comparativement au modèle de tissu bidimensionnel pour les valeurs de Δ déjà utilisées. On note ici que la forme des courbes de vitesses est plus lisse pour des valeurs de Δ assez élevées.

La figure 4.19 montre la stabilisation de la vitesse de conduction θ_w dans la direction latérale avec le temps d'activation d'un point donné dans des tranches successives. Dans le cas où $\Delta=100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut, la vitesse initiale varie entre 0.0515 et 0.035 m/s et la valeur finale de la vitesse de conduction varie entre 0.073 et 0.048 m/s pour des résistances de couplage latéral variant entre 1 M Ω et 4 M Ω . La marge de temps pour avoir des valeurs stables est de 10 à 12.6 msec. Maintenant si on regarde le panneau de bas où $\Delta=200 \mu\text{m}$ et pour les mêmes valeurs de résistances, la vitesse de conduction initiale a une valeur maximale de 0.04 m/s et une valeur minimale de 0.028 m/s. La valeur finale de cette vitesse change, entre 0.0527 et 0.035 m/s, à des instants de temps égal à 12.16, 13.18 et 14.78. Les courbes de vitesse de conduction latérale se comportent de manière similaire aux résultats obtenus dans le cas de vitesse de conduction transversale. La différence qui existe entre les résultats obtenus dans ces directions est due probablement à la topologie de connexions. Les tableaux 4.2 et 4.3 illustrent d'une manière plus précise les différences en termes de temps de la stabilisation de la dérivée maximale du potentiel et de la vitesse de conduction. Ce temps est calculé en fonction de la résistance de couplage pour deux valeurs de la distance Δ .

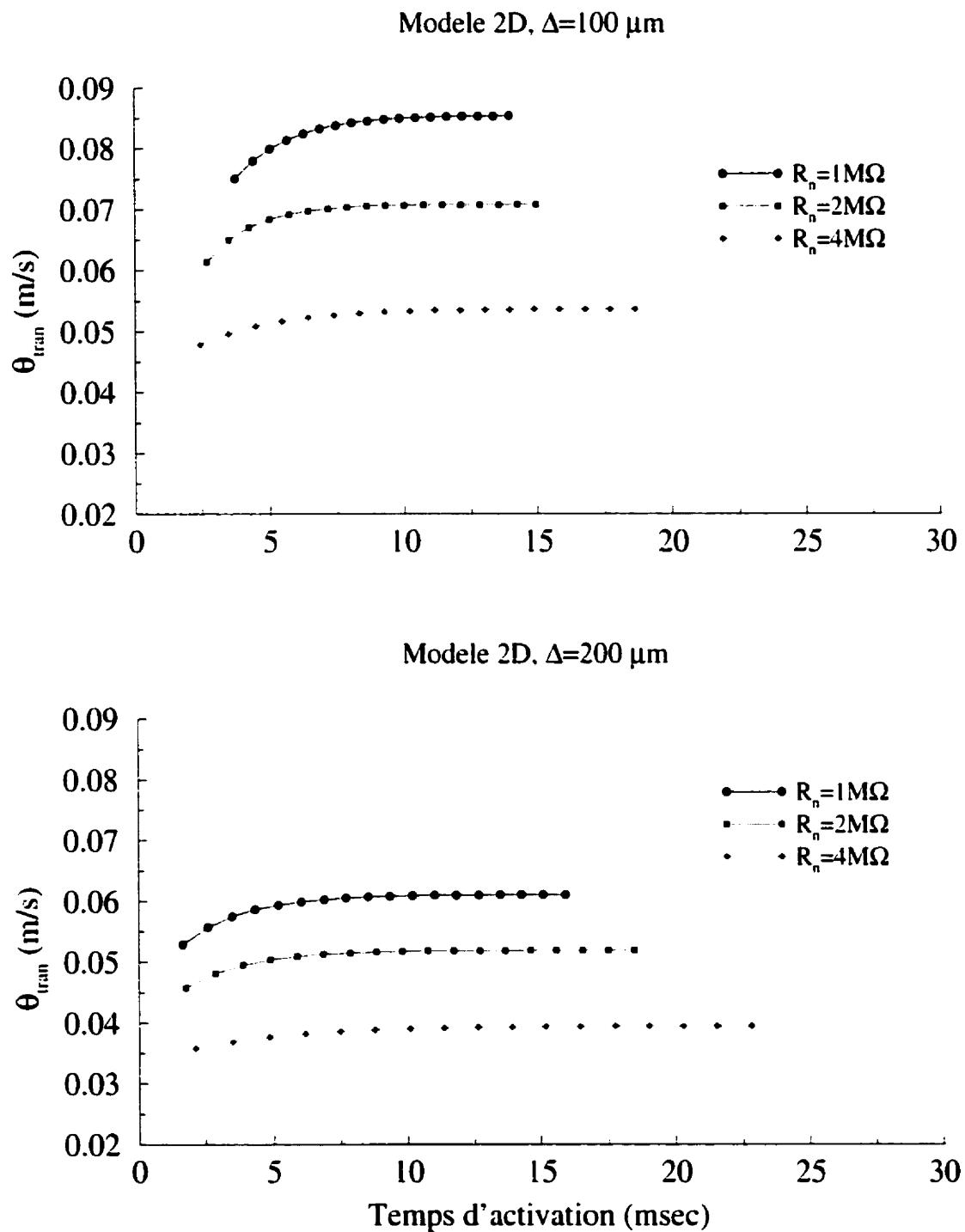


Figure 4.17. Stabilisation de la vitesse de conduction transversale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu bidimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à $100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau du bas.

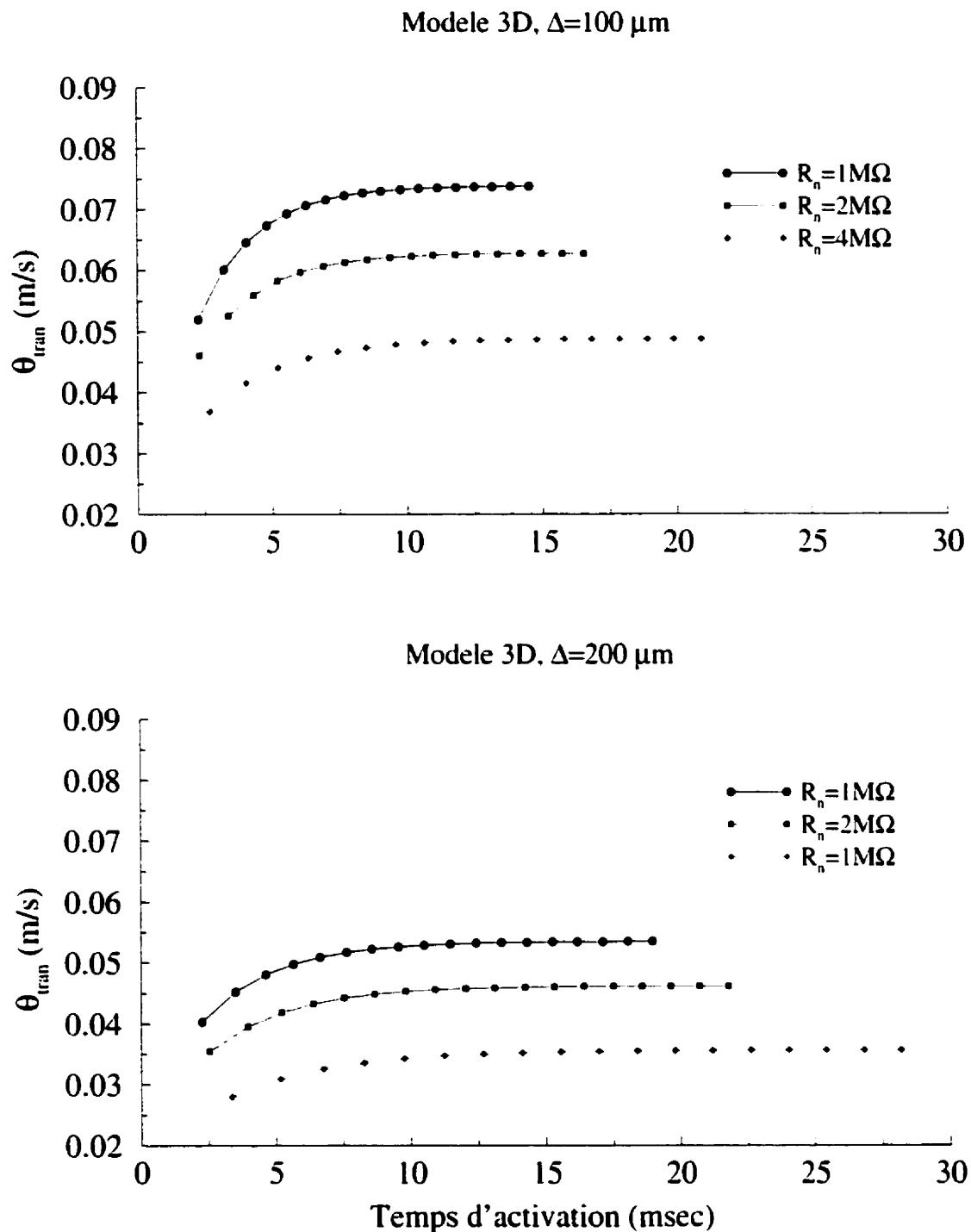


Figure 4.18. Stabilisation de la vitesse de conduction transversale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à $100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau du bas.

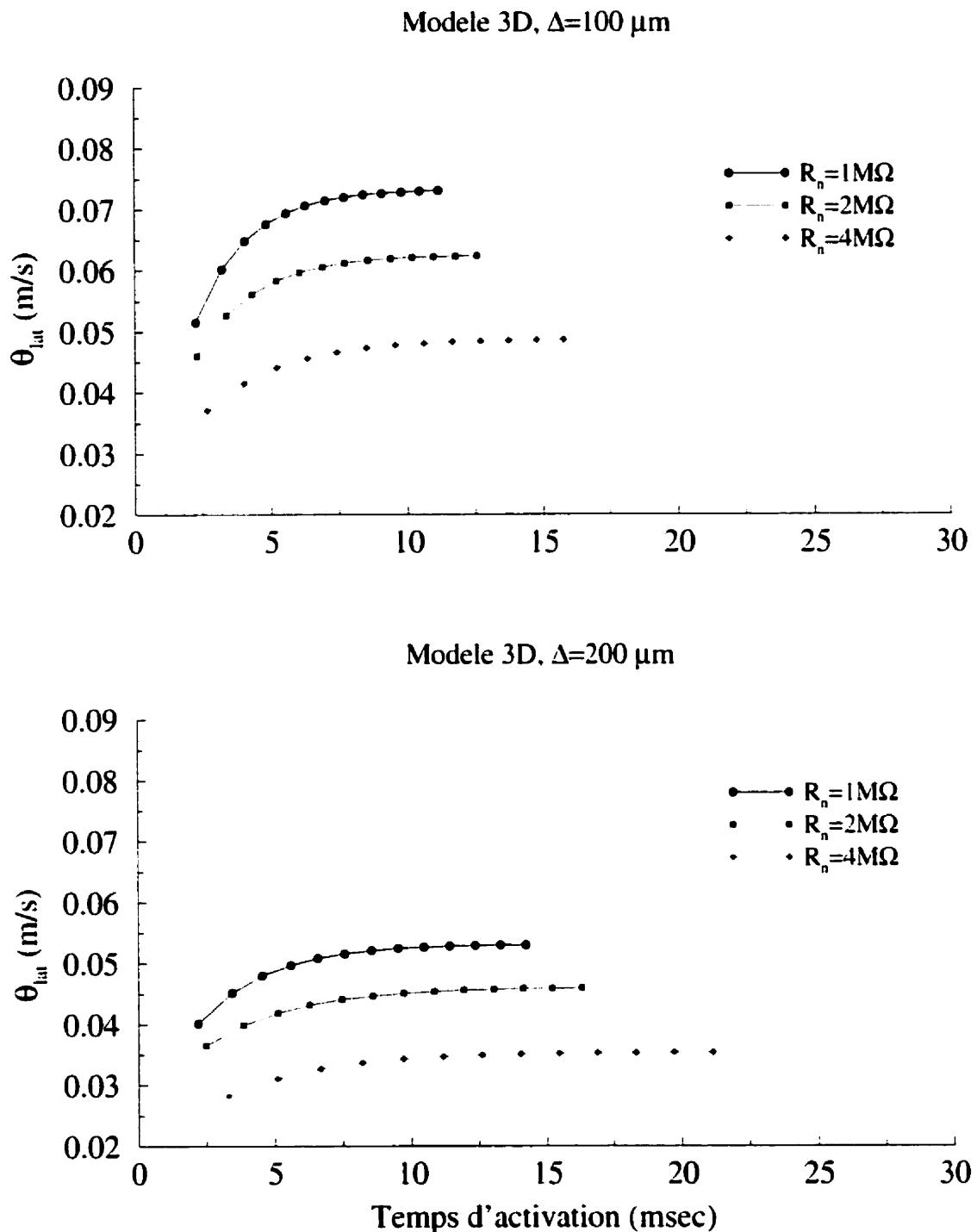


Figure 4.19. Stabilisation de la vitesse de conduction latérale avec le temps d'activation dans un modèle de tissu tridimensionnel pour trois valeurs de résistance de couplage R_n . La distance Δ entre deux résistances est égale à $100 \mu\text{m}$ dans le panneau du haut et à $200 \mu\text{m}$ dans le panneau du bas.

Tableau 4.2. Stabilisation de la dérivée maximale du potentiel et de la vitesse de conduction en fonction du temps d'activation.

Temps de stabilisation en msec dans le Modèle 2D						
	$\Delta=100 \mu\text{m}$			$\Delta=200 \mu\text{m}$		
	$R_n=1\text{M}\Omega$	$R_n=2\text{M}\Omega$	$R_n=4\text{M}\Omega$	$R_n=1\text{M}\Omega$	$R_n=2\text{M}\Omega$	$R_n=4\text{M}\Omega$
$V_{\max(\text{lon})}$	8	6	6	8	5	5
$V_{\max(\text{tran})}$	9.7	10.9	12.4	12.5	15	17.5
θ_{lon}	8.4	6	6	8.5	5.5	5.5
θ_{tran}	10.4	11.25	13.85	13.5	15.5	16.25

Tableau 4.3. Stabilisation de la dérivée maximale du potentiel et de la vitesse de conduction en fonction du temps d'activation.

Temps de stabilisation en msec dans le Modèle 3D						
	$\Delta=100 \mu\text{m}$			$\Delta=200 \mu\text{m}$		
	$R_n=1\text{M}\Omega$	$R_n=2\text{M}\Omega$	$R_n=4\text{M}\Omega$	$R_n=1\text{M}\Omega$	$R_n=2\text{M}\Omega$	$R_n=4\text{M}\Omega$
$V_{\max(\text{lon})}$	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
$V_{\max(\text{tran})}$	12.5	14	17.5	15.75	18.75	22.5
$V_{\max(\text{Lat})}$	9.35	11	13.75	12.8	15	18
θ_{lon}	7	7	7	7	7	7
θ_{tran}	12.5	14	15.8	15	17.5	22.5
θ_{Lat}	10	11.5	12.6	12.16	13.18	14.78

4.4- DISCUSSION

Ce chapitre montre les résultats de simulation de la propagation de l'excitation électrique dans un modèle de tissu cardiaque bidimensionnel et tridimensionnel. L'approche utilisée offre la possibilité de reproduire, de façon adéquate, les traits de l'organisation structurelle du tissu cardiaque en introduisent une variabilité réaliste dans les caractéristiques de la montée du potentiel d'action. Ce potentiel dû à la propagation électrotonique du potentiel membranaire.

Le modèle tridimensionnel est une extension du modèle bidimensionnel. Cette extension est accomplie par un réseau de connexions entre les tranches adjacentes pour former une autre direction de propagation. Le modèle anisotrope d'un tissu épais exige un temps de calcul plus grand que celui du modèle bidimensionnel. Ces exigences augmentent de façon linéaire avec le nombre des divisions par câble, le nombre des câbles et de manière non linéaire avec le nombre des tranches. Les figures 4.1 et 4.2 confirment ce fait. Avec l'approche standard [166], la grandeur du réseau mène à une augmentation linéaire du temps requis pour calculer le courant ionique et à un système matricielle rendant le calcul extrêmement complexe.

La stabilité de l'approche de solution a été testée en fonction de Δx et Δt sur un modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel. Les simulations ne montrent pas des changements importants pour des valeurs de Δx entre 20 et 40 μm . Des variations

raisonnables ont été enregistrées dans les valeurs de la dérivée maximale du potentiel et la vitesse de conduction en fonction du pas temporel. Ces résultats confirment une bonne stabilité de l'approche choisie (figures 4.3 et 4.4).

La dérivée maximale du potentiel d'action ainsi que la vitesse de conduction transversale ont été analysée en fonction de la résistance de couplage (Figures 4.6, 4.7 et 4.8) pour trouver une équivalence entre les variations de R_n et Δ et pour voir la façon dont le mur de briques se comporte. Les résultats obtenus ne montrent pas une relation entre ces deux paramètres et la topologie de connexions ne se manifeste pas comme étant un modèle continu.

Une série de simulations ont été réalisée sur un modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel respectivement en fonction du temps d'activation afin d'étudier les différences de la stabilisation entre les deux modèles. Une stimulation ponctuelle a été appliquée au coin et au centre du tissu. Les résultats démontrent que la dérivée maximale du potentiel ainsi que la vitesse de conduction exigent un temps plus long pour se stabiliser dans un modèle de tissu tridimensionnel par rapport à un modèle de tissu bidimensionnel (Figures 4.10 jusqu'à Figure 4.19). Les tableaux 4.2 et 4.3 résument les valeurs obtenues. On mentionne ici que la stabilisation est très rapide dans le cas d'une stimulation linéaire (front d'onde plan). Ce fait est attribué à l'absence des flux de courants (puits) dans la direction perpendiculaire à la direction de propagation. Le

phénomène des puits elliptiques a été observé expérimentalement durant la conduction longitudinale dans un myocarde anisotrope [200].

Une autre différence entre les deux modèles de tissus est l'amplitude du courant de stimulation. Dans le cas d'une stimulation au centre du tissu et afin d'établir un front d'onde propageant, l'amplitude du courant de stimulation dans un modèle de tissu tridimensionnel est trois fois plus élevée que celle d'un modèle de tissu bidimensionnel. Ce fait s'explique par le passage d'un courant longitudinal les cellules, transversale entre les câbles, et latérale entre les tranches à un point donné dans le tissu. L'ensemble de ces courants se manifeste par un grand nombre de puits. Ces puits essayent d'attirer le maximum de courants d'où la nécessité d'un courant de stimulation plus fort pour que le front d'onde se propage.

Les données de Sommer et Scherer [170] ont été approximées en simulant un patron régulier de connexions. La méthode est applicable quel que soit l'arrangement de connexions transversales et latérales. Dans les simulations, la distance entre les câbles est fixée à $25 \mu\text{m}$ (centre au centre). Différentes valeurs de la résistance de couplage R_n et de la distance de connexion Δ ont été utilisées. Les valeurs de R_n sont choisies de façon à tenir compte des valeurs de la résistance intercellulaire [171,172]. Ceci permet de simuler le comportement d'un tissu anisotrope uniforme tel que le muscle ventriculaire ou un tissu de myocarde anisotrope non uniforme.

La propagation de l'onde plane transversale ou latérale est déterminée par les valeurs de R_n et Δ . En effet, Δ spécifie la contribution de la résistance du câble à la résistance effective transversale ou latérale pour le flux de courant. Selon la topologie du réseau adopté, la moitié des jonctions dans un câble sont des connexions d'entrée qui reçoivent un courant excitant du câble adjacent. L'autre moitié des jonctions sont des connexions de sortie qui transmettent le courant excitant au prochain câble pour soutenir la propagation. Les résultats obtenus (figures 4.6, 4.7, et 4.8) confirment l'effet de R_n et Δ sur la dérivée maximale du potentiel et la vitesse de conduction dans la direction transversale.

La génération d'onde plane dans toutes les directions implique une activation simultanée de tous les câbles du réseau à une position donnée dans le feuillet. Donc, la propagation du potentiel d'action dans les câbles adjacents est parfaitement synchronisée. Le gradient du potentiel est égal à zéro. Chaque câble se comporte comme s'il était isolé de son voisinage. Le front d'onde plan est indépendant de R_n et Δ suivant la direction longitudinale. Ce fait se manifeste dans les résultats de simulation obtenus pour la vitesse de conduction longitudinale quel que soit le type de stimulation appliqué. Ces résultats ont été utilisés pour vérifier les valeurs atteintes par la dérivée maximale du potentiel et de la vitesse de propagation.

Le modèle développé prédit une variation de potentiel le long de la fibre. Ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux [64]. Il prédit aussi une grande valeur de

V_{max} dans la direction transversale ainsi que la présence d'une rainure dans la forme du potentiel d'action pour une valeur élevée de la résistivité transversale [64,68]. Ces résultats concordent avec ceux qui obtenus par Clerc [53] et contredisent le comportement trouvé par Spach et al. [167], Tsuboi et al. [64].

Comme nos simulations sont faites sur des tissus de 1 à 2 mm d'épaisseur, l'effet de la rotation des fibres n'est pas significatif. L'inclusion du milieu extracellulaire augmente la taille du problème à résoudre et rend le temps d'exécution plus long. Cela n'est pas nécessaire dans notre cas où on a analyse la propagation du point de vue macroscopique. Les dimensions du tissu font augmenter le nombre des inconnus à déterminer. Cela implique un grand espace mémoire pour stocker la matrice et un temps de calcul très lent.

CHAPITRE V

SIMULATION DE LA RÉENTRÉE DANS UN MODÈLE DE TISSU BIDIMENSIONNEL

Ce chapitre présente les simulations de la réentrée dans un modèle de tissu cardiaque à deux dimensions. Son principal but est d'étudier les facteurs qui affectent la stabilité de l'activité réentrant. Ces derniers ont été effectués en analysant la dynamique de cette activité et ainsi la relation qui existe entre la durée du potentiel d'action et l'intervalle diastolique. Cette relation est appelée la restitution électrique [173,25,174,26,175]. Les travaux expérimentaux et les études de simulations démontrent que les fronts d'ondes de la réentrée (ondes spirales) peuvent être stationnaires, se déplacent en effectuant des méandres, ou une déstabilisation qui ressemble à la fibrillation [176,27]. Ces études suggèrent que la dynamique de la restitution électrique a des implications particulières sur le développement des arythmies ventriculaires. En particulier, la pente de la courbe de restitution pourrait déterminer si une onde spirale se divise à des spirales multiples en créant une transition de la tachycardie ventriculaire (VT) vers la fibrillation ventriculaire (VF) [27,177,178].

Un grand nombre d'études a été réalisé pour étudier le déplacement en méandre et la multiplication (dissociation ou breakup) des spirales dans des préparations

expérimentales [179,158,134] et dans des modèles de simulations multidimensionnelles [180,181]. Karma [27] et Courtemanche [176] s'adressent, d'une manière explicite, au rôle de la courbe de restitution dans des simulations de la réentrée dans un modèle de tissu à deux dimensions. Karma a trouvé que l'accroissement rapide de la pente de la courbe de restitution engendre une activité réentrantne instable menant à la déstabilisation. Cette étude a été faite sur un modèle de potentiel d'action cardiaque à deux variables. Courtemanche a remarqué que l'accélération de la dynamique du courant entrant lent I_{si} , dans un modèle de potentiel d'action de Beeler-Reuter [30], diminue la durée du potentiel d'action et la période réfractaire absolue. De plus cette accélération réduit la pente maximale de la courbe de restitution et la possibilité d'avoir une dissociation du front d'onde.

L'importance de la pente maximale des courbes de restitutions et la plage de l'intervalle diastolique dans lequel la pente est raide sur la stabilité de la réentrée n'est pas évidente. Il n'est pas aisés de montrer comment les propriétés de restitutions d'une cellule isolée peuvent prédire la stabilité de la réentrée dans des modèles de tissus multidimensionnels. Les études démontrent que les courants membranaires et le courant axial altèrent les propriétés des courbes de restitutions [182]. Garfinkel et al. [183] ont examiné l'importance de la restitution de la durée du potentiel d'action et de la vitesse de conduction sur la réentrée de l'onde spirale dans un modèle de tissu à deux dimensions. Le modèle membranaire de Luo-Rudy I [33] a été modifié afin d'éliminer les propriétés de restitutions causées par le recouvrement de l'inactivation des courants potassiques,

calciques et sodiques. Ils ont trouvé que la restitution de courants calciques et sodiques sont les principaux déterminants de la pente de la courbe de restitution. Awada et al. [184] ont étudié l'effet du courant calcique sur la stabilité de l'activité réentrant dans un modèle de tissu à deux dimensions. Ils ont changé la conductance maximale \bar{g}_v sur une large plage dans la formulation ionique de Luo-Rudy I [33]. La diminution de \bar{g}_v réduit la durée du potentiel d'action. Ceci engendre un décroissement de la pente de la courbe de restitution et par conséquent une activité réentrant stable. Leurs résultats suggèrent l'existence d'une valeur critique de \bar{g}_v entre un régime stable et un régime instable. Récemment, Vigmond et al. [160] ont analysé la stabilité de la réentrée dans un modèle de câble tridimensionnel en incluant l'effet de rotation des fibres. Trois protocoles de stimulation ont été utilisés afin de construire les courbes de restitutions correspondantes. Ils ont changé les conductances maximales des courants potassiques, sodiques et calciques, et aussi les constantes de temps respectives. Leurs résultats suggèrent que l'accélération de la dynamique du courant entrant lent augmente la prévention de la dissociation.

Afin d'analyser la dépendance de la courbe de restitution en fonction de la dynamique des courants ioniques, plusieurs simulations ont été effectuées sur une cellule unique et sur un modèle de tissu à deux dimensions pour construire les courbes de restitutions correspondantes. À travers ces simulations, on a vérifié la dépendance de la pente des courbes de restitutions en fonction des valeurs maximales des conductances des canaux ioniques \bar{g}_v et \bar{g}_k . Le paragraphe suivant illustre la méthodologie utilisée afin de

relier la durée du potentiel d'action avec l'intervalle diastolique précédente. Cette relation est illustrée par la figure 5.1.

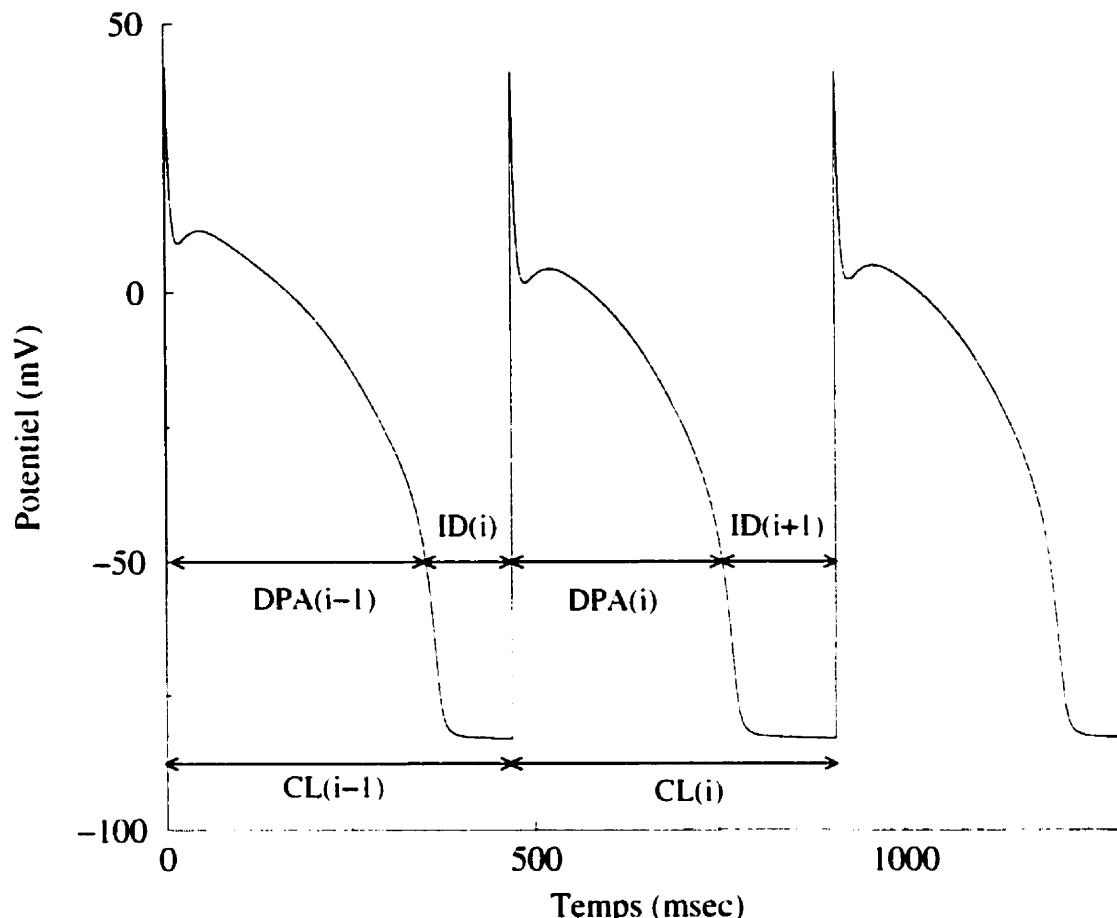


Figure 5.1. Représentation schématique de la relation qui existe entre la durée du potentiel d'action et l'intervalle diastolique. La longueur du cycle (CL_i) est égale à la somme du $DPA_i + ID_{i+1}$. DPA et ID sont calculés lorsque le potentiel d'action atteint une valeur égale à -50 mV durant la montée du potentiel d'action (dépolarisation) et la repolarisation.

5.1- CONSTRUCTION DES COURBES DE RESTITUTIONS POUR UNE CELLULE ISOLÉE

La dépendance de la durée du potentiel d'action (DPA) sur l'intervalle diastolique précédent (ID) est déterminée en utilisant le protocole de stimulation S1-S2. Au début, on

stimule la cellule par un train d'impulsions. L'amplitude et la durée de chaque impulsion sont respectivement fixés à $40 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ et 1 msec. Les stimulations sont appliquées lorsque le potentiel d'action atteint une valeur égale à -82 mV . S2 est appliquée après le 20^eme potentiel d'action à l'instant où V correspond -50 mV (phase de repolarisation). Les valeurs initiales des variables de portes ont été enregistrées lorsque le potentiel de la 20^eme stimulation est égal à -82 mV [185]. L'intervalle S1-S2 est varié par un pas de 5 msec. La dérivé maximale du potentiel d'action par rapport au temps V'_{max} est utilisée pour discriminer entre les dépolarisations actives et passives. La durée du potentiel d'action (DPA) est définie par l'intervalle de temps entre la valeur maximale de la dérivée du potentiel et le potentiel à -50 mV repolarisation (V_{-50}). L'intervalle diastolique (ID) est l'intervalle de temps entre la fin de la DPA et la prochaine valeur de V'_{max} . Pour chaque valeur de \bar{g}_n et \bar{g}_K , le courant de stimulation est de $40 \mu\text{A}$ pour une période de 1msec. L'effet de la présence de la latence dans l'intervalle diastolique est négligeable.

L'effet des conductances sur les courbes de restitutions a été étudié en changeant les valeurs maximales de \bar{g}_n et \bar{g}_K des courants calciques I_{si} et potassiques I_K . La diminution de \bar{g}_n réduit le courant entrant lent ce qui entraîne une réduction de la durée du potentiel d'action. De plus l'accroissement du courant potassique, par l'intermédiaire de sa conductance \bar{g}_K , réduit la durée du potentiel d'action. Par la suite, on a calculé la durée du potentiel d'action (DPA) et l'intervalle diastolique (ID) pour chaque valeur de \bar{g}_n et \bar{g}_K . La réponse au protocole de stimulation est 1:1.

Les figures 5.2 et 5.3 illustrent respectivement la variation de la DPA en fonction de l'ID pour chacun des valeurs de \bar{g}_v et \bar{g}_K . On a remarqué des changements importants dans partie ascendante des courbes de restitutions en fonction de ses valeurs. L'accroissement du \bar{g}_K fait augmenter I_K qui à son tour augmente les portes potassiques et entraîne une DPA assez courte. La diminution de \bar{g}_v diminue le courant I_{si} . Ce qui implique une diminution des portes susceptibles à ce courant et une courte DPA.

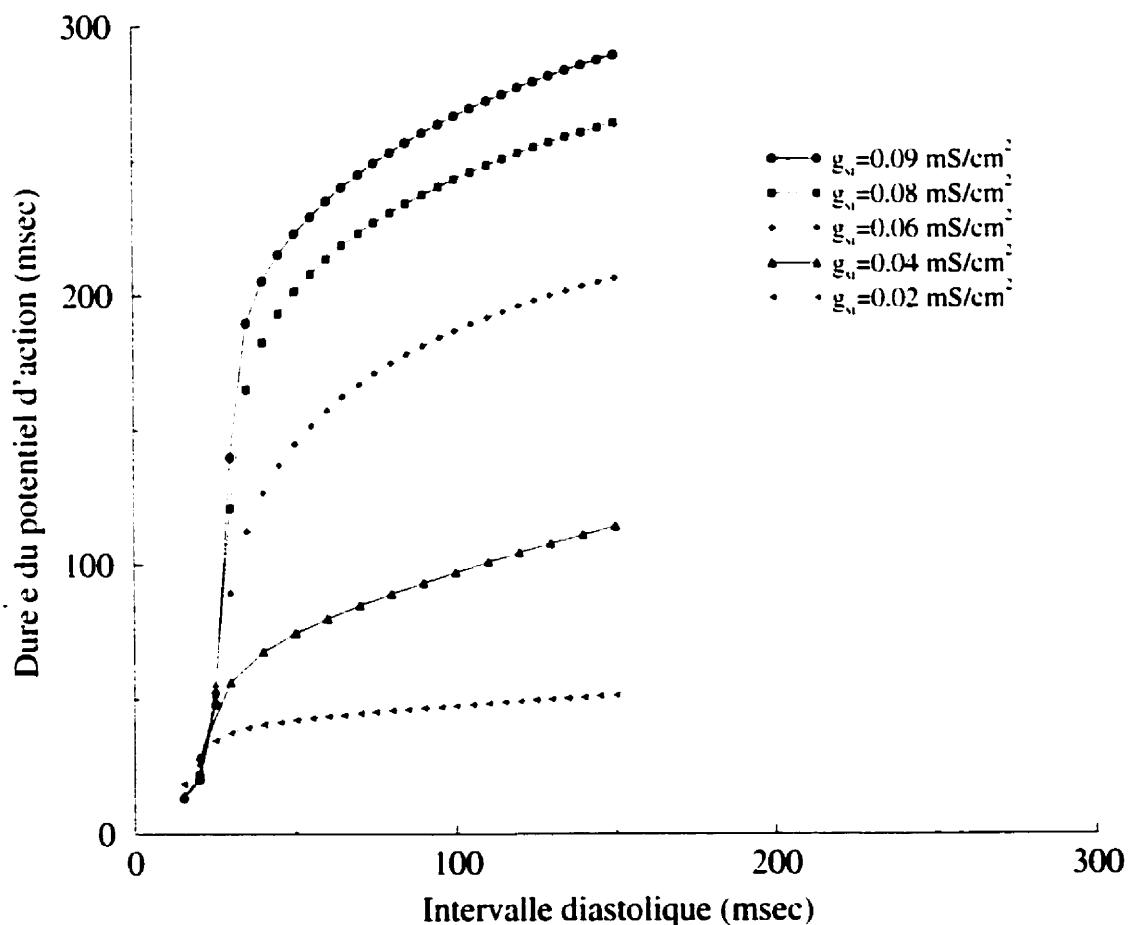


Figure 5.2. Courbes de restitutions pour diverses valeurs de conductance maximale \bar{g}_v pour une cellule isolée. Les variations de \bar{g}_v entraînent des changements significatifs dans la partie ascendante des courbes de restitutions. Cette partie de la courbe décroît avec la diminution de la valeur de \bar{g}_v .

La variabilité de la durée du potentiel d'action en fonction de l'intervalle diastolique est évidente en regardant les graphiques décrivant le changement de la pente de ces courbes $d(DPA)/d(ID)$ en fonction de l'intervalle diastolique pour plusieurs valeurs des conductances comme l'indique les figures 5.4 et 5.5. On n'a pas vérifier la dépendance des courbes de la DPA sur le protocole de stimulation utilisé (S1-S1).

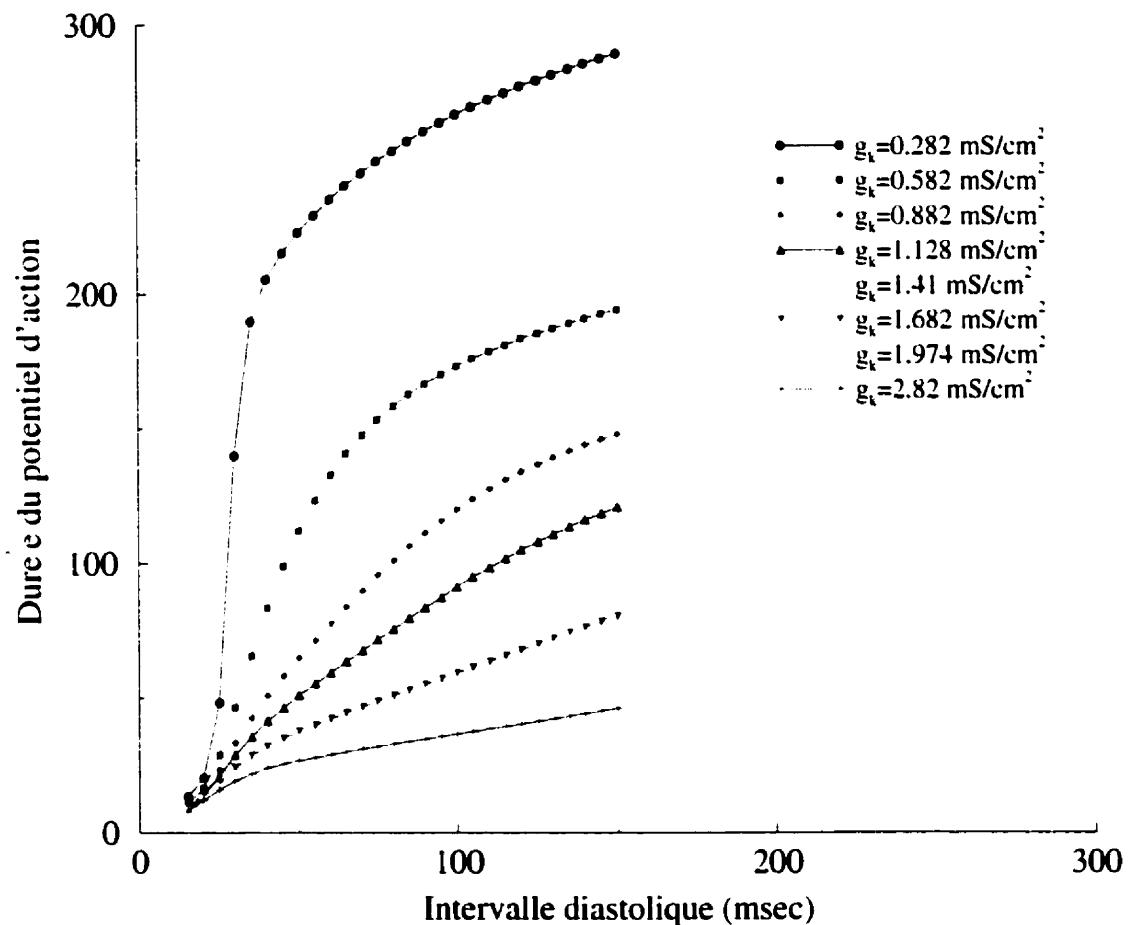


Figure 5.3. Courbes de restitutions en fonction de la conductance maximale \bar{g}_K pour une cellule isolée. Les variations de la valeur de \bar{g}_K engendrent des changements significatifs dans la partie ascendante de la relation qui relie la durée du potentiel d'action avec l'intervalle diastolique. La partie ascendante de la courbe de restitution diminue avec l'accroissement de la valeur de \bar{g}_K .

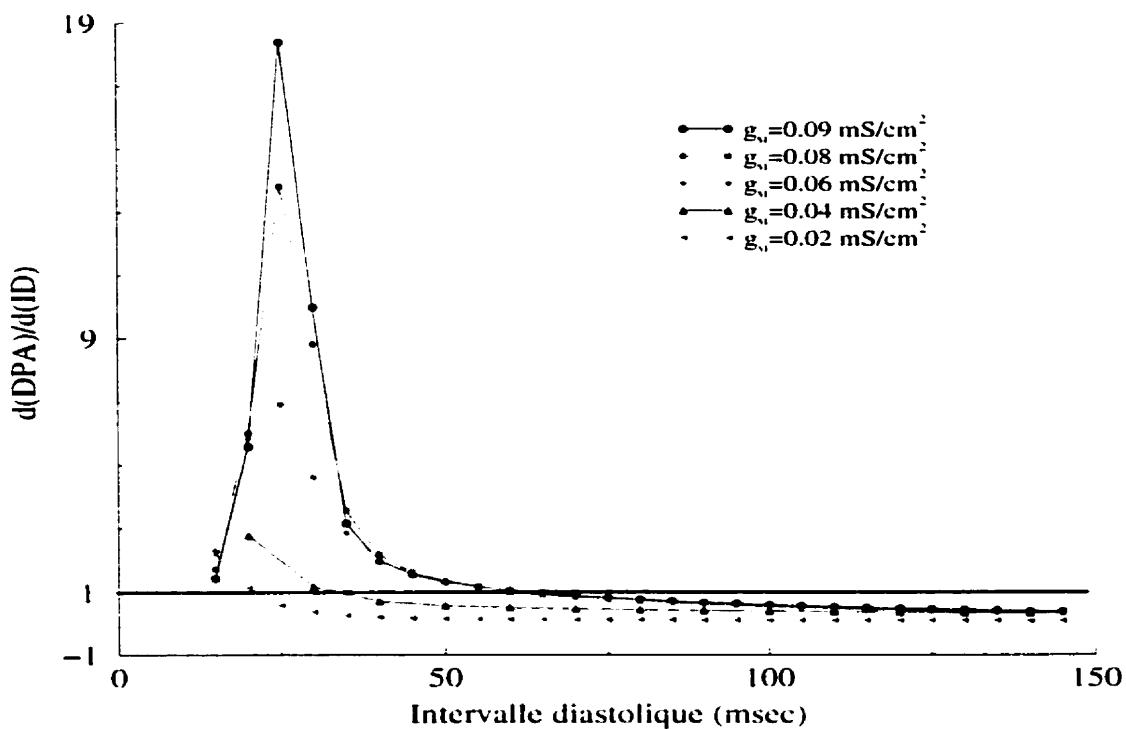


Figure 5.4. Variation de la pente de la courbe de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour des valeurs de \bar{g}_k variant entre 0.09 et 0.02 mS/cm^2 .

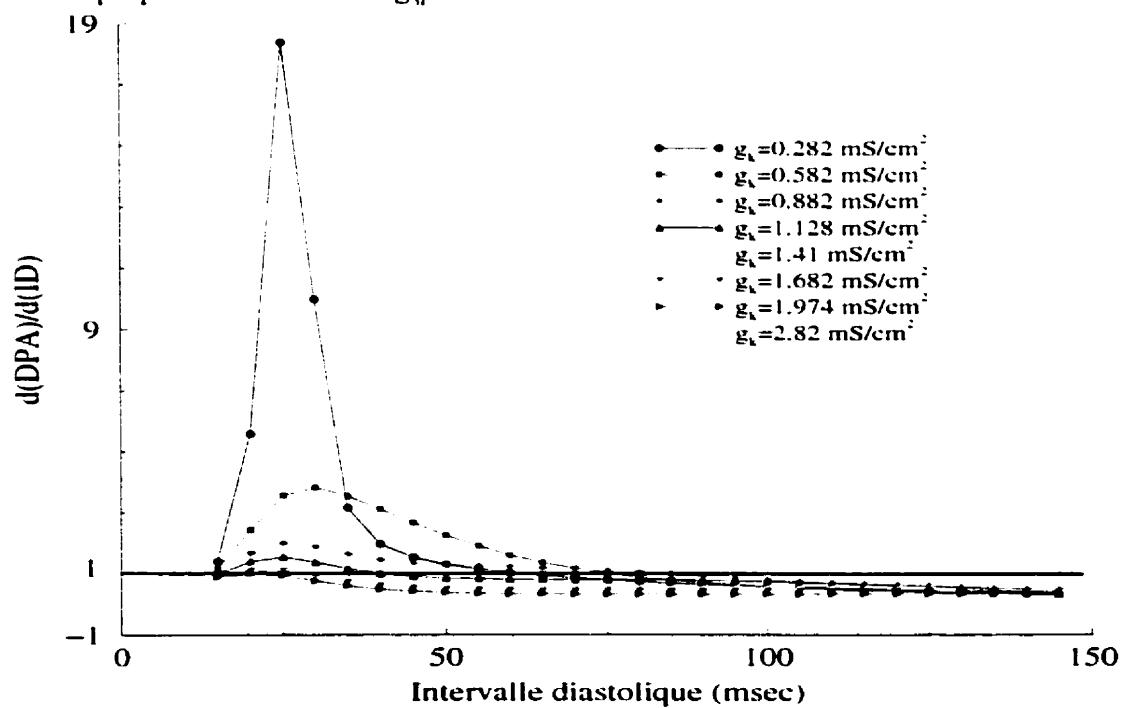


Figure 5.5. Variation de la pente de la courbe de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour des valeurs de \bar{g}_k variant entre 0.282 et 2.82 mS/cm^2 .

5.2- MODÈLE DE SIMULATION DE LA RÉENTRÉE

Le modèle utilisé pour simuler la réentrée est le même que celui qui est déjà utilisé pour étudier la propagation. Quelques paramètres ont été modifiés afin d'avoir les conditions qui favorisent l'initiation et la persistance d'une activité réentrant (voir tableau 5.1). La méthodologie adoptée telle que l'approche de solution, les conditions aux frontières, et la résolution mathématique suit le même cheminement que celle du modèle de la propagation (voire Chapitre IV). Le modèle considéré est composé d'un réseau de câbles parallèles et identiques de 7 cm de longueur et 3 cm de largeur. Chaque câble est discrétisé en 700 segments. La longueur de chaque segment est de 100 μm . La distance entre les câbles adjacents est de 100 μm (centre au centre). Chaque câble est équivalent à 70 cellules (voir Figure 5.6.a).

Tableau 5.1. Paramètres physiques et électriques du câble.

Paramètres physiques et électriques du câble	
Rayon a	5 μm
Capacité C_m	1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$
Longueur d'un segment Δx	100 μm
Longueur d'une cellule l	100 μm
Résistivité intracellulaire r_i	0.4 $\text{K}\Omega\text{cm}$
Résistance entre les câbles R_n	4000 $\text{K}\Omega$
Distance entre les câbles Δy	100 μm

5.3- INITIATION DE LA RÉENTRÉE

La réentrée a été initiée par le protocole standard de stimulation S1-S2. Une onde transversale plane est générée par une stimulation S1 appliquée le long de la partie supérieure du tissu correspondant au premier câble. S1 est suivie par une stimulation prématuée S2 appliquée sur un quart du tissu (voir Figure 5.6.b). L'amplitude et la durée de S1 et S2 sont respectivement $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ et 2 msec. Le temps d'application de S2 (T_{S2}) a été choisi de sorte qu'il existe un recouvrement de l'excitabilité près de la zone longitudinale supérieure du tissu. Il est déduit de la durée du potentiel d'action (DPA) pour une cellule isolée plus une période de temps P. Une étude que nous avons effectuée sur le T_{S2} , montre que la réentrée ne peut être initiée que dans une période variant de 35 à 45 msec.

$$T_{S2} = DPA + P \quad 5.1$$

La figure 5.7 représente l'initiation de la réentrée dans un tissu bidimensionnel sous forme d'une distribution instantanée du potentiel à différents instants de temps. Tout d'abord, S1 fait propager une onde plane à travers le tissu comme l'indique les panneaux de gauche de la figure 5.7.a. Au fur et à mesure que l'onde se propage, la partie supérieure du tissu commence à regagner son excitabilité (à $t=60$ et 100 msec de la Figure 5.7.a). À 106 msec on applique une deuxième stimulation S2 à un quart de tissu. S2 ne peut se propager dans la direction transversale car les cellules dans cette région se trouvent dans un état excitable. Le seul chemin où le front d'onde peut se propager est dans la partie longitudinale supérieure. Donc, le front d'onde se propage d'abord dans la

direction longitudinale puis se développe selon une onde spirale. On a étudié la capacité d'induire et de maintenir une réentrée selon l'intervalle S1-S2.

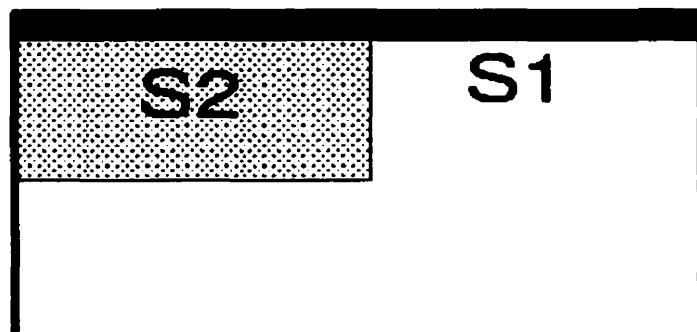
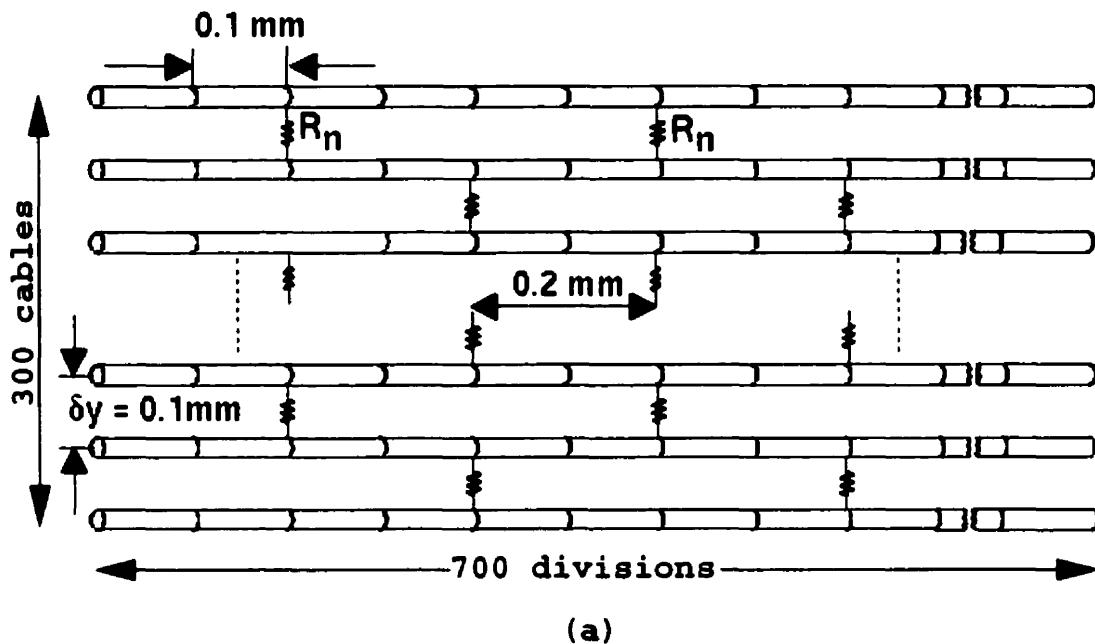


Figure 5.6. Représentation électrique du modèle de tissu bidimensionnel. (a) représentation schématique du modèle de tissu à deux dimensions avec le réseau de résistances transversales sous forme de mur de briques. Chaque câble est divisé en 700 segments. La longueur de chaque segment est de 100 μm . La valeur de la résistance de connexion est de $4 \text{ M}\Omega$. (b) Protocole de stimulation standard S1-S2 pour initier la réentrée. S1 est appliquée le long de la partie supérieure du tissu tandis que la stimulation S2 est appliquée sur un quart du tissu. S1 génère une onde plane dans le tissu (panneaux de gauche de la figure 5.7). S2 est responsable d'initier l'activité réentrant (panneaux de droite de la figure 5.7)

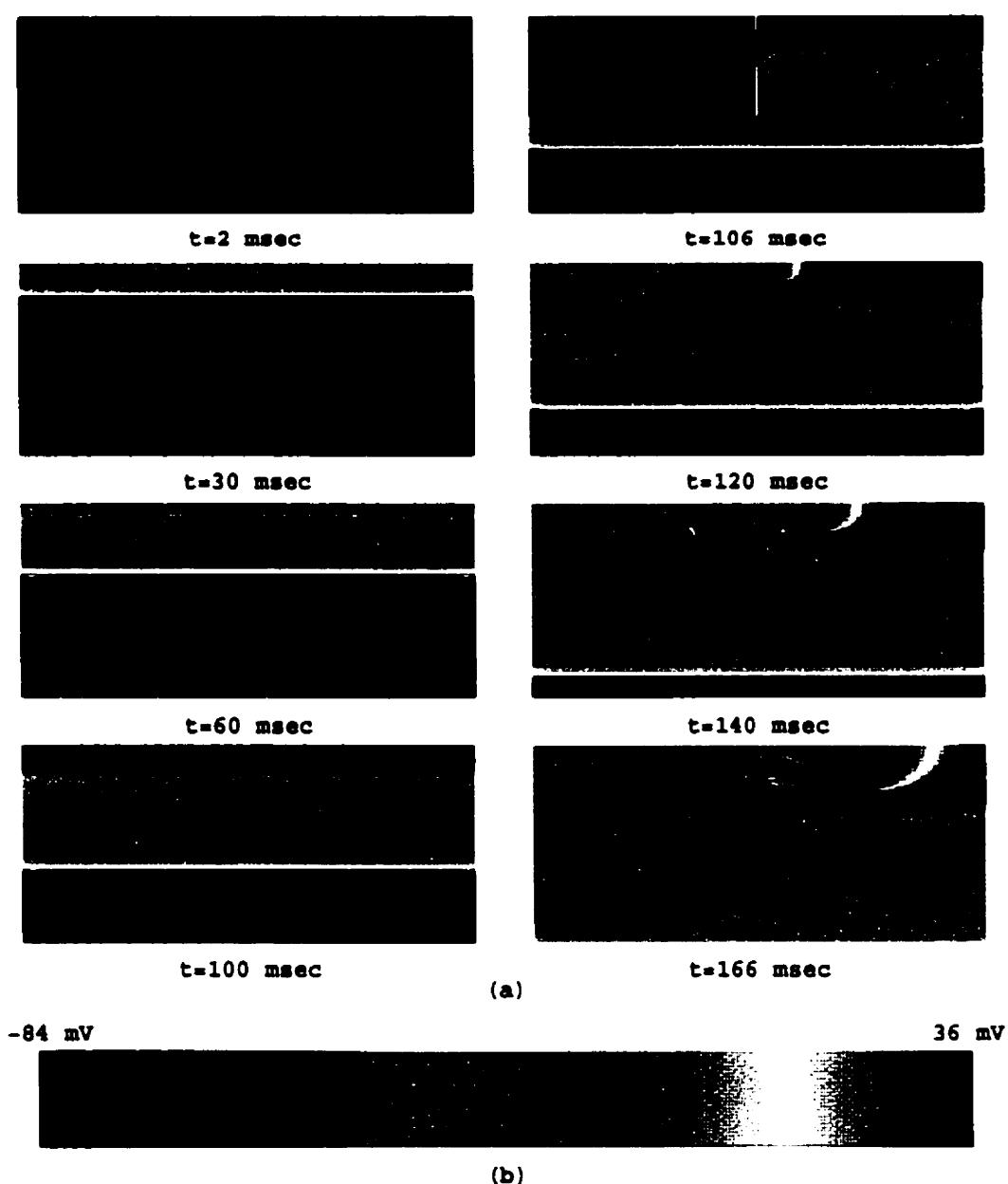


Figure 5.7. Initiation de la réentrée dans un modèle de tissu à deux dimensions. (a) Patron d'activation du potentiel à différents instants de temps. Les panneaux de gauche montrent la propagation de l'onde plane suite à l'application de la stimulation S1. L'application de la deuxième stimulation S2 sur un quart du tissu à l'instant où la partie supérieure du tissu commence à regagner son excitabilité initie une activité réentrantante. Le front d'onde commence à tourner autour d'une zone centrale excitée (panneaux du droite). (b) Échelle de couleur où le noir correspond à -84 mV (repos) et le rouge correspond à 36 mV (activation).

5.4- RÉSULTATS DE SIMULATIONS

Les résultats de la variabilité des courbes de restitutions en fonction des conductances du courant calcique \bar{g}_v et potassique \bar{g}_k pour une cellule isolée suggèrent d'étudier l'effet de ces paramètres sur l'activité réentrant. Une série de simulation a été effectuée afin d'examiner la façon dans laquelle les paramètres \bar{g}_v et \bar{g}_k affectent la stabilité de la réentrée et le changement des courbes de restitutions dans des milieux multicellulaires. Les résultats obtenus sont illustrés par une distribution du potentiel à différents instants de temps. Les numéros indiqués au-dessous de chaque panneau correspondent au temps écoulé suite à l'application de la stimulation S2. Dans le cas nominal, le modèle ionique n'a subi aucun changement. Le front d'onde se dissocie rapidement en plusieurs fronts. Witkowski et al. [186] ont cartographié la fibrillation ventriculaire dans un cœur de chien afin de la comparer avec une étude de simulation.

5.4.1- VARIATION DE LA CONDUCTANCE CALCIQUE

La conductance calcique \bar{g}_v a été changée de sa valeur nominale de 0.09 jusqu'à 0.02 mS/cm². Les figures 5.8 jusqu'à 5.11 illustrent l'effet de ce changement sur la stabilité de la réentrée pour chacune des valeurs de \bar{g}_v . Après l'application de la stimulation S2, le front d'onde se propage d'abord dans la direction longitudinale. Ensuite cette activité devient circulaire en faisant plusieurs tours autour d'une zone

centrale (core) de tissu non excité. La durée de cette première phase d'activité varie de 200 à 400 msec en fonction de la valeur de \bar{g}_n .

Dans les cas où la valeur de \bar{g}_n est supérieure à 0.02 mS/cm^2 , l'onde se dissocie et donne naissance à deux autres ondes. À leur tour, ces ondes se dissocient en générant d'autres ondes et ainsi de suite. La présence d'une multitude de fronts d'ondes est équivalente à une désorganisation complète de l'activité réentrant. On note ici la présence des fronts d'ondes qui entrent en collisions et d'autres qui se dérivent à l'extérieur du tissu. Dans ces deux cas l'activité de ces fronts d'ondes est interrompue. Ce comportement persiste jusqu'à la fin du temps de simulation.

Dans le cas où la valeur de \bar{g}_n est inférieure à 0.03 mS/cm^2 (voir Figure 5.11), un seul front d'onde se propage dans le tissu dès le début jusqu'à la fin du temps de simulation. La distribution du potentiel montre une activité stable. Une activité stable est définie par la présence d'un seul front d'onde qui se propage dans le tissu sans subir aucune rupture pendant une seconde.

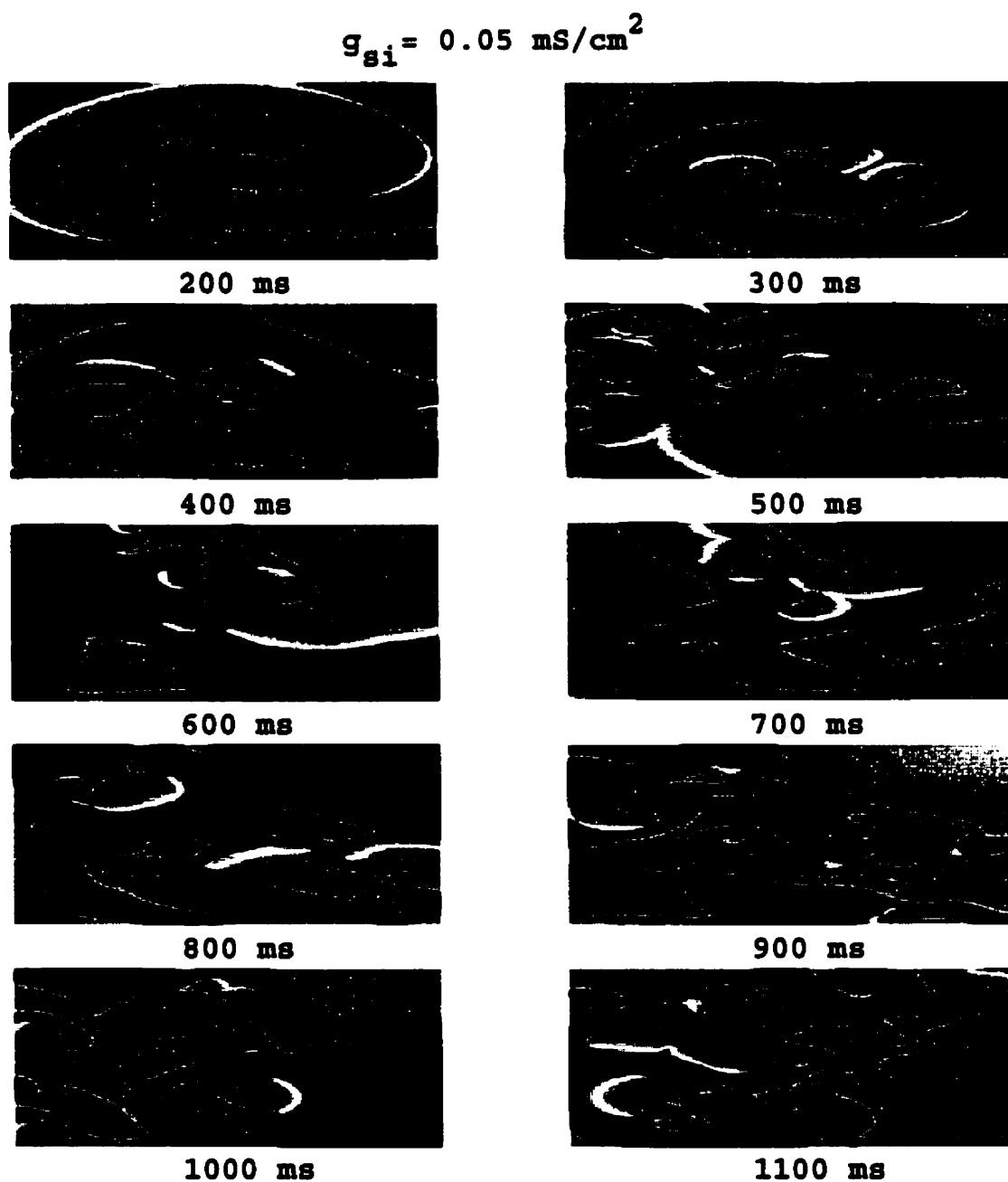


Figure 5.8. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.05 \text{ mS/cm}^2$. La dissociation commence environ 300 msec après l'application de la stimulation S2. À des instants de temps plus tard et ce, jusqu'à la fin du temps de la simulation on note une désorganisation complète de l'activité réentrant. La dissociation du front d'onde à des fronts multiples ressemble à un état de fibrillation.

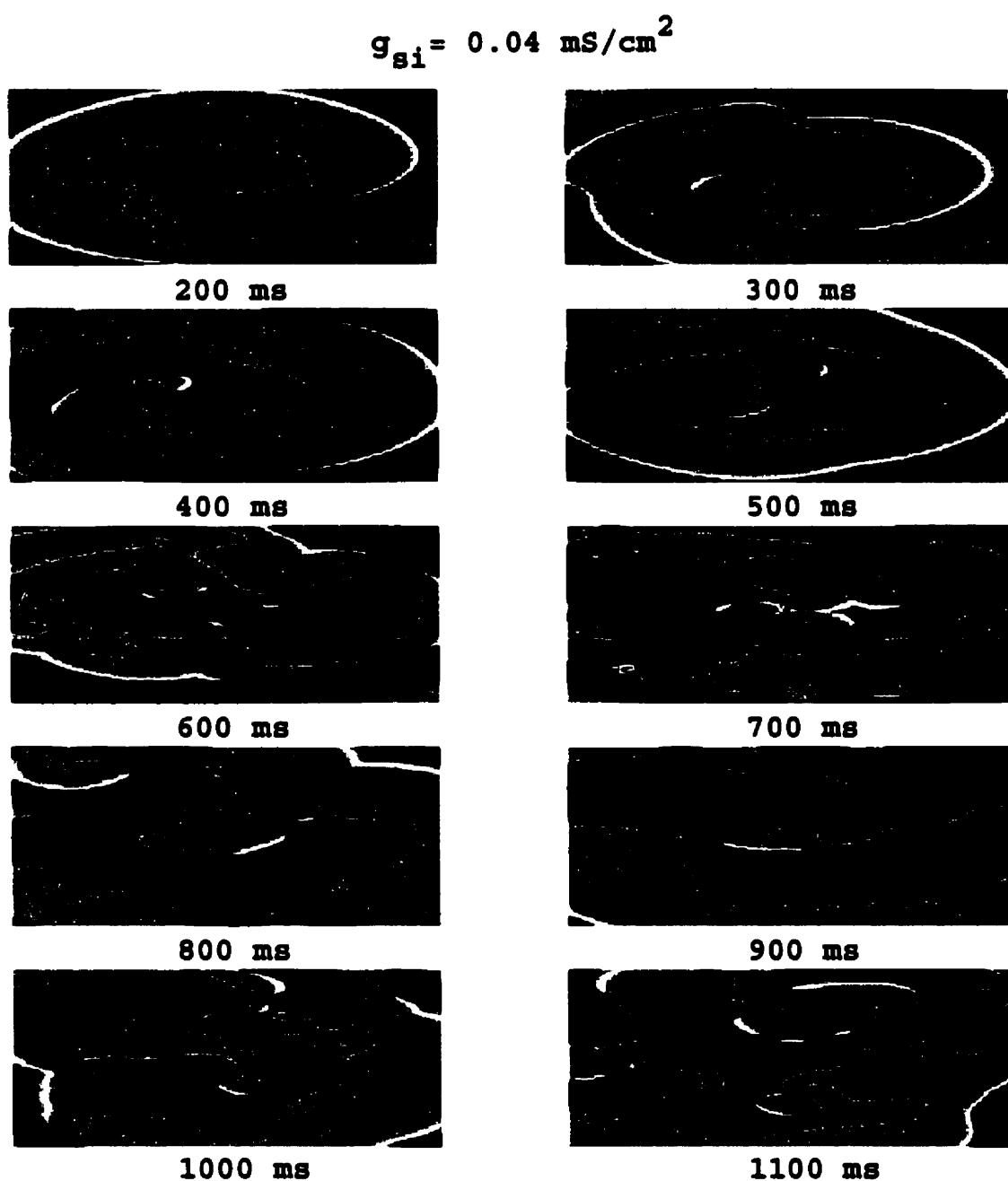


Figure 5.9. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.04mS/cm^2$. À 500 msec après l'application de la stimulation S2, la dissociation est présente et à des instants de temps plus tard on remarque une désorganisation complète de l'activité réentrant. La rupture d'un front d'onde à des fronts multiples ressemble à un état de fibrillation.

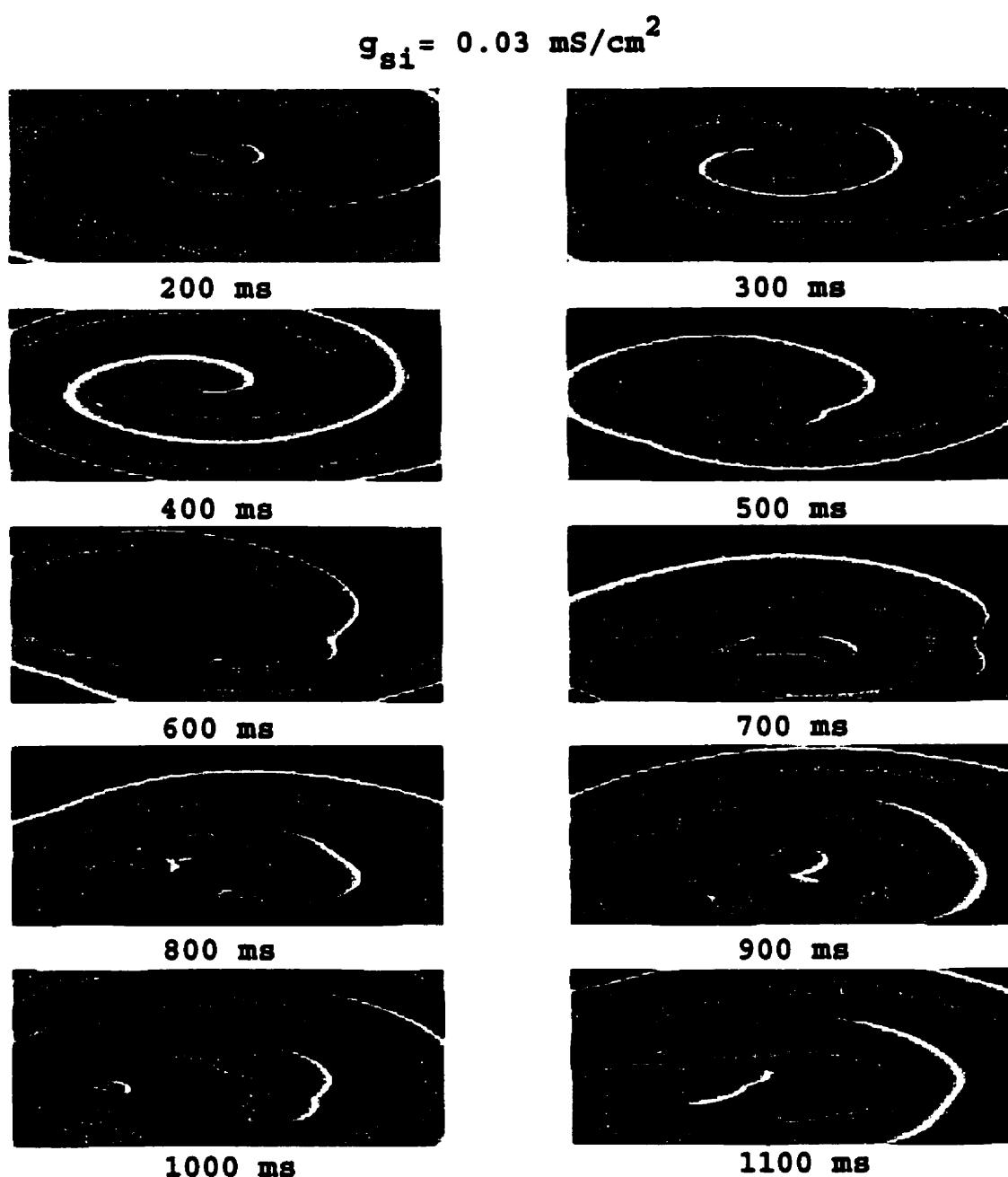


Figure 5.10. Distribution instantanée du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_{si} = 0.03 \text{ mS/cm}^2$. Un front d'onde est né presque au milieu du tissu 500 msec après l'application de la stimulation S2. La dissociation du front d'onde est toujours présente dans les quatre derniers panneaux. L'activité ne se détériore pas vers une désorganisation complète.

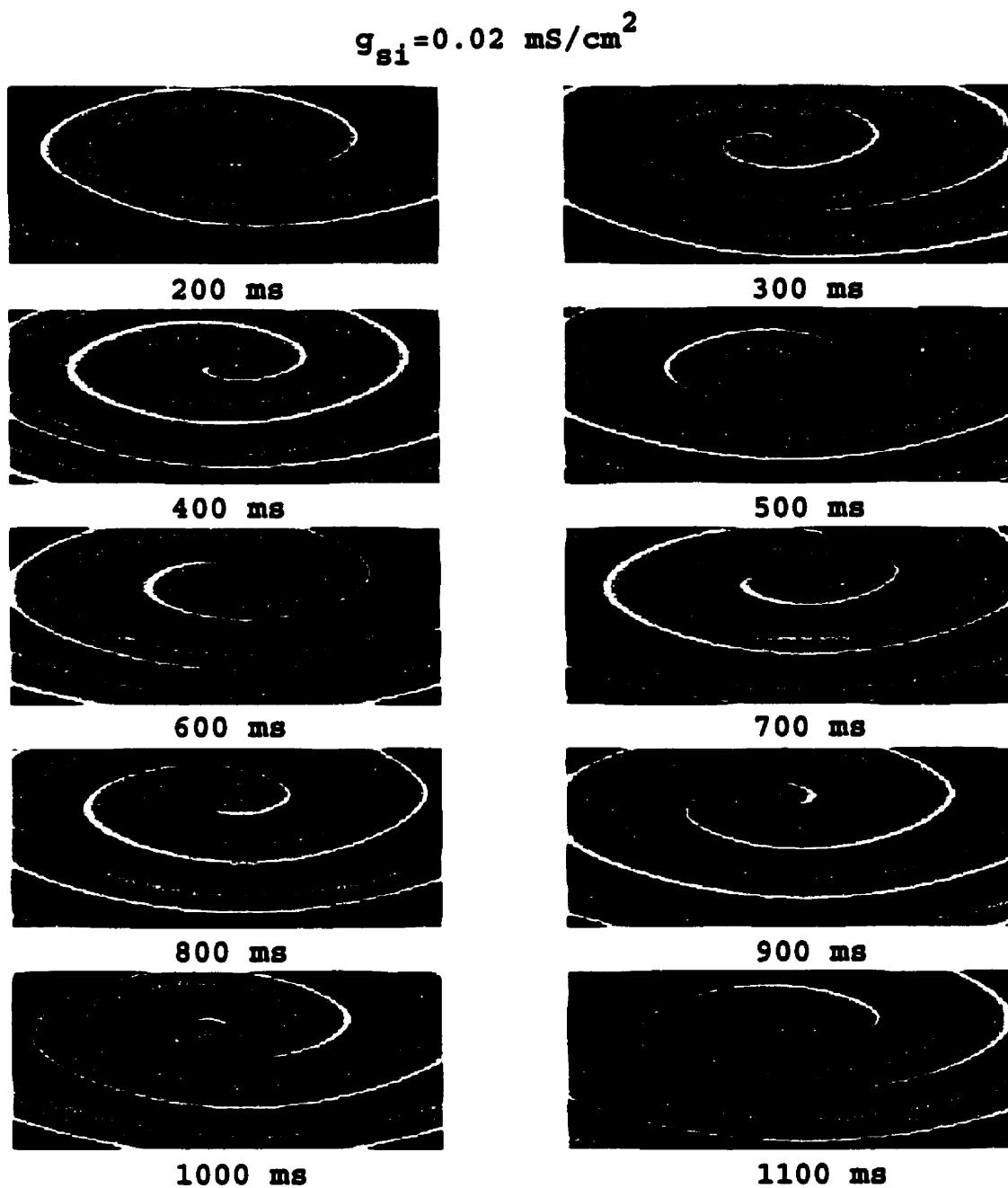


Figure 5.11. Distribution instantanée du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.02 \text{ mS/cm}^2$. L'activité réentrant se manifeste d'une manière stable dès le début et ce, jusqu'à la fin du temps de simulation.

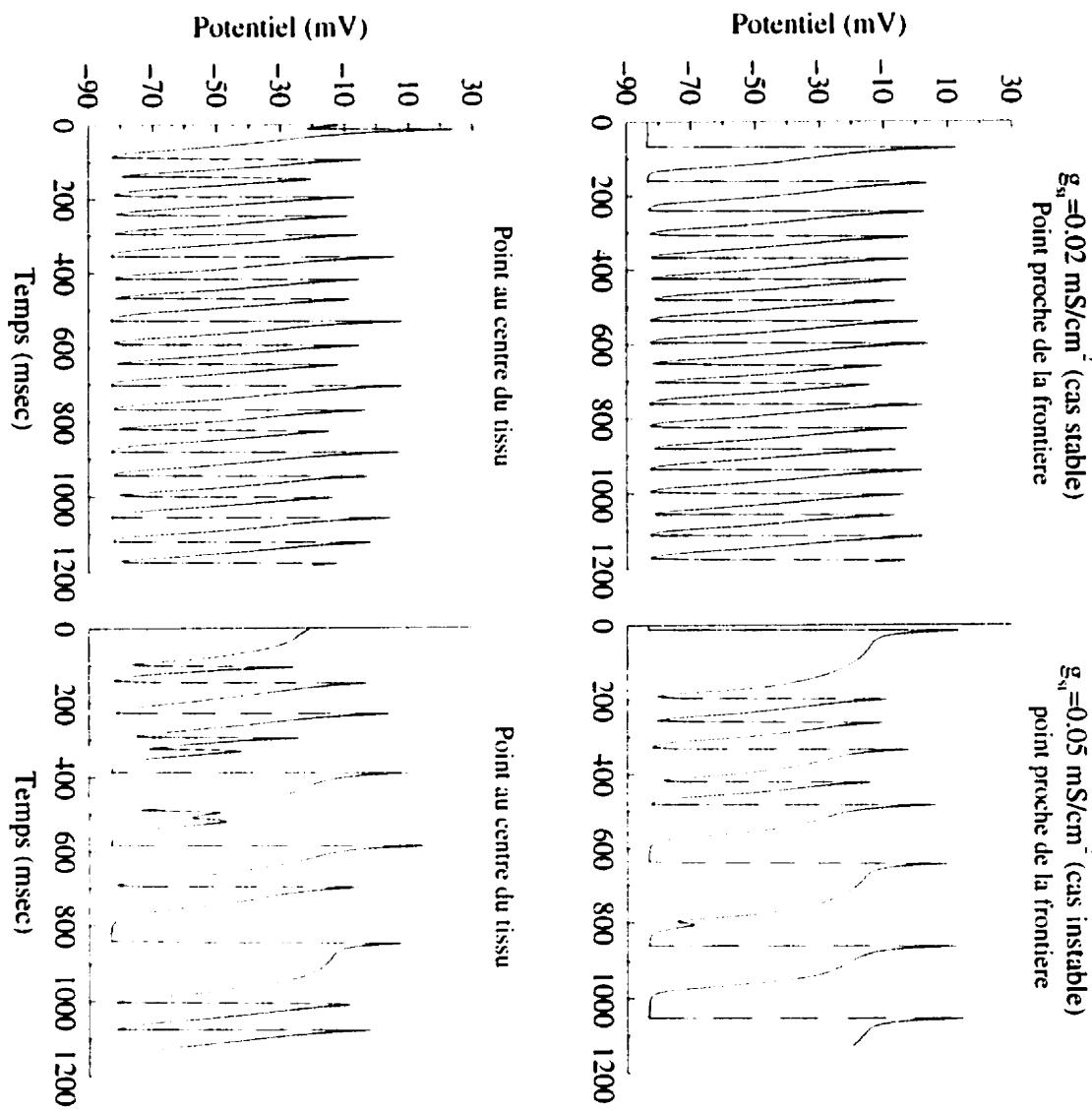


Figure 5.12. Représentation schématique de la distribution du potentiel enregistré à un point fixe dans le tissu dans le cas de $\bar{g}_n = 0.02 \text{ mS/cm}^2$ et 0.05 mS/cm^2 . Les panneaux du haut illustrent le potentiel à un point près de la bordure du tissu tandis que les panneaux de bas marquent l'activité à un point près du centre de rotation (core). La forme du potentiel d'action enregistrée reflète une activité stable ($\bar{g}_n = 0.02 \text{ mS/cm}^2$) comparativement à une activité instable ($\bar{g}_n = 0.05 \text{ mS/cm}^2$).

Donc, le fait de diminuer la conductance calcique \bar{g}_n a un effet marqué sur le comportement de l'activité réentrant. La durée du potentiel d'action est proportionnelle

à la diminution de la conductance. La réentrée se stabilise lorsque la conductance est réduite à une valeur inférieure à 30% de sa valeur nominale. Dans ce cas, la forme et la fréquence des potentiels d'actions sont presque constantes mais leurs amplitudes varient considérablement. Par exemple, les cellules qui se trouvent près de la bordure et au centre du tissu subissent des variations mineures dans la forme et la durée des potentiels d'actions (panneaux de gauche de la Figure 5.12).

Dans le cas instable où $\bar{g}_K = 0.05 \text{ mS/cm}^2$, la forme et la fréquence des potentiels d'actions subissent des changements massifs. Ces changements sont illustrés dans les panneaux de droite de la Figure 5.12 pour des points qui se trouvent respectivement au centre et proche de la frontière du tissu. Le potentiel d'action diminue en amplitude, moins dépolarisé, et sa fréquence augmente.

D'après les résultats de simulations, la diminution de la conductance du canal calcique tend à stabiliser l'activité dans le modèle de tissu considéré. On peut également conclure qu'il existe une valeur critique de la conductance calcique \bar{g}_K qui met en œuvre une limite entre un régime de réentrée stable et un régime de réentrée instable.

5.4.2- VARIATION DE LA CONDUCTANCE POTASSIQUE

Les figures 5.13 à 5.16 illustrent le comportement de l'activité réentrant en fonction de la conductance potassique \bar{g}_K . Le changement de \bar{g}_K peut atteindre dix fois

sa valeur nominale. L'effet de ce changement sur la stabilité de la réentrée est représenté par une série de photos indiquant la distribution du potentiel à des temps différents pour chaque valeur de la conductance. La présence d'une région de tissu excitable près de la bordure supérieure du tissu permet une propagation d'un front d'onde dans la direction longitudinale suite à l'application de la stimulation prématuée. Plus tard, cette activité fait plusieurs tours grâce à la présence d'une zone de tissu excitable. Étant donnée la valeur de \bar{g}_K , la durée de ce mouvement (temps de révolution) peut atteindre 100 msec.

Dans le cas où \bar{g}_K est inférieure à 1.974 mS/cm^2 , ce front d'onde se dissocie et donne naissance à d'autres fronts d'ondes. À leur tour, chacun de ces fronts se subdivise en d'autres fronts. La présence d'une multitude de fronts d'ondes aboutit finalement à une désorganisation complète de l'activité réentrant. Ce comportement est toujours présent jusqu'à la fin du temps de simulation. Dans le cas où \bar{g}_K est supérieure ou égale à 1.974 mS/cm^2 (voir Figure 5.15), la distribution du potentiel montre une activité réentrant stable. Un seul front d'onde se propage dans le tissu dès le début jusqu'à la fin de la simulation. L'augmentation de la conductance potassique \bar{g}_K provoque une diminution de la durée du potentiel d'action.

$$g_K = 1.41 \text{ mS/cm}^2$$

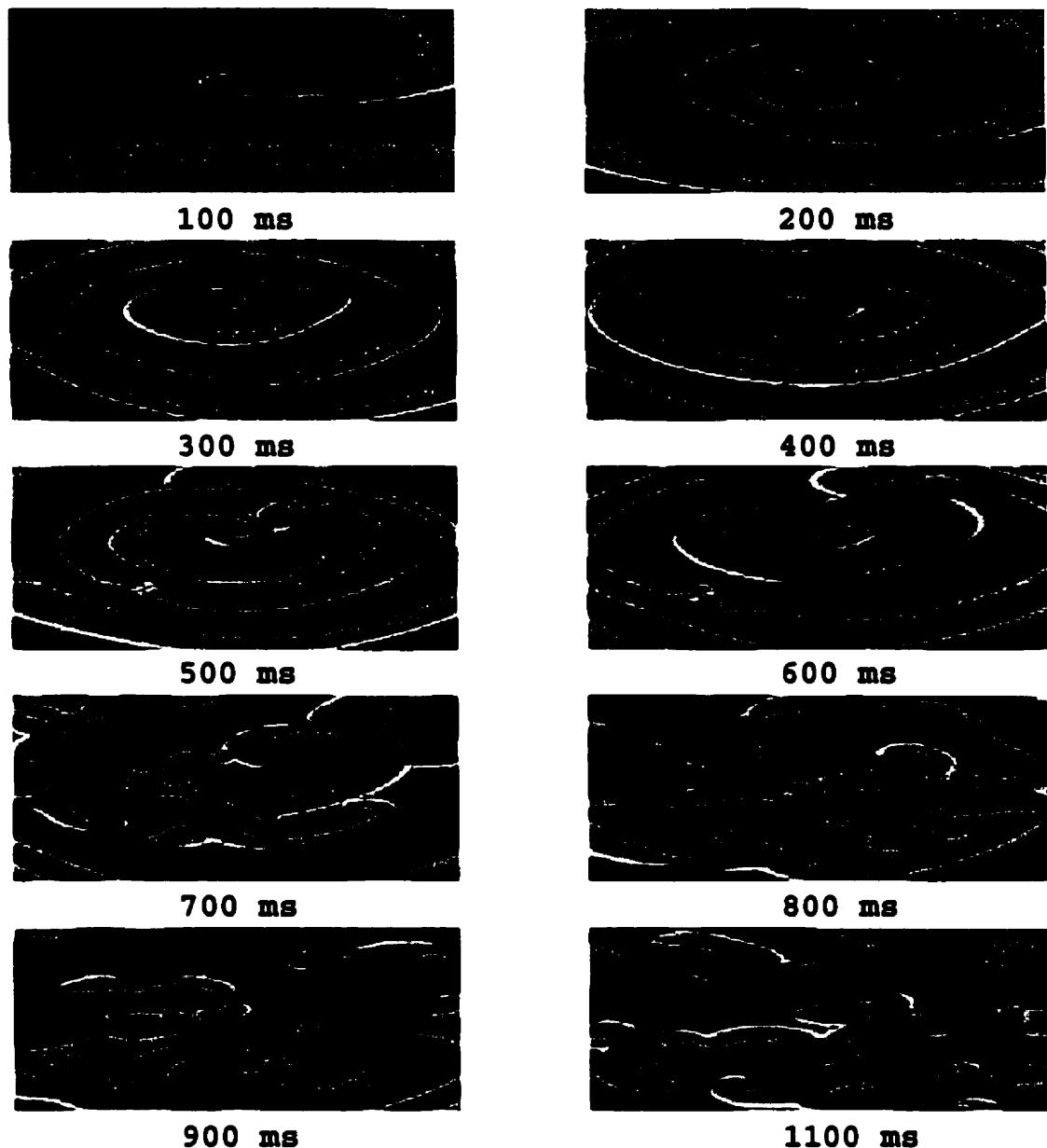


Figure 5.13. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 1.41 \text{ mS/cm}^2$. La dissociation commence près de 100 msec après l'application de la stimulation S2. La rupture du front en des fronts multiples est présente jusqu'à la fin de temps de la simulation. Elle se manifeste par une désorganisation complète de l'activité réentrant. Cette désorganisation ressemble à un état de fibrillation.

$$g_K = 1.682 \text{ mS/cm}^2$$

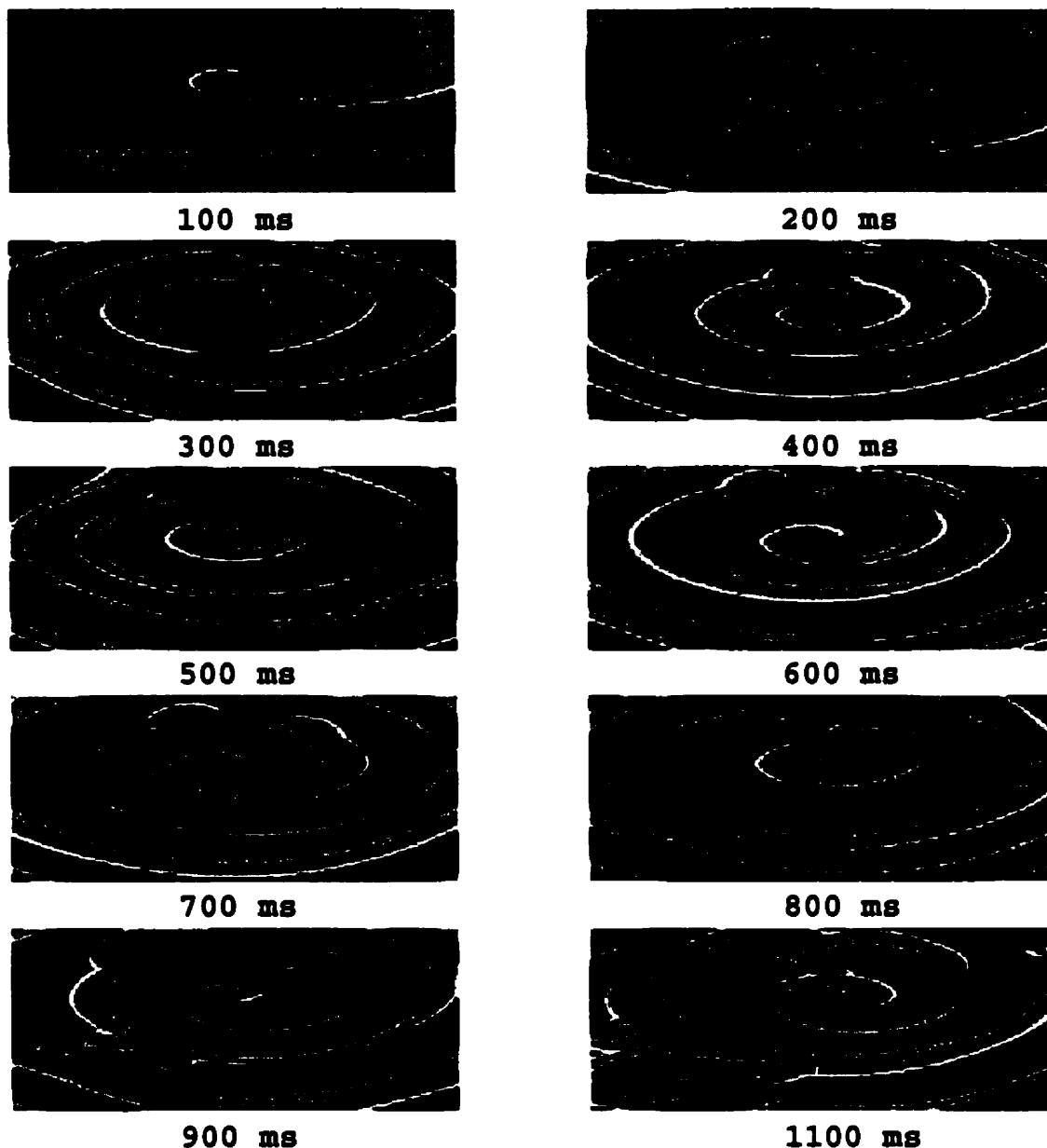


Figure 5.14. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 1.682 \text{ mS/cm}^2$. La dissociation commence près de 200 msec après l'application de la stimulation S2. L'activité réentrant est toujours présente jusqu'à la fin du temps de simulation. Elle se manifeste par une multitude des fronts d'ondes mais aucune la détérioration ressemblant à un état semblable à celui de la fibrillation.

$$g_K = 1.974 \text{ mS/cm}^2$$

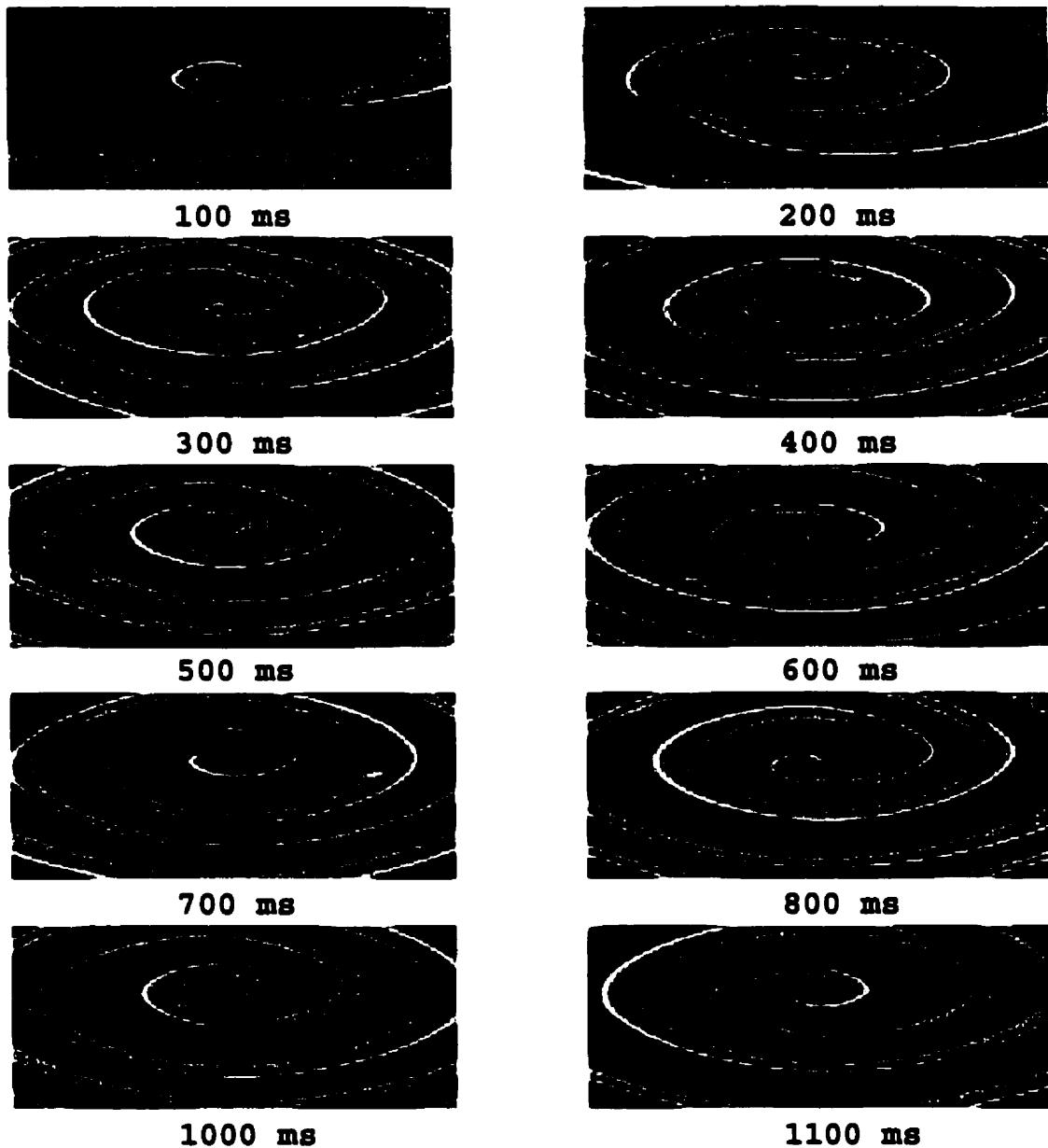


Figure 5.15. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 1.974 \text{ mS/cm}^2$. L'activité réentrant se comporte d'une manière stable avec des petites irrégularités à 200 msec après l'application de la stimulation S2. Elle reste présente jusqu'à la fin du temps de simulation.

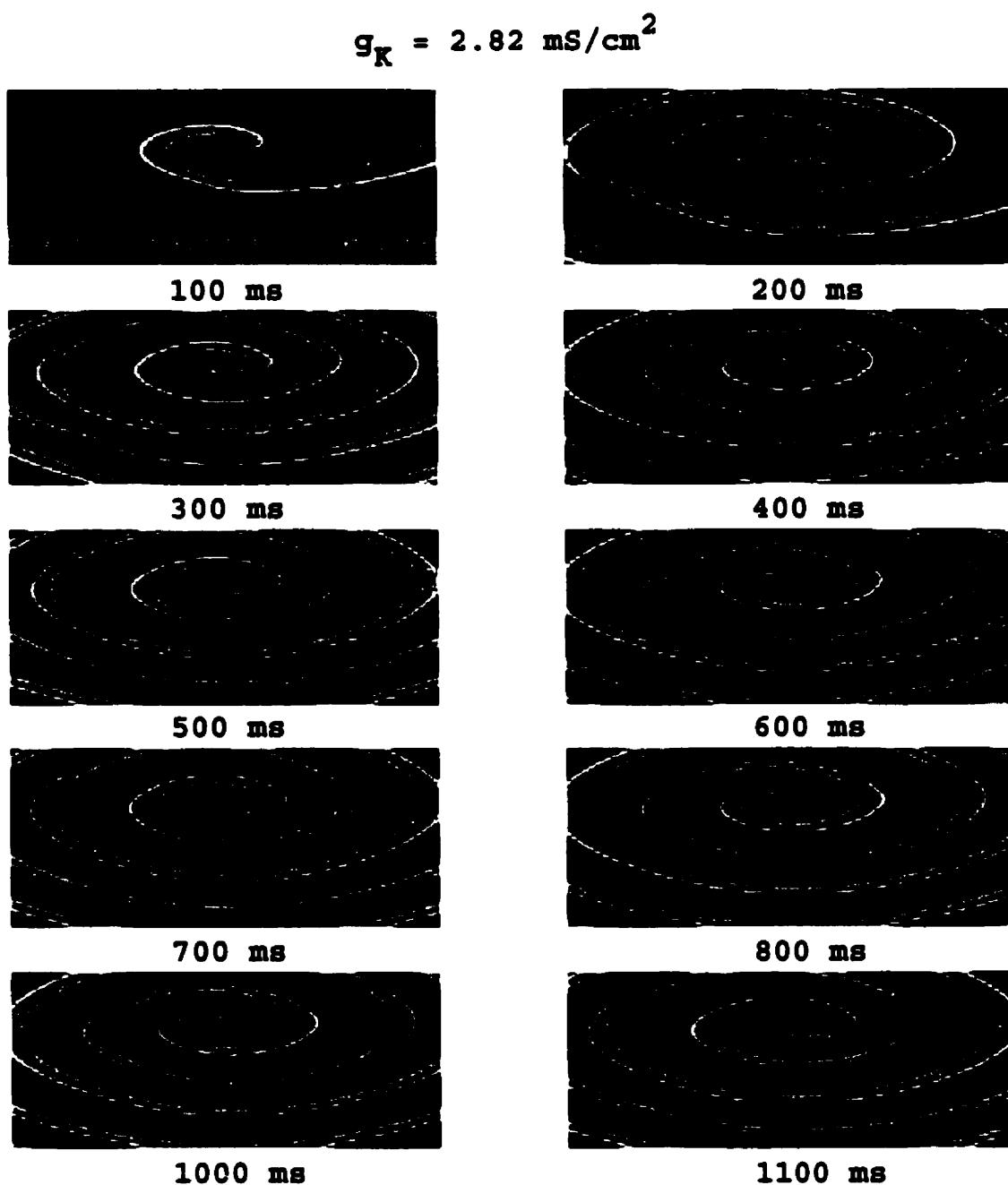


Figure 5.16. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 2.82 \text{ mS/cm}^2$. L'activité réentrant se comporte d'une manière complètement stable (sans aucune irrégularité) jusqu'à la fin du temps de simulation.

La figure 5.17 représente une série de potentiels d'actions enregistrés dans une cellule près de la bordure et de la partie centrale de rotation (core) du tissu dans le cadre d'une activité stable et instable.

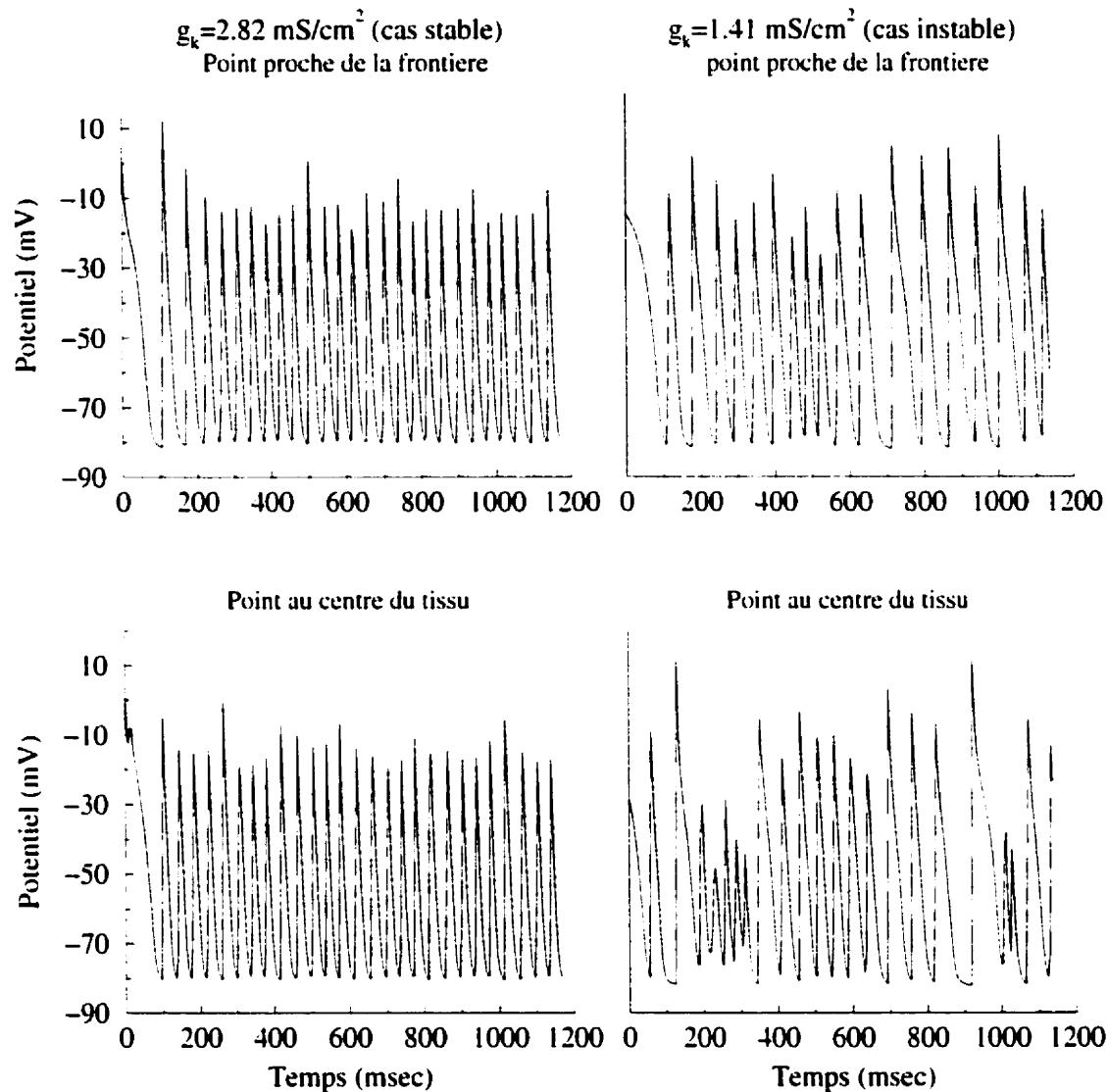


Figure 5.17. Représentation schématique de la distribution du potentiel enregistré en un point de tissu près de la bordure (schémas du haut) et de la partie centrale de rotation (panneaux de bas). Dans le cas où $\bar{g}_K = 2.82 \text{ mS/cm}^2$, la forme du potentiel d'action montrerait une activité stable dans les deux positions contrairement à une activité instable dans le cas où $\bar{g}_K = 1.41 \text{ mS/cm}^2$ (activité près du centre)

La réentrée se stabilise lorsque la conductance est neuf fois plus grande à sa valeur nominale. Dans ce cas, la forme et la fréquence des potentiels d'actions sont presque constantes mais leurs amplitudes varient. Par exemple, les cellules qui se trouvent près de la bordure et au centre du tissu subissent des variations mineures dans la forme et la durée des potentiels d'actions (panneaux de gauche de la Figure 5.17). Dans le cas instable où $\bar{g}_K = 1.41 \text{ mS/cm}^2$, la forme et la fréquence des potentiels d'actions subissent des changements massifs. Le potentiel d'action diminue en amplitude, moins dépolarisé, et sa fréquence augmente.

D'après les résultats de simulations, l'augmentation de la conductance du canal potassique dépendant du temps tend à stabiliser l'activité dans le modèle de tissu à deux dimensions. On peut également conclure qu'il existe une valeur limite de la conductance \bar{g}_K qui sépare une activité stable d'une activité instable.

5.4.3- COURBES DE RESTITUTIONS

La relation qui existe entre la durée du potentiel d'action (DPA) et l'intervalle diastolique (ID) est déterminée en traçant le DPA_{50} en fonction de l'ID. Les courbes de restitutions naturelles sont définies comme étant les courbes qui relient la DPA et le ID. Elles sont obtenues en analysant le potentiel transmembranaire enregistré à chaque 2 msec pendant un épisode de réentrée à différents endroits dans le tissu. Un potentiel de seuil de -50 mV a été utilisé pendant la montée du PA et un autre seuil de -50 mV

pendant la repolarisation pour déterminer la fin du PA. Les DPA et les ID ont été calculé dans différents endroits dans le tissu. On a stoker ces valeurs dans un tableau à deux dimensions et ensuite on fait un moyennage. Les valeurs moyennes de la durée du potentiel d'action ont été ajustées par une fonction sigmoïdale de la forme suivante [183] :

$$DPA = a_0 + \frac{a_1}{\{1 + \exp[-(ID - a_2)/a_3]\}} \quad 5.2$$

a_0 , a_1 , a_2 et a_3 sont les paramètres d'ajustements. Les figures 5.18 et 5.19 montrent respectivement l'effet de changer les conductances maximales du courant lent entrant \bar{g}_n et du courant potassique dépendant de temps \bar{g}_K sur la relation qui existe entre la durée du potentiel d'action (DPA) et l'intervalle diastolique (ID). Le décroissement de la conductance \bar{g}_n du courant entrant lent ou l'accroissement de la conductance \bar{g}_K du courant potassique réduit la plage de l'intervalle diastolique dans laquelle les courbes de restitutions ont une pente supérieure à 1.

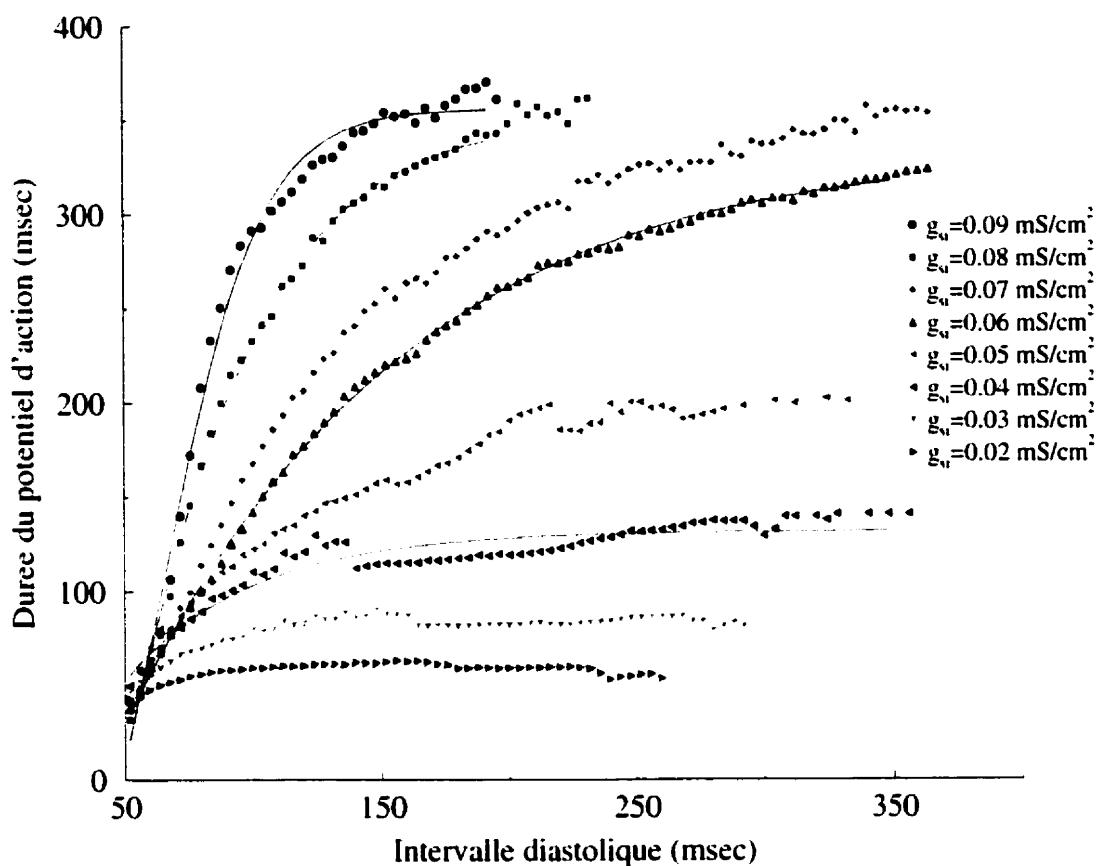


Figure 5.18. Variation de la durée du potentiel d'action en fonction de l'intervalle diastolique pour différentes valeurs de la conductance maximale du courant lent entrant. Les points sur les courbes représentent les valeurs moyennes de la DPA. Les lignes continues représentent l'ajustement des ces valeurs.

Le même effet peut être étudié en regardant la pente de la courbe de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour chaque valeur de la conductance. Les variations de \bar{g}_n et \bar{g}_K sont suivies par une réduction de la pente des courbes comme l'indique les figures 5.20 et 5.21.

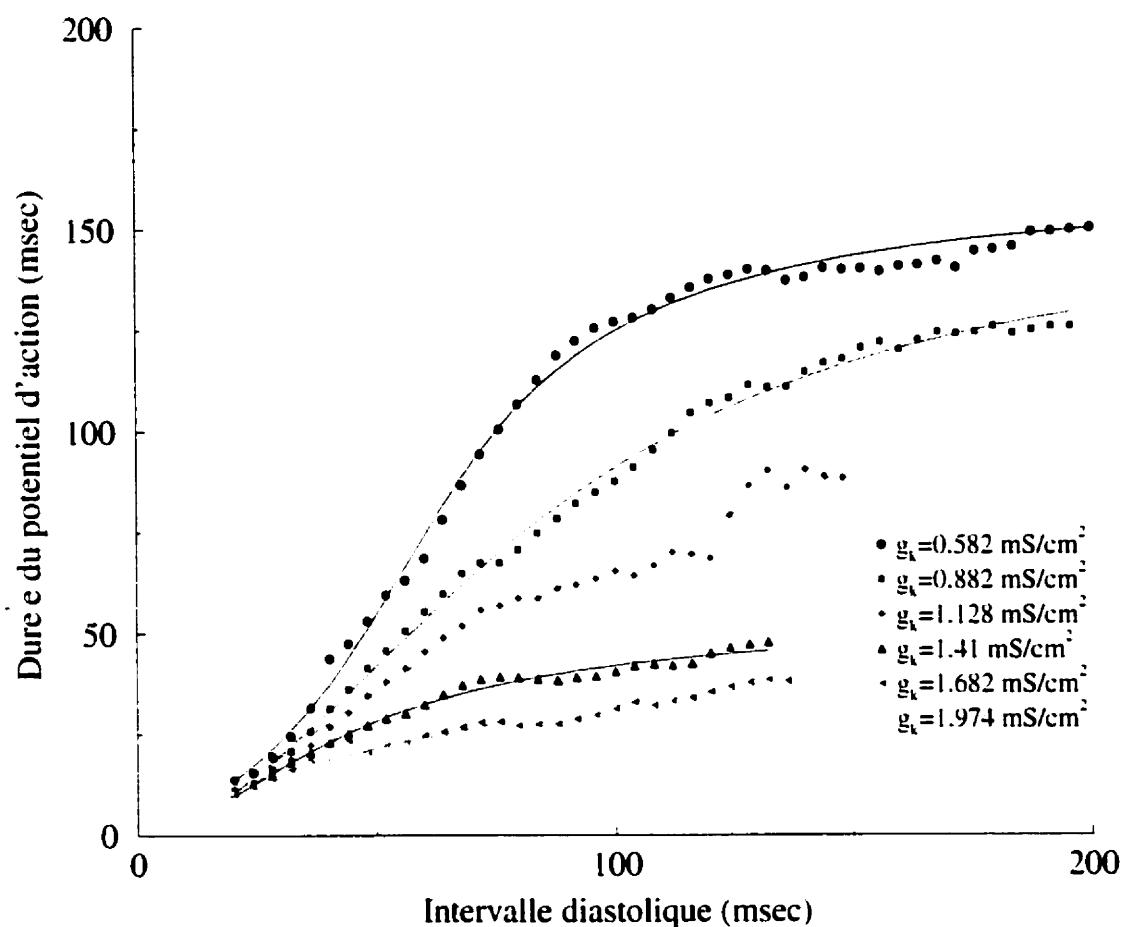


Figure 5.19. Variation de la durée du potentiel d'action en fonction de l'intervalle diastolique pour différentes valeurs de la conductance du courant potassique dépendant de temps \bar{g}_K . Les points sur les courbes représentent les valeurs moyennes de la DPA. Les lignes continues représentent l'ajustement des ces valeurs.

Pour répondre à la question concernant la prédition de la stabilité de l'activité réentranté déjà posée, on a regardé l'évolution temporelle de la réentrée (figures 5.8 jusqu'au 5.15) et la pente des courbes de restitutions pour différentes valeurs de \bar{g}_n et/ou \bar{g}_K (Figures 5.20 et 5.21). L'analyse de la pente des courbes de restitution démontre l'existence de cas où la pente est inférieure à 1 pour plusieurs valeurs de \bar{g}_n et/ou \bar{g}_K .

D'après ces résultats, on constate qu'une pente plus petite que 1 ne signifie pas nécessairement une activité réentrant stable. D'après ce qui précède, on peut conclure que la pente de la courbe de restitution ne peut pas être utilisée comme un outil absolu de prédiction de la stabilité de la réentrée.

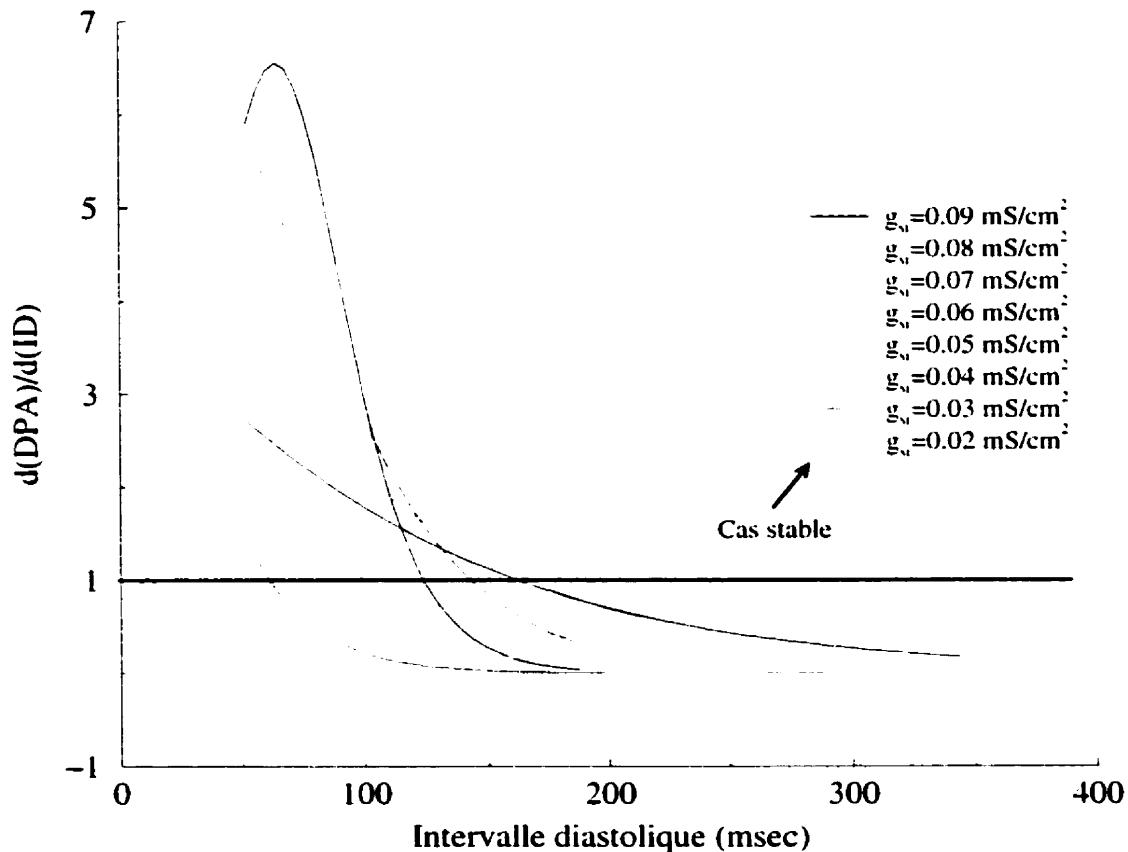


Figure 5.20. Pente de la courbe de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour différentes valeurs de la conductance maximale du courant lent entrant. La diminution de \bar{g}_s est suivie par un décroissement de la pente. Un niveau plus petit que 1 a été observé pour une valeur de \bar{g}_s égale à 0.02 mS/cm^2 .

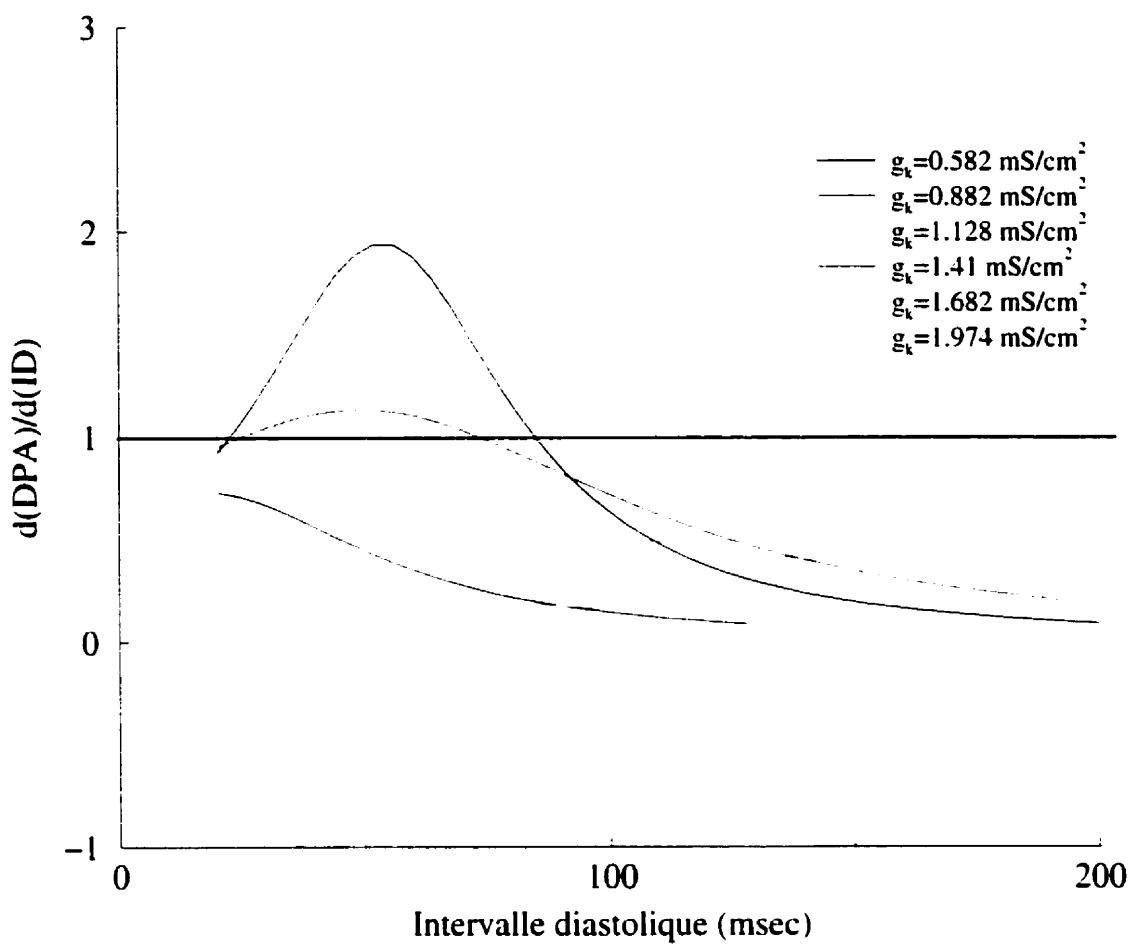


Figure 5.21. Pente de la courbe de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour différentes valeurs de la conductance maximale du courant potassique dépendant de temps \bar{g}_K . L'augmentation de la conductance \bar{g}_K est suivie par une diminution de la pente à un niveau plus petit que 1 pour les valeurs de \bar{g}_K plus grande ou égale à 1.128 mS/cm^2 .

5.5- DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous avons analysé les effets des courants calciques et potassiques sur les courbes de restitution de la durée du potentiel d'action DPA, d'une cellule isolée et dans un modèle de tissu à deux dimensions. Nous avons utilisé le modèle membranaire de Luo-Rudy I [33] du potentiel d'action ventriculaire. La réentrée est

initiée dans un modèle de tissu à deux dimensions par le protocole de stimulation standard S1-S2. Après l'initiation de la réentrée, l'onde spirale fait plusieurs tours avant de se dissocier en fronts d'ondes multiples. Au début, la dissociation de l'onde donne naissance à deux spirales. Ces spirales se subdivisent en une série de spirales par le même processus [187]. On note ici que le nombre des fronts d'ondes changent continuellement avec le temps (des spirales qui entrent en collision, d'autres dérivent à l'extérieur du tissu). Nous n'avons pas étudié l'effet du protocole de stimulation sur les résultats obtenus et en particulier sur la stabilité dans le cas où la dispersion est plus petite puisqu'on applique S2 à un instant $T_{S2} = DPA + P$.

Nous avons également examiné d'une façon individuelle les effets de la réduction du courant calcique et l'accroissement du courant potassique par l'intermédiaire de leurs conductances maximales respectives. Les résultats effectués sur une cellule isolée montrent l'influence des conductances des courants calciques et potassiques (dépendant du temps) sur la pente de la courbe de restitution. Le changement des conductances sodiques et potassiques (indépendant du temps) a un effet presque négligeable sur les courbes de restitutions et leurs pentes respectives. Le mécanisme dans lequel une courbe de restitution raide cause des instabilités de l'activité réentrant a été étudié en regardant tout d'abord la réponse du myocarde à des stimulations répétitives [188,189,190] et aussi dans le cas de la réentrée autour d'un obstacle anatomique [191,192,20,193].

La construction des courbes de restitutions et de ses dérivés par rapport à l'intervalle diastolique tendent d'établir un moyen pour prédire le comportement de la réentrée dans un modèle de tissu à deux dimensions (voir Figures 5.18-5.21). La forme du potentiel d'action à un point fixe dans le tissu montre l'irrégularité du patron d'activation du potentiel transmembranaire dans une cellule proche de la frontière et du core (voir Figures 5.12, 5.17). Il y a des cas où il y a une dissociation de l'activité réentrantne même avec des pentes de courbes de restitutions inférieures à 1. On mentionne ici qu'une pente plus petite que 1 est une condition nécessaire mais pas suffisante pour avoir une réentrée stable. Contrairement à ce qui est mentionné par Garfinkel et al. [183], les résultats obtenus démontrent que les propriétés des courbes de restitutions pour une cellule unique ne peut pas toujours prédire le comportement de la réentrée dans des modèles de simulations multidimensionnelles. Une comparaison des ces courbes dans le cas d'une cellule isolée et dans un modèle de tissu à deux dimensions montre l'effet de diffusion dans des préparations multicellulaires. Cet effet se manifeste par une diminution de la durée du potentiel d'action et de la pente de la courbe de restitution.

La diminution des conductances calciques et l'accroissement des conductances potassiques engendre un raccourcissement de la durée du potentiel d'action. La réduction de cette durée tend à stabiliser l'activité réentrantne mais elle ne peut pas être considérée comme le facteur unique contrôlant la stabilité. La figure 5.22 montre la variation des courbes de restitutions et de ses dérivées en fonction des valeurs de conductances \bar{g}_n et \bar{g}_K pour le cas d'une cellule isolée et d'un modèle de tissu bidimensionnel. Ces

valeurs entraînant des réentrées stables et instables. La durée du potentiel d'action est égale à 59 msec et à 28 msec pour des valeurs de \bar{g}_n et \bar{g}_K égale à 0.02 et 1.974 mS/cm^2 . Dans le cas où \bar{g}_K est égale à 1.41 mS/cm^2 , la distribution du potentiel montre une activité instable même si la durée du potentiel d'action est inférieure à 50 msec. La même figure montre qu'une pente inférieure à 1 ne reflète pas une activité stable. Le critère de stabilité $d(\text{DPA})/d(\text{ID}) < 1$ semble bon pour \bar{g}_n mais pas pour \bar{g}_K . La pente maximale de la courbe de restitution et la portion de la courbe où la pente est plus grande que 1 sont considérés comme deux indicateurs pour déterminer si la réentrée dans un bloc de tissu se dissocie.

Finalement on peut déduire que la durée du potentiel d'action est un des facteurs qui contribueront à la stabilisation de la réentrée dans un modèle de tissu bidimensionnel. La courbure du front d'onde de repolarisation [194], l'effet de mémoire et l'historique des cellules [195], peuvent être considérées des facteurs affectant la stabilité et empêchent de prédire le comportement de la réentrée à partir des données obtenues d'une cellule isolée. Étant donnée la présence de trois protocoles de stimulation, le choix du protocole joue un rôle essentiel dans la construction des courbes de restitutions et ses dérivées par rapport à l'intervalle diastolique. Ces protocoles impliquent plusieurs échelles de prédition pour une cellule isolée et un modèle de tissu bidimensionnel.

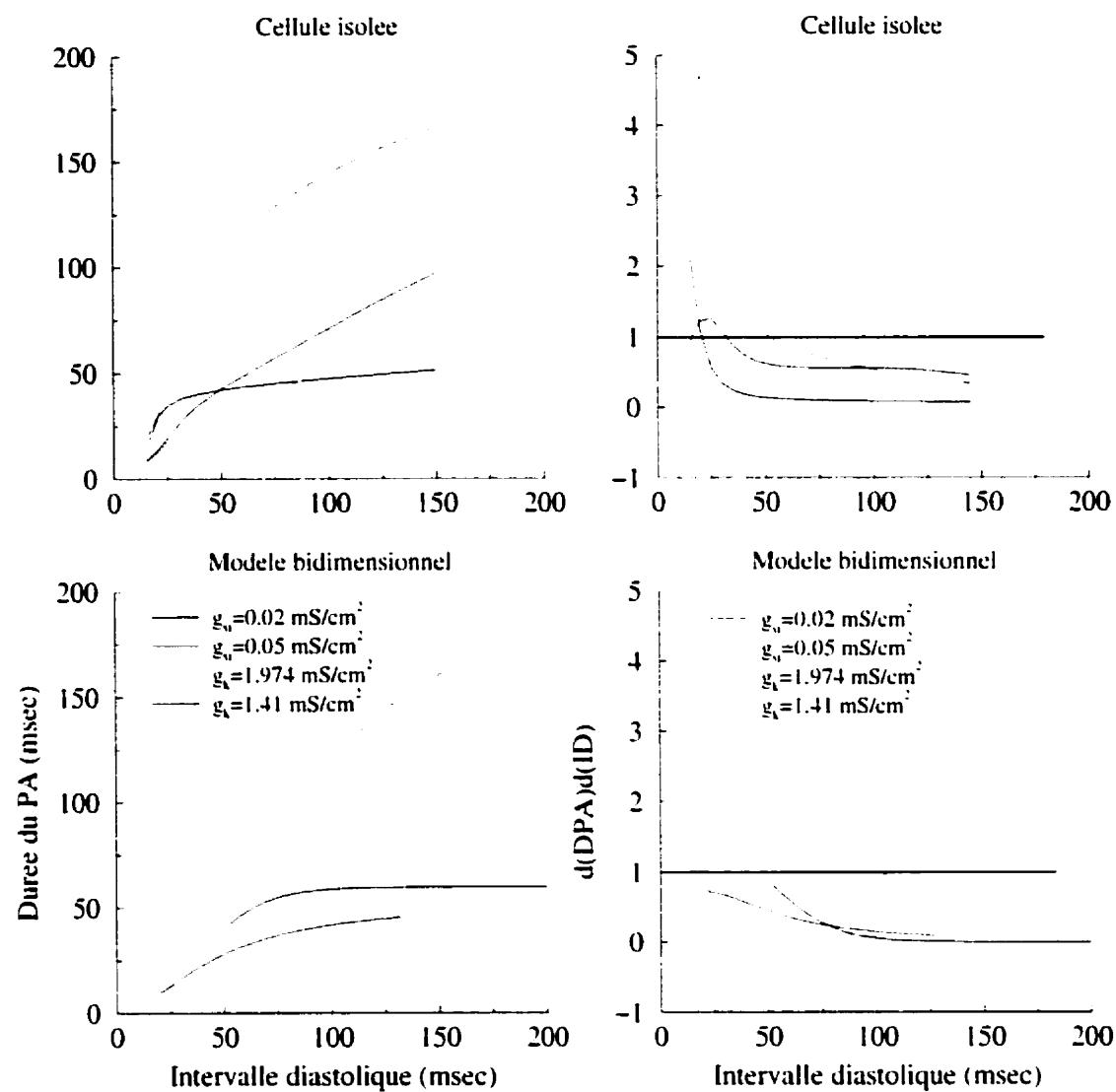


Figure 5.22. Durée et pente du potentiel d'action en fonction des conductances calciques et potassiques \bar{g}_n et \bar{g}_K dans le cas d'une cellule isolée, un modèle de tissu à deux dimensions. Les panneaux de gauche et de droite représentent respectivement les courbes de restitutions et ses dérivées par rapport à l'intervalle diastolique.

CHAPITRE VI

SIMULATION DE LA RÉENTRÉE DANS UN MODÈLE DE TISSU TRIDIMENSIONNEL

Ce chapitre sert à étudier la propagation de l'activité réentrant dans un modèle de tissu cardiaque à trois dimensions et à vérifier les facteurs affectant la stabilité de cette activité. Les étapes de la démarche pour atteindre ces objectifs ont été les suivantes :

- 1- Simuler l'activité réentrant dans le tissu en fonction des valeurs maximales des conductances des canaux ioniques \bar{g}_n et \bar{g}_K .
- 2- Analyser le comportement de la réentrée en fonction de la dynamique des courants ioniques.
- 3- Construire les courbes de restitutions correspondantes à chaque simulation.
- 4- Vérifier la variation de la pente de la courbe de restitution avec les valeurs maximales des conductances des canaux ioniques \bar{g}_n et \bar{g}_K .

La figure 6.1 montre un bloc de tissu tridimensionnel et le protocole standard de stimulation S1-S2 pour initier la réentrée.

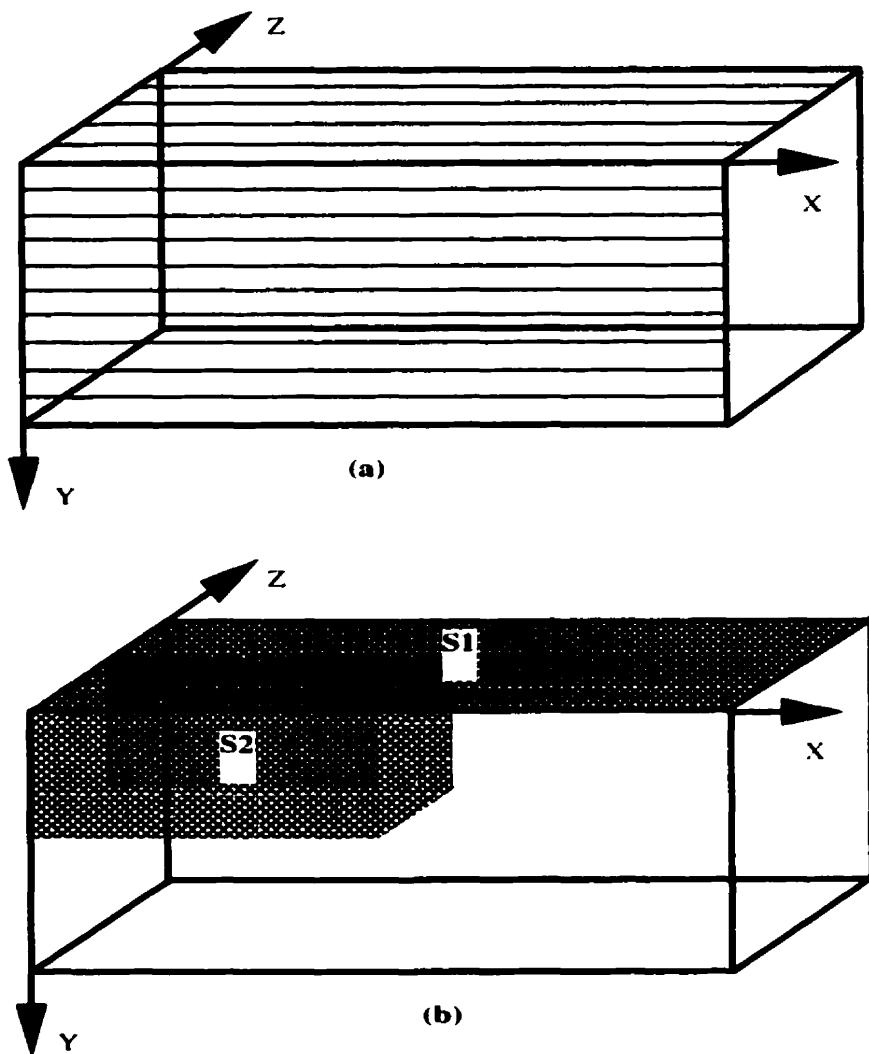


Figure 6.1. Modèle tridimensionnel du tissu cardiaque. (a) Représentation schématique du bloc avec les nombres des câbles et des tranches. (b) Protocole de stimulation standard S1-S2 pour initier la réentrée.

6.1- MODÈLE DE SIMULATION DE LA RÉENTRÉE

Les dimensions du modèle considéré sont de 4x2x0.2 cm. Il est composé d'un réseau de 200 câbles parallèles et identiques dans chaque tranche. Chaque câble est discréte en 400 segments. La longueur de chaque segment est de 100 µm. La distance

entre les câbles et les tranches adjacentes est de $100 \mu\text{m}$ (centre au centre). Ce qui donne un tissu de 20 tranches. La figure 6.2 illustre une représentation électrique d'une tranche dans un modèle de tissu en considération. Le modèle utilisé est le même que celui qui a été utilisé pour simuler la propagation dans un milieu de tissu tridimensionnel. Afin d'avoir les conditions favorisant l'initiation et la persistance d'une activité réentranté on a fixé la valeur de la résistance de couplage R_n à $4 \text{ M}\Omega$, la résistance intracellulaire r_i à $400 \Omega\text{cm}$, et la distance entre deux connexions consécutives Δ à $200 \mu\text{m}$. La méthodologie adoptée telle que l'approche de solution, les conditions aux frontières, et la résolution mathématique suivent le même cheminement que celle du modèle de la propagation.

6.2- INITIATION DE LA RÉENTRÉE

La réentrée a été initiée par le protocole standard de stimulation S1-S2 (Figure 6.1.b). Une onde plane transversale est générée par une stimulation S1 appliquée le long de la face supérieure du tissu. S1 est suivie par une deuxième stimulation prématurée S2 appliquée sur un huitième du tissu. L'amplitude et la durée de ces deux stimulations sont respectivement de $100 \mu\text{A/cm}^2$ et de 2 msec . Afin d'avoir une activité persistante, le temps d'application de S2 est choisi de manière qu'il existe un recouvrement de l'excitabilité près de la zone longitudinale supérieure du tissu (le même principe que celui utilisé dans la simulation de la réentrée dans un modèle de tissu bidimensionnel, voir chapitre V). La figure 6.3 illustre les isochrones d'activation à différents instants de temps avant et après l'application de la stimulation prématurée S2.

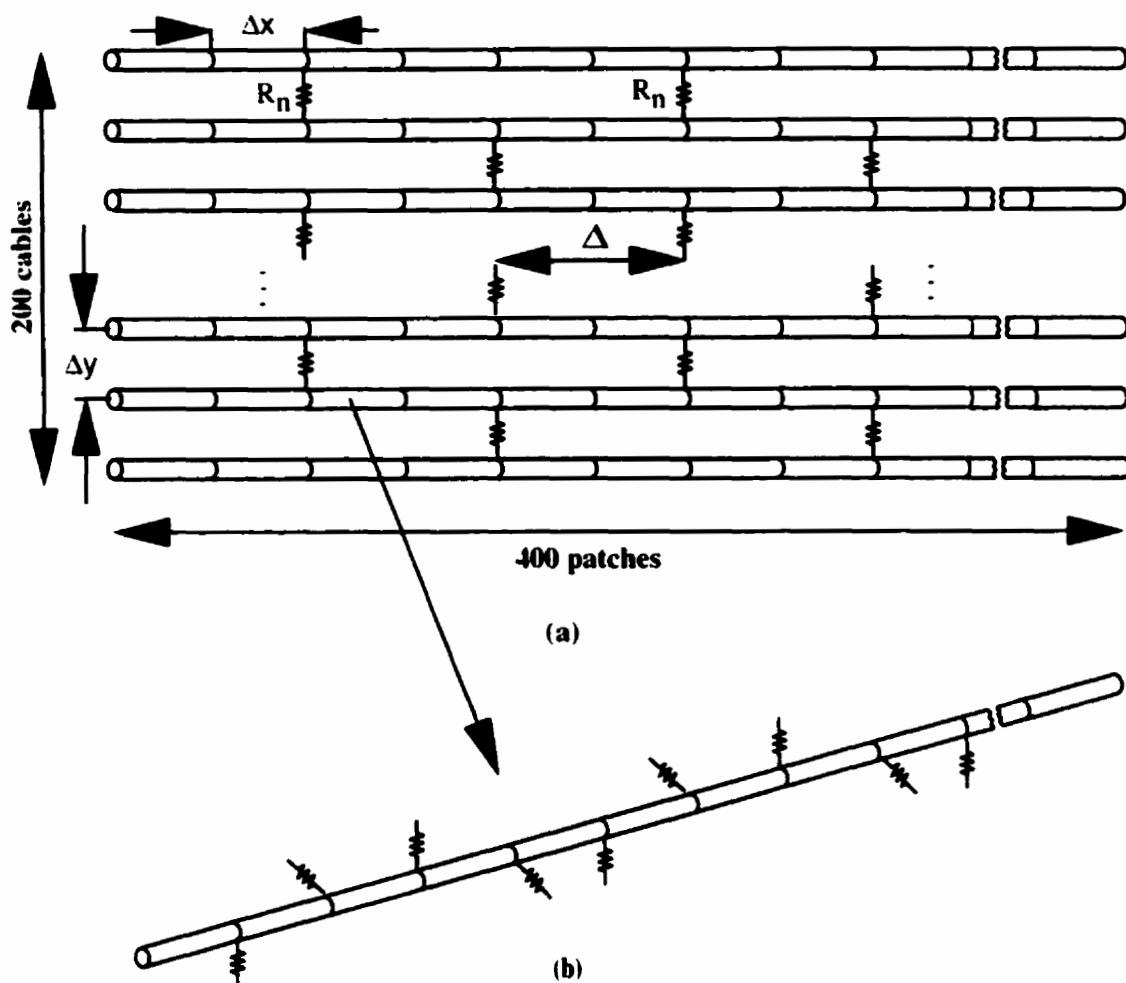


Figure 6.2. Modèle électrique d'une tranche de tissu dans un modèle tridimensionnel. (a) Représentation schématique du modèle de tissu avec le réseau de résistances transversales sous forme de mur de brick. (b) Connexions transversales et latérales dans un câble donné dans le tissu.

6.3- RÉSULTATS

Plusieurs simulations ont été effectuées afin d'examiner la façon dans laquelle les paramètres des courants ioniques affectent la stabilité de l'activité réentrant et perturbent la dynamique des courbes de restitution. Comme première étape, on a simulé la réentrée

dans le cas nominal, puis on a changé les conductances du courant rentrant lent \bar{g}_n et du courant potassique dépendant du temps \bar{g}_K . \bar{g}_n a été diminuée jusqu'à 0.02 mS/cm^2 (4.5 fois plus petite que \bar{g}_n nominale) et \bar{g}_K augmenté jusqu'à 2.82 mS/cm^2 (10 fois plus grande que \bar{g}_K nominale.)

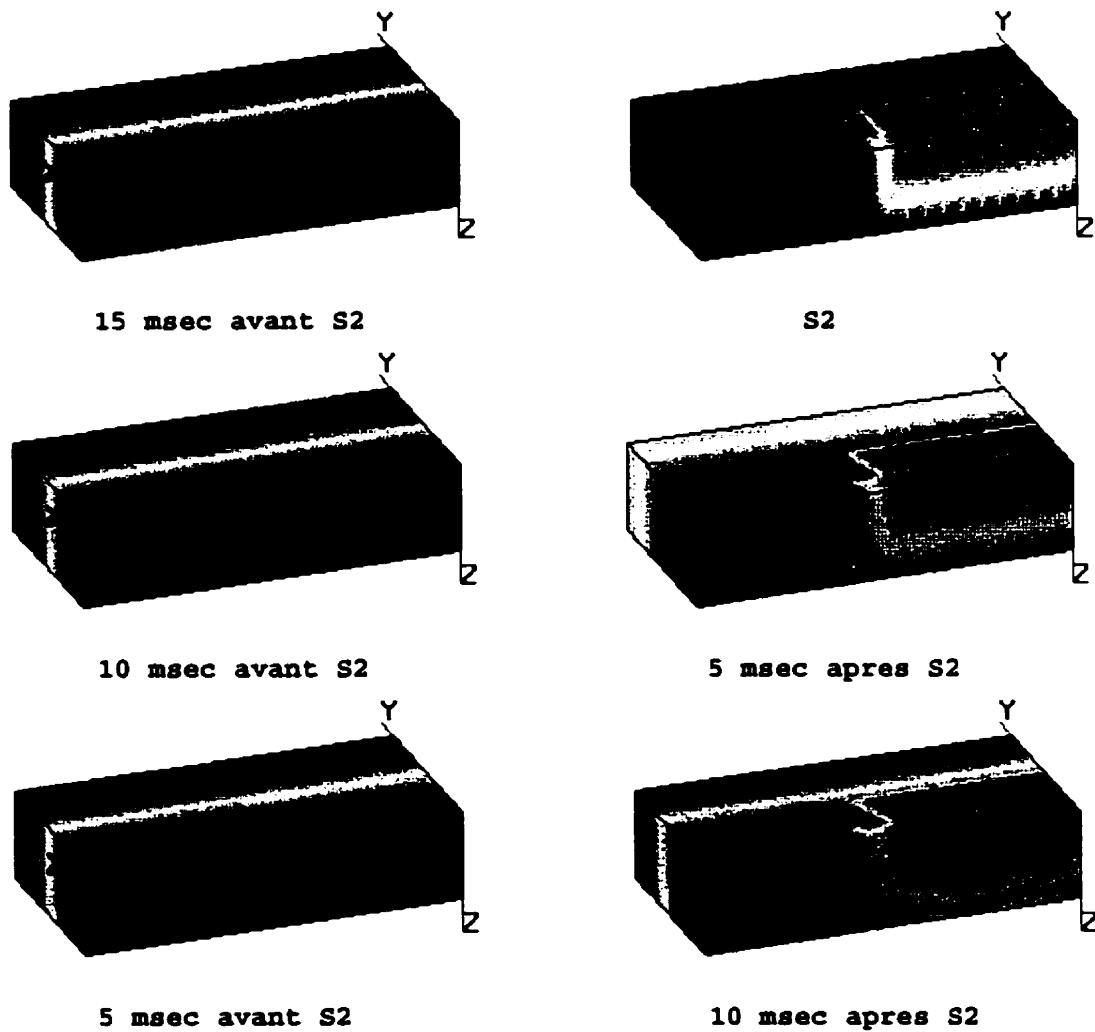


Figure 6.3. Représentation schématique de la zone excitabile dans un modèle de tissu tridimensionnel. Cette zone identifie le temps pour appliquer la stimulation prématuée S2. Les panneaux de gauche montrent la propagation de l'onde plane et la zone de recouvrement (couleur noire) dans le tissu. Les panneaux de droite illustrent tout d'abord la stimulation S2 et ensuite le début de l'activité réentrant à 5 et 10 msec après S2.

6.3.1- VARIATION DE LA CONDUCTANCE CALCIQUE

La conductance calcique \bar{g}_{Ca} a été diminuée de sa valeur nominale jusqu'à 0.02 mS/cm². Après l'application de la stimulation prématurée, la distribution du potentiel montre que le front d'onde se propage tout d'abord dans la région où le tissu a regagné son excitabilité (zone de couleur noir dans les panneaux de droite de la figure 6.3). Après un intervalle de temps, le front d'activation commence à tourner autour d'une zone appelée le centre du mouvement ou le filament. Le temps total de chaque simulation est de 1.25 secondes. La taille de la zone excitable et le moment d'application de S2 contrôlent le comportement de l'activité réentrant. Cette dernière risque de mourir et la réentrée s'arrête si la zone excitable est assez petite ou très grande. On stocke, chaque 5 msec, les valeurs du potentiel enregistré à plusieurs points situés dans le tissu. Ces données servaient à tracer les isochrones d'activation et à calculer la durée du potentiel d'action et l'intervalle diastolique.

Les figures 6.4 jusqu'à 6.7 illustrent respectivement l'évolution temporelle de l'activité réentrant en fonction des changements de la conductance \bar{g}_{Ca} . Les résultats obtenus sont présentés par un ensemble de photos (snapshot) pour chaque valeur de \bar{g}_{Ca} . Ces photos indiquent également la distribution du potentiel dans le tissu à des instants de temps différents. La figure 6.4 montre une activité stable pour une valeur de \bar{g}_{Ca} égale à 0.02 mS/cm². À cette valeur de la conductance, la durée du potentiel d'action (DPA₅₀) est égale à 32 msec pour une cellule isolée et à 34 msec dans le cas d'une activité

réentrant dans un tissu. La réentrée stable est définie par la présence d'un seul centre de rotation (filament) pour une période de 1 sec de temps de simulation. Dans le cas où on augmenterait \bar{g}_{Ca} à 0.03 mS/cm², le front d'onde commence à tourner de manière stable (figure 6.5). À 600 msec après l'application de S2, l'activité se dissocie et donne naissance à deux autres fronts. Cette rupture persiste jusqu'à la fin du temps de simulation. Maintenant pour une valeur de \bar{g}_{Ca} égale à 0.04, on remarque la présence d'un deuxième front d'onde à 200 msec après l'application de S2 (figure 6.6). Progressivement avec le temps, ces deux fronts continuent à propager dans le tissu où ils se désintègrent en donnant naissance à d'autres fronts. Ces fronts se dissocient en générant d'autres fronts d'ondes et ainsi de suite. La présence de fronts d'ondes aboutit finalement à une désorganisation complète de l'activité réentrant. Ce comportement est toujours présent jusqu'à la fin du temps de simulation pour la valeur de \bar{g}_{Ca} en question. Par contre la figure 6.7 montre une interruption de la dissociation à 600 msec après l'application de S2. Cette interruption est due probablement à l'effet de dérive du filament à l'extérieur du tissu.

D'une façon générale, la réduction de la conductance du courant lent entrant raccourcit la durée du potentiel d'action. Ce raccourcissement affecte considérablement la probabilité de la dissociation d'onde et tente de stabiliser l'activité réentrant. À partir des résultats de simulations, on peut conclure que le comportement de la réentrée peut être prédit par l'intermédiaire d'une valeur limite de la conductance calcique \bar{g}_{Ca} . Cette valeur sépare une réentrée stable d'une autre instable.

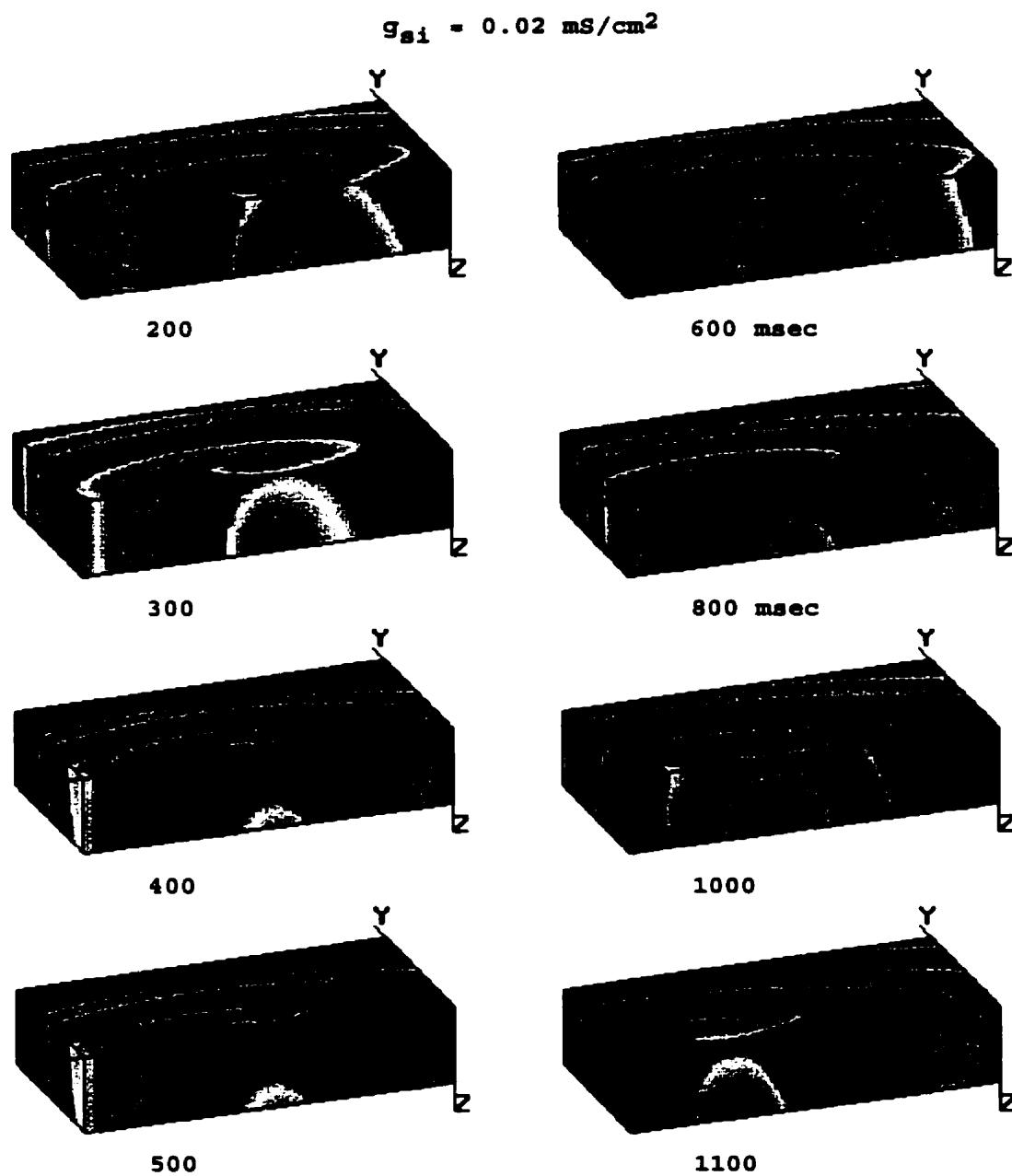


Figure 6.4. Distribution instantanée du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_{si} = 0.02 \text{ mS/cm}^2$. À cette valeur de \bar{g}_{si} , l'évolution temporelle de la spirale se comporte d'une manière stable. Le temps indiqué au-dessous de chaque panneau correspond au temps écoulé après l'application de la stimulation prématuée S2.

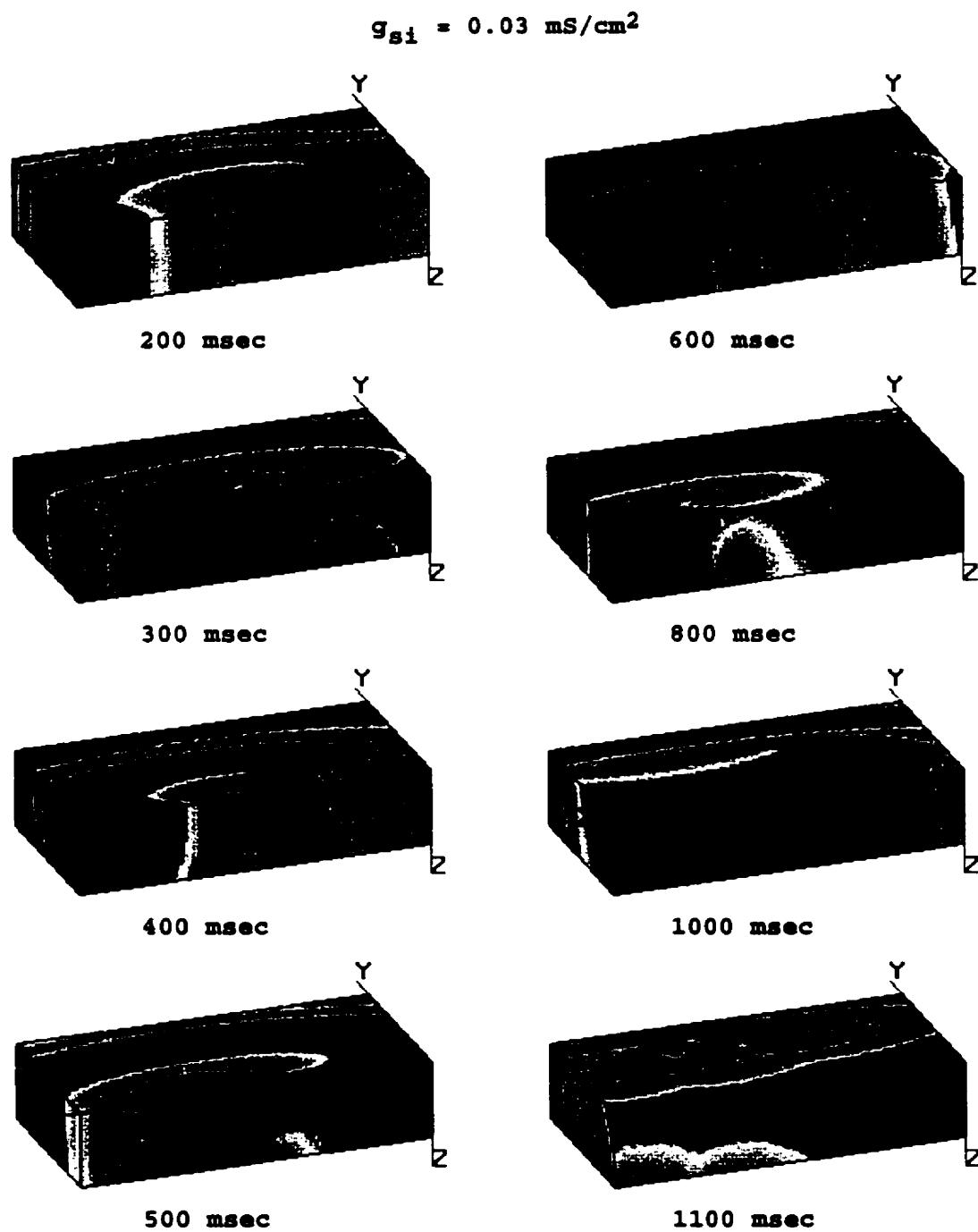


Figure 6.5. Distribution instantanée du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_{si} = 0.03 \text{ mS/cm}^2$. Un deuxième front d'onde est né à 600 msec après l'application de la stimulation prématuée S2. La dissociation du front d'onde est toujours présente dans les quatre derniers panneaux. L'activité de la réentrée à cette valeur de \bar{g}_{si} se comporte comme un mouvement désorganisé.

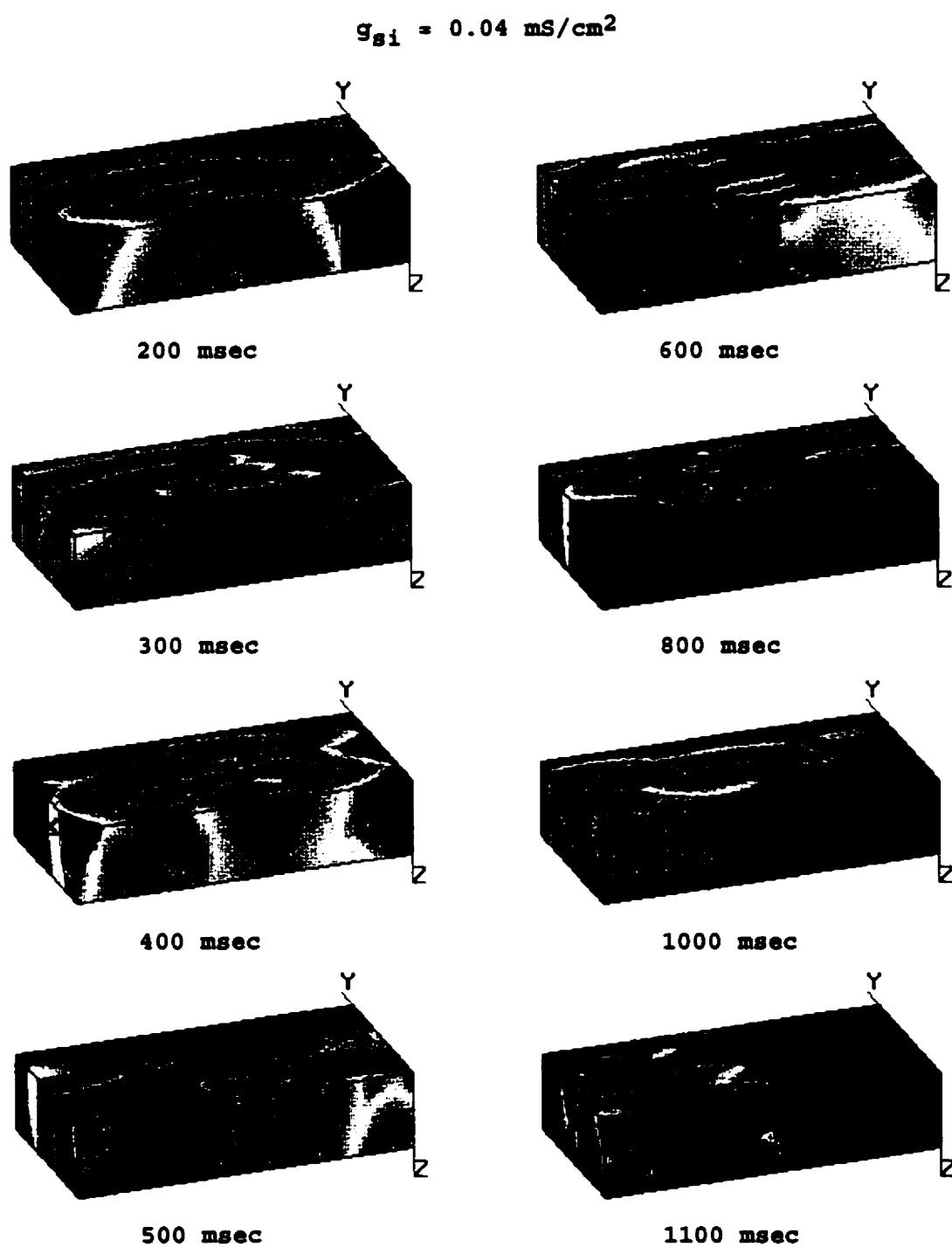


Figure 6.6. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_{si} = 0.04 \text{ mS/cm}^2$. À 200 msec après l'application de la stimulation prématuée S2, la rupture de l'onde spirale est présente. Plus tard, la rupture augmente et les fronts d'ondes se multiplient. Cette désorganisation se ressemble à un état de fibrillation.

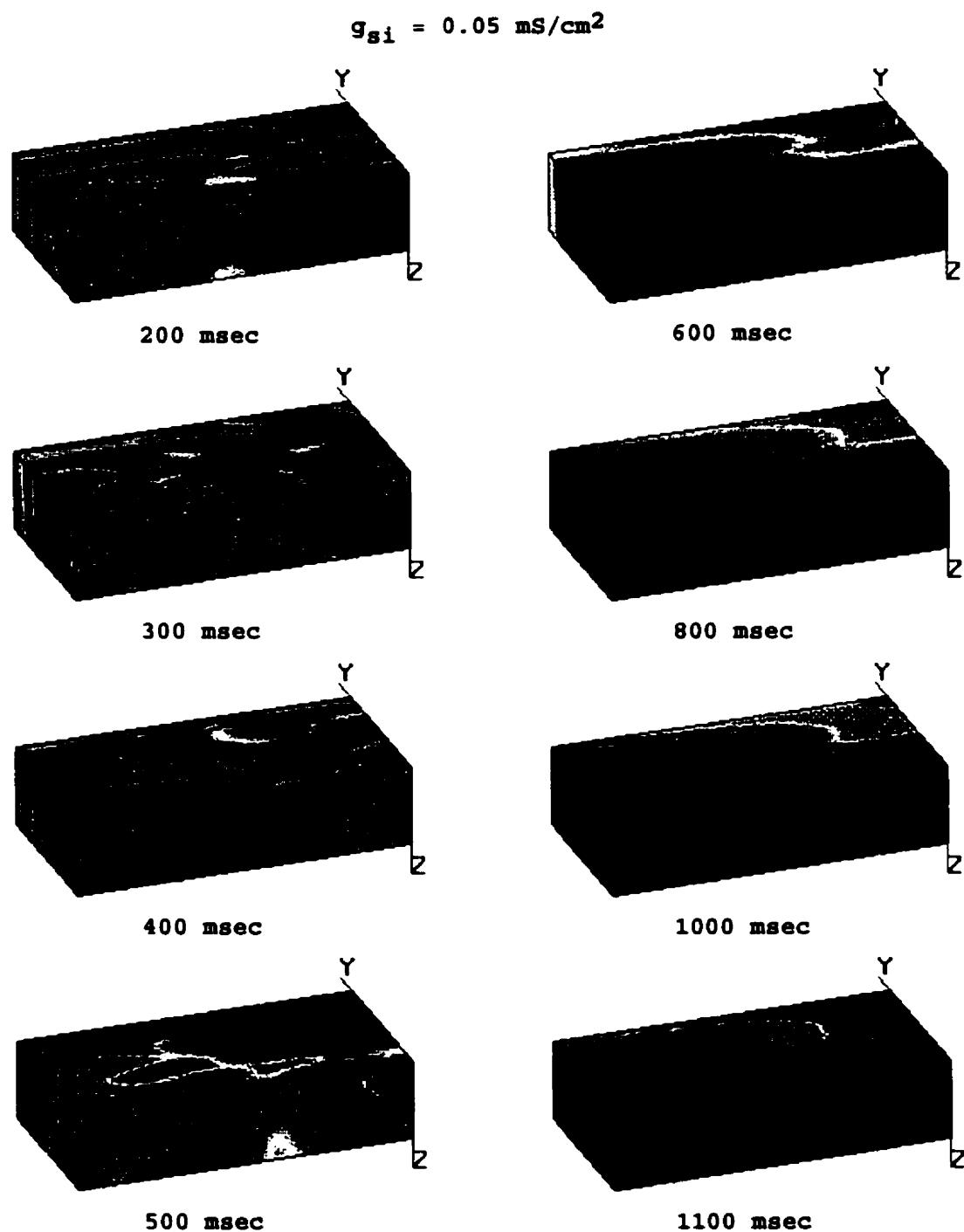


Figure 6.7. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_n = 0.05 \text{ mS/cm}^2$. À 200 msec après l'application de la stimulation prématuée S2, la rupture de l'onde spirale est présente et les fronts d'ondes se multiplient. À 600 msec après S2, cette activité est absente.

6.3.2- VARIATION DE LA CONDUCTANCE POTASSIQUE \bar{g}_K

La conductance potassique dépendant du temps \bar{g}_K est modulée par la variable de porte X . On a augmenté \bar{g}_K jusqu'à dix fois sa valeur nominale (2.82 mS/cm^2). Les figures 6.8 jusqu'à 6.11 illustrent respectivement l'effet de varier la conductance \bar{g}_K sur la stabilité de l'activité réentrant. Les résultats de la distribution du potentiel dans le tissu servent à voir le comportement de cette activité et à distinguer les valeurs de \bar{g}_K pour laquelle on peut définir une activité stable d'une autre instable.

Une activité stable a été observée pour une valeur de \bar{g}_K égale à 2.82 mS/cm^2 (voir figure 6.8). À cette valeur de \bar{g}_K , la durée du potentiel, calculée à -50 mV , est égale à 19.5 msec pour une cellule isolée comparativement à 44.5 msec dans un tissu dont il existe une réentrée stable. Dans le cas où \bar{g}_K est inférieure ou égale à 1.974 mS/cm^2 , les isochrones d'activation montrent une dissociation de l'onde et donne naissance à d'autres fronts d'ondes. À leur tour, chacun de ces fronts se désintègre à d'autres fronts. La présence d'une multitude de fronts d'ondes aboutit à une désorganisation complète de l'activité réentrant. Ce comportement est toujours présent jusqu'à la fin du temps de simulation. L'augmentation de la conductance potassique \bar{g}_K est suivie par une diminution de la durée du potentiel d'action.

En général, l'accroissement de la conductance du courant potassique dépendant du temps raccourci la durée du potentiel d'action et aussi stabilise la réentrée. Ce fait consiste à diminuer les possibilités de la dissociation d'onde et tente à stabiliser l'activité réentrant. Les résultats de simulations montrent l'existence d'une valeur critique de la conductance \bar{g}_K . Le comportement de la réentrée peut être prédit par cette valeur. Cette valeur de \bar{g}_K définit la plage d'activité stable et instable respectivement.

6.3.3- VARIATION DE LA CONDUCTANCE POTASSIQUE \bar{g}_{K1} ET \bar{g}_{Na}

Les variations de la conductance potassique indépendante du temps \bar{g}_{K1} et de la conductance sodique \bar{g}_{Na} ne présentent pas un effet important sur les courbes de restitutions au niveau cellulaire. Les simulations du modèle tridimensionnel montrent des effets mineurs sur la stabilité de l'activité réentrant. Les courbes de restitutions de la durée du potentiel d'action subissent un décalage en diminuant la conductance \bar{g}_{Na} .

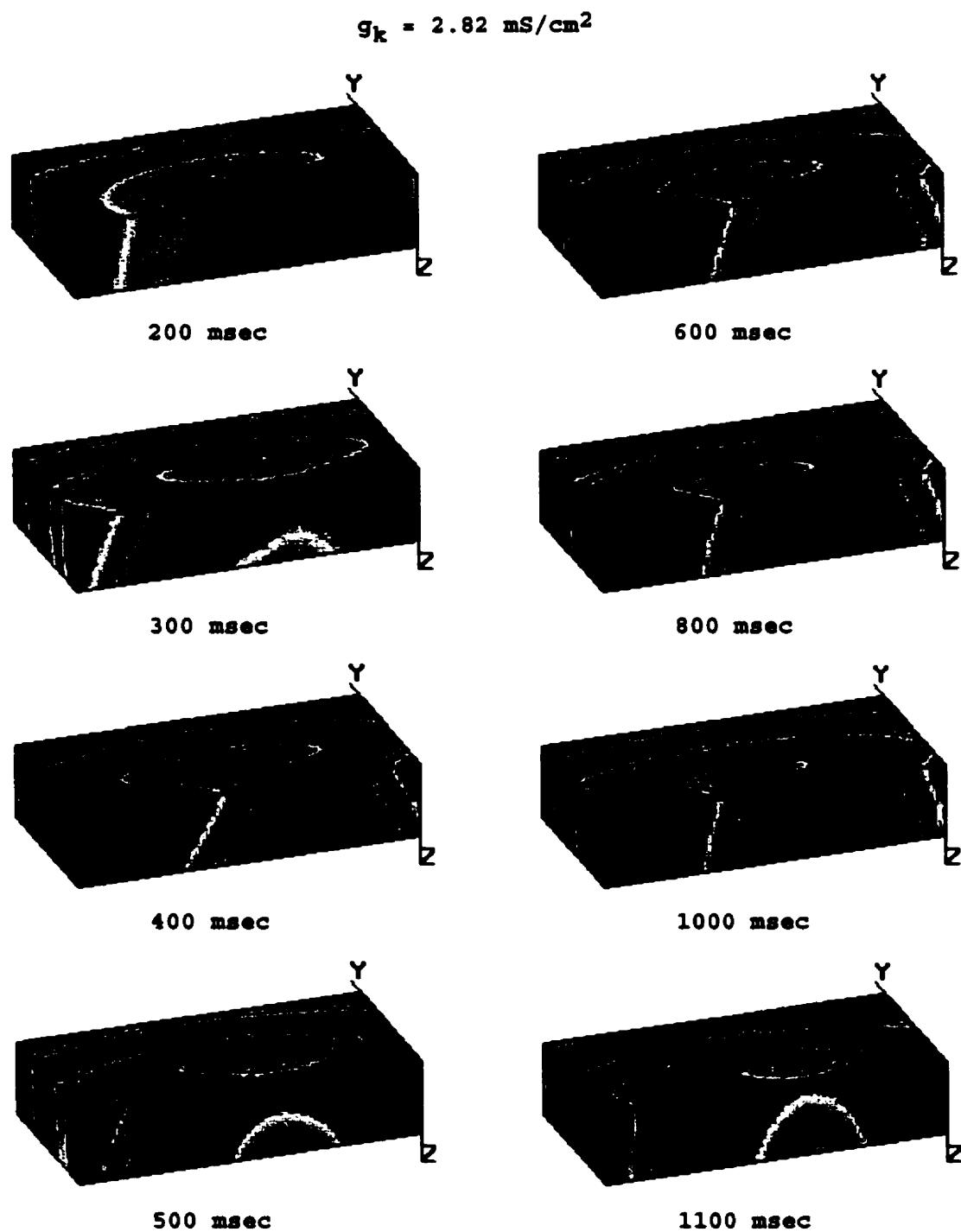


Figure 6.8. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 2.82 \text{ mS/cm}^2$. À cette valeur de \bar{g}_K , l'évolution temporelle de la spirale se comporte d'une manière stable. Le temps indiqué au-dessous de chaque panneau correspond au temps écoulé après l'application de la stimulation prématuée S2.

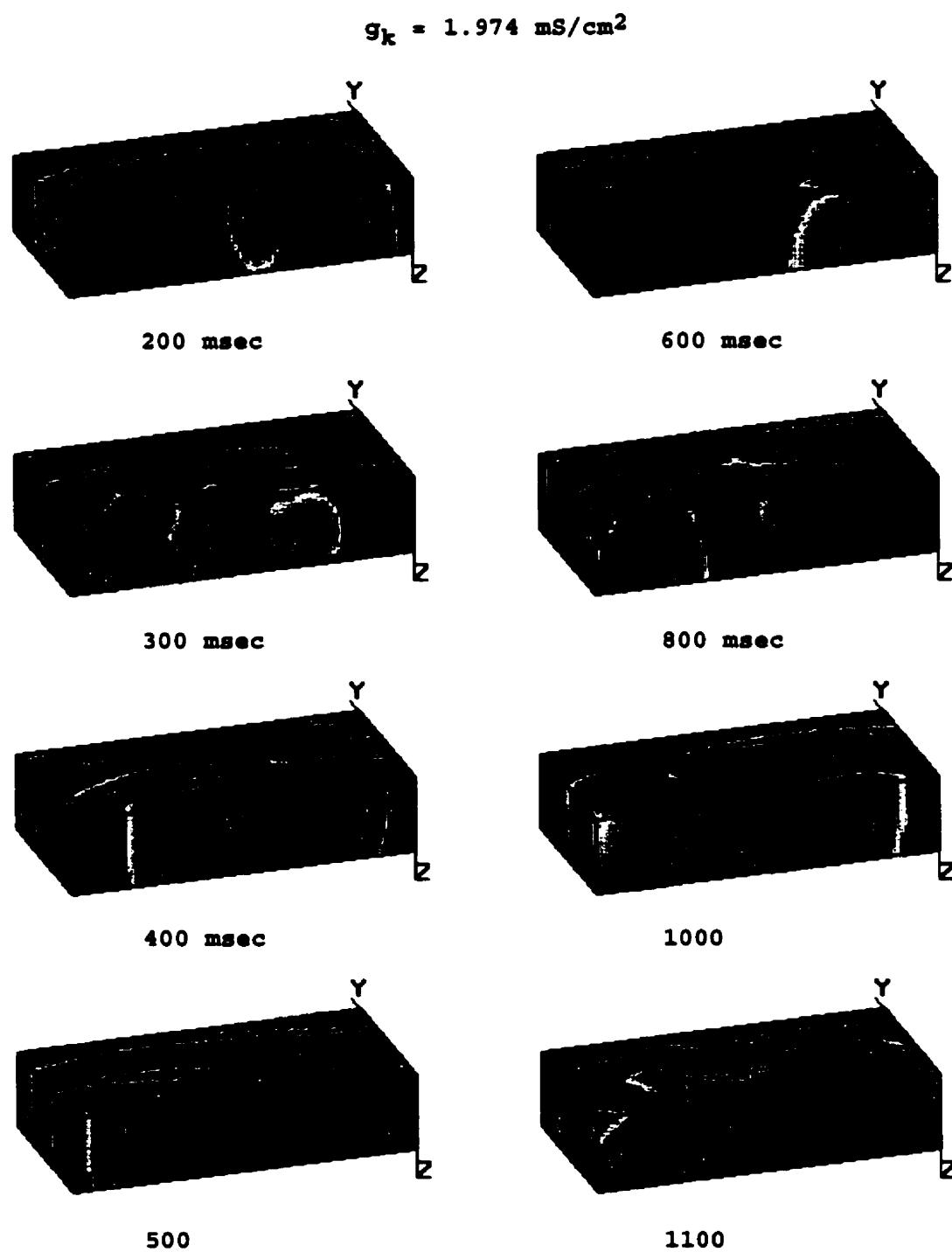


Figure 6.9. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_k = 1.974 \text{ mS/cm}^2$. Un deuxième front d'onde est présent à 200 msec après l'application de la stimulation prématuée S2. Ces fronts d'ondes se multiplient jusqu'à la fin du temps réel de simulation.

$$g_k = 1.684 \text{ mS/cm}^2$$

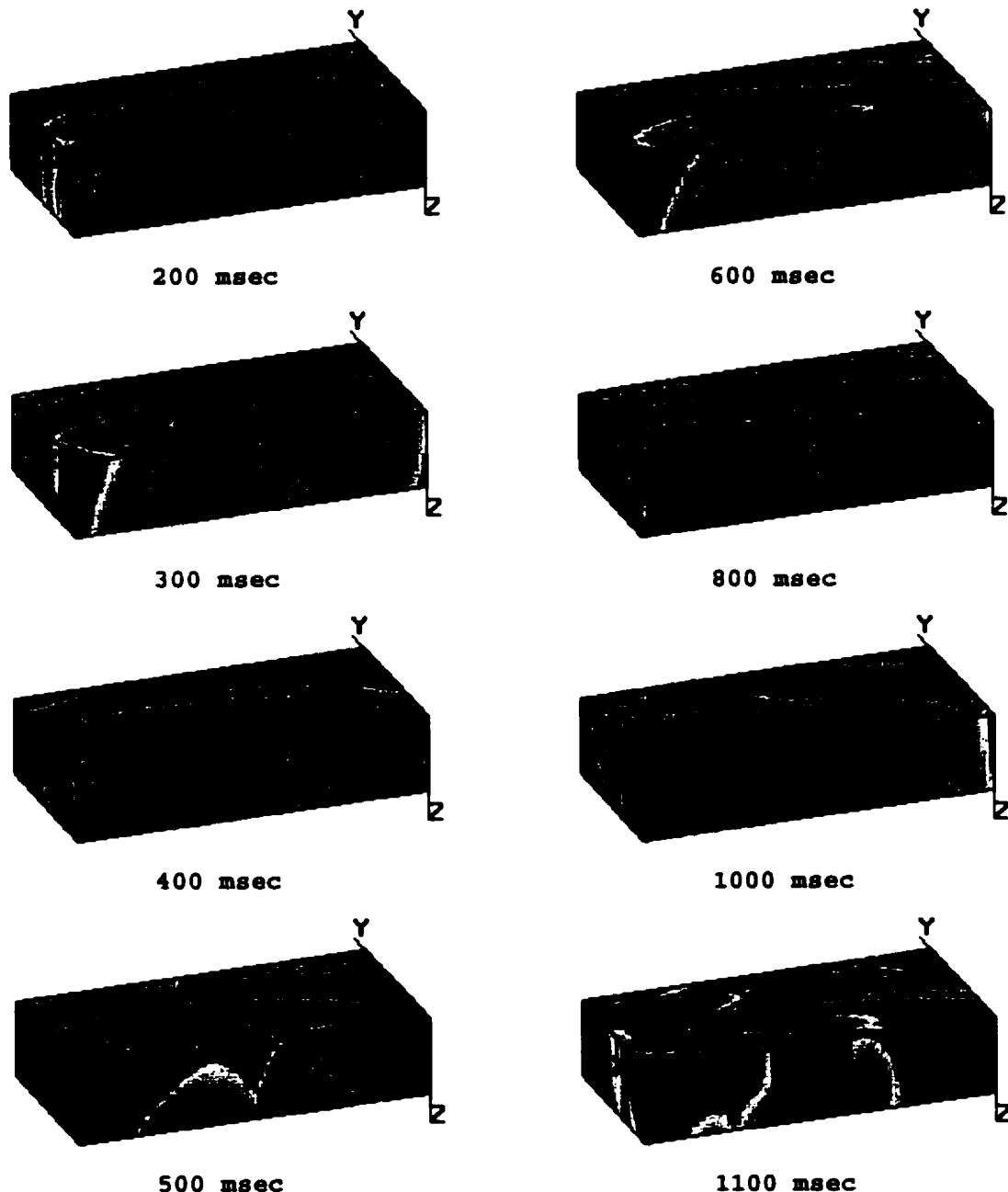


Figure 6.10. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_k = 1.684 \text{ mS/cm}^2$. Un deuxième front d'onde est présent à 200 msec après l'application de la stimulation prématuée S2. Ces fronts d'ondes se multiplient jusqu'à la fin du temps réel de simulation.

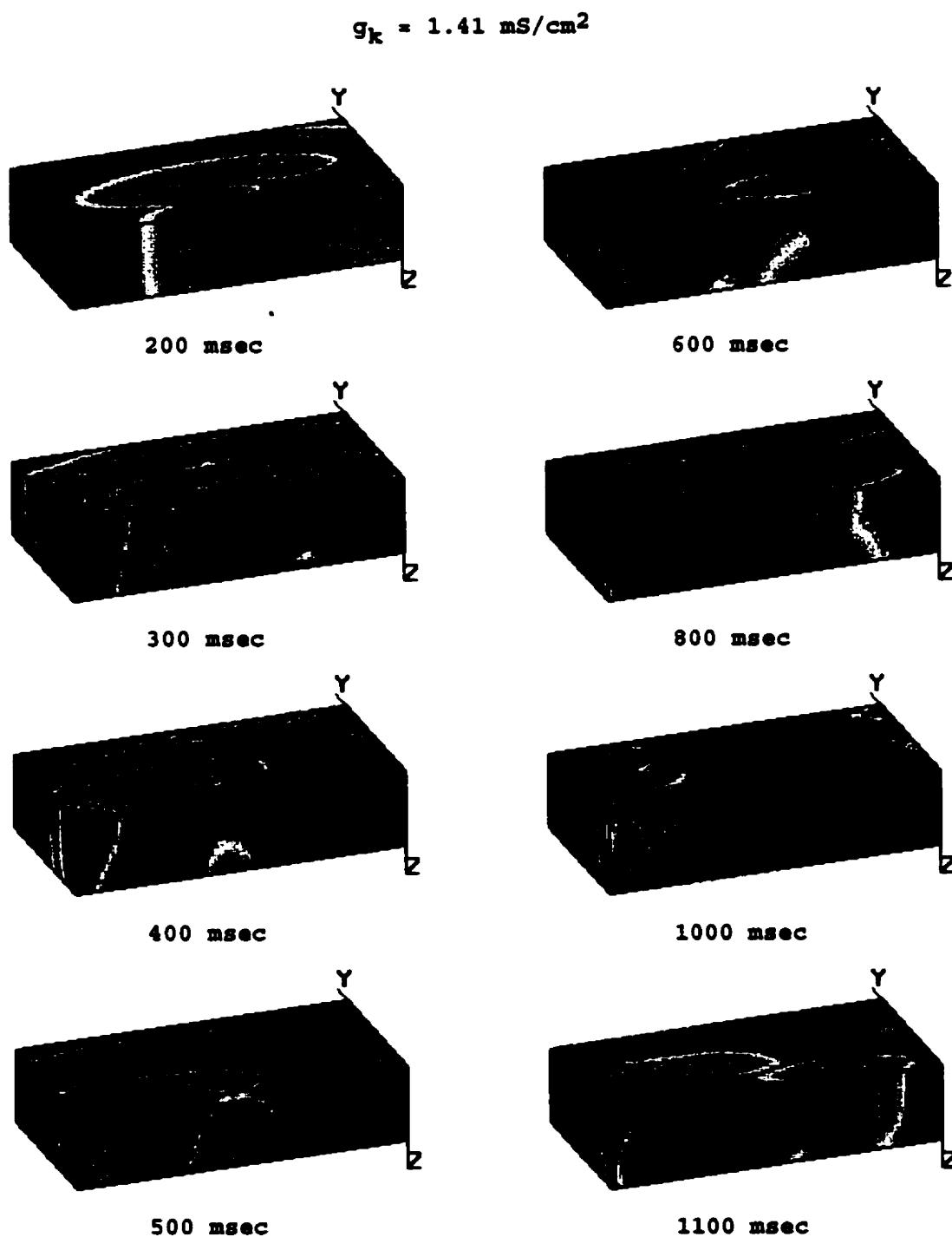


Figure 6.11. Distribution du potentiel à des instants de temps différents pour une valeur de $\bar{g}_K = 1.41 \text{ mS/cm}^2$. Un deuxième front d'onde est présent à 200 msec après l'application de la stimulation prématuée S2. Ces fronts d'ondes se multiplient jusqu'à la fin du temps réel de simulation.

6.3.4- COURBES DE RESTITUTIONS

Les figures 6.12 et 6.13 montrent respectivement les courbes de restitution pour différentes des conductances maximales du courant lent entrant \bar{g}_n et du courant potassique dépendant de temps \bar{g}_K . La réduction de \bar{g}_n et l'accroissement de \bar{g}_K réduisent la durée du potentiel d'action. Cette réduction engendre une diminution de la pente des courbes de restitutions sur une large plage d'intervalle diastolique.

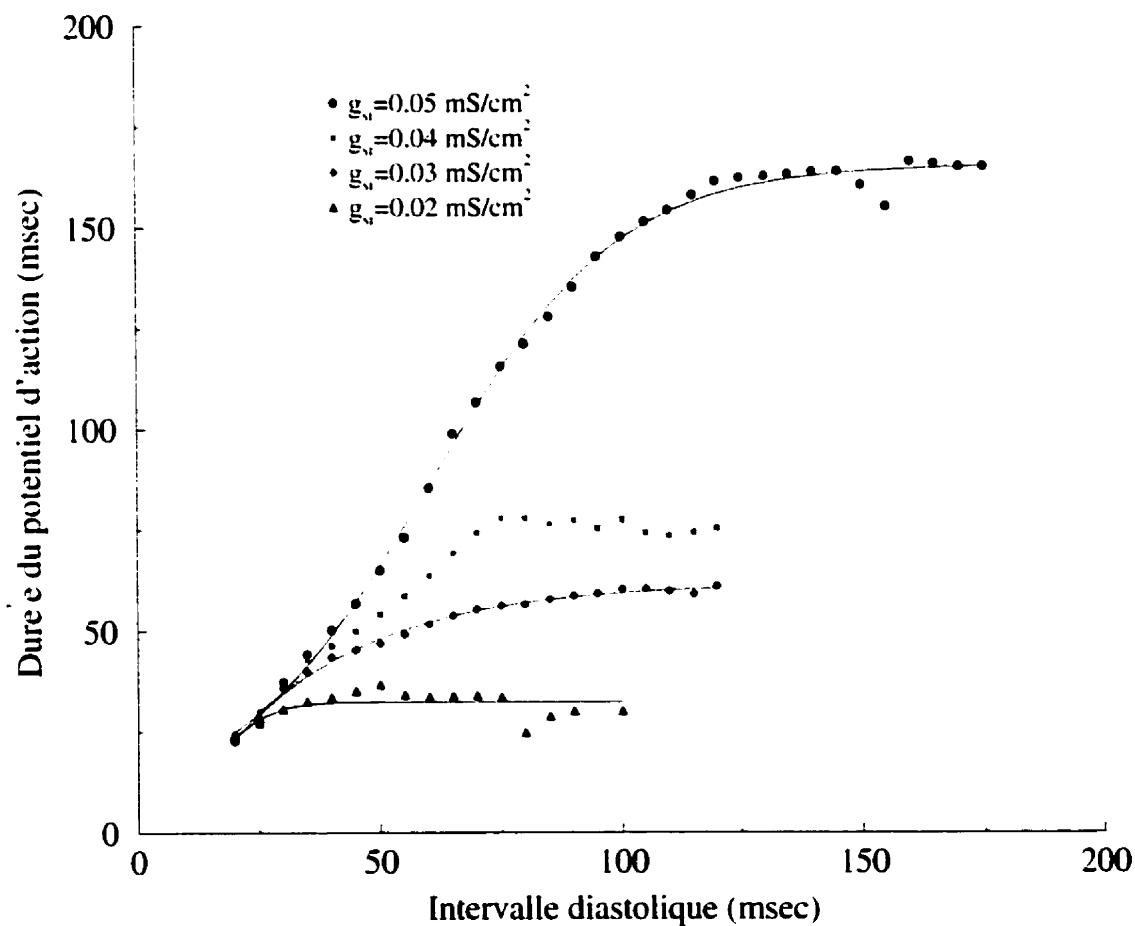


Figure 6.12. Courbes de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour plusieurs valeurs de la conductance calcique \bar{g}_n . La réduction de \bar{g}_n implique une diminution de la durée du potentiel d'action.

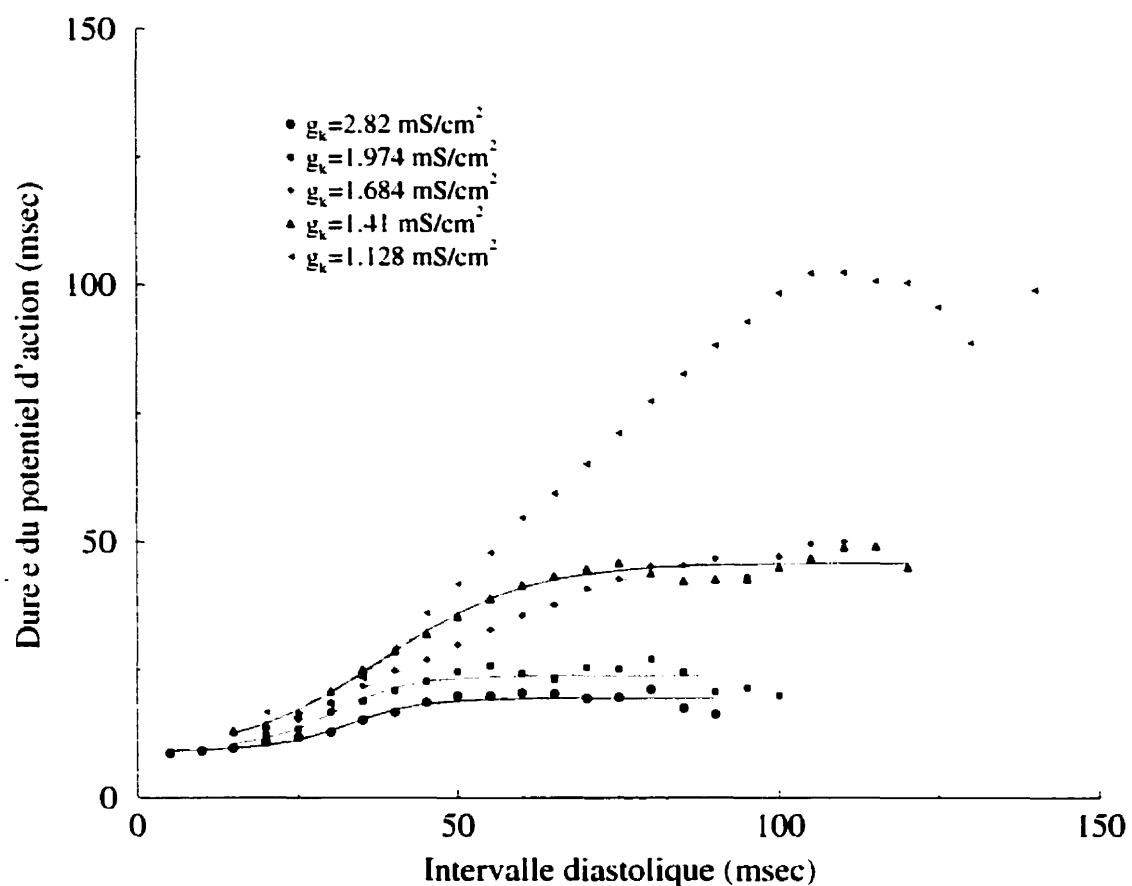


Figure 6.13. Courbes de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour plusieurs valeurs de la conductance potassique \bar{g}_K . L'accroissement de \bar{g}_K est caractérisé par une réduction de la durée du potentiel d'action.

La pente maximale de la courbe de restitution et la portion de la courbe où la pente est plus grande que 1 sont considérées comme des indicateurs pour déterminer si la réentrée dans le bloc de tissu se dissocie. Les variations de ces paramètres sont calculées en utilisant les courbes de restitutions naturelles. Ces courbes sont obtenues à partir de l'analyse du potentiel membranaire durant une simulation de la réentrée dans le tissu. À partir des courbes de restitutions naturelles, on remarque que la pente décroît avec la diminution de la conductance calcique et l'augmentation de la conductance potassique.

La variation de la pente de la courbe de restitution en fonction de l'intervalle diastolique pour chacun des valeurs des conductances maximales \bar{g}_n et \bar{g}_K constitue un autre moyen de présenter les effets des conductances sur la stabilité de l'activité réentrant. Le décroissement et l'accroissement de \bar{g}_n et \bar{g}_K sont suivis par une réduction de la pente des courbes comme l'indique les figures 6.14 et 6.15.

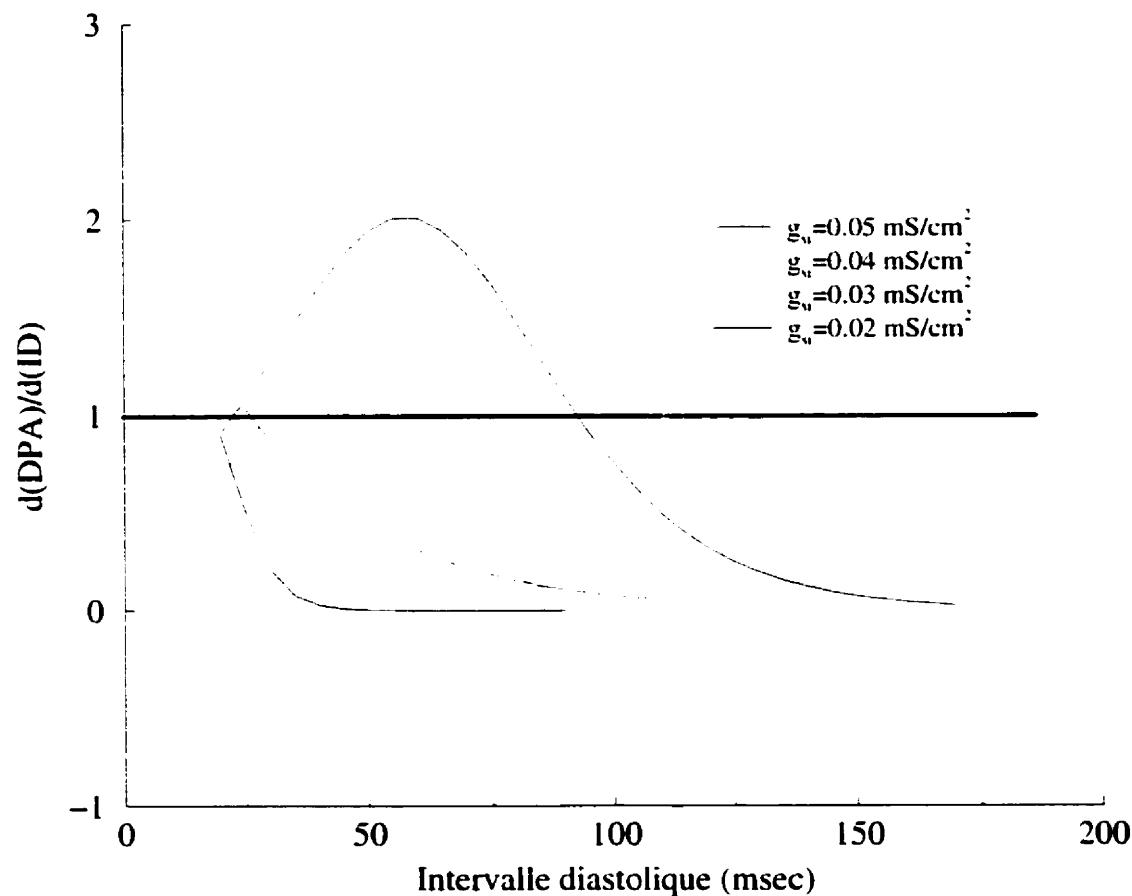


Figure 6.14. Variation de la dérivé de la durée du potentiel d'action en fonction de l'intervalle diastolique pour plusieurs valeurs de la conductance calcique \bar{g}_n .

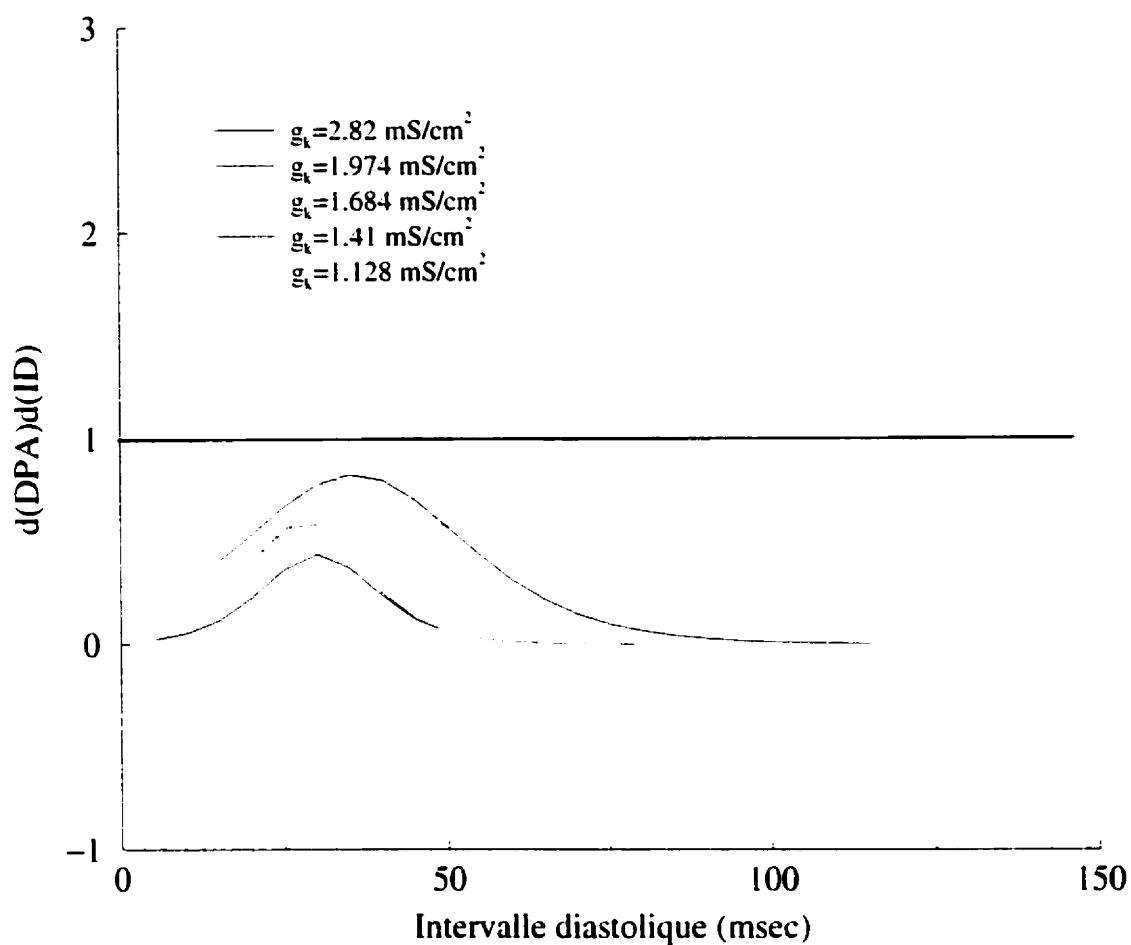


Figure 6.15. Variation de la dérivé de la durée du potentiel d'action en fonction de l'intervalle diastolique pour plusieurs valeurs de la conductance potassique \bar{g}_K .

6.4- DISCUSSION

Ce chapitre illustre les effets des paramètres de courants ioniques sur les courbes de restitution du DPA et sur le comportement de l'activité réentrant dans un modèle de tissu à trois dimensions. Cette illustration est accomplie par deux ensembles de simulations dans chacun d'eux on a changé les conductances maximales des canaux sodiques et potassiques. On a utilisé le modèle membranaire de Luo-Rudy 1 du potentiel

d'action ventriculaire. La réentrée est initiée dans le modèle de tissu par le protocole de stimulation S1-S2. Après l'initiation, la réentrée fait plusieurs tours avant que le front d'activation se dissocie vers des fronts d'ondes multiples. Cette dissociation donne naissance à deux autres fronts. Ces derniers créent une série de fronts méandres par le même processus. Le nombre des fronts d'ondes change continuellement avec le temps.

6.4.1- DURÉE DU POTENTIEL D'ACTION

La stabilisation de l'activité réentrant est basée sur des manœuvres qui réduisent la durée du potentiel d'action. La longueur d'onde décroît avec cette réduction. Les études démontrent que le décroissement de cette dernière peut transformer les tachycardies polymorphiques en tachycardie monomorphiques [196]. La réduction de la durée du potentiel d'action est un facteur insuffisant pour expliquer le comportement de la réentrée. Une réentrée stable a été observée à une durée de potentiel d'action de 125 msec lorsque les constantes de temps τ_d et τ_f sont réduites à un tiers [160] et une autre instable lorsque DPA est au alentour de 50 msec lorsqu'on augmente la valeur de \bar{g}_K cinq fois sa valeur nominale (résultats de simulations). Les critères de mesure de la DPA sont les mêmes que ceux qui sont utilisés dans le modèle bidimensionnel.

Plusieurs modifications dans les paramètres des canaux ioniques ont été réalisées afin d'obtenir une réentrée stable. On a examiné en particulier les effets du décroissement de courant calcique et l'accroissement du courant potassique par l'intermédiaire de leurs

conductances maximales respectives. La modulation des conductances du canal sodique et potassique (indépendant du temps) ainsi que la réduction de la conductance sodique \bar{g}_{Na} ne montrent pas des effets significatifs sur le comportement de l'activité réentrant dans le bloc de tissu [160].

6.4.2- COURBES DE RESTITUTIONS

Afin de déterminer et de prédire si la réentrée se dissocie dans le bloc de tissu, on a construit les courbes de restitutions naturelles et ses dérivés en fonction des conductances \bar{g}_v et \bar{g}_K . Les résultats de simulations, les courbes de restitutions et ses dérivées par rapport à l'intervalle diastolique montrent qu'il n'existe pas de corrélation entre le comportement l'activité réentrant dans le bloc de tissu et la dérivée des courbes de restitution correspondantes. L'accélération de la dynamique du courant calcique est un exemple précis à ce fait [176]. La région de la courbe où la pente est plus grande que 1 est un bon indicateur de la stabilité dans le tissu. Une diminution de cette mesure est corrélée à un accroissement du temps de transition pour que la réentrée se transforme à une fibrillation.

En réalité, il est impossible de définir une courbe de restitution pour une cellule. Les courbes de restitutions dépendent de la fréquence, l'amplitude et l'histoire du tissu [197]. Ces trois facteurs ne sont pas constants dans le tissu cardiaque. Ces derniers impliquent une situation difficile dans laquelle on ne peut pas décider quel protocole est

capable de s'adapter à la situation réelle dans plusieurs conditions. Les courbes de restitutions dépendent de la méthode utilisée pour obtenir ces courbes. Le protocole standard semble convenable pour décrire les propriétés du cœur lorsqu'il est stimulé régulièrement en fonction de l'amplitude et de la fréquence de stimulation. La courbure du front d'onde varie durant la fibrillation ventriculaire. Les courbes de restitutions durant la tachycardie sont différentes de celles obtenues durant la fibrillation ventriculaire. Les cellules s'adaptent à la fréquence de stimulation. La stimulation rapide peut engendrer des changements de concentrations ioniques. Le comportement de la cellule change avec l'accroissement de la concentration du potassium extracellulaire.

Les courbes de restitutions naturelles ne peuvent pas considérer comme une vraie mesure prédictive même si elle analyse l'activité réelle dans le tissu. Ces courbes révèlent la vraie relation existant entre la durée du potentiel d'action et l'intervalle diastolique dans le cas d'une fibrillation ventriculaire. Cela est dû à la présence d'une pente plus grande que l'unité même dans le cas d'une réentrée stable. L'analyse temporelle des points d'enregistrements montre que les cellules où la courbe de restitution a une pente supérieure à l'unité se trouvent près de l'axe de rotation de l'onde hélicoïdale.

Les courbes de restitutions obtenues par le protocole dynamique ne sont pas consistantes avec l'activité réentrant observée. La pente de la courbe est plus petite que celle obtenue par les autres méthodes et indique une stabilité lorsque la réentrée n'est pas

stable. Ces résultats ne concordent pas avec l'étude effectuée par Koller et al. [197] où il a trouvé que la restitution dynamique donne une pente supérieure à celle obtenue par le protocole standard. Les protocoles de stimulations standard et dynamique semblent mesurer le comportement extrême du tissu.

La figure 6.16 montre les courbes de restitutions naturelles et ses dérivées par rapport à l'intervalle diastolique dans le cas d'une cellule isolée, d'un modèle de tissu bidimensionnel et tridimensionnel pour deux valeurs de conductances \bar{g}_v et \bar{g}_k . Dans chacun des cas, les valeurs choisies produisent une réentrée stable et une autre instable. L'effet de la dimension sur les courbes de restitutions est le même dans les trois cas, ainsi que sur l'allure de ces courbes.

Le passage d'un système bidimensionnel à un système tridimensionnel affecte les courbes de restitutions naturelles même sans effectuer des changements de paramètres. Le comportement de la réentrée dépend de l'épaisseur du tissu [198], la rotation des fibres [199,160], l'effet résistif ainsi que la courbure du front d'onde [194]. Le comportement de la réentrée ainsi que les courbes de restitutions est presque le même dans les deux cas. En 2D et au début, la pente des courbes est supérieure à celles de 3D ensuite elle décroît pour atteindre la pente des courbes 3D. Cette conclusion est déduite des résultats obtenus. Jusqu'à date, il n'existe pas des données qui appuient ce commentaire.

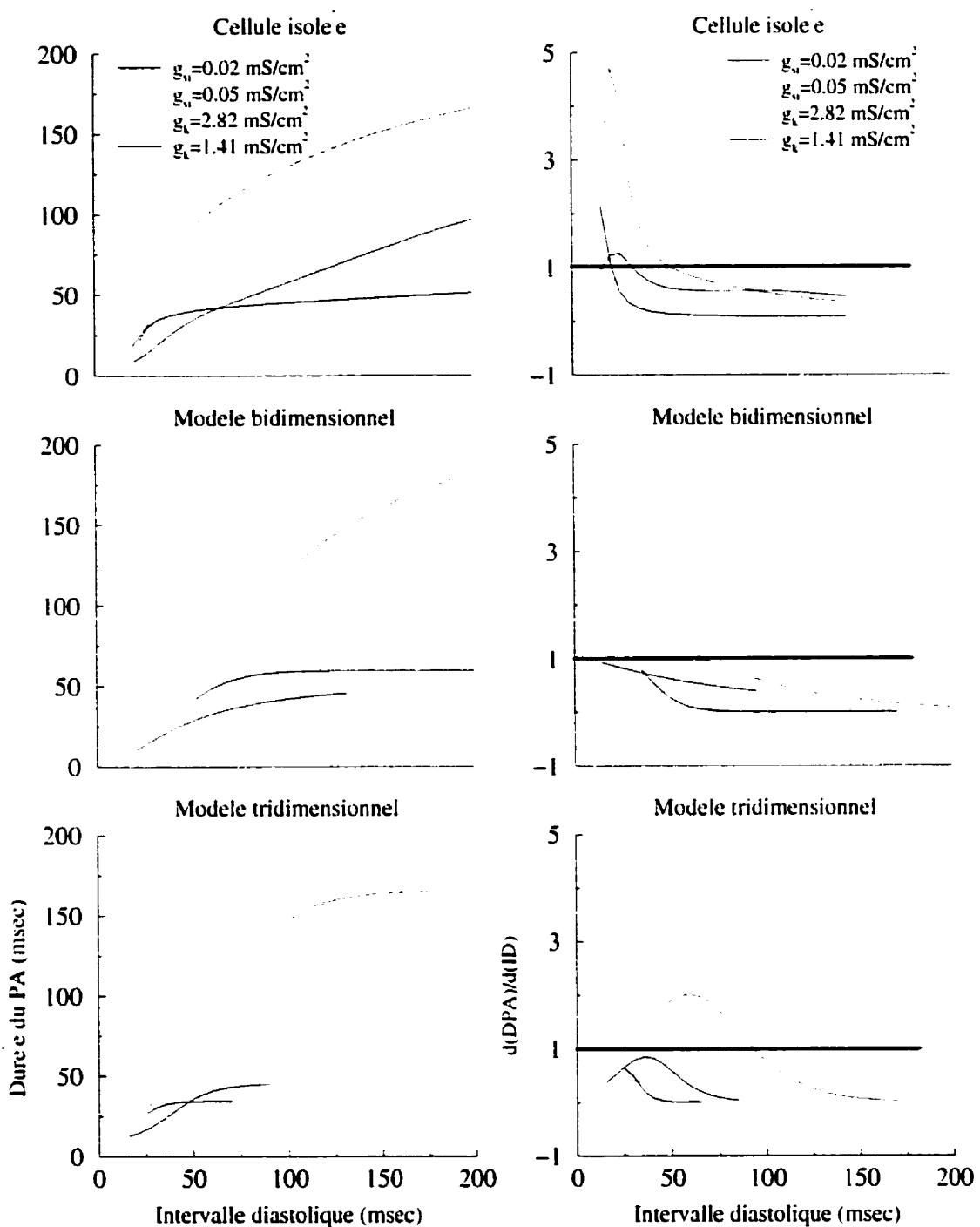


Figure 6.16. Durée et pente du potentiel d'action en fonction des conductances calciques et potassiques dans le cas d'une cellule isolée, un modèle de tissu à deux et à trois dimensions. Les panneaux de gauche et de droite représentent respectivement les courbes de restitutions et ses dérivées par rapport à l'intervalle diastolique.

La pente maximale des courbes de restitutions dans les cas d'une cellule est supérieure à celle obtenues dans les modèles de tissus 2D et 3D. Dans un état de fibrillation, La propagation de courant de diffusion est complètement différente dans les modèles de tissu à 2D et à 3D. Cette différence n'est pas importante en présence d'une réentrée stable. L'onde hélicoïdale stable développe une symétrie rotationnelle dans le tissu.

Ce chapitre montre qu'il est possible de stabiliser la réentrée dans un bloc de tissu cardiaque en diminuant la conductance du canal calcique ou en augmentant la conductance du canal potassique dépendant du temps. Ces deux paramètres génèrent des potentiels d'actions de très courtes durées. Dans le cas stable, la forme et la fréquence du potentiel d'action sont presque constantes mais l'amplitude varie de manière significative. Les cellules qui se trouvent proche de la bordure du bloc montrent des variations minimales dans la forme et la durée du potentiel d'action. Lorsque l'axe de rotation passe à proximité de la partie centrale du tissu, l'activité régulière est interrompue. Le potentiel d'action diminue en amplitude, devient moins dépolarisé, et croît en fréquence lorsque la partie centrale (core) de l'onde hélicoïdale se trouvent près des cellules. L'activité retourne à la normale lorsque le core s'éloigne. En conclusion, les courbes de restitutions mesurées pour une cellule isolée ne peuvent pas prédire le comportement de l'onde hélicoïdale dans le tissu. Le milieu joue un rôle important dans la détermination de cet aspect.

CHAPITRE VII

PERSPECTIVES ET TRAVAIL FUTUR

Le but de cette thèse est de développer un modèle tridimensionnel capable de simuler la propagation dans un tissu cardiaque en se basant sur le modèle de câble standard. Ce modèle sert à étudier les facteurs qui affectent la propagation de l'excitation électrique en regardant la variation de la vitesse de conduction, la dérivée maximale du potentiel, et le temps de stabilisation de ces derniers en fonction de la résistance de couplage, la distance entre les résistances. La méthodologie consiste à représenter le tissu par un ensemble des tranches parallèles et identiques. Chaque tranche contient une série de câbles parallèles, identiques et excitables avec un espacement uniforme entre les câbles. Les câbles sont connectés entre eux par un réseau de résistances qui fait le lien entre les câbles et les tranches adjacentes. La propagation dans chaque câble est contrôlée par l'équation de câble standard qui relie le potentiel membranaire au courant ionique à l'exception des points d'interconnexions. En plus, on a simulé la réentrée dans le modèle et on a vérifié la stabilité de l'activité réentrant en fonctions des paramètres des courants ioniques tels que les conductances calciques et potassiques. Des comparaisons avec d'autres études de simulations montrent une concordance avec nos résultats. Les volets

de la propagation et de la réentrée ont été abordés à travers cette thèse. Les traits essentiels de ce travail sont résumés dans les paragraphes qui suivent.

7.1- PROPAGATION

L'approche utilisée offre la possibilité de reproduire d'une façon adéquate les traits de l'organisation structurelle du tissu cardiaque en introduisant une variabilité réaliste dans les caractéristiques de la montée du potentiel d'action dû à la propagation électrotonique du potentiel membranaire. On ajoute à ce point la diminution du temps de calcul qui permet d'effectuer des études détaillées de tissus de larges dimensions.

7.1.1- PROPRIÉTÉS STRUCTURALES

La topologie des câbles continus et parallèles semble raisonnable en regardant le couplage électrique serré des cellules cardiaques dans la direction longitudinale. Chaque câble est assimilé à une fibre qui contient des cellules connectées bout à bout. Ces cellules sont couplées par des jonctions de faible résistance. Les liaisons transversales et latérales via les résistances de couplage apparaissent d'une façon appropriée en regardant les observations expérimentales des propriétés fonctionnelles du muscle cardiaque. Le modèle utilisé permet de spécifier la densité des interconnexions, leurs résistances individuelles et la distance entre les câbles adjacents. Les valeurs de la résistance de couplage R_n ont été choisies de manière à tenir compte des valeurs de la résistance

intercellulaire dans la direction transversales et latérales. Ce qui permet de réaliser différents patrons de propagation et de simuler le comportement d'un tissu anisotrope uniforme tel que le muscle ventriculaire ou un tissu de myocarde anisotrope non uniforme.

7.1.2- PROPRIÉTÉS DYNAMIQUES

Les événements dynamiques qui se présentent durant la propagation sont complexes même avec une situation simplifiée tels que les propriétés de la membrane, la distance entre les connexions et l'uniformité des résistances transversales et latérales dans le réseau. On a choisi de décrire la propagation d'un front d'onde plan et courbé. Le front d'onde transversal plan permet de voir le rôle joué par la propagation du potentiel électrotonique le long du câble. La situation est plus complexe lorsqu'un front d'onde courbé est produit par une stimulation ponctuelle au coin et au centre du tissu. La résistance de couplage R_c et/ou la distance entre les résistances Δ déterminent ce que l'on appelle la valeur de la résistivité effective transversale ou latérale R_{eff} . Cette résistivité est calculée en supposant que la relation reliant la vitesse de conduction à la résistivité est applicable dans le cas multidimensionnel. Le rapport de la vitesse de conduction est égal au rapport d'anisotropie. Lorsque R_c augmente, la résistivité effective croît et la vitesse de conduction diminue. Cela mène à un rapport d'anisotropie assez élevé. Donc, chaque câble dans le réseau est relativement bien isolé de voisinage immédiat et son comportement se ressemblent à celui d'un câble uniforme. Sous ces conditions, la

variation de la résistivité du câble a deux conséquences. Le changement de la résistance intracellulaire r_i joue le rôle de facteur d'échelle dans la direction longitudinale. La forme du potentiel d'action ne change pas et la vitesse de conduction est inversement proportionnelle à la racine carrée de r_i .

Il est bien connu que la géométrie et la microstructure du tissu cardiaque sont très compliquées. La topologie des connexions entre les cellules est tellement variable. Plusieurs modèles ont été élaborés afin d'inclure toutes les particularités structurelles du tissu cardiaque. Les modèles construits sont simples et représentent approximativement la structure et la morphologie du tissu cardiaque. Une représentation plus précise exigerait un grand nombre d'équations à résoudre. La formulation mathématique et le traitement numérique du problème deviendrait de plus en plus complexes. Cela implique l'utilisation d'un grand espace mémoire.

7.2- RÉENTRÉE

Plusieurs hypothèses ont été postulées pour expliquer l'activité réentrant dans différentes conditions cliniques et expérimentales. Parmi ces hypothèses on trouve : la réentrée du mouvement circulaire (circus), la réentrée du cercle dominant (leading circle), la réentrée anisotrope, et la réentrée spirale. Plusieurs chercheurs ont discuté l'analogie entre les ondes spirales et l'excitation réentrant dans des modèles expérimentaux et dans le cœur de l'être humain. Le type de rotation et la position initiale du centre de rotation

sont déterminés par les paramètres de stimulation. L'activité membranaire enregistrée dans la région du centre démontrent des similarités avec les enregistrements obtenus durant la réaction de B-Z. Les ondes spirales se manifestent dans le cœur selon trois dynamiques : 1) stationnaire où le centre demeure dans sa position en donnant un patron d'activation rythmogène, 2) non stationnaire où le centre dérive de sa position d'origine en donnant un patron d'activation irrégulier, 3) ancrée où le centre dérivant devient stationnaire en s'ancrant à des petites surfaces discontinues dans le muscle cardiaque. L'ancrage et la dérive de l'onde spirale peuvent expliquer la transition entre la tachycardie monomorphique à la tachycardie polymorphe. Winfree a discuté aussi le méandre et le hyper-méandre des ondes spirales.

La réentrée est initiée suite à un bloc unidirectionnel dans une zone de période réfractaire prolongée. Il n'est clair combien de temps cette région demeure réfractaire et par la suite devient le centre de rotation. Allessie a proposé que la rotation du front d'onde génère des ondlettes qui pénètrent dans la surface centrale et la rend inexcitable.

7.2.1- NATURE DE LA PARTIE CENTRALE (CORE)

Une explication alternative concernant la nature du centre est obtenue par des concepts dérivés de la théorie des ondes non linéaires. L'onde spirale peut être initiée à l'intersection d'un front d'onde avec une queue réfractaire d'une autre onde. Ce phénomène produit un front d'onde dissocié où la courbure augmente progressivement

vers le point de dissociation. Le front d'onde est suivi par une bande de recouvrement de dimensions finies durant la propagation dans un milieu homogène initiée par une source ponctuelle ou linéaire. Les ondes spirales montrent un phénomène unique dans lequel les fronts de dépolarisation et de repolarisation se touchent virtuellement à un point appelé point de discontinuité ou point de dissociation. La vitesse de conduction le long du front d'onde décroît vers un point de discontinuité où elle devient nulle. En conséquence, une courbure se développe vers la dissociation du front d'onde. La courbure raide implique une vitesse de conduction lente et un bas facteur de sécurité de la propagation. Les cellules dans la zone du centre peuvent être excitables durant une période de rotation. Ces cellules restent inexcitées à cause de la courbure de la tête (tip) du front d'onde. L'onde dissociée se comporte comme un point pivotant qui force l'onde à tourner autour du centre.

7.2.2- CONCEPT DE COURBURE

Les expériences montrent que la réentrée prend la forme d'une spirale allongée dans laquelle les fronts d'ondes admettent une courbure variable. La vitesse de conduction du front dépend de sa courbure; les ondes dont les fronts sont concaves (courbure négative) propagent plus vite que les ondes planes. La vitesse de ces ondes est aussi plus rapide que les ondes à courbures positives. Parce que différents segments de l'onde spirale ont des courbures différentes, les vitesses de conductions sont différentes. Les études théoriques dans des milieux excitables homogènes démontrent qu'une des

conditions favorisant le développement de l'activité d'une spirale est l'existence d'une courbure positive critique au delà de laquelle la propagation n'est pas possible. Une fois l'onde spirale stationnaire a été établie, un accroissement progressif de la courbure vers le centre est accompagné par une décroissance de la vitesse de conduction ainsi que la marge de sécurité de la propagation.

7.3- COURBES DE RESTITUTIONS

La relation qui existe entre la durée du potentiel d'action et l'intervalle diastolique est appelé la restitution électrique. Les études suggèrent que la dynamique de la restitution électrique a une influence sur le développement des arythmies ventriculaires. En particulier, la pente de la courbe de restitution pourrait déterminer si l'activité électrique d'une onde spirale se divise à des spirales multiples en créant une transition entre la tachycardie ventriculaire (VT) et la fibrillation ventriculaire (VF). Plusieurs études ont démontré que la fibrillation est causée par une dissociation d'un front d'onde réentrant à des fronts d'ondes multiples. La compréhension des facteurs qui contrôlent la stabilité de l'activité réentrant dans le tissu cardiaque est critique. Nos résultats de simulations sur la conductance du courant entrant lent montrent une corrélation entre l'évolution de la réentrée et la pente de la courbe de restitution. C'est à dire que une pente inférieure à 1 signifie une activité réentrant stable. Maintenant si on regarde les résultats en fonction de la conductance potassique, une pente inférieure à 1 ne signifie pas une réentrée stable. En général, on ne peut dire que le modèle prédit qu'il n'existe pas un lien entre la restitution et l'activité réentrant. Ces résultats obtenus suggèrent que les

médicaments qui altèrent la durée du potentiel d'action en modulant les propriétés des courants ioniques ont une influence sur la tendance des ondes spirales à se dissocier en causant un état de fibrillation.

7.4- TRAVAUX FUTURS

À la fin de ce travail, plusieurs idées restent à explorer dans cette thèse. Parmi ces idées on note :

- 1- Le rôle de la résistance intercellulaire dans la direction longitudinale dans le modèle de propagation et son effet (s'il existe) sur la stabilisation de l'activité réentrant.
- 2- L'effet de la résistance de couplage sur la repolarisation des cellules durant la propagation.
- 3- L'effet du moyennage de la courbe de restitution et l'influence du seuil utilisé pour marquer le début et la fin du potentiel d'action sur la pente des courbes de restitutions.
- 4- L'introduction d'un modèle ionique plus complexe est-il capable d'expliquer plusieurs faits qui sont présents dans des études expérimentales.
- 5- L'effet de la rotation des fibres sur la propagation et l'activité réentrant.
- 6- Le traitement en parallèle de l'algorithme de solution.

RÉFÉRENCES

- 1 MARIEB, E. et LAURENDEAU, G. (1993). Système cardio-vasculaire: le cœur. ERPI editor, Anatomie et Physiologie Humaine, Ch. 19, 604-632.
- 2 SOMMER, J. R. et E. A. JOHNSON, E. A. (1979). Ultrastrucure of cardiac muscle. In R. M. Bernie, N. Sperelakis, and S. R. Geiger, editors, Handbook of Physiology, Section 2, the cardiovascular system. Ch. 5, 113-187, American physiological society.
- 3 STREETER, D. D. (1979). Gross morphology and fiber geometry of the heart In R. M. Bernie, N. Sperelakis, and S. R. Geiger, editors. Handbook of Physiology, Section 2, the cardiovascular system, Ch. 4 , 61-112, American physiological society.
- 4 KATZ, M. A. (1977). Physiology of the Heart, Raven Press.
- 5 PLONSEY, R. et BARR, R. (1988). Bioelectricity: A Quantitative Approach. New York, Plenum.
- 6 WALDO, L, et WIT, A. L. (1993). Mechanisms of cardiac arrhythmias. The Lancet, 341, 1189-1193, May 8.
- 7 CRANEFIELD, P. F., WIT, A. L., et HOFFMAN, B. F. (1973). Genesis of cardiac arrhythmias. Circ., 47, 190-205.

- 8 CRANEFIELD, P.F. et ARONSON, R.S. (1974). Initiation of sustained rhythmic activity by single propagated action potentials in canine cardiac Purkinge fibers exposed to sodium-free solution or to Ouabain". Circ. Res., **34**, 477-481.
- 9 CRANEFIELD, P.F. (1975). The conduction of cardiac impulse. The slow response to cardiac arrhythmia". Mount Kisco, NY, Futura.
- 10 CRANEFIELD, P.F. (1977). Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. Circ. Res. **41**, 415-423.
- 11 HOFFMAN, F. et ROSEN, M.R. (1981). Cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Circ. Res., **49**, 1-12.
- 12 MINES, G. R. (1913). On dynamic equilibrium in the heart. J. Physiol. (London), vol **46**, 350-383.,
- 13 MOE, G.K., MANDEZ, G., et HAN, J. (1965). Aberrant AV impulse propagation in the dog heart : A study of functional bundle branch block. Circ. Res. **16**, 261.
- 14 GALLAGHER, J.J., GILBERT, M., SEVENSON, R.H., SEALY, W.C., KASELL, J. et WALLACE, A.G. (1975). Wolff-Parkinson-White syndrome : the problem, evaluation and surgical correction. Circ. **51**, 767-785.
- 15 WALDO, L. et WIT, A.L. Mechanisms of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. In : Schlant RC, Alexander RW, eds. Hurst's in the heart, 8th ed. New York : McGraw-Hill.

- 16 LEWIS, T. (1920). Observations upon flutter and fibrillation, Part IV, impure flutter. Theory of circus movement. Heart, 7, 293.
- 17 LEWIS, T. (1925). The mechanism and graphic registration of the heart beat. London Show and Sons, 319-324
- 18 GARREY, W.E. (1914). The nature of fibrillary contraction of the heart its relation to tissue mass and form. Amer. J. Physiol., 33, 397-414.
- 19 FRAME, L.H., PAGE, R.L. et HOFFMAN, B.F. (1986). Atrial reentry around an anatomic barrier with a partially refractory excitable gap. Circ. Res., 58, 475-511.
- 20 FRAME, L.H. et SIMSON, M.B. (1988). Oscillations of conduction, action potential duration, and refractoriness. A mechanism for spontaneous termination of reentrant tachycardias. Circ. Res., 78, 1277-1287.
- 21 WIT, A.L. et CRANEFIELD, P.F. (1978). Reentrant excitation as a cause of cardiac arrhythmias". Am. J. Physiol., 235(1), H1.
- 22 ALLESSIE, M.A., BONKE, F.I. et SCHOPMAN, F.J. (1977). Circuit movement in rabbit atrial muscle as mechanism of tachycardia. III. The Leading circle concept : a new model as circuit movement in cardiac tissu without the involvement of an anatomical obstacle. Circ. Res., 41, 9-18.
- 23 CRANEFIELD, P.F. et ARONSON, R.S. (1988). Cardiac arrhythmias : the role of triggered activity and other mechanisms. Mount Kisco, NY, Futura.

- 24 BASS, B.G. (1975). Restitution of action potential in cat papillary muscle. Am. J. physiol. 228, 1717-1724.
- 25 BOYETT, M.R. et JEWELL, B.R. (1978). A study of the factors responsible for rate-dependent shortening of the action potential in mammalian muscle. J. Physiol. (Lond.) 285, 359-380.
- 26 ELHARRAR, V.H. et SURA WICZ, B. (1983). Cycle length effect on restitution of action potential duration in dog cardiac fibers. Am. J. physiol. 244 (heart Circ. Physiol. 13), H782-H792.
- 27 KARMA, A. (1994). Electrical alternans and spiral wave breakup in cardiac tissue. Chaos 4, 461-472.
- 28 HODGKIN, A.L. et HUXLEY A.F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol. London, 117, 500-544.
- 29 FITZHUGH, R.A. (1961). Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. Biophys. J., 1, 445-466.
- 30 BEELER, G.W. et REUTER, H. (1977). Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. J. Physiol. London, 268, 177-210..
- 31 EBIHARA, L. et JOHNSON, E.A. (1980). Fast sodium current in cardiac muscle : A quantitative description. Biophys. J., vol 32, 779-790.

- 32 Di FRANCESCO, D. et NOBLE, D. (1985). A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. Phil. Tran. Roy. Soc. London B, 307, 353-398.
- 33 LUO, H. et RUDY, Y. (1991). A model of the ventricular cardiac action potential : depolarization, repolarization and their interaction. Circ. Res., 68, 1501-1526.
- 34 LUO, H. et RUDY, Y. (1994). A dynamic model of cardiac ventricular action potential. I. Simulation of ionic currents and concentration changes. Circ. Res., 74, 6, 1071-1096.
- 35 LUCAS, K (1909). The all-or-none contraction of the amphibian skeletal muscle fibre. J. Physiol., 38, 113-132.
- 36 ADRIAN, D. (1914). The all-or-none principle in nerve. J. Physiol., 47, 460-474.
- 37 HILL, V. (1936). Excitation and accommodation in nerve. Proc. Roy. Soc. London B., 119, 305-355.
- 38 HODGKIN, A.L. et RUSHTON, W.A.H. (1946). The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc. R. soc. London[Biol.], 133, 444-479.
- 39 RUSHTON, W.A.H. (1937b). An electrical theory of nerve impulse propagation. Proc. Roy. Soc. London B., 124, 210-243.
- 40 COLE, K.S., ANTOSIEWICZ, H.A. et RABINOWITZ,P. (1955). Automatic computation of nerve excitation". J. Soc. Indust. Appl. Math., 3, 153-172.

- 41 COLE, K.S. (1972). Membrane, Ions and Impulses. University of California Press.
- 42 COOLEY, J.W. et DODGE, F.A. (1966). Digital computer solution for excitation and propagation of the nerve impulse. Biophys. J., 6, 583-599.
- 43 KHODOROV, B.I., TIMIN, E.N. et al. (1970). Theoretical analysis of the mechanisms of conduction of the nerve impulse along an inhomogeneous axon. II. Conduction of a single impulse across a region of the fiber with modified functional properties. Biophysics, 15, 145-152.
- 44 KHODOROV, B.I. et TIMIN, E.N. (1975). Nerve impulse propagation along nonuniform fiber, Prog. Biophys. Mol. Biol. 30, 145-184.
- 45 KOOTSEY, J.M. Voltage clamp simulations. Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 34, 1343-1349.
- 46 WEIDMANN, S. (1952). The electrical constants of purkinje fibers. J. Physiol. (Lond), 348-360.
- 47 CHAPMAN, R.A. et FRY, C.H. (1978). An analysis of cable properties of frog ventricular myocardium. J. Physiol. London, 283, 263-282.
- 48 FOZZARD, H.A. (1966). Membrane capacity of the cardiac purkinje fibre. J. Physiol. London, 182, 255-267.

- 49 FREYGANG W.H. et TRAUTWEIN, W. (1970). The structure implications of the linear electrical properties of cardiac Purkinje strand. J. Gen. Physiol. 55, 524-547.
- 50 HELLMAN, D.C., et STUDT J.W. (1974). A core-conductor model of cardiac Purkinje fiber based on structural analysis. J. Physiol. London, 243, 637-660
- 51 LIEBERMAN, M.T., SAWANOBORI, KOOTSEY J.M. et JOHNSON, E.A. (1975). A synthetic strand of cardiac muscle. Its passive electrical properties. J. Gen. Physiol. 65, 527-550.
- 52 WEIDMANN, S. (1970). The electrical constants of trabecular muscle from mammalian heart. J. Physiol. London, 210, 1041-1054.
- 53 CLERC, L. (1976). Directional differences of impulse spread in trabecular muscle from mammalian heart. J. Physiol. (Lond), 255, 335-346.
- 54 KANTER H.L. BEYER, E.C. et SAFFITZ J.E. (1995). Structural and molecular determinants of intercellular coupling in cardiac myocytes. Microsc Res Tech Aug 1:31(5), 357-363.
- 55 FAST, V.G. et KLEBER A.G. (1993). Microscopic conduction in cultured strands of neonatal rat heart cells measured with voltage sensitive dye. Circ. Res., 73, 914-925.
- 56 MULLER-BORER, B.J., ERDMAN, D.J. et BUCHANAN, J.W. (1994). Electrical coupling and impulse propagation in anatomically modeled ventricular tissue. IEEE trans. on Biomed. Eng., 41, 445-454.

- 57 DIAZ, P.J., RUDY, Y. et PLONSEY, R (1983). The intercalated discs as a cause for discontinuous propagation in cardiac muscle : A theoretical simulation. Ann. biomed. Ing., 11, 177-190.
- 58 RUDY, Y. et QUAN W.L. (1987). A model study of the effects of discrete cellular structure on electrical propagation in cardiac tissue. Circ. Res., 61, 815-823.
- 59 HENRIQUEZ, C.S. et PLONSEY R. (1987). Effects of resistive discontinuities on waveshape and velocity in a single cardiac fiber. Med. Biol. Eng. Comput., 25, 428-438.
- 60 METZIGER, P. et WEINGART, R. (1985). Electric current flow in cell pairs isolated from adult rat heart. J. Physiol. (Lond.), 366, 177-195.
- 61 GESELOWITZ, D. et MILLER III, W.T. (1983). A bidomain model for anisotropic cardiac muscle. Ann. Biomed. Eng., 11, 191-206.
- 62 HENRIQUEZ, C.S. (1993). Simulation of electrical behavior of cardiac tissue using bidomain model. Crit. Rev. In Biomed. Eng., 21, 1-77.
- 63 SPACH, M.S. MILLER III, W.T., GESELOWITZ, D.B. et al. (1981). The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle : Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. Circ. Res., 48, 39-45.

- 64 TSUBOI, N. et al. (1985). Anisotropic conduction properties of canine ventricular muscle. Jap. Circ. J., **49**, 487-498.
- 65 JOYNER, R. (1982). Effects of discrete electrical coupling on propagation through an electrical syncytium. Circ. Res., **50**, 192-200.
- 66 HENRIQUEZ, C.S. et PLONSEY, R. (1987). Effects of resistive discontinuities on waveshape and velocity in a single cardiac fiber. Med. Biol. Eng. Comput., **25**, 428-438.
- 67 COLE, W.C., BICONE, J.B. et SPERELAKIS, N. (1988). Gap junction uncoupling and discontinuous propagation in the heart: A comparison of experimental data and computer simulations". Biophys. J., **53**, 809-818.
- 68 LEON, L.J. et ROBERGE, F.A. (1991). Structural complexity effects on transverse propagation in a two dimensional model of myocardium. IEEE trans. on Biomed. Eng., **38**, 997-1009.
- 69 LEON, L.J. et ROBERGE, F.A. (1991). Directional characteristics of action potential propagation in cardiac muscle. A model study. Circ. Res., **69**, 378-395.
- 70 SPACH, M.S. et al. (1992). Cellular V'_{\max} reflects both membrane properties and the load presented by adjoining cell. Amer. J. of physiol., **263**, no 6, part 2, H1855-1863.
- 71 MULLER, A.L. et MARKIN, V.S. Electrical properties of anisotropic nerve-muscle syncytia- III. Steady form of the excitation front. Biofiz., **22**, 699-704.

- 72 BARR, R. et PLONSEY, R. (1984). Propagation of excitation in idealized anisotropic two dimensional tissue. Biophys. J., vol 45, 1191-1202, 1984.
- 73 POLLARD, A.E., Hooke, N. et HENRIQUEZ, C.S. (1992). Cardiac propagation simulation. Crit. Rev. Biomed. Eng. 20, 171-210.
- 74 HENRIQUEZ, C.S. et PLONSEY, R. (1990). Simulation of propagation along a cylindrical bundle of cardiac tissue-II : Results of simulations. IEEE trans. on Biomed. Eng., 37, 850-860.
- 75 ROTH, B.J. (1991). Action potential propagation in a thick strand of cardiac muscle. Circ. Res., 68, 162-173.
- 76 POLLARD, A.E. , BURGESS, M.J. et SPITZER, K.W. (1993). Computer simulations of three dimensional propagation in ventricular myocardium. Effects of intramural fiber rotation and inhomogenous conductivity on epicardial activation. Circ. Res., 72, 744-756.
- 77 HENRIQUEZ, C.S. et PAPAZOGLOU, A.A. (1993). Conduction in a 3D bidomain representation of cardiac tissue with unequal anisotropy. Proc. 15th Annu. IEEE /EMBS, 748-749.
- 78 HENRIQUEZ, C.S., MUZIKANT, A.L. et SOMOAK, C.S. (1996). Anisotropy, fibre curvature and bath loading effects on activation in thin and thick cardiac tissue preparations : simulation in a three dimensional bidomain model. J. Cardiovasc Electrophysiol, 7, 424-444.

- 79 SALEHEEN, H.I. et KWONG, T. Ng. (1998). A new three dimensional Finite-difference bidomain formulation for inhomogenous anisotropic cardiac tissue. IEEE Trans. of Biomed. Eng., 45, 15-25
- 80 WEINER, N. et ROSENBLUETH, A. (1946). A mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specially in cardiac muscle. Arch. Inst. Cardiol. Mexico, 16, 1-61.
- 81 MOE, G.K. RHEINBOLDT, W.C. et ABILDSKOV, J. A. (1964). A computer model of atrial fibrillation. Am. Heart J., 67, 200-220.
- 82 MOE, G.K. et ABILDSKOV, J. A. (1959). Atrial fibrillation as a self- sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am. Heart J., 58, 59-70.
- 83 MOE, G.K. (1962). On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Arch. Int. J. Pharmacodyn., 140, 183-188.
- 84 MOE, G.K. (1975). Evidence for reentry as a mechanism of cardiac arrhythmias Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., 72, 56-66.
- 85 MOE, G.K. RHEINBOLDT, W.C. et ABILDSKOV, J. A. (1964). A computer model of atrial fibrillation. Am. Heart J., 67, 200-220
- 86 FLANIGAN, L.K. (1965). A cellular model of electrical conduction in the mammalian atrioventricular node. Ph.D thesis, University of Michigan.
- 87 FLANIGAN, L.K. et. SWAIN, H.H. (1967). Computer simulation of AV nodal conduction. Univ. Michigan Med. Center J., 33, 234-241.

- 88 FOY, J. (1974). Computer simulation of impulse conduction in cardiac muscle. Ph.D thesis, University of Michigan.
- 89 GUL'KO, F.B. (1968). On mathematical model of the process of excitation", Biophysica, 13(2), 370-373.
- 90 GUL'KO, F.B. et. Petrov, A.A. (1972). Mechanism of formation of closed pathways of conduction in excitable media. Biophysica, 17(2), 261-270.
- 91 OKAJIMA, M. , FUJINO, T., Kobayashi, T. et Yamada, K. (1968). Computer simulation of the propagation process in excitation of the ventricles. Circ. Res., 23, 203-211.
- 92 SOLOMON, J.C. et SELVESTER, R.H. (1971). Myocardial activation sequence simulation, In I. Hoffman, editor, Vectocardiography 2, 175-182, North-Holland Publishing Co.
- 93 SOLOMON, J.C. et SELVESTER, R.H. (1973). Simulation of measured activation sequence in the human heart. Am. Heart J., 85, 518-523.
- 94 RITESMA VAN ECK, H.J. (1972). Digital Computer Simulation of Cardiac Excitation and Repolarization in Man. Ph.D. thesis, Dalhousie University.
- 95 NIIMI, N., SUGIYAMA, S. et WADA, M. (1977). Genesis of body surface potential distribution in right bundle branch block. J. Electrocardiol., 10, 257-266.

- 96 ISHIKAWA, T., OKAJIMA, M., NIIMI, N., KIOKE, Y., TOYAMA, J. et YAMADA, K. (1980). The body surface isopotential maps of the non-transmural infarction : A simulation study of excitation spread in ventricular model. Jap. Circ. J., 44, 138-236.
- 97 MACCHI, E. (1973). Digital Computer Simulation of the Atrial Electrical Excitation Cycle In Man. Ph.D. thesis, Dalhousie University.
- 98 GULRAJANI, R.M. et LORANGE, M. (1986). Simulation of myocardial anisotropy effects on the ECG, In G. V. Kondraske and C. J. Robinson, Editors, Proceedings of Eighth Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 358-360.
- 99 AOKI, M., OKAMOTO, Y., MUSHA, T. et HARUMI, K. (1987). Three-Dimensional Simulation of the Ventricular Depolarization and Repolarization Processes and Body Surface Potential :Normal Heart and Bundle Brunch Block. IEEE trans. on Biomed. Eng., 34, No. 6.
- 100 LEON, L.J. et HORACEK, B.M. (1991). Computer models of excitation and recovery in the anisotropic myocardium, I : rectangular and cubic arrays of excitable elements ; II : excitation in the simplified left ventricle ; III : arrhythmogenic conditions in the simplified left ventricle. J. Electrocardiol., 4, 438-458.
- 101 LORANGE M. et GULRAJANI, R.M. (1993). A computer heart model incorporating Anisotropic propagation I : Model construction and simulation of normal ativation. J. Electrocardiol., 26, 245-261.

- 102 KEENER, L.P. (1991). An eikonal curvature Equation for action potential propagation in myocardium. J. Math. Biol., 28, 629-651.
- 103 COLLI FRANZONE, P., GUERRI, L. et TACCARDI, B. (1993) Potentials distributions generated by point stimulation in a myocardial volume : simulation studies in a model of anisotropic ventricular muscle. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 4, 438-458.
- 104 COLLI FRANZONE, P., GUERRI, L., PENNACCHIO, M. et TACCARDI, B. (1998). Spread of excitation in 3-D models of the anisotropic cardiac tissue. II. Effects of Fiber architecture and ventricular geometry. Math. Biosc., 147, 131-171.
- 105 Mc WILLIAM, J.W. (1897). Fibrillar contraction of the heart.. J. Physiol., (London), 8, p. 296-310.
- 106 MAYER, A.G. (1906). Rhythical pulsation in scyphomedusae. Carnegie Inst. Wash. Publ., (47).
- 107 MAYER, A.G. (1908). Rhythical pulsation in scyphomedusae : II.. Carnegie Inst. Wash., Papers, Tortugar Lab., 1, 113-131., Carnegie Inst. Wash. Publ. No. 102, Part VII.
- 108 MAYER, A.G. (1917). Nerve conduction in assiopea xamachana. Carnegie Inst. Wash., Papers, Dep. Marine Biol., XI, 1, p. 1-35, 1917.
- 109 GARREY, W.E. (1914). The nature of fibrillary contraction of the heart its relation to tissue mass and form. Amer. J. Physiol., 33, 397-414, 1914.

- 110 GARREY, W.E. (1924). Auricular fibrillation. Physiol. Rev., 4, 215-250.
- 111 MINES, G.R. (1914). On circulating excitations in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation. Trans. Soc. Can., 4, 43-52.
- 112 SHAW, R.M. et RUDY, Y. (1995). The vulnerable window for unidirectional block in cardiac tissue : Characterization and dependence on membrane excitability and intercellular coupling. J. cardiovasc. Electrophysiol., 6, 115-131.
- 113 QUAN, W. et RUDY, Y. (1990). Unidirectional block and reentry of cardiac excitation : A model study. Circ. Res., 66, 367, 382.
- 114 STARMER C.F. et al. (1995). Proarrhythmic response to potassium channel blockade : Numerical studies of polymorphic tachyarrhythmias. Circ., 92, 595-605.
- 115 VAN CAELLE, F.J.L. et DURRER, D. (1980). Computer simulation of arrhythmias in a network of coupled excitable elements. Circ. Res., 47, 454-466.
- 116 JOYNER, R.W. (1981). Mechanisms of unidirectional block in cardiac tissues". Biophys. J., 35, 113-125.
- 117 MAGLAVERAS N. et al. (1995). Effects of barriers on propagation of action potentials in two dimensional cardiac tissue. J. Electrocardiol., 28, 17-31.
- 118 CABO C. et al. (1994). Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. Circ. Res., vol 75, 1014-1028.

- 119 FAST, V.G. et KLEBER, A.G. (1995). Cardiac tissue geometry as a determinant of unidirectional conduction bloc :Assessment of microscopic excitation spread by optical mapping in patterned cell cultures and in a computer model. Cardiovasc. Res., 29, 697-707.
- 120 STARMER C.F. et al. (1993). Vulnerability in an excitable medium : analytical and numerical study of initiating unidirectional propagation. Biophys. J., 65, 1775-1787.
- 121 VINET, A. et ROBERGE, F.A. (1994). The dynamic of sustained reentry in a ring model of cardiac tissue. Ann. Biomed. Eng., 22, 568-591.
- 122 DROUHARD, J.P. et ROBERGE, F.A. (1987). Revised formulation of the Hodgkin-Huxley representation of the sodium current in cardiac cells. Comput. Biomed. Res., 20, 333-350.
- 123 PAPAZOGLOU, A.A. (1995). A study of sustained reentrant propagation as a function of membrane excitability and cellular coupling. Ph.D. dissertation, Duke University.
- 124 COURTEMANCHE, M., KEENER, J.P. et GLASS, L. (1996). A delay equation representation of pulse circulation in a ring of excitable media. SIAM, J. of Appl. Math., 56, no. 1, 119-142, Feb.1996.
- 125 ALLESSIE, M.A., BONKE, F.I. et SCHOPMAN, F.J. (1973). Circuit movement in rabbit atrial muscle as mechanism of tachycardia. Circ. Res., 33, 54-62.

- 126 ALLESSIE, M.A., BONKE, F.I. et SCHOPMAN, F.J. (1973). Circuit movement in rabbit atrial muscle as mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block as studied with multiple microelectrodes. Circ. Res., 39, 168-177.
- 127 DILLON, S.M., ALLESSIE, M. A., URSELL, P.C. et al. (1988). influence of anisotropic tissue structure on reentrant circuit in a epicardial zone of subacute canine infarcts. Circ. Res. 63, 182-206.
- 128 ALLESSIE, M.A., SCHALIJ, M.J., KIRCHHOFF, C.J. et al. (1990). Electrophysiology of spiral waves in two dimensions : the role of anisotropy. Ann. NY. Acad. Sci., 591, 247.
- 129 NASSIF, G., DILLON, S.M., S. RAYHILL, et A.L. WIT. (1993). Reentrant circuits and the effects of heptanol in a rabbit model of infarction with a uniform anisotropic epicardial border zone. J. Cardiovasc. Electrophysiol., vol 4, 112-133.
- 130 EL-SHERIF, N., Smith, A. et Evans, K. (1981). Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period :8. Epicardial mapping of reentrant circuits. Circ. Res., 49, 255-265.
- 131 SPACH, M.S., Dolber, P.C. et Heidlage, J.F. (1988). Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. Circ. Res., 62, 811.

- 132 ELSHARIF, N., MEHRA, R., et GOUGH, W. G. (1983). Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. Interruption of reentrant circuit by cryothermal technique. Circulation, **68**, 644.
- 133 WINFREE, A.T. (1990). Ventricular reentry in three dimensions, in Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside, D. P. Zipes and J. Jalife, Eds., Philadelphia : Saunders, 224-234.
- 134 PERTSOV, A.M., DAVIDENKO, J., SALOMONSZ, R. et al. (1993). Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. Circ. Res., **72**, 631-650.
- 135 GEIRSCH, G. (1965). Standienpezifische aggregationsmuster bei dictyostelium discoideum. Weilhelm. Roux. Archiv. Entwick. Org., **156**, 127-144.
- 136 LECHLEITER, J., GIRARD, R., PERALTA, E. et al. (1991). Spiral calcium wave propagation and annihilation in Xenopus laevis oocytes. Science, **252**, 123-126.
- 137 WINFREE, A.T (1980). The geometry of biological time. New York, Springer-Verlag.
- 138 PERTSOV, A.M., EMARKOVA, E.A., et PANFILOV, E.A. (1984). Rotating spiral waves in modified FitzHugh-nagumo model. Physica D., **14**, 117-124.
- 139 ZYKOV, V.S. (1987). Simulation of wave process in excitable media. New York, Manshester University Press.

- 140 EMARKOVA, E.A., PERTSOV, A.M. et SHNOL, E.E. (1989). On the interaction of vortex in two-dimensional active media. Physica D, 40, 185-195.
- 141 PERTSOV, A.M. et EMARKOVA, E.A. (1988). Mechanism of the drift of spiral waves in an inhomogeneous medium. Biophysics, 33, 338-341.
- 142 RUDENKO, A.N. et PANFILOV, E.A. (1983). Drift and interaction of vortex in two-dimensional heterogeneous active media. Studia. Biophysica., 98, 183-188.
- 143 YERMAKOVA, Y.A. et PERTSOV, A.M. (1986). Interaction of rotating spiral waves with a boundary. Biophysics, 31, 932-940.
- 144 DAVIDENKO, J., PERTSOV, A. M., SALOMONSZ, R. et al. (1991). Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. Nature., 355, 349.
- 145 FRAZIER, D.W., WOLF, P.D., WHARTON, J.M. et al. (1989). Stimulus-induced critical point : Mechanism for the electrical initiation of reentry in normal canine myocardium. J. Clin. Invest., 83, 1039-1052.
- 146 FAST, V.G. et PERTSOV, A.M. (1990). Drift of a vortex in the myocardium. Biophysics, 35, 489-494.
- 147 DAVIDENKO, J. (1993). Spiral wave activity : A common mechanism for polymorphic and monomorphic ventricular tachycardia. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 4, 730.

- 148 BARDY, G.H. et OLSON, W.H. (1990). Clinical characteristics of spontaneous-onset sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in survivors of cardiac arrest, In Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside, D. P. Zipes and J. Jalife, Eds., Philadelphia : Saunders, 480.
- 149 STARMER, C.F. et al. (1995). Proarrhythmic response to potassium channel blockade : Numerical studies of polymorphic tachyarrhythmias. Circ., 92, 595-605.
- 150 KOGAN, B.Y. et al. (1991). The simplified FitzHugh-Nagumo model with action potential duration restitution : Effect on 2D wave propagation. Physica D, 50, 327-340.
- 151 COURTEMANCHE, M. et WINFREE, A.T. (1991). Re-entrant rotating waves in Beeler-Reuter based model of two dimensional cardiac electric activity. Int. J. Bifurcation and Chaos, 1, 431-444.
- 152 LEON, L.J., ROBERGE, F.A. et Vinet, A. (1994). Simulation of two-dimensional anisotropic cardiac reentry: Effects of the wavelength on the reentry characteristics. Ann. Biomed. Eng., 22, 592-609.
- 153 WINFREE, A.T. (1994). Persistent tangled vortex rings in general excitable media. Nature, vol, 371, 233-236.
- 154 WINFREE, A.T. (1973). Scroll-shaped waves of chemical activity in three dimensions. Science, , 181, 937-939.

- 155 WINFREE A.T. et S. H. STROGATZ, (1984). Organizing centres of three dimensions chemical waves. Nature, , 311, 611-615.
- 156 PANFILOV, A.V. et PERTSOV, A.M. (1984). Vortex rings in three-dimensional medium described by reaction-diffusion equations. Doklady Biophysics, 274, 58-60.
- 157 PANFILOV, A.V. et KEENER, J.P. (1993). Generation of reentry in anisotropic myocardium. Cardiovasc. Electrophysiol., 4, 412-421.
- 158 GRAY R.A. et al. (1995). Nonstationary vortex like reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. Circulation, 91, 2454-2469.
- 159 VIGMOND, E.J. et Leon, L.J. (1999). Computationally efficient model for simulating electrical activity in cardiac tissue with fiber rotation. Ann. Biomed. Eng., vol 27, 160-170.
- 160 VIGMOND, E.J. et Leon, L.J. Effect of fiber rotation on the initiation of reentry. Med. and Biol. Eng. and Comp., à apparaître.
- 161 STOER, J. et BULIRSCH, R. (1980). Introduction to numerical analysis. New York: Springer-verlag.
- 162 FORSYTHE, G.E. et WASOW, W.R. (1960). Finite difference methods for partial differential equations. New York: John Wiley.
- 163 DE BORR, C. (1978). A Practical Guide to Splines. New York: Springer-Verlag.

- 164 VCTORRI, B., VINET, A., ROBERGE, F.A. et Drouhard, J.P. (1985). Numerical integration in the reconstruction of cardiac action potential using Hodgkin-Huxley-type models. Comput. Biomed. Res., 18, 10-23.
- 165 RUSH, S. et LARSON, H. (1978) A practical algorithm for solving dynamic membrane equations. IEEE Trans. Biomed. Eng., 25, 389-392.
- 166 ROBERGE, F.A., VINET, A. et VCTORRI, B. (1986). Reconstruction of propagated electrical activity with a two dimensional model of anisotropic heart muscle. Circ. Res., 58, 461-475.
- 167 SPACH, M.S., MILLER, W.T., DOLBER P.C., KOOTSEY, J.M., SOMMER J.R. et MOSHER Jr. C.E. (1982). The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Circ. Res., 50, 175-191.
- 168 SPACH, M.S., MILLER III W.T., GESELOWITZ, D.B. et al. (1981). The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle : Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. Circ. Res., 48, 39-45.
- 169 SPACH, M.S., MILLER III W.T., BARR, R.C. et GESELOWITZ, D.B. (1979). Influence of cardiac cell-to-cell connections on action potential shape and propagation. Circ., 60 (2), 208.
- 170 SOMMER, J.R. et SHERER, B. (1985). Geometry of cell bundle appositions in cardiac muscle : light microscopy. Amer. J. Physiol. 248, H792-H803.

- 171 WEINGART, S. (1986). Electrical properties of the nexal membrane studied in rat ventricular cell pairs. J. Physiol. (Lond.), 370, 267-284.
- 172 WEINGART, R. et PAURER, P. (1988). Action potential transfer in cell pairs from adult rat and guinea pig ventricles. Circ. Res., 63, 72-80.
- 173 BASS, B.G. (1975). Restitution of action potential in cat papillary muscle. Am. J. physiol. 228, 1717-1724.
- 174 BOYETT, M.R., et JEWELL, B.R. (1980). Analysis of the effects of change in rate and rhythm upon the electrical activity in the heart. Prog. Biophys. Mol. Biol. 36, 1-52, 1980.
- 175 FRANZ, M.R., SWERDLOW, C.D., LIEM, B. et SCHAEFER J. (1988). Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. J. Clin. Invest. 82, 972-979.
- 176 COURTEMANCHE, M. (1996). Complex spiral wave dynamic in a spatially distributed ionic model of cardiac electrical activity. Chaos 6, 579-600.
- 177 CHEN, P.S., KARAGUEUZIAN, H.S., Weiss, J.N. et A. Garfinkel. (1997). Spirals, chaos, and new mechanisms of wave propagation. Pacing Clin. Electrophysiol. 20, 414-421.
- 178 WINFREE A.T. (1993). How does ventricular tachycardia decay into ventricular fibrillation?" In : Cardiac mapping, edited by M. Shenasa. M. borggrefe, and G. Breithardt. Mount Kisco, NY : Futura, , 657-682.

- 179 DAVIDENKO, J. M., PERTSOV, A.M., SALOMONSZ, W. BAXTER, R. et J. JALIFE. (1992). Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. Nature, 355, 349-351.
- 180 COURTEMANCHE, M., et WINFREE. A.T. Re-entrant rotating waves in Beeler-Reuter based model of two dimensional cardiac conduction. Int. J. Bifurcation Chaos 1, 431-444.
- 181 PANFILOV, A.V., et Holden. A.V. (1991). Spatiotemporel irregularity in a two dimensional model of cardiac tissue. Int. J. Bifurcation Chaos 1, 219-225.
- 182 LAURITA, K.R., GIROUARD, S.D., Rudy, Y. et D. S. Rosenbaum. (1997). Role of passive electrical properties during action potential restitution in intact heart. Am. J. Physiol. 273 (Heart Circ. Physiol. 42), H1205-H1214.
- 183 QU, Z., WEISS, J.N. et GARFINKEL, A. (1999). Cardiac electric restitution properties and stability of reentrant spiral waves : a simulation study. Amer. Physiol. Soc., H269-H283.
- 184 AWADA A.H. et LEON, L.J. (1999). A Model Study of the Effects of Calcium Conductance on the Stability of Cardiac reentrant Activity. First Joint Meeting of Biomedical Engineering Society (BMES) and IEEE Engineering in Medicine and Biology Society EMBS, Atlanta, Georgia.
- 185 WITKOWSKI, F.X., LEON, L.J., PENKOSKE. P.A., GILES, W.A. SPANO, M.L., Ditto, W.L. et Winfree. A.T. (1998). Spatiotemporal evolution of ventricular fibrillation. Nature, 392, 78-82.

- 186 Vigmond, E.J., Leon, L.J et Witkowski, F.X. Fibrillation in cardiac tissue : A model and experimental study. J. of Biol. Sys., à apparaître.
- 187 MOE, G.K., HARRIS, A.S. et WIGGERS, C.J. (1941). Analysis of the initiation of fibrillation by electrographic studies. Am. J. Physiol. **134**, 473-492.
- 188 NOLASCO, J.B., et DAHLEN. R.W. (1968). A graphic method for the study of alternation in cardiac action potential. J. Appl. Physiol. **25**, 191-196.
- 189 VINET A. CHIVALO, D.R., MICHAELS, D.C. et J. JALIFE. (1990). Nonlinear dynamics of rate- dependent activation in models of single cardiac cells. Circ. Res., **67**, 1510-1524.
- 190 WATANBE, M., OTANI, N.F. et GILMOUR, R.F. (1995). Biphasic restitution of action potential duration and complex dynamics in ventricular myocardium. Circ. Res., **76**, 915-921.
- 191 COURTEMANCHE, M., GLASS, M.L. et KEENER, J.P. (1993). Instabilities of a propagating pulse in a ring of excitable media. Phys. Rev. Lett., **70**, 2182-2185.
- 192 FEI, H., YAZMAJIAN, D., HANNA, M.S. et FRAME, L.H. (1997). Termination of reentry by lidocaine in the tricuspid ring in vitro : role of cycle-length oscillation, fast use-dependent kinetics, and fixed block. Circ. Res. **80**, 242-252.
- 193 QU, Z., WEISS, J.N. et GARFINKEL, A. (1997). Spatiotemporal chaos in a simulated ring of cardiac cells. Phys. Rev. Lett., **78**, 1387-1390.

- 194 COMTOIS P. et VINET, A. (1999). Curvature effects on the activation speed and repolarisation in an ionic model of cardiac myocyte. Physical Review E.
- 195 GILMOUR, R.F., OTANI, N. et WATANABE. M. (1997). Memory and complex dynamics in cardiac purkinge fibres. Am. J. Physiol. 272, H1826-1832.
- 196 STARMER C.F. et STAROBIN J. (1995). Spiral tip movement : The role of action potential wavelength in polymorphic cardiac arrhythmias. Int. J. of Bifurcation and Chaos, 6(10), 1909-1923.
- 197 KOLLER M., RICCIO, M.L. et GILMOUR R.F. (1998). Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation. Am. J. Physiol. 275(5 Pt. 2): H1635-1642.
- 198 WINFREE A.T. (1994). Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle. Science 266, 1003-1006.
- 199 FENTON, F. et KARMA, A. (1998). Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fibre rotation: Filament instability and fibrillation. Chaos 8(1), 20-47.
- 200 LEVINE, J.H., MOORE, E.N., KADISH, A.H., ET AL. (1987). Elliptical drag during longitudinal conduction in anisotropic canine myocardium. Circ. IV, 431 (Abstr)

ANNEXE I

MODÈLE MEMBRANAIRE

Le modèle membranaire est une représentation physique et mathématique de l'activité électrique des ions qui transverse la membrane de la cellule cardiaque. La membrane de la cellule est représentée par un condensateur, C_m , en parallèle avec une source de courants ioniques non linéaires I_{ion} . Le courant membranaire, I_m , est égal à la somme du courant qui passe à travers la capacité I_c plus l'ensemble de courants I_{ion} :

$$I_m = C_m \cdot \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \quad A1.1$$

Le potentiel membranaire d'une surface donnée est maintenu à une valeur fixe par la technique du voltage imposé. Afin de mesurer le courant ionique, les variations spatiales du courant ont été éliminées. Les composantes du courant ionique sont indépendantes les uns des autres et elles sont contrôlées par le potentiel membranaire et les concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane. Dans cette étude, on a utilisé le modèle membranaire de Luo-Rudy phase I. Il est constitué d'un courant sodique rapide I_{Na} , d'un courant secondaire entrant lent I_{si} , d'un courant potassique I_K , et une série de courants potassiques indépendants du temps I_{K1} , I_{Kp} courant de plateau, et I_b le courant de fuite. Le courant ionique total est égal à la somme de six courants :

$$I_{ion} = I_{Na}(V, m, h, j) + I_{si}(V, d, f, [Ca]) + I_K(V, X) + I_{K1}(V, K1) + I_{Kp}(V) + I_b(V) \quad A1.2$$

Ce modèle comprend le potentiel membranaire V , 6 variables de portes ($y_i = m, h, j, d, f, X$) avec une représentation du changement de la concentration du calcium intracellulaire $[Ca]_i$. Donc, c'est un modèle à 8 dimensions. Les variables des portes sont exprimées selon la formulation de type Hodgkin-Huxley. Les équations sont écrites sous la forme suivante.

$$C \frac{dV}{dt} = I_{stim}(t) - I_{ion}(V, [Ca]_i, y_i, i = 1, 6) \quad A1.3$$

$$\frac{dy_i}{dt} = \frac{1}{\tau_i(V)}(y_{i\infty}(V) - y_i) \quad A1.4$$

$$\tau_i(V) = \frac{1}{\alpha_i + \beta_i} \quad A1.5$$

$$y_{i\infty}(V) = \frac{\alpha_i}{\alpha_i + \beta_i} \quad A1.6$$

I_{stim} est le courant de stimulation. Son amplitude est de l'ordre de 1.25 à 1.5 I_{th} et sa forme est rectangulaire. y_i représente la variable de la porte, $\tau_i(V)$ est sa constante de temps. $y_{i\infty}(V)$ est la valeur de y à l'état stable.

A1.1- COURANTS ENTRANTS

Le courant sodique est responsable de la dépolarisation de la membrane lors de la montée du potentiel d'action. Il est exprimé par l'équation suivante :

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V - E_{Na}) \quad A1.7$$

où \bar{g}_{Na} est la conductance maximale du canal sodique et V est le potentiel membranaire. m est la variable d'activation, h et j sont les variables d'inactivation. E_{Na} est le potentiel d'inversion du sodium qui est calculé par l'équation suivante :

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[Na]_e}{[Na]_i}\right) \quad A1.8$$

où R est la constante de Boltzman, T est la température absolue, et F est la constante du Faraday. $[Na]_i$ et $[Na]_e$ sont les concentrations des ions de sodium intracellulaires et extracellulaires respectivement.

Le courant I_{si} est un courant entrant lent qui est associé aux ions Na^+ et Ca^{2+} . Ce courant est responsable à la formation du plateau du potentiel d'action. Il est donné par l'expression suivante :

$$I_{si} = \bar{g}_{si} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{si}) \quad A1.9$$

\bar{g}_{si} est la conductance maximale du canal calcique. d et f sont les variables dynamiques d'activation et d'inactivation et E_{si} est le potentiel d'inversion qui est donné par l'expression suivante :

$$E_{si} = 7.7 - 13.0287 \cdot \ln([Ca]_i) \quad A1.10$$

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -10^{-4} \cdot I_{si} + 0.07(10^{-4} - [Ca]_i) \quad A1.11$$

A1.2- COURANTS SORTANTS

Le courant potassique dépendant du temps est contrôlé par une porte d'activation X dépendant du temps et une porte d'inactivation X_i indépendant du temps. Il est donné par l'expression suivante :

$$I_K = \bar{G}_K \cdot X \cdot X_i \cdot (V - E_K) \quad A1.12$$

X_I introduit la propriété de rectification du courant I_K . \bar{G}_K et E_K sont donnés par :

$$\bar{G}_K = 0.282 \cdot \sqrt{\frac{[K]}{5.4}} \quad A1.13$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K] + PR_{NaK} \cdot [Na]}{[K] + PR_{NaK} \cdot [Na]} \right) \quad A1.14$$

PR_{NaK} est le rapport de perméabilité de Na/K . Le courant potassique indépendant du temps I_{K1} dépend du potentiel membranaire E_{K1} et $[K]_e$. Il est donné par :

$$I_{K1} = \bar{G}_{K1} \cdot K1_\infty \cdot (V - E_{K1}) \quad A1.15$$

\bar{G}_{K1} est la conductance du courant I_{K1} , $K1_\infty$ est le porte d'inactivation et E_{K1} est le potentiel d'inversion pour ce canal. Ces expressions sont données par :

$$E_{K1} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K]_e}{[K]} \right) \quad A1.16$$

$$K1_\infty = \frac{\alpha_{K1}}{\alpha_{K1} + \beta_{K1}} \quad A1.17$$

$$\bar{G}_{K1} = 0.6047 \cdot \sqrt{\frac{[K]_e}{5.4}} \quad A1.18$$

Le courant potassique du plateau I_{Kp} et le courant de fuite I_b sont donnés par :

$$I_{Kp} = \bar{g}_{Kp} \cdot K_p \cdot (V - E_{Kp}) \quad A1.19$$

$$I_b = \bar{g}_b \cdot K_p \cdot (V - E_b) \quad A1.20$$

A1.3- FORMULATION DES COURANTS IONIQUES

La formulation des courants ioniques est basée sur les données expérimentales ajustées à 37° C par un facteur d'ajustement Q_{10} . Ces courants sont calculés sur une membrane de 1 cm² de surface et une capacité de 1 μF/cm². Le tableau A1 montre l'ensemble des équations pour tous les courants ioniques.

Tableau A.1. Formulation des courants ioniques.

Inward currents

Fast sodium current

$$I_{Na} = 23 \cdot m^2 \cdot h \cdot j \cdot (V - E_{Na})$$

For $V \geq -40$ mV

$$\alpha_h = \alpha_l = 0.0, \beta_h = 1/(0.13(1 + \exp[(V + 10.66)/(-11.1)]))$$

$$\beta_l = 0.3 \cdot \exp(-2.535 \cdot 10^{-7} V)/(1 + \exp[-0.1(V + 32)])$$

For $V < -40$ mV

$$\alpha_h = 0.135 \cdot \exp[(80 + V)/(-6.8)], \beta_h = 3.56 \cdot \exp(0.079V) + 3.1 \cdot 10^5 \cdot \exp(0.35V)$$

$$\alpha_l = [-1.2714 \cdot 10^5 \cdot \exp(0.2444V) - 3.474 \cdot 10^{-5} \cdot \exp(-0.04391V)] \cdot (V + 37.78)/(1 + \exp[0.311 \cdot (V + 79.23)])$$

$$\beta_l = 0.1212 \cdot \exp(-0.01052V)/(1 + \exp[-0.1378(V + 40.14)])$$

For all range of V

$$\alpha_m = 0.32(V + 47.13)/(1 - \exp[-0.1(V + 47.13)]), \beta_m = 0.08 \cdot \exp(-V/11)$$

Slow inward current

$$I_n = 0.09 \cdot d \cdot f \cdot (V - E_n), E_n = 7.7 - 13.0287 \cdot \ln([Ca]_i)$$

$$\alpha_d = 0.095 \cdot \exp[-0.01(V - 5)]/(1 + \exp[-0.072(V - 5)])$$

$$\beta_d = 0.07 \cdot \exp[-0.017(V + 44)]/(1 + \exp[0.05(V + 44)])$$

$$\alpha_f = 0.012 \cdot \exp[-0.008(V + 28)]/(1 + \exp[0.15(V + 28)])$$

$$\beta_f = 0.0065 \cdot \exp[-0.02(V + 30)]/(1 + \exp[-0.2(V + 30)])$$

$$\text{Calcium uptake: } d([Ca]_i)/dt = -10^{-4} \cdot I_n + 0.07(10^{-4} - [Ca]_i)$$

Outward currents

Time-dependent potassium current

$$I_K = \bar{G}_K \cdot X \cdot X_i \cdot (V - E_K), \bar{G}_K = 0.282 \cdot \sqrt{[K]_i/5.4}$$

 $X_i = 2.837 \cdot \{\exp[0.04(V + 77)] - 1\}/\{(V + 77) \cdot \exp[0.04(V + 35)]\}$ for $V > -100$ mV and $X_i = 1$ for $V \leq -100$ mV

$$\alpha_X = 0.0005 \cdot \exp[0.083(V + 50)]/(1 + \exp[0.057(V + 50)])$$

$$\beta_X = 0.0013 \cdot \exp[-0.06(V + 20)]/(1 + \exp[-0.04(V + 20)])$$

Time-independent potassium current

$$I_{K1} = \bar{G}_{K1} \cdot K_{1+} \cdot (V - E_{K1}), \bar{G}_{K1} = 0.6047 \cdot \sqrt{[K]_i/5.4}$$

$$\alpha_{K1} = 1.02/(1 + \exp[0.2385 \cdot (V - E_{K1} - 59.215)])$$

$$\beta_{K1} = \{0.49124 \cdot \exp[0.08032 \cdot (V - E_{K1} + 5.476)] + \exp[0.06175 \cdot (V - E_{K1} - 594.31)]\}/\{1 + \exp[-0.5143 \cdot (V - E_{K1} + 4.753)]\}$$

Plateau potassium current

$$I_{Kp} = 0.0183 \cdot K_p \cdot (V - E_{Kp}), E_{Kp} = E_{K1}$$

$$K_p = 1/(1 + \exp[(7.488 - V)/5.98])$$

Background current

$$I_b = 0.03921 \cdot (V + 59.87)$$

Total time-independent potassium current

$$I_{K1(t)} = I_{K1} + I_{Kp} + I_b$$

ANNEXE II

MÉTHODE DE CALCUL

L'ensemble des équations différentielles non linéaires ordinaires ont été résolus numériquement. La valeur maximale de $\tau_m(V)$ est autour de 0.2ms tandis que $\tau_v(V)$ est plus grand que 600 ms. $\tau_i(V)$ augmente d'une façon monotone avec pour atteindre la valeur de 2000 ms à 100 mV. Dans un système rigide d'équations différentielles, la méthode d'intégration numérique standard exige un pas de temps très petit pour la convergence. Cela mène à un temps de calcul extrêmement long [166].

On a utilisé une méthode d'intégration hybride décrite par Moore et Ramon (1974) et Drouhard et al. (1982a). La convergence a été vérifiée par Victorri (1982). La méthode est basée sur l'approximation que $y_{is}(V)$ et $\tau_y(V)$ sont considérés constantes durant un incrément de temps Δt si la variation de V demeure petite. Avec cette approximation, l'équation A1.4 est résolue analytiquement de la façon suivante :

$$y_i(t + \Delta t) = y_{is}(V(t)) - (y_{is}(V(t)) - (y_i(t))) e^{\left(-\frac{\Delta t}{\tau_i(F(t))} \right)} \quad \text{A2.1}$$

Donc, l'équation A1.1 est résolue de la façon suivante :

$$I_{ion} = \frac{I_{ion}(V(t), [Ca]_n(t), y_i(V(t))) + I_{ion}(V(t), [Ca]_n(t), y_i(V(t + \Delta t)))}{2} \quad A2.2$$

$$[Ca]_i(t + \Delta t) = \Delta t(-10^{-4} \cdot I_{si} + 0.07(10^{-4} - [Ca]_i) + [Ca]_i) \quad A2.3$$

Pour avoir une solution convergente, la méthode exige que le potentiel V et concentration de calcium intracellulaire $[Ca]_i$ restent petites à chaque incrément de temps.

ANNEXE III

ÉQUATIONS DE CONSERVATION DE COURANT

L'application de la loi de conservation du courant aux points de contact entre les résistances de couplage et les câbles donne un système d'équations à deux inconnus. Les équations du système sont les suivantes :

$$\sum I_i = 0 \quad \text{A3.1}$$

$$\frac{\pi a^2}{r_i} \left(a'_i \text{jump} \left[\frac{dE_i(x_i)}{dx} \right] - a'_{i-1} \frac{dE_{i-1}(x_i)}{dx} + a'_{i+1} \frac{dE_{i+1}(x_i)}{dx} \right) + \frac{a'_i - a'^{+1}_i}{R'_n} = \frac{V'^{+1}_p(x_i) - V'_p(x_i)}{R'_n} \quad \text{A3.2}$$

$$\frac{\pi a^2}{r_i} \left(a'^{+1}_i \text{jump} \left[\frac{dE_i(x_i)}{dx} \right] - a'^{+1}_{i-1} \frac{dE_{i-1}(x_i)}{dx} + a'^{+1}_{i+1} \frac{dE_{i+1}(x_i)}{dx} \right) + \frac{a'^{+1}_i - a'_i}{R'_n} = \frac{V'_p(x_i) - V'^{+1}_p(x_i)}{R'_n} \quad \text{A3.3}$$

$$\text{jump} \left[\frac{dE_i(x_i)}{dx} \right] = \frac{dE_i^+(x_i)}{dx} - \frac{dE_i^-(x_i)}{dx} = 2 \frac{dE_i(x_i)}{dx} \quad \text{A3.4}$$

Les inconnus dans ces équations sont les coefficients a'_i , la solution de ce système nous donne les coefficients :

$$a'_i = \frac{V_p^{j+1}(x_i) - V_p^j(x_i)}{2 + \frac{\pi a^2}{r_i} R_n^j \text{jump} \left[\frac{dE_i(x_i)}{dx} \right]} \quad A3.5$$

$$a'_i = -a'^{j+1}_i \quad A3.6$$

$$E_i(x_i) = \frac{e^{Kx_i} - e^{-Kx_i}}{e^{K\Delta} - e^{-K\Delta}} \quad A3.7$$

$$\frac{dE_i(x_i)}{dx} = K \frac{e^{Kx_i} - e^{-Kx_i}}{e^{K\Delta} - e^{-K\Delta}} \quad A3.8$$

Dans le cas où on aurait des connexions résistives dans la direction latérale, deux cas se présentent :

- 1- À un point donné, une seule résistance fait le lien entre les autres câbles dans une direction donnée.
- 2- À un point donné, plusieurs résistances constituent le lien entre les autres câbles dans une direction donnée.

Dans le premier cas, le système d'équations pour calculer les coefficients est le même que celui du modèle à deux dimensions. L'indice j est remplacé par l'indice k tandis que dans le deuxième cas on doit résoudre un système de trois équations à trois inconnus pour obtenir le coefficient $a_i^{j,k}$ à chaque point où se trouve une connexion transversale et latérale en même temps. Le système d'équations est déduit en supposant que il n'y a pas une accumulation de charge au point de connexion C (voire figure A.3.1).

Au point C , on a :

$$I_x + I_y + I_z = 0 \quad A3.9$$

Ces trois courants sont donnés par les équations suivantes :

$$I_v = \frac{\pi a^2}{r_i} \text{jump} \left[\frac{dE_i(x_i)}{dx} \right] a_i^{j,k} \quad \text{A3.10}$$

$$I_v = \frac{V(i, j, k) - V(i, j+1, k)}{R_n} + \frac{a_i^{j,k} - a_i^{j+1,k}}{R_n} \quad \text{A3.11}$$

$$I_z = \frac{V(i, j, k) - V(i, j, k+1)}{R_n} \frac{a_i^{j,k} - a_i^{j,k+1}}{R_n} \quad \text{A3.12}$$

C'est un système de trois équations à trois inconnus. Le coefficient $a_i^{j,k}$ au point C est obtenu en fonction du potentiel sur les câbles avoisinants. $a_i^{j,k}$ est égale à :

$$a_i^{j,k} = \frac{V_i^{j+1,k} - 2V_i^{j,k} + V_i^{j,k+1}}{R_n \frac{\pi a^2}{r_i} \text{jump} \left[\frac{dE_i(x_i)}{dx} \right] + 3} \quad \text{A3.13}$$

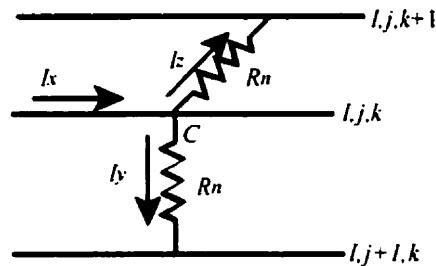


Figure A3.1. Représentation schématique d'une situation où à un point donné du câble, il existe une connexion transversale et latérale.