



HAL
open science

Étude d'un modèle microscopique de l'électrophysiologie cardiaque

Pierre-Elliott Bécue

► **To cite this version:**

Pierre-Elliott Bécue. Étude d'un modèle microscopique de l'électrophysiologie cardiaque. CANUM 2016 - 43e Congrès National d'Analyse Numérique, May 2016, Obernai, France. hal-01412883

HAL Id: hal-01412883

<https://inria.hal.science/hal-01412883>

Submitted on 9 Dec 2016

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

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



Étude d'un modèle microscopique de l'électrophysiologie cardiaque

INRIA Bordeaux, Liryc, Maison de la Simulation

Pierre-Elliott Bécue

1

Cadre scientifique de l'étude

Fonctionnement mécanique du cœur

- Plusieurs milliards de cellules en réseau
- Contraction régulée par la propagation d'une onde électrique
- Contraction de l'ensemble en moins de 100 ms pour les ventricules chez l'humain
- Synchronie à préserver

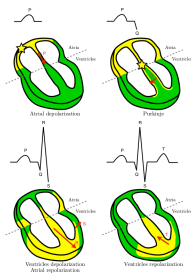


Figure: Représentation de la propagation du signal électrique en quatre temps

Étude de la propagation du signal électrique

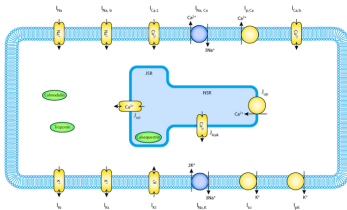
Problèmes :

- Certains troubles de propagation affectent le cœur
- Arythmies au centre des études du Liryc
- Études à l'échelle de la cellule prometteuses, mais encore jeunes
- Problèmes spécifiques à cette échelle

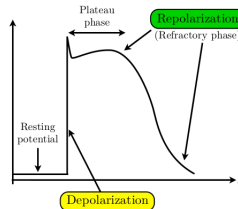
Modélisation actuelle :

- Modèles homogénéisés
- Étude des hétérogénéités et gap junctions non envisagées dans ces modèles
- On recherche un modèle microscopique pour répondre à ces questions

Étude d'une cellule



(a) Modèle d'une cellule (Ten Tusscher, Noble, Noble, Panfilov - 2004)



(b) Cycle électrique d'une cellule (PA)

Représentation électrique d'une cellule

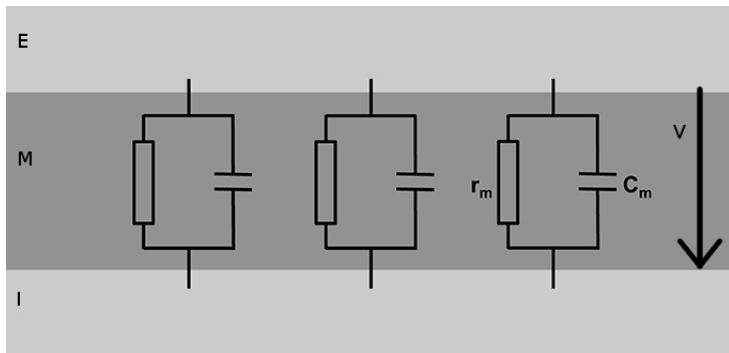


Figure: Représentation schématique du potentiel membranaire d'une cellule

Propagation de l'onde dans le tissu cellulaire

- Jonctions gap connectent les cellules et transmettent l'onde

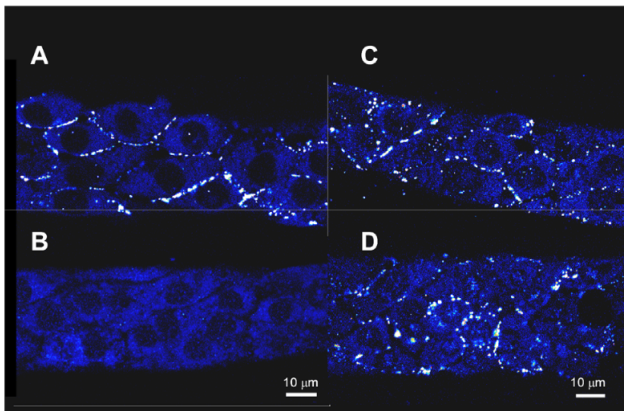


Figure: Tissu cellulaire. Jonctions gap en cyan. (Beauchamp & al. *Circ. Res.* 99; 2006; pp 1216-1224)

2

Modélisation microscopique

1. Cadre scientifique de l'étude

2. Modélisation microscopique

Mise en place du modèle microscopique

Étude du problème

Preuve d'existence de solution

3. Simulation

4. Conclusion et perspectives

Problème à une cellule

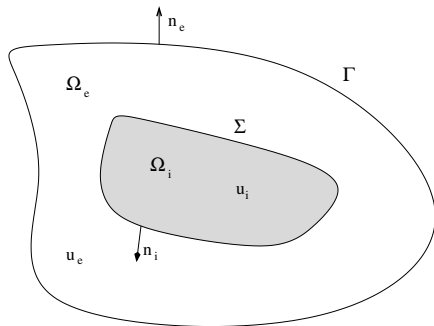


Figure: Représentation schématique des deux milieux dans le cas d'une cellule

- Milieu extracellulaire Ω_e
 - Conductivité σ_e
 - Potentiel u_e
- Milieu intracellulaire Ω_i
 - Conductivité σ_i
 - Potentiel u_i
- C_m la conductivité sur la membrane

Équations de propagation au sein d'un même milieu :

$$-\sigma_i \Delta u_i = 0 \quad \Omega_i$$

$$-\sigma_e \Delta u_e = 0 \quad \Omega_e$$

Étude du potentiel transmembranaire

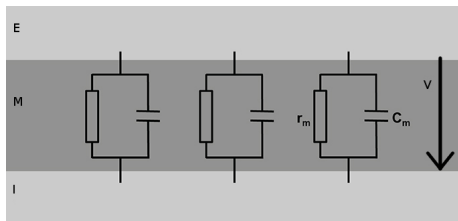


Figure: Représentation schématique du potentiel membranaire d'une cellule

Intuition du potentiel sur un circuit

$$C_m \partial_t (u_i - u_e) + I_{\text{ion}} (u_i - u_e) = f$$

Condition sur les flux

$$-\sigma_i \nabla u_i \cdot n_i = -\sigma_e \nabla u_e \cdot n_i$$

Condition sur les bords

$$C_m \partial_t (u_i - u_e) + I_{\text{ion}} (u_i - u_e) = -\sigma_i \nabla u_i$$

Modèle microscopique

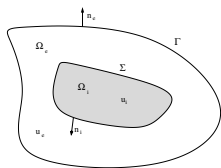


Figure: Schéma d'une cellule

$$\left\{ \begin{array}{ll} -\sigma_i \Delta u_i = 0 & \Omega_i \\ -\sigma_e \Delta u_e = 0 & \Omega_e \\ \sigma_e \nabla u_e \cdot n_e = 0 & \Gamma \\ -\sigma_i \nabla u_i \cdot n_i = -\sigma_e \nabla u_e \cdot n_i & \Sigma \\ \quad \quad \quad = c_m \partial_t (u_i - u_e) + I_{\text{ion}}(u_i - u_e) & \Sigma \\ (u_i - u_e)(t = 0) = u_i^0 - u_e^0 & \Sigma \end{array} \right.$$

Spécificités du modèle

- Équations de réaction-diffusion
- Dynamique sur les conditions au bord (qui suggère une discrétisation en temps)
- Calcul avec saut sur une surface
- Non-linéarité du courant ionique, dépendance à d'autres variables ($I_{\text{ion}} = f(u_i - u_e, w, c)$)
- Évolution des courants ioniques obtenue par résolution d'EDO
- Donnée initiale sur la frontière entre milieux intracellulaire et extracellulaire

1. Cadre scientifique de l'étude

2. Modélisation microscopique

Mise en place du modèle microscopique

Étude du problème

Preuve d'existence de solution

3. Simulation

4. Conclusion et perspectives

Formulation variationnelle

$$\begin{cases} \int_{\Omega_i} \sigma_i \nabla \mathbf{u}_i \cdot \nabla \varphi_i d\mathbf{x} + \int_{\Sigma} \left[c_m \partial_t (\mathbf{u}_i - \mathbf{u}_e) + I_{\text{ion}} (\mathbf{u}_i - \mathbf{u}_e) \right] \varphi_i d\mathbf{s} = 0 \\ \int_{\Omega_e} \sigma_e \nabla \mathbf{u}_e \cdot \nabla \varphi_e d\mathbf{x} - \int_{\Sigma} \left[c_m \partial_t (\mathbf{u}_i - \mathbf{u}_e) + I_{\text{ion}} (\mathbf{u}_i - \mathbf{u}_e) \right] \varphi_e d\mathbf{s} = 0 \end{cases}$$

Choix de l'espace

- $V = \left\{ (\mathbf{u}_i, \mathbf{u}_e) \in H^1(\Omega_i) \times H^1(\Omega_e) ; \int_{\Omega_e} \mathbf{u}_e d\mathbf{x} = 0 \right\}$.
- $\|\mathbf{u}\|_V^2 = \|(\mathbf{u}_i, \mathbf{u}_e)\|_V^2 = \|\nabla \mathbf{u}_i\|_{L^2(\Omega_i)}^2 + \|\nabla \mathbf{u}_e\|_{L^2(\Omega_e)}^2 + \|\mathbf{u}_i - \mathbf{u}_e\|_{L^2(\Sigma)}^2$,

Étude du système

- Un terme elliptique
- Un terme de dérivée temporelle sur la frontière membranaire
- Courant ionique, non linéaire (cubique ou lipschitzien)
- Conditions de bord variant au cours du temps

Approximation en temps

$$\left\{ \begin{array}{l} \int_{\Omega_i} \sigma_i \nabla u_i^n \cdot \nabla \varphi_i dx + \int_{\Sigma} \left[c_m \frac{u_i^n - u_e^n}{\delta t} + I_{\text{ion}}(u_i^{n-1} - u_e^{n-1}) \right] \varphi_i ds = \\ \int_{\Sigma} c_m \frac{u_i^{n-1} - u_e^{n-1}}{\delta t} \varphi_i ds \\ \int_{\Omega_e} \sigma_e \nabla u_e^n \cdot \nabla \varphi_e dx - \int_{\Sigma} \left[c_m \frac{u_i^n - u_e^n}{\delta t} + I_{\text{ion}}(u_i^{n-1} - u_e^{n-1}) \right] \varphi_e ds = \\ - \int_{\Sigma} c_m \frac{u_i^{n-1} - u_e^{n-1}}{\delta t} \varphi_e ds, \end{array} \right.$$

Problème elliptique

Pas de temps $\delta t = T/N$, solution de la forme

$$w^N(t, x) = \sum_{i=1}^N u^n(x) \chi_n(t)$$

1. Cadre scientifique de l'étude

2. Modélisation microscopique

Mise en place du modèle microscopique

Étude du problème

Preuve d'existence de solution

3. Simulation

4. Conclusion et perspectives

Plan

- Discrétisation en temps
- Estimation d'énergie
- Argument de compacité pour pouvoir passer à la limite
- Passage à la limite

Estimation d'énergie

- Convergence faible de w^N en majorant uniformément

$$\|w^N\|_{L^2([0;T],V)}^2 \leq \left(\frac{C_m}{2\sigma_i} + \frac{C_m}{2\sigma_e} + T \right) \exp\left(\frac{6\lambda T}{C_m}\right) \|u_i^0 - u_e^0\|_{L^2(\Sigma)}^2 + C'$$

- Interpolation continue des w^N en $w^{\epsilon N}$ vérifiant

$$\forall n \in \{0; N\}, w^{\epsilon N}(n\delta t) = w^N(n\delta t)$$

- Étude de $v^{\epsilon N} = u_i^{\epsilon N} - u_e^{\epsilon N}$ pour l'argument de compacité

$$\int_0^T \int_{\Sigma} |\partial_t v^{\epsilon N}(t)|^2 ds dt \leq \sum_{n=1}^N \delta t \frac{1}{C_m} \left(\frac{1}{2} \sigma_i \|\nabla u_i^n\|^2 + \frac{1}{2} \sigma_e \|\nabla u_e^n\|^2 + \gamma_2 \right)$$

Argument de compacité

- $v^{\epsilon_N} \in L^2([0; T]; L^2(\Sigma))$ converge faiblement vers v
- $\partial_t v^{\epsilon_N} \in L^2([0; T]; L^2(\Sigma))$ converge faiblement vers $\partial_t v$
- Théorème de Lions-Aubins : $v^{\epsilon_N} \rightarrow v$ fortement dans $L^2([0; T]; L^2(\Sigma))$

Passage à la limite

$$\begin{aligned} \sum_{k=i,e} \int_{\Omega_k} \sigma_k \nabla \left(\sum_{n=1}^N u_k^n \chi_n \right) \cdot \nabla \varphi_k dx &+ \int_{\Sigma} \left[c_m \sum_{n=1}^N \frac{(v^n - v^{n-1}) \chi_n}{\delta t} \right] (\varphi_i - \varphi_e) ds \\ &+ \int_{\Sigma} \sum_{n=1}^N I_{\text{ion}}(v^{n-1}) \chi_n (\varphi_i - \varphi_e) ds \\ &= 0 \end{aligned}$$

- Termes Laplacien convergeant faiblement
- $\sum_{n=1}^N \frac{(v^n - v^{n-1}) \chi_n}{\delta t} = \partial_t v^{\epsilon_N}$ converge faiblement
- Utilisation du résultat de convergence forte pour le terme ionique

3

Simulation

Choix du schéma - décomposition de domaines

$$\left\{ \begin{array}{l} \int_{\Omega_i} \sigma_i \nabla u_i^n \cdot \nabla \varphi_i dx + \int_{\Sigma} \left[c_m \frac{u_i^n - u_e^n}{\delta t} + I_{\text{ion}}(u_i^{n-1} - u_e^{n-1}) \right] \varphi_i ds = \\ \int_{\Sigma} c_m \frac{u_i^{n-1} - u_e^{n-1}}{\delta t} \varphi_i ds \\ \int_{\Omega_e} \sigma_e \nabla u_e^n \cdot \nabla \varphi_e dx - \int_{\Sigma} \left[c_m \frac{u_i^n - u_e^n}{\delta t} + I_{\text{ion}}(u_i^{n-1} - u_e^{n-1}) \right] \varphi_e ds = \\ - \int_{\Sigma} c_m \frac{u_i^{n-1} - u_e^{n-1}}{\delta t} \varphi_e ds, \end{array} \right.$$

Système d'équations couplées à la frontière

Système matriciel

Discrétisation par éléments finis P^1 avec un assemblage de la matrice pour avoir un couplage fort entre u_i^n et u_e^n

$$\begin{pmatrix} A_{i,i}^n & A_{e,i}^n \\ A_{i,e}^n & A_{e,e}^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} U_i^n \\ U_e^n \end{pmatrix} = F^{n-1}$$

- $A_{i,i}^n$ et $A_{e,e}^n$ représentent les contributions des laplaciens, altérés sur l'interface Σ par les termes de couplage.
- $A_{i,e}^n$ et $A_{e,i}^n$ font intervenir les termes de couplages sur l'interface Σ
- F^{n-1} est le terme source faisant intervenir les potentiels électriques sur l'interface Σ et les termes ioniques au temps $n - 1$

Implémentation : CEPS

- Cadriciel développé dans l'équipe CARMEN
- Code en C++
- Développement d'un système de nœuds couplés pour la décomposition de domaines
- Implémentation d'un modèle microscopique 3D

4

Conclusion et perspectives

- Résultat d'existence d'une solution faible
- Certains points sont en cours de finalisation
- Écriture d'un modèle micro en passe d'être achevé
- Travaux sur la récupération de données en entrée
- Passage à l'échelle pour le code (des centaines de cellules)
- Travaux en cours sur la modélisation des jonctions gap
- Interactions avec les équipes du Liryc pour comparer nos résultats aux données expérimentales