

N° d'ordre: 3340

THÈSE

présentée

devant l'Université de Rennes 1

pour obtenir

le grade de : DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Mention : Traitement du Signal et Télécommunications

par

Antoine Defontaine

Équipe d'accueil : Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image, Rennes
École doctorale : Matisse
Composante universitaire : UFR Structure et Propriétés de la Matière

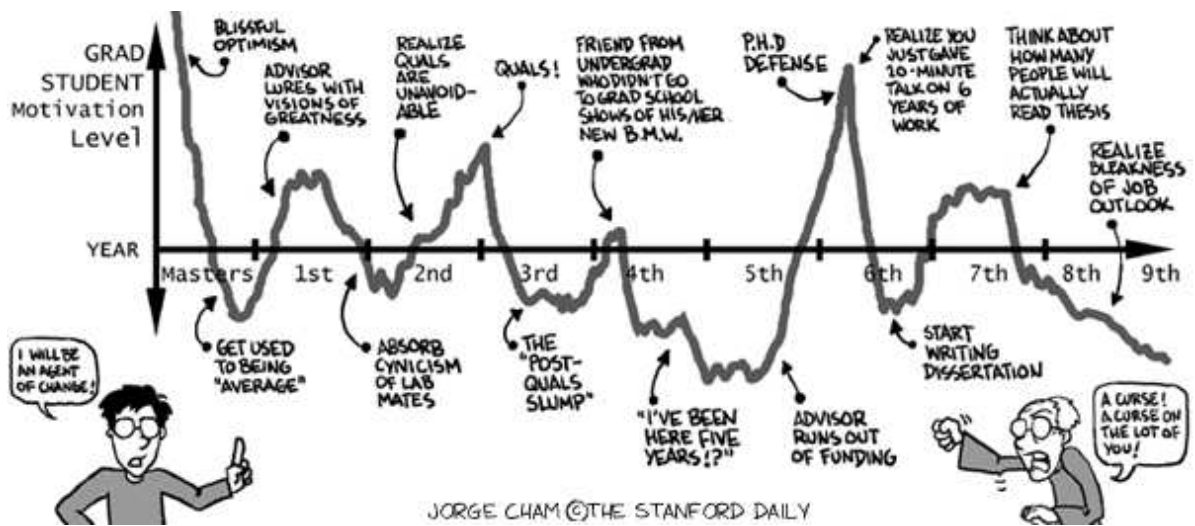
Titre de la thèse :

Modélisation multirésolution et multiformalisme de l'activité électrique cardiaque

Soutenue le 8 février 2006 devant la commission d'examen

COMPOSITION DU JURY

Président	Randall THOMAS	Directeur de Recherche CNRS à l'Université d'Evry
Rapporteurs	Pierre BACONNIER Jean-Christophe POGGIALE	Professeur à l'Université de Grenoble 1 Professeur à l'Université d'Aix-Marseille 2
Examineurs	Eric RAMAT Guy CARRAULT Alfredo HERNÁNDEZ	Professeur à l'Université du Littoral Professeur à l'Université de Rennes 1 Chargé de Recherche INSERM à l'Université de Rennes 1



"Piled Higher and Deeper" by Jorge Cham
<http://www.phdcomics.com>

Remerciements

Je tiens à remercier Messieurs Guy Carrault, professeur à l'Université de Rennes 1, et Alfredo Hernández, chargé de recherche à l'INSERM, pour m'avoir encadré au cours de ces années de thèse. Leur conseils et leurs avis m'ont été d'une grande aide au cours de ce travail.

Je remercie également Messieurs Jean-Louis Coatrieux, directeur de recherche à l'INSERM, et Lotfi Senhadji, professeur à l'Université de Rennes 1, pour m'avoir accueilli au sein de leur laboratoire.

Je remercie Monsieur Randall Thomas, directeur de recherche au CNRS, d'avoir accepté de présider le jury de soutenance. Je remercie Messieurs Pierre Baconnier, professeur à l'Université de Grenoble 1, et Jean-Christophe Poggiale, professeur à l'Université d'Aix-Marseille 2, d'avoir accepté de rapporter sur ce travail. Je remercie Monsieur Eric Ramat, professeur à l'Université du Littoral, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie les membres du LTSI pour leurs échanges et leur bonne humeur : Manu, Antoine, Fabienne, Nunu, Elizabeth, Jacqueline, Muriel, Odile, Gérard, Jean-Louis, Amar, Vincent, Virginie, Cemil, Jérôme, Oscar, Johanne, Guillaume, les anciens et les nouveaux... Certains sont bien plus que des collègues.

Je remercie mes amis vénézuéliens pour leur accueil chaleureux lors de mon séjour au GBBA et tout particulièrement Julio pour m'avoir accueilli chez lui. Ses nombreux séjours en France sont autant d'occasions de se revoir.

Je remercie mes amis : Clair, Greg, Xavier, Nico, les gens de Rennes, les collègues de Supélec et de Heriot-Watt, les handballeurs de l'USB, la bande de Montours, les vannetais... Je remercie tous ceux que j'oublie ; qu'ils ne m'en veulent pas.

Je remercie mes parents, ma sœur et mon frère. Je remercie mes grands parents, oncles, tantes et cousins. Je remercie la famille Lore, les trois p'tits loups, la famille Lamy. Et enfin, je remercie Marie.

Table des matières

Liste des abréviations utilisées	1
Introduction	5
Références bibliographiques de l'Introduction	9
I Présentation du contexte d'étude	11
1 Notions d'électrophysiologie cardiaque	13
1.1 Généralités du système cardiovasculaire	13
1.2 Activité électrique cardiaque	15
1.2.1 Propriété d'excitation (le potentiel d'action)	16
1.2.2 Propriété de conductibilité	18
1.2.3 Propriétés spécifiques des cellules nodales	19
1.3 Observation de l'activité électrique cardiaque	20
1.3.1 Electrogenèse cardiaque et origine du vectocardiogramme (VCG)	20
1.3.2 L'électrocardiographie 12 dérivations	23
1.3.3 Configuration de l'ECG physiologique	24
1.4 L'activité électrique cardiaque pendant l'ischémie	26
Conclusion	27
Références bibliographiques du chapitre 1	29
2 Modélisation intégrative du système cardiovasculaire	31
2.1 Modélisation du vivant	32
2.2 Activité électrique cardiaque	36
2.2.1 Modélisation au niveau cellulaire	36
2.2.2 Modélisation au niveau tissulaire/organe	44
2.3 Autres phénomènes cardiaques	49
2.3.1 Modèles de l'activité mécanique cardiaque	49
2.3.2 Système vasculaire	50
2.3.3 Régulation par le système nerveux autonome	51
Conclusion	52
Références bibliographiques du chapitre 2	55
II Modélisation multiformalisme	65
3 Concepts de modélisation et de simulation	67

3.1	Cadre général de modélisation et de simulation	67
3.1.1	Modèle – Modélisation	69
3.1.2	Simulateur – Simulation	69
3.2	Création d’un modèle	71
3.2.1	Niveaux de spécification des systèmes	71
3.2.2	Description des systèmes	75
3.2.3	Méta-modélisation	78
3.2.4	Identification	79
3.2.5	Vérification et validation	80
3.3	Simulation	81
3.3.1	Simulateurs discrets	81
3.3.2	Simulateurs continus	82
	Conclusion	82
	Références bibliographiques du chapitre 3	85
4	Modélisation et simulation multiformalisme : proposition d’une librairie générique	87
4.1	Outils de modélisation et simulation	88
4.1.1	Environnements génériques	88
4.1.2	Recherches et développements en modélisation multiformalisme	89
4.2	Position du problème	94
4.2.1	Exemple illustratif	95
4.2.2	Couplage spatial	99
4.2.3	Synchronisation temporelle	103
4.3	Implémentation de la librairie	105
4.3.1	Spécification	106
4.3.2	Création d’une librairie	108
	Conclusion	115
	Références bibliographiques du chapitre 4	117
5	Applications basées sur l’utilisation de la librairie générique de modélisation et simulation	119
5.1	Modélisation monoformalisme : propagation du potentiel d’action	119
5.1.1	Définition modulaire	119
5.1.2	Tissus sains	122
5.1.3	Tissus ischémiques	123
5.1.4	Tissus 3D	126
5.2	Modélisation multiformalisme : définition et étude de tissus myocardiques	130
5.2.1	Couplage spatial	130
5.2.2	Etude de la propagation du potentiel d’action	132
5.3	Utilisation de la librairie pour des applications cliniques	136
5.3.1	Interprétation de battements à partir de signaux intracardiaques	136
5.3.2	Assistance pour l’interprétation clinique	148
5.3.3	Modélisation de la régulation court terme de la fréquence cardiaque par le système nerveux autonome	148
	Conclusion	154
	Références bibliographiques du chapitre 5	155

III	Vers une approche multirésolution	157
6	Axes pour la modélisation multirésolution	159
6.1	Position du problème	160
6.2	Approches analytiques	162
6.2.1	Homogénéisation	163
6.2.2	Agrégation de variables	164
6.3	Approche intuitive	165
	Conclusion	166
	Références bibliographiques du chapitre 6	169
Conclusion		173
	Références bibliographiques de la Conclusion	177
Annexe		181
A	Liste des publications associées	181
	Table des figures	183
	Liste des tableaux	189

Liste des abréviations utilisées

AM	Automate Myocardique
AN	Automate Nodal
ARP	Période Réfractaire Absolue
BDB	Bloc De Branche
BG	Bond Graph
BR	Beeler et Reuter
CA	Automate Cellulaire
DCI	Dispositif Cardiaque Implantable
DESS	Differential Equation System Specification
DEVS	Discrete EVent system Specification
DTSS	Discrete Time System Specification
ECG	Electrocardiogramme
EDO	Equation Différentielle Ordinaire
EDP	Equation aux Dérivées Partielles
EDS	Equation Différentielle Stochastique
EGM	Electrogramme
ESV	ExtraSystole Ventriculaire
E/S	Entrée/Sortie
FT	Fonction de Transfert
MM	Modèle de Markov
NAV	Nœud Auriculo-Ventriculaire
NS	Nœud Sinusal
PA	Potentiel d'Action
PRA	Période Réfractaire Absolue
PRR	Période Réfractaire Relative
RA	Réseau d'Automates
RP	Réseau de Petri
RRG	Réseau de Régulation Génétique
RRP	Période Réfractaire Relative

SDD	Dépolarisation Diastolique Lente
SNA	Système Nerveux Autonome
SNC	Système Nerveux Central
UML	Unified Modeling Language
UDP	Dépolarisation Diastolique Rapide
VE	Variables d'Etat
VCG	Vectocardiogramme
XML	eXtensible Markup Language

Introduction

La modélisation et la simulation de l'activité cardiovasculaire ont été le sujet d'importantes recherches au cours des quatre dernières décennies. Depuis les travaux pionniers de Noble (Noble, 1962) et de Beeler et Reuter (Beeler et Reuter, 1977), différents modèles de l'activité électrique ont été proposés pour les principaux types de myocytes cardiaques. La modélisation et la simulation permettent alors de reproduire certains comportements physiopathologiques et peuvent être utilisées dans différentes applications telles que (Kohl et al., 2000; Noble, 2002; Noble, 2003; Noble, 2004; Hunter, 2004) : *i*) l'**analyse** des phénomènes observés cliniquement à partir de comportements simulés et d'hypothèses incluses dans le modèle ; *ii*) la **compréhension** du fonctionnement du système cardiovasculaire et de l'influence des différents constituants et paramètres ; *iii*) la **prédiction** à partir d'un état donné du fonctionnement futur et des pathologies éventuelles pouvant survenir et *iv*) l'assistance pour la définition de nouvelles **thérapies** – en particulier en développant de nouveaux **médicaments** – liées à des phénomènes physiopathologiques complexes tels que l'arythmogénèse ou la resynchronisation cardiaque.

Cependant, la définition et la simulation de tels modèles sont rendues délicates dans leurs implémentations informatiques par la complexité des systèmes étudiés. En effet, les processus physiopathologiques sous-jacents impliquent : *i*) une **diversité des échelles spatiotemporelles** : du gène à l'organe et des échanges ioniques à la vie entière ; *ii*) un haut niveau d'**interdépendance entre différents phénomènes** : par exemple un mécanisme tissulaire dépend de la nature des cellules le constituant, elles-mêmes définies par des réseaux de gènes et de protéines, ces processus cellulaires étant eux-mêmes régulés par des systèmes de contrôle complexes comme le baroréflexe du système nerveux autonome ; *iii*) une **diversité des phénomènes physicochimiques présents** : régulation, croissance, métabolisme, activité électrique, activité mécanique et *iv*) une **diversité des domaines énergétiques impliqués** : hydrauliques, mécaniques, électriques.

Dans la littérature récente, la modélisation intégrative a cherché à répondre à ces problèmes en proposant une approche de **modélisation multiéchelle**. Cette dernière concerne la prise en compte, dans un même modèle, de différents phénomènes physiologiques se produisant à différentes échelles spatiales avec une représentation commune, définie au niveau d'échelle le plus détaillé. Par exemple, des modèles multiéchelles ont été proposés afin de représenter le fonctionnement du cœur en considérant les interactions entre la génétique, les échanges ioniques, l'activité électrique et l'activité mécanique cellulaire (Crampin et al., 2004; Smith et al., 2004). Ces visions globales du système cardiovasculaire, certes pertinentes et enrichissantes, sont exhaustives et difficiles à mettre en œuvre car elles nécessitent des ressources informatiques importantes.

En particulier, l'activité électrique cardiaque peut être simulée à différents niveaux de résolution spatiale et par différents formalismes de description. Les modèles systématiques, où l'organe entier est modélisé par un réseau de cellules couplées et définies par des formalismes continus (de type équations différentielles), requièrent l'emploi massif de supercalculateurs et relèvent de véritables problèmes informatiques limitant leur utilisation dans un contexte clinique (Pormann, 1999; Colli Franzone et al., 2005). Cependant, un tel niveau de détail permet de simuler les altérations et les pathologies survenant au niveau cellulaire. A l'opposé de cette tendance exhaustive, des approches discrètes où les composants sont des morceaux de tissus (Hernández et al., 2002) ont montré leur faisabilité clinique et leur capacité d'adaptation des paramètres de manière interactive, afin d'aider au diagnostic clinique grâce

à leurs besoins réduits en ressources informatiques (Malik et al., 1987; Ahlfeldt et al., 1988; Virag et al., 1998). Cependant, bien que de nombreux rythmes physiopathologiques aient pu être reproduits et expliqués par ce type de modèles (Hernández et al., 2002), leur définition à une macrorésolution (au niveau tissulaire) empêche la prise en compte de pathologies ayant pour cause des dysfonctionnements au niveau cellulaire, telles l'ischémie par exemple.

Les caractéristiques de ces deux courants de pensée semblent justifier une nouvelle approche du problème de modélisation de l'activité électrique cardiaque. Il apparaît comme important de tenir compte des avantages de chacune des deux méthodes précédemment citées pour pouvoir envisager une modélisation et une simulation de l'organe cœur complet en un temps de calcul raisonnable, tout en pouvant rendre compte de toutes sortes de pathologies. Plus précisément, la démarche proposée repose sur une double approche multirésolution et multiformalisme de la modélisation de l'activité électrique cardiaque. La **modélisation multirésolution** concerne la prise en compte, dans un même modèle, de structures définies à différentes résolutions spatiales, chacune simulée au niveau de résolution auquel elle est définie. Cette approche multirésolution est illustrée sur la figure 1 et est corroborée par la démarche effectuée lors d'un diagnostic clinique où le praticien procède par raffinements successifs des régions qu'il suspecte malades. Ainsi, après une première analyse de l'organe dans son ensemble, ses déductions suivantes vont peu à peu se focaliser sur la ou les régions dont un comportement pathologique est suspecté. Cette approche peut alors se résumer à :

- la prise en compte des structures saines à une résolution macroscopique (tissulaire), d'une manière similaire aux modèles discrets ;
- la considération des régions pathologiques à une résolution microscopique (cellulaire) en utilisant des modèles cellulaires.

D'un objectif de modélisation multirésolution découle la nécessité de pouvoir modéliser et simuler conjointement des éléments de différentes tailles mais aussi définis, la plupart du temps, par des formalismes différents (basiquement des formalismes discrets et des formalismes continus). La **modélisation multiformalisme** concerne la prise en compte de composants définis par des formalismes différents dans un même modèle.

L'objectif de cette thèse est alors de définir un cadre générique de modélisation et simulation permettant l'utilisation de modèles hétérogènes définis à différentes résolutions et par des formalismes différents. Cette réflexion sur la modélisation multirésolution et multiformalisme, à partir des travaux les plus importants dans ce domaine, a conduit au développement d'une librairie de modélisation et de simulation et à l'introduction de solutions de couplage spatial et de synchronisation temporelle de modèles définis par des formalismes différents. Transposable à d'autres disciplines, ce cadre de modélisation et simulation est vu comme un prérequis nécessaire pour une modélisation multirésolution.

L'organisation de ce travail de thèse découle de cette analyse et celui-ci a été divisé en trois parties. La première s'intéresse au contexte d'étude. Le chapitre 1 présente les notions de cardiologie et d'électrophysiologie introduites dans nos travaux et permettant d'appréhender les concepts utilisés dans les autres chapitres. Après s'être focalisé sur les particularités de la modélisation du vivant, le chapitre 2 propose une synthèse des modèles du système cardiovasculaire. Ce chapitre s'attache à décrire l'activité électrique cardiaque, avant d'aborder d'autres aspects de la modélisation du système cardiovasculaire comme l'activité

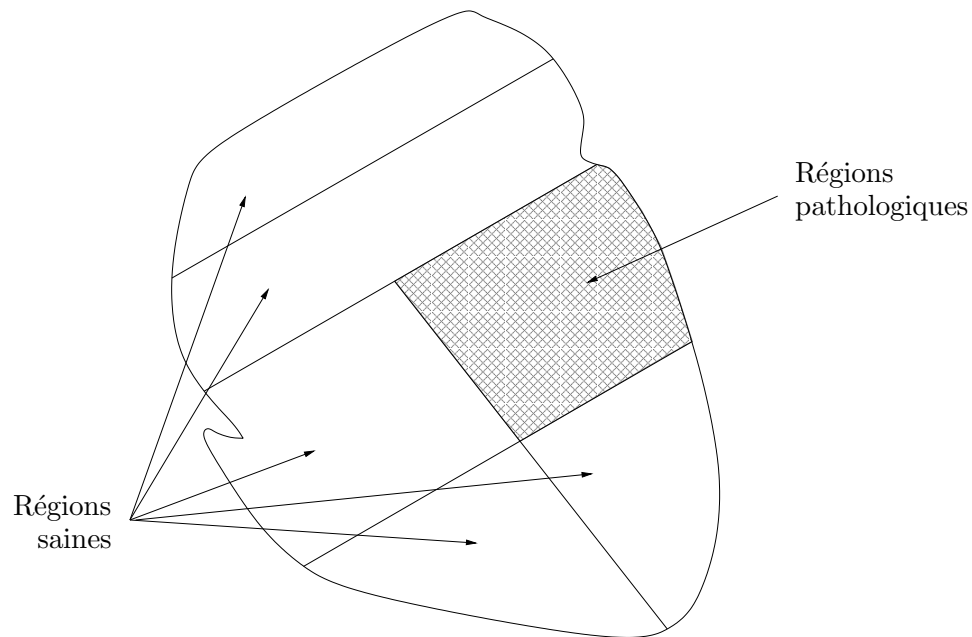


FIG. 1 – Considération multirésolution de la modélisation de l’activité électrique cardiaque : les régions saines sont représentées à une résolution tissulaire par des modèles discrets alors que les régions pathologiques sont représentées à une résolution cellulaire par des modèles continus.

mécanique, le système vasculaire et la régulation par le système nerveux autonome.

La deuxième partie de ce manuscrit correspond à la véritable contribution de nos travaux et est axée sur la modélisation multiformalisme. Le chapitre 3 propose un cadre formel à la modélisation et à la simulation, focalisé sur des aspects concrets d’implémentation et de résolution informatique. De ce cadre formel découle la définition de la librairie générique de modélisation et simulation présentée au chapitre 4. Les caractéristiques essentielles de cette librairie sont : *i*) une définition standardisée des modèles et des simulateurs, *ii*) une capacité de traitement multiformalisme, *iii*) une facilité d’interchangeabilité entre composants, *iv*) une transparence d’utilisation et *v*) une optimisation des calculs. Afin de répondre au mieux à ce cahier des charges, une implémentation sous la méthodologie orientée objets a été retenue. Des solutions permettant le couplage spatial et la synchronisation temporelle entre éléments de natures différentes sont également proposées. La librairie et les approches de couplage et de synchronisation sont évaluées au chapitre 5, en comparant les approches monoformalisme (issue de l’utilisation de modèles de la littérature) et multiformalisme, au niveau tissulaire. La modularité de la librairie est illustrée et des gains en temps de calcul sont mesurés. Deux exemples d’illustration des caractéristiques de la librairie concluent ce chapitre au travers d’applications tirées de la cardiologie : l’interprétation d’électrogrammes intracardiaques et la modélisation de la régulation par le système nerveux autonome.

La troisième partie de ce manuscrit se veut très prospective et présente, dans un chapitre unique, une réflexion autour des difficultés et des problèmes liés à une modélisation mul-

tirésolution. L'objectif de ce chapitre est de bien poser ce problème (difficile) et d'identifier des directions méthodologiques potentielles permettant de définir des travaux futurs.

Références bibliographiques de l'Introduction

- Ahlfeldt, H., Tanaka, H., Nygard, M. E., Furukawa, T., and Wigertz, O. (1988). Computer simulation of cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 11(2):174–184. Tengö.
- Beeler, G. and Reuter, H. (1977). Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol*, 268(1):177–210.
- Colli Franzone, P., Pavarino, L. F., and Taccardi, B. (2005). Monodomain simulations of excitation and recovery in cardiac blocks with intramural heterogeneity. *Lecture Notes in Computer Science - FIMH 2005*, 3504:267–277.
- Crampin, E. J., Smith, N. P., and Hunter, P. J. (2004). Multi-scale modelling and the IUPS physiome project. *J Mol Histol*, 35(7):707–714.
- Hernández, A. I., Carrault, G., Mora, F., and Bardou, A. (2002). Model-based interpretation of cardiac beats by evolutionary algorithms: signal and model interaction. *Artif Intell Med*, 26(3):211–35.
- Hunter, P. J. (2004). The IUPS Physiome Project: a framework for computational physiology. *Prog Biophys Mol Biol*, 85(2-3):551–69.
- Kohl, P., Noble, D., Winslow, R. L., and Hunter, P. J. (2000). Computational modelling of biological systems: tools and visions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, 358:579–610.
- Malik, M., Cochrane, T., Davies, D. W., and Camm, A. J. (1987). Clinically relevant computer model of cardiac rhythm and pacemaker/heart interaction. *Med Biol Eng Comput*, 25(5):504–512.
- Noble, D. (1962). A modification of the Hodgkin–Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials. *J Physiol*, 160:317–352.
- Noble, D. (2002). Modeling the heart—from genes to cells to the whole organ. *Science*, 295(5560):1678–1682.
- Noble, D. (2003). Will genomics revolutionise pharmaceutical R&D? *Trends Biotechnol*, 21(8):333–337.
- Noble, D. (2004). Modeling the heart. *Physiology (Bethesda)*, 19:191–197.
- Pormann, J. B. (1999). *A Modular Simulation System for the Bidomain Equations*. PhD thesis, Department of Electrical and Computer Engineering, Duke University.
- Smith, N. P., Nickerson, D. P., Crampin, E. J., and Hunter, P. J. (2004). Multiscale computational modelling of the heart. *Acta Numerica*, pages 371–431.
- Virag, N., Vesin, J., and Kappenberger, L. (1998). A computer model of cardiac electrical activity for the simulation of arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21(11 Pt 2):2366–2371.

Première partie

Présentation du contexte d'étude

Chapitre 1

Notions d'électrophysiologie cardiaque

La suite de ce mémoire aborde la modélisation des processus électrophysiologiques cardiaques. Ce chapitre a donc pour objectif d'expliquer leur origine. Après une présentation générale du système cardiovasculaire, l'activité électrique cardiaque est présentée et les propriétés électriques du tissu cardiaque sont introduites. Les dernières sections de ce chapitre présentent la genèse de l'ECG à partir des potentiels d'action cellulaires ainsi que les modifications de l'activité électrique pendant l'ischémie. Ce sont toutes ces propriétés électriques qui sont exploitées dans la suite de ce mémoire et qui forment la base des travaux présentés. L'activité mécanique au niveau cellulaire ne sera pas évoquée dans ce chapitre.

1.1 Généralités du système cardiovasculaire

La fonction principale du système cardiovasculaire est d'assurer un flux de sang continu aux organes et aux tissus cellulaires du corps, pour *i)* leur fournir de l'oxygène et des nutriments, *ii)* évacuer les produits métaboliques générés pendant leur activité et *iii)* transporter les hormones produites par les glandes endocrines vers les récepteurs. Ce système est constitué d'un organe pompe, le cœur, et d'un réseau continu et fermé de conduits qui permettent le transport du sang, le système vasculaire.

Le cœur est situé vers le front de la cavité thoracique et est légèrement déplacé vers la gauche. Sa forme est similaire à un cône inversé (sa base vers le haut et à droite et son apex en bas et à gauche). L'axe anatomique du cœur (une ligne imaginaire de la base jusqu'à l'apex) est défini entre la partie supérieure et postérieure du thorax droit, jusqu'à la partie basse, antérieure et gauche. La localisation exacte du cœur peut varier d'un individu à un autre par la forme du diaphragme et les différences de taille du cœur.

Une membrane de tissu connectif, le péricarde, recouvre le cœur et le protège des forces qu'exercent les poumons. Le péricarde est constitué de deux couches séparées par un espace très fin contenant du liquide. Cet espace facilite les mouvements du cœur associés à son activité mécanique.

Les parois du cœur sont constituées par un muscle, le myocarde, qui est composé majoritairement de fibres contractiles disposées de façon spiroïdale autour du cône, les autres étant

dirigées linéairement de la base vers l'apex. Le cœur est divisé en quatre cavités (figure 1.1). Les deux supérieures, les oreillettes gauche et droite, sont chargées de recevoir le sang et sont séparées par le septum interauriculaire. Les deux cavités inférieures, les ventricules gauche et droit, sont divisées par le septum interventriculaire et assurent l'expulsion de sang dans le système vasculaire. Les ventricules sont séparés des oreillettes au moyen des valves auriculo-ventriculaires, formées par des ailerons de tissu connectif. La valve tricuspide sépare l'oreillette et le ventricule droit et la valve mitrale sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche. La fonction des valves auriculo-ventriculaires est d'éviter une réentrée du sang aux oreillettes une fois qu'il est arrivé aux ventricules tandis que les valves sigmoïdes (pulmonaire et aortique) évitent le retour du sang vers les ventricules, une fois expulsé vers l'artère pulmonaire et vers l'aorte.

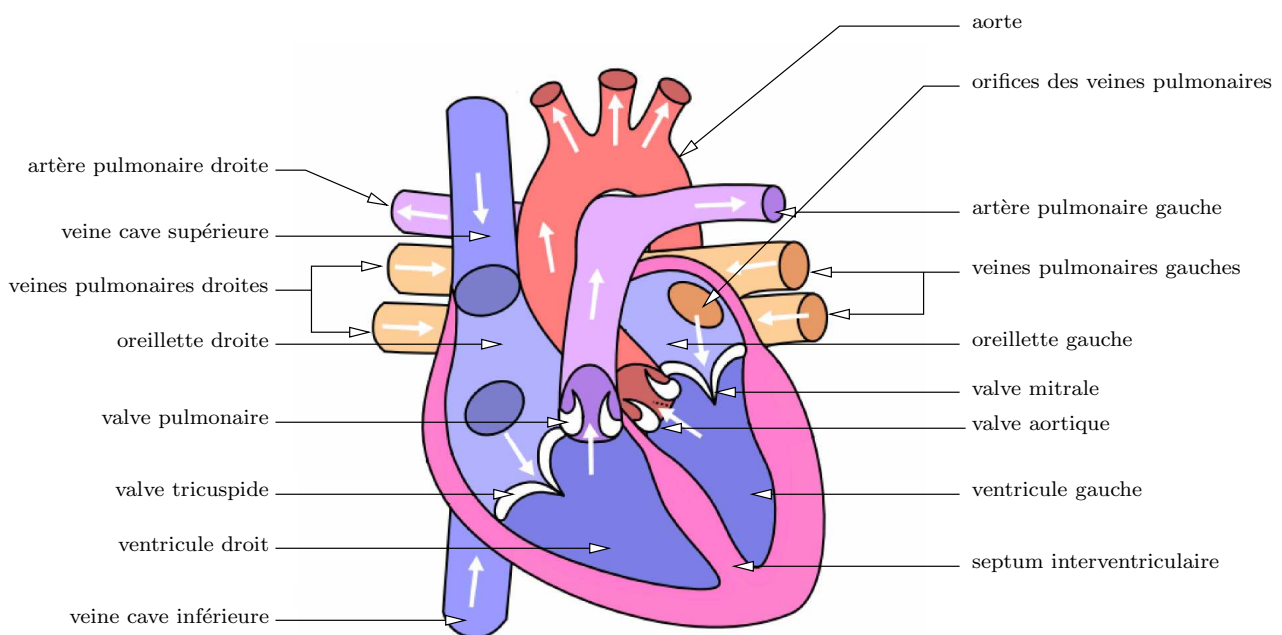


FIG. 1.1 – Structure anatomique du cœur – *image d'après Wikipedia, permission de copier, distribuer et/ou modifier ce document selon les termes de la Licence de Documentation Libre GNU (GFDL).*

Les événements mécaniques successifs qui caractérisent la fonction de pompe du cœur pendant le cycle cardiaque peuvent être divisés en deux périodes : la systole et la diastole. La systole est la période d'éjection sanguine et est composée de trois phases : la systole auriculaire (figure 1.2 a), la contraction ventriculaire isovolumentique et la systole ventriculaire (figure 1.2 b). La diastole est la période de relaxation du cœur, pendant laquelle il est rempli de sang. Cette période est composée de deux phases : la relaxation ventriculaire isométrique ou "proto-diastole" et la phase finale de la diastole, ou période de repos du cœur.

Cette fonction mécanique cardiaque est la conséquence d'une activation électrique organisée du myocarde. Pour accomplir cette fonction de pompe, le myocarde est constitué

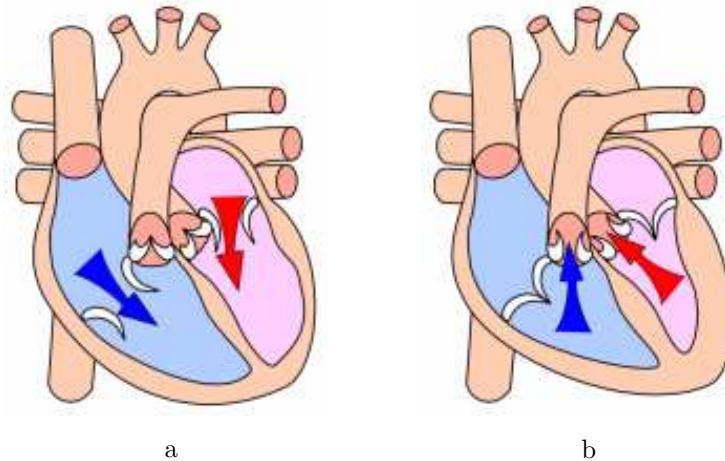


FIG. 1.2 – Systoles *a)* auriculaire et *b)* ventriculaire – d’après Wikipedia, permission de copier, distribuer et/ou modifier ce document selon les termes de la Licence de Documentation Libre GNU (GFDL).

principalement de deux types de tissus :

- **le tissu de conduction ou tissu nodal** : ce tissu est constitué de cellules présentant des propriétés spécialisées d’excitabilité, de conductibilité et d’automaticité. Ces propriétés permettent la génération régulière et spontanée des impulsions électriques et la conduction de ces impulsions d’une manière organisée au travers du myocarde, afin d’assurer une contraction adéquate et un pompage efficace ;
- **le tissu myocardique contractile** : ce type de tissu est largement majoritaire et présente aussi des propriétés d’excitabilité et de conductibilité cellulaire. Cependant, à la différence du tissu nodal, il est constitué de cellules pourvues d’un grand nombre de fibres musculaires capables de se contracter.

Le paragraphe suivant décrit les propriétés électriques de ces deux types de tissus, qui seront l’objet de nos travaux de modélisation dans la suite du manuscrit.

1.2 Activité électrique cardiaque

Chaque cellule cardiaque (nodale ou myocardique) est entourée et remplie avec une solution qui contient des ions (Rudy, 2004). Les trois plus importants sont le sodium (Na^+), le potassium (K^+) et le calcium (Ca^{2+}). Dans la période de repos de la cellule, l’intérieur de la membrane cellulaire est chargé négativement par rapport à l’extérieur, qui est pris comme référence. Cette différence de potentiel, ou potentiel de repos cellulaire, est approximativement de -85 mV pour les cellules ventriculaires et dépend : *i)* des concentrations ioniques dans les milieux intracellulaire et extracellulaire (équation de Nernst) et *ii)* des protéines, chargées négativement, qui présentent une concentration majeure dans le milieu intracellulaire. Les processus actifs et passifs de mouvement des ions au travers des canaux ioniques traversant la membrane cellulaire, ainsi que la propagation de ces ions de cellule à cellule, constituent les

fondements de l'activité électrique cellulaire.

1.2.1 Propriété d'excitation (le potentiel d'action)

Quand une impulsion électrique d'amplitude suffisante (supra-liminaire) arrive à une cellule excitable, l'intérieur de cette cellule (nodale ou myocardique) devient rapidement positif par rapport à l'extérieur. Ce processus est connu comme la dépolarisation cellulaire. Le retour de la cellule cardiaque stimulée à son état de repos est appelé repolarisation. A la fin de cette dernière phase, l'intérieur de la membrane cellulaire récupère sa négativité normale et, dans les cellules myocardiques, reste dans un état de repos jusqu'à l'arrivée d'une nouvelle excitation. L'enregistrement des différences de potentiel mesurées entre les milieux intracellulaire et extracellulaire, pendant les processus de dépolarisation et de repolarisation d'une cellule, correspond au Potentiel d'Action cellulaire (PA). Il est constitué de cinq phases (figure 1.3) :

- **la phase 0 ou dépolarisation rapide** : après une excitation électrique au-dessus du seuil d'activation (ou potentiel liminaire) de la cellule en repos, les potentiels mesurés présentent une inversion rapide de polarité. Cette dépolarisation est générée par l'ouverture de plusieurs canaux ioniques, dépendant de la différence de potentiel transmembranaire et permettant la diffusion passive et généralisée de Na^+ vers le milieu intracellulaire ;
- **la phase 1 ou début de la repolarisation** : elle se caractérise par une repolarisation rapide, de courte durée, due à l'inactivation des canaux Na^+ ;
- **la phase 2 ou plateau** : pendant cette phase, la repolarisation continue mais à un taux très lent. Le plateau est principalement dû à l'ouverture des canaux calciques, permettant la diffusion lente du Ca^{2+} vers l'intérieur de la cellule ;
- **la phase 3 ou repolarisation rapide** : elle est caractérisée par une repolarisation majeure, produite par la fermeture des canaux ioniques spécifiques, qui emmène la cellule au potentiel de repos original. Il existe aussi, dans la dernière partie de la phase 3, une activation des canaux de potassium, autorisant l'expulsion de ces ions et facilitant le retour à la négativité originale du potentiel transmembranaire ;
- **la phase 4** : elle correspond au potentiel de repos, où la cellule devient plus facilement excitable. Les caractéristiques de cette phase dépendent du type de cellule concernée.

La propriété d'excitabilité cellulaire change pendant les différentes phases du PA. Pendant les phases 0, 1, 2 et la première partie de la phase 3 (généralement jusqu'aux alentours de $-50 mV$), une stimulation externe sera incapable de provoquer un nouveau PA (figure 1.3). Cette période est appelée la Période Réfractaire Absolue (PRA). La durée de la PRA dépend de la fréquence à laquelle la cellule est stimulée, plus longue pour des fréquences plus basses et inversement pour des fréquences de stimulation plus élevées. La Période Réfractaire Relative (PRR) est associée à la dernière partie de la phase 3 (souvent pour des potentiels inférieurs à $-50 mV$). Pendant la PRR, une stimulation d'amplitude supérieure à la normale (supra-stimulus) peut provoquer un nouveau PA, qui présentera une durée de la phase 0 rallongée en fonction de la prématurité de la stimulation.

Outre les variations morphologiques des PA dérivées des propriétés d'adaptation à la fréquence de stimulation, communes à toutes les cellules cardiaques, la durée et la morphologie

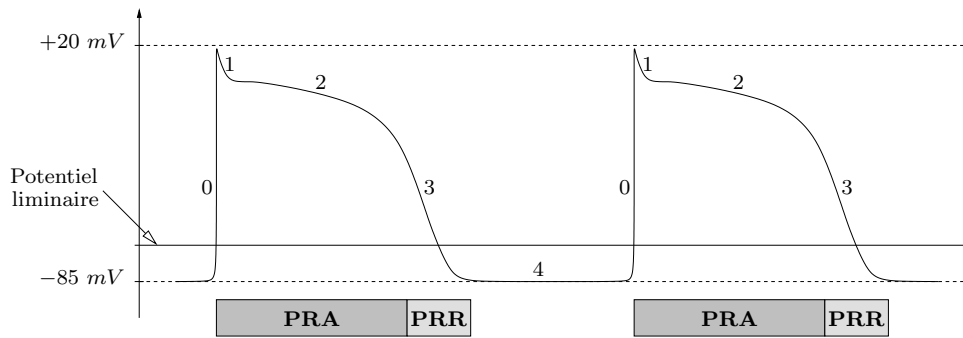
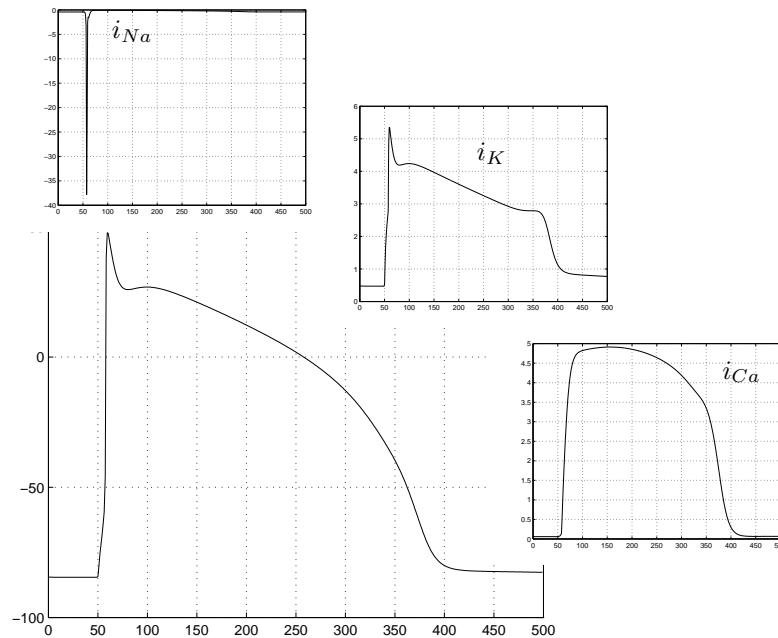


FIG. 1.3 – Potentiel d'action des cellules cardiaques ventriculaires.

de chacune des phases du PA dépendent *i*) du type de cellule considérée (nodale ou musculaire), *ii*) de la localisation de la cellule dans le myocarde et *iii*) de l'état physiopathologique du patient. Dans tous les cas, l'activation électrique des cellules cardiaques est due à un enchaînement organisé d'activations de canaux ioniques, ce qui permet une diffusion sélective de certains ions. Dans les cellules cardiaques, les ions les plus importants sont les ions Na^+ , K^+ et Ca^{2+} . Les diffusions de ces ions au travers de la membrane cellulaire créent des courants ioniques qui s'additionnent pour générer le potentiel d'action. La figure 1.4 présente un exemple de PA de myocyte ventriculaire et les principaux courants associés.

FIG. 1.4 – Exemple d'un potentiel d'action ventriculaire et principaux courants ioniques associés (ions Na^+ , K^+ et Ca^{2+}).

L'analyse quantitative des processus liés à la genèse du PA est souvent réalisée par une analogie électrique dans laquelle la membrane cellulaire est représentée comme une capacité et chaque canal ionique par une résistance variable en parallèle. Une discussion plus détaillée de cette approche analytique (par modélisation mathématique) est effectuée au chapitre 2.

1.2.2 Propriété de conductibilité

L'excitation électrique d'une cellule cardiaque (nodale ou myocardique) génère un "front de dépolarisation" se propageant le long de la cellule. Cette propagation intracellulaire est assurée par la diffusion des ions aux surfaces interne et externe de la membrane cellulaire, due au gradient électrique créé sur les frontières du front d'activation (figure 1.5). A cause de cette diffusion ionique, les zones de la cellule les plus proches du front d'activation voient leur différence de potentiel transmembranaire réduite et atteignent leur potentiel liminaire. Le PA est donc propagé de façon unidirectionnelle, à partir du point d'excitation vers les extrémités de la cellule. La direction de cette propagation, dans une cellule, ne peut pas être modifiée à cause de l'impossibilité d'exciter les zones réfractaires.

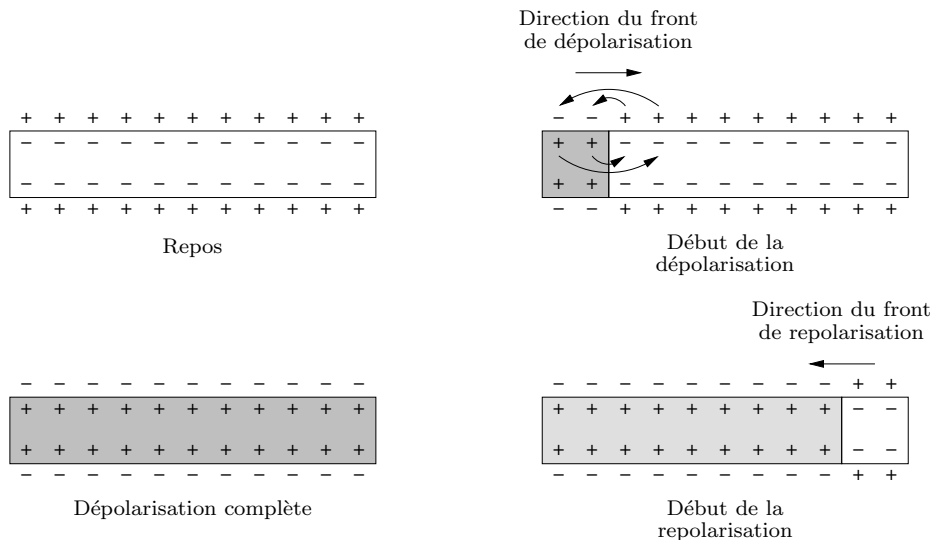


FIG. 1.5 – Cycle de dépolarisation - repolarisation.

Les milieux intracellulaires de deux cellules voisines sont connectés physiquement (cytoplasme à cytoplasme) au moyen des petites anastomoses présentes dans les membranes cellulaires, appelées disques intercalaires. Ces derniers représentent des passages intercellulaires permettant la diffusion des ions entre les deux cellules. Quand une cellule est dépolarisée et que son front de dépolarisation arrive à une extrémité, un gradient électrique est créé entre les milieux intracellulaires de la cellule dépolarisée et ses voisines en état de repos. Ce gradient provoque la diffusion des ions au travers des disques intercalaires, générant une dépolarisation progressive des cellules voisines pour atteindre leurs potentiels liminaires. Ainsi, le front d'activation est transmis aux cellules voisines (conduction intercellulaire).

1.2.3 Propriétés spécifiques des cellules nodales

Les cellules nodales présentent des propriétés d'excitation et de conduction électrique spécialisées se traduisant par une conduction plus rapide du front de dépolarisation et une excitabilité facilitée. De plus, ces cellules ont la propriété d'automatisme, c'est-à-dire, la capacité de se dépolariser lentement et spontanément pendant la phase 4, pour atteindre le potentiel liminaire et produire un nouveau potentiel d'action sans être stimulées extérieurement. Le tissu nodal est disposé dans un système spécialisé d'excitation et de conduction, responsable de la génération et de la conduction organisées du front d'activation cardiaque, afin de produire une contraction myocardique efficace. Le système spécialisé d'excitation-conduction comprend : le nœud sinusal, le nœud auriculo-ventriculaire (NAV), le faisceau de His, les branches droite et gauche et les fibres de Purkinje, localisés sur la figure 1.6.

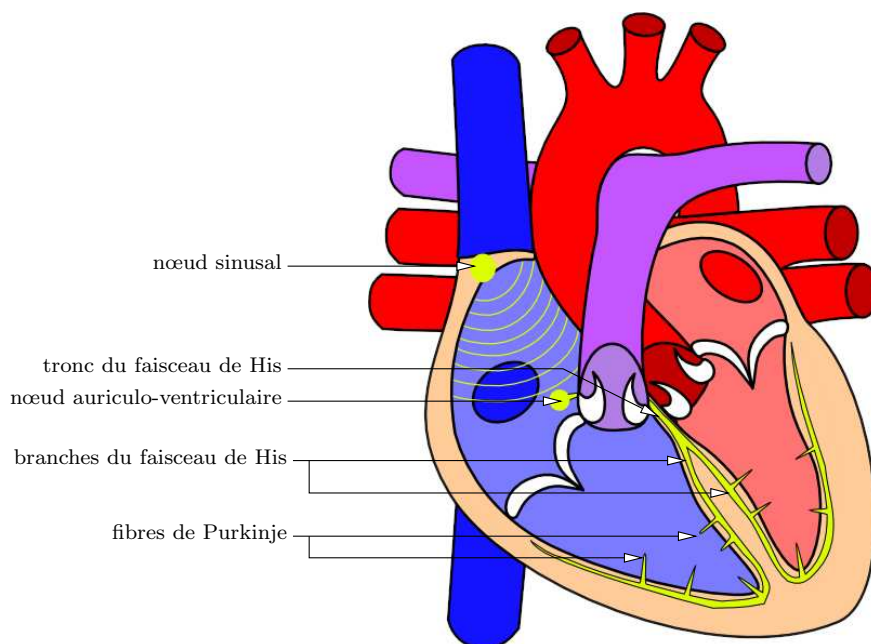


FIG. 1.6 – Localisation du système spécialisé de conduction.

Les cellules associées à chacune des parties du système d'excitation-conduction présentent une pente de dépolarisation diastolique lente (phase 4) différente. Dans le cas physiologique, cette pente est plus prononcée sur le nœud sinusal. Ceci implique que le seuil liminaire est atteint et qu'un potentiel d'action est généré plus rapidement dans le nœud sinusal que dans les autres parties du système spécialisé. Ainsi, le nœud sinusal est appelé le pacemaker dominant du cœur et les autres centres du tissu d'excitation contraction sont considérés comme des pacemakers latents ou subsidiaires. Dans le cas normal, l'activité électrique du cœur suit la séquence d'activation suivante :

- **le nœud sinusal (NS)** : l'activité électrique est générée spontanément dans le nœud sinusal. Il est situé dans la partie haute de la paroi intérieure de l'oreillette droite, au niveau où débouche la veine cave supérieure ;

- **les oreillettes** : l'impulsion cardiaque initiée dans le nœud sinusal est transmise aux deux oreillettes ;
- **le nœud auriculo-ventriculaire (NAV)** : il est situé en bas de l'oreillette droite et est constitué de cellules qui présentent une conduction électrique lente. L'activation électrique qui arrive au NAV est ralentie (approximativement 100 *ms*) avant d'arriver au faisceau de His. Cette propriété physiologique du NAV permet de protéger les ventricules d'un nombre excessif d'activations auriculaires et concède aux oreillettes un temps de vidange plus grand, optimisant ainsi la contraction ventriculaire ;
- **le faisceau de His** : il est situé dans la partie haute du septum interventriculaire et ses fibres traversent le tissu connectif (non excitable) qui sépare électriquement les oreillettes des ventricules. Dans les cas normaux, le NAV et le faisceau de His constituent la seule voie de propagation de l'activité électrique cardiaque entre les oreillettes et les ventricules. L'ensemble de ces deux structures est souvent appelé la jonction auriculo-ventriculaire. Une fois dans l'étage ventriculaire, le faisceau de His se divise en deux branches, la gauche et la droite ;
- **la branche droite** : elle est située le long de la partie droite du septum interventriculaire et facilite la conduction de l'activité électrique dans le ventricule droit ;
- **la branche gauche** : cette branche se subdivise en deux hémibranches, l'une antérieure gauche et l'autre postérieure gauche ;
- **les fibres de Purkinje** : les branches du faisceau de His finissent dans un réseau de fibres qui arrivent dans les parois ventriculaires. Les fibres de Purkinje terminent en anastomoses avec les fibres myocardiques musculaires, facilitant leur excitation.

1.3 Observation de l'activité électrique cardiaque

La direction du flux et l'amplitude des courants électriques générés par les processus de dépolarisation et de repolarisation de l'ensemble des cellules myocardiques peuvent être détectées par des électrodes disposées sur la surface du thorax. L'analyse de cette activité électrique s'est révélée comme une technique primordiale pour le diagnostic des maladies cardiovasculaires et constitue un outil fondamental dans le monitoring cardiaque. Cette section explique brièvement la relation entre les potentiels observés à la surface du corps et les potentiels d'action cellulaire, ainsi que les moyens d'observation de cette activité.

1.3.1 Electrogenèse cardiaque et origine du vectocardiogramme (VCG)

Dans la surface externe de la membrane de chaque fibre cardiaque excitée, deux zones de polarités différentes peuvent être observées de chaque côté du front d'activation (figure 1.5) : une zone dépolarisée, chargée négativement, et une zone positive adjacente (prête à être dépolarisée). Ces deux zones constituent un dipôle qui peut être représenté, à chaque instant t , par un vecteur de champ électrique \vec{v} (ou vecteur dipolaire élémentaire instantané). La direction de ce vecteur est confondue avec l'axe anatomique de la fibre cardiaque et son amplitude dépend du PA associé à la cellule concernée. Ces concepts sont aussi applicables au processus de repolarisation, pendant lequel le dipôle présente une amplitude et une direction similaire à celles de la dépolarisation, mais de sens inverse. L'ensemble de ces dipôles équivalents qui correspondent à toutes les cellules actives (en dépolarisation ou repolarisation) à un instant t , peut être enregistré de façon invasive sur la surface du cœur ou dans ses chambres. Les signaux ainsi acquis sont désignés par "électrogrammes".

Le thorax étant un volume conducteur, les potentiels sont propagés de la surface du cœur à la surface du corps. Cependant, le thorax est un volume conducteur anisotropique, irrégulier et dynamique, ce qui empêche une propagation uniforme et produit des distorsions dans le champ électrique superficiel. L'approche d'électrogenèse de l'électrocardiogramme, proposée par Einthoven au début du siècle, représente une simplification de ce problème. Cette approche, qui s'est révélée très utile en pratique clinique, est basée sur la notion du dipôle cardiaque équivalent et suppose qu'un vecteur cardiaque instantané peut être estimé, pour tout instant t , par la somme vectorielle exacte de tous les vecteurs élémentaires instantanés associés aux cellules actives dans le myocarde et que ce vecteur coïncide avec l'observation sur la surface thoracique. La direction et le sens du vecteur cardiaque instantané représentent ceux du front d'activation cardiaque et son module dépend de la quantité et du type de cellules actives à l'instant t .

Dans le même sens, une représentation de l'activité électrique moyenne du cœur dans un intervalle temporel $[t_1 \ t_2]$ (ou vecteur cardiaque moyen) peut être calculée par une simple somme vectorielle des dipôles cardiaques instantanés correspondant à l'intervalle étudié. Ainsi, les différents étages de l'activation électrique cardiaque peuvent être caractérisés par une séquence de vecteurs cardiaques moyens, calculés sur les intervalles temporels correspondants. On distingue (figure 1.7) :

i) Le vecteur cardiaque moyen d'activation auriculaire : il représente l'excitation auriculaire et correspond au processus de dépolarisation du nœud sinusal, des voies internodales et des oreillettes.

ii) Le vecteur cardiaque moyen d'activation ventriculaire : il est associé à l'excitation globale ventriculaire et sa direction, appelée aussi axe électrique du cœur, est un indicateur clinique utile pour le diagnostic de quelques pathologies (comme la cardio-mégalie). De plus, il explique l'interrelation morphologique entre les différentes voies de l'ECG de surface. L'axe électrique du cœur présente une variation importante interindividus, mais aussi, pour le même individu, notamment au cours du temps. Le vecteur moyen ventriculaire peut être décomposé en trois vecteurs successifs :

- **le vecteur d'activation septale** : il représente le début de la dépolarisation ventriculaire, qui survient dans la partie centrale du septum interventriculaire. Il est de petite amplitude et dirigé vers la droite, en bas et avant ;
- **le vecteur d'activation ventriculaire** : il représente la dépolarisation des parois ventriculaires. C'est le vecteur de plus grande magnitude et il est dirigé vers la gauche (parce que le ventricule gauche présente une masse musculaire plus importante), vers le bas et vers le dos ;
- **le vecteur d'activation basale** : il représente la dépolarisation des portions basses des ventricules. Il présente une amplitude réduite et est dirigé vers le haut et vers le dos.

iii) Le vecteur cardiaque moyen de repolarisation ventriculaire : il correspond à la repolarisation des ventricules. Il est d'amplitude moyenne et de sens inverse au vecteur de dépolarisation ventriculaire.

Le vectocardiogramme (VCG) est l'enregistrement continu des vecteurs cardiaques instantanés, obtenu au moyen de l'application d'un ensemble d'électrodes sur la surface du thorax. Il

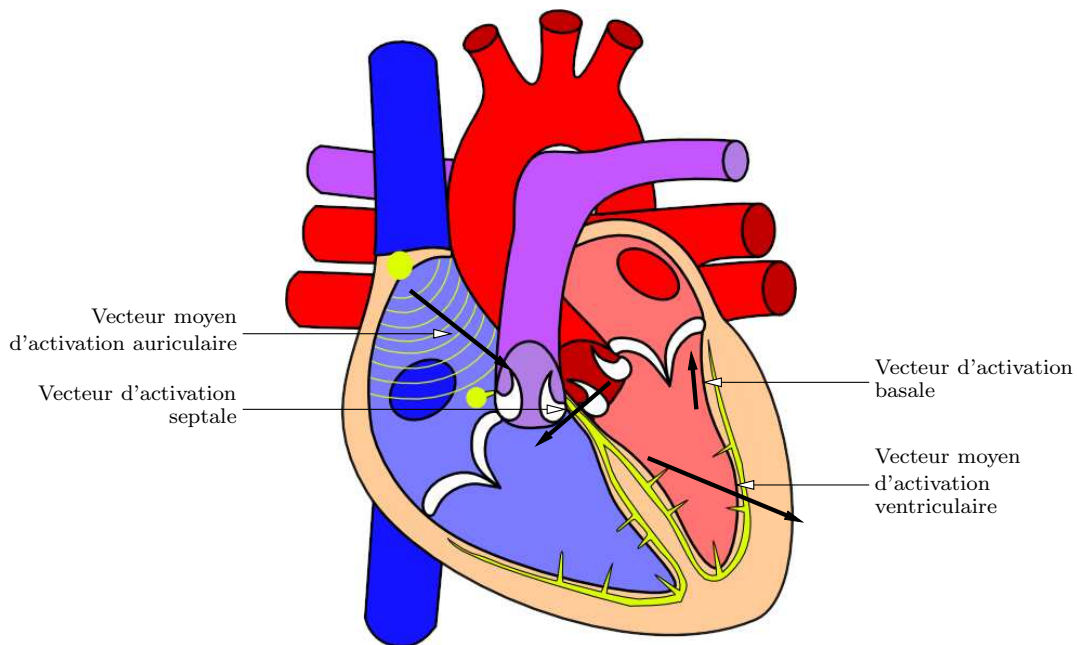


FIG. 1.7 – Représentation vectorielle du processus de dépolarisation sur le plan frontal.

est caractérisé par une séquence de boucles décrites dans l'espace, associée à la dépolarisation et repolarisation du tissu myocardique (figure 1.8). Bien que l'étude du VCG ait eu une application clinique importante pendant les années 50 et 60, il est aujourd'hui largement remplacé par l'analyse des 12 dérivations standard de l'électrocardiogramme.

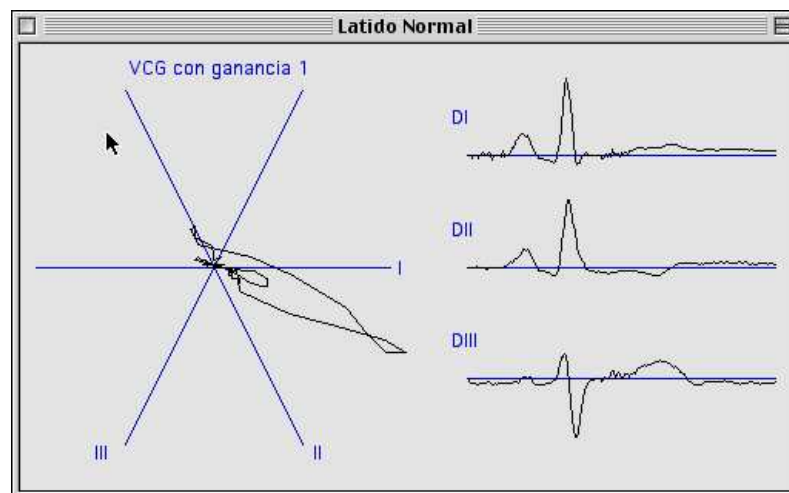


FIG. 1.8 – Vectocardiogramme sur le plan frontal et sa projection sur trois dérivations standard ECG.

1.3.2 L'électrocardiographie 12 dérivations

A la différence du VCG, qui représente l'activité électrique cardiaque dans l'espace, l'électrocardiogramme (ECG) est l'enregistrement des mêmes potentiels électriques cardiaques, projetés sur un axe spécifique, en fonction du temps (figure 1.8). Chacun de ces axes, ou dérivations, est capable d'observer, avec une résolution propre, les phénomènes électriques cardiaques. L'électrocardiographie moderne s'appuie sur l'étude de 12 dérivations (ou dérivations standard). Parmi les 12 dérivations, trois sont appelées bipolaires, trois unipolaires augmentées et six précordiales. Différentes méthodes de placement d'électrodes ont été proposées pour l'électrocardiographie de 12 dérivations. La méthode classique consiste à placer les électrodes sur les deux bras et la jambe gauche du patient pour obtenir les trois dérivations bipolaires et les trois unipolaires augmentées (figure 1.9). Une quatrième électrode est placée sur la jambe droite afin de réduire le bruit de mode commun dans l'étape d'amplification, mais cette électrode ne contribue pas à la formation des dérivations.

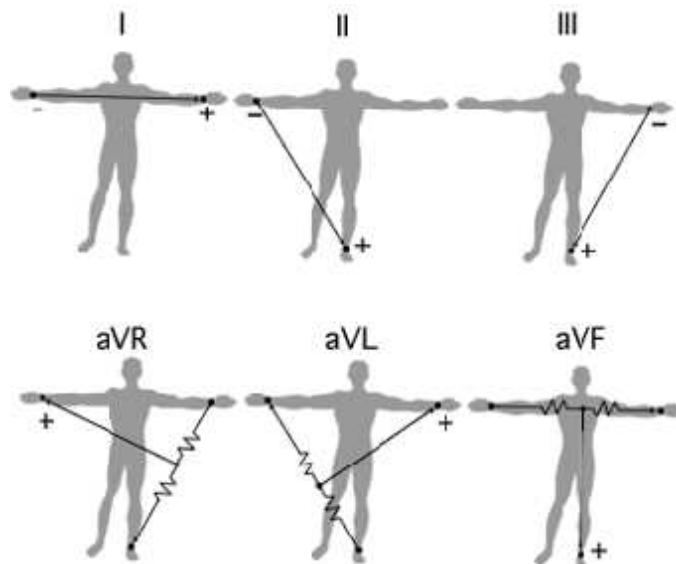


FIG. 1.9 – Dérivations bipolaires et triangle d'Einthoven (haut) ; dérivations unipolaires augmentées (bas).

Les trois dérivations bipolaires ont été introduites par Einthoven et déterminent la différence de potentiel entre les couples d'électrodes disposés sur les membres (figure 1.9) : la dérivation DI représente la différence du potentiel mesurée entre le bras droit (électrode négative) et le bras gauche (électrode positive), la dérivation DII entre le bras droit (électrode négative) et la jambe gauche (électrode positive) et la dérivation $DIII$ entre le bras gauche (électrode négative) et la jambe gauche (électrode positive).

Ces trois dérivations forment un triangle sur le corps (ou triangle d'Einthoven) et, selon l'hypothèse du dipôle cardiaque équivalent, suivent une relation simple : l'amplitude du potentiel enregistré dans la dérivation DI plus celle de la dérivation $DIII$ est égale à

l'amplitude des potentiels dans la dérivation DII ($DI + DIII = DII$).

Les dérivations unipolaires ont été introduites initialement par Wilson en mesurant les potentiels de chaque membre du triangle d'Einthoven par rapport à une référence, appelée borne centrale de Wilson, construite en appliquant une résistance de 5000Ω aux trois électrodes des membres (figure 1.9). Golberger a introduit plus tard le concept de dérivations unipolaires augmentées. Les dérivations unipolaires des membres sont acquises en plaçant l'électrode positive sur : le bras droit (aVR), le bras gauche (aVL) et la jambe gauche (aVF) (figure 1.9).

Les dérivations précordiales, notées V_1 à V_6 , sont aussi des dérivations unipolaires, qui mesurent la différence de potentiel entre la borne centrale de Wilson et l'ensemble de positions spécifiques de la surface thoracique montrées dans la figure 1.10.

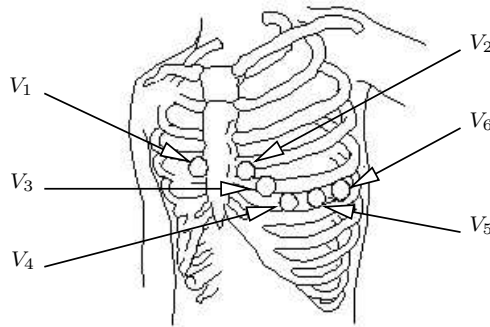


FIG. 1.10 – Dérivations précordiales (V_1 à V_6).

La relation entre l'ECG de 12 dérivations et le VCG, ainsi que la transformation entre les différents schémas d'application d'électrodes, ont été des sujets de recherche importants dans les années 70 et 80. Les contributions les plus importantes sont dues à Dower, qui a proposé une matrice de transformation linéaire pour la génération des 12 dérivations ECG à partir des voies X, Y et Z du VCG (Dower et al., 1980; Dower, 1984) et à Levkov, qui a traité la synthèse du VCG à partir des potentiels mesurés par les 12 dérivations standard d'ECG, en s'appuyant aussi sur une méthode linéaire (Levkov, 1987).

1.3.3 Configuration de l'ECG physiologique

Les processus de dépolarisation et repolarisation des structures myocardiques se présentent dans l'ECG comme une séquence de déflexions ou ondes superposées à une ligne de potentiel zéro, appelée ligne isoélectrique (figure 1.11). L'ordre et la morphologie de ces ondes dépendent de deux aspects fondamentaux : *i*) la structure anatomique d'initiation de l'impulsion électrique (*i.e.* le nœud sinusal, une structure jonctionnelle, ...) et *ii*) la séquence

de conduction au travers du myocarde.

Dans le cas physiologique, comme il a déjà été présenté, l'impulsion est initiée dans le nœud sinusal. Le front de dépolarisation auriculaire résultant est représenté dans l'ECG par l'onde *P*. Cette onde se caractérise au niveau spectral par une composante basse fréquence de faible énergie, qui limite souvent son observation dans plusieurs dérivations ECG, spécialement dans des conditions de bruit. La repolarisation auriculaire est représentée par l'onde *Ta* et sa direction est opposée à celle de l'onde *P*. Généralement l'onde *Ta* n'est pas visible dans l'ECG car elle coïncide avec le complexe *QRS* d'amplitude plus importante. Ce dernier correspond à la dépolarisation ventriculaire et représente la déflexion de plus grande amplitude de l'ECG. Il est constitué de trois ondes consécutives (les ondes *Q*, *R* et *S*) qui sont associées respectivement aux vecteurs moyens d'activations septale, ventriculaire et basale, présentés auparavant. Le processus de repolarisation ventriculaire est reflété par l'onde *T*. Dans certaines occasions, une onde, dite onde *U*, de très basse amplitude peut être observée après l'onde *T*. Bien que son origine physiologique n'ait pas encore été démontrée, l'onde *U* (fréquemment observée chez les athlètes) est souvent associée aux processus de repolarisation ventriculaire tardive.

Outre les formes d'ondes, un battement cardiaque est aussi caractérisé par plusieurs segments et intervalles (figure 1.11) :

- **l'intervalle *PR*** : il est mesuré entre le début de l'onde *P* et le début du complexe *QRS*. Cet intervalle représente la dépolarisation des oreillettes et du nœud A-V. Sa durée normale est de 0.14 à 0.2 s ;
- **le segment *PR*** : c'est la période temporelle comprise entre la fin de l'onde *P* et le début du complexe *QRS*. Il représente le temps de transmission du front de dépolarisation par le nœud A-V ;
- **le segment *ST*** : il est compris entre la fin du complexe *QRS* (ou point *J*) et le début de la phase ascendante de l'onde *T*. Ce segment correspond au temps pendant lequel l'ensemble des cellules myocardiques sont dépolarisées (phase de plateau) et donc, dans le cas normal, doit être isoélectrique. En cas contraire, le niveau d'amplitude et la pente de ce segment sont des indicateurs de l'état ischémique du myocarde ;
- **l'intervalle *QT*** : le temps entre le début du complexe *QRS* et la fin de l'onde *T*. Il représente une indication de la longueur des phases de dépolarisation et repolarisation ventriculaire (longueur moyenne d'un PA ventriculaire). Sa durée varie avec la fréquence cardiaque entre 0.3 et 0.38 s.

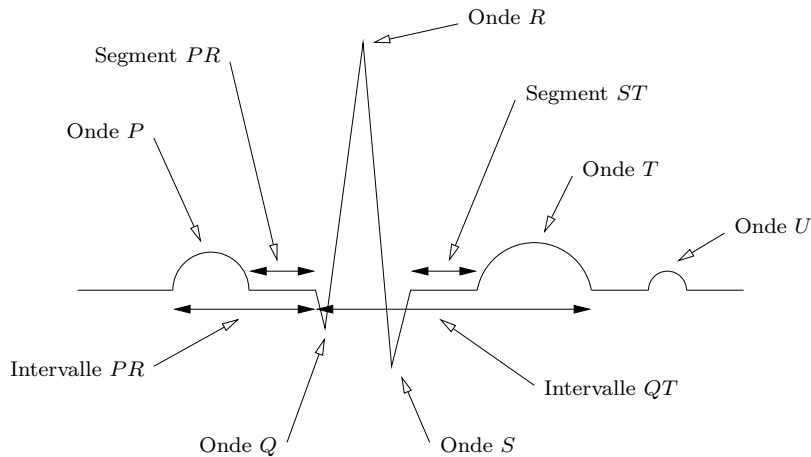


FIG. 1.11 – Ondes, intervalles et segments dans l'ECG pour un battement physiologique.

1.4 L'activité électrique cardiaque pendant l'ischémie

La discussion des paragraphes précédents s'est concentrée sur l'activité électrophysiologique normale aux niveaux cellulaire, tissulaire (conduction entre cellules voisines) et organe (activation ordonnée des différentes structures du myocarde). Cette activité électrique peut être fortement altérée dans le cas pathologique. Dans ce travail, nous nous intéressons particulièrement à l'ischémie cardiaque, car elle est souvent la première étape d'un processus pathologique complexe qui peut entraîner l'infarctus du myocarde, l'apparition d'arythmies ventriculaires ou l'insuffisance cardiaque.

L'ischémie myocardique est définie par un déséquilibre de la balance apports/besoins en oxygène du myocarde et est la conséquence d'un arrêt temporaire ou définitif de la circulation coronaire (qui alimente le cœur), avec accumulation des produits du métabolisme cellulaire (acides organiques, radicaux libres, ...). L'ischémie peut survenir au repos, à cause d'une chute brutale du débit coronaire, sans augmentation obligatoire des besoins. Elle peut aussi survenir à l'effort, lorsque l'augmentation du débit coronaire est insuffisante pour équilibrer l'augmentation considérable de la consommation d'oxygène. Les principales conséquences de l'ischémie sont (Daubert, 1998) :

- **d'un point de vue électrique** : modification de l'électrogenèse, abaissement du seuil fibrillatoire et émergence d'une hyperexcitabilité à l'étage ventriculaire ;
- **d'un point de vue mécanique** : perte de la relaxation et de la contraction dans le territoire ischémié ;
- **d'un point de vue métabolique** : dette en oxygène et en radicaux énergétiques avec acidose et accumulation de radicaux libres ;
- **d'un point de vue clinique** : apparition d'une douleur d'angine de poitrine.

Les principales conséquences de l'ischémie myocardique au niveau cellulaire sont liées aux perturbations de la respiration aérobie et de la production d'ATP. Les modifications de l'ATP intracellulaire altèrent le fonctionnement des canaux actifs, modifiant la distribution de certains ions critiques (notamment Na^+ et K^+), qui sont en grande partie responsables

de la génération et de la propagation du PA. Ces modifications concernent particulièrement : une augmentation du potassium extracellulaire, $[K^+]_o$ (ou hypercalémie) ; une diminution du pH intracellulaire et une réduction de l'ATP intracellulaire. Les effets de ces différentes manifestations sur l'excitabilité ont été largement étudiés, expérimentalement et théoriquement.

L'augmentation de la concentration de potassium extracellulaire ($[K^+]_o$) pendant l'ischémie implique une dépolarisation du potentiel de repos cellulaire, qui modifie l'excitabilité cellulaire de deux façons opposées : *i*) pour des augmentations faibles de $[K^+]_o$, l'excitabilité cellulaire est augmentée car le potentiel de repos est plus proche du seuil liminaire et *ii*) à partir d'une certaine valeur d'augmentation du $[K^+]_o$, le potentiel de repos dépolarisé réduit la disponibilité des canaux sodiques, limitant l'excitabilité cardiaque. La diminution du pH intracellulaire réduit la conductance sodique et la pente maximale de la phase 0, ce qui provoque également une réduction de l'excitabilité et une propagation plus lente du PA.

Mais l'ischémie affecte également la repolarisation cellulaire. En effet, le déficit d'ATP et les modifications de la $[K^+]_o$ accélèrent la sortie du K^+ pendant les phases 1 et 2, réduisant la durée du PA d'autour de 60% (Shaw et Rudy, 1997). Les inhomogénéités de durée du PA qui peuvent survenir, par exemple, aux bords d'une zone ischémique, ont été identifiées comme l'une des principales causes des arythmies ventriculaire létales.

Les modifications du potentiel d'action induites par l'ischémie peuvent entraîner, en fonction de la taille et de la localisation de la zone affectée, une modification de l'électrocardiogramme de surface et notamment du segment *ST* (Yan et Antzelevitch, 1999). Comme indiqué précédemment, le segment *ST* est normalement isoélectrique car la plupart des cellules ventriculaires se trouvent dans la phase de plateau. La différence de durée des PA des cellules saines et ischémiques crée une différence de potentiel, qui est mesurable au niveau de l'ECG de surface au cours du segment *ST*. Le déplacement vers le haut ("sus-décalage" ou "sus-dénivellation") ou vers le bas ("sous-décalage" ou "sous-dénivellation") de l'amplitude du segment *ST*, par rapport à la ligne isoélectrique, indique généralement un tel état pathologique.

Conclusion

L'objectif de chapitre était de présenter l'origine des processus électrophysiologiques cardiaques. Les bases de l'activité électrique, allant de la genèse du potentiel d'action aux caractéristiques de l'ECG, ont été abordées. Il s'agit de processus, observables à différents niveaux, d'une très grande interdépendance entre eux et dont la modélisation peut permettre une meilleure compréhension. Enfin, les derniers paragraphes ont présenté les causes de l'altération de cette activité électrique lors de la survenance d'une ischémie. Cette pathologie sera modélisée puis étudiée dans la suite de nos propos.

Références bibliographiques du chapitre 1

- Daubert, J. C. (1998). Cardiopathies ischémiques – ischémies myocardiques transitoires. Technical report, Département de cardiologie et maladies vasculaires – CHU de Rennes.
- Dower, G. E. (1984). The ECGD: A derivation of the ECG from VCG leads. *Journal of Electrocardiology*, 17(2):189–192.
- Dower, G. E., Machado, H. B., and Osborne, J. A. (1980). On deriving the electrocardiogram from the vectorcardiographic leads. *Clinical Cardiology*, 3:87–95.
- Levkov, C. L. (1987). Orthogonal electrocardiogram derived from the limb and chest electrodes of the conventional 12-lead system. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 25:155–164.
- Rudy, Y. (2004). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside – Edition 4*, chapter 28 – Ionic mechanisms of cardiac electrical activity: a theoretical approach, pages 255–266. W B Saunders Company.
- Shaw, R. M. and Rudy, Y. (1997). Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovascular Research*, 35:256–272.
- Yan, G. X. and Antzelevitch, C. (1999). Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 100(15):1660–1666.

Chapitre 2

Modélisation intégrative du système cardiovasculaire

Historiquement, les comportements biologiques et physiologiques ont été observés, analysés et expliqués par des expériences *in vivo* puis *in vitro*. Malheureusement, ce type d'expérimentation, principalement animale, ne va pas sans poser des problèmes à la fois de coûts, de bioéthique, de transposition à l'homme et de reproductibilité des observations. Aujourd'hui, avec l'avènement des moyens informatiques, l'expérimentation *in silico* se veut le complément des méthodes traditionnelles (Kohl et al., 2000). Différents résultats expérimentaux peuvent être intégrés dans des modèles numériques puis simulés pour représenter différents comportements observables.

Dans le même temps, la connaissance des comportements biologiques n'a cessé de progresser depuis le début du siècle dernier. De nouveaux processus physiologiques continuent encore aujourd'hui d'être définis et leur connaissance est encore incomplète. A titre d'exemple, on peut citer le génome humain, qui n'a été séquencé entièrement qu'en 2001 (Venter et al., 2001; Lander et al., 2001). Beaucoup d'améliorations actuelles des modèles découlent de cette avancée et prennent maintenant en compte l'influence des gènes dans le métabolisme ou même dans les altérations du fonctionnement. Les modèles cardiovasculaires, développés au cours des dernières années, intègrent de plus en plus de connaissances au niveau subcellulaire.

A la différence de systèmes artificiels, les systèmes physiologiques sont particulièrement complexes et présentent des spécificités comme une diversité des échelles spatiotemporelles, un haut niveau d'interdépendance entre différents phénomènes, une diversité de phénomènes physicochimiques présents et une diversité des domaines énergétiques impliqués. Ceci est particulièrement vrai dans le cas du système cardiovasculaire. L'activité cardiaque est initiée par un processus électrique, qui est lui-même la conséquence d'un processus biochimique. L'activité mécanique cardiaque naît alors de l'excitation électrique des cellules du myocarde provoquant la contraction musculaire et le fonctionnement pompe du cœur. Cette pompe permet la circulation du sang dans le réseau vasculaire qui irrigue l'ensemble du corps. Tous ces processus actifs nécessitent de l'énergie pour fonctionner et font donc appel aux fonctions métaboliques de l'organisme. De plus, l'ensemble de cette activité est modulée par le Système Nerveux Autonome (SNA). Par ailleurs ces phénomènes sont représentés à différentes échelles spatiales – d'une molécule à l'organe – et à différentes échelles temporelles – d'un échange ionique à plusieurs battements voire même plusieurs jours pour le suivi d'une pathologie. Bien

souvent, des modèles spécifiques sont développés pour chacune de ces parties (Kohl et al., 2000).

Les quelques considérations précédentes montrent bien la complexité, mais aussi la richesse, du système cardiovasculaire. Il importe donc de cerner les connaissances en termes de modélisation. Aussi, après avoir évoqué les caractéristiques et particularités liées à la modélisation du vivant, ce chapitre présente une revue des modèles électrophysiologiques cardiaques. La modélisation d'autres phénomènes (activité mécanique) ainsi que les tendances actuelles – approche intégrative – seront aussi abordées.

2.1 Modélisation du vivant

Comme il a été mentionné ci-dessus, la modélisation du vivant se différencie de la modélisation de systèmes artificiels par des spécificités qui seront développées dans les paragraphes suivants.

Diversité des échelles spatiotemporelles

Les phénomènes physicochimiques liés à la vie et couramment observables sont variés et difficiles à maîtriser. Différentes tailles et durées caractéristiques se côtoient dans les différents éléments de la faune et de la flore. La compréhension du vivant se différencie donc des systèmes industriels en premier lieu par la grande variabilité des échelles mises en jeu. A titre d'exemple, les échelles mises en jeu chez l'homme font montre d'une grande variété à la fois spatiale et temporelle (figure 2.1) (Bassingthwaighte, 2000; Hunter et al., 2002; Hunter et Borg, 2003; Crampin et al., 2004; Bassingthwaighte et al., 2005). Les grandeurs spatiales vont du gène ($\sim 10^{-10} m$) au corps entier ($\sim 1 m$) soit une variation de l'ordre de 10^{10} . Les événements temporels montrent une variation de l'ordre de 10^{15} , allant des échanges au niveau des portes ioniques ($\sim 10^{-6} s$) jusqu'à une vie entière ($\sim 10^9 s$). Les systèmes à petite échelle concernent principalement les réactions biophysiques ou biochimiques alors que les systèmes à plus grande échelle (tissus, organes, organisme) résultent de l'interaction de millions de cellules entre elles. En outre, on peut aussi mentionner qu'on retrouve dans le corps humain (Hunter et Borg, 2003) :

- plus de 35000 gènes différents ;
- plus de 100000 types de protéines ;
- plus de 300 types de cellules ;
- 4 types de tissus : les tissus connectifs (cartilage, os, sang, ...), les tissus épithéliaux, les tissus musculaires et les tissus nerveux ;
- 12 systèmes différents : le système circulatoire, le système respiratoire, le squelette et les muscles, la peau, le système digestif, le système urinaire, le système nerveux central, le système endocrinarien, le système lymphoïde, le système reproductif masculin, le système reproductif féminin et les organes sensitifs ;
- 1 corps unique.

Cette diversité d'échelles rend la modélisation du vivant et du corps humain particulièrement difficile.

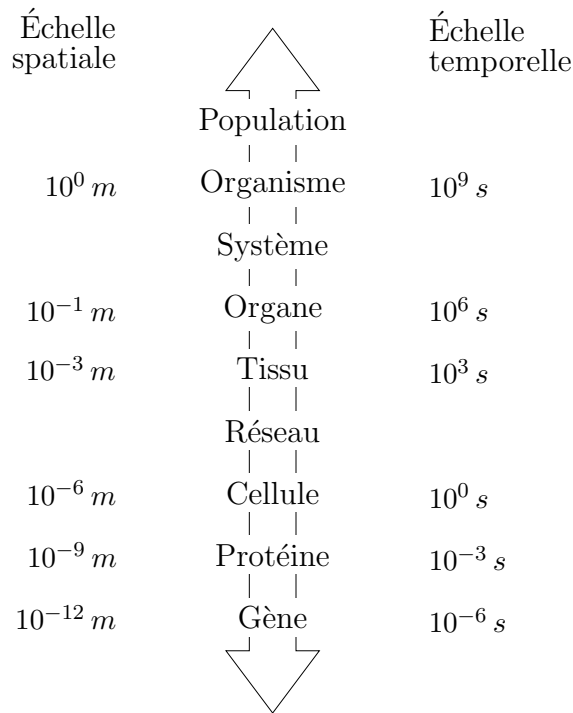


FIG. 2.1 – Différentes échelles mises en jeu dans la modélisation du vivant.

Haut niveau d'interdépendances

Il est aussi reconnu que les systèmes vivants sont constitués de vastes réseaux d'interactions qui, par synergie, donnent naissance à des mécanismes qui sont bien plus que la simple somme des éléments qui les constituent. Ainsi, les réseaux constitués de gènes et de protéines amènent, par intégration, à des réseaux de mécanismes qui, en interaction avec les environnements intra et extra-cellulaires, donnent naissance à des réseaux fonctionnels. Les conséquences d'un élément génique donné sur la physiologie d'une cellule ou d'un organisme dépendent donc de la façon dont cet élément s'intègre dans les différentes couches de réseaux intégratifs aux échelles supérieures. La prise en compte de ces phénomènes définit la modélisation intégrative telle que vue par Hunter (Hunter et Borg, 2003), Noble (Noble, 2004) ou Bassingthwaighe (Bassingthwaighe et al., 2005). Traditionnellement, deux types d'approches existent pour considérer ces différents phénomènes. L'approche "top down" part de la considération de l'organisme en y intégrant les phénomènes à plus petite échelle, alors que l'approche "bottom up" intègre les phénomènes microscopiques pour arriver à une vision macroscopique. Longtemps considérées, ces visions sont de plus en plus remplacées par une approche "middle out" (Noble, 2002) avec une considération centrée cellule-organe.

Il est aussi important de noter que les erreurs introduites dans la modélisation physiologique (Cobelli et Carson, 2001) peuvent être importantes du fait que le modèle d'un composant produit, non seulement sa sortie, mais aussi l'entrée d'un autre composant ; l'erreur peut ainsi se propager de proche en proche. La maîtrise de l'erreur et de sa correspondance entre les différents niveaux représentent un véritable défi qu'il est essentiel de relever pour pouvoir

modéliser, en des temps de calcul raisonnables, des systèmes à grande échelle (Bassingthwaight et al., 2005).

Diversité des phénomènes physicochimiques et des domaines énergétiques

L'étude du vivant a fait apparaître la coexistence de phénomènes physicochimiques divers. Par exemple, les différents phénomènes entrant en jeu chez l'humain concernent la régulation, la croissance, le métabolisme, l'activité électrique et l'activité mécanique. En outre, ces différents constituants ne sont pas décrits et modélisés de la même manière.

La spécificité du corps humain fait apparaître des phénomènes relevant de différents domaines énergétiques qui peuvent être hydrauliques, mécaniques ou électriques. Une vue globale du corps ou d'un organe précis (comme le cœur) met en jeu ces phénomènes variés qu'il convient de faire cohabiter et interagir. Des analogies et des équivalences énergétiques doivent être développées et l'emploi de formalismes d'échanges énergétiques (comme les bond graph par exemple) peut faciliter cette considération.

Représentation multiformalisme

McCulloch et Huber ont proposé une représentation graphique de la modélisation intégrative basée sur trois axes différents (McCulloch et Huber, 2002) : *i*) l'intégration spatiale, *ii*) l'intégration des sources et systèmes physiologiques différents (activité électrique, activité mécanique, régulation, ...) et *iii*) le niveau d'intégration des connaissances physiques (un extrême correspond aux modèles se limitant à la reproduction des observations et l'autre extrême correspond aux modèles intégrant des connaissances physiques – voir chapitre 3). Nous avons complété cette représentation en y projetant différents formalismes associés à la modélisation des activités électrique et mécanique cardiaque et à la régulation de l'activité cardiovasculaire par le SNA (figure 2.2). Une analyse de la littérature nous a permis de montrer qu'il existe une relation entre les formalismes utilisés et la position des modèles dans cet espace. Par exemple, la régulation de l'activité cardiovasculaire par le SNA est considérée au niveau système et est souvent modélisée à partir de données expérimentales par des Fonctions de Transfert (FT). Comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre, l'activité électrique peut être modélisée à des niveaux allant de la cellule à l'organe et est couramment représentée par des Equations Différentielles Ordinaires (EDO).

Les sections suivantes présentent alors un état de l'art des modèles du système cardiovasculaire, proposés dans la littérature, pour différentes parties de cet espace (et donc pour différents formalismes). En particulier, la prochaine section présente une revue des différentes approches de modélisation de l'activité électrique cardiaque. Cette section est organisée comme un parcours dans le plan des modèles électriques de la figure 2.2 : les modèles au niveau cellulaire seront d'abord présentés avant de remonter jusqu'au niveau de l'organe.

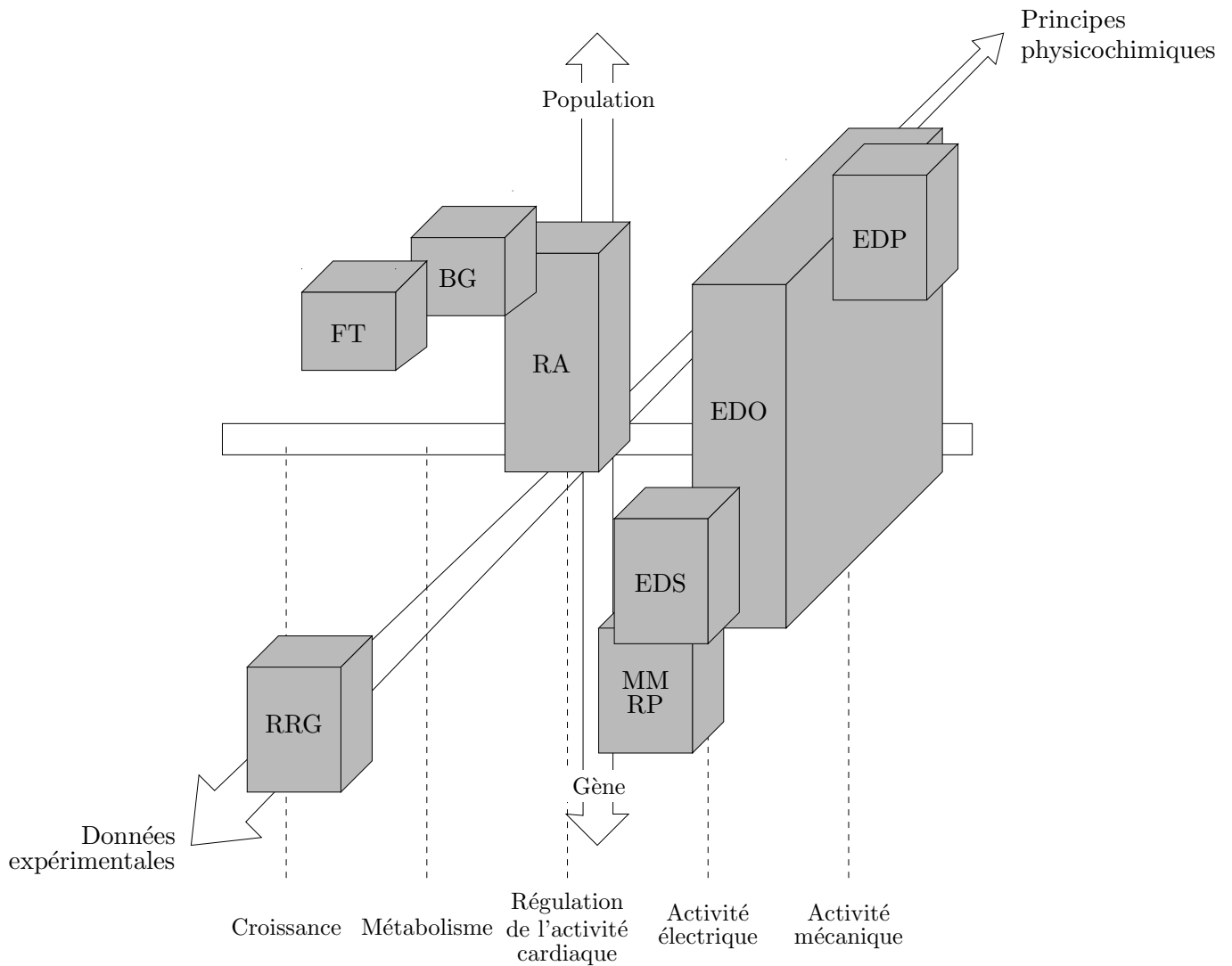


FIG. 2.2 – Espace 3D constitué par les trois principaux axes de la modélisation intégrative proposés par McCulloch. L'axe vertical correspond à l'intégration spatiale, l'axe diagonal à l'intégration des connaissances et l'axe horizontal représente les différents phénomènes physiologiques (reportés en bas de la figure pour plus de lisibilité). Nous avons représenté sur cet espace différents formalismes utilisés dans la modélisation du système cardiovasculaire, en se limitant aux activités électrique et mécanique et à la régulation de l'activité cardiovasculaire par le SNA. Les différents formalismes relevés dans la littérature sont : *RRG* – Réseau de Régulation Génétique, *FT* – Fonction de Transfert, *BG* – Bond Graph, *RA* – Réseau d'Automates, *EDS* – Equation Différentielle Stochastique, *MM* – Modèle de Markov, *RP* – Réseau de Petri, *EDO* – Equation Différentielle Ordinaire et *EDP* – Equation aux Dérivées Partielles.

2.2 Activité électrique cardiaque

2.2.1 Modélisation au niveau cellulaire

Le potentiel d'action tel que présenté au chapitre 1 a fait l'objet de nombreuses études et caractérisations depuis la mise en évidence de l'activité électrique cardiaque par Einthoven au début du siècle dernier (Bardou et al., 1996; Bardou, 2003). Les processus membranaires responsables de la synthèse des potentiels d'action ont parfaitement été explicités, dans le cas de l'axone géant de calamar, par la théorie de Hodgkin et Huxley (Hodgkin et Huxley, 1952). Bien qu'initialement développé spécifiquement pour décrire le potentiel d'action de l'axone géant du calamar, ce modèle constitue la base principale du développement de l'électrophysiologie moderne. Les travaux de Hodgkin et Huxley ont été élargis et généralisés aux autres cellules excitables, en particulier les cellules cardiaques, au cours des cinquante dernières années. Une synthèse de ce principaux modèles est donnée dans les paragraphes suivants. Elle s'appuie sur la revue effectuée par Bardou *et al.* (Bardou et al., 1996).

Le modèle de Hodgkin et Huxley

La figure 2.3 présente le circuit électrique équivalent au modèle de Hodgkin et Huxley (Hodgkin et Huxley, 1952). La membrane cellulaire est représentée par sa capacité membranaire par unité de surface C_m . Le but de ces modèles est de reproduire l'évolution de la différence de potentiel transmembranaire V au cours du temps. Chaque élément permettant la perméabilité cellulaire (canaux ioniques) est représenté comme une séquence de résistances et capacités caractéristiques de chaque ion. Les principaux ions étudiés dans ce modèle sont les ions sodiques (Na^+), potassiques (K^+) et les ions chlorure (Cl^-). Leur passage au travers des canaux ioniques génère un courant I_x , où x représente l'ion étudié, et l'existence d'un faible courant de fuite I_L est principalement due aux ions Cl^- . De cette façon, et suivant les lois de Kirchhoff, le courant transmembranaire total I_i est égal à :

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_L \quad (2.1)$$

Le potentiel d'action nerveux est alors considéré comme résultant de courants ioniques transmembranaires principalement dus au sodium (courant entrant = dépolarisation) et au potassium (courant sortant = repolarisation). Ils considèrent que le courant peut traverser la membrane soit en chargeant la capacité membranaire, soit par mouvements d'ions, de telle sorte que le courant transmembranaire total I s'écrit :

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + I_i \quad (2.2)$$

Les courants ioniques I_{Na} , I_K et I_L sont définis dans (Hodgkin et Huxley, 1952), la variable V définit la valeur instantanée du potentiel de membrane et est représentée à la figure 2.4.

Il est important de noter que, dans la littérature, tous les modèles représentant schématiquement la membrane cellulaire à partir de ce type de circuit équivalent (une capacité C_m en parallèle avec des sources de courant ioniques) peuvent être décrits comme des modèles de type Hodgkin et Huxley, même si les équations décrivant les sources ioniques sont différentes de celles proposées par Hodgkin et Huxley pour l'axone géant de calamar. D'une manière générale, un modèle du type Hodgkin et Huxley aura donc une équation décrivant son potentiel d'action de la forme :

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} \sum_i I_i \quad (2.3)$$

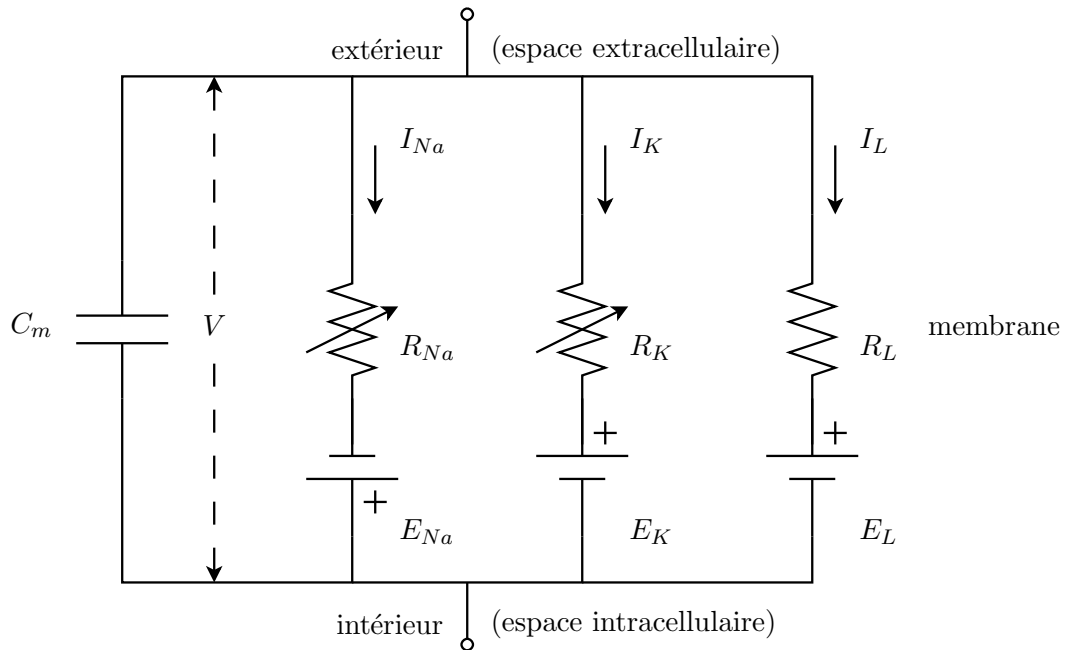


FIG. 2.3 – Circuit équivalent représentant la membrane de l'axone géant – d'après (Hodgkin et Huxley, 1952).

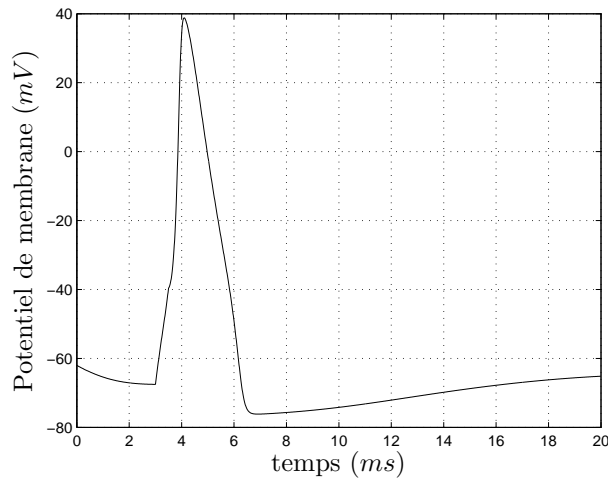


FIG. 2.4 – Potentiel de membrane pour le modèle de Hodgkin et Huxley.

Modèles physiologiques continus

De nombreux modèles de l'activité électrique cardiaque cellulaire ont été proposés d'après le cadre développé par Hodgkin et Huxley au cours des 40 dernières années. Les travaux de Noble (Noble, 1962; Noble, 1975) et de Beeler et Reuter (Beeler et Reuter, 1977) représentent les fondements de ces modèles. Les connaissances et les paramètres pris en compte n'ont

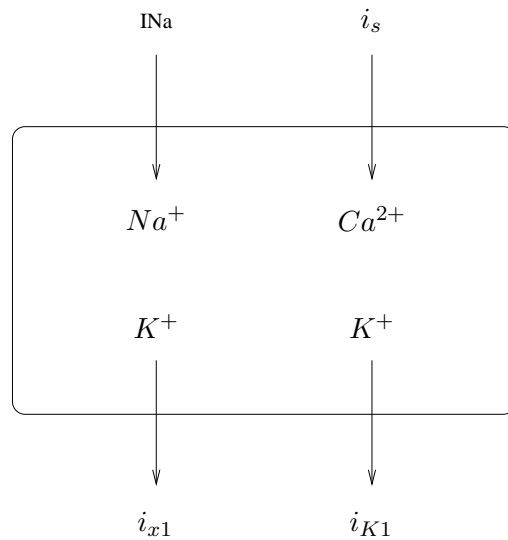


FIG. 2.5 – Courants membranaires du modèle de Beeler et Reuter.

cessé d'augmenter et les modèles les plus récents du myocyte ventriculaire humain peuvent comporter plus de 25 équations différentielles et plus de 400 équations descriptives. Les différents types de cellules cardiaques de mammifère (nœud sinusal, oreillettes, fibres de Purkinje, ventricules) ont été modélisés. La plupart ont été obtenus d'après des expériences animales, et, plus récemment, des adaptations à l'homme ont été développées.

L'un des premiers modèles mathématiques de cellule cardiaque a été publié par Denis Noble en 1962 (Noble, 1962). Il a adapté les équations de Hodgkin et Huxley pour décrire le potentiel d'action de fibres de Purkinje. Le modèle de McAllister-Noble-Tsien (McAllister et al., 1975) intègre de nouveaux courants ioniques mis en évidence expérimentalement entre temps. Toujours basée sur le cadre de Hodgkin et Huxley, la genèse du potentiel d'action cardiaque (fibres de Purkinje) par les courants sodiques et potassiques y est décrite de la même façon que pour le potentiel d'action nerveux.

Beeler et Reuter ont publié une adaptation de la théorie de Hodgkin et Huxley aux fibres myocardiques ventriculaires (Beeler et Reuter, 1977). La portée générale et fondamentale de ce travail pour le muscle cardiaque est, en quelque sorte, le point de départ des travaux de modélisation électrophysiologique cardiaque. Beeler et Reuter distinguent dans leur modèle quatre composantes dans le courant transmembranaire ionique global (figure 2.5) : *i*) un courant entrant sodique i_{Na} ; *ii*) un courant entrant i_s (slow) ; *iii*) un courant potassique sortant i_{x1} et *iv*) un courant potassique sortant i_{K1} .

Par la suite, l'amélioration des moyens expérimentaux d'observation des canaux ioniques a permis d'étoffer la connaissance sur la nature et le fonctionnement des canaux ioniques des tissus cardiaques. DiFrancesco et Noble (DiFrancesco et Noble, 1985) ont construit un nouveau modèle des fibres de Purkinje, basé sur les travaux antérieurs de Noble. Noble et Noble ont adapté ce modèle pour décrire l'activité électrique du nœud sinusal (Noble et Noble, 1984).

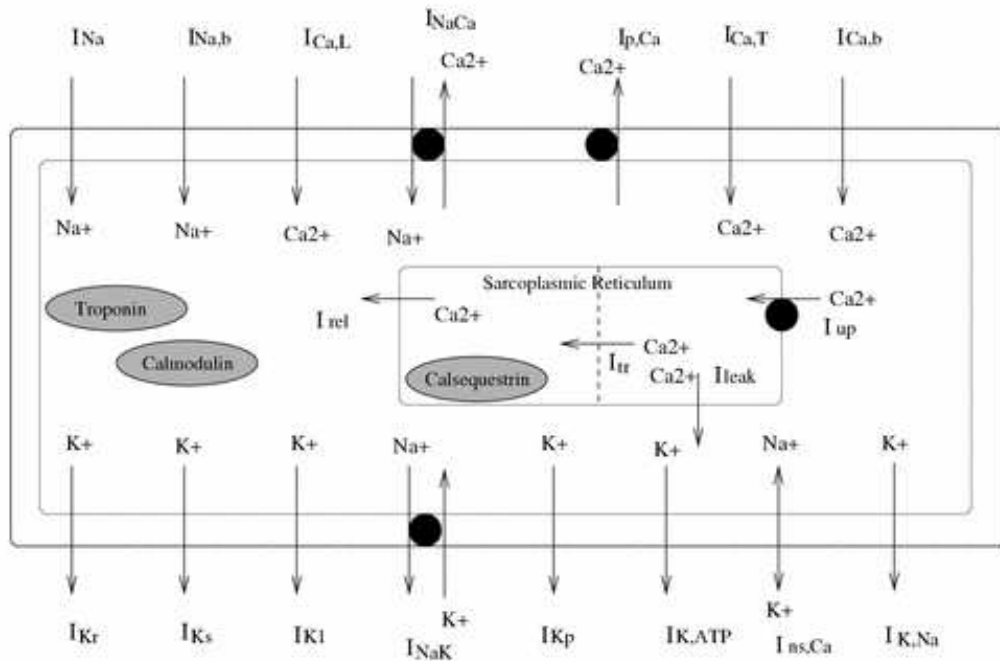


FIG. 2.6 – Diagramme schématique représentant les courants ioniques, pompes ou d'échange du modèle Luo-Rudy II – d'après *CellML*.

Les modèles de Luo et Rudy ont été développés à la suite du modèle de Beeler et Reuter pour représenter le potentiel d'action ventriculaire cardiaque (Luo et Rudy, 1991; Luo et Rudy, 1994a; Luo et Rudy, 1994b). En particulier, le deuxième modèle, dit Luo-Rudy II inclut une description minutieuse des processus qui régulent la concentration calcique intracellulaire et le mouvement des ions calcium à travers la cellule, à partir du réticulum sarcoplasmique (figure 2.6).

A partir du milieu des années 1990, les avancées importantes en génétique ont ouvert la voie à l'intégration de nouveaux paramètres, comme la structure moléculaire des canaux ioniques ou encore les gènes codant leurs protéines constitutives. Dès lors, de nombreux modèles de plus en plus complets et variés ont été présentés, certains proposant même des modèles de cellules humaines.

Pour le nœud sinusal, le modèle le plus couramment utilisé est celui de Zhang (Zhang et al., 2000). Ce modèle décrit les potentiels d'action à la périphérie et au centre du nœud sinusal de lapin. Les hétérogénéités fonctionnelle, anatomique et électrophysiologique du nœud sinusal sont prises en compte en définissant deux modèles distincts pour les cellules périphériques et externes. Les équations régissant les courants ioniques sont les mêmes, seuls les paramètres changent.

Les mécanismes ioniques sous-jacents à l'activité électrique des oreillettes humaines ne sont que très peu connus. Courtemanche (Courtemanche et al., 1998) a adapté le modèle

de Luo-Rudy II dans le but de pouvoir obtenir un aperçu des observations expérimentales effectuées sur des cellules ou tissus humains et de prédire le comportement de ces cellules sous des conditions n'ayant pas été préalablement testées. Ce modèle est actuellement la référence pour la simulation de tissus auriculaires.

Les cellules ventriculaires ont été les plus étudiées. Le modèle de Jafri, Rice et Winslow (Jafri et al., 1998) complète les descriptions des courants membranaires des modèles de DiFrancesco et Noble et Luo-Rudy en améliorant la prise en compte du calcium. Le modèle de Noble 1998 (Noble et al., 1998) étend un modèle précédemment développé (Noble et al., 1991) pour y inclure les phénomènes de libération de calcium (calcium release) du reticulum sarcoplasmique. Quelques courants ont été modifiés et des processus mécaniques ou électrophysiologiques ajoutés. Les interactions avec les récepteurs de médicaments comme le canal sodique ont commencé à être modélisées. Le modèle de Winslow (Winslow et al., 1999) comporte pas moins de 25 équations décrivant l'activité électrique de cellules ventriculaires canines saines ou malades. Basé sur des données expérimentales riches, ce modèle compte parmi les plus complets et les plus utilisés. Priebe et Beuckelmann ont proposé le premier modèle de cellules ventriculaires humaines (Priebe et Beuckelmann, 1998). Ce modèle est principalement basé sur le modèle de Luo-Rudy II mais intègre plusieurs courants obtenus grâce à des expériences sur cellules humaines alors que les autres courants du modèle de base ont été adaptés pour correspondre à la physiologie humaine. Ce modèle a été utilisé pour comparer les propriétés électrophysiologiques de myocytes sains et malades.

Les modèles présentés ici correspondent aux plus importants. Une synthèse plus exhaustive est présentée au tableau 2.1. Les connaissances physiologiques n'ont cessé de croître au cours de ces dernières décennies avec les moyens d'observation. Les modèles actuels intègrent alors de plus en plus de connaissances. Pour des raisons évidentes d'éthique et vue la difficulté de créer des milieux de culture de myocytes humains, la plupart des modèles originaux sont basés sur des expériences et des résultats animaux. Dernièrement quelques résultats obtenus chez l'être humain ont permis d'adapter et de compléter ces modèles pour correspondre à la physiologie humaine.

Modélisation des processus pathologiques au niveau cellulaire

Les paragraphes précédents ont montré que de plus en plus de paramètres physiologiques sont pris en compte dans les modèles actuels du myocyte. Par exemple, les modèles humains sont définis en adaptant les paramètres de certains modèles animaux aux caractéristiques de l'homme. De la même manière, certaines pathologies résultent de dysfonctionnements connus au niveau cellulaire et peuvent être prises en compte via des modifications *ad hoc* sur des modèles sains.

Par exemple, une cellule ischémique présente une modification de la concentration potassique impliquant un potentiel de repos plus élevé, une augmentation du rôle du courant calcique durant la dépolarisation et une repolarisation plus précoce (*cf.* chapitre 1). Cette pathologie a pu être modélisée en considérant des modifications de modèles sains. Ainsi Sahakian a proposé un modèle ischémique modifiant les équations de Beeler et Reuter (Sahakian et al., 1992). La figure 2.7 représente l'allure du potentiel d'action ischémique obtenu par ce modèle. Shaw et Rudy ont quant à eux adapté les modèles de Luo-Rudy pour simuler les changements électriques majeurs liés à l'ischémie (Shaw et Rudy, 1997). Le "Bioengineering Institute" d'Au-

TAB. 2.1: Synthèse des modèles électrophysiologiques de cellules cardiaques.

Type de cellule	Nom	Détail	Référence
Nœud sinusal	Brown	Lapin	(Brown et al., 1984)
	Noble-Noble		(Noble et Noble, 1984)
	Wilders	Lapin	(Wilders et al., 1993)
	Demir	Lapin	(Demir et al., 1994; Demir et al., 1999)
	Sydney		(Dokos et al., 1996a; Dokos et al., 1996b)
	Zhang	Lapin	(Zhang et al., 2000)
	Matsuoka		(Matsuoka et al., 2003; Sarai et al., 2003)
	Lovell		(Lovell et al., 2004)
Oreillettes	Hilgemann-Noble	Lapin	(Hilgemann et Noble, 1987)
	Earm-Noble		(Earm et Noble, 1990)
	Lindblad	Lapin	(Lindblad et al., 1996)
	Nygren	Humain	(Nygren et al., 1998)
	Courtemanche	Humain	(Courtemanche et al., 1998)
	Ramirez		(Ramirez et al., 2000)
	Kneller		(Kneller et al., 2002)
	Kurata		(Kurata et al., 2002)
Fibres de Purkinje	Noble 1962		(Noble, 1962)
	McAllister-Noble-Tsien		(McAllister et al., 1975)
	DiFrancesco-Noble		(DiFrancesco et Noble, 1985)
Ventricules	Beeler et Reuter	Chien	(Beeler et Reuter, 1977)
	Drouhard-Roberge		(Drouhard et Roberge, 1987)
	Noble 1991	Cobaye	(Noble et al., 1991; Biktashhev et Holden, 1996; Rice et al., 1998)
	Luo Rudy	Cobaye	(Luo et Rudy, 1991; Luo et Rudy, 1994a; Luo et Rudy, 1994b)
	Nordin	Cobaye	(Nordin, 1993)
	Noble 1998	Cobaye	(Noble et al., 1998)
	Jafri-Rice-Winslow	Chien	(Jafri et al., 1998)
	Priebe-Beuckelmann	Humain	(Priebe et Beuckelmann, 1998)
	Winslow	Chien	(Winslow et al., 1999)

TAB. 2.1: Synthèse des modèles électrophysiologiques de cellules cardiaques.

Type de cellule	Nom	Détail	Référence
	Michailova-McCulloch		(Michailova et McCulloch, 2001)
	Pandit	Rat	(Pandit et al., 2001)
	Puglisi-Bers	Lapin	(Puglisi et Bers, 2001)
	Bernus	Humain	(Bernus et al., 2002)
	Seemann	Humain	(Seemann et al., 2003; Sachse et al., 2003)
	Bondarenko	Souris	(Bondarenko et al., 2004)
	Iyer	Humain	(Iyer et al., 2004)
	Shannon		(Shannon et al., 2004)
	Ten Tusscher	Humain	(ten Tusscher et al., 2004)

ckland (Hunter) a proposé un modèle d'ischémie basé sur celui de Noble 1998 (Mulquiney et al., 2001; Smith et al., 2003). Un autre modèle ischémique a été proposé par le "Laboratorio Integrado de Bioingeniería" de Valence (Rodríguez et al., 2002). Dans les insuffisances cardiaques, il a été observé que certaines densités de courant potassique et transitoire sont réduites d'environ moitié et certaines fonctions protéiniques altérées. Certains modèles peuvent prendre en compte cette pathologie (Winslow et al., 1999).

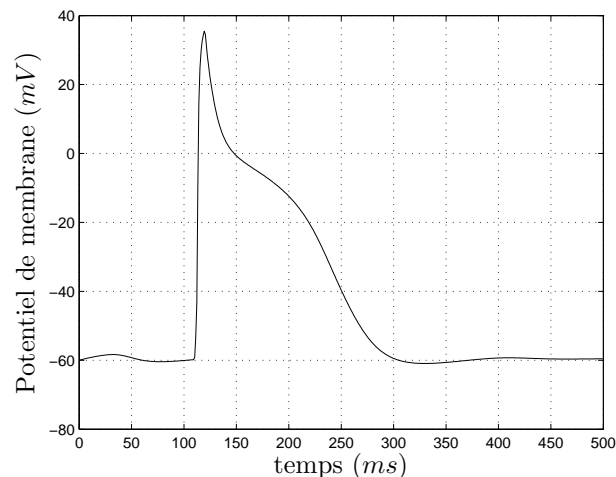


FIG. 2.7 – Potentiel d'action ischémique pour le modèle de Sahakian.

Modèles non physiologiques

Même si le modèle de Hodgkin et Huxley est relativement simple, l'étude analytique de son comportement n'est pas aisée. Des modèles plus simples ont été proposés afin de pouvoir réaliser cette étude. Le modèle de FitzHugh et Nagumo (FitzHugh, 1961) est dérivé des équations de van der Pol (van der Pol, 1926), en reprenant le comportement des systèmes oscillatoires et excitables dont le modèle de Hodgkin et Huxley. Cette approche est basée sur la propriété électrique essentielle des cellules cardiaques, où l'excitation est suivie d'une repolarisation pendant laquelle la cellule n'est pas excitable (Bardou et al., 1996; Keener et Sneyd, 1998; Clayton, 2001).

Le modèle de FitzHugh et Nagumo possède deux variables, une rapide (v) et une lente (w). La variable rapide, appelée variable d'excitation, répond à une nullcline cubique, alors que la variable lente, de relaxation, montre une nullcline croissante monotone. Ces nullclines possèdent un seul point d'intersection, pris comme origine. Les plans et portraits de phase (voir (Keener et Sneyd, 1998)) permettent d'étudier et d'analyser facilement le comportement de ce système.

Les équations généralisées de FitzHugh et Nagumo sont alors :

$$\epsilon \frac{dv}{dt} = f(v, w) - I \quad (2.4)$$

$$\frac{dw}{dt} = g(v, w) \quad (2.5)$$

où I est le courant externe, $f(v, w) = 0$ est une nullcline cubique supposée avoir une seule intersection avec $g(v, w) = 0$. Typiquement ces équations sont régies par :

$$f(v, w) = v(v - 0.1)(1 - v) - w \quad (2.6)$$

$$g(v, w) = v - 0.5w \quad (2.7)$$

avec $\epsilon = 0.01$. La figure 2.8 représente l'évolution temporelle des deux variables, v et w , de ce modèle.

Quelques modèles morphologiques ont été proposés d'après celui de FitzHugh et Nagumo. Aliev et Panfilov (Aliev et Panfilov, 1996) ont adapté les équations pour obtenir une forme plus proche du potentiel d'action ventriculaire. Par ailleurs la propriété de réduction de la durée du potentiel d'action lorsque la cellule est stimulée rapidement est intégrée dans ce modèle. Fenton et Karma ont développé un modèle à trois variables correspondant à trois types de courants circulant durant le potentiel d'action. De tels modèles possèdent l'avantage, comme tous les modèles surfaciques, d'être faciles à implémenter et rapides. Cependant l'interprétation des paramètres physiques ou physiologiques n'est pas possible.

Modèles discrets

Les automates cellulaires ont été originellement développés comme des modèles plus simples que les modèles à équations différentielles, afin d'étudier la propagation dans les tissus myocardiques sans tenir compte des mécanismes cellulaires responsables de la genèse du potentiel d'action. Dans ces modèles, seul un nombre fini d'états existe et les états d'une cellule sont déterminés par un ensemble de règles. Historiquement, cette approche a été

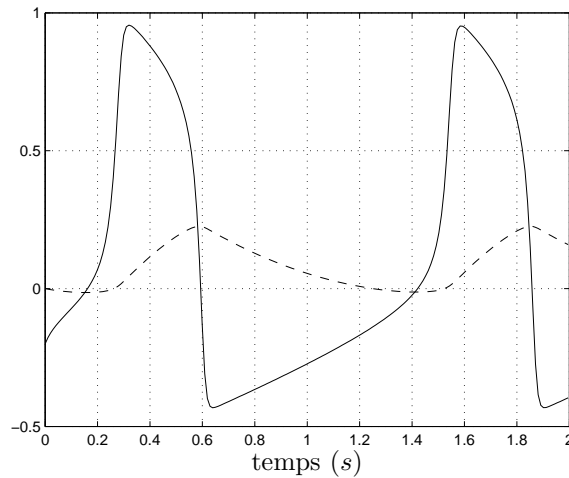


FIG. 2.8 – Représentation des variables du modèle de FitzHugh et Nagumo : v en trait plein, w en trait interrompu court.

utilisée par un des premiers modèles de propagation des potentiels d'action (Moe et al., 1964) puis reprise pour étudier les fibrillations et les arythmies (Smith et Cohen, 1984; Malik et Camm, 1986; Auger et al., 1988; Saxberg et Cohen, 1990; Saxberg et Cohen, 1991; Mitchell et al., 1992; Feldman et al., 1999). Certaines modifications de l'idée de base des automates cellulaires ont conduit à la simulation et l'étude de la propagation du potentiel d'action et de la diffusion chimique (Markus et Hess, 1990; Restivo et al., 1990).

Le principal avantage de cette approche par rapport aux modèles continus était les faibles ressources informatiques nécessaires à leur simulation. Cependant l'augmentation de la puissance informatique au cours de la dernière décennie a peu à peu réduit leur utilisation au profit de modèles continus plus précis.

2.2.2 Modélisation au niveau tissulaire/organe

Couplage entre cellules

Les modèles précédemment présentés ont été définis pour étudier le comportement individuel des cellules isolées. Cependant, l'étude de l'activité électrique du cœur implique de prendre en compte la propagation de l'onde électrique et donc le couplage entre cellules. Traditionnellement, cette étude est effectuée en dérivant l'équation du câble – ou équation du télégraphiste – bien connue des électriciens et initialement développée par Lord Kelvin en 1855 pour étudier la propagation du signal dans le câble télégraphique transatlantique alors en construction. Cette équation a commencé à être appliquée au comportement neuronal dans les années 1950 (Keener et Sneyd, 1998). Par analogie, les différentes cellules (définies en particulier par leurs capacités membranaires C_m) sont couplées entre elles par un milieu résistif.

La figure 2.9 présente cette approche pour un câble unidimensionnel composé de cellules individuelles reliées entre elles de manière résistive. L'équation du câble synthétisée s'écrit

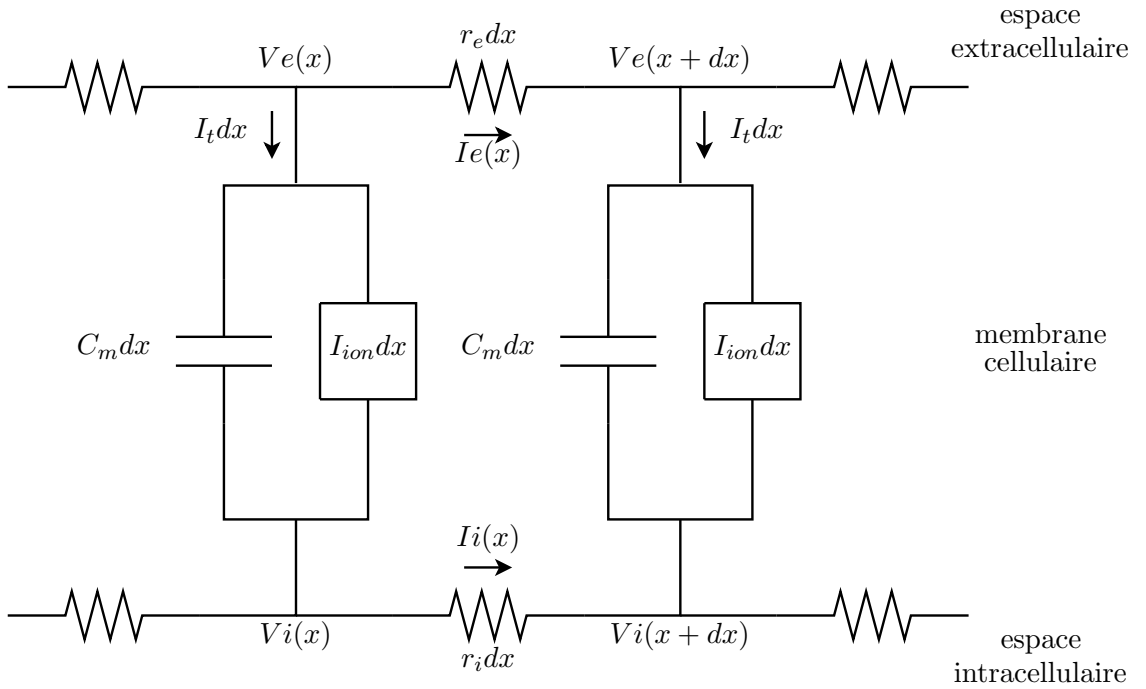


FIG. 2.9 – Equation du câble unidimensionnelle.

alors de manière générale (voir (Keener et Sneyd, 1998) par exemple pour l'établissement des équations) :

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = f(V_m, t) + \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} \quad (2.8)$$

où f est une fonction du potentiel membranaire (V_m) et du temps t .

Cette approche a été étendue aux cas 2D et 3D pour définir des milieux excitables dont font partie les tissus cardiaques. L'idée de couplage est la même que celle présentée à la figure 2.9. L'équation de couplage est dite bidomaine quand les membranes cellulaires individuelles sont reliées par des résistances r_i dans le milieu intracellulaire et par une résistance r_e dans le milieu extracellulaire. Cette approche fait apparaître un système d'équations relativement complexe (Henriquez et Plonsey, 1990a; Henriquez et Plonsey, 1990b; Clayton, 2001) dont l'étude fait l'objet de recherches mathématiques spécifiques (Keener et Sneyd, 1998; Keener et Bogar, 1998).

L'approximation monodomaine consiste à considérer le milieu extracellulaire comme étant homogène avec une résistance de couplage (r_e) nulle. Directement étendue de l'équation du câble, sa formulation générale est :

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = f(V_m, t) + \nabla \cdot (D \nabla V_m) \quad (2.9)$$

où ∇ est l'opérateur différentiel nabla (∇^2 est le laplacien), D une matrice décrivant la diffusion électrique à travers le milieu (en $m^2 s^{-1}$) et f telle que définie dans (2.8). Les valeurs des composantes de D dépendent du milieu d'étude et permettent de prendre en compte l'anisotropie de propagation du potentiel d'action dans un tissu cardiaque. Si le tissu est isotropique,

alors D est un scalaire et dans ce cas :

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = f(V_m, t) + D\nabla^2 V_m \quad (2.10)$$

Dans les cas de cellules définies selon le cadre de Hodgkin et Huxley, la fonction f correspond d'après (2.3) à :

$$f(V_m, t) = -\frac{1}{C_m} \sum_i I_i \quad (2.11)$$

Le cadre général de couplage défini par (2.10) permet de considérer des tissus composés de modèles cellulaires précédemment décrits. Basiquement, la valeur obtenue par "dérivation spatiale" – laplacien – du potentiel peut être vue comme un courant externe (dépendant des cellules voisines) supplémentaire dans le cadre de Hodgkin et Huxley. Le couplage n'altère pas le cadre de cette définition. Ce type d'approche a été utilisé dans différents contextes d'étude de cas physiopathologiques 2D (Biktashev et Holden, 1996; Clayton et Holden, 2000; Poole et al., 2002; Roth, 2004).

Modèles au niveau de l'organe

Plusieurs approches exhaustives basées sur des modèles continus ont été proposées pour modéliser le cœur. L'idée est d'utiliser le couplage entre cellules décrit ci-dessus pour représenter une géométrie réaliste de l'organe (Henriquez et al., 2004). A ce jour, aucun des modèles au niveau physiologique ne couvre l'ensemble du cœur (oreillettes + ventricule).

Concernant les ventricules, *Cardiowave* a été développé à Duke University afin de permettre une approche modulable de la résolution informatique de la simulation de l'activité électrique du cœur (Pormann, 1999). Néanmoins, ces travaux reposent sur un usage massif de la parallélisation des calculs et sur l'utilisation de supercalculateurs. Les problèmes de l'activité électrique cardiaque sont attaqués au niveau cellulaire et la résolution effectuée à partir des équations bidomaines. Cette approche est par définition parmi les plus précises et les plus quantitatives mais aussi parmi les plus gourmandes en ressources informatiques ; il faut plus d'une journée de calculs intensifs pour simuler un seul battement !

Concernant les oreillettes, un modèle géométrique simplifié, basé sur une équivalence topologique de l'anatomie auriculaire humaine a été proposé par Blanc à l'EPFL (Blanc et al., 2000; Blanc et al., 2001; Blanc, 2002). Le tissu cardiaque est supposé homogène, à l'exception des principaux obstacles anatomiques et un modèle ionique ventriculaire a été implanté pour simuler l'activation de la membrane cellulaire. Plusieurs types de flutter ou de fibrillation ont pu être reproduits par ce modèle. L'approche proposée ici est originale puisqu'elle suppose une projection de tissus bidimensionnels sur une géométrie tridimensionnelle réduisant ainsi la complexité des calculs de propagation.

Les différentes approches proposées ci-dessus permettent de représenter une activité électrique au niveau de l'organe. Cependant, elles sont basées sur une approche exhaustive et une définition des différents éléments au niveau cellulaire. Bien que les capacités de résolution numériques ne cessent de progresser, les temps de résolution restent importants limitant les applications cliniques.

Un autre modèle a été défini à partir d'une géométrie des cavités cardiaques obtenue par des modalités d'imagerie médicale (Sarmesant et al., 2003). Une telle démarche permet d'avoir une géométrie cohérente bien que patient-dépendante. L'activité électrique est représentée par le couplage de cellules de type Aliev-Panfilov. Cependant, les caractéristiques physiologiques semblent avoir été négligées dans ce type d'approche. En effet, les paramètres du modèle morphologique utilisé n'ont aucun sens physiologique et, surtout, les durées des différentes phases des potentiels d'action représentés sont erronées (la repolarisation intervient presque immédiatement après la dépolarisation – phase de plateau raccourcie – si bien que la dépolarisation de l'organe est vue comme la propagation d'une onde).

Modèles discrets

Alors que les automates cellulaires ne sont guère plus utilisés au niveau cellulaire, ils peuvent être utilisés pour représenter des morceaux de tissu. En effet, la simulation d'un tissu de manière exhaustive par des modèles continus reste coûteuse en temps de calcul et dans certaines applications, comme l'étude du rythme cardiaque, une vision tissulaire peut être suffisante. Il peut être intéressant de ne pas prendre en compte l'activité cellulaire afin de rendre les modèles plus rapides et leurs applications cliniques plus aisées. Les automates cellulaires peuvent alors jouer un rôle important dans ces conditions. Différentes applications cliniques ont été proposées grâce à de tels modèles globaux de la dynamique cardiaque (Malik et al., 1987; Ahlfeldt et al., 1988; Virag et al., 1998).

D'autres modèles globaux ont été intégrés dans des systèmes d'analyse et de diagnostic des arythmies : *KARDIO* (Bratko et al., 1989), *TICKER* (Hunter et al., 1991; Hunter et Kirby, 1995), *EINTHOVEN* (Widman, 1991), *CARDIOLAB* (Le Moullec, 1991; Siregar et al., 1995) et *HOLMES* (Guertin, 1996). *CARMEM* (Cardiac Arrhythmia Recognition by Model-based ECG Matching) est un modèle de l'organe complet développé dans notre laboratoire (Hernández, 2000; Hernández et al., 2002) à la suite d'un modèle plus simple basé sur un ensemble de règles prolog (Le Moullec, 1991). D'un point de vue fonctionnel, son architecture peut être divisée en trois niveaux : *i) le niveau structurel* qui implémente le comportement fonctionnel de chaque structure nodale ou myocardique au moyen d'automates cellulaires spécifiques ; *ii) le niveau organe* qui décrit le système de conduction du cœur (*i.e.* les liaisons antérogrades, rétrogrades et latérales entre les structures) et les contributions de toutes les structures myocardiques à la génération du vectocardiogramme (VCG) ; *iii) le méta-niveau* qui permet de traiter le modèle du cœur comme une entité dynamique, et qui autorise la lecture et le contrôle des paramètres des niveaux inférieurs.

Le niveau structurel et le niveau organe traitent les problèmes fondamentaux de la modélisation de l'activité électrique cardiaque à un niveau d'abstraction de macrostructures (ensemble de cellules couplées sur un tissu de quelques centimètres cubes). Deux classes distinctes d'automates ont été développées : les automates nodaux (AN) et les automates myocardiques (AM) (figure 2.10). La configuration de base du modèle (figure 2.11) comprend dix AN et six AM représentant les structures cardiaques suivantes : le nœud sinusal, les tissus nodal et myocardique des oreillettes supérieure et inférieure, le nœud auriculo-ventriculaire (ou nœud A-V), les faisceaux supérieur et inférieur de His et les parties supérieure et inférieure des branches gauche et droite, ainsi que les parties supérieure et inférieure des ventricules gauche et droit. De nouveaux automates peuvent être ajoutés dynamiquement dans le modèle pour représenter des foyers ectopiques, des voies de conduction pathologiques (comme le

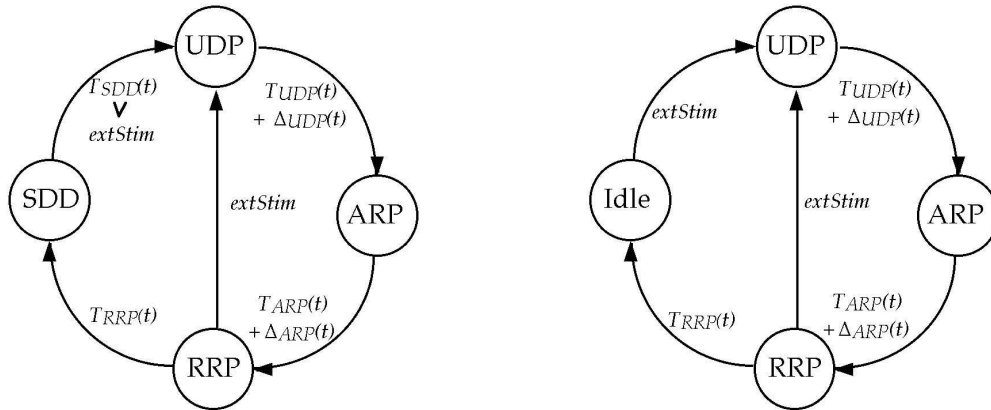


FIG. 2.10 – Diagramme d'état des automates nodaux (figure de gauche) et myocardiques (figure de droite). Les nœuds des graphes représentent les différents états de chaque type d'automate : périodes de dépolarisation diastolique lente (SDD) (pour les AN) ou de repos (idle) (pour les AM), de dépolarisation rapide (UDP), réfractaire absolue (ARP) et réfractaire relative (RRP). Les flèches représentent les transitions entre états, qui peuvent s'effectuer lorsque les durées propres à chaque phase sont atteintes (voir chapitre 1) ou, pour les états SDD et RRP, si une stimulation extérieure ($extStim$) est appliquée.

faisceau accessoire de Kent) ou encore pour améliorer la résolution du modèle dans l'étude de phénomènes particuliers. Chaque automate est caractérisé par un ensemble de paramètres physiologiques, utilisé pour contrôler son état. Il s'agit des périodes *i*) de dépolarisation diastolique lente (SDD) (pour les AN) ou de repos (pour les AM), *ii*) de dépolarisation rapide (UDP), *iii*) réfractaire absolue (ARP) et *iv*) réfractaire relative (RRP). Les connexions antérogrades, rétrogrades et latérales entre les AC sont établies en considérant la réalité anatomique. Ces connexions, ainsi que celles associant les structures supplémentaires insérées durant une simulation, peuvent aussi être modifiées dynamiquement.

La contribution individuelle de chaque AM au vectocardiogramme est calculée durant les phases de dépolarisation et de repolarisation de chaque structure au moyen d'un ensemble de gabarits. Chaque AM dispose des gabarits correspondant à sa contribution aux composants X, Y et Z du VCG dans les cas des activations antérogrades, rétrogrades, latérales et aussi produites par des foyers pacemakers. Le méta-niveau permet :

- l'affichage du VCG dans ses projections (X-Y, Y-Z et X-Z) mais aussi des différentes dérivations de l'ECG de surface et des potentiels d'action synthétisés ;
- l'explication des battements simulés au moyen des diagrammes de Lewis. Ces diagrammes, employés conventionnellement par les médecins, dans l'approche analytique d'interprétation des arythmies cardiaques, sont générés automatiquement par le modèle ;
- l'intégration de méta-modèles qui permet l'interaction de *CARMEM* avec d'autres modèles physiologiques. L'exemple le plus naturel d'un tel méta-modèle est vraisemblablement celui du SNA (voir 2.3.3) ;
- l'utilisation de méta-algorithmes, qui autorise l'adaptation des paramètres physiologiques de *CARMEM* à la simulation dynamique des rythmes complexes ou encore à

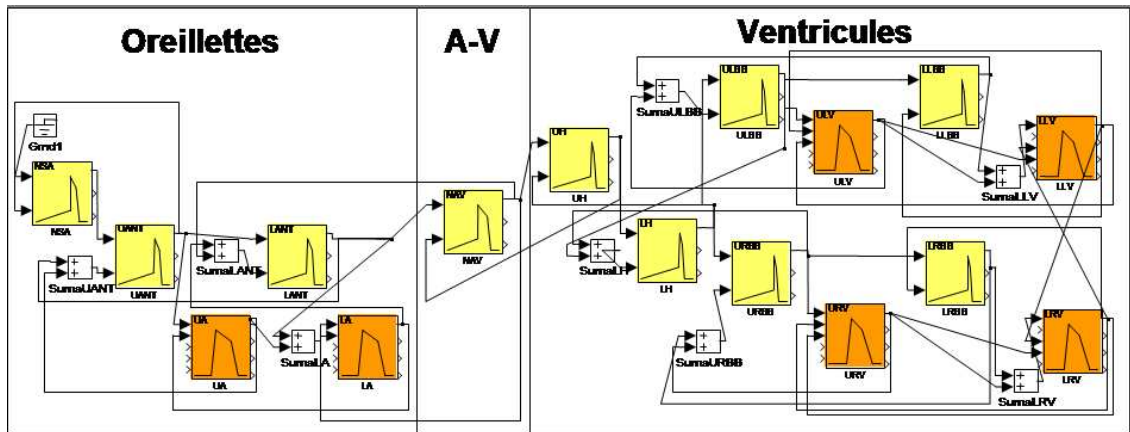


FIG. 2.11 – Modèle *CARMEM* basé sur 16 automates et leurs connexions anatomiques antérogrades, rétrogrades et latérales. Les modules foncés correspondent aux AM et les plus clairs aux AN. Une représentation dynamique du potentiel d'action de chaque automate est également présentée. Les parties haute et basse des oreillettes sont représentées par deux AM. Les ventricules (gauche en haut – VG – et droit en bas – VD) sont représentés par deux automates myocardiques chacun (un pour chacune des parties supérieure et inférieure). Le nœud sinusal, le nœud auriculo-ventriculaire, les faisceaux supérieur et inférieur de His et ses branches gauche et droite (système d'excitation spécialisé) sont représentés par des AN.

l'interprétation des signaux observés (Hernández, 2000; Hernández et al., 2002).

Enfin, le méta-niveau permet aussi l'adaptation du modèle aux observations (Hernández, 2000; Hernández et al., 2002).

En conclusion, l'objet de cette section était de proposer une vue la plus générale et la plus exhaustive possible des modèles de l'activité électrique cardiaque existants. Cependant la modélisation du cœur ne se limite pas à l'étude de cette activité seule. D'autres phénomènes physiques peuvent être représentés et ils sont interaction avec cette dernière. Bien que n'étant pas l'objet direct de nos travaux, la suite de ce chapitre vise à présenter de manière succincte ces différents modèles de manière à avoir une vision la plus large possible de la modélisation du système cardiovasculaire (nous y reviendrons au chapitre 5).

2.3 Autres phénomènes cardiaques

D'autres phénomènes de l'activité cardiaque ont été étudiés et modélisés. Trois d'entre eux seront présentés rapidement dans les paragraphes suivants : l'activité mécanique, le système vasculaire et la régulation par le système nerveux autonome.

2.3.1 Modèles de l'activité mécanique cardiaque

L'activité mécanique cardiaque est principalement due au couplage excitation-contraction. En effet, le muscle cardiaque est doué de propriétés contractiles sous l'action d'un champ

électrique. Ainsi, le développement de la force dans les éléments contractiles du myocyte est provoqué et modulé par la concentration en calcium intracellulaire résultant de l'excitation électrique puisque l'attachement du calcium intracellulaire à la troponine permet les mécanismes de création des ponts actine-myosine (Bers, 2002). Cette force est donc directement liée à l'activité électrique des cellules cardiaques. Il va de soi qu'une propagation électrique défailante entraîne un dysfonctionnement de la fonction pompe du cœur (voir chapitre 1).

La plupart des modèles existant sont basés sur des études expérimentales de fibres cardiaques. Des mesures de force, longueur et vitesse peuvent être obtenues en une dimension. Il est alors possible de définir les lois empiriques décrivant le développement de la force dans les myocytes. Il existe aussi des modèles mathématiques décrivant les processus d'attachement de l'actine et de la myosine dans les sarcomères. Ici aussi, les modèles physiologiques s'opposent aux modèles morphologiques.

Les modèles physiologiques du couplage excitation contraction sont basés sur l'équation de Hill, qui décrit la relation entre vitesse, force et variation de longueur des fibres musculaires (Basset, 2002). Ce type de fonction a été utilisé dans la littérature pour modéliser le développement d'une force active des fibres cardiaques ou pour approcher des données réelles (Urbaszek et Schaldach, 1997). Il est cependant possible de montrer que cette force active dépend des variations de longueur de la fibre cardiaque. En effet, à des niveaux égaux d'activation électrique, la force musculaire grandit avec la longueur des fibres. Plusieurs modèles de la littérature proposent des relations permettant de prendre en compte la dépendance de la force à la fois à la concentration en calcium et à la longueur des fibres (Nash, 1998; Hunter et al., 1998; Rice et al., 1999; Bestel, 2000; Diaz-Zuccarini, 2003).

L'équipe Sosso de l'INRIA a développé une loi de comportement de l'élément contractile basée sur un système à deux équations différentielles du premier ordre (Bestel, 2000). Ce modèle simple est basé sur une analogie avec un système d'amortissement mécanique dont la raideur et la contrainte de l'élément contractile dépendent de la vitesse de la déformation et du potentiel d'action jouant le rôle de commande.

2.3.2 Système vasculaire

La modélisation de l'irrigation sanguine est basée sur deux composants clés : l'un anatomique et l'autre, physiologique et physique. Le premier composant cherche à reproduire la forme des arbres d'irrigation sanguine ou de genèse de vaisseaux (angiogenèse) de l'organe étudié, tout en assurant une distribution spatiale cohérente alors que le second considère les aspects physiologiques (comme les niveaux de pression et de flux sanguin, le volume sanguin, ...) dans des modèles globaux du système vasculaire. Les premières études du flux sanguin relevaient des mathématiques pures et de la mécanique des fluides. De nombreux scientifiques, dont Bernoulli, Euler, Young, Poiseuille ou Navier et Stokes, ont étudié les phénomènes de propagation, de réflexions et de relation flux/pression dans les vaisseaux sanguins.

La théorie *Windkessel* (réservoir à air en allemand), décrite par Otto Franck (Franck, 1899), permet d'expliquer l'écoulement périodique sanguin. Ce modèle est constitué par une chambre d'accumulation élastique placée sur un conduit rigide comportant un clapet du côté amont et une résistance hydraulique de Poiseuille en aval. L'analogie électrique peut être

effectuée avec un circuit RLC représentant les propriétés capacitatives, résistives et inertiels d'un segment de vaisseau. La chambre d'accumulation est représentée par une enceinte rigide contenant un liquide et emprisonnant un certain volume d'air (compressible). Dans ce modèle, l'air contenu dans la chambre de compression est comprimé pendant la phase d'éjection et permet de maintenir la pression dans le circuit pendant la période de remplissage de la pompe, assurant une continuité du débit à travers la résistance. Ce modèle est loin d'être parfait et la critique principale est qu'il ne permet pas d'étudier les phénomènes de propagation et de réflexion de l'onde de pression dans cet arbre artériel. Certains auteurs ont amélioré cette théorie pour remédier à ces limitations (Noordergraaf, 1978; Milnor, 1989; Rideout, 1991).

Aujourd'hui, l'avènement de l'informatique a permis de développer trois types de modèles de réseaux vasculaires : les modèles de type ligne de transmission, les modèles segmentaux et les boîtes noires. Les modèles de type ligne de transmission emploient un formalisme de type boîte noire et deux circuits terminaux représentant les impédances d'entrée des arbres vasculaires. Un réseau vasculaire est alors construit en connectant différents segments de vaisseaux, tels que présentés ci dessus, en série (Tsitlik et al., 1992). Les modèles segmentaux ont généralement trois circuits terminaux, deux représentant les flux inertiels et les résistances visqueuses, le troisième représentant le lien du segment avec une référence externe (la pression atmosphérique typiquement). La réduction de la complexité d'un modèle global peut alors être effectuée en représentant les composants critiques et non-linéaires par des segments alors que les éléments linéaires ou groupés peuvent être représentés par la première approche. Les modèles du système circulatoire sont alors souvent définis d'une manière globale en considérant des groupes de vaisseaux (artères pulmonaires, capillaires pulmonaires, veines pulmonaires, artères systémiques, capillaires systémiques, veines systémiques et veine cave par exemple) intégrés dans un modèle équivalent sous des formalismes différents comme les fonctions de transfert (Heldt et al., 2002) ou les bond graphs (Diaz-Insua et Delgado, 1996). Chaque segment de vaisseau est représenté par ses propriétés résistive, capacitive et inertiels. Les modèles de types boîte noire, encore plus simples, se contentent de reproduire les relations entrée/sortie du système, par des modèles linéaires adaptés pour reproduire les réponses des patients, oubliant tout sens physiologique et limitant leur application malgré une facilité d'implémentation.

2.3.3 Régulation par le système nerveux autonome

En général, la régulation de l'activité cardiovasculaire par le SNA est modélisée comme une boucle de contrôle, où la variable à réguler est la pression artérielle. Les barorécepteurs sont les capteurs du système et leurs signaux sont envoyés au centre de contrôle dit autonome. Les signaux émis des barorécepteurs sont modulés par d'autres variables, telles que la respiration ou les influences du système nerveux central et envoyés par des stimuli aux effecteurs. Les principaux effecteurs sont le cœur (fonctions électrique et mécanique) et le réseau artériel (modulation des résistances périphériques). On distingue, en général, deux approches de modélisation de la régulation à court terme du système cardiovasculaire par le SNA : les comportementales et celles de représentation.

Les modèles comportementaux se fondent sur des techniques relevant du traitement du signal et de l'identification de systèmes (modélisation ARMA, ...), afin de reproduire le comportement observé de données physiologiques expérimentaux. L'inconvénient de ce type de modélisation est qu'il ne représente pas explicitement les structures physiologiques liées à chaque étape de la boucle de contrôle. Ils sont basés sur la connaissance de surface

et ses paramètres n'ont pas une interprétation physiologique directe. Les modèles les plus représentatifs des approches comportementales sont ceux de Baselli (Baselli et Cerutti, 1985; Baselli et al., 2001), de Saul (Saul et al., 1990; Saul, 1998) et de Kitney (Kitney, 1979), dédiés à l'étude de l'arythmie sinusale respiratoire et au baroréflexe.

Les modèles de représentation sont constitués de différents sous-modèles, chacun associé à une entité physiologique du système de contrôle cardiovasculaire. Plus proches de la réalité (connaissance profonde), le développement de ces modèles demeure limité par le manque de connaissances physiologiques détaillées sur le contrôle autonome et d'observations directes de l'activité neuronale. Les modèles de représentation les plus intéressants ont été proposés par de Boer (de Boer et al., 1997) et Seidel (Seidel et Herzog, 1998), d'autres ont été dérivés de ces travaux (Shim et al., 1999; Mukkamala et Cohen, 2001; Heldt et al., 2002). Une revue de ce type de modèles et une discussion de leurs limitations est présentée dans (Vermeiren, 1996). Les travaux de Wesseling modélisent quant à eux les différentes composantes à l'aide de retards et filtres du premier ordre (Wesseling et Settels, 1993). Ceci permet notamment de décrire les temps de réponses très différents des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. De nombreux modèles du SNA sont basés sur ces travaux (van Roon, 1998; Lu et al., 2001; Ursino et Magosso, 2003).

Conclusion

La modélisation du système cardiovasculaire a connu un essor important au cours de la deuxième moitié du siècle dernier. Aujourd'hui, la plupart des phénomènes entrant en jeu ont été décrits de manière de plus en plus précise. L'objet de ce chapitre était de mettre en exergue la problématique de modélisation du système cardiovasculaire et en particulier de l'activité électrique, ainsi que les tendances qui se dégagent, et de relier cette problématique aux tendances de modélisation du vivant présentées en introduction. On a ainsi pu voir et apprécier que les modèles de l'activité électrique au niveau cellulaire sont de plus en plus complets et précis mais que leur intégration au niveau organe reste limitée. Des modèles de l'activité mécanique ou métabolique ainsi que des modèles intégrant l'organe dans une vue globale (système vasculaire, système nerveux autonome) ont aussi été proposés.

La tendance actuelle concerne la modélisation intégrative, avec une prise en compte des interactions entre différents phénomènes survenant à différents échelles. Aujourd'hui, les connaissances sur le fonctionnement du système cardiovasculaire sont importantes et permettent de décrire plusieurs phénomènes de l'activité cardiaque. L'amélioration continue des moyens informatiques permet d'envisager de coupler ces différents phénomènes entre eux, afin d'intégrer différents champs de connaissance dans la représentation de l'organe cardiaque. Dès lors une vision élargie cet organe peut être proposée en étendant son rôle et ses interactions avec l'organisme (approche "bottom up") d'une part, et en considérant le rôle des protéines et de la génétique (approche "top down") d'autre part. Les approches de modélisation dites multiéchelles visent à intégrer des phénomènes physiologiques ayant lieu à différentes échelles (voir figure 2.1) dans un seul et même système (Crampin et al., 2004; Smith et al., 2004). De telles approches peuvent ouvrir de nouvelles perspectives quant à l'appréhension du fonctionnement du système cardiovasculaire. Certains modèles à l'échelle du corps humain ont déjà été proposés (système vasculaire, régulation par le SNA) et les considérations subcellulaires, intégrant l'influence de la génétique (mutations génétiques) sur le fonctionnement ionique puis cellulaire (puis *etc*), sont aujourd'hui de plus en plus abordées.

(Rudy, 2000; Winslow et Boguski, 2003; Hunter et Borg, 2003; Winslow et Gao, 2005).

Cependant la modélisation ne doit pas être vue comme la panacée mais plutôt comme un outil spécifique avec des limitations et des considérations propres. C'est tout l'objet du reste de ce document que de proposer des solutions à ce problème finalement encore très peu traité de manière satisfaisante dans la littérature. C'est dans ce contexte qu'un cadre de la modélisation et de la simulation, tel que présenté au chapitre 3, peut être un outil permettant de formaliser la modélisation du vivant.

Références bibliographiques du chapitre 2

- Ahlfeldt, H., Tanaka, H., Nygard, M. E., Furukawa, T., and Wigertz, O. (1988). Computer simulation of cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 11(2):174–184. Tengen.
- Aliev, R. R. and Panfilov, A. V. (1996). A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons and fractals*, 7(3):293–301.
- Auger, P. M., Bardou, A., Coulombe, A., and Degonde, J. (1988). Computer simulation of different electrophysiological mechanisms of ventricular fibrillation. *Comput. Cardiol.*, 87:527–530.
- Bardou, A. (2003). *Eléments de biologie à l'usage d'autres disciplines*, chapter VIII Eléments d'électrophysiologie, pages 207–226. Sciences de la vie / Grenoble Sciences.
- Bardou, A., Auger, P., Birkui, P., and Chassé, J. (1996). Modeling of cardiac electrophysiological mechanisms: from action potential genesis to its propagation in myocardium. *Crit Rev Biomed Eng*, 24(2-3):141–221.
- Baselli, G. and Cerutti, S. (1985). Identification techniques applied to processing of signals from cardiovascular systems. *Med Inform (Lond)*, 10(3):223–235.
- Baselli, G., Porta, A., Cerutti, S., Caiani, E. G., Lucini, D. et al. (2001). RR-arterial pressure variability relationships. *Auton Neurosci*, 90(1-2):57–65.
- Basset, D. R. (2002). Scientific contributions of a.v. hill: exercise physiology pioneer. *J Appl Physiol*, 93:1517–1582.
- Bassingthwaight, J. B. (2000). Strategies for the physiome project. *Ann. Biomed. Eng.*, 28:1043–1058.
- Bassingthwaight, J. B., Chizeck, H. J., and ans Hong Qian, L. E. A. (2005). Multiscale modeling of cardiac cellular energetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1047:395–426.
- Beeler, G. and Reuter, H. (1977). Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol*, 268(1):177–210.
- Bernus, O., Wilders, R., Zemlin, C. W., Verschelde, H., and Panfilov, A. V. (2002). A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 282:2296–2308.
- Bers, D. M. (2002). Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*, 415(6868):198–205.
- Bestel, J. (2000). *Modèle différentiel de la contraction musculaire contrôlée: Application au système cardiovasculaire*. PhD thesis, Université Paris IX.
- Biktashev, V. N. and Holden, A. V. (1996). Re-entrant activity and its control in a model of mammalian ventricular tissue. *Proc Biol Sci*, 263(1375):1373–1382.
- Blanc, O. (2002). *A Computer Model of Human Atrial Arrhythmia*. PhD thesis, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.

- Blanc, O., Virag, N., Egger, O., Vesin, J.-M., and Kappenberger, L. (2000). A computer model of atrial arrhythmias. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 2(2).
- Blanc, O., Virag, N., Vesin, J.-M., and Kappenberger, L. (2001). A computer model of human atria with reasonable computation load and realistic anatomical properties. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48(11):1229–1237.
- Bondarenko, V. E., Szigeti, G. P., Bett, G. C. L., Kim, S.-J., and Rasmusson, R. L. (2004). Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287(3):H1378–H1403.
- Bratko, I., Mozetic, I., and Lavrac, N. (1989). *KARDIO: A study in deep and qualitative knowledge for expert systems*. The MIT Press, Cambridge, Mass.
- Brown, H. F., Kimura, J., Noble, D., Noble, S. J., and Taupignon, A. (1984). The ionic currents underlying pacemaker activity in rabbit sino-atrial node: experimental results and computer simulations. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 222(1228):329–347.
- Clayton, R. H. (2001). Computational models of normal and abnormal action potential propagation in cardiac tissue: linking experimental and clinical cardiology. *Physiological Measurement*, 22:R15–R34.
- Clayton, R. H. and Holden, A. V. (2000). Re-entry in computational models of heterogenous and abnormal myocardium. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 2(2).
- Cobelli, C. and Carson, E. R. (2001). *Modelling methodology for physiology and medicine*, chapter 1: An introduction to modelling methodology, pages 1–13. Academic Press.
- Courtemanche, M., Ramirez, R. J., and Nattel, S. (1998). Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol*, 275(1 Pt 2):H301–H321.
- Crampin, E. J., Smith, N. P., and Hunter, P. J. (2004). Multi-scale modelling and the IUPS physiome project. *J Mol Histol*, 35(7):707–714.
- de Boer, R. W., Karemaker, J. M., and Strack, J. (1997). Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *J. Appl Physiol*, 253:680–689.
- Demir, S. S., Clark, J. W., and Giles, W. R. (1999). Parasympathetic modulation of sinoatrial node pacemaker activity in rabbit heart: a unifying model. *Am J Physiol*, 276(6 Pt 2):H2221–H2244.
- Demir, S. S., Clark, J. W., Murphey, C. R., and Giles, W. R. (1994). A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell. *Am J Physiol*, 266(3 Pt 1):C832–C852.
- Diaz-Insua, M. and Delgado, M. (1996). Modelling and simulation of the human cardiovascular system with bond graph: a basic development. *IEEE Computer in Cardiology*, pages 393–396.
- Diaz-Zuccarini, V. A. (2003). *Etude des conditions d’efficacité du ventricule gauche par optimisation téléonomique d’un modèle de son fonctionnement*. PhD thesis, Ecole Centrale de Lille et Université des Sciences et Technologies de Lille.

- DiFrancesco, D. and Noble, D. (1985). A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 307(1133):353–398.
- Dokos, S., Celler, B., and Lovell, N. (1996a). Ion currents underlying sinoatrial node pacemaker activity: a new single cell mathematical model. *J Theor Biol*, 181(3):245–272.
- Dokos, S., Celler, B. G., and Lovell, N. H. (1996b). Vagal control of sinoatrial rhythm: a mathematical model. *J Theor Biol*, 182(1):21–44.
- Drouhard, J. P. and Roberge, F. A. (1987). Revised formulation of the Hodgkin-Huxley representation of the sodium current in cardiac cells. *Comput Biomed Res*, 20(4):333–350.
- Earm, Y. E. and Noble, D. (1990). A model of the single atrial cell: relation between calcium current and calcium release. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 240(1297):83–96.
- Feldman, A. B., Chernyak, Y. B., and Cohen, R. J. (1999). Cellular automata model of cardiac excitation waves. *Herzschr Elektrophys*, 10:92–104.
- FitzHugh, R. (1961). Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.*, 1:445–466.
- Franck, O. (1899). Die grundform des arteriellen pulses. *Z Biol*, 37:483.
- Guertin, M. (1996). *Abductive inference of events: diagnosing cardiac arrhythmias*. PhD thesis, Boston University.
- Heldt, T., Shim, E. B., Kamm, R. D., and Mark, R. G. (2002). Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *J Appl Physiol*, 92(3):1239–1254.
- Henriquez, C. S. and Plonsey, R. (1990a). Simulation of propagation along a cylindrical bundle of cardiac tissue – i: mathematical formulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 37:850–860.
- Henriquez, C. S. and Plonsey, R. (1990b). Simulation of propagation along a cylindrical bundle of cardiac tissue – ii: results of simulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 37:861–875.
- Henriquez, C. S., Tranquillo, J. V., Weinstein, D., Hsu, E. W., and Johnson, C. R. (2004). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside – Edition 4*, chapter 30 – Three-dimensional propagation in mathematic models: integrative model of the mouse heart, pages 273–281. W B Saunders Company.
- Hernández, A. (2000). *Fusion de signaux et de modèles pour la caractérisation d'arythmies cardiaques*. PhD thesis, Université de Rennes 1.
- Hernández, A. I., Carrault, G., Mora, F., and Bardou, A. (2002). Model-based interpretation of cardiac beats by evolutionary algorithms: signal and model interaction. *Artif Intell Med*, 26(3):211–35.
- Hilgemann, D. W. and Noble, D. (1987). Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 230(1259):163–205.

- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117(4):500–544.
- Hunter, J. and Kirby, I. (1995). Ticker: A qualitative model of the electrical system of the heart. In *Res. Dev. in Exp. Syst. XII*, pages 293–307. Information Press.
- Hunter, J., Kirby, I., and Gotts, N. (1991). Using quantitative and qualitative constraints in models of cardiac electrophysiology. *Artificial Intelligence in Medicine*, 1(3):147–164.
- Hunter, P., Robbins, P., and Noble, D. (2002). The IUPS human Physiome Project. *Pflugers Arch*, 445(1):1–9.
- Hunter, P. J. and Borg, T. K. (2003). Integration from proteins to organs: the Physiome Project. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 4(3):237–243.
- Hunter, P. J., Mc Culloch, A. D., and ter Keurs, H. E. D. J. (1998). Modelling the mechanical properties of cardiac muscle. *Progress in biophysics and molecular biology*, 69:289–331.
- Iyer, V., Mazhari, R., and Winslow, R. L. (2004). A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte. *Biophys J*, 87(3):1507–1525.
- Jafri, M. S., Rice, J. J., and Winslow, R. L. (1998). Cardiac Ca²⁺ dynamics: the roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load. *Biophys J*, 74(3):1149–1168.
- Keener, J. and Sneyd, J. (1998). *Mathematical Physiology*. Springer-Verlag.
- Keener, J. P. and Bogar, K. (1998). A numerical method for the solution of the bidomain equations in cardiac tissue. *Chaos*, 8:234–241.
- Kitney, R. I. (1979). A nonlinear model for studying oscillations in the blood pressure control system. *J Biomed Eng*, 1(2):89–99.
- Kneller, J., Ramirez, R. J., Chartier, D., Courtemanche, M., and Nattel, S. (2002). Time-dependent transients in an ionically based mathematical model of the canine atrial action potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282(4):H1437–H1451.
- Kohl, P., Noble, D., Winslow, R. L., and Hunter, P. J. (2000). Computational modelling of biological systems: tools and visions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, 358:579–610.
- Kurata, Y., Hisatome, I., Imanishi, S., and Shibamoto, T. (2002). Dynamical description of sinoatrial node pacemaking: improved mathematical model for primary pacemaker cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(5):H2074–H2101.
- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C. et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822):860–921.
- Le Moullec, F. (1991). *Etude et réalisation d’un modèle qualitatif profond de l’activité électrique du cœur pour un système de monitoring intelligent en unité de soins intensifs pour coronariens*. PhD thesis, Université de Rennes 1.
- Lindblad, D. S., Murphey, C. R., Clark, J. W., and Giles, W. R. (1996). A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell. *Am J Physiol*, 271(4 Pt 2):H1666–H1696.

- Lovell, N. H., Cloherty, S. L., Celler, B. G., and Dokos, S. (2004). A gradient model of cardiac pacemaker myocytes. *Prog Biophys Mol Biol*, 85(2-3):301–323.
- Lu, K., Clark, J. W., Ghorbel, F. H., Ware, D. L., and Bidani, A. (2001). A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the Valsalva maneuver. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281(6):H2661–H2679.
- Luo, C. H. and Rudy, Y. (1991). A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circulation Research*, 68(6):1501–1526.
- Luo, C. H. and Rudy, Y. (1994a). A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circulation Research*, 74(6):1071–1096.
- Luo, C. H. and Rudy, Y. (1994b). A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. ii. afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation. *Circulation Research*, 74(6):1097–1113.
- Malik, M. and Camm, A. J. (1986). Possible pathophysiology of torsade de pointes evaluated by a realistic heart computer model. *Cardiovasc Res*, 20(6):436–443.
- Malik, M., Cochrane, T., Davies, D. W., and Camm, A. J. (1987). Clinically relevant computer model of cardiac rhythm and pacemaker/heart interaction. *Med Biol Eng Comput*, 25(5):504–512.
- Markus, M. and Hess, B. (1990). Isotropic cellular automaton for modelling excitable medi. *Nature*, 347:56–58.
- Matsuoka, S., Sarai, N., Kuratomi, S., Ono, K., and Noma, A. (2003). Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol*, 53(2):105–123.
- McAllister, R. E., Noble, D., and Tsien, R. W. (1975). Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J Physiol*, 251(1):1–59.
- McCulloch, A. D. and Huber, G. (2002). *'In silico' simulation of biological processes*, chapter Integrative biological modelling *in silico*, pages 4–19. Wiley.
- Michailova, A. and McCulloch, A. (2001). Model study of ATP and ADP buffering, transport of Ca(2+) and Mg(2+), and regulation of ion pumps in ventricular myocyte. *Biophys J*, 81(2):614–629.
- Milnor, W. R. (1989). *Hemodynamics*. Williams & Wilkins.
- Mitchell, R. H., Bailey, A., and Anderson, J. (1992). Cellular automaton model of ventricular fibrillation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 39:253–259.
- Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., and Abildskov, J. A. (1964). A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*, 67:200–220.
- Mukkamala, R. and Cohen, R. J. (2001). A forward model-based validation of cardiovascular system identification. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281(6):H2714–H2730.

- Mulquiney, P. J., Smith, N. P., Clarke, K., and Hunter, P. J. (2001). Mathematical modelling of the ischaemic heart. *Nonlinear analysis*, 47:235–244.
- Nash, M. (1998). *Mechanics and material properties of the heart using an anatomically accurate mathematical model*. PhD thesis, University of Auckland.
- Noble, D. (1962). A modification of the Hodgkin–Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials. *J Physiol*, 160:317–352.
- Noble, D. (1975). *The initiation of the heart beat*. Oxford University Press.
- Noble, D. (2002). Modeling the heart—from genes to cells to the whole organ. *Science*, 295(5560):1678–1682.
- Noble, D. (2004). Modeling the heart. *Physiology (Bethesda)*, 19:191–197.
- Noble, D. and Noble, S. J. (1984). A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the DiFrancesco-Noble (1984) equations. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 222(1228):295–304.
- Noble, D., Noble, S. J., Bett, G. C., Earm, Y. E., Ho, W. K. et al. (1991). The role of sodium-calcium exchange during the cardiac action potential. *Ann N Y Acad Sci*, 639:334–353.
- Noble, D., Varghese, A., Kohl, P., and Noble, P. (1998). Improved guinea-pig ventricular cell model incorporating a diadic space, IKr and IKs, and length- and tension-dependent processes. *Can J Cardiol*, 14(1):123–134.
- Noordergraaf, A. (1978). *Circulatory System Dynamics*. Academic Press.
- Nordin, C. (1993). Computer model of membrane current and intracellular Ca²⁺ flux in the isolated guinea pig ventricular myocyte. *Am J Physiol*, 265(6 Pt 2):H2117–H2136.
- Nygren, A., Fiset, C., Firek, L., Clark, J. W., Lindblad, D. S. et al. (1998). Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K⁺ currents in repolarization. *Circ Res*, 82(1):63–81.
- Pandit, S. V., Clark, R. B., Giles, W. R., and Demir, S. S. (2001). A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes. *Biophys J*, 81(6):3029–3051.
- Poole, M. J., Holden, A. V., and Tucker, J. V. (2002). Hierarchical reconstructions of cardiac tissue. *Chaos, Solitons and Fractals* 13, 13:1581–1612.
- Pormann, J. B. (1999). *A Modular Simulation System for the Bidomain Equations*. PhD thesis, Department of Electrical and Computer Engineering, Duke University.
- Priebe, L. and Beuckelmann, D. J. (1998). Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res*, 82(11):1206–1223.
- Puglisi, J. L. and Bers, D. M. (2001). LabHEART: an interactive computer model of rabbit ventricular myocyte ion channels and Ca transport. *Am J Physiol Cell Physiol*, 281(6):C2049–C2060.

- Ramirez, R. J., Nattel, S., and Courtemanche, M. (2000). Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279(4):H1767–H1785.
- Restivo, M., Craelius, W., Gough, W. B., and El-Sherif, N. (1990). A logical state model of re-entrant ventricular activation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 37:344–353.
- Rice, J. J., Winslow, R. L., Dekanski, J., and McVeigh, E. (1998). Model studies of the role of mechano-sensitive currents in the generation of cardiac arrhythmias. *J. Theor. Biol.*, 190:295–312.
- Rice, J. J., Winslow, R. L., and Hunter, W. C. (1999). Comparison of putative cooperative mechanisms in cardiac muscle: length dependence and dynamic responses. *Am J Physiol*, 276(5 Pt 2):H1734–H1754.
- Rideout, V. C. (1991). *Mathematical and Computer Modeling of Physiological Systems*. Prentice-Hall.
- Rodríguez, B., Ferrero, J. M., and Trénor, B. (2002). Mechanistic investigation of extracellular K⁺ accumulation during acute myocardial ischemia: a simulation study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(2):H490–H500.
- Roth, B. J. (2004). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside – Edition 4*, chapter 29 – Two-dimensional propagation in cardiac muscle, pages 267–272. W B Saunders Company.
- Rudy, Y. (2000). From genome to physiome: integrative models of cardiac excitation. *Ann Biomed Eng*, 28(8):945–950.
- Sachse, F. B., Seemann, G., Chaisaowong, K., and Weiss, D. (2003). Quantitative reconstruction of cardiac electromechanics in human myocardium: assembly of electrophysiologic and tension generation models. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14(10 Suppl):S210–S218.
- Sahakian, A. V., Myers, G. A., and Maglaveras, N. (1992). Unidirectional block in cardiac fibers: Effects of discontinuities in coupling resistance and spatial changes in resting membrane potential in a computer simulation study. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(5):510–522.
- Sarai, N., Matsuoka, S., Kuratomi, S., Ono, K., and Noma, A. (2003). Role of individual ionic current systems in the SA node hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol*, 53(2):125–134.
- Sarmesant, M., Faris, O., Evans, F., McVeigh, E., Coudière, Y. et al. (2003). Preliminary validation using in vivo measures of a macroscopic electrical model of the heart. *International Symposium on Surgery Simulation and Soft Tissue Modeling*.
- Saul, J. P. (1998). Respiration and blood pressure variability: mechanical and autonomic influences. *Fundam Clin Pharmacol*, 12 Suppl 1:17s–22s.
- Saul, J. P., Rea, R. F., Eckberg, D. L., Berger, R. D., and Cohen, R. J. (1990). Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol*, 258(3 Pt 2):H713–H721.

- Saxberg, B. E. and Cohen, R. J. (1990). Cellular automata models for reentrant arrhythmias. *J Electrocardiol*, 23 Suppl:95.
- Saxberg, B. E. and Cohen, R. J. (1991). *Theory of the Heart*, chapter Cellular automata models of cardiac conduction, page 437. Springer Verlag.
- Seemann, G., Sachse, F. B., Weiss, D. L., and Dössel, O. (2003). Quantitative reconstruction of cardiac electromechanics in human myocardium: regional heterogeneity. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14(10 Suppl):S219–S228.
- Seidel, H. and Herzog, H. U. (1998). Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 115:145–160.
- Shannon, T. R., Wang, F., Puglisi, J., Weber, C., and Bers, D. M. (2004). A mathematical treatment of integrated Ca dynamics within the ventricular myocyte. *Biophys J*, 87(5):3351–3371.
- Shaw, R. M. and Rudy, Y. (1997). Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovascular Research*, 35:256–272.
- Shim, E. B., Kamm, R. D., and et R. G. Mark, T. H. (1999). Computational modeling of cardiovascular system after the fontan procedure. *Bioengineering conference*.
- Siregar, P., Chahine, M., Lemoulec, F., and Beux, P. L. (1995). An interactive qualitative model in cardiology. *Comput Biomed Res*, 28(6):443–478.
- Smith, J. M. and Cohen, R. J. (1984). Simple computer models predicts a wide range of ventricular dysrhythmias. *P.N.A.S*, 81:233–237.
- Smith, N., Stevens, C., Pullan, A., and Hunter, P. (2003). New developments in an anatomical framework for modeling cardiac ischemia. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 13:3717–3722.
- Smith, N. P., Nickerson, D. P., Crampin, E. J., and Hunter, P. J. (2004). Multiscale computational modelling of the heart. *Acta Numerica*, pages 371–431.
- ten Tusscher, K. H. W. J., Noble, D., Noble, P. J., and Panfilov, A. V. (2004). A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286(4):H1573–H1589.
- Tsitlik, J. E., Halperin, H. R., Popel, A. S., Shoukas, A. A., Yin, F. C. et al. (1992). Modeling the circulation with three-terminal electrical networks containing special nonlinear capacitors. *Ann Biomed Eng*, 20(6):595–616.
- Urbaszek, A. and Schaldach, M. (1997). Hemodynamic aspects of rate-responsive pacing - a simulation study. *Advances in Engineering Software*, 28:385–393.
- Ursino, M. and Magosso, E. (2003). Role of short-term cardiovascular regulation in heart period variability: a modeling study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284(4):H1479–H1493.
- van der Pol, B. (1926). On relaxation oscillations. *Philosophical Magazine*, 2:978–989.

- van Roon, A. M. (1998). *Short-term cardiovascular effects of mental tasks*. PhD thesis, University of Groningen.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J. et al. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507):1304–51.
- Vermeiren, C. (1996). *Analyse et modélisation du système cardio-vasculaire et sa régulation à court terme par le système autonome*. PhD thesis, Université de Paris Val de Marne.
- Virag, N., Vesin, J., and Kappenberger, L. (1998). A computer model of cardiac electrical activity for the simulation of arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21(11 Pt 2):2366–2371.
- Wesseling, K. H. and Settels, J. J. (1993). Circulatory model of brao- and cardio-pulmonary reflexes. *Blood Pressure and Heart Rate Variability*, pages 56–67.
- Widman, L. E. (1991). The einthoven system: toward an improved cardiac arrhythmia monitor. *Annu Symp Comput Appl Med Care*, pages 441–445.
- Wilders, R., Jongasma, H. L., and van Ginneken, A. C. G. (1993). Membrane currents underlying pacemaker depolarization in rabbit sinoatrial cells: a model approach. *Progress in Pharmacology Research*, 2:35–44.
- Winslow, R. L. and Boguski, M. S. (2003). Genome informatics: current status and future prospects. *Circ Res*, 92(9):953–961.
- Winslow, R. L. and Gao, Z. (2005). Candidate gene discovery in cardiovascular disease. *Circ Res*, 96(6):605–606.
- Winslow, R. L., Rice, J., Jafri, S., Marbán, E., and O’Rourke, B. (1999). Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, II: model studies. *Circ Res*, 84(5):571–586.
- Zhang, H., Holden, A. V., and Boyett, M. R. (2000). Computer modelling of the sinoatrial node. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 2(2).

Deuxième partie

Modélisation multiformalisme

Chapitre 3

Concepts de modélisation et de simulation

L'objectif de ce chapitre est de proposer un cadre formel à la modélisation et à la simulation, d'un point de vue informatique, applicable aux sciences du vivant et à la modélisation du système cardiovasculaire en particulier. Ce cadre générique est inspiré et transposé des travaux existants et de la théorie de la modélisation et de la simulation introduite par Zeigler (Zeigler et al., 2000) et reprise par Vangheluwe (Vangheluwe, 2001). Dû au contexte hautement pluridisciplinaire de la modélisation, il est important que le vocabulaire utilisé soit clairement défini pour tous les utilisateurs, afin de faciliter un développement et une implémentation informatique de la librairie de modélisation et de simulation proposée. Le cadre général de modélisation et de simulation, adapté pour notre propos, est défini dans la première partie. La partie suivante aborde les différentes étapes de création d'un modèle, alors que la dernière partie se focalise sur la simulation.

3.1 Cadre général de modélisation et de simulation

La modélisation cherche à représenter le fonctionnement d'un système réel, en associant les trajectoires d'entrée et de sortie observées du système (figure 3.1). Les objectifs de la modélisation peuvent être multiples et concernent :

- la **description** d'un système ou d'un processus de manière compacte. La loi d'Ohm modélisant un système résistif $U = RI$ permet, par exemple, de résumer et décrire le fonctionnement du système ;
- l'**explication** et l'**interprétation** d'un ensemble de données recueillies au cours d'un test. Bien souvent, la capacité à résumer et décrire le fonctionnement d'un système va de paire avec l'interprétation. Ces capacités d'interprétation sont particulièrement utiles dans les systèmes les plus complexes où elles permettent de mieux comprendre l'observation. Les interprétations ou diagnostics à base de modèle permettent d'estimer les paramètres optimaux d'un modèle par rapport aux observations réelles (cliniques par exemple) afin d'aider à l'interprétation du phénomène observé ;
- la **prédiction** d'un résultat expérimental. Ainsi, la loi d'Ohm permet de prédire une tension en fonction d'un courant donné, pour une valeur de résistance, sans avoir à procéder à une mesure expérimentale (même si cette résistance n'est pas disponible par

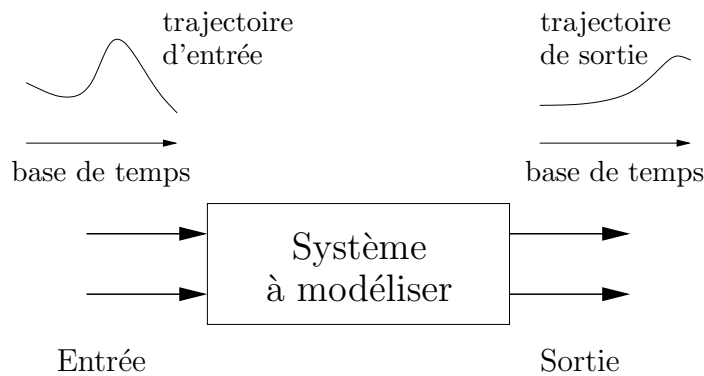


FIG. 3.1 – Système entrée/sortie.

exemple).

La figure 3.2 présente les concepts de modélisation introduits par Zeigler (Zeigler et al., 2000) et repris par Vangheluwe (Vangheluwe, 2001). Cinq entités principales peuvent être identifiées dans ce cadre général de modélisation et de simulation :

Le **système source** est une source réelle ou artificielle de données. Il correspond à un objet du monde réel défini sous certaines conditions et ne considérant que des aspects spécifiques de sa structure et de son comportement. Ce système est *connu* avant la modélisation.

Le **cadre expérimental** spécifie sous quelles conditions le système est observé ou expérimenté. En tant que tel, ce cadre expérimental renseigne sur les objectifs de l'expérimentateur, que ce soit sur un système réel ou, à travers la simulation, sur un modèle. Ce cadre est *construit* et *défini* pour la modélisation.

La **base de données comportementale** regroupe un ensemble de données descriptives du comportement du système, qui dépend du cadre expérimental utilisé. Ces données sont *observées* avant et/ou pendant la modélisation grâce à l'expérimentation.

Le **modèle** correspond à une description comportementale du système source dans le cadre expérimental. Un modèle est *construit* au cours du processus de modélisation.

Le **simulateur** est un outil informatique qui permet de générer le comportement du modèle. Le simulateur doit être adapté à la structure du modèle utilisé. Il est souvent *construit* en parallèle avec le modèle.

Deux concepts distincts apparaissent dans la représentation abstraite d'un système concret : la modélisation et la simulation. Il convient dans un premier temps de définir clairement chacun de ces concepts et de déterminer leurs liens mais aussi leurs différences.

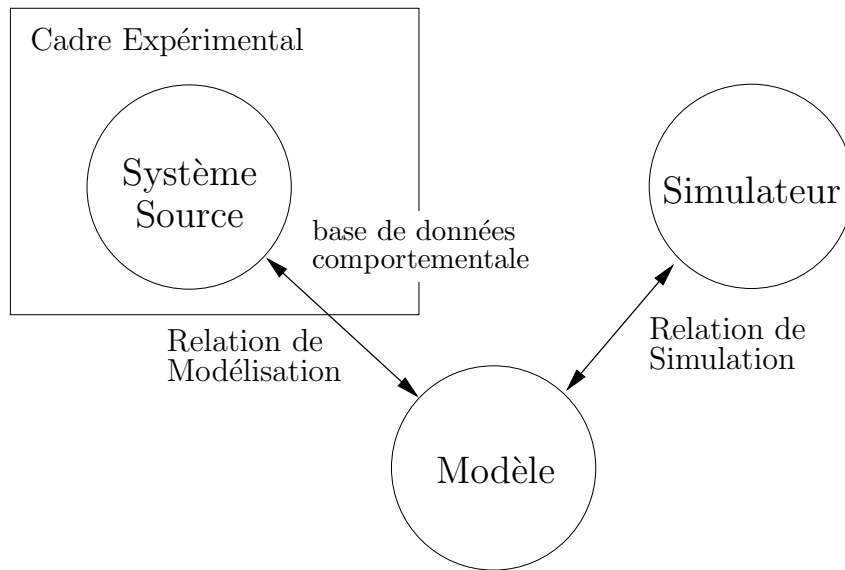


FIG. 3.2 – Relations entre les entités basiques de la modélisation et la simulation.

3.1.1 Modèle – Modélisation

Un **modèle** est un ensemble d'instructions, règles, équations ou contraintes pour générer un comportement entrée/sortie (E/S) (Zeigler et al., 2000). Il s'agit donc d'une représentation simplifiée et compacte de la connaissance sur la structure et le fonctionnement d'un système à étudier.

La démarche de modélisation s'effectue toujours en fonction d'un objectif et suivant une certaine méthodologie (Cobelli et Carson, 2001) (figure 3.3). Bien souvent, dans le cadre de systèmes complexes, la modélisation est un moyen de décrire le comportement d'un système, sous certaines conditions et certains paramètres initiaux, d'une manière simplifiée et plus facile à étudier (Mallet, 2002). Cependant, ce n'est qu'une représentation limitée de la réalité à un niveau de détail donné et dans un contexte d'application précis.

Les objectifs généraux de la modélisation concernent principalement la description, l'explication, l'interprétation et la prédiction. Cependant, chaque discipline peut avoir des objectifs ou des besoins en modélisation plus spécifiques. Quelques exemples seront mentionnés au cours de ce chapitre et des modèles de l'activité cardiaque ont été présentés au chapitre 2.

3.1.2 Simulateur – Simulation

Un **simulateur** est un agent capable d'interpréter les instructions d'un modèle et de générer son comportement (Zeigler et al., 2000).

La **simulation** est le processus de génération des sorties du modèle pour un ensemble de paramètres donnés et de conditions d'entrée durant un intervalle de temps donné.

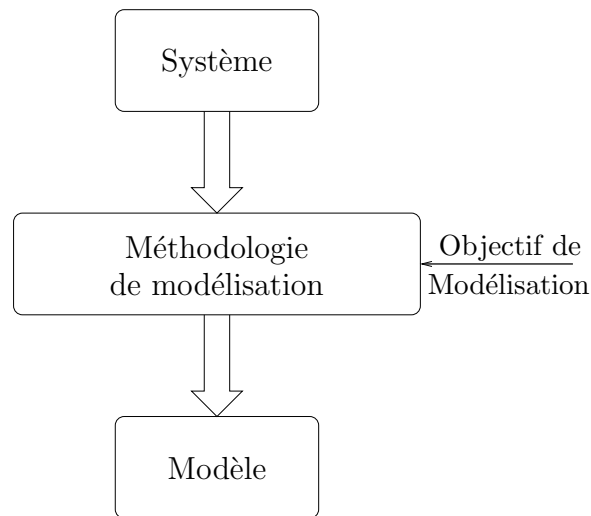


FIG. 3.3 – Modélisation : transformer un système en modèle en fonction d’un objectif et suivant une méthodologie.

La simulation peut être utilisée dans des situations où il n’est souvent pas possible d’effectuer des expériences. Parmi ces situations délicates, on peut citer celles où l’expérimentation réelle ne peut pas du tout être effectuée (dans des milieux critiques par exemple), est trop difficile ou complexe (étude de la sédimentation future d’un bassin d’alluvions par exemple), est trop dangereuse (risques d’explosions), n’est pas éthique (expérimentation animale) ou s’étale sur une échelle temporelle très longue (dégradation de la forêt amazonienne par exemple) pour tirer des conclusions exploitables. La simulation est donc une alternative permettant de dépasser ces limitations. Récemment, dans le cas des sciences du vivant, le processus d’expérience virtuelle a été décrit sous le nom d’expérimentation *in silico* en complément aux expérimentations *in vivo* puis *in vitro* (Kohl et al., 2000).

Les algorithmes, les processeurs informatiques, mais aussi l’esprit humain peuvent être des simulateurs. Néanmoins, dans un traitement informatisé du problème, chaque grand type de modèle (défini par le formalisme qui lui correspond) possède un (ou plusieurs) simulateur(s) associé(s).

La figure 3.4 étoffe et enrichie la démarche de modélisation et de simulation telle que vue par Vangheluwe (Vangheluwe, 2001). Les notions abordées restent ici volontairement abstraites et génériques. Elles seront spécifiées tout au long de ce manuscrit. Les sections suivantes traiteront respectivement du processus de création d’un modèle puis de la simulation.

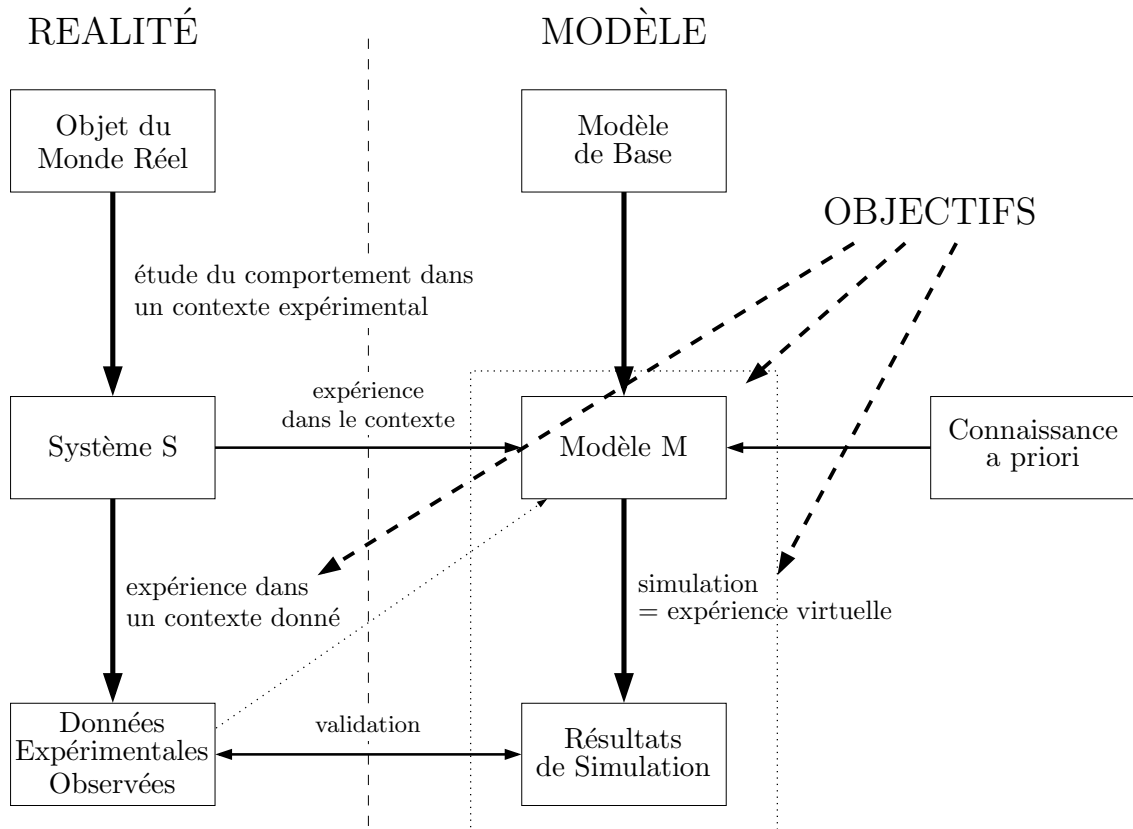


FIG. 3.4 – Modélisation et Simulation – d'après (Vangheluwe, 2001).

3.2 Création d'un modèle

Plusieurs étapes clés apparaissent dans le processus de modélisation. Avant de créer le modèle, il faut définir le niveau d'abstraction le plus adapté au besoin de l'application voulue. Il est ensuite important de définir une manière de décrire le modèle. Enfin il faut identifier les différents paramètres du modèle et valider sa construction en comparant les trajectoires simulées et les trajectoires observées. Les paragraphes suivants présentent les différentes étapes de création d'un modèle.

3.2.1 Niveaux de spécification des systèmes

*Un système donné peut être modélisé à différents niveaux d'abstraction en fonction de son application ou du niveau de connaissances intégrées. On appelle **niveau de spécification** d'un système le niveau auquel il est modélisé.*

La théorie de la modélisation et de la simulation introduite par Zeigler (Zeigler et al., 2000) propose une hiérarchie de spécification des systèmes. Cette hiérarchie a été définie pour fournir une correspondance entre chaque niveau de modélisation. Le tableau 3.1 présente de manière synthétique la hiérarchie proposée par Zeigler. A chaque niveau de description

TAB. 3.1 – Hiérarchie de spécification des systèmes.

Niveau	Spécification	Connaissances à ce niveau
0	Cadre d'observation	Quelles variables mesurer et sur quelle base de temps les observer.
1	Comportement E/S	Couples E/S obtenus à partir des observations du système source.
2	Fonctionnement E/S	Connaissance de l'état initial ; une sortie unique est associée à un stimulus d'entrée.
3	Transition entre les états	Comment les entrées affectent les états ; état suivant en fonction de l'état présent et des entrées ; sortie générée par un état donné.
4	Système couplé	Composants du système ; couplage entre les différents constituants.

correspond un type de modélisation défini en fonction des connaissances existantes.

Le **cadre d'observation** permet d'identifier les différentes entrées et sorties observables du système. Il a pour but de définir des variables d'état possible sans pour autant chercher à approfondir les phénomènes sous-jacents. Un tel cadre permet la définition d'expérimentations sur le système. La figure 3.1 représente de manière synthétique comment le système reçoit, dans ce cadre d'observation, des stimuli ordonnés en entrée provoquant une réponse en sortie. Le choix de la manière et du détail de représentation de ces ports E/S dépendent des objectifs de modélisation et sont spécifiés par le cadre expérimental.

Le **comportement E/S** d'un système correspond à l'ensemble des couples E/S obtenus par observation. Ici, un modèle se limite alors à un tableau des différentes relations E/S possibles. Le **fonctionnement E/S** ajoute la prise en compte d'états initiaux à la spécification précédente ainsi que la définition d'une fonction reliant entrées et sorties. L'état initial permet alors de déterminer la réponse unique à n'importe quelle entrée.

Un tel niveau de spécification des systèmes conduit à la création de modèles appelés *modèles d'observation* (Mallet, 2002), *modèles de données* ou *modèles boîte noire* (Cobelli et Carson, 2001), ou encore, de manière générale, *modèle de surface*, en faisant allusion aux connaissances "superficielles" qui sont représentées dans ce type de modèles. Le processus de construction d'un tel modèle est présenté à la figure 3.5. A ce niveau, l'objet de la modélisation est de formuler des équations – fonctions des entrées observées – permettant de reconstituer les sorties observées, sans tenir compte de la *structure* ou des *paramètres* réels du système. Un tel modèle se limite donc à reproduire la morphologie et la dynamique des observations.

Dans une telle représentation morphologique, les paramètres n'ont que peu de sens physique (ou physiologique). Par contre de tels modèles sont avantageux par leur simplicité

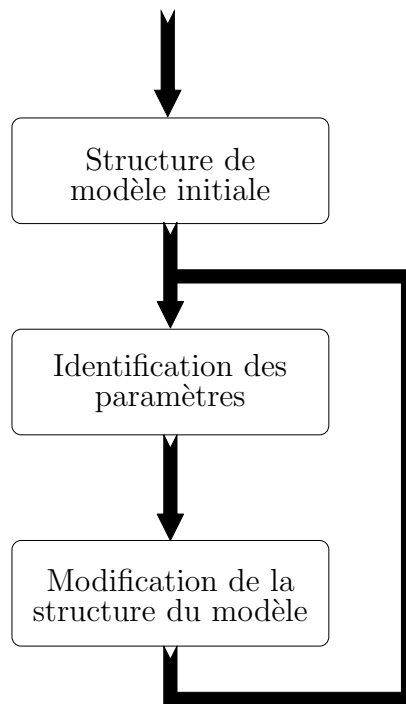


FIG. 3.5 – Modélisation de surface.

et leurs capacités temps réel. Ce type de modèle est, dans la plupart des cas, basé sur une structure mathématique donnée pour laquelle la structure est adaptée par identifications récursives des paramètres (voir figure 3.5). C'est par exemple le cas des modèles auto-régressifs (Korhonen et al., 1996). Dans d'autres cas, ces modèles peuvent être créés comme une simplification de modèles plus complexes, comme par exemple le modèle de potentiel d'action de FitzHugh et Nagumo (FitzHugh, 1961) présenté au chapitre 2.

Les **transitions entre états** correspondent au niveau suivant de spécification des systèmes. Ce niveau permet de définir, en plus de l'information à l'état initial, comment ces transitions interviennent en réponse à des variations de trajectoires des entrées. Cela permet de prendre en compte une évolution dynamique du système.

A un tel niveau de caractérisation apparaît la notion d'état du système. Pour Mallet (Mallet, 2002), l'état d'un système est l'ensemble des grandeurs qu'il est nécessaire de connaître à une date donnée pour que l'on puisse prédire les observations à une date ultérieure, connaissant les principes d'évolution du système et les stimulations qui lui sont appliquées. Les modèles de type automates cellulaires (Moe et al., 1964) présentés au chapitre 2, où l'évolution d'un système est décrite par une succession d'états et de transitions possibles, sont associés à ce niveau.

Enfin, le plus haut niveau de spécification des systèmes, **système couplé**, permet de définir la structure et le fonctionnement interne du système, jusque là basé uniquement sur des connaissances physiques inexistantes ou partielles du système étudié. Cela permet de représenter explicitement les différents modules ou sous-systèmes qui constituent le système

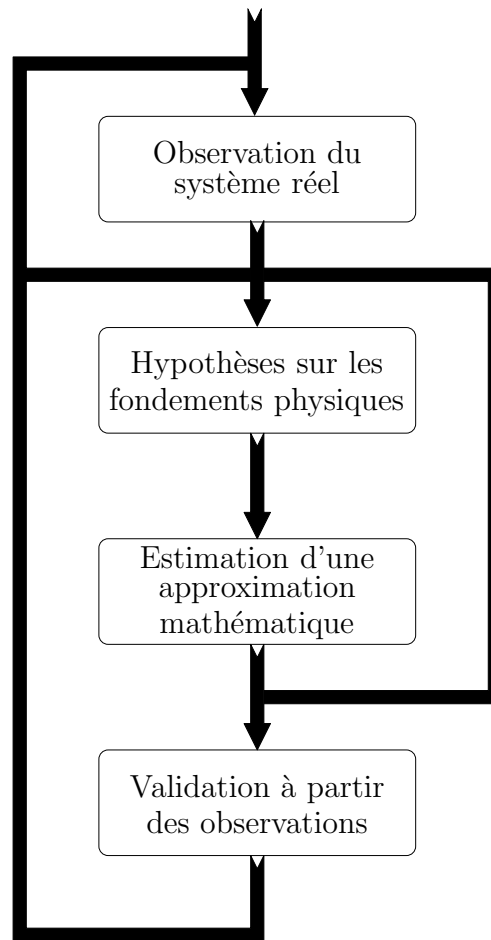


FIG. 3.6 – Modélisation en profondeur.

observé et de prendre en compte à la fois la disposition spatiale et le lien de couplage entre des éléments eux mêmes modélisés à des niveaux pouvant être plus faibles. Parmi ces éléments couplés, certains peuvent très bien représenter une structure d'éléments déjà couplés. Un système dans sa globalité peut donc être vu comme une imbrication successive de sous-systèmes (ou éléments).

Les deux derniers niveaux (3 et 4) introduits par Zeigler peuvent correspondre à ce que Mallet et Cobelli ont appelé, dans le cadre de la modélisation physiologique, *modèle de connaissances* ou *modèle du système* avec une intégration à chaque plus importante des connaissances physiques relatives au comportement du système. Le processus de création d'un modèle à un tel niveau, encore appelé *modèles profonds* en intelligence artificielle, est présenté à la figure 3.6. Les différents paramètres du modèle ont alors une interprétation physique ou physiologique directe. Par contre, de tels modèles sont plus complexes que les modèles de surface et nécessitent des ressources informatiques et des temps de calcul plus importants. L'exemple d'un tel niveau de modélisation est le modèle de potentiel d'action de Hodgkin et Huxley (Hodgkin et Huxley, 1952) présenté au chapitre 2.

En définitive, pour prendre en compte la complexité du problème, il convient de bien définir le niveau de détail voulu en fonction de l'application visée, afin d'éviter un raffinement trop détaillé ou une simplification extrême. Bien souvent ce niveau de détail sera aussi dépendant de la qualité des moyens d'observation et du degré de connaissance apporté par l'expérimentation réelle. Le passage d'un niveau de forte connaissance (indice élevé) vers un niveau de plus faible connaissance (indice plus faible) ne semble pas poser de problèmes majeurs, en revanche le passage inverse (de faible connaissance à forte connaissance) est plus problématique et rarement résolu de nos jours ; en effet il n'existe bien souvent pas de solution unique à un tel problème.

Un exemple proposé par Mallet (Mallet, 2002) permet d'illustrer les capacités d'abstraction et de prédiction de la modélisation. Il montre en outre la possibilité d'accéder à des grandeurs non directement observables et, d'une manière plus générale, que les capacités prédictives d'un modèle et la facilité d'interprétation de ses paramètres augmentent avec le volume de connaissances ou d'hypothèses utilisées dans sa caractérisation comme suggéré par le tableau 3.1. On notera clairement le plus grand pouvoir d'interprétabilité de modèles avec des paramètres physiques ou physiologiques par rapport à des modèles dits morphologiques.

Supposons que l'on s'intéresse à la filtration glomérulaire, c'est à dire à l'aptitude du rein à épurer le milieu circulant. On injecte dans la circulation une substance uniquement filtrée par le rein, exogène ou endogène, marquée dont on suit, grâce à des prélèvements successifs, l'évolution de la concentration au cours du temps. L'allure de la décroissance au cours du temps suggère le modèle (ainsi caractérisé par *analyse superficielle*)

$$C(t) = C_0 \cdot \frac{a}{t + a}$$

Ce modèle permet de cerner les caractéristiques essentielles de l'évolution des concentrations mais non du phénomène de filtration ; en particulier il ne possède pas de vertus prédictives claires.

Cette même question peut être abordée par une analyse opérationnelle, fondée par exemple sur la loi de Fick. Il en résulte une équation décrivant l'évolution de la concentration

$$\frac{dC}{dt} = -kC + \frac{q}{V}$$

où q est le débit massique perfusé (entrée analogue de la stimulation qu'est la perfusion). Ce modèle très simple possède des capacités prédictives incomparables au précédent ; son usage permet de prédire l'évolution des concentrations résultant de perfusions administrées à des débits présentant des décours temporels quelconques ; le paramètre k est directement relié au débit de filtration glomérulaire qui peut donc être "mesuré" grâce au modèle. . .

3.2.2 Description des systèmes

Un formalisme (de description) est un cadre qui permet la définition d'un modèle.

Indépendamment du niveau de spécification utilisé, il existe en effet plusieurs manières de décrire le fonctionnement d'un système, et donc plusieurs formalismes de description des modèles. Ils peuvent aller d'une simple description littérale des différentes séquences

du comportement jusqu'à un ensemble d'équations mathématiques formelles. La plupart du temps, chacun définit, ou utilise de manière intuitive, le langage de description qui lui paraît le plus adapté à ses besoins, ses connaissances et son milieu. Ainsi, un touriste en vacances décrira les phénomènes de marée comme une alternance toutes les six heures entre la montée et la descente de la mer, alors que le physicien décrira ce même phénomène avec des relations mathématiques tenant compte des interactions avec la lune par exemple.

Cet exemple, peut-être extrême, illustre tout de même l'importance de la manière dont on décrit un système pour le modéliser. Différents formalismes à différents niveaux de détails peuvent décrire le même phénomène en fonction du besoin de l'utilisateur. Dans d'autres cas, un nouveau formalisme de description peut être défini afin d'aborder un système d'une manière différente. Le choix du formalisme *ad hoc* de représentation fait partie de la démarche de modélisation et dépend fortement du niveau de détail du modèle, de la précision voulue mais aussi de l'application et de l'utilisation finale du modèle.

A première vue, l'existence de nombreux formalismes différents peut dérouter quand il s'agit de les étudier voire même d'en choisir un pour représenter un système. Néanmoins, les travaux en théorie de la modélisation et de la simulation visent à regrouper et classer les formalismes (Zeigler et al., 2000; Vangheluwe, 2001). Basiquement, les formalismes peuvent aller d'une description littérale du comportement jusqu'à plusieurs équations mathématiques (modélisation "quantitative"), en passant par la modélisation "qualitative". S'il est acquis que l'approche descriptive n'est guère exploitable dans un traitement standardisé et informatisé de la modélisation, d'autres approches, et pas seulement celles basées sur des équations mathématiques, peuvent être utilisées dans les traitements automatisés.

La modélisation qualitative est un moyen quelque peu formalisé de décrire des systèmes complexes. Comme son nom l'indique, elle est basée sur un raisonnement qualitatif (Kuipers, 1986; Travé-Massuyès et al., 1997) qui trouve sa motivation dans la compréhension du "bon sens" humain. Développé pour les sciences de l'ingénieur, cette approche cherche à répondre aux objectifs de compréhension et gestion globale de systèmes généralement connus que de façon partielle et avec des niveaux de connaissance hétérogènes et imprécis. Toute une série de formalismes dits qualitatifs a été développée. Ils sont basés sur :

- une **algèbre de signes** où les variables ne prennent qu'un nombre fini de valeurs (à savoir $\{+,0,-\}$). Une telle algèbre permet d'étudier les variations des grandeurs simulées ;
- un **raisonnement sur les ordres de grandeur** de la même manière qu'un physicien ou un ingénieur procède pour vérifier la cohérence de ses résultats ou pour négliger des grandeurs par rapport à d'autres ;
- un **raisonnement sur les intervalles** qui associe à chaque variable du problème un domaine de valeurs réelles. Des contraintes et une arithmétique sur les intervalles permettent de définir des évolutions des variables ;
- un **raisonnement sur les ordres de croissance** qui consiste surtout en une analyse asymptotique de calculs complexes.

De tels formalismes ont été utilisés pour la modélisation de différents processus industriels aussi bien qu'en écologie ou en économie. Ce type de raisonnement qualitatif a été défini comme un complément aux modèles quantitatifs, en particulier pour combler certaines insuffisances où les connaissances sont peu formalisées ou difficilement quantifiables. Ce type

de formalisme nécessite un simulateur spécifique (comme *QSim* par exemple) et ne sera pas développé dans la suite de ce manuscrit.

Concernant la modélisation quantitative d'une manière générale, les formalismes continus (bond graphs, fonctions de transfert au sens large, équations différentielles ordinaires, équations aux dérivées partielles, ...) s'opposent aux formalismes discrets (automates cellulaires, diagrammes d'états, réseaux de Petri, ...). Les systèmes sont modélisés par des approches mathématiques décrivant leur comportement à une échelle et un niveau de détail donné. Trois grands types de modèles génériques ont alors été définis par Zeigler (Zeigler et al., 2000) :

- **DESS** : Differential Equation System Specification - Spécification du système par équations différentielles ;
- **DTSS** : Discrete Time System Specification - Spécification du système par des modèles à temps discret ;
- **DEVS** : Discrete EVent system Specification - Spécification du système par des modèles à événements discrets.

Chaque formalisme possède ses propres caractéristiques et la normalisation de ces approches vise à définir, de manière standard, les modèles entrant dans le même cadre de définition. Une telle généralisation permet de définir des techniques et outils performants et réutilisables pour chaque type de modèle.

La définition d'un système par équations différentielles (DESS) est basée sur un modèle à temps continu dont le comportement est régi par un système d'une ou plusieurs équations différentielles. Un tel modèle est alors défini par :

- un ensemble d'entrées ;
- un ensemble de sorties ;
- un ensemble d'états ;
- une application donnant la quantité de variation du système (modèle dérivatif), en fonction de l'état du système et des entrées, pour une unité de temps ;
- une application donnant la sortie du système en fonction de l'état du système et/ou des entrées.

Un système défini par des modèles à temps discrets (DTSS) est basé sur une base de temps isomorphe à \mathbb{N} , c'est à dire que les variations de l'état du système n'interviennent qu'à des intervalles réguliers. Un tel modèle est caractérisé par :

- un ensemble d'entrées ;
- un ensemble de sorties ;
- un ensemble d'états ;
- une application de transition d'état du système (modèle dérivatif) en fonction de l'état du système et des entrées ;
- une application donnant la sortie du système en fonction de l'état du système et/ou des entrées.

Un système défini par événements discrets (DEVS) dispose, comme les modèles précédents, d'un ensemble d'entrées, de sorties et d'états séquentiels, ainsi que d'une application donnant

la sortie du système en fonction de l'état présent. Sa particularité réside dans le fait que chaque état est caractérisé par une durée d'activité; deux types de transitions sont alors définis :

- une transition interne vers l'état suivant, en fonction de l'état présent, a lieu si aucun événement externe n'est intervenu pendant la durée d'activité de l'état présent. C'est la transition "naturelle" du système;
- si un événement externe intervient pendant la durée d'activité de l'état présent, une transition externe a lieu vers un état suivant en fonction de l'état présent, du temps écoulé depuis la dernière transition et de l'événement externe provoquant cette transition.

De nombreuses similarités ressortent de ces trois formalismes. Ils sont tous les trois définis par des ensembles d'entrées, d'états et de sorties, et, par une application donnant la sortie en fonction de l'état présent. Ils ne diffèrent que par les moyens utilisés pour calculer les transitions. Autrement dit, leurs simulateurs seront différents, mais leur définition peut être basée sur une structure commune. Cette grande similarité dans la définition des formalismes permet de faciliter la mise en relation de plusieurs modèles définis différemment et a conduit à des recherches sur la création d'un "modèle de modèles" ou "méta-modèle" (*cf.* section suivante). La définition d'une entité modèle unique est alors possible; elle regrouperait toutes les caractéristiques communes de ces trois formalismes en plus de plusieurs fonctions génériques permettant de déterminer l'état du système à un instant donné : dérivées, transitions ... Le type de formalisme utilisé ne serait plus qu'un paramètre permettant de choisir un simulateur adéquat (nous en verrons aussi un exemple au chapitre 5 lors de la présentation des résultats).

Il est clair dans cette définition générique des formalismes que l'on retrouve surtout une différence entre les approches à *événements continus* et celles à *événements discrets*. En effet, sauf à effectuer une résolution analytique des problèmes, toute résolution numérique d'un système d'équations différentielles nécessitera une discrétisation de la base de temps. De notre point de vue DESS et DTSS sont alors équivalents.

3.2.3 Méta-modélisation

Comme il a été vu dans les chapitres précédents, différents formalismes existent pour décrire les systèmes. Bien souvent, des composants très divers peuvent se retrouver dans un même système et certaines fois, un même phénomène ne sera pas décrit par le même formalisme en fonction du niveau de résolution auquel il sera considéré. D'une manière générale, l'explosion de la demande en modélisation et de son utilisation dans de nombreux domaines, nécessite de définir une approche permettant un échange et une communication entre différents modèles même si les formalismes utilisés sont différents. Le tableau 3.2 présente le concept de niveaux de modélisation ou méta-modélisation tel que défini par Vangheluwe (Vangheluwe et de Lara, 2002; Vangheluwe et al., 2002; Vittorini et al., 2004).

Dans cette approche, un formalisme est vu comme un modèle du langage de modélisation appelé **méta-modèle**. Il décrit les différentes structures possibles pouvant être exprimées par ce langage. Il permet de capter et de représenter les composants de tout type de modèle (entrée, sorties, ...) ainsi que sa structure et les relations entre ces différents composants. Le langage de description de ces deux derniers points est alors spécifique à un méta-modèle donné. La librairie de modélisation et de simulation présentée au chapitre 4 est définie à ce

TAB. 3.2 – Niveaux de méta-modélisation.

Niveau	Description	Exemples
Méta-méta-modèle	Langage utilisé pour spécifier les formalismes	Diagrammes UML
Méta-modèle	Formalismes utilisés pour représenter un modèle	Automate à états finis, équations différentielles ordinaires
Modèle	La description d'un objet dans un certain formalisme	$\frac{dV}{dt} = -\frac{V}{RC}, V(0) = 0$

niveau de méta-modèle.

Le niveau supérieur, **méta-méta-modèle**, permet de modéliser ou de décrire les méta-modèles. Ce niveau regroupe les différents éléments nécessaires pour définir un formalisme. Il s'agit alors d'un langage défini à un niveau plus abstrait et descriptif que les formalismes précédemment présentés. Le passage de ce langage à un formalisme donné directement simulable peut se faire en utilisant des outils automatiques de transformation. Les langages de description actuels sont basés sur une approche XML (eXtensible Mark up Language). Dans les sciences du vivant, les initiatives actuelles (*CellML*¹, *GDR Stic-Santé*²) visent à définir un méta-langage de description et d'échange des modèles. Si ces démarches sont nécessaires et conséquentes afin d'harmoniser les travaux de la communauté scientifique, peu d'outils de simulation des modèles n'existent à proprement parler. Même si l'échange de modèles se trouve facilité par ces réflexions, chacun se retrouve à simuler en fonction de ses propres outils et connaissances. L'objectif de notre travail est de contribuer à la création d'un tel outil générique, permettant en plus, d'utiliser des formalismes différents simultanément.

3.2.4 Identification

L'identification du modèle est l'étape qui consiste à trouver les paramètres, voire même la structure du modèle, les plus adaptés aux observations expérimentales réelles (figures 3.5 et 3.6). Pour effectuer cette étape, parfois appelée *estimation des paramètres*, le modélisateur a besoin de données expérimentales. Ces données peuvent provenir des dynamiques intrinsèques d'un système (bruit, oscillations spontanées) mais la plupart du temps ces données proviennent d'expériences spécifiques. Les protocoles expérimentaux doivent alors être appropriés et pertinents de manière à fournir des informations sur les paramètres inconnus du modèle.

¹<http://www.cellml.org>

²<http://stic-sante.org>

Durant le processus d'identification, plusieurs erreurs peuvent apparaître à la fois sur les données et sur le modèle. Les erreurs sur les données sont vues comme des erreurs de mesure inhérentes à l'observation (bruit de mesure, perturbations). Une observation expérimentale est donc une information dégradée de manière non contrôlée par une erreur. Les erreurs induites sur le modèle sont dues à la fois à l'approximation inéluctable introduite lors de la modélisation mais aussi aux approximations liées à une résolution informatique par nature approchée. Toutes ces erreurs doivent être connues, estimées et dans l'idéal quantifiées de manière à définir la précision du modèle. En effet, un modèle n'étant qu'une représentation de la réalité sous certaines conditions et pour une application donnée, une erreur peut être acceptée à partir du moment où elle est prise en compte dans l'exploitation du modèle. L'étape d'identification d'un modèle repose alors, quant à elle, sur la définition d'un critère exprimant le rapport sorties-observations et sur la mise en œuvre de méthodes d'optimisation des paramètres du modèle.

Dans cette phase d'identification, il convient d'étudier l'influence de la variation des paramètres du modèle sur les sorties. L'analyse de sensibilité permet alors de déterminer la sensibilité des sorties par rapport à un changement de paramètres. Si un petit changement dans un paramètre induit une variation forte des sorties, celles-ci seront dites sensibles à ce paramètre. Ainsi, les paramètres doivent être déterminés de façon précise de manière à limiter la sensibilité du modèle. Il convient de préciser que cette phase d'identification et d'estimation des paramètres prend une place particulière en sciences du vivant car elle s'interprète alors comme un niveau diagnostic et explicatif de l'état de santé d'un patient par exemple, comme nous le verrons au chapitre applications.

3.2.5 Vérification et validation

La vérification consiste à s'assurer que la résolution numérique fournit des résultats corrects à partir des équations du modèle. Cette étape peut présenter des difficultés car, bien souvent, il n'y a aucune solution analytique avec laquelle effectuer des comparaisons. La vérification de l'exactitude du code peut être effectuée par la définition d'équations supplémentaires permettant de vérifier l'homogénéité des variables utilisées et les conservations de masse, de charge ou d'énergie. La stabilité numérique des algorithmes de résolution est étudiée en utilisant différentes durées de pas de simulation et différents algorithmes d'intégration. Dans certains cas il est possible de tester le comportement aux limites et de le comparer avec des résultats analytiques connus ou des solutions simplifiées. De telles procédures ne garantissent pas, mais aident cependant à s'assurer, l'exactitude du modèle mathématique (indépendamment de sa validité concernant des données expérimentales), des algorithmes de résolution numérique, et du code machine développé.

La validation, par comparaison des solutions obtenues après simulation avec les données expérimentales, est la base de n'importe quel projet de modélisation. Sans cette étape, l'objectif premier de la modélisation, qui est de représenter le comportement d'un système réel sous certaines conditions, perd son sens. La véritable validation exige de tester le modèle, composant par composant et niveau par niveau, par rapport à des données expérimentales soigneusement choisies en fonction de critères de qualité. Cette exigence, qui est bien souvent limitée par les difficultés d'accès à de telles données (détruites, protégées, ...), plaide en faveur du développement de bases de données expérimentales globales servant de références. De plus, en sciences du vivant, des problèmes d'observabilité des systèmes réels sont courants. En

pratique, un modèle pourra alors être considéré comme validé lorsque ses résultats sont corrects pour un ensemble varié d'observations, de préférence obtenues dans plusieurs laboratoires différents.

3.3 Simulation

Comme il a été mentionné précédemment, la simulation est l'opération qui consiste à générer les sorties d'un modèle suivant certaines conditions. La figure 3.7 proposée par Vangheluwe (Vangheluwe, 2001) présente le parallèle entre l'expérimentation et la simulation, qui correspond à une expérience virtuelle ou une "expérimentation *in silico*".

La simulation peut être effectuée soit durant la construction du modèle ou une fois le modèle complété. Durant la phase de conception, la simulation permet de vérifier si la représentation du modèle proposée est appropriée et de l'adapter au besoin (figures 3.5 et 3.6). En effet, on peut comparer la réponse simulée avec la réponse expérimentale dans des conditions similaires. Une fois le modèle construit, la simulation permet de fournir des informations sur le comportement du système. En fonction des objectifs de modélisation, cette information peut aider à décrire le système, prédire le comportement ou encore mettre à jour de nouvelles particularités permettant une explication accrue du système. La section précédente a montré que, ce qui différenciait le plus les différents modèles, n'était pas tant leur représentation que les simulateurs qui leur étaient associés. Une fois de plus, simulateurs discrets s'opposent à simulateurs continus.

3.3.1 Simulateurs discrets

La manière la plus intuitive de simuler un modèle discret est de fournir une table de vérité séquentielle exhaustive définissant l'état suivant en fonction de l'état présent et des entrées. La simulation comportementale s'effectue alors par lectures successives de cette table de vérité. Une telle approche exhaustive est courante pour aborder des circuits numériques simples. Chaque composant (combinatoire ou séquentiel) est défini par sa table de vérité et le comportant du système est déterminé par la réalisation d'un logigramme.

Bien que ce type de simulation apparaisse comme étant très simple, il se trouve très vite limité lorsque les systèmes à représenter deviennent plus complexes – ce qui est souvent le cas.

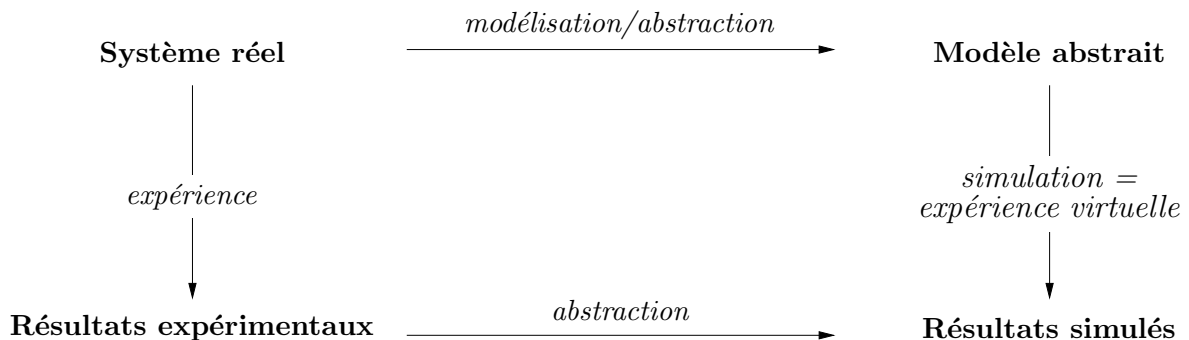


FIG. 3.7 – Parallèle entre l'expérience et la simulation.

L'introduction des automates cellulaires, comme une idéalisation des phénomènes physiques pour lesquels l'espace et le temps sont discrets et les états possibles discrets et finis, permet de simuler des systèmes complexes. De telles automates décrivent le fonctionnement d'une "cellule" en fonction de l'état de ses voisines. Plusieurs propriétés comportementales apparaissent permettant de classer les automates cellulaires suivant quatre grands types de comportements (Zeigler et al., 2000) : *i*) automates dont les dynamiques tendent rapidement vers un équilibre, *ii*) automates tendant vers un comportement périodique, *iii*) automates présentant un comportement chaotique, et *iv*) automates dont le comportement est imprédictible et non périodique mais présentant des formes régulières et intéressantes. Deux grandes approches de simulation ont alors été proposées. La première consiste à scanner l'état de toutes les cellules à chaque pas temporel puis, d'appliquer la transition d'états idoine à tous les éléments. Facile et intuitive à mettre en œuvre, cette approche exhaustive est coûteuse dès lors que le nombre d'éléments devient important. L'approche de type événements discrets, qui consiste à ne considérer que les cellules dont l'état d'une des voisines a changé à l'instant précédent, permet d'optimiser le traitement mais sa réalisation pratique est plus délicate.

3.3.2 Simulateurs continus

La simulation de systèmes continus (définis par des équations différentielles) est plus délicate. Dans la mesure où l'horloge du simulateur est discrète, il est bien évidemment impossible d'avoir des résultats exacts pour de tels modèles. Dans ce cas, on n'utilise pas la notion d'état suivant mais une fonction dérivative qui quantifie le changement des variables d'état. Leur résolution fait appel à des techniques d'analyse numérique et à une discrétisation induite du problème. Différentes méthodes ont été proposées – causales ou non-causales, problèmes aux valeurs initiales ou aux valeurs limites – avec chacune ses points forts et ses points faibles. Ces méthodes d'intégration numérique estiment la valeur à l'instant de simulation suivant en fonction de l'état actuel, du taux de variation, du pas de simulation et d'un ou plusieurs états intermédiaires éventuellement. Les méthodes à pas fixe considèrent un incrément temporel identique tout au long de la simulation alors que les méthodes à pas variable définissent à chaque instant le pas optimum d'évolution. Ce pas est, en général, le plus grand minimisant une erreur donnée en fonction de certains paramètres d'états du système comme l'état présent ou le taux de variation. Une telle approche à pas variable permet d'optimiser la simulation et en particulier de systèmes présentant des dynamiques lentes et des dynamiques rapides. Même si certaines méthodes sont traditionnellement plus utilisées que d'autres, il convient de choisir la plus adaptée à un problème donné en tenant compte notamment du pas de résolution et des problèmes éventuels de convergence de la méthode.

Conclusion

Ce chapitre a introduit et formalisé les notions et les concepts actuels de la théorie de la modélisation et de la simulation. La modélisation d'un système apparaît comme une notion complexe qui dépend de plusieurs paramètres – subjectifs et/ou quantitatifs – à prendre en compte. Il est important de noter qu'un modèle ne se veut pas une représentation complète d'un système, mais plutôt sa représentation à un niveau de détail donné et sous certaines conditions initiales ou de modélisation. L'objectif du cadre de modélisation et de simulation proposé est de permettre l'appréhension des concepts ainsi que de la démarche de modélisation et de simulation. Une telle démarche méthodologique permet de proposer une implémentation

informatique efficace et générique de modèles et de simulateurs.

Ce chapitre a aussi permis d'insister sur la nécessité de fournir un cadre et des outils standards de simulation, jusque là guère proposés, aux sciences du vivant. L'objet de la suite de ce mémoire est justement d'y répondre et de proposer une librairie générique de modélisation et de simulation permettant la construction aisée de modèles multiformalismes. Des exemples illustratifs de l'utilisation et de l'intérêt de cette librairie seront alors présentés.

Références bibliographiques du chapitre 3

- Cobelli, C. and Carson, E. R. (2001). *Modelling methodology for physiology and medicine*, chapter 1: An introduction to modelling methodology, pages 1–13. Academic Press.
- FitzHugh, R. (1961). Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.*, 1:445–466.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117(4):500–544.
- Kohl, P., Noble, D., Winslow, R. L., and Hunter, P. J. (2000). Computational modelling of biological systems: tools and visions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, 358:579–610.
- Korhonen, I., Mainardi, L., Baselli, G., Bianchi, A., Loula, P. et al. (1996). Linear multivariate models for physiological signal analysis: applications. *Comput Methods Programs Biomed*, 51(1-2):121–130.
- Kuipers, B. J. (1986). Qualitative simulation. *Artificial Intelligence*, 29:289–338.
- Mallet, A. (2002). Démarche générale de la modélisation et de l'expérimentation *in silico*. Technical report, Atelier INSERM 134: Modèles dynamiques formels en physiopathologie et en recherche thérapeutique.
- Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., and Abildskov, J. A. (1964). A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*, 67:200–220.
- Travé-Massuyès, L., Dague, P., and Guerrin, F. (1997). *Le raisonnement qualitatif pour les sciences de l'ingénieur*.
- Vangheluwe, H. (2001). *Multi-Formalism Modelling and Simulation*. PhD thesis, Universiteit Gent.
- Vangheluwe, H. and de Lara, J. (2002). Meta-models are models too. *Proceedings of the 2002 Winter Simulation Conference*, pages 597–605.
- Vangheluwe, H., de Lara, J., and Mosterman, P. J. (2002). An introduction to multi-paradigm modelling and simulation. *Proceedings of the AIS'2002 Conference*, pages 9–20.
- Vittorini, V., Iacono, M., Mazzocca, N., and Franceschinis, G. (2004). The osmosys approach to multi-formalism modeling of systems. *Softw Syst Model*, 3:68–81.
- Zeigler, B. P., Praehofer, H., and Kim, T. G. (2000). *Theory of Modeling and Simulation Second Edition Integrating Discrete Event and Continuous Complex Dynamic Systems*. Academic Press.

Chapitre 4

Modélisation et simulation multiformalisme : proposition d'une bibliothèque générique

Traditionnellement, la modélisation intégrative est basée sur une simulation exhaustive au niveau de détail le plus élevé utilisé dans la définition du modèle. Par exemple, la modélisation d'un tissu cardiaque est typiquement effectuée par des modèles électrophysiologiques au niveau cellulaire, couplés au moyen d'une approche mono ou bidomaine, comme présenté au chapitre 2. L'ensemble du problème différentiel est alors réduit formellement avant simulation et le système est traité dans une unique boucle de simulation, dans laquelle sont représentées toutes les équations différentielles de l'ensemble des cellules. Des méthodes traditionnelles d'analyse numérique sont alors utilisées pour la résolution des équations différentielles.

Même si une telle approche, dite centralisée (figure 4.1), présente une simplicité de définition et de résolution, la simulation de tissus conséquents nécessite des ressources informatiques importantes et une distribution sur plusieurs processeurs n'est pas immédiate. Par ailleurs, dans une telle approche, tous les éléments atomiques sont définis par le même formalisme et intégrés dans le même système, de telle sorte qu'il est moins évident de les isoler et, par conséquent, de changer un élément (par un autre modèle par exemple) sans redéfinir le système dans sa globalité.

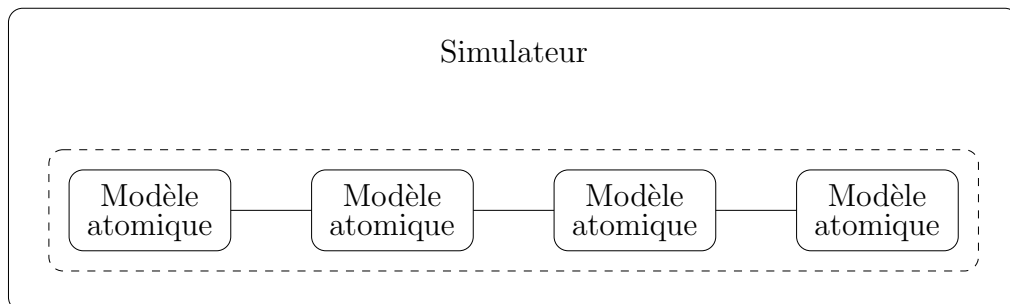


FIG. 4.1 – Approche centralisée monoformalisme.

Il est clair qu'une telle approche centralisée n'est pas compatible avec l'approche multirésolution et multiformalisme que nous poursuivons. Le but de ce chapitre est donc de définir une architecture permettant d'accueillir un tel traitement multiformalisme.

Après une revue bibliographique des approches existantes de modélisation, ce chapitre se focalisera sur les problèmes liés à une considération multiformalisme. Une réflexion sur les problèmes de couplage spatial et de synchronisation temporelle sera proposée dans un deuxième temps. Basée sur une définition formelle des modèles et illustrée par un exemple, cette réflexion aboutit à la proposition de méthodes originales pour le couplage et la synchronisation de modèles définis par des formalismes différents. Une librairie générique de modélisation et de simulation, permettant l'intégration de plusieurs formalismes, sera alors proposée, tenant compte des considérations des premières sections. Cette librairie est indispensable pour une simulation multirésolution de l'activité électrique cardiaque.

4.1 Outils de modélisation et simulation

Plusieurs outils génériques de modélisation et de simulation ont été développés dans des applications diverses, tenant pour la plupart de la modélisation de processus industriels. Cependant, les environnements génériques actuellement opérationnels n'intègrent pas de fonctionnalités de traitement multiformalisme. Les paragraphes suivants présentent succinctement les simulateurs génériques existants, puis les principaux projets de recherche sur la modélisation multiformalisme.

4.1.1 Environnements génériques

De nombreux environnements génériques de simulation ont été proposés de manière aboutie et opérationnelle. *Berkeley Madonna*¹ est un outil de modélisation et d'analyse de systèmes dynamiques continus basé sur les systèmes *STELLA* et *ithink*, qui ont été les pionniers dans la représentation et la programmation graphiques de modèles continus. *Matlab/Simulink*² est un outil commercial complet utilisé dans de nombreux domaines scientifiques (ingénierie, biologie, finance, ...). Son outil de simulation (*Simulink*) est particulièrement riche et simple à utiliser car il est basé sur une définition modulaire et graphique des modèles. Un seul simulateur est utilisé pour traiter l'ensemble des modules constituant un modèle, mais sa manière d'effectuer les simulations (méthodes appelées, paramètres passés, ...) est robuste et efficace. Le pendant gratuit de cette approche est *Scilab*³, qui présente une philosophie et une syntaxe similaire à *Matlab*. *COMSOL*⁴ (ex *FEMLAB*), couplé à *Matlab*, est un environnement interactif pour la modélisation d'applications industrielles et scientifiques basées sur les équations aux dérivées partielles. Il dispose en outre de modules additionnels (CAO, chimie, électromagnétisme, ...) permettant de traiter de domaines particuliers. D'autres outils relevant plus des mathématiques appliquées et de la résolution de problèmes formels ou différentiels existent actuellement. *Mathematica*⁵ et *MuPAD*⁶ permettent des analyses

¹<http://www.berkeleymadonna.com>

²<http://www.mathworks.com>

³<http://www.scilab.org>

⁴<http://www.comsol.fr>

⁵<http://www.wolfram.com/products/mathematica>

⁶<http://www.mupad.de>

mathématiques formelles. *Gmsh*⁷ couplé à *GetDP*⁸ est un environnement de traitement de problèmes discrets et en particulier de systèmes à éléments finis. Enfin, le département modélisation et simulation (*DMSO – Defense Modeling & Simulation Office*) du ministère américain de la défense propose la "normalisation" de différents aspects de la modélisation. En particulier, le groupe de travail *HLA*⁹ (High Level Architecture – Architecture Haut Niveau) tente de mettre au point des spécifications pour la co-simulation (simulation de chacun des formalismes et "fusion" au niveau trajectoire temporelle). Il semble intéressant de suivre ces développements et d'étudier les idées avancées (méthodes préconisées, protocoles, ...).

*Modelica*¹⁰ est issu du groupe de recherche international phare dans le domaine de la simulation. Il s'agit d'un langage orienté objet qui permet la modélisation de grands systèmes complexes et hétérogènes. Il a particulièrement été développé pour des modèles multidomaines (robotique, automatique, applications aérospatiales) faisant appel à plusieurs formalismes différents; les sous-modèles peuvent être continus, conditionnels ou discrets. La gestion de tels modèles semble être assez efficace et les problèmes de couplage liés à la gestion des caractéristiques propres résolus. L'idée sous-jacente à *Modelica* est la transformation de chaque modèle en un système d'équations générique standard, la simulation ayant lieu après ce processus. Le grand avantage de ce langage est qu'il dispose de nombreuses bibliothèques permettant de simuler assez simplement de nombreux systèmes variés. Malheureusement, les développements sont majoritairement axés sur la simulation de processus industriels ou artificiels, souvent limités au cas linéaire, et très peu sur des processus naturels (physiques ou biologiques). Bien que performant et déjà bien abouti, ce langage semble peu utilisable directement dans notre application du fait d'un manque de simulateurs compatibles.

Une liste assez complète de ces outils, commerciaux ou du domaine libre, actuellement disponibles est visible sur *dmoz*¹¹. Bien que couramment utilisés, ces environnements ne peuvent prendre en compte de manière efficace et générale la modélisation multiformalisme. Cette dernière fait actuellement l'objet de recherches et plusieurs approches sont proposées et présentées dans les paragraphes suivants.

4.1.2 Recherches et développements en modélisation multiformalisme

Le problème posé en recherche sur la modélisation multiformalisme peut être résumé par la figure 4.2. Ce graphique, proposé par Vangheluwe (Vangheluwe, 2001), présente les liens existants pour de nombreux formalismes courants, sans toutefois être exhaustif. Cette figure est focalisée sur la relation entre formalismes continus et discrets. Une analyse similaire pourrait être réalisée pour d'autres types de formalismes nécessitant des simulateurs spécifiques comme les modèles probabilistes ou stochastiques (voir figure 2.2). La partie gauche de la figure représente les formalismes continus alors que la partie droite correspond aux formalismes discrets. Trois approches différentes pour aborder la modélisation et la simulation multiformalisme sont présentes dans cette figure (Vangheluwe, 2000; Vangheluwe et de Lara, 2002; Vangheluwe et al., 2002) :

⁷<http://www.geuz.org/gmsh>

⁸<http://www.geuz.org/getdp>

⁹<http://www.dmsomil/public/transition/hla>

¹⁰<http://www.modelica.org>

¹¹<http://dmoz.org/Science/Software/Simulation>

- la transformation sous un formalisme commun : cette approche cherche à transformer chaque modèle d'un formalisme donné en un seul formalisme commun pour lequel on dispose d'un simulateur unique ; les flèches pleines correspondent à l'existence d'une transformation conservatrice entre deux formalismes ;
- la co-simulation : dans cette approche, chaque modèle est traité par un simulateur spécifique et les correspondances sont effectuées au niveau des trajectoires spatiotemporelles ; les flèches en pointillés correspondent à l'existence d'un simulateur spécifique au formalisme permettant de générer la trajectoire d'états ;
- une combinaison des deux approches précédentes : il est évident que la plupart du temps, une combinaison des précédentes méthodes (transformation de formalisme et co-simulation) pourra être envisagée. En particulier, on peut très bien envisager par exemple, dans l'état actuel des recherches, un formalisme commun pour les modèles continus ainsi qu'un formalisme commun pour les modèles discrets, et, effectuer au final une co-simulation au niveau trajectoire spatiotemporelle de ces deux formalismes.

Les projets de recherche actuels pour les approches de transformation de formalisme et de co-simulation sont présentés dans la suite de cette section.

Transformation de formalisme

La transformation sous un formalisme commun, appelé méta-formalisme (ou méta-méta-modèle) (Vangheluwe et de Lara, 2002), intégrant des caractéristiques générales, découle de la figure 4.2 – flèches pleines représentant les transformations conservant les caractéristiques et les propriétés entre modèles – et de la propriété de "closing under coupling", qui stipule que si plusieurs sous-modèles sont représentés par le même formalisme F , il est possible de remplacer le modèle couplé (composé de ces sous-modèles) par un modèle atomique de même type F . Bien souvent le formalisme commun retenu est le DEVS (spécification du Système par Événements Discrets). L'avantage d'une telle approche réside dans le fait qu'il n'y aura plus qu'une seule simulation et donc l'implémentation que d'un seul simulateur. Par contre, cette méthode ne va pas sans poser certaines difficultés ; en effet, même si la possibilité d'une transformation entre les différents formalismes a été prouvée (Vangheluwe, 2000; Vangheluwe et al., 2002; Bolduc et Vangheluwe, 2003), son application concrète reste délicate. Une brève analyse du graphique (figure 4.2) montre que des liens existent entre les différents formalismes continus (partie gauche du graphique) et que des liens existent entre les différents formalismes discrets (partie droite du graphique), mais que peu de liens existent entre formalismes continus et discrets. On retrouve bien la difficulté déjà évoquée de la relation entre les approches continues et discrètes. De plus, la transformation entre formalismes est manuelle et, même si la méthode de transformation en formalisme commun est intéressante de par sa capacité de traitement multi-formalisme, elle reste actuellement au stade de recherche. Deux projets de recherche sont centrés actuellement sur cette approche.

*AToM*³¹² (A Tool for Multi-formalism and Meta-Modelling) est le projet de modélisation conduit par Vangheluwe à McGill University d'après les considérations précédentes (figure 4.2). Les idées de Vangheluwe ont été développées avec ses travaux sur le simulateur de stations d'épuration *West++* (Vangheluwe, 2001), qui est l'exemple même d'un modèle multiformalisme puisqu'il repose sur une architecture distribuée séparant les différentes

¹²<http://atom3.cs.mcgill.ca>

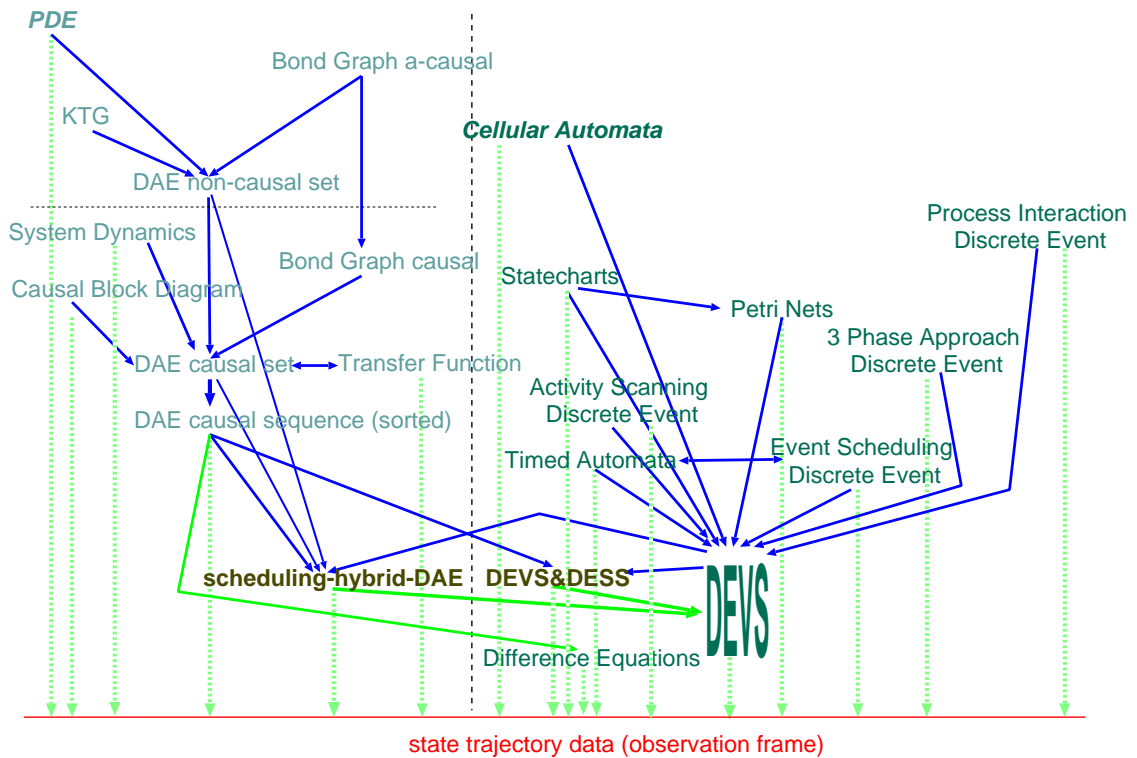


FIG. 4.2 – Graphique de transformation de formalismes – d’après (Vangheluwe, 2001) : *PDE* – Equations aux Dérivées Partielles, *KTG* – Graphes de Nœuds Trivalents, *DAE* – Equations Différentielles Algébriques, *Causal Block Diagram* – Diagrammes Bloc Causaux, *Transfer Function* – Fonctions de Transfert, *scheduling-hybrid DAE* – Equations Différentielles Algébriques ordonnancées-hybrides, *Cellular Automata* – Automates Cellulaires, *Statecharts* – Diagrammes d’Etats, *Petri Nets* – Réseaux de Petri, *Timed Automata* – Automates Temporels, *Difference Equations* – Equations aux Différences, *Process Interaction Discrete Event* – Événement Discret (ED) par Interaction de Processus, *3 Phase Approach Discrete Event* – ED par Approche 3 Phase, *Activity Scanning Discrete Event* – ED par Scrutation d’Activité, *Event Scheduling Discrete Event* – ED par Ordonnancement d’Événements, *DESS* – Spécification du Système par Equations différentielles, *DEVS* – spécification du Système par Événements Discrets.

fonctionnalités du modèle.

OsMoSys (Object-based multiformalism MOdeling of SYStems) a pour but de traiter les différents formalismes par un méta-modèle, afin de garantir une flexibilité au cadre de modélisation (Vittorini et al., 2004). L’idée est de développer des approches et des outils permettant aux modèles existants d’être utilisés et d’interagir entre eux. L’approche proposée permet de construire des modèles multiformalismes à la fois explicites (où les différents formalismes sont visibles pour l’utilisateur) et implicites (le modèle est défini par un méta-langage).

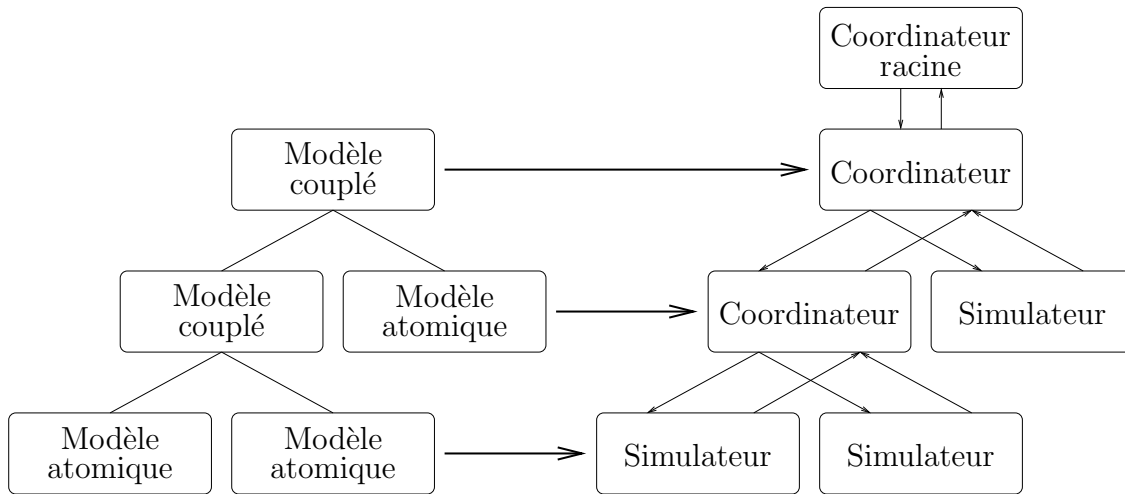


FIG. 4.3 – Architecture distribuée – d'après (Zeigler et al., 2000).

Co-simulation

La co-simulation consiste, quant à elle, à simuler chacun des sous-modèles définis par un formalisme différent avec un simulateur spécifique – cette simulation correspond aux flèches pointillées sur la figure 4.2 –, et à effectuer la synthèse au niveau d'un espace-temps commun. Chaque modèle, associé à son simulateur, possède une représentation spatiotemporelle propre et le lien entre ces espaces propres est réalisé dans un second temps. Cependant, la synthèse au niveau d'une trajectoire unique pose des problèmes de compatibilité à la fois spatiale et temporelle, en particulier entre formalismes continus et discrets.

La co-simulation est l'approche la plus naturelle quand il s'agit de coupler différents modules entre eux. Traditionnellement utilisés dans les grands systèmes monoformalismes, elle peut aussi être développée dans une vision multiformalisme. Une manière de faire a été proposée par Zeigler (Zeigler et al., 2000). Basée sur une architecture distribuée (figure 4.3), elle possède deux caractéristiques essentielles la rendant particulièrement adaptée à un traitement multiformalisme :

- la définition hiérarchique du modèle étudié : chaque feuille est un élément ou modèle atomique (une cellule par exemple) et les modèles couplés représentent l'association de différents modèles (atomiques ou déjà couplés) ;
- le parallèle entre un modèle et son simulateur : dans cette hiérarchie, chaque type de modèle possède un simulateur adapté. Par exemple, un simulateur continu sera associé à un modèle continu atomique, alors qu'un simulateur discret sera associé à un modèle discret.

Typiquement, un objet du type **Coordinateur racine** est invoqué lors de l'appel à la simulation du modèle global. La structure hiérarchique de simulateurs (figure 4.3) est créée dynamiquement par analyse descendante du modèle global associé à ce coordinateur. Pour chaque modèle couplé, un objet **Coordinateur** sera créé et des objets **Simulateur** (voir chapitre 3) sont associés aux modèles atomiques. Une fois la hiérarchie de simulateurs créée,

l'objet `Coordinateur racine` est responsable :

- d'initialiser la simulation : chaque composant sera initialisé de manière séquentielle en fonction de l'architecture du modèle ;
- d'actualiser les variables d'état de chaque `Modèle atomique` pendant la boucle de simulation. Les différents couplages seront effectués au niveau des objets `Coordinateur` et la simulation de chaque sous modèle (pour la co-simulation) sera effectuée au niveau des objets `Simulateur` ;
- d'arrêter la simulation et générer les variables de sortie du modèle global.

Cette architecture est intéressante à plusieurs points de vue :

- elle reprend l'idée de "système couplé" présentée dans les niveaux de spécification du chapitre 3, permettant une extrême modularité des structures modélisées, et, en particulier, le couplage de structures déjà couplées (morceaux de tissu par exemple) avec des éléments atomiques (cellules) ;
- l'association modèle/simulateur permet de définir aisément des modèles multiformalisme et permet aussi, dans une structure prédéfinie, de changer un élément et utiliser un autre modèle sans avoir à redéfinir la structure dans son ensemble ;
- sa distribution est directement applicable à un traitement distribué sur plusieurs processeurs dans une "grappe" de calcul.

Quelques projets ont été initialement développés autour de ces travaux et du formalisme DEVS : *C++ Sim*¹³, *Sim 2.1*¹⁴, *DEVSS++*¹⁵. Cependant, ces projets sont restés au stade embryonnaire.

Dernièrement, certaines recherches informatiques se sont focalisées sur l'utilisation et le développement du formalisme DEVS pour la simulation de systèmes hétérogènes et en particulier pour la simulation de systèmes continus (définis par des équations différentielles) à partir d'événements discrets. Dans ces approches, les trajectoires continues sont approchées par des trajectoires polynomiales par morceaux (Giambiasi et al., 2001). Le système QSS (Quantized State System) a été proposé par Kofman pour résoudre les équations différentielles du premier ordre (Kofman et Junco, 2001; Kofman, 2002). Dans cette méthode, chaque variable d'état est approchée par une quantification des valeurs avec hystérésis (QSS1) ou par des fonctions linéaires par morceaux (QSS2), au lieu d'une discrétisation du temps dans une résolution numérique classique. Cette méthode permet de réduire le nombre d'itérations lors de la simulation par rapport aux méthodes classiques d'analyse numérique (méthodes d'Euler ou de Runge-Kutta par exemple) tout en garantissant une erreur inférieure à 0.1% (Kofman, 2004). La spécification HFFS (Heterogeneous Flow System Specification) a également été proposée pour simuler des systèmes hybrides grâce à l'introduction de ports d'entrées/sorties discrets et continus et de fonctions de transition qui dépendent des entrées continues ou discrètes (Barros, 2002). L'architecture distribuée proposée par Zeigler (figure 4.3) a également été reprise et Wainer y a introduit une hiérarchie à un seul niveau (Wainer, 2000). Le projet *VLE*¹⁶ (Virtual Laboratory Environment) est développé par le Laboratoire d'Informatique du

¹³<http://cxsim.ncl.ac.uk>

¹⁴<http://www.cs.vu.nl/~eliens/sim>

¹⁵<http://www.acims.arizona.edu>

¹⁶<http://vle.univ-littoral.fr>

Littoral et essaie de regrouper l'ensemble de ces contributions récentes autour du formalisme DEVS (Quesnel et al., 2005).

Dans notre approche, l'objectif final est de pouvoir utiliser plusieurs modèles proposés par différents auteurs (voir chapitre 2). A chacun de ces modèles est associé un simulateur. Il importe donc de définir et d'utiliser plusieurs simulateurs liés à des formalismes différents simultanément, et non plus, comme dans les approches précédentes, un simulateur DEVS unique. Aussi, les caractéristiques de l'architecture proposée par Zeigler (figure 4.3) permettent une démarche de modélisation et de simulation particulièrement adaptée à la création d'outils de modélisation génériques et multiformalismes, comme traité dans ce travail. Cette approche est aussi pertinente pour une combinaison entre transformation de formalismes et co-simulation. Enfin, sa structure hiérarchique est adaptée dans une perspective multirésolution et semble convenir à une distribution des calculs envisagée. L'architecture proposée par Zeigler (figure 4.3) couplée à la co-simulation a été retenue. Cependant, aucune solution permettant le couplage spatial et la synchronisation temporelle d'éléments définis par des formalismes différents n'est explicitement proposée.

Dans cette section, la synthèse des outils de modélisation et simulation globalement utilisés, ainsi que des recherches actuelles a été effectuée. De nombreux environnements de simulation existent et sont utilisés actuellement. Commerciaux ou du domaine libre, ils sont d'une aide cruciale dans de nombreux domaines scientifiques. Cependant, ces outils répandus ne disposent pas de capacités de traitement multiformalisme. Les travaux sur ce point relèvent encore du domaine de la recherche et peuvent rester spécifiques à des applications données ou au stade théorique, dans certains cas, sans capacités de simulation concrètes opérationnelles dans notre champ d'application. Pour ces raisons, nous avons développé une librairie de modélisation et simulation générique basée sur la co-simulation et l'architecture dynamique proposée à la figure 4.3.

4.2 Position du problème

La discussion de la section précédente a mis à jour la difficulté opérationnelle de la transformation de formalismes en un formalisme commun, alors que la co-simulation est confrontée aux disparités des différents sous-modèles. Dans ce travail, la co-simulation a été retenue parce qu'elle semble proposer une application concrète plus efficace et plus générique, malgré les difficultés de relations spatiotemporelles au niveau d'une trajectoire unique de sorties. L'avantage de cette approche est que tous les formalismes peuvent être simulés.

Par nature, un modèle multiformalisme est composé d'éléments possédant des caractéristiques spatiotemporelles propres. D'une manière générale, un modèle atomique M peut être représenté comme suit :

$$O = M(F, I, S, P) \quad (4.1)$$

où F est le formalisme de description, tel que présenté au chapitre 3, I , S , P et O sont les vecteurs d'entrées, de variables d'états, de paramètres internes et de sorties du modèle respectivement. Evidemment, la nature de I , S , P et O dépend fortement du formalisme F . Par exemple, dans un modèle à formalisme discret, ces grandeurs pourront être booléennes ($\{0,1\}$), quantifiées (ensemble fini de valeurs) ou discrètes (ensemble infini de valeurs

isomorphe à \mathbb{N}), alors qu'elles seront continues (ensemble \mathbb{R}) pour les formalismes continus.

L'objet de cette section est de cerner les difficultés liées à une approche multiformalisme et en particulier au couplage spatial et à la synchronisation temporelle. Pour ce faire, la discussion sera basée sur un exemple qui pourra facilement être généralisé.

4.2.1 Exemple illustratif

Un système de remplissage de bouteilles peut être simplement modélisé par une approche multiformalisme. Dans un tel mécanisme, les bouteilles sont tour à tour chargées dans l'appareil, remplies puis libérées une fois pleines. Un opérateur peut mettre en marche la machine grâce à un bouton interrupteur à deux états. Un signal de sortie donne le taux de remplissage de la bouteille et celle-ci est libérée, une fois un certain pourcentage (paramètre interne du système) de son volume atteint. Une nouvelle bouteille est alors mise en place et son remplissage démarre. Dans tous les cas, si la bouteille mise en place présente un taux de remplissage supérieur au seuil réglé, le remplissage ne s'effectuera pas et celle-ci sera libérée. Durant le processus de remplissage, le débit varie de façon aléatoire en fonction du niveau de la cuve générale et de l'état des autres machines de remplissage fonctionnant simultanément.

La figure 4.4 représente un exemple de fonctionnement de ce système où le paramètre de seuil a été fixé à 95% :

- initialement, le système est éteint (*marche = off*) : la *valve* est *fermée* et une bouteille vide est en place ;
- à t_1 , l'opérateur met le système en marche (*marche = on*) : la *valve* devient *ouverte*, la bouteille se remplit avec un *debit_entrant* aléatoire ;
- à t_2 , le *taux_remplissage* atteint 95% : la *valve* devient *fermée*, la bouteille est libérée par l'activation de *liberation_bouteille* ;
- à $t_2 + \delta$, une nouvelle bouteille vide est mise en place : la *valve* redevient *ouverte* et le remplissage reprend ;
- à t_3 , le système est arrêté (*marche = off*) : *valve = fermée* et le remplissage est suspendu ;
- à t_4 , le système est remis en marche (*marche = on*) : *valve = ouverte* et le remplissage reprend ;
- à t_5 , la bouteille est pleine et libérée ;
- à $t_5 + \delta$, une bouteille pleine est mise en place : la *valve* reste *fermée* et cette bouteille est libérée sans être remplie ; une nouvelle bouteille vide est mise en place et le processus de remplissage reprend ;
- à t_6 , la bouteille est pleine, libérée et le système est arrêté.

Cet exemple illustre le fonctionnement d'un système simple, impliquant plusieurs formalismes et mélangeant des signaux continus et discrets. Ce système peut être modélisé soit par une approche centralisée basée sur la transformation de formalisme, soit par une approche distribuée reposant sur la co-simulation.

La figure 4.5 propose un schéma de représentation d'un modèle de ce système par une approche centralisée, mélangeant grandeurs discrètes et continues. Les différents éléments de

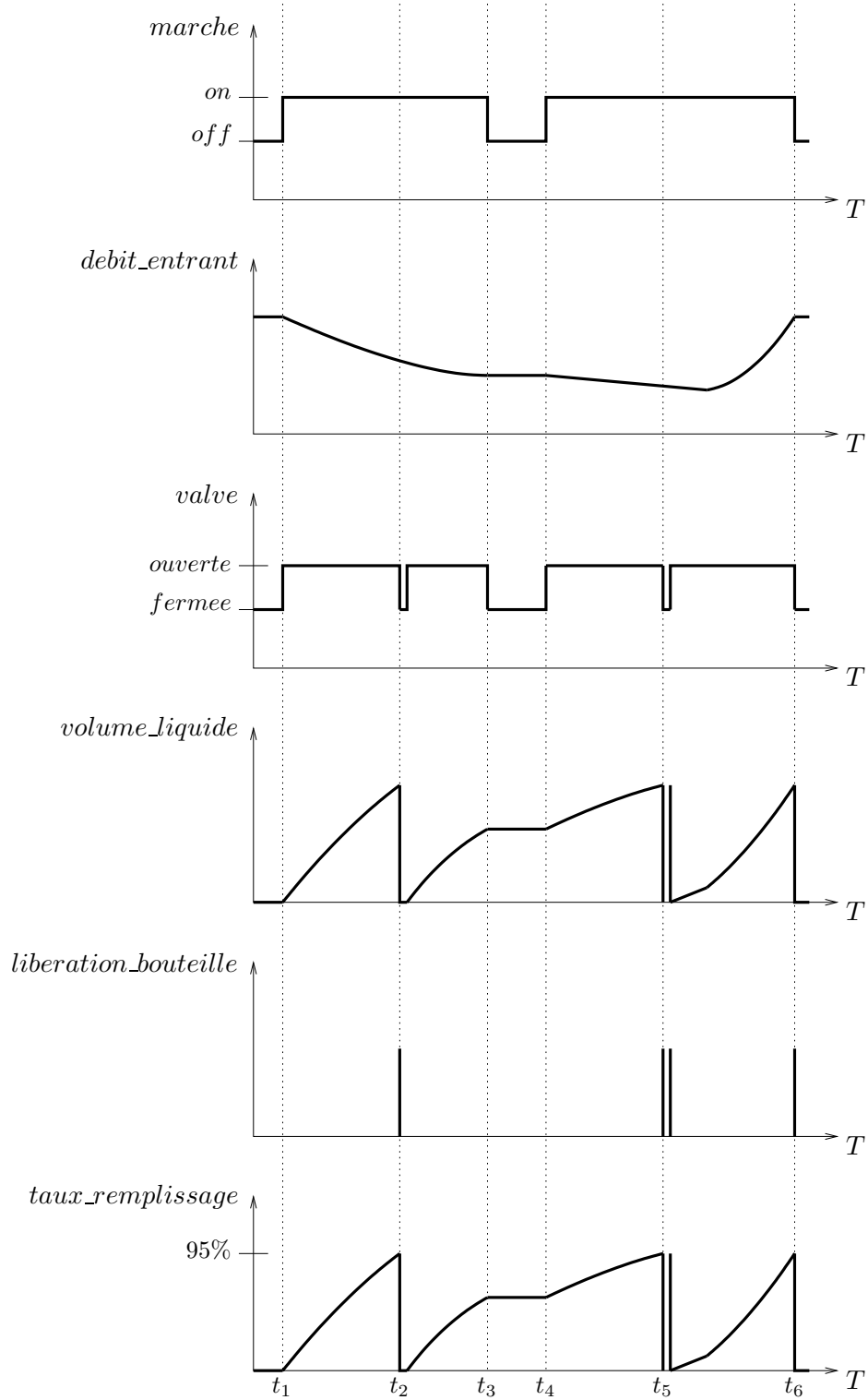


FIG. 4.4 – Trajectoires du système de remplissage de bouteilles.

ce modèle sont d'après (4.1) :

- F : un formalisme propre de description (continu) mélangeant traitements continus et discrets ;
- I : une entrée booléenne *marche* correspond à l'interrupteur de mise en marche (*on* ou *off*), le débit de remplissage est représenté par une variable continue aléatoire *debit_entrant* ;
- S : une variable d'état booléenne *valve* représentant l'état de la valve de remplissage (*ouverte* ou *fermee*) et une variable continue *volume_Liquide* dans la bouteille ;
- P : le seuil de remplissage, *seuil_rempl* fixé précédemment à 95% ;
- O : un signal de sortie *liberation_bouteille* et une grandeur continue *taux_replissage*.

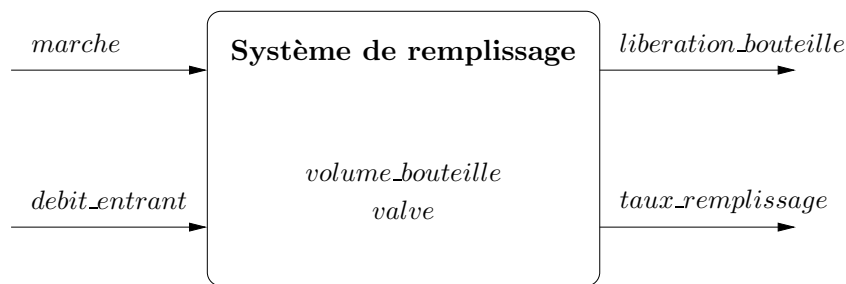


FIG. 4.5 – Modèle d'un système de remplissage de bouteilles.

Cette approche centralisée est la plus intuitive à développer mais sa simulation requiert l'emploi d'un simulateur spécifique pouvant prendre en compte des événements conditionnels, discrets et aléatoires dans la simulation de processus continus (intégration du *debit_entrant* pour obtenir *volume_Liquide*). Un tel simulateur nécessite de transformer tous les signaux dans une représentation continue.

Le même système de remplissage de bouteilles peut alors être modélisé par deux modèles, un modèle discret M_{valve} et un modèle continu M_{volume} , couplés dans une approche de co-simulation (figure 4.6).

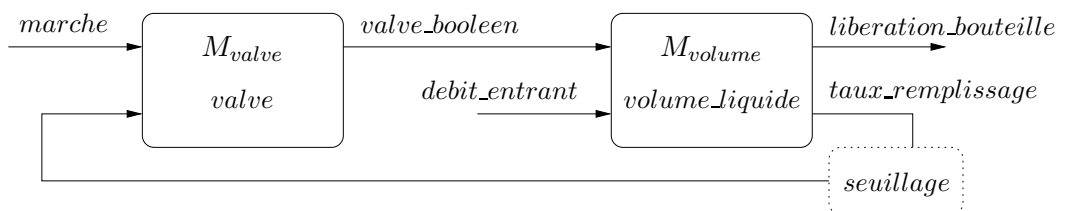


FIG. 4.6 – Modèles couplés du système de remplissage de bouteilles.

Le modèle discret M_{valve} décrit l'état de la *valve* et possède les éléments suivants :

- I : le bouton *marche* et le *taux_remplissage* ;
- S : l'état de la *valve* ;
- O : on retourne l'état *valve_booleen* (0 pour *fermee* et 1 pour *ouverte*) de *valve*.

Son fonctionnement peut être décrit par le diagramme d'états de la figure 4.7. Le passage d'un état (*fermee* ou *ouverte*) à l'autre se fait par des transitions à événements discrets d'après les conditions préalablement évoquées.

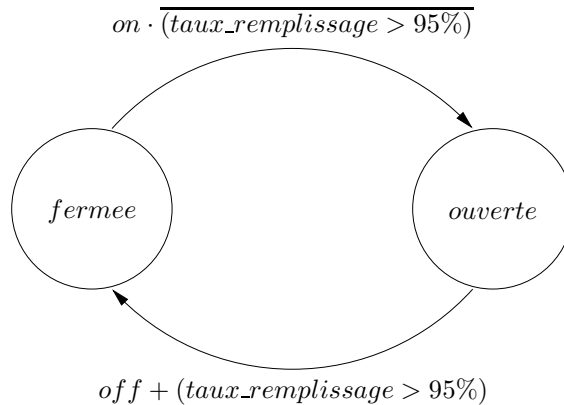


FIG. 4.7 – Diagramme d'état du fonctionnement de la *valve*.

Le modèle continu M_{volume} représente le niveau de liquide dans la bouteille. Les éléments le constituant sont :

- I : *valve_booleen* et le *debit_entrant* de liquide ;
- S : *volume_liquide* dans la bouteille ;
- O : le *taux_remplissage* de la bouteille et le signal *ejection_bouteille*.

Son fonctionnement est décrit par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{d}{dt}(\text{volume_liquide}) = \text{valve_booleen} \cdot \text{debit_entrant} \quad (4.2)$$

Le taux de remplissage de la bouteille est alors donné par l'homothétie :

$$\text{taux_remplissage} = \frac{\text{volume_liquide}}{\text{volume}_{max}} \quad (4.3)$$

où volume_{max} correspond à la contenance d'une bouteille.

Chacun de ces modèles possède un simulateur associé simple et générique, plus facile à mettre en œuvre et à configurer que le simulateur associé au modèle centralisé. La simulation du modèle discret M_{valve} peut être effectuée par un simulateur à événements discrets, alors que l'équation différentielle (4.2) du modèle continu M_{volume} peut être résolue par un simulateur continu (*e.g.* méthode d'Euler). L'intérêt d'une approche distribuée multiformalisme est qu'elle offre la possibilité d'utiliser plusieurs simulateurs génériques simples au lieu d'un simulateur spécifique sophistiqué et plus difficile à maintenir.

Cependant, dans cet exemple, d'autres difficultés apparaissent. La première concerne le couplage¹⁷ entre les deux modèles. Le modèle M_{volume} fournit en effet en sortie la grandeur continue $taux_remplissage$, alors que le modèle M_{valve} nécessite une valeur booléenne dans son fonctionnement. Ici, un simple seuillage ($taux_remplissage > 95\%$), tel qu'évoqué à la figure 4.7, permet d'effectuer le couplage. Dans d'autres cas, ce couplage spatial peut être plus difficile à définir. Par ailleurs, l'utilisation dans ce modèle couplé de simulateurs différents pose le problème de la synchronisation temporelle¹⁸ entre les différents composants. En effet, l'évolution du système différentiel se fait à des pas temporels fixes alors que celle de la valve n'a lieu que lors d'un événement discret entraînant un changement d'état. Ici, cette synchronisation peut être effectuée par scrutation à intervalles périodiques du taux de remplissage au niveau du modèle de la valve. La stratégie de cette scrutation et la longueur des intervalles doivent être définies de manière à ce qu'une tolérance concernant le seuil de remplissage (95%) permette aux bouteilles de ne pas déborder. Un tel seuillage est directement implémenté dans le simulateur continu du modèle couplé.

L'objectif de cet exemple illustratif simple était de mettre en évidence les avantages et les inconvénients de la modélisation distribuée multiformalisme par rapport à une approche centralisée. L'association de modèles définis par des formalismes différents permet d'utiliser des simulateurs génériques simples pour chaque élément, au lieu d'un simulateur spécifique souvent complexe. Par contre, des difficultés de couplage spatial et de synchronisation temporelles – somme toute intégrées dans la complexité des simulateurs dans les approches centralisées – apparaissent indéniablement. Dans une approche générique de modélisation et simulation, ces difficultés de couplage et de synchronisation doivent être connues et étudiées pour faciliter leur prise en compte et leur intégration. La suite de cette section propose d'étudier ces points clés de la co-simulation, afin de mieux les appréhender dans la librairie générique de modélisation et simulation développée.

4.2.2 Couplage spatial

L'objet de cette sous-section est de proposer quelques solutions aux problèmes de couplage spatial entre plusieurs éléments. Dans ces paragraphes, on ne se concentre que sur les problèmes de couplage d'amplitude entre les variables et on considère une résolution temporelle à pas fixe pour chaque simulateur. Le cas d'utilisation de simulateurs à pas variables sera traité dans la sous-section suivante traitant de la synchronisation temporelle.

Soit deux modèles atomiques différents, M_1 et M_2 définis d'après (4.1) comme suit (par souci de simplification de la notation, sans pour autant restreindre la généralité du propos, les paramètres internes P ne sont pas mentionnés) :

$$O_1 = M_1(F_1, I_1, S_1) \quad (4.4)$$

$$O_2 = M_2(F_2, I_2, S_2) \quad (4.5)$$

où M_1 est un modèle discret composé d'une entrée I_1 , d'un état S_1 et d'une sortie O_1 discrets tels que $(I_1, S_1, O_1) \in \mathbb{N}^3$, M_2 est un modèle continu composé d'une entrée I_2 , d'un état S_2 et

¹⁷Des éléments sont considérés comme **couplés** s'il existe une interaction entre eux, i.e. si les sorties d'un module font partie des entrées d'un autre module.

¹⁸La **synchronisation** consiste ici en l'instant d'échange et de prise en compte de l'état des voisins.

d'une sortie O_2 continus tels que $(I_2, S_2, O_2) \in \mathbb{R}^3$. Chaque modèle est associé à un simulateur à pas fixe. Pour illustrer nos propos, on fixe, sans pour autant restreindre la généralité :

$$dt_{Sim_1} = 2dt_{Sim_2} \quad (4.6)$$

où Sim_1 et Sim_2 sont les simulateurs associés aux formalismes F_1 et F_2 respectivement.

Comme on l'a vu dans l'exemple précédent, ces modèles peuvent être couplés entre eux de différentes manières. La sortie O_1 (figure 4.8) du modèle discret M_1 peut correspondre à l'entrée I_2 du modèle continu M_2 (figure 4.9). Dans ce cas, $I_2 = O_1$ et d'après (4.4) et (4.5) :

$$O_2 = M_2(F_2, \underbrace{M_1(F_1, I_1, S_1)}_{\in \mathbb{N}\mathbb{R}}, S_2) \quad (4.7)$$

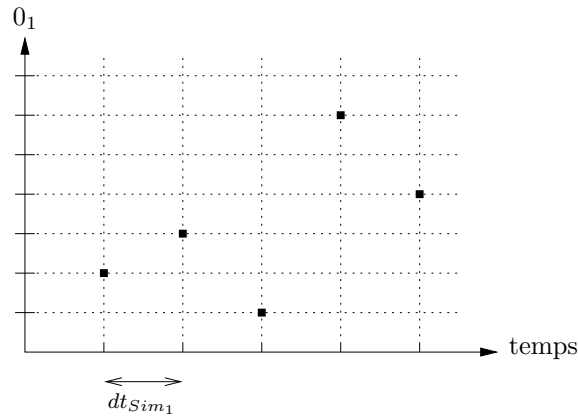


FIG. 4.8 – Trajectoire de sortie du modèle discret M_1 .

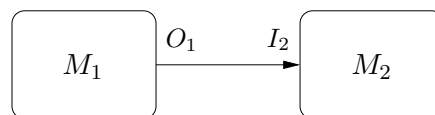


FIG. 4.9 – Sortie du modèle discret M_1 en entrée du modèle continu M_2 .

Une valeur discrète se retrouve donc en entrée d'un système attendant une valeur continue. Il faut fournir à ce dernier une valeur à chaque instant et différentes considérations peuvent être prises en compte. La méthode de type *échantillonneur bloqueur* (sample-and-hold) (figure 4.10) consiste à considérer les valeurs de sorties comme fixes entre deux instants consécutifs de simulation de M_1 . Cette approche est la plus intuitive et la plus facile à mettre en œuvre, cependant, en cas de dt trop élevé, la quantification peut introduire une erreur non négligeable en entrée du modèle continu. De plus, les modifications rapides (de type échelon) pour les transitions des valeurs discrètes peuvent provoquer la divergence des algorithmes de simulation. Des méthodes d'interpolation permettent de limiter cette erreur et de réduire la sensibilité à dt . Ces interpolations peuvent être linéaires par morceaux (figure 4.11) ou

d'ordre supérieur (splines, ...). Leur utilisation est cependant difficile (principalement à cause du traitement de la causalité) et dépend des connaissances sur le modèle discret, en particulier sur les mécanismes sous-jacents à la transition d'états. Bien souvent, cela nécessite que le modèle discret M_1 possède une transition d'état interne afin que l'on puisse définir une variable de sortie interpolée entre deux états discrets successifs. Enfin, certaines fois, les grandeurs représentées dans un modèle discret peuvent appartenir à des ensembles finis (par exemple $\{on, off\}$ dans l'exemple précédent), augmentant la complexité du couplage entre les deux modèles.

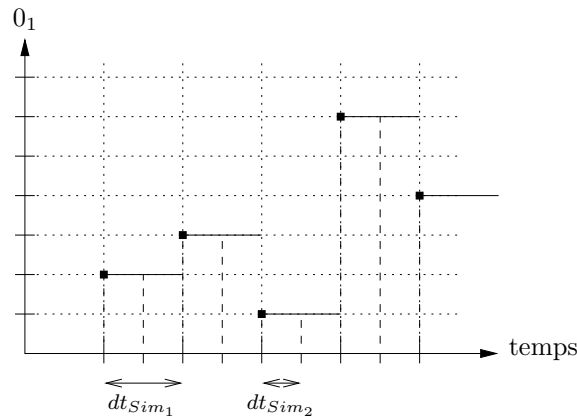


FIG. 4.10 – Représentation de la sortie du modèle M_1 (O_1) par la méthode *échantillonneur bloqueur* : dans cet exemple, le pas $dt_{Sim_1} = 2dt_{Sim_2}$.

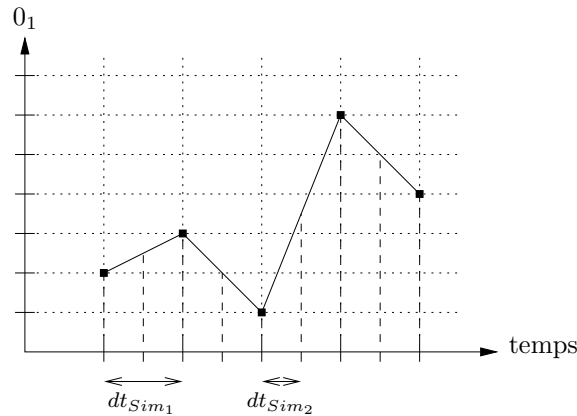


FIG. 4.11 – Interpolation linéaire des sorties : les valeurs de O_1 sont interpolées linéairement de les intervalles dt_{Sim_2} .

De façon analogue, la sortie O_2 du modèle continu M_2 peut correspondre à l'entrée I_1 du modèle discret M_1 (figure 4.12) et alors :

$$O_1 = M_1(F_1, \underbrace{M_2(F_2, I_2, S_2)}_{\in \mathbb{R} \setminus \mathbb{N}}, S_1) \quad (4.8)$$

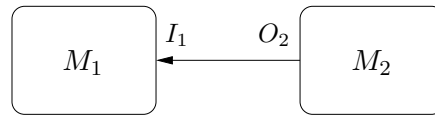


FIG. 4.12 – Sortie du modèle continu M_2 en entrée du modèle discret M_1 .

Différents cas se présentent alors, suivant que le modèle discret soit quantifié ou non. Un exemple typique est le seuillage comme présenté dans l'exemple précédent (*taux_remplissage* > 95%). Les valeurs continues peuvent aussi être quantifiées par un nombre m de modalités, par valeur inférieure, supérieure ou plus proche (figure 4.13). Cette approche demeure intuitive et facile à appliquer. Il est évident que si les entrées I_1 n'ont pas besoin d'être quantifiées, une simple discrétisation des sorties O_2 à chaque pas de simulation sera suffisante.

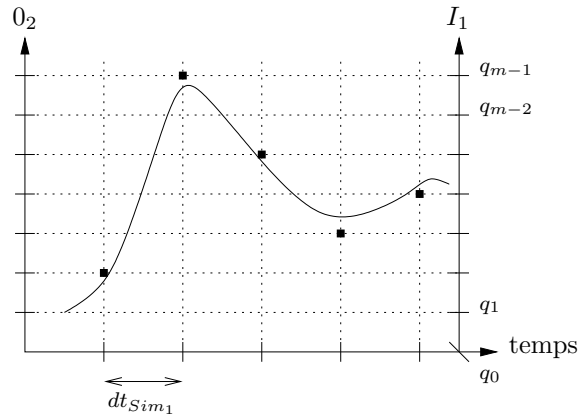


FIG. 4.13 – Discrétisation des sorties continues – valeur la plus proche : la sortie continue O_2 (trait continu) est quantifiée en m modalités discrètes) pour former les entrées I_1 .

Ce problème unidirectionnel simple se trouve alors exacerbé si les modèles sont constitués d'un nombre plus grand d'éléments (figure 4.14). Soit alors l'élément M_1 couplé avec les modèles M_2, M_3, M_4 et M_5 , souvent l'entrée I_1 est fonction des sorties des autres modèles. Ainsi, dans le cas de tissus cardiaques, le couplage entre cellules voisines est effectué par un laplacien (voir chapitre 2). D'une manière générale, on peut écrire :

$$I_1 = f(O_k, S_1) \quad k = 2..5 \tag{4.9}$$

Si un modèle possède n éléments, l'élément M_1 est alors défini comme suit :

$$O_1 = M_1(F_1, \underbrace{f(M_k(F_k, I_k, S_k), S_1)}_{\text{fonction des modèles voisins}}, S_1) \quad k = 2..n \tag{4.10}$$

Toutes les difficultés liées au couplage multiformalisme précédemment évoquées se retrouvent dans cet exemple. L'expérience montre que le couplage spatial entre différents éléments est spécifique à chaque modèle. La librairie doit alors être développée de manière à faciliter cette implémentation. Cet aspect sera illustré au chapitre 5.

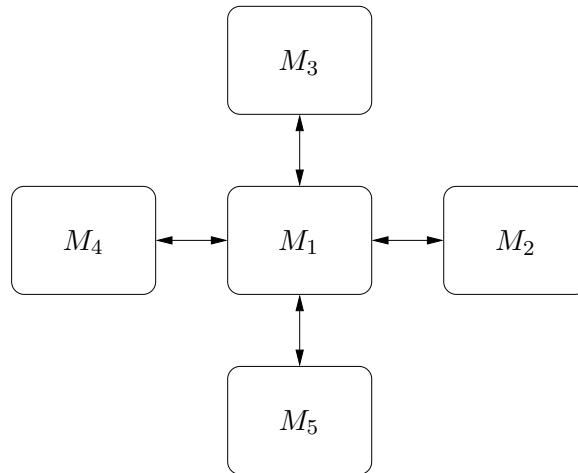


FIG. 4.14 – Exemple d’interactions bidimensionnelles.

4.2.3 Synchronisation temporelle

Souvent, dans les modèles couplés, se côtoient des éléments avec des dynamiques propres différentes. Ainsi, par exemple, la modélisation intégrative présentée au chapitre 2, vise à considérer des phénomènes ayant lieu à différentes échelles spatiales et à différentes échelles temporelles. En général, plus le phénomène est macroscopique, plus sa dynamique sera lente. En terme de résolution numérique, cela se traduit par un phénomène limitant le pas de résolution et dans le cas particulier de la co-simulation par des problèmes de synchronisation spécifiques.

Par exemple, pour les tissus cardiaques, la dynamique au niveau macroscopique est donnée par une équation aux dérivées partielles (équation du câble). Le facteur limitant est alors la vitesse de propagation du potentiel d’action et le pas de simulation maximum doit donc être de l’ordre de la milliseconde. Au niveau cellulaire, le facteur limitant est donné par le courant ionique le plus rapide (ici le courant sodique I_{Na}) et est de l’ordre de la microseconde. Ce phénomène reste vrai avec le couplage de modèles à une même échelle, mais utilisant des formalismes et donc des simulateurs différents, comme abordé dans l’exemple initial.

Ainsi, dans une approche couplée, il est important de tenir compte de ces différentes dynamiques lors de la synchronisation des éléments entre eux. Trois approches peuvent alors être envisagées pour la synchronisation temporelle dans le cadre de la co-simulation : *i)* simulation et synchronisation à pas fixe, *ii)* simulation à pas variable et synchronisation à pas fixe et *iii)* simulation et synchronisation à pas adaptatif.

La première approche consiste à utiliser un pas de simulation fixe et à effectuer la synchronisation à chaque incrément temporel (figure 4.15). Cette approche est la plus simple puisque la simulation de chaque composant (la sortie de chaque simulateur) et la synchronisation ont lieu en même temps. Malheureusement, elle nécessite d’utiliser un pas assez faible – en adéquation avec l’élément le plus précis – et ne permet pas de prendre en compte des modèles présentant différentes dynamiques temporelles et en particulier des dynamiques lentes et

rapides au cours du temps (par exemple, la phase de dépolarisation d'un potentiel d'action présente une dynamique rapide alors que la phase de plateau possède une dynamique lente).

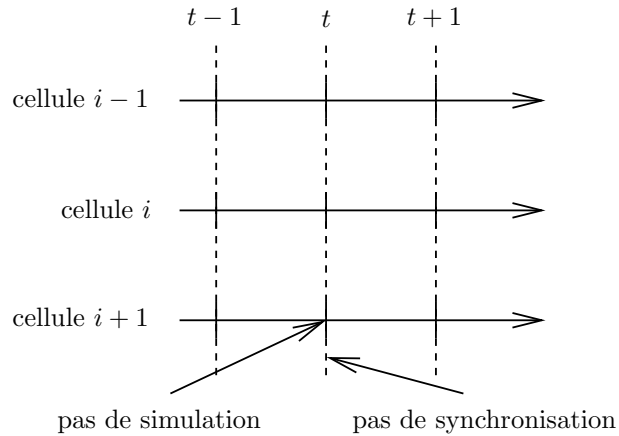


FIG. 4.15 – Simulation et synchronisation à pas fixe.

Une autre approche consiste à effectuer la synchronisation à pas fixe, alors que chaque élément évolue indépendamment entre deux synchronisations, grâce à des méthodes à pas adaptatif (voir chapitre 3) (figure 4.16). Une telle approche nécessite de forcer la simulation de chaque élément à chaque pas de synchronisation au moins, et ce, même si les méthodes à pas adaptatif ne le requièrent pas. Par ailleurs, un élément donné nécessite, à chaque pas de simulation, de connaître la valeur de ses voisins. Comme aucune synchronisation n'a lieu entre deux pas, alors que la simulation indépendante de chaque élément continue, une méthode de type *échantillonneur bloqueur*, telle qu'introduite dans les paragraphes précédents, peut être utilisée. Dans cette approche, les valeurs de couplage sont alors considérées comme fixes entre deux instants consécutifs de synchronisation. Enfin, comme dans tout autre approche de simulation, la durée du pas de synchronisation doit être cohérente avec la dynamique limitante du système modélisé. Par exemple, dans le cas d'un tissu cardiaque, la synchronisation ne peut pas intervenir à des intervalles plus longs que ceux définis par les vitesses de propagation physiologiques qui correspondent ici à la dynamique du niveau supérieur. Il est important de noter que ce type d'approche à pas variable n'est possible que dans le cas d'une simulation distribuée et, que dans le cas d'une approche centralisée il serait nécessaire de simuler l'ensemble du système à la résolution la plus élevée, augmentant de fait le temps de calcul.

La dernière approche proposée dans le cadre de la co-simulation consiste à trouver le plus petit pas de simulation requis pour chacun des éléments (variable en fonction des algorithmes à pas adaptatifs) et d'effectuer la simulation et la synchronisation en fonction de ce pas adaptatif (figure 4.17). Cela nécessite un pré-calcul du pas optimal pour chaque élément avant d'effectuer la simulation et la synchronisation à proprement parler. Une telle considération permet de prendre en compte les dynamiques variables d'un système dans sa globalité. Ainsi, un tissu entièrement dépolarisé aura une dynamique plus faible qu'un tissu en phase de dépolarisation, permettant par la même, une augmentation de la longueur du pas de simulation/synchronisation. Toutefois, comme dans le cas précédent, la durée du pas de

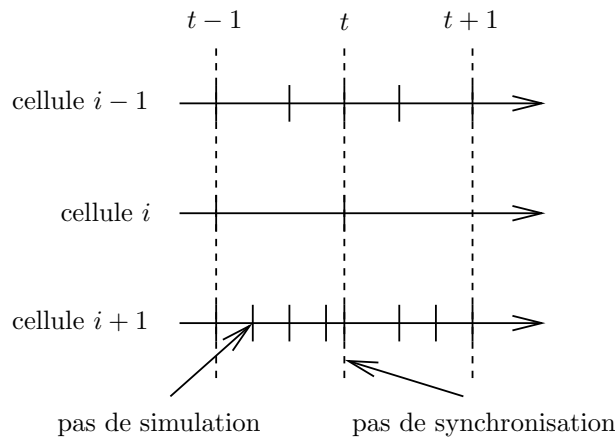


FIG. 4.16 – Synchronisation à pas fixe et simulation à pas adaptatif.

simulation devra être limitée par les caractéristiques physiologiques du système modélisé.

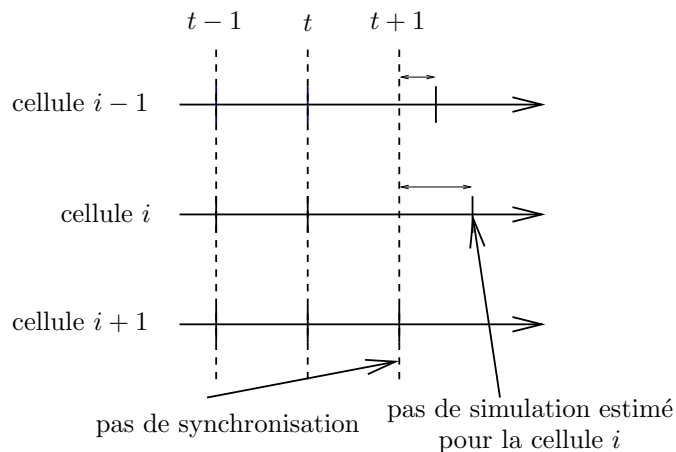


FIG. 4.17 – Synchronisation et simulation à pas adaptatif.

En définitive, tout comme le couplage spatial, la synchronisation temporelle entre éléments est à prendre en compte. Par contre, contrairement au couplage spatial, qui reste spécifique du système modélisé et des différents éléments couplés, celle-ci peut être directement intégrée dans la procédure générique de simulation (figure 4.23). Plus de détails sur les avantages en termes de temps de calcul à utiliser une méthode par rapport à une autre seront présentés au chapitre 5. La librairie développée, reposant sur ces considérations, est présentée dans la suite de ce chapitre.

4.3 Implémentation de la librairie

Cette section présente une librairie générique de modélisation et simulation destinée au traitement multiformalisme aisé dans les sciences du vivant en général. Les paragraphes

précédents ont essayé de mettre à jour et de souligner les difficultés pouvant survenir lors de la co-simulation. Une manière générique d'effectuer cette co-simulation a été décrite à la section 4.1 (figure 4.3) et plusieurs considérations mènent à un développement orienté objet pour la librairie de modélisation et simulation :

- ce type d'approche a été originellement développé afin de faciliter la modélisation et ce, bien avant d'être fortement reprise en informatique. A ce titre, elle est particulièrement adaptée pour la modélisation grâce à ses propriétés d'encapsulation, d'héritage et de polymorphisme contrairement à d'autres langages informatiques comme le langage C par exemple ;
- l'orientation objet est particulièrement adaptée à la dérivation des différents types de modèles et de simulateurs d'après le cadre de modélisation et simulation présenté au chapitre 3 et suivant l'architecture distribuée proposée à la figure 4.3 ;
- cette méthodologie permet une définition générique des structures et des méthodes à partir des classes mères et permet de bénéficier des propriétés d'héritage pour simuler facilement des tissus définis par différents types de modèles.

La méthodologie UML (Unified Modeling Language) a été utilisée pour définir et représenter l'architecture (Booch et al., 2005) et le langage de programmation retenu est le C++. La structure suggérée par la figure 4.3 requiert de développer en parallèle modèles et simulateurs associés. Des classes spécifiques de modèles et de simulateurs seront alors dérivées de ces deux classes mères génériques. La librairie est donc basée sur l'architecture distribuée proposée par Zeigler, le couplage entre éléments est effectué par co-simulation.

Après une section d'analyse et de spécification de la librairie, les paragraphes suivants présenteront la phase de création de la librairie et son fonctionnement général. Des exemples d'utilisation de cette librairie sont présentés au chapitre 5.

4.3.1 Spécification

Les sections précédentes ont consisté en la synthèse des systèmes de modélisation multiformalisme et souligné les difficultés liées à une telle approche. Elles ont abouti à la proposition d'une librairie générique de modélisation et simulation. L'objet de cette sous-section est de présenter le fonctionnement général de cette librairie. Sa structure statique ainsi que le liens dynamiques entre les différentes entités sont présentés.

La librairie proposée est basée sur l'architecture distribuée proposée par Zeigler (figure 4.3). Une analyse, d'un point de vue implémentation informatique, fait clairement apparaître un parallèle entre la hiérarchie du modèle (à gauche) et la hiérarchie des simulateurs (à droite). Il est alors facile d'identifier deux classes mères principales desquelles est dérivée la structure de modélisation et simulation : une classe `Modèle` et une classe `Simulateur`. Parallèlement à l'analyse verticale de la figure 4.3, l'analyse horizontale fait apparaître, pour chaque niveau de couplage, une association entre un simulateur et son modèle associé. Les différentes classes devront donc être liées entre elles et un simulateur devra pointer sur le modèle qui lui est associé. La structure de modèles est créée par l'utilisateur lors de la phase de modélisation du système à étudier, alors que la hiérarchie de simulation est créée automatiquement lors de la construction du simulateur grâce à ce lien entre `Simulateur` et `Modèle` associé.

Lors de la procédure de simulation, un ensemble de messages doit pouvoir être échangé entre un modèle et son simulateur associé, dans une boucle de simulation. Cette relation entre classes peut être effectuée de différentes manières. Cependant, une simulation distribuée fait apparaître, après analyse, les étapes suivantes (figure 4.18) :

- **initialisation** du simulateur avant la boucle de simulation : allocation et initialisation des variables d'état de chaque modèle et des espaces de stockage ;
- **début** de la simulation : les cycles de simulation seront différents pour les modèles atomiques et les modèles couplés ;
- **fin** de la simulation et préparation des sorties.

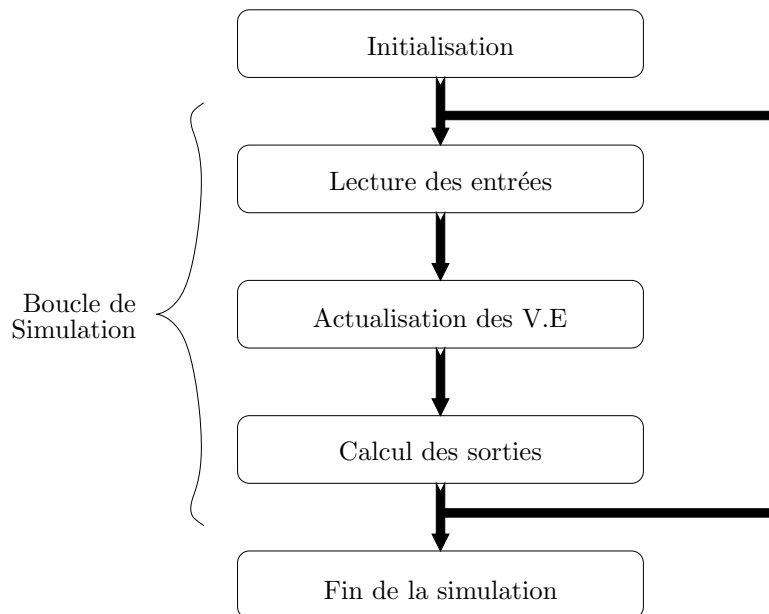


FIG. 4.18 – Algorithme de simulation et invocation des différentes instances.

Pendant la boucle de simulation, les messages suivants doivent être échangés pour tous les modèles à la fois, à chaque itération, entre modèle et simulateur associés :

- **lecture des entrées** : les entrées de chaque modèle sont prises en compte et intégrées aux paramètres de simulation ;
- **actualisation des variables d'état** : cette étape correspond à la détermination éventuelle du pas simulation optimum (méthodes à pas variable) puis au calcul de l'état suivant en fonction de l'état présent et des paramètres externes du modèle – dans le cas continu, il s'agit de l'intégration ;
- **calcul des sorties** : une fois les variables d'état actualisées pour tous les modèles de la hiérarchie, les sorties de chaque modèle sont calculées d'après les variables d'état et/ou les paramètres externes.

La simulation d'un seul modèle est possible avec une telle boucle de simulation. Dans le cas de modèles couplés, on ne peut effectuer une simulation séquentielle des différents éléments

sous peine de perdre les informations de couplage et surtout d'introduire des erreurs. En effet, tous les éléments doivent évoluer en même temps, et, bien qu'un simulateur soit associé à chaque modèle atomique, il est nécessaire d'avoir un échange des messages précédents au niveau d'un coordinateur. Il est en effet nécessaire de scruter les entrées de tous les sous-modèles, pour effectuer un couplage correspondant au même instant t , avant d'effectuer l'intégration de chacun des modèles. C'est alors au niveau de ce coordinateur que seront appelées les lectures des entrées de tous les constituants, avant d'effectuer l'actualisation des variables d'état. Leur utilisation, proposée figure 4.3, se justifie donc dans cette approche. Deux objets distincts seront donc dérivés de la classe mère `Simulateur` : un objet `Coordinateur` et un objet `SimulateurAtomique`.

4.3.2 Création d'une librairie

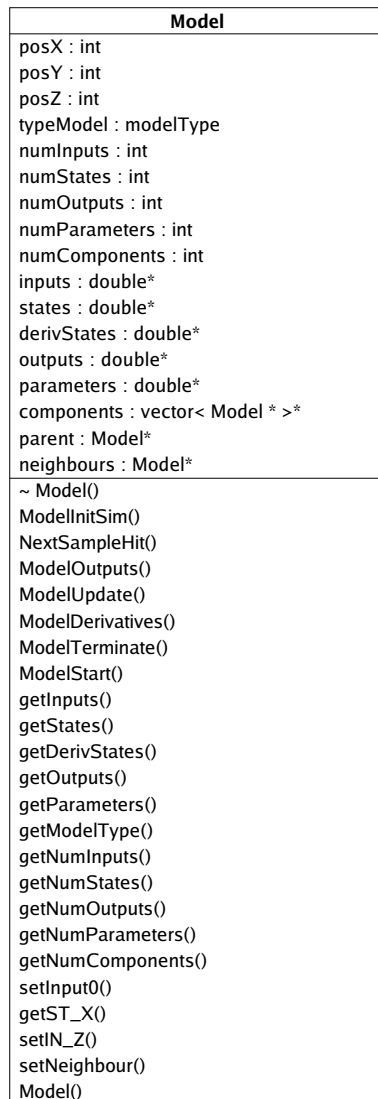
Ces paragraphes n'ont pas pour objectif de présenter en détail l'implémentation de la librairie mais plutôt un objectif triple : *i*) de description succincte de l'approche de simulation, *ii*) de présentation de la structure de classes retenue et *iii*) d'explication des principaux messages impliqués dans la simulation de modèles atomiques et couplés. Comme suggéré dans la spécification, l'accent sera mis sur la création des classes mères `Modèle` et `Simulateur` dans cette présentation de l'implémentation de la librairie. La démarche de création de classes filles héritées sera exposée de façon succincte.

Représentation des modèles

L'équation (4.1) a introduit une formalisation générique des modèles composés d'entrées, de variables d'état et de sorties. Celle-ci sert alors de base à une représentation par une classe `Modèle` générique. La représentation UML de la classe mère `Model` est donnée à la figure 4.19. La partie supérieure représente les variables d'instance alors que les différentes méthodes sont représentées dans la partie inférieure.

Les premières variables d'instance renseignent sur la position du modèle dans une structure 3D (`pos` – X, Y ou Z), le type de formalisme utilisé – *DESS*, *DTSS* ou *DEVS* (`typeModel`) et le nombre de chacun des constituants du modèle (`numInputs`, `numStates`, `numOutputs`, `numParameters`, `numComponents` – 0 pour un modèle atomique, cellule, > 0 pour un modèle couplé). Six types de vecteurs (`inputs`, `states`, `derivStates`, `outputs`, `parameters` et `components`) sont créés dynamiquement lors de l'appel au constructeur de la classe (`Model()`) et correspondent aux éléments du modèle tels qu'introduits par la définition formelle (4.1). L'appel aux méthodes se fait lors de l'utilisation du modèle pour obtenir l'état d'une variable d'instance (`getXxx()`) ou changer cet état (`setXxx()`) afin d'assurer la propriété d'encapsulation de l'objet. Les messages associés à ce modèle (`ModelInitSim()`, `NextSampleHit()`, `ModelOutputs()`, `ModelUpdate()`, `ModelDerivatives()`, `ModelTerminate()` et `ModelStart()`) correspondent à la spécification de la librairie de modélisation et simulation. Ils seront invoquées lors de la procédure de simulation. Leurs rôles seront détaillés dans les paragraphes suivants.

A partir de cette classe mère, des classes filles peuvent être dérivées. Conformément à l'architecture distribuée (figure 4.3), différents types de modèles atomiques (comme par exemple les modèles électrophysiologiques présentés au chapitre 2) peuvent être développés aisément à partir du prototypage générique. Toutes les combinaisons de modèles couplés sont aussi envisageables facilement, chaque constituant étant du type `Model` et donc soit atomique

FIG. 4.19 – Représentation UML de la classe `Model`.

soit couplé. La figure 4.20 présente un exemple de diagramme de classes dérivées de cette classe mère `Model` pour les modèles électrophysiologiques (voir chapitre 5) :

- deux modèles atomiques continus `BeelerReuterModel` (Beeler et Reuter, 1977) et `IschBR` (Sahakian et al., 1992) dont les comportements sont régis par des équations différentielles ;
- un modèle atomique discret `Automate` (Hernández, 2000) de type automate cellulaire ;
- un modèle couplé `TestTissue` permettant de coupler dans une structure tissulaire des modèles préalablement définis (atomiques ou couplés).

Les messages échangés lors de la procédure de simulation sont communs mais les méthodes sont implémentées de façon différente pour chaque type de modèle fils. Ainsi, ces méthodes

spécifiques sont invoquées, même avec un algorithme générique, lors de la simulation grâce aux propriétés d'héritage et de polymorphisme de la conception orientée objet. Les modèles couplés héritent aussi de la classe mère `Model` des mêmes méthodes. Ce type de modèle aura pour composants (`components`), des objets hérités de la classe `Model`, qui pourront être soit atomiques ou déjà couplés tel que suggéré par la figure 4.3.

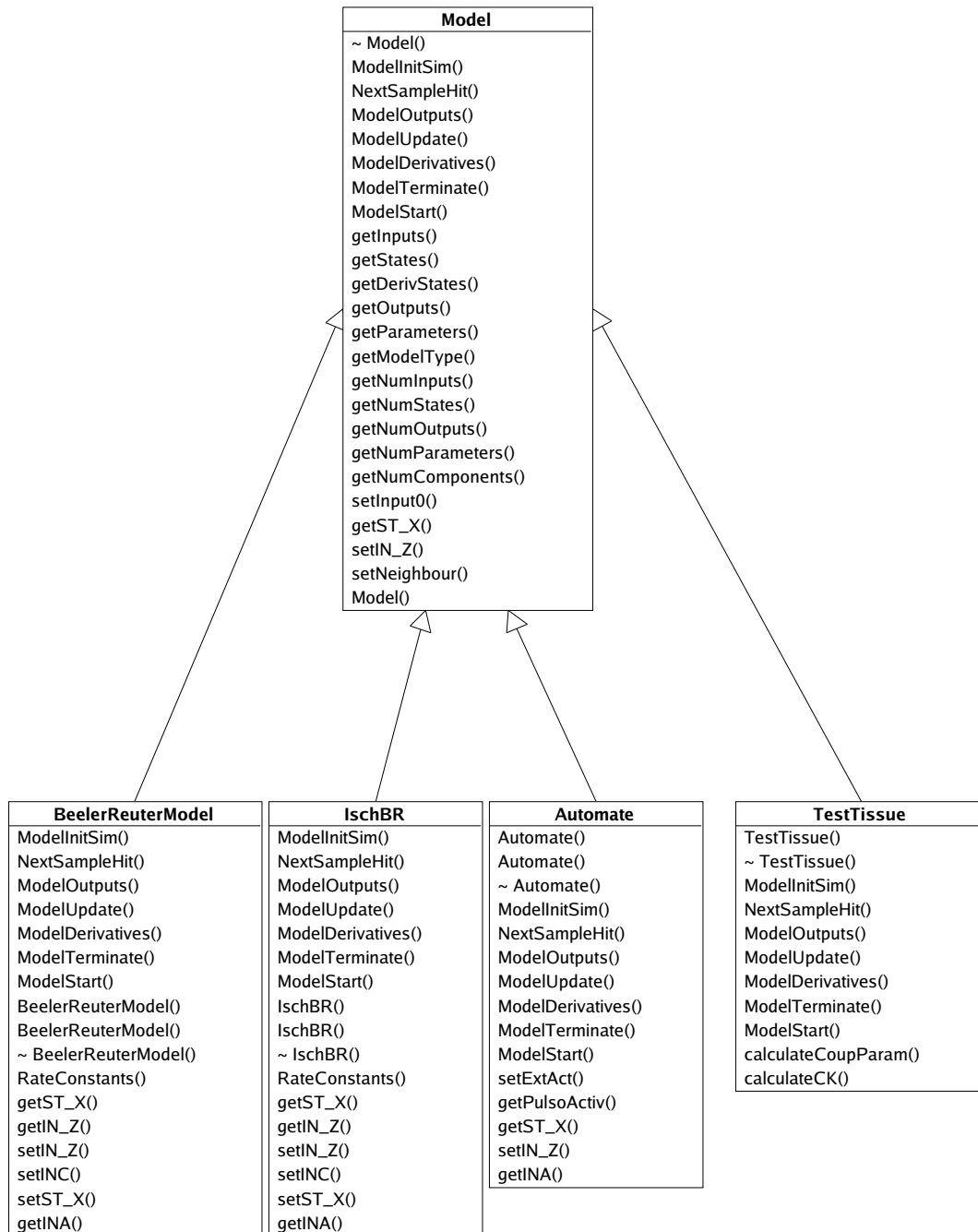


FIG. 4.20 – Diagramme de classes pour les modèles (`Model`).

Simulateur

L'analyse et la spécification de la librairie, présentée ci-dessus, ont fait apparaître la pertinence d'un échange de messages entre modèles et simulateurs. Ainsi, un simulateur doit initialiser, débiter et mettre fin à la simulation et, lors de la boucle de simulation, lire les entrées du modèles, actualiser les variables d'état et calculer les sorties.

La classe mère `Simulator` est représentée à la figure 4.21. On retrouve les variables d'instance dédiées à la structure du simulateur (`model` – le modèle (atomique ou couplé) auquel le simulateur est associé et `simComponents` – les *numSimComponents* constituants du simulateur de manière analogue à la classe `Model`) et celles propres à la simulation (`globalTime` – le temps lié à la simulation, `DT` – le pas d'échantillonnage temporel fixe ou adaptatif, `duration` – la durée de simulation, `maxAbsError` – l'erreur de simulation maximum voulue (pour les simulations à pas adaptatif) et `subsample` : le pas de sous-échantillonnage d'accès aux sorties).

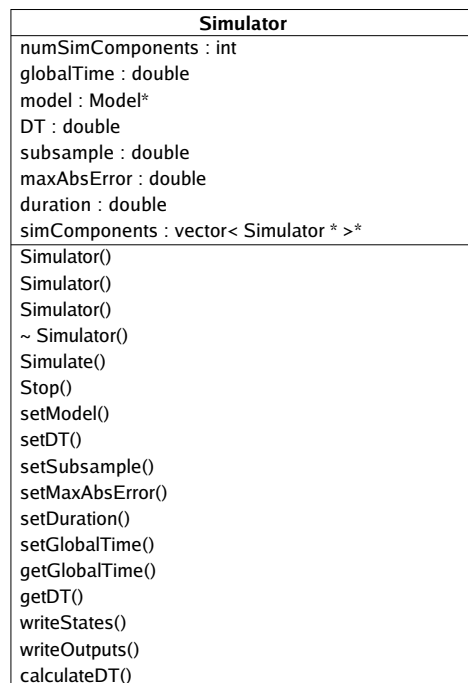
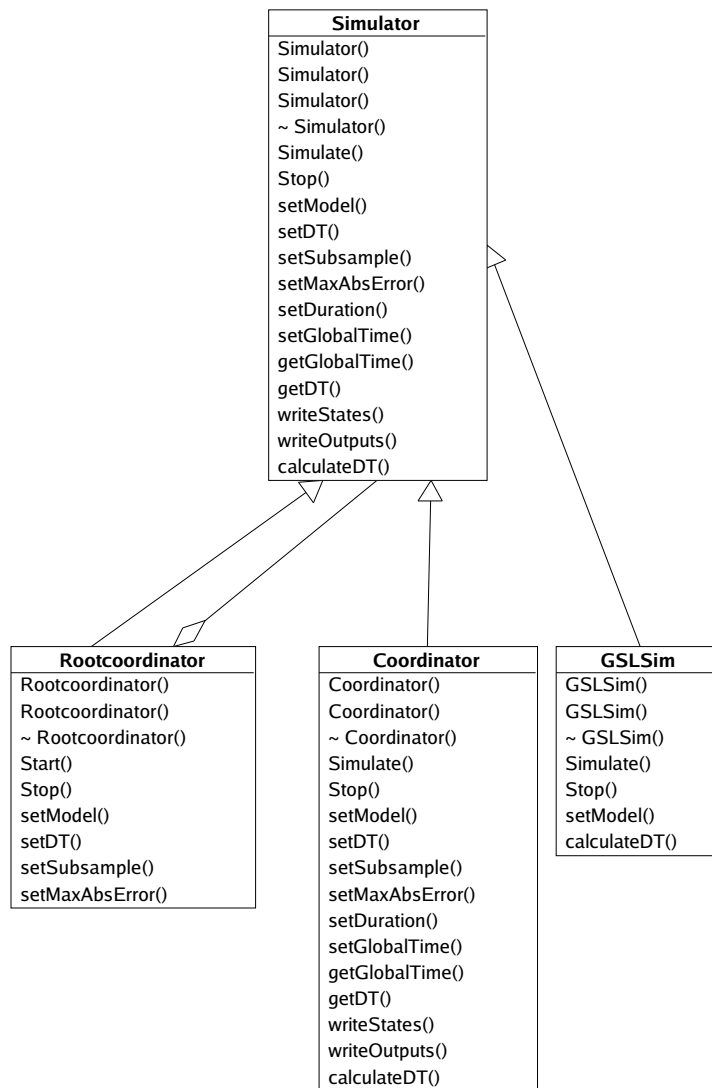


FIG. 4.21 – Représentation UML de la classe `Simulator`.

Ces caractéristiques standards seront les mêmes qu'il s'agisse de coordinateur ou de simulateur associé à un modèle atomique, tels qu'introduits dans la spécification de la librairie. La figure 4.22 présente le diagramme de classes associées à cette approche de simulation. La création de la hiérarchie de simulation est alors effectuée par appel au constructeur de la classe `Rootcoordinator` et par analyse descendante de l'objet `Model` qui lui est associé d'après les associations présentées à la figure 4.3.

Les échanges de messages entre modèle et simulateur se retrouvent dans l'algorithme de simulation invoqué par la méthode `start()` (figure 4.23) de la classe `Rootcoordinator` direc-

FIG. 4.22 – Diagramme de classes pour les simulateurs (**Simulator**).

tement héritée de la classe **Simulator**. Cette procédure, effectuée au niveau **Rootcoordinator**, est directement dérivée de l'analyse ayant conduit à la figure 4.18. Elle est standardisée quels que soient la structure ou le type de simulateur retenus. Le lien entre objets étant effectué lors de la construction du simulateur, les méthodes des objets hérités seront invoquées en conséquence, grâce à la construction de l'objet de type **Rootcoordinator**. L'algorithme de simulation et l'appel séquentiel aux différentes méthodes dans cette procédure sont alors tels que suit :

- `simObject->setDuration()` : fixe la durée de simulation pour tous les composants de simulation ;
- `model->ModelInitSim()` : initialise le modèle associé ;
- `model->ModelStart()` : démarre la procédure de simulation du modèle ;

- `simObject->setGlobalTime()` : fixe le temps de simulation (initialisation à 0) pour tous les composants de simulation ; tant que `globalTime < duration`, les méthodes suivantes sont invoquées ;
- `model->ModelUpdate()` : met à jour le modèle en fonction de ses entrées et, évidemment, en fonction des sorties des éléments couplés ; les paramètres du modèle et les variables algébriques sont également actualisés ;
- `simObject->calculateDT()`, `simObject->getDT()`, `simObject->setDT()` : méthodes invoquées dans le cadre de simulations à pas adaptatif pour déterminer et fixer le pas de simulation optimal (voir ci-après) ;
- `simObject->Simulate()` : processus de simulation et génération des états du modèle – par exemple résolution d’un système différentiel (obtenu par `model->ModelDerivatives`) par des méthodes de résolution numérique ;
- `simObject->setGlobalTime()` : mise à jour du temps de simulation pour tous les simulateurs ;
- `model->ModelOutputs()` : calcule les variables de sortie à partir des variables d’état ;
- `model->ModelTerminate()` : termine la procédure de simulation au niveau modèle.

Les étapes d’initialisation (`model->ModelInitSim()`) et de démarrage (`model->ModelStart()`) sont effectuées en préalable à la boucle de simulation. Au début de chaque boucle de simulation, les paramètres et conditions du modèle sont mis à jour, après lecture et traitement des entrées par la méthode `model->ModelUpdate()` afin de préparer le calcul pour l’instant suivant. Dans cette boucle, la simulation (*i.e.* le calcul de la valeur des variable d’états à l’instant suivant) est effectuée par l’appel à la méthode `simObject->Simulate()`. Lors de son invocation, cette méthode fera appel à `model->ModelDerivatives()` afin d’enregistrer les dérivées et de résoudre numériquement le système différentiel (s’il existe). En fin de boucle, et après actualisation de tous les composants (modèles atomiques ou couplés) et variables d’état existants, les sorties seront calculées par l’invocation de `model->ModelOutputs()` et fournies à l’utilisateur.

Cet algorithme de simulation, basé sur la structure de simulateurs existants comme *Simulink* ou *Scilab*, a été défini et développé de manière générique convenant à tout type de modèle. Ainsi pour un modèle atomique discret, certaines méthodes (comme `model->ModelDerivatives()`) seront toujours invoquées mais leur action sera nulle. Pour les modèles couplés, la structure étant créée dynamiquement lors de l’appel au constructeur de la classe `RootCoordinator`, les différentes méthodes pourront être appliquées soit à des objets de type coordinateur (`Coordinator`) ou de type simulateur (`GSLSim`). D’une manière générale, les méthodes relatives aux modèles seront toutes héritées de la classe `Model`, afin de garder la généralité de l’algorithme de simulation, mais définies de manière spécifique.

En conclusion, la structure présentée permet donc aisément de définir n’importe quel type de modèle et n’importe quelle structure de modèles et d’y associer une structure de simulation *ad hoc*. Les paragraphes suivants présentent la librairie de résolution numérique utilisée dans notre librairie. Les spécificités propres aux modèles couplés sont présentées après.

Simulation des modèles continus

La simulation de modèles continus définis par des systèmes d’équations différentielles (ordinaires) se fait traditionnellement grâce à des méthodes de résolution numérique. Parmi

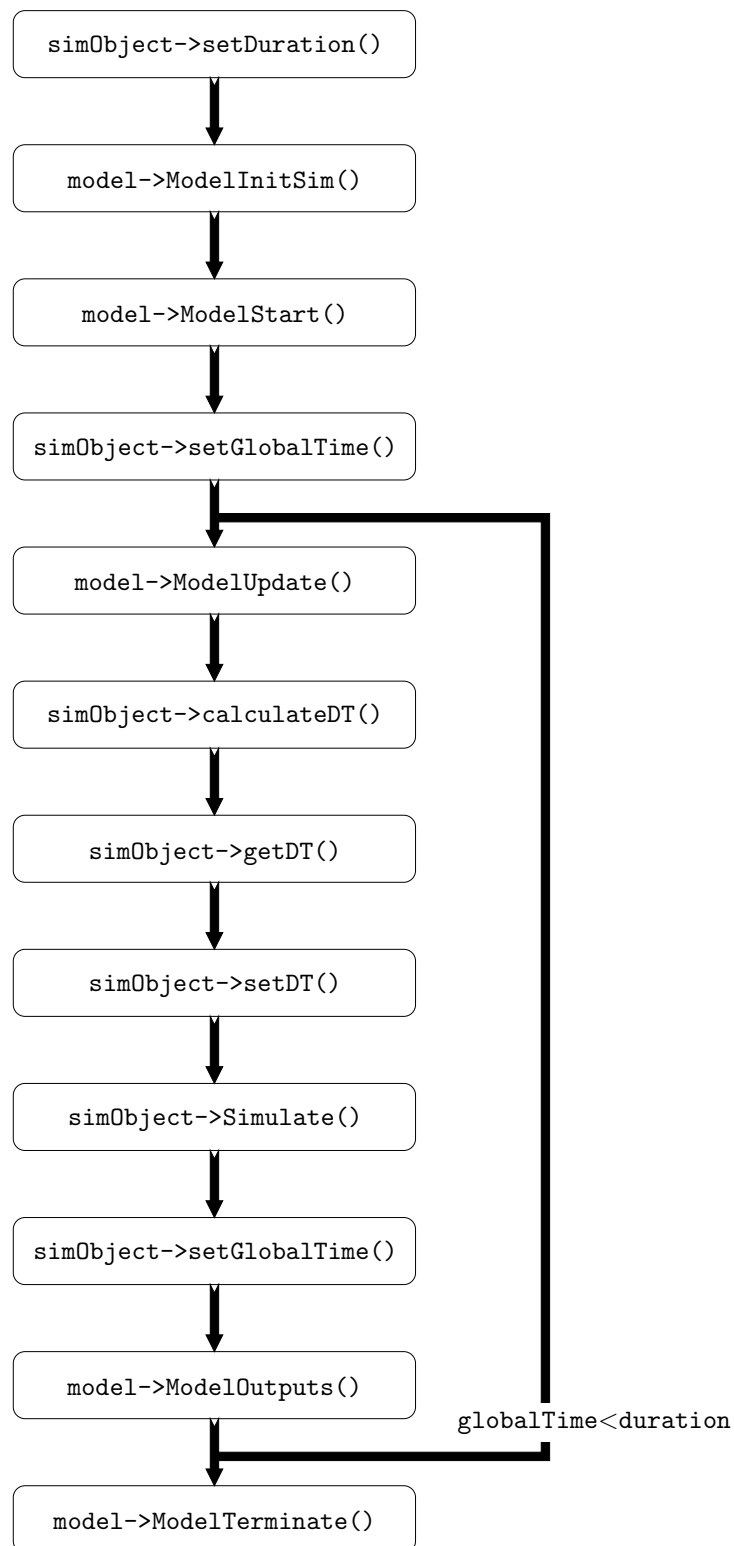


FIG. 4.23 – Algorithme de simulation et invocation des différentes instances.

ces méthodes, on peut citer celles d'Euler ou Runge-Kutta à l'ordre 4 parmi les plus courantes.

Dans cette librairie, nous avons pris le parti, afin de réduire le temps de développement, d'utiliser une bibliothèque de routines d'analyse numérique optimisées et fiables. *GSL – GNU Scientific Library*¹⁹ est une librairie numérique gratuite utilisable en C ou C++. Elle propose de nombreuses routines mathématiques et de calcul numérique couvrant entre autres l'algèbre linéaire, l'analyse spectrale, les statistiques, les histogrammes, l'interpolation, la minimisation et les équations différentielles (voir le manuel²⁰ pour plus de détails).

Les fonctionnalités de résolution d'équations différentielles ordinaires proposées par *GSL* ont été utilisées dans la définition des simulateurs. Les méthodes de résolution classiques y sont proposées avec des fonctions d'évolution du temps avancée permettant de définir des pas adaptatifs. Cette bibliothèque de routines permet d'utiliser plusieurs types de simulation de manière optimisée. Les différentes approches de gestion de l'évolution du temps étudiées seront présentées dans les paragraphes traitant du couplage temporel des différents constituants d'un modèle couplé.

Conclusion

Une analyse des approches de modélisation et simulation multiformalisme a été présentée dans ce chapitre. Après un état de l'art des outils de simulation, les directions de recherche actuelles en modélisation multiformalisme ont été présentées. Plusieurs approches ont été dégagées, la transformation de formalismes et la co-simulation. Pour la seconde, une architecture distribuée telle que reportée sur la figure 4.3 permet de l'appréhender de manière efficace. Des travaux récents ont approfondi cette théorie autour du formalisme DEVS. Cependant, ils ne semblent pas totalement adaptés aux spécificités de notre champ d'application et l'architecture distribuée telle qu'originellement proposée par Zeigler ainsi que l'utilisation de simulateurs différents pour différents formalismes de description ont été retenues. Cette approche ne va pas sans poser certaines difficultés de couplage spatial et de synchronisation temporelle entre les différents éléments. La deuxième partie de cette section a donc consisté à les mettre à jour à travers un exemple concret et à proposer des solutions applicables. Ces points devront être pris en compte lors de la définition de modèles couplés (voir chapitre 5).

A partir de ces réflexions, une librairie générique de modélisation et simulation a pu être spécifiée. Elle repose sur une architecture distribuée permettant de définir aisément n'importe quel type de structure – en particulier des modèles multiformalismes grâce à sa définition au niveau méta-modèle et à un parallèle entre modèles et simulateurs. Toutefois, cette librairie se veut générique et a été développée comme un outil d'aide au développement de modèles multirésolution de l'activité électrique cardiaque. Elle vise à proposer une approche standard possible, basée sur les concepts généraux de modélisation et simulation (voir chapitre 3), utilisable dans un cadre général de modélisation du vivant. Le chapitre suivant a pour ambition de décrire des applications définies à partir de cette librairie. Son objectif est de mettre en exergue le bien-fondé de la librairie sur plusieurs applications distinctes relevant des sciences du vivant.

¹⁹<http://www.gnu.org/software/gsl>

²⁰http://www.gnu.org/software/gsl/manual/gsl-ref_toc.html

Références bibliographiques du chapitre 4

- Barros, F. (2002). Modeling and simulation of dynamic structure heterogeneous flow systems. *Simulation: Transactions of The Society for Modeling and Simulation International*, 78:18–27.
- Beeler, G. and Reuter, H. (1977). Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol*, 268(1):177–210.
- Bolduc, J.-S. and Vangheluwe, H. (2003). Mapping odes to devs: Adaptive quantization. *Society for Computer Simulation International: Summer Computer Simulation Conference, Montreal, Canada*, pages 401–407.
- Booch, G., Rumbaugh, J., and Jacobson, I. (2005). *The Unified Modeling Language User Guide*.
- Giambiasi, N., Escude, B., and Ghosh, S. (2001). Gdevs : A generalized discrete event specification for accurate modeling of dynamic. In *IEEE ISADS 2001 Conference*, Dallas, Texas.
- Hernández, A. (2000). *Fusion de signaux et de modèles pour la caractérisation d'arythmies cardiaques*. PhD thesis, Université de Rennes 1.
- Kofman, E. (2002). A second order approximation for devs simulation of continuous systems. *Simulation (Journal of The Society for Computer Simulation International)*, 78:76–89.
- Kofman, E. (2004). Discrete event simulation of hybrid systems. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 25:1771–1797.
- Kofman, E. and Junco, S. (2001). Quantized state systems. a DEVS approach for continuous systems simulation. *Transactions of SCS*, 18:123–132.
- Quesnel, G., Duboz, R., Versmisse, D., and Ramat, E. (2005). Devs coupling of spatial and ordinary differential equations: VLE framework. *OICIMS'05*, pages 281–294.
- Sahakian, A. V., Myers, G. A., and Maglaveras, N. (1992). Unidirectional block in cardiac fibers: Effects of discontinuities in coupling resistance and spatial changes in resting membrane potential in a computer simulation study. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(5):510–522.
- Vangheluwe, H. (2000). Devs as a common denominator for multi-formalism hybrid systems modelling. *IEEE International Symposium on Computer-Aided Control Systems Design 2000*.
- Vangheluwe, H. (2001). *Multi-Formalism Modelling and Simulation*. PhD thesis, Universiteit Gent.
- Vangheluwe, H. and de Lara, J. (2002). Meta-models are models too. *Proceedings of the 2002 Winter Simulation Conference*, pages 597–605.
- Vangheluwe, H., de Lara, J., and Mosterman, P. J. (2002). An introduction to multi-paradigm modelling and simulation. *Proceedings of the AIS'2002 Conference*, pages 9–20.

- Vittorini, V., Iacono, M., Mazzocca, N., and Franceschinis, G. (2004). The osmosys approach to multi-formalism modeling of systems. *Softw Syst Model*, 3:68–81.
- Wainer, G. A. (2000). Improved cellular models with parallel Cell-DEVS. *Transactions of the Society for Computer Simulation International*, 17:73–88.
- Zeigler, B. P., Praehofer, H., and Kim, T. G. (2000). *Theory of Modeling and Simulation Second Edition Integrating Discrete Event and Continuous Complex Dynamic Systems*. Academic Press.

Chapitre 5

Applications basées sur l'utilisation de la librairie générique de modélisation et simulation

La librairie générique de modélisation et simulation présentée au chapitre 4 a été constituée dans le but de fournir un outil multiformalisme modulaire utilisable pour la modélisation du vivant. L'objet de ce chapitre est d'évaluer cette librairie ainsi que les approches de couplage et de synchronisation proposées. Les deux premières sections comparent des approches monoformalismes (issues de l'utilisation de modèles de la littérature) et multiformalismes au niveau tissulaire. La modularité de la librairie est illustrée par une grande souplesse dans la définition des modèles couplés. En particulier, dans le cas des modèles multiformalismes, une solution originale de couplage spatial est proposée. Les différentes méthodes de synchronisation temporelle présentées au chapitre 4 ont montré des gains en temps de calcul importants en utilisant la méthode de synchronisation adaptative par rapport à une résolution à pas fixe. La dernière partie de ce chapitre vise à illustrer l'utilisation de librairie et ses fonctionnalités (modularité, capacités multiformalismes) au travers d'applications relevant de la cardiologie.

5.1 Modélisation monoformalisme : propagation du potentiel d'action dans des tissus myocardiques

Les paragraphes suivants présentent une implémentation monoformalisme de modèles de tissus myocardiques. La propagation du potentiel d'action dans des tissus sains et ischémiques est étudiée. L'objectif de cette section est double. D'un côté, un accent technique est souligné quant à la modularité de la librairie et à la pertinence des solutions de couplage et synchronisation spatiotemporels proposées. D'un autre côté, un objectif physiologique est poursuivi avec l'interprétation clinique des résultats obtenus.

5.1.1 Définition modulaire

Les résultats présentés dans cette section correspondent à un carré de 256 x 256 cellules continues représentant un morceau de tissu cardiaque de 10 x 10 *mm*. Pour définir un tel type de modèle, plusieurs étapes ont été identifiées (figure 5.1) :

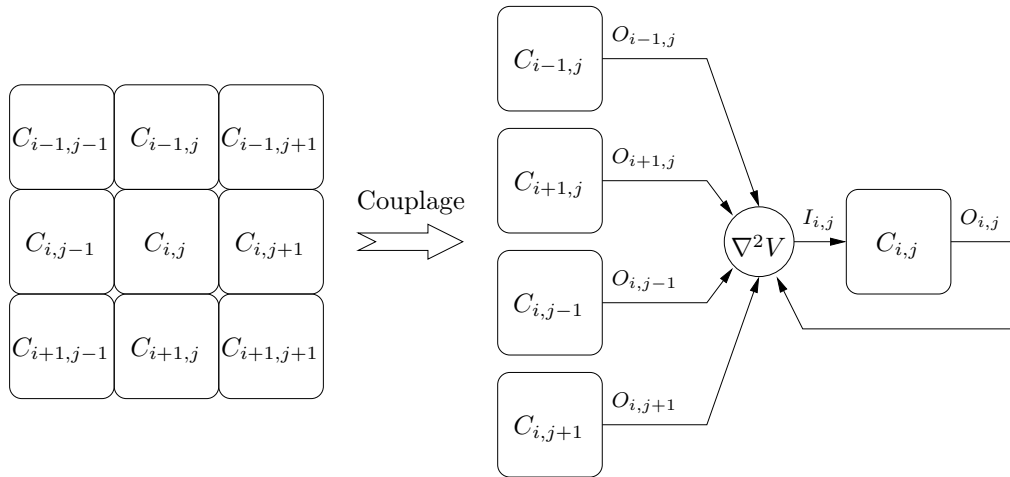


FIG. 5.1 – Implémentation de la méthode de couplage.

- création de modèles atomiques $C_{i,j}$ permettant de reproduire l'activité électrique cardiaque au niveau cellulaire (voir chapitre 2) ;
- création d'un modèle tissulaire couplé composé d'éléments cellulaires atomiques ;
- définition de conditions initiales et aux bords pour une résolution numérique efficace.

Chacun de ces aspects sera traité dans les paragraphes suivants.

Création de modèles atomiques

A partir de la librairie, des classes filles héritées de `Model` et correspondant à l'implémentation de modèles différentiels sain – `BeelerReuterModel` – et ischémique – `IschBR` – ont été développées. Comme abordé dans les chapitres 1 et 2, le modèle ischémique, proposé par Sahakian (Sahakian et al., 1992), est dérivé du modèle de Beeler et Reuter (Beeler et Reuter, 1977) et intègre les modifications de concentration en potassium ainsi que les altérations conséquentes sur les courants ioniques associés, telles qu'observées cliniquement pendant l'ischémie (voir figure 2.7). Ces modèles étant de type Hodgkin et Huxley au sens de (2.3), ils pourront être facilement couplés par ajout d'un courant extérieur (I_{ext}), obtenu par l'équation du câble (voir chapitre 2).

L'implémentation de ces modèles atomiques est quant à elle telle qu'introduite au chapitre 4 (voir figure 4.20). Conformément à cette architecture, les équations différentielles décrivant leurs comportements respectifs sont traitées dans la méthode `ModelDerivatives()`.

Création du modèle tissulaire couplé

Le couplage entre les différentes cellules est dérivé de l'équation (2.9) et défini comme suit (voir chapitre 2) :

$$\frac{dV_{i,j}}{dt} = G(P_{i,j}) + K \cdot \nabla^2 V \quad (5.1)$$

où $V_{i,j}$ représente le potentiel membranaire de la cellule (i,j) , G est une fonction des paramètres $P_{i,j}$ qui décrit le comportement atomique du modèle par un système d'équations

différentielles et K un coefficient de diffusion.

Par ailleurs, grâce à l'architecture distribuée de la librairie (voir chapitre 4), chaque cellule est définie indépendamment des cellules voisines dans une structure tissulaire. La méthode des différences finies semble alors particulièrement adaptée pour la résolution du laplacien $\nabla^2 V$ de (5.1). Contrairement aux méthodes traditionnelles (bi ou monodomaine) où tous les composants sont englobés dans un même système différentiel, cette approche permet de garder la souplesse de définition et en particulier de changer un ou plusieurs éléments sans avoir à redéfinir complètement le tissu d'un point de vue mathématique et formel. En particulier, des cellules saines pourront être facilement remplacées par des cellules ischémiques. En outre, cette méthode permet une résolution numérique facilitée dans la mesure où le système d'équations aux dérivées partielles (selon le temps et l'espace) de l'équation du câble est transformé en un système d'équations différentielles ordinaires (selon le temps uniquement). A titre d'exemple dans le cas 2D, on obtient :

$$\nabla^2 V_{i,j} = \frac{1}{h^2} \cdot (V_{i+1,j} + V_{i-1,j} + V_{i,j+1} + V_{i,j-1} - 4V_{i,j}) \quad (5.2)$$

où h correspond au pas de discrétisation introduit par le passage aux différences finies.

Une classe `TestTissue` a donc, elle aussi, été dérivée de la classe `Model` pour représenter les morceaux de tissus comme des modèles couplés ayant pour vecteur de composants (`components`) des éléments atomiques de type `BeelerReuterModel` ou `IschBR` (voir chapitre 4 et figures 4.3, 4.19 et 4.20). Le couplage suggéré par (5.1) est alors effectué par la méthode `ModelUpdate()` dans les objets de type `TestTissue` (figure 5.1). Pour l'élément (i, j) du tissu, les sorties des éléments voisins sont considérées, le laplacien ($\nabla^2 V$) est calculé d'après la discrétisation (5.2) et la valeur obtenue est introduite en entrée ($I_{i,j}$) comme un courant extérieur par une méthode spécifique `setINZ()`, définie pour chaque modèle atomique. L'intérêt d'une telle définition dans le modèle couplé est la possibilité de changer tout ou partie des éléments sans modifier l'implémentation du couplage.

L'implémentation de cette classe `Tissue` ainsi que le calcul du laplacien 2D (5.2) ont été effectués en utilisant la librairie `Blitz++`¹. Dans cette dernière, la classe `Array` permet une manipulation facilitée des tableaux multidimensionnels et des méthodes d'application de masques (comme effectué en traitement d'images par exemple) sont implémentées. Ainsi, un tissu est vu comme un tableau 2D d'objets de type `Model` et le calcul du laplacien (5.2) est effectué par application d'un masque préalablement défini.

Conditions aux limites

Une condition de flux nul aux bords est retenue (Qu et al., 2000). De manière à assurer une continuité dans les courants des différents éléments, cette condition se traduit par une somme des coefficients intervenants dans la fonction de couplage nulle dans et par un gain unitaire. La première condition est prise en compte dans (5.2) et la seconde par une définition de K *ad hoc* (*i.e.* tenant aussi compte de la célérité de propagation) dans (5.1). Ce type de couplage doit aussi être adapté aux bords du tissu, où certains éléments de (5.2) n'existent pas physiquement, de manière à ce que la somme des coefficients de l'équation de couplage reste

¹<http://www.oonumerics.org/blitz>

toujours nulle. Par exemple, pour le premier élément du tissu, le couplage est défini comme suit :

$$\nabla^2 V_{0,0} = \frac{1}{h^2}(V_{1,0} + V_{0,1} - 2V_{0,0}) \quad (5.3)$$

En définitive, la méthode de couplage spatial présentée ici est bien entendu spécifique à la modélisation de la propagation du potentiel d'action dans des tissus cardiaques. Néanmoins, elle profite de la facilité de définition des modèles couplés à partir de la définition générique de la librairie (classes mères `Model` et `Simulator`). Les résultats obtenus selon cette approche sont présentés et discutés dans la suite de cette section.

5.1.2 Tissus sains

L'étude de la propagation du potentiel d'action dans les tissus sains a servi de validation au cours du développement de la librairie. Néanmoins, hors cet objectif, certains résultats correspondant à des situations physiologiques ou pathologiques ont été reproduits et interprétés. La figure 5.2 représente le front de dépolarisation à différents instants pour un tissu composé de cellules définies par le modèle de Beeler et Reuter. Par ailleurs, la simulation d'un tel tissu endocardique donne, pour chaque instant, un champ de potentiels d'action (PA). On peut alors extraire la projection dipolaire correspondante (figure 5.3) en considérant la somme vectorielle de dipôles électriques unitaires ($\overrightarrow{\Delta V_{i,j}}$) obtenus en chaque point du tissu, projetée sur l'axe de la propagation :

$$\overrightarrow{G} = \sum_{i,j} \overrightarrow{\Delta V_{i,j}} \quad (5.4)$$

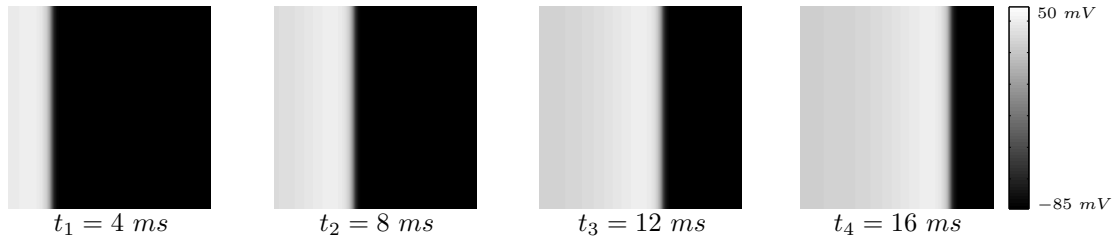


FIG. 5.2 – Front de dépolarisation pour un tissu sain.

Le comportement du front de dépolarisation (figure 5.2) simulé est cohérent avec la propagation électrique connue dans les tissus cardiaques avec des caractéristiques de propagation (*i.e.* vitesses de conduction) physiologiquement pertinentes. Bien que la projection dipolaire (figure 5.3) ne puisse être considérée comme un électrocardiogramme (ECG) ou un électrogramme (EGM), on y retrouve néanmoins certains marqueurs clés de l'ECG. La première inflexion négative, suivie d'une autre positive, apparaît durant la phase de dépolarisation des cellules et correspond au complexe *QRS* de l'ECG. La seconde inflexion positive est caractéristique de l'onde *T*. Par ailleurs, les durées, les instants d'incidence, ainsi que la polarité, sont cohérents avec des EGM réels.

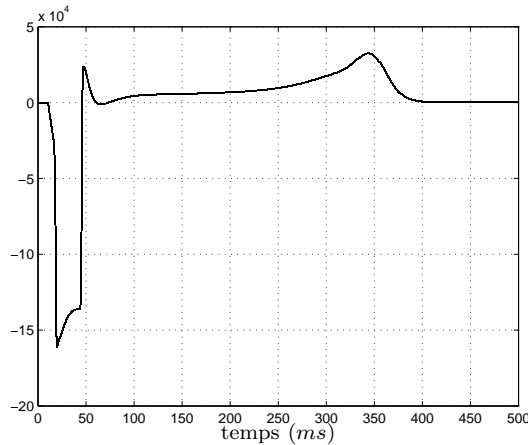


FIG. 5.3 – Projection dipolaire sur l’axe de propagation pour le tissu sain.

En parallèle à ces résultats cohérents d’un point de vue électrophysiologique, d’autres résultats concernant les temps de calcul ont pu être mis à jour. Les trois méthodes de synchronisation temporelle présentées au chapitre 4 ont été implémentées et les gains en temps de calcul suivants ont été notés (pour une erreur quadratique moyenne relative sur les EGM inférieure à 10^{-4} dans tous les cas) :

- un gain de 10 en utilisant la méthode de synchronisation à pas fixe et de simulation à pas variable (voir figure 4.16) par rapport à la méthode de simulation et synchronisation à pas fixe (voir figure 4.15) ;
- un gain de 40 en utilisant la méthode de synchronisation à pas variable (voir figure 4.17) par rapport à la méthode de simulation et synchronisation à pas fixe.

Il est intéressant de noter l’évolution des pas de synchronisation adaptatifs en fonction de l’état de polarisation du tissu (figure 5.4). On retrouve bien les différentes dynamiques apparaissant lors de la propagation du potentiel d’action : une phase rapide lors de la dépolarisation, nécessitant de faibles pas d’évolution et des phases de plateau et de repolarisation plus lentes permettant des pas plus longs. Il est important de noter que cette méthode de synchronisation des différents éléments permet de prendre en compte différentes dynamiques temporelles au cours d’un même processus, tout en optimisant les ressources informatiques et temps de calcul. Une telle méthode n’est par ailleurs uniquement possible que dans une approche distribuée.

5.1.3 Tissus ischémiques

Différents degrés d’ischémie ont été ajoutés aux tissus sains 2D préalablement présentés (figure 5.5). Le double objectif de validation de l’utilisabilité de la librairie est toujours poursuivi et l’interprétation physiologique des résultats prend sur cet exemple pleinement son sens.

Les caractéristiques et l’architecture de la librairie facilitent l’implémentation modulaire de tels tissus ischémiques. La taille de la zone ischémique varie en fonction du pourcentage

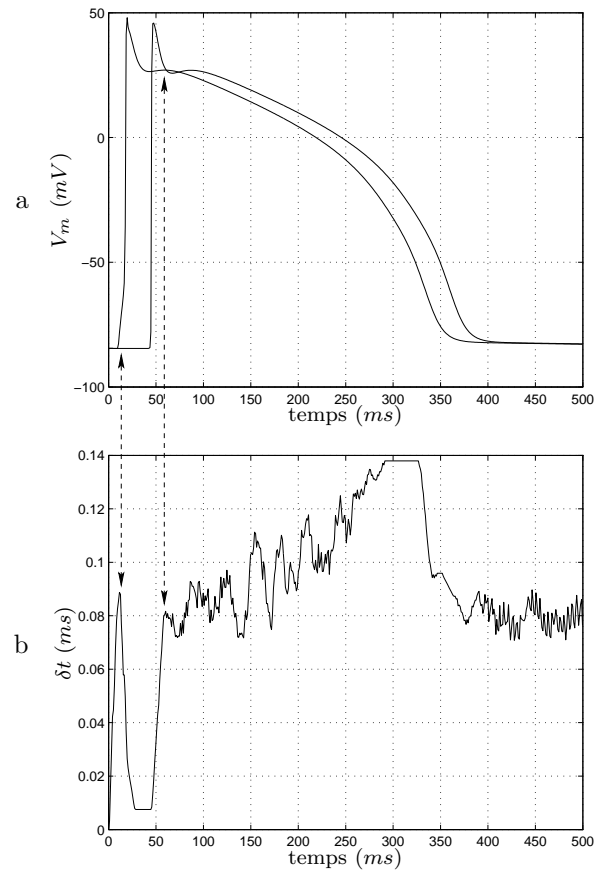


FIG. 5.4 – a) Potentiels d'action de la première et de la dernière colonne de cellules. b) Evolution du pas de simulation/synchronisation δt par rapport à l'état d'excitation du tissu.

d'ischémie étudié dans le tissu : 114 x 114 éléments pour 20% de cellules ischémiques, 162 x 162 éléments pour 40% d'ischémie et 198 x 198 éléments pour 60% d'ischémie. Un gradient de concentration potassique entraînant un gradient du potentiel de repos des cellules ischémiques a été défini à l'interface entre les deux types de cellules afin d'éviter toute dépolarisation spontanée (ou excitation ectopique). Par ailleurs, le modèle ischémique utilisé étant continu et dérivé du modèle de Beeler et Reuter, le couplage (5.1), utilisé pour les tissus sains, est directement applicable sans aucune adaptation. Il suffit simplement de remplacer les objets représentant des modèles de cellules saines par des modèles de cellules ischémiques dans le vecteur `components` de l'objet `TestTissue` proposé à la sous-section 5.1.1. La méthode d'implémentation proposée permet une grande souplesse dans la définition des modèles couplés. La figure 5.6 représente les fronts de dépolarisation obtenus pour les différentes configurations.

L'analyse des fronts de dépolarisation (figure 5.6) fait apparaître un comportement correspondant aux observations en pathologie ischémique tel que décrit dans le chapitre 1. En effet, on observe une altération du front de propagation liée à la présence des zones

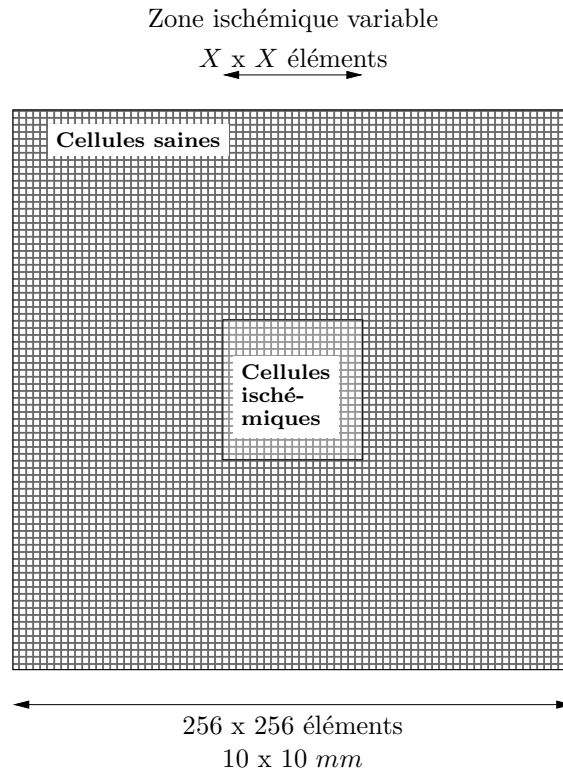


FIG. 5.5 – Définition modulaire des tissus ischémiques.

ischémiques avec une dépolarisation anormale et incomplète des cellules pathologiques :

- dépolarisation plus rapide aux bords de l'ischémie : rappelons que dans cette zone la concentration en potassium $[K^+]$ est moins affectée que dans la zone centrale et, comme vu au chapitre 1, la différence de potentiel de repos augmente l'excitabilité sans affecter le courant sodique i_{Na} ;
- bloc de la dépolarisation au centre de la zone ischémique : ces résultats sont cohérents avec ceux présentés par Shenai utilisant le modèle de Luo et Rudy (Shenai et al., 1999) ;
- modification du front de dépolarisation dans l'ombre de l'ischémie.

La dépolarisation étant plus rapide aux bords de l'ischémie, on retrouve une accélération du processus de dépolarisation des tissus pathologiques par rapport aux tissus sains. Les tissus sont d'autant plus dépolarisés rapidement que la zone ischémique est importante. On retrouve ce phénomène dans l'analyse des projections dipolaires et de leurs différences par rapport la projection obtenue pour un tissu sain (figure 5.7) :

- les durées des complexes QRS sont réduites parallèlement à l'augmentation de la densité ischémique dans le tissu. Cela correspond à une dépolarisation plus rapide ;
- le segment ST présente plus d'amplitude et les ondes T sont atténuées et plus précoces pour les tissus fortement ischémiques. Ces aspects sont dus principalement aux modifications en amplitude et en durée dans les phases 2 et 3 des potentiels d'action ischémique (*cf.* chapitres 1 et 2).

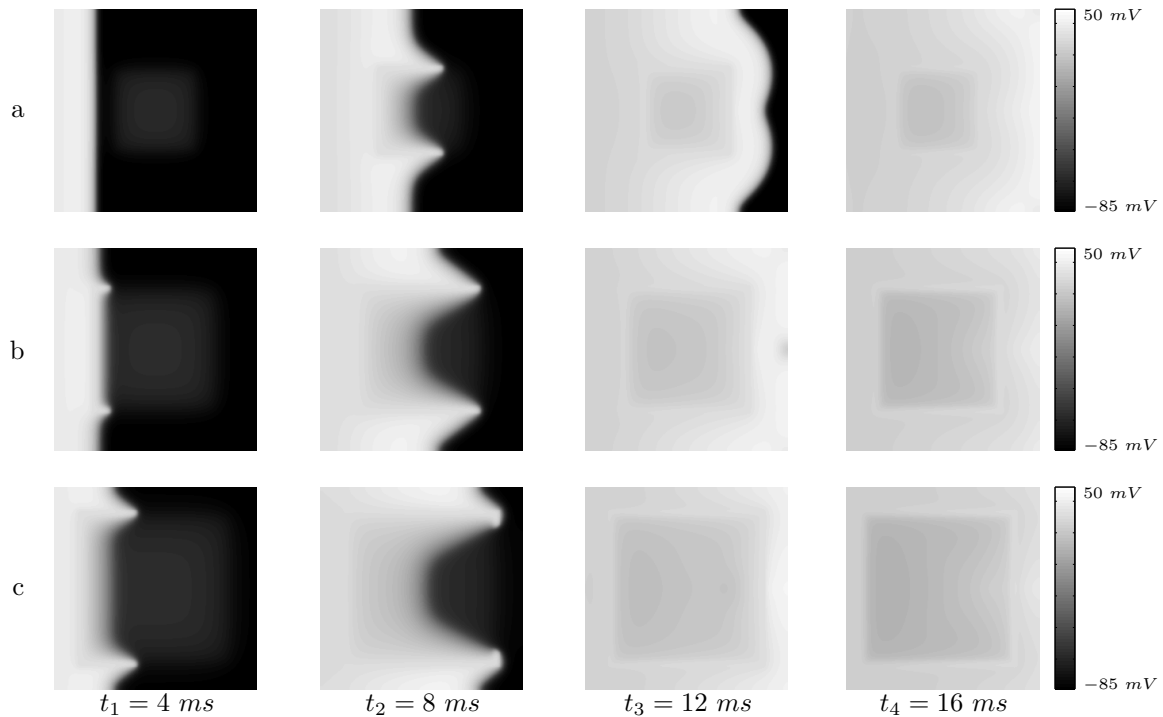


FIG. 5.6 – Fronts de dépolarisation pour des tissus présentant a) 20%, b) 40% et c) 60% de cellules ischémiques.

Il convient cependant de noter que l'interprétation des résultats proposée ci-dessus correspond à un alignement des signaux sur le complexe *QRS*. On peut ici, prospectivement, envisager qu'un alignement de ces signaux sur l'onde *T* ferait apparaître une modification moins importante tant en durée qu'en puissance de ce marqueur. Dans ce sens, les modifications du *QRS* semblent plus importantes que celles liées au segment *ST* dès les faibles niveaux d'ischémie. Une telle approche de diagnostic, qui semble de plus en plus considérée en clinique, pourrait permettre d'envisager une détection précoce de l'ischémie. Une telle considération illustre le pouvoir prédictif et d'aide à la compréhension des modèles.

5.1.4 Tissus 3D

Une implémentation de morceaux de tissus 3D découle directement de celle présentée ci-dessus. Elle est sensée refléter la dépolarisation d'un morceau de myocarde dans les trois dimensions (ceci prenant tout son sens en ischémie par exemple). Une classe de type `Tissue3D`, composée d'éléments atomiques cellulaires, est alors proposée. La définition du couplage entre éléments (5.1) est inchangée et le calcul du laplacien par éléments finis (5.2) est étendu au cas 3D et implémenté dans la méthode `ModelUpdate()` de `Tissue3D` comme suit :

$$\nabla^2 V_{i,j,k} = \frac{1}{h^2} \cdot (V_{i+1,j,k} + V_{i-1,j,k} + V_{i,j+1,k} + V_{i,j-1,k} + V_{i,j,k-1} + V_{i,j,k+1} - 6 \cdot V_{i,j,k}) \quad (5.5)$$

Les effets de bord sont traités de manière similaire au cas 2D (voir 5.1.1). Comme pour les tissus 2D, l'utilisation de `Blitz++` permet un traitement facile des éléments et une

implémentation du couplage aisée, grâce à la définition d'un masque réalisant le laplacien (5.5).

La figure 5.8 présente la propagation du front de dépolarisation pour un morceau de tissu 3D de $64 \times 64 \times 64$ cellules saines correspondant à une taille moyenne de $2.5 \times 2.5 \times 2.5$ mm.

La propagation du potentiel d'action dans un tissu 3D présentant 12.5% d'ischémie (32×32 cellules centrales) fait apparaître les mêmes particularités de propagation que pour un tissu 2D (figure 5.9). Le front de dépolarisation est affecté par la présence de la zone ischémique qui provoque une accélération sur les bords de la zone à l'instant $t = 2ms$. A $t = 4ms$, on peut voir, outre la déformation globale du front, une accélération sur les bords similaire, mais moins prononcée du fait que l'onde sort de la zone ischémique, à celle visible à l'instant $t = 2ms$). A cet instant, la partie ischémique vient juste d'être dépolarisée et présente les mêmes potentiels membranaires que les cellules saines (la taille de la zone est trop faible pour faire apparaître un bloc total de dépolarisation). A l'instant $t = 6ms$, ces cellules commencent déjà à se repolariser, ce qui est visible sur la figure 5.9.

Cet exemple montre la facilité d'extension des modèles créés avec la librairie. Cependant, pour définir un modèle 3D réaliste de l'activité électrique cardiaque transmurale, il est nécessaire d'inclure les différences des PA des cellules endocardiques, du milieu du myocarde et de l'épicarde. Ces différences sont d'ailleurs les principales sources de l'onde T de l'ECG de surface.

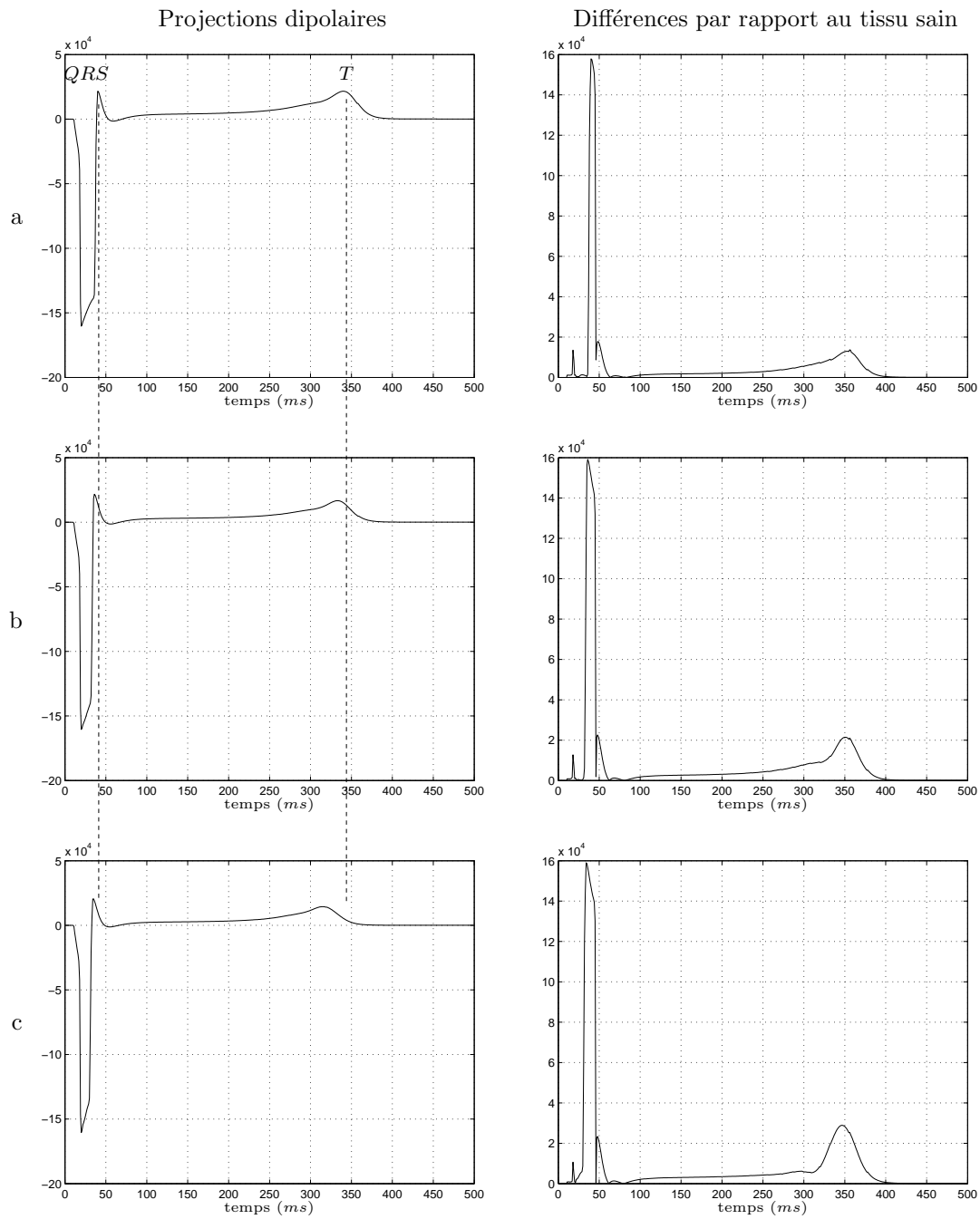


FIG. 5.7 – Projections dipolaires associées aux tissus ischémiques à a) 20%, b) 40% et c) 60%, et, différences par rapport à la projection dipolaire du tissu sain (voir figure 5.3).

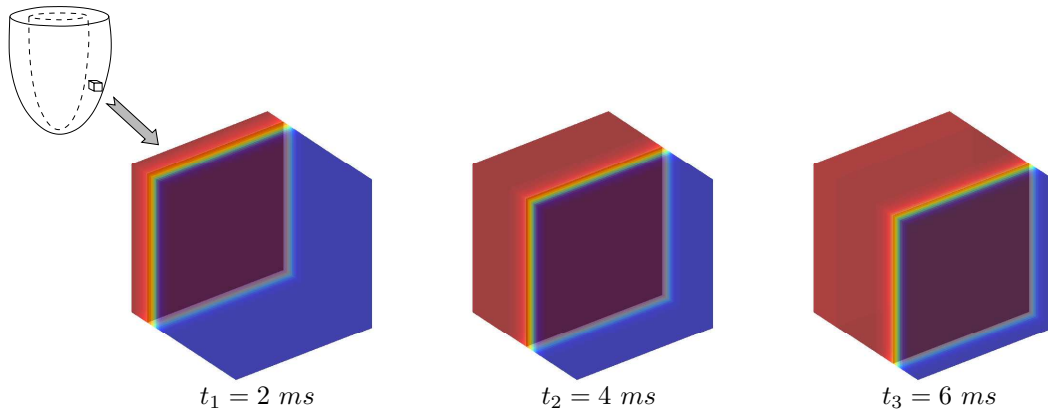


FIG. 5.8 – Propagation du front de dépolarisation dans un tissu 3D (le rouge correspond au blanc -50 mV , le bleu au noir -85 mV et le jaune aux valeurs intermédiaires par rapport à la représentation en niveaux de gris précédente).

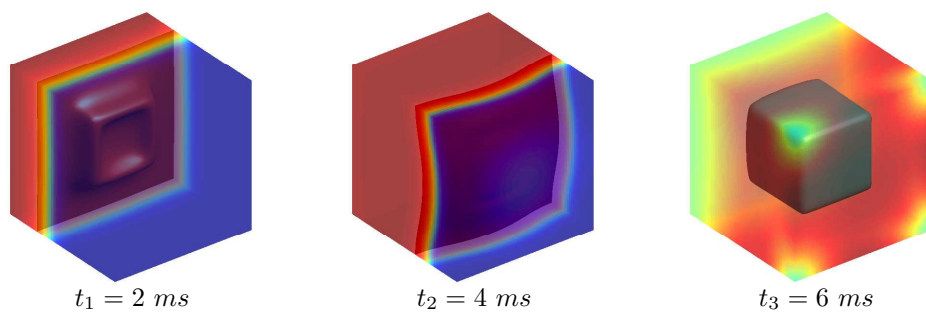


FIG. 5.9 – Propagation du front de dépolarisation dans un tissu 3D présentant 12.5% d'ischémie.

5.2 Modélisation multiformalisme : définition et étude de tissus myocardiques

Les résultats présentés dans la section précédente ont permis d'analyser le comportement de tissus cardiaques pour différentes conditions physiopathologiques. Néanmoins, leur définition continue peut s'avérer coûteuse en temps de calcul, et ce rapidement pour des tissus plus conséquents. L'objectif multirésolution de nos travaux étant de pouvoir coupler des régions saines définies à une résolution grossière (modèles discrets de type systèmes multiagents) avec des zones pathologiques définies de manière plus fine (modèles continus de type équations différentielles), une démarche multiformalisme mixant approches continues et discrètes peut alors être envisagée facilement avec la librairie proposée. Après avoir présenté une solution originale de couplage spatial, cette section se focalisera sur les résultats de propagation obtenus en discutant de leur pertinence physiologique et clinique et de leur intérêt dans une implémentation informatique.

5.2.1 Couplage spatial

Comme abordé dans les chapitres et paragraphes précédents, la propagation du potentiel d'action dans un tissu cardiaque nécessite un couplage entre les cellules et, par extension, entre les différents constituants d'un modèle tissulaire. Or, jusque là, les tissus présentés étaient définis par un formalisme continu et le couplage effectué selon l'approche monodomaine (5.1) – laplacien des cellules voisines. Dans une approche multiformalisme, la manière dont ce couplage s'effectue est différente selon le type de modèle (*cf.* chapitre 2) :

- pour les modèles continus, il s'agit d'un courant externe, d'après le cadre de Hodgkin et Huxley, défini en fonction des potentiels des cellules voisines ;
- dans le cadre des modèles discrets, il est effectué par transmission d'un signal d'activation externe.

Il convient alors de pouvoir intégrer ces différentes approches ensemble et donc de définir une méthode de couplage générique garantissant une diffusion appropriée le long d'un tissu. Le couplage de différents éléments dans un seul tissu n'est ici possible de façon pratique que par co-simulation. Trois approches ont été identifiées pour définir le couplage dans les tissus hybrides :

- utiliser un signal d'activation, comme pour les modèles discrets, et appliquer des seuils appropriés pour les modèles continus ;
- utiliser une fonction des potentiels voisins comme pour les modèles continus ; cela implique la définition d'une méthode interne aux modèles à événements discrets permettant un comportement de couplage équivalent à celui des modèles continus ;
- le couplage peut être effectué dans chaque région homogène d'une manière propre alors qu'une méthode de couplage doit être définie aux interfaces entre régions hétérogènes.

La seconde méthode a été retenue pour l'implémentation de tissus hybrides (Defontaine et al., 2004b; Defontaine et al., 2004a; Defontaine et al., 2005b). En effet, dans un souci de développer une approche aussi générique que possible, l'utilisation de la même méthode de couplage dans tout le tissu simplifie grandement la définition et l'implémentation. Par ailleurs, cette approche permet de garder l'avantage des modèles continus (couplage faisant effet tout

au long du processus et régulant la propagation). La méthode de couplage est adaptée dans la définition de chaque type de modèle mais son invocation reste standard et transparente quel que soit la nature du modèle utilisé (*cf.* 5.1.1).

Soit alors $C_{i,j,k}^F$ un composant atomique (cellule) d'un tissu cardiaque, défini par le formalisme F . (où F est soit continu F_c soit discret F_d). La valeur de sortie d'intérêt (potentiel membranaire $V_{i,j,k}$) du composant $C_{i,j,k}^F$ est obtenue par extension de (5.1) comme suit :

$$V_{i,j,k} = G_F(P) + Coup_F(K \cdot \nabla^2 V) \quad (5.6)$$

où G_F est une fonction des paramètres P (description du comportement atomique du modèle : système d'une ou plusieurs équations différentielles, automate cellulaire, ...), $Coup_F$ la fonction de couplage et K un coefficient de diffusion. La méthode de couplage est alors définie comme suit :

$$Coup_F = \begin{cases} thres & \text{si le modèle cellulaire est discret}(F = F_d) \\ id & \text{si le modèle cellulaire est continu}(F = F_c) \end{cases} \quad (5.7)$$

où id est la fonction identité et $thres$ une fonction de seuil provoquant l'activation externe des automates cellulaires si l'entrée est plus élevée que la valeur limite nécessaire à la dépolarisation d'un modèle continu équivalent (figure 5.10).

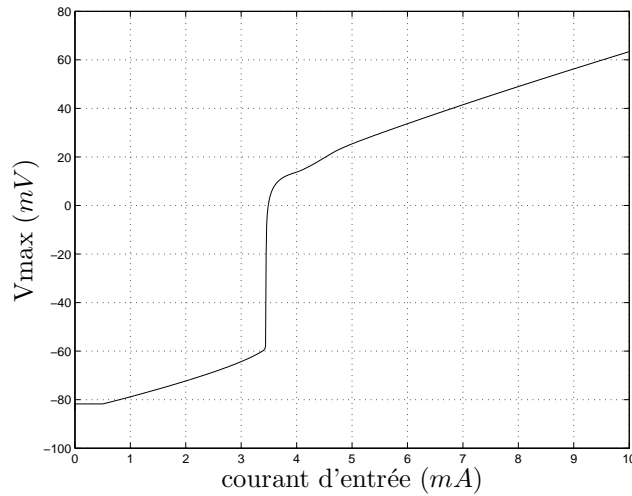


FIG. 5.10 – Tensions membranaires maximales pour un modèle de Beeler et Reuter en fonction du courant d'entrée variable. La valeur retenue pour le seuil d'activation est 3.5 mA.

Pratiquement, une nouvelle classe `Automate` a été héritée de la classe `Model` pour définir les automates cellulaires utilisés (voir figure 4.20). Ce modèle discret n'étant pas régi par des équations différentielles, la méthode `ModelDerivatives()` reste donc vide pour cette classe. L'évolution des différentes phases, adaptée des travaux précédents à un niveau tissulaire (Hernández, 2000; Hernández et al., 2002) pour correspondre à un comportement cellulaire (voir chapitre 2), est directement implémentée dans la méthode `ModelUpdate()`.

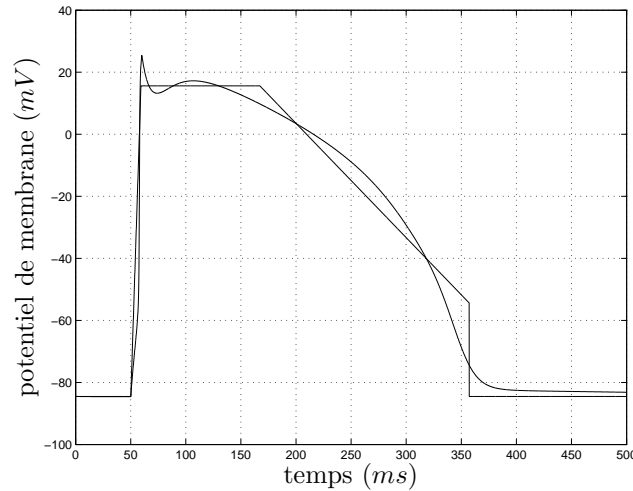


FIG. 5.11 – Forme des potentiels d'action obtenus pour les modèles discrets (Beeler et Reuter) et continus (automates cellulaires). Les sommets du gabarit des automates cellulaires correspondent aux transitions de changement d'état de ce modèle à événements discrets.

Concernant le couplage entre les différents constituants du tissu, le calcul du laplacien $\nabla^2 V$ de (5.6) est effectué de la même manière que pour les tissus monoformalismes présentés à la section précédente, quel que soit le type d'élément atomique considéré (voir figure 5.1). La spécificité à chaque modèle introduite par (5.7) est elle traitée dans les méthodes `setIN_Z()` de chaque type de modèle. Ainsi, dans une telle approche, le calcul du laplacien est inchangé dans la définition des modèles couplés `Tissue`, et les particularités de traitement du couplage sont introduites dans les méthodes spécifiques à chaque modèle atomique. Afin d'optimiser au maximum cette fonction de couplage et de minimiser les erreurs dues au seuillage (introduisant une quantification booléenne de l'activation des modèles discrets), le gabarit des automates cellulaires a été défini par un ajustement de fonctions linéaires par morceaux au potentiel d'action obtenu par le modèle de Beeler et Reuter (figure 5.11). Ce type d'implémentation permet de redéfinir la nature des tissus, juste en changeant la nature de ses composants, sans avoir à redéfinir explicitement les méthodes de couplage.

Facilement implémentable dans la structure présentée au chapitre 4, cette méthode originale de couplage multiformalisme permet de conserver les propriétés de chacune des approches continues et discrètes. L'étude de la propagation du potentiel d'action est présentée dans les paragraphes suivants.

5.2.2 Étude de la propagation du potentiel d'action

De manière similaire aux tissus ischémiques continus présentés à la section précédente, les tissus multiformalisme ont été définis de manière à pouvoir coupler les deux types de modèles (figure 5.12). Les tissus considérés représentent des carrés de 256×256 cellules correspondant à une taille physiologique de 10×10 millimètres. Les 64×64 cellules centrales sont définies de manière continue et peuvent être soit saines (`BeelerReuterModel`) soit pathologiques (`IschBR`). Quant aux cellules périphériques, elles sont définies de manière discrète

(Automate) ou continue (BeelerReuterModel), permettant de considérer plusieurs configurations de tissus. Les paragraphes suivants présentent les résultats sains et pathologiques obtenus par la simulation de la propagation du potentiel d'action sur de tels tissus.

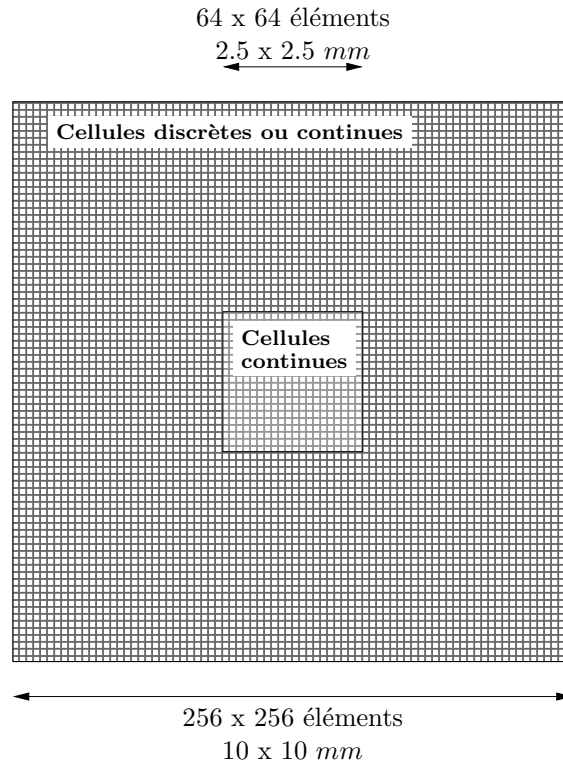


FIG. 5.12 – Schéma général des tissus multiformalismes étudiés.

Tissus sains

La propagation du potentiel d'action sur des tissus sains a été étudiée à partir du cadre présenté ci-dessus. Trois types de tissus ont été comparés :

- Tissus continus (BR) précédemment présentés : ce type d'approche fait fonction de référence ;
- Tissus discrets (CA) : l'ensemble des cellules du tissu sont décrites par des automates cellulaires ;
- Tissus hybrides (CABR) : les cellules périphériques sont définies par des automates cellulaires et les cellules centrales par le modèle de Beeler et Reuter.

Les fronts de dépolarisation obtenus pour ces différents tissus sains sont présentés à la figure 5.13. Les différences point à point entre le tissu monoformalisme (BR) et les deux autres sont présentées à la figure 5.14.

Les fronts de dépolarisation sont cohérents avec la propagation électrique connue dans les tissus cardiaques. Les légères différences qui apparaissent entre les tissu BR et les deux autres (figure 5.14) sont dues principalement au comportement atomique de chaque modèle et, en

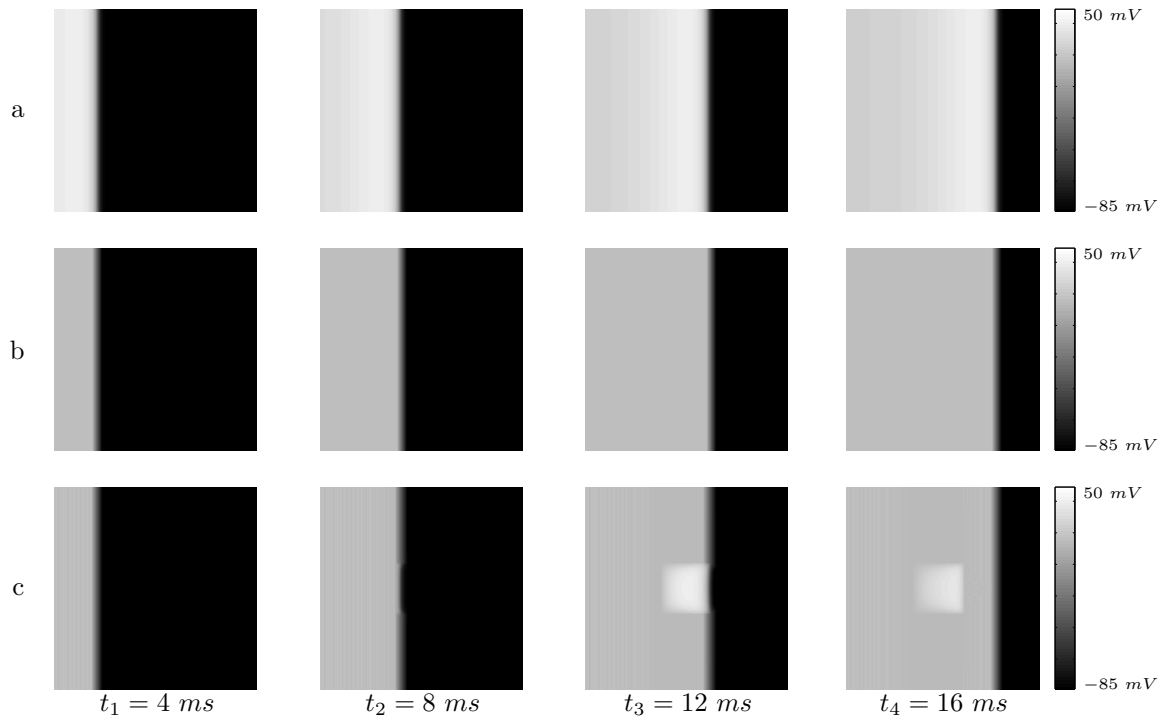


FIG. 5.13 – Fronts de dépolarisation pour les tissus sains : a) tissu BR, b) tissu CA, c) tissu CABR.

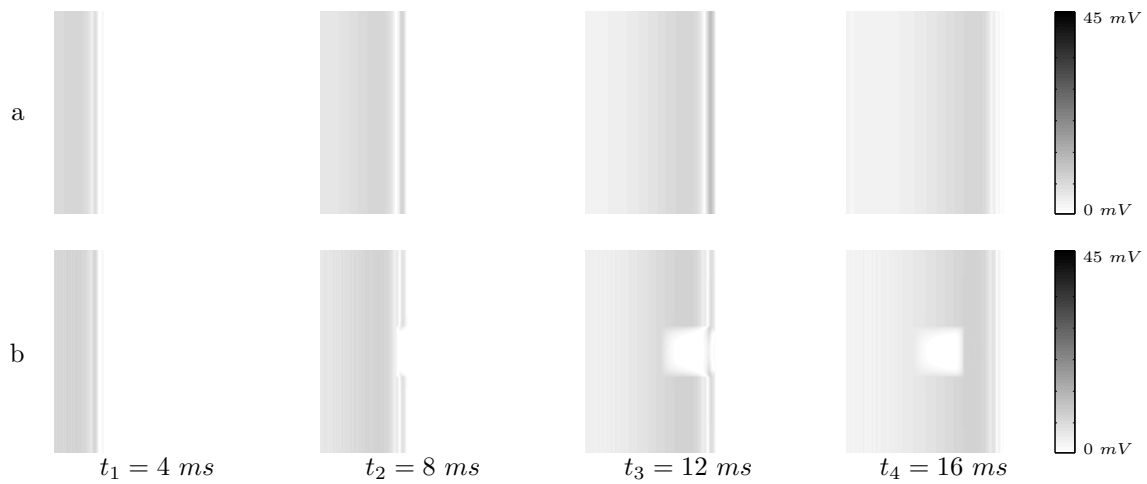


FIG. 5.14 – Différences entre les fronts de dépolarisation pour les tissus sains : a) entre BR et CA, b) entre BR et CABR.

particulier, aux différences de pentes de dépolarisation (voir figure 5.11). Même si ces résultats peuvent déjà apparaître intéressants dans un but de validation de la librairie et des principes de couplage multiformalisme proposés, il est aussi important de noter que l'interprétation

clinique n'est pas altérée, d'un point de vue qualitatif, pour les tissus discrets ou hybrides où les caractéristiques de propagation moyennes (*i.e.* vitesses de conduction) sont inchangées.

En plus de ces résultats cohérents d'un point de vue électrophysiologique, des résultats concernant les temps de calcul ont, une nouvelle fois, pu être mis à jour. Pour tous les types de co-simulation, un gain de 4 a été observé en utilisant les tissus hybrides par rapport aux tissus monoformalismes continus. Au total, la simulation de tissus hybrides avec une synchronisation adaptative (figure 4.17) fait apparaître un gain en temps de calcul de l'ordre de 90 par rapport à la simulation de tissus monoformalismes à pas fixe. A titre d'exemple, la simulation d'un tissu sain continu par la méthode de simulation et synchronisation à pas fixe (voir figure 4.15) nécessite 414h24 de calculs sur une machine de type Pentium *IV* à 3 *GHz*, alors que la simulation d'un tissu sain hybride par la méthode de synchronisation adaptative n'en requiert plus que 4h43 (soit un gain de 87) sur la même machine. Il convient de noter que ces résultats ont été obtenus pour des éléments définis à la même résolution spatiale (échelle cellulaire). L'intérêt final d'une telle approche multiformalisme résidant bien sûr dans une considération multirésolution, il est à envisager qu'un tel gain en temps de calcul sera alors plus conséquent.

Tissus ischémiques

Une approche multiformalisme telle que présentée ici prend tout son sens dans la définition de tissus ischémiques. Des simulations sur des tissus continus (périphérie BR et centre ischémique – Sahakian) ainsi que des tissus hybrides (périphérie CA et centre ischémique – Sahakian) sont présentées à la figure 5.15. Les différences entre la simulation monoformalisme et la simulation multiformalisme sont présentées à la figure 5.16.

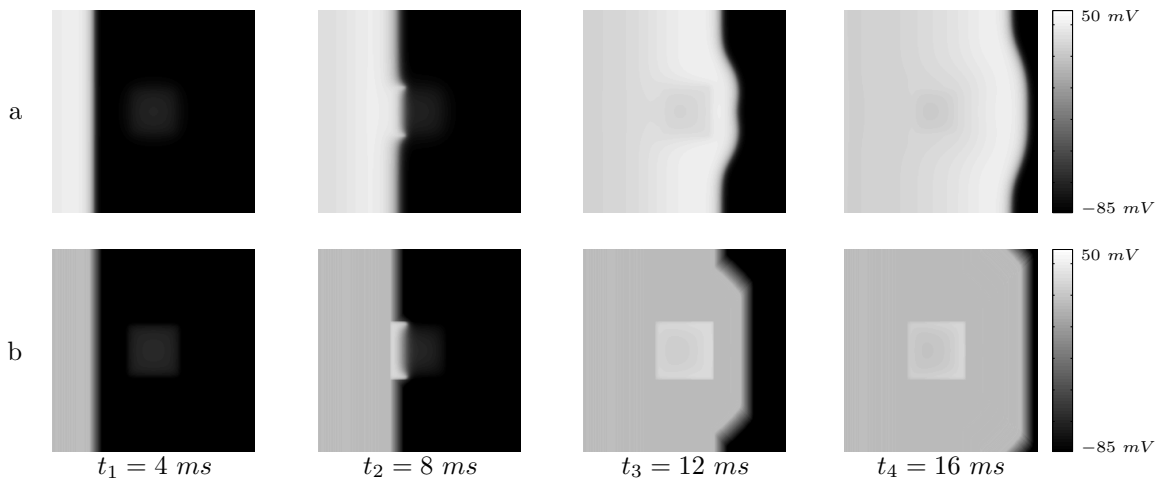


FIG. 5.15 – Fronts de dépolarisation pour les tissus ischémiques : a) tissu BRIsch, b) tissu CAIsch.

Même si les fronts de dépolarisation simulés par ces deux approches ne sont pas strictement identiques, un comportement similaire est relevé. L'écart intervenant entre les deux types de tissus est principalement dû aux morphologies des gabarits des automates cellulaires qui sont des fonctions linéaires par morceaux adaptées d'un potentiel d'action obtenu par le modèle de

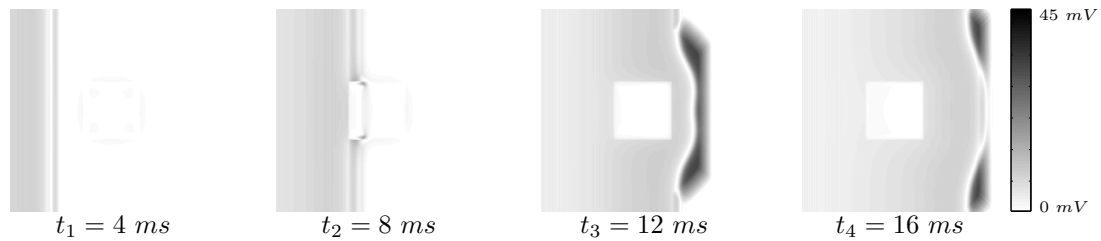


FIG. 5.16 – Différences entre les fronts de dépolarisation pour les tissus ischémiques.

Beeler et Reuter (voir figure 5.11), ainsi qu'à la discrétisation du laplacien par la méthode de couplage spatial générique (5.6) proposée ici. Néanmoins, la réponse dans le cas hybride est suffisamment approchée pour une interprétation globale au niveau de la propagation tissulaire.

Les tissus présentés ci-dessus ont tout d'abord été développés afin de valider la librairie générique de modélisation et simulation. Ce premier objectif a été atteint puisque des modèles hybrides ont été proposés préservant les caractéristiques électrophysiologiques à un niveau macroscopique. Même si les comportements cellulaires individuels diffèrent, le comportement au niveau tissulaire est aussi préservé avec, entre autres, des marqueurs temporels cohérents. Comme précédemment pour les tissus sains, les performances en temps de calcul sont améliorées d'un facteur quatre (dans le cas où tous les éléments sont définis à la même résolution) pour une même méthode de synchronisation temporelle. De même, avec la méthode de synchronisation adaptative, les gains en temps de calcul de 90 sont préservés. Cependant, une simplification utilisant ce type de modèles discrets ne peut reproduire tous les types de comportements. En particulier, des propagations où une stimulation ectopique apparaît et conduisant au phénomène de spirales (Roth, 2004) ne peuvent être reproduites.

5.3 Utilisation de la librairie pour des applications cliniques

Les paragraphes précédents avaient pour objectif d'illustrer l'utilisation de la librairie dans des exemples de modélisation monoformalisme et de montrer la faisabilité de la modélisation multiformalisme pour l'étude de la propagation du potentiel d'action. Dans un cadre plus générique, cette librairie peut permettre de faciliter la modélisation d'applications cliniques plus conséquentes. Quelques unes sont illustrées ci-après. Elles concernent l'interprétation de battements, l'assistance pour l'interprétation clinique de signaux électriques cardiaques et la modélisation du Système Nerveux Autonome (SNA).

5.3.1 Interprétation de battements à partir de signaux intracardiaques

L'étude de la propagation du potentiel d'action sur des morceaux de tissus cardiaques, telle que présentée ci-dessus, ne reflète qu'une activité électrique à un niveau microscopique. Si cette activité localisée a pu être étudiée expérimentalement grâce à des enregistrements *in vivo* sur des prélèvements de tissus myocardiques, très peu de connaissances ou d'informations cliniques existent à ce jour. En effet, comme introduit au chapitre 1, l'analyse de l'activité électrique cardiaque est cliniquement effectuée à un niveau global par l'étude de l'électrocardiogramme (ECG), mesuré au niveau de la surface thoracique. Cette analyse

procède à l'étude morphologique des ondes ECG connues (QRS , ondes P et T , ...) et de leurs relations temporelles.

Des signaux intracavitaires, comme l'EGM, peuvent également être acquis de manière invasive, en disposant une sonde munie d'électrodes à l'intérieur du coeur. C'est le cas en particulier lors de deux approches thérapeutiques :

- l'utilisation de Dispositifs Cardiaques Implantables (DCI) – pacemakers, défibrillateurs implantables – qui proposent de plus en plus de traitements automatiques embarqués ;
- les études électrophysiologiques permettant d'identifier les zones pathologiques par l'étude de la propagation intracardiaque.

Comme pour l'ECG, il est important d'interpréter les EGM, qui sont les seuls signaux observables dans les DCI pour les traitements embarqués. Actuellement, l'analyse des EGM est basée sur l'estimation d'intervalles temporels entre les pics observés, qui peuvent être synchrones avec les ondes P ou QRS de l'ECG de surface. L'analyse morphologique de ces signaux est très limitée, principalement à cause de leur nature locale (l'EGM n'est le reflet que de quelques cm^3 du myocarde) et à la méconnaissance du lien entre leur morphologie et l'explication clinique des phénomènes locaux observés. Une application clinique concrète des résultats précédents est alors l'interprétation à base de modèles de ces signaux (Defontaine et al., 2005a). La suite de cette section montre comment des morceaux de tissus ont été utilisés pour générer des signaux EGM artificiels. Différents paramètres de cette synthèse sont alors estimés par comparaison avec des enregistrements réels. Ces paramètres estimés permettent une analyse et une interprétation cliniquement cohérente de la nature physiopathologique de la propagation dans la portion de myocarde concernée.

Synthèse du signal EGM

La sonde d'une prothèse cardiaque est typiquement constituée de deux capteurs séparés par une distance de 9 à 25 mm environ. Dans le cadre de l'électrode bipolaire endocavitaire placée dans le ventricule droit ($VDBip$), un capteur est fixé à la paroi interne, au niveau de l'apex, et l'autre est mobile dans le ventricule (figure 5.17). Chacun de ces capteurs est sensible au champ dipolaire créé dans une petite sphère autour de son centre. Les signaux fournis par cette électrode correspondent à la différence entre les champs mesurés par chaque capteur.

Le champ dipolaire visible par chaque capteur est alors estimé en considérant le champ créé par un morceau 2D de cellules endocardiques (5.4). Ces champs simulés sont obtenus après la modélisation et la simulation de la propagation des potentiels d'action, présentée ci-dessus. On considère les angles α_A et α_B , formés entre l'axe de l'électrode et les fronts d'activation respectifs (figure 5.18). On introduit des retards (δ_A et δ_B) à l'activation de chaque tissu par rapport aux tissus simulés. Une analyse de la figure 5.18 fait clairement apparaître qu'un capteur verra le même potentiel électrique que le gisement du front de dépolarisation par rapport à l'axe de l'électrode soit α ($\in [0, \Pi]$) ou $(\Pi - \alpha)$. Ce potentiel peut alors être défini, pour le capteur A par exemple, par la projection sur l'axe de l'électrode du champ dipolaire \vec{G} obtenu par (5.4) :

$$V_A = G_A(t - \delta_A) \cdot | \cos(\alpha_A) | \quad (5.8)$$

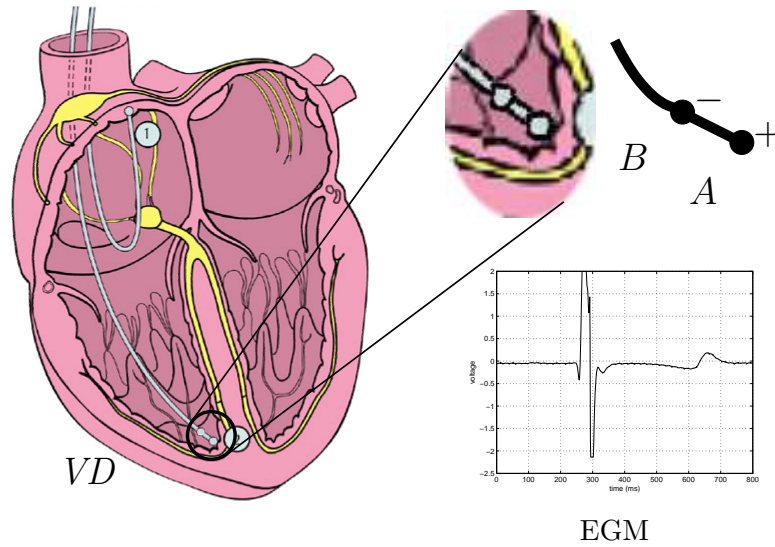


FIG. 5.17 – Électrode bipolaire.

A partir de cette considération, l'EGM simulé est alors défini comme la différence des potentiels électriques $V_A - V_B$ entre les capteurs A et B comme suit :

$$EGM_s = G_A(t - \delta_A) \cdot |\cos(\alpha_A)| - G_B(t - \delta_B) \cdot |\cos(\alpha_B)| \quad (5.9)$$

Les observations expérimentales ayant été obtenues sur des électrodes bipolaires, la reconstruction de l'EGM, et plus tard l'interprétation des paramètres, ne pourra être faite qu'en considérant une direction de propagation dans l'espace appartenant au cône de révolution d'angle α , par rapport à l'axe de l'électrode pour un capteur donné; α , n'est alors que déterminé à Π près.

La figure 5.19 présente la simulation des EGM pour différents paramètres (α_A , α_B , δ_A , δ_B) de (5.9). Les deux premiers cas correspondent à des battements antérogrades (mais pour deux gisements différents) et le dernier à une conduction rétrograde. Les retards d'activation entre les deux tissus ($|\delta_A - \delta_B|$) ont été fixés à 20 ms , ce qui correspond à une vitesse de propagation de l'onde de dépolarisation physiologique et de l'ordre de 30 cm.s^{-1} pour ces capteurs séparés de 15 mm . Une première analyse de (5.9) et de la figure 5.19 fait clairement apparaître deux caractéristiques distinctes permettant d'interpréter les EGM simulés :

- l'amplitude est déterminée par les directions de propagation des fronts de dépolarisation (α_A et α_B), elle est maximale pour une propagation suivant l'axe de l'électrode et nulle pour une propagation perpendiculaire à cet axe;
- les instants et durées, et en particulier de chaque phase de l'EGM, sont déterminés par les délais d'activation de chacun des tissus (δ_A et δ_B).

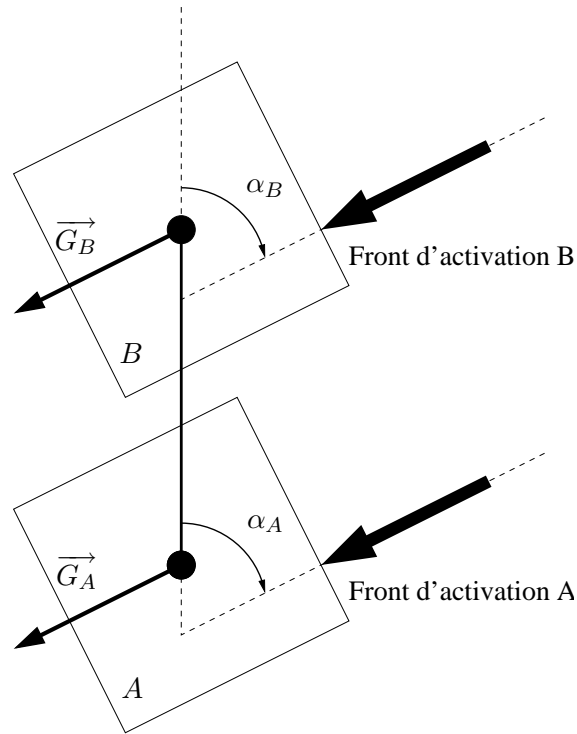


FIG. 5.18 – Simulation de l'EGM.

Estimation des paramètres

L'objectif ici est d'estimer le vecteur de paramètres de propagation $P^* = [\alpha_A, \alpha_B, \delta_A, \delta_B]$ qui reproduit au mieux l'EGM observé du patient (EGM_o). Cette estimation est formalisée comme un problème d'optimisation, qui consiste à minimiser une fonction d'erreur définie entre l'observation et la sortie du modèle M de génération d'EGM (5.9) :

$$\| EGM_o - EGM_s \|^2 = \| EGM_o - M(P) \|^2 \quad (5.10)$$

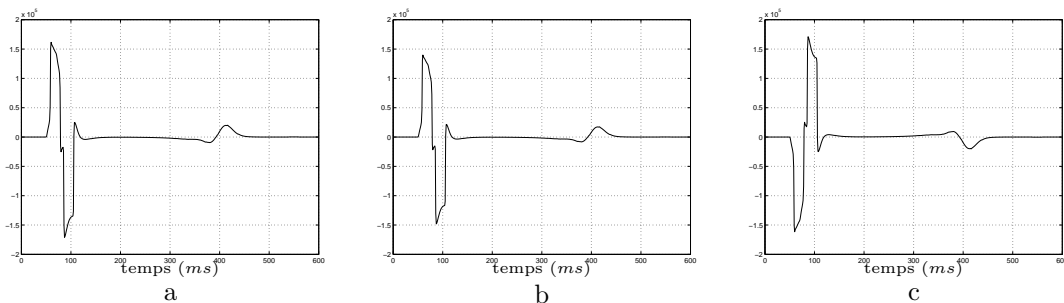


FIG. 5.19 – EGM simulés pour différents paramètres : a) $\alpha_A = 0^\circ$, $\alpha_B = 0^\circ$, $\delta_A = 60 \text{ ms}$, $\delta_B = 40 \text{ ms}$; b) $\alpha_A = 30^\circ$, $\alpha_B = 30^\circ$, $\delta_A = 60 \text{ ms}$, $\delta_B = 40 \text{ ms}$; c) $\alpha_A = 180^\circ$, $\alpha_B = 180^\circ$, $\delta_A = 40 \text{ ms}$, $\delta_B = 60 \text{ ms}$.

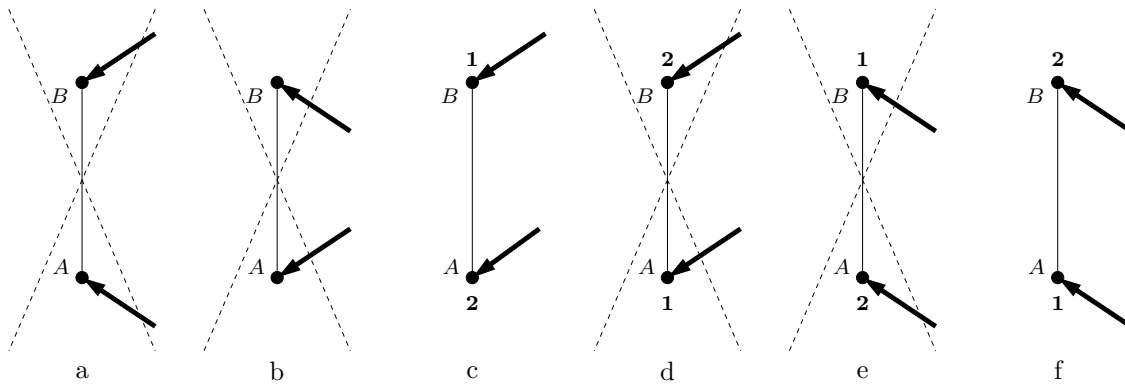


FIG. 5.20 – Interprétation physique des résultats possibles : les cas c) et f) sont physiologiquement plausibles; les cas a), b), d) et e) n'ont pas de sens. Les chiffres **1** et **2** correspondent à l'ordre de dépolarisation des tissus.

Cependant, comme vu précédemment, un quadruplet de valeurs de α_A et α_B peut donner une solution identique à (5.9), pour une solution unique concernant les délais δ_A et δ_B . Ainsi, si (α_A, α_B) est un couple d'angles identifié pour (5.9), $(\Pi - \alpha_A, \Pi - \alpha_B)$, $(\alpha_A, \Pi - \alpha_B)$ et $(\Pi - \alpha_A, \alpha_B)$ donneront la même solution. Des critères physiques permettent alors d'interpréter les résultats obtenus pour ne garder que ceux physiologiquement plausibles. Dû à la petite taille du système concerné, les solutions présentant des sens de propagation inversés entre les deux tissus ont été exclues (figure 5.20) : si $\alpha_A \in [0, \Pi/2]$ (respectivement $[\Pi/2, \Pi]$) alors $\alpha_B \in [0, \Pi/2]$ (respectivement $[\Pi/2, \Pi]$); les cas $\alpha_A \in [0, \Pi/2]$ et $\alpha_B \in [\Pi/2, \Pi]$ (respectivement $\alpha_A \in [\Pi/2, \Pi]$, $\alpha_B \in [0, \Pi/2]$) sont physiologiquement exclus. Une considération sur les délais d'activation permet de déterminer le sens de propagation : si le tissu B se dépolarise avant le tissu A , alors la propagation se fait de façon antérograde (figure 5.20 c), et inversement (figure 5.20 f). Un critère de pénalisation $\phi(P)$ a alors été ajouté pour prendre en compte ces considérations. Il est alors défini comme suit :

$$\phi(P) = \begin{cases} 0 & \text{si l'estimation est plausible} \\ 100 & \text{sinon} \end{cases} \quad (5.11)$$

Au final, la fonction d'erreur considérée est alors :

$$\epsilon(P) = \| EGM_o - M(P) \|^2 + \phi(P) \quad (5.12)$$

La procédure d'optimisation est basée sur un algorithme évolutionnaire (AE) (Goldberg, 1989; Hernández et al., 2002). Les AE sont des méthodes de recherche stochastique inspirées des théories de l'évolution et de sélection naturelle, qui peuvent être utilisées pour l'optimisation de problèmes complexes (Goldberg, 1989). Dans ces algorithmes, chaque "individu" d'une "population" est caractérisé par un ensemble de paramètres (ou chromosomes) C . Une population initiale Pop_0 de N individus est créée, à partir d'un ensemble de paramètres aléatoires, et cette population "évolue" au moyen de l'application itérative de transformations aléatoires

TAB. 5.1 – Paramètres estimés.

Cas	α_A (°)	α_B (°)	δ_A (ms)	δ_B (ms)
Physio	56	21	42	22
BDB ₁	33	41	144	122
BDB ₂	37	47	107	83
ESV	112	142	136	150

TR , telles que :

$$Pop_{k+1} = TR(Pop_k) \quad (5.13)$$

TR est classiquement construite à partir d'opérateurs de sélection, de recombinaison et de mutation pour créer aléatoirement de nouvelles valeurs de C avec un biais favorisant les individus performants (minimisation de la fonction ε).

Dans cette application, chaque individu de l'AE représente une instance du modèle complet et ses chromosomes, à valeurs réelles, sont associés aux paramètres du modèle : α_A , α_B , δ_A et δ_B . Le processus de sélection est basé sur la méthode de classement, adaptée pour la minimisation d'une fonctionnelle et les opérateurs de mutation géométrique et de recombinaison uniforme et heuristique ont été utilisés (Michalewicz, 1994). Cette approche est similaire à celle proposée dans une application précédente, pour l'interprétation de battements cardiaques à partir de l'ECG de surface, mais basée sur un modèle différent de l'activité cardiaque globale, défini comme un réseau d'automates cellulaires (Hernández et al., 2002).

Résultats

L'expérimentation a été menée sur des signaux acquis au CHU de Rennes lors de la pose d'électrodes endocardiques pendant l'implant d'un stimulateur cardiaque. Concernant les EGM observés, nous disposons de signaux synchrones présentant 5 voies d'ECG de surface et, au moins, une voie d'EGM acquise en mode bipolaire dans le ventricule droit. Un battement normal et plusieurs battements présentant des conductions pathologiques, pour lesquels nous avons un ECG de surface permettant d'établir une interprétation clinique de référence, ont été sélectionnés.

Les EGM simulés ont été générés à partir des tissus BR sains. Les paramètres α_A , α_B , δ_A et δ_B de (5.9) ont été estimés, en utilisant l'approche évolutionnaire décrite précédemment, pour les cas physiologique (battement normal) et pathologiques (battements anormaux : Blocs De Branche – BDB – et ExtraSystole Ventriculaire – ESV). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 5.1. Les figures 5.21, 5.22, 5.23 et 5.24 représentent pour chaque cas identifié, l'ECG (signal de surface), l'EGM observés du patient et la reconstruction de l'EGM par la méthode présentée après estimation des paramètres optimaux.

Battement physiologique

Le battement présenté dans la figure 5.21 a été diagnostiqué comme un battement normal à partir de l'analyse de l'ECG de surface. Une analyse des paramètres identifiés (tableau 5.1) révèle une propagation antérograde (normale) pour ce battement physiologique. La propagation du front d'activation a lieu dans le tissu B avant le tissu A ($\delta_B < \delta_A$), le

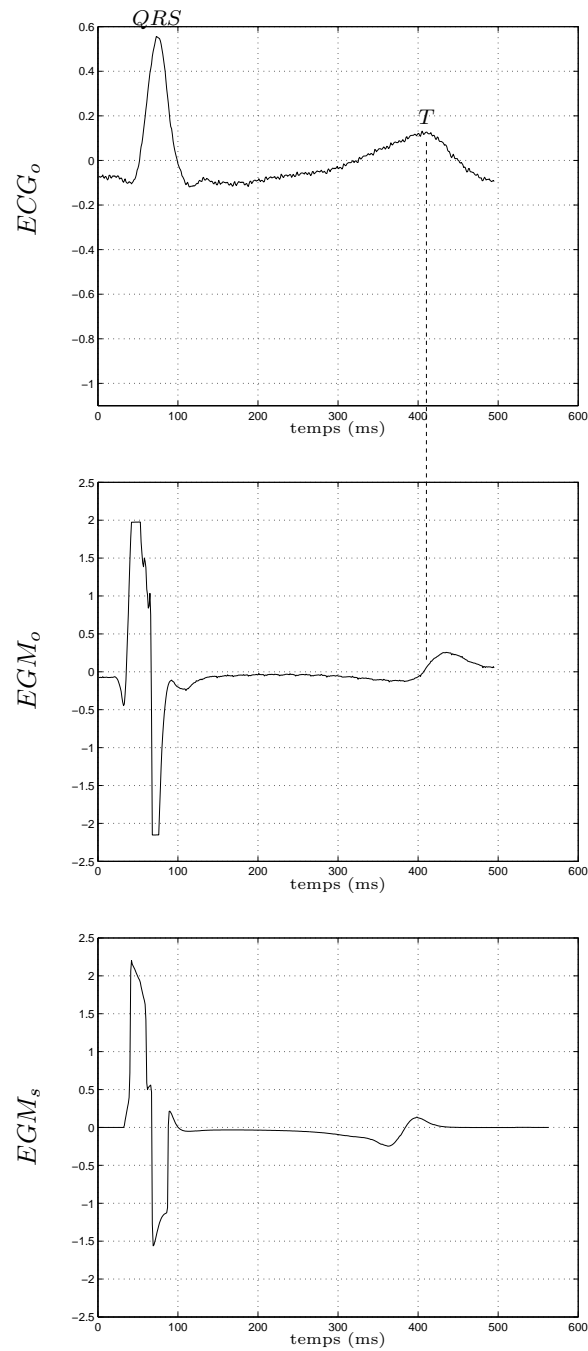


FIG. 5.21 – Signaux enregistrés et signaux générés pour le battement Physio.

retard de propagation entre les deux capteurs est de $\delta_A - \delta_B = 20 \text{ ms}$, ce qui correspond bien à une vitesse de propagation physiologique de l'ordre de 30 cm.s^{-1} , caractéristique de cellules ventriculaires saines. Quant aux directions de propagation pour chaque tissu, elles sont en accord avec une propagation normale.

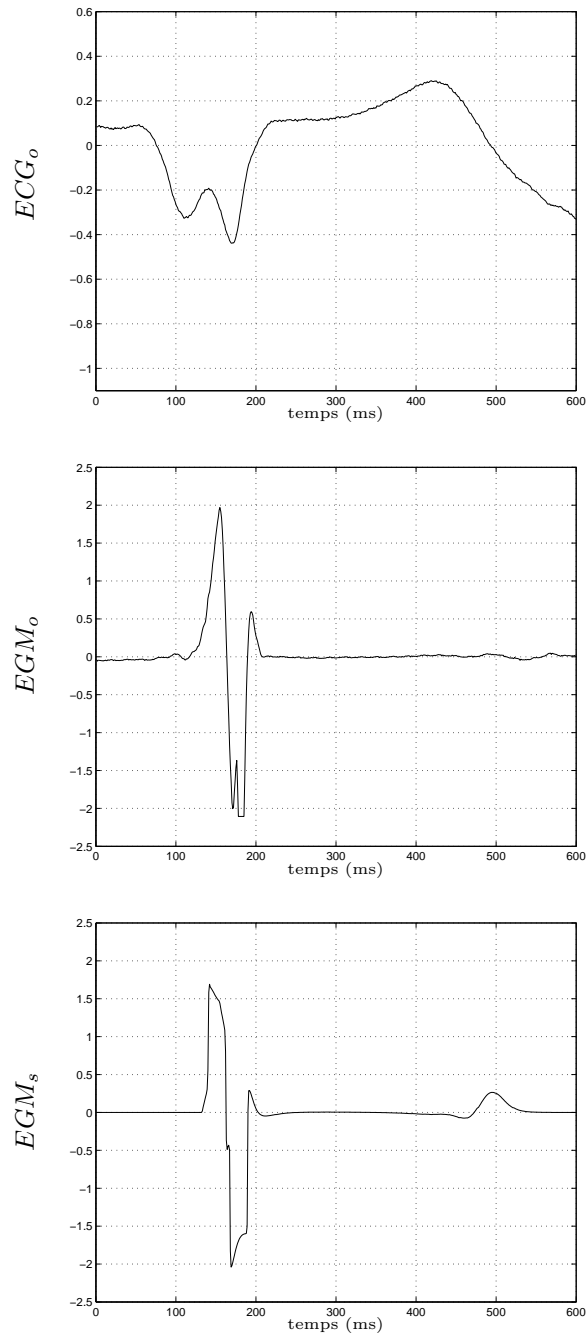
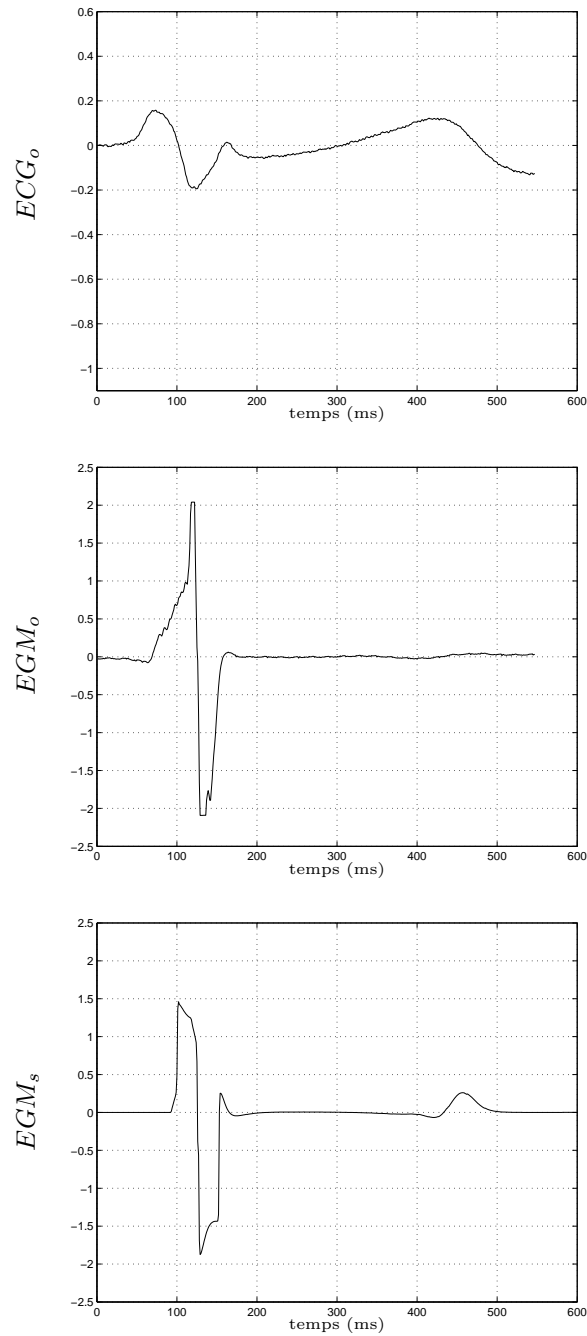


FIG. 5.22 – Signaux enregistrés et signaux générés pour le battement BDB_1 .

Certaines caractéristiques morphologiques particulières de l'ECG (QRS , T) se retrouvent sur l'EGM observé. Il est important de noter que ces morphologies sont aussi présentes sur l'EGM simulé. Le changement d'axe électrique, dépendant de la direction de propagation et donc des angles α , identifiés, se retrouve dans l'analyse de ces signaux (voir par exemple

FIG. 5.23 – Signaux enregistrés et signaux générés pour le battement BDB₂.

l'onde T , biphasique).

Quelques différences apparaissent entre les EGM observé et simulé (en particulier une onde T plus précoce lors de la reconstruction). Elles sont dues à l'utilisation, lors de la simulation des tissus sains, du modèle de Beeler et Reuter (BR) qui est un modèle simplifié de cellules

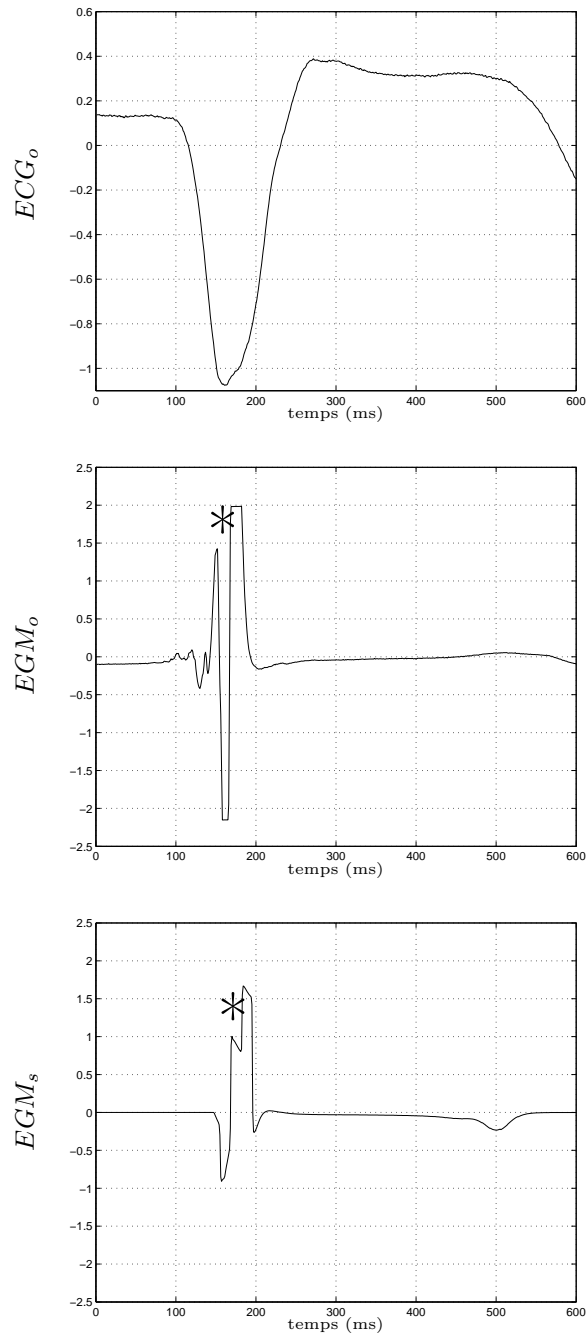


FIG. 5.24 – Signaux enregistrés et signaux générés pour le battement ESV.

ventriculaires canines. Leur morphologie est légèrement différente de celle de cellules humaines et, en particulier, le temps de repolarisation est plus faible pour un modèle BR que pour des cellules cardiaques humaines. Il est néanmoins important de noter la faible distance (au sens de l'erreur) entre les signaux enregistrés et les signaux générés.

Battements pathologiques

L'analyse des ECG des cas BDB₁ (figure 5.22) et BDB₂ (figure 5.23) fait apparaître un bloc de branche gauche. Cette interprétation est moins évidente en étudiant uniquement la morphologie de l'EGM observé (voir les différences des EGM_o entre les cas normal et pathologiques). Les paramètres identifiés (voir tableau 5.1) font apparaître une conduction antérograde au niveau de l'électrode mais avec une activation générale des tissus retardée par rapport au cas physiologique. Ce résultat se retrouve clairement sur l'observation des EGM_o correspondants (retard de l'ordre de 100 ms pour le cas BDB₁ et de l'ordre de 60 ms pour le cas BDB₂). Par ailleurs, les retards de propagation entre les deux capteurs ($\delta_A - \delta_B$) sont plus importants que pour un battement normal (22 et 24 ms respectivement contre 20 ms).

Concernant le cas ESV (figure 5.24), son ECG fait apparaître une extrasystole ventriculaire et une conduction rétrograde (inversion de polarité du QRS dans l'ECG de surface ainsi que dans l'EGM observé). Les paramètres identifiés (voir tableau 5.1) révèlent une propagation rétrograde pathologique. La propagation du front d'activation a lieu dans le tissu A avant le tissu B ($\delta_A < \delta_B$) et les directions de propagation pour chaque tissu font bien apparaître une propagation du bas vers le haut (conduction rétrograde). Le délai entre l'activation des deux tissus (14 ms), plus court que pour un battement normal, est également cohérent pour une telle pathologie. En revanche, on observe que la grande onde négative est mal représentée par le modèle. Ceci s'explique par : *i*) la faible résolution spatiale, *ii*) la non prise en compte de l'anisotropie et *iii*) l'utilisation comme souligné du modèle Beeler et Reuter. Il n'en reste pas moins que l'EGM simulé reproduit tout de même l'inversion de phase mais de manière moins exagérée (voir * sur la figure 5.24).

Robustesse de l'identification

Afin d'analyser la robustesse de l'identification proposée, la procédure a été répétée 50 fois pour les quatre battements étudiés. La figure 5.25 présente une représentation de type boîte à moustaches des résultats obtenus (α_A , α_B , δ_A et δ_B) pour chacun de ces battements. On note dans chaque cas, une homogénéité des solutions traduisant la robustesse de l'algorithme d'identification. Une relative imprécision concernant les angles estimés – pour rappel, ils déterminent l'amplitude des signaux simulés (voir figure 5.19) – est observée. Elle est liée à la saturation de quelques signaux EGM observés (voir figures 5.21, 5.22, 5.23 et 5.24).

En conclusion, la méthode d'interprétation de battements proposée, basée sur des tissus cardiaques développés à l'aide de la librairie générique de modélisation et simulation, permet de reproduire et interpréter différentes conditions de propagation normale et pathologiques. L'originalité de cette approche repose sur la synthèse d'un EGM qui reproduit au mieux les signaux observés du patient en utilisant une méthode d'identification basée sur les algorithmes évolutionnaires. Les paramètres estimés peuvent être interprétés directement en termes physiologiques pour définir la direction et le retard du front de propagation associé à chaque tissu. Cette approche permet de prendre mieux en compte des conditions physiopathologiques qu'une approche traitement du signal classique (Min et al., 1998). Bien que nous ayons utilisé ici uniquement les projections dipolaires synthétisées à partir des tissus décrits la section 5.1, il est évident que l'identification des paramètres caractérisant chaque tissu (*i.e.* vitesse de propagation, site de première stimulation, type de stimulation) serait plus intéressante pour l'interprétation fine des EGM

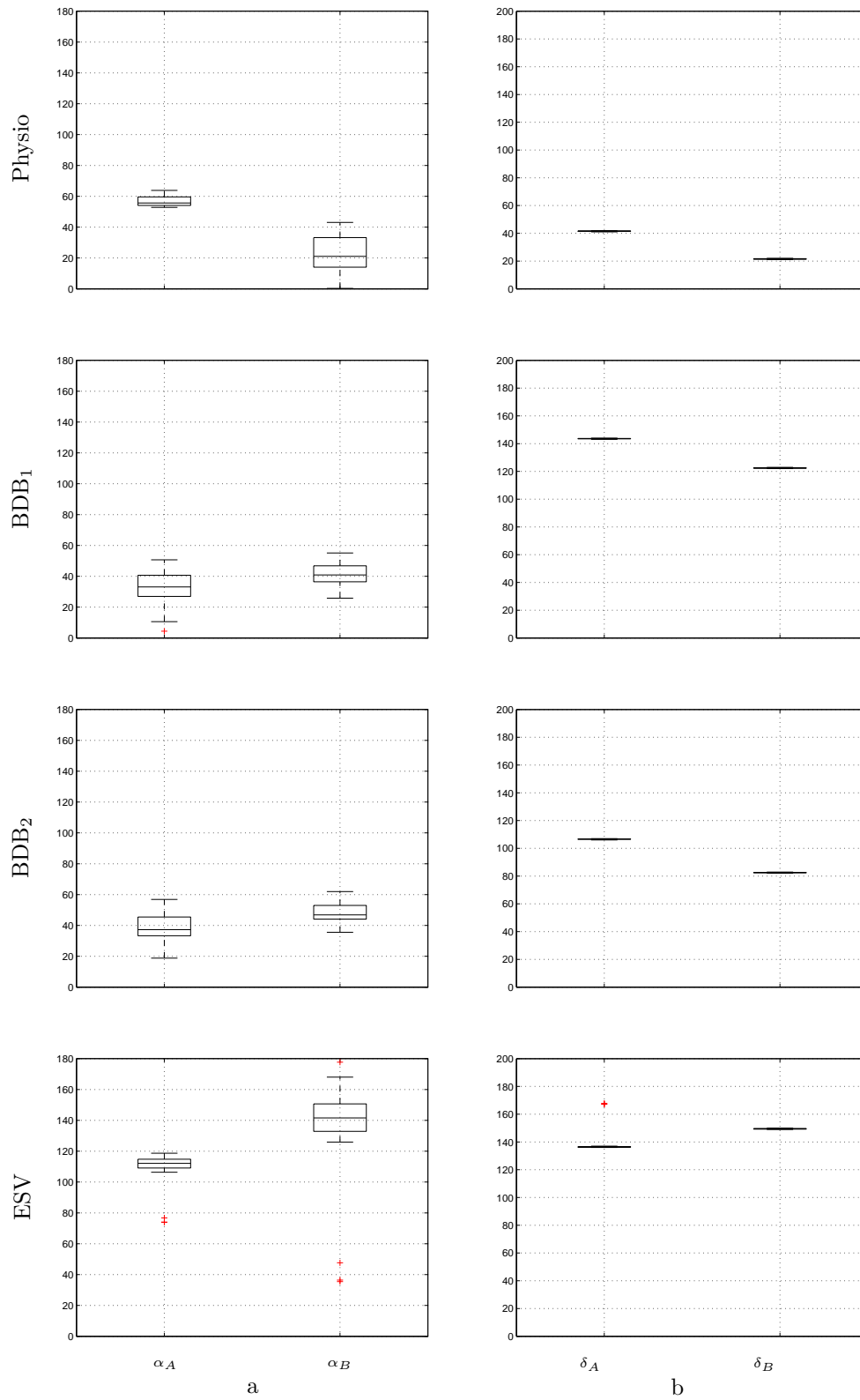


FIG. 5.25 – Répartition des différents résultats obtenus pour les quatre cas physiopathologiques : a) α_A et α_B et b) δ_A et δ_B .

Cependant, cette identification détaillée reste coûteuse en ressources informatiques. En effet dans l'approche évolutionnaire utilisée, chaque individu du modèle est évalué $(Nb_{indiv}(p_{crossover} + p_{mutation})(Nb_{Gen} - 1) + Nb_{indiv})$ fois, où Nb_{indiv} est le nombre d'individus, Nb_{gen} est le nombre de générations, $p_{crossover}$ et $p_{mutation}$ sont les probabilités de crossover et de mutation entre deux générations. Pour les paramètres retenus dans cette application (600 individus, 25 générations, $p_{crossover} = 2/5$ et $p_{mut} = 1/20$), chaque individu est alors évalué 7080 fois. Si l'on veut estimer les paramètres caractérisant chaque tissu, il faudra simuler la propagation du potentiel d'action autant de fois pour chacun des deux tissus (A et B). Même avec des tissus hybrides, une telle estimation prendrait $7080 \times 2 \times 4h45 = 67260h$ (soit plus de 90 mois) sur une machine de type Pentium IV à 3 GHz. Ces constats illustrent l'intérêt de l'approche multirésolution, que nous comptons développer dans la suite de nos travaux, pour limiter les temps de calcul. A terme l'identification pourra bénéficier de cet aspect de la librairie pour intégrer les paramètres des tissus.

5.3.2 Assistance pour l'interprétation clinique

Le modèle d'interprétation de battements proposé ci-dessus illustre l'intérêt de la modélisation pour analyser et interpréter des signaux cliniques et en particulier les différents paramètres sous-jacents. L'objet des paragraphes suivants est d'illustrer une autre facette de la modélisation qu'est son pouvoir prédictif. A partir de simulations, le comportement du système réel peut être prédit et ainsi fournir au praticien une aide à la compréhension, et donc à la détection précoce, de phénomènes complexes. Un autre contexte d'utilisation du modèle d'interprétation de battements proposé concerne alors la simulation de signaux EGM à partir d'un ensemble de paramètres représentant des conditions normales ou pathologiques prédéfinies, afin d'étudier leur morphologie.

La figure 5.26 montre un exemple de cette approche. Ici, nous avons étudié l'effet de la présence d'une ischémie affectant peu de cellules (dite ischémie faible – figure 5.26 a) ou affectant un très grand nombre de cellules (ischémie dite sévère – figure 5.26 b) dans le tissu A de la figure 5.18, sur l'EGM simulé. Dans ces simulations, le modèle cellulaire pour le tissu A a été remplacé par une combinaison du modèle de cellule saine (modèle BR – *BeeleRReuterModel*) et du modèle ischémique de Sahakian (*IschBR*) telle que précédemment proposée à la figure 5.5. Le modèle d'ischémie faible présente 15% de cellules pathologiques, le modèle d'ischémie sévère présente 100% de cellules ischémiques. La figure 5.26 illustre : en haut, l'EGM simulé avec le modèle de tissu dont les cellules sont saines (voir figure 5.2) et les paramètres identifiés pour le battement pathologique BDB_1 (figure 5.22) pris comme un exemple de cas pathologique, comme l'insuffisance cardiaque par exemple ; au milieu, les EGM simulés avec une ischémie faible (a) ou sévère (b) et en bas, l'écart entre les EGM obtenus avec des cellules saines et avec des cellules ischémiques. Les résultats sont cohérents avec la physiopathologie, montrant une différence dans la dépolarisation (début du QRS) et la repolarisation (segment ST et onde T) des tissus simulés. Ces différences sont plus importantes pour l'ischémie sévère, où l'on observe un EGM avec un QRS à quatre phases, associé aux changements significatifs dans la phase de plateau des potentiels d'action ischémiques.

5.3.3 Modélisation de la régulation court terme de la fréquence cardiaque par le système nerveux autonome

L'objet de cette sous-section est d'illustrer la modularité de la librairie au travers d'un modèle de la littérature, relevant de la cardiologie. Le modèle présenté est basé sur les travaux

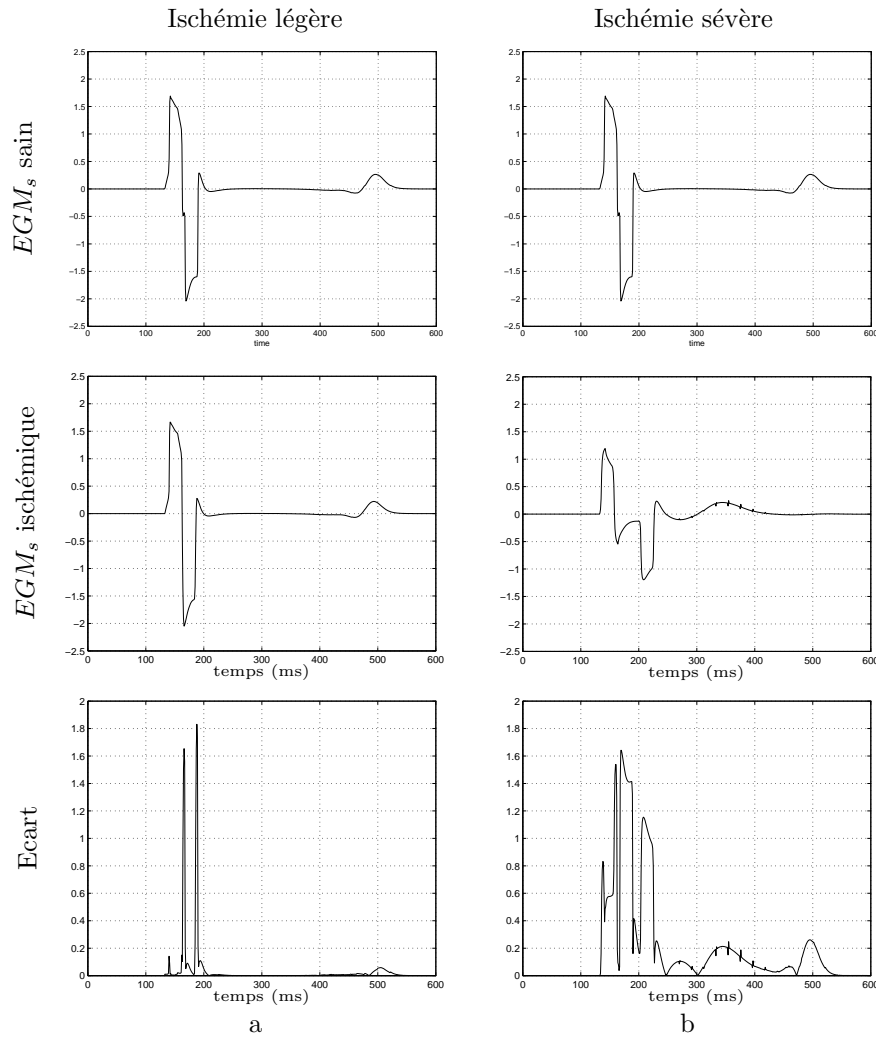


FIG. 5.26 – Simulation de battements ischémiques : a) ischémie légère (15% de cellules atteintes dans le tissu A), b) ischémie sévère (100% de cellules atteintes dans le tissu A).

de Lu *et al.* pour la simulation réaliste de la réponse du SNA à la manœuvre de Valsalva (Lu et al., 2001). Il reprend l'ensemble de constituants impliqués dans le contrôle de la fréquence cardiaque (effet chronotrope) par les voies sympathique et parasympathique (boîtes pleines de la figure 5.27). Les modèles des effets inotrope, de la vasoconstriction et du réseau vasculaire, proposés dans le modèle de Lu, ne sont pas intégrés ici.

Depuis les travaux pionniers de Wesseling et Settels (Wesseling et Settels, 1993), la modélisation physiologique de l'activité du SNA sur le système cardiovasculaire est souvent basée sur un formalisme continu de fonctions de transfert, représentant les différents composants du baroréflexe à l'aide de retards et de filtres du premier ordre. Cette approche est particulièrement fructueuse dans ce contexte car elle permet de décrire simplement les temps de réponse, très différents, des voies sympathique et parasympathique. Le modèle de Lu *et al.*, sur lequel est inspiré le modèle présenté dans cette section, est basé sur les mêmes

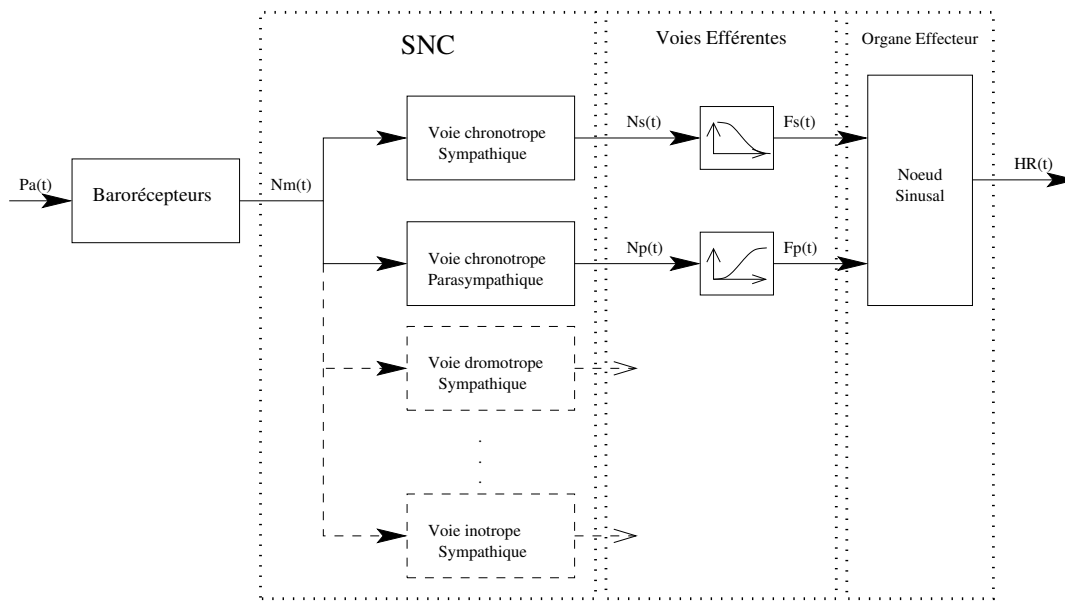


FIG. 5.27 – Diagramme bloc du modèle du baroréflexe proposé associant les barorécepteurs, le système nerveux central, les voies efférentes et l'organe effecteur (le cœur). Les flèches et boîtes pleines représentent les composants intégrés dans le modèle.

fondements. Il reprend, notamment, les valeurs de paramètres proposées par Wesseling *et al.* pour l'effet chronotrope.

Quatre entités constituent le modèle proposé (figure 5.27) :

- les **barorécepteurs**, qui captent les variations de la pression aortique ;
- le **système nerveux central (SNC)**, qui regroupe les voies afférentes et le centre de contrôle cardiovasculaire médullaire ;
- les **voies efférentes** associées au contrôle sympathique et parasympathique de la fréquence cardiaque ;
- l'**organe effecteur** (le cœur) et, plus particulièrement, le nœud sinusal.

Pour chacune de ces entités des classes spécifiques, dérivées de la classe `Model`, ont été créées. Elles sont détaillées dans les paragraphes suivants.

Classe Barorecepteurs

Spickler *et al.* ont proposé un modèle de relation E/S, qui relie la pression artérielle au niveau de l'arc de l'aorte, $P_a(t)$, au taux instantané de génération de potentiels d'action nerveux par le baroréflexe, $N_m(t)$. Spickler a proposé la fonction de transfert suivante (Spickler *et al.*, 1965) :

$$\frac{N_m(p)}{P_a(p)} = K \cdot \frac{1 + 0.036p}{(1 + 0.0018p)(1 + \alpha p)} \quad (5.14)$$

où, pour des raisons de stabilité, $\alpha < 0.0018$. Le gain du baroréflexe K et la constante de temps α ont été identifiés à partir de données expérimentales (Spickler *et al.*, 1965). Classiquement,

les équations différentielles ordinaires suivantes peuvent être déduites de cette fonction de transfert :

$$\frac{dN(t)}{dt} = w(t) \quad (5.15)$$

$$\frac{dw(t)}{dt} = \frac{K \left(P_a(t) + 0.036 K \frac{dP_a(t)}{dt} \right) - N(t) - (0.0018 - \alpha) \cdot w(t)}{0.0018} \quad (5.16)$$

La classe **Barorecepteurs** est donc caractérisée par deux paramètres (K et α), une entrée, $P_a(t)$, et deux variables d'état, $N(t)$ et $w(t)$. Les équations (5.15) et (5.16) ont été intégrées dans la méthode `ModelDerivatives()`. La méthode `ModelOutputs()` recopie directement la variable d'état $N(t)$ à la sortie du modèle.

Classe SNC

Le système nerveux central (SNC) est représenté ici comme l'ensemble de voies afférentes impliquées dans le baroréflexe et le centre de contrôle cardiovasculaire médullaire. Les voies afférentes envoient, entre autres, les impulsions générées par les barorécepteurs ($N_m(t)$) jusqu'au centre de contrôle médullaire, qui produit des réponses spécifiques $N(t)$ pour le contrôle de la fréquence cardiaque, de la contractilité myocardique, *etc.* Les réponses représentées dans le modèle proposé sont le taux instantané de génération de potentiels d'action pour les voies chronotrope sympathique ($N_s(t)$) et parasympathique ($N_p(t)$).

Wesseling *et al.* ont identifié une fonction de transfert générique, applicable à chacune des réponses du SNC (Wesseling et Settels, 1993) :

$$\frac{N(p)}{N_m(p)} = \frac{K \cdot e^{-L \cdot p}}{T \cdot p + 1} \quad (5.17)$$

où les paramètres K , T et L sont spécifiques au type de réponse.

La classe **SNC** est également une classe fille de la classe `Model` et représente la fonction de transfert commune aux voies sympathique et parasympathique de l'effet chronotrope. Elle est caractérisée par une entrée $N_m(t)$, une sortie $N_s(t)$ ou $N_p(t)$ et les paramètres K , T et L . Le retard $e^{-L \cdot p}$ est intégré dans la méthode `ModelUpdate()` à l'aide d'un buffer circulaire déclaré comme variable d'instance de la classe **SNC**. Les équations différentielles du premier ordre correspondant à la fonction de transfert (5.17) $K/(T p + 1)$ ont été incluses dans la méthode `ModelDerivatives()`.

Deux instances différentes de la classe **SNC** sont donc produites à l'exécution pour représenter la voie chronotrope parasympathique ($K_p = 0.8$; $T_p = 1.8$; $L_p = 0.2$) et chronotrope sympathique ($K_s = 1$; $T_s = 10$; $L_s = 3$). Ces valeurs, couramment utilisées dans la littérature, ont été reprises du travail de Wesseling et Settels (Wesseling et Settels, 1993).

Classe VoieEfferente

Les voies efférentes relient le centre de contrôle cardiovasculaire médullaire aux organes effecteurs. Leur entrée est le taux instantané des potentiels d'action pour une réponse donnée ($N_s(t)$ ou $N_p(t)$) et leur sortie est la fréquence de décharge de neurones spécifiques à chaque

voie de contrôle autonome. La relation E/S de ce type de neurones est couramment décrite comme une fonction sigmoïdale de la forme :

$$F = \alpha_x + \frac{\beta_x}{e^{\tau_x \cdot (P-N)} + 1} \quad (5.18)$$

où α_x , β_x et τ_x sont différents pour chaque type de neurone. La classe `VoieEfferente` est donc caractérisée par ces trois paramètres, une entrée et une sortie. L'équation (5.18) a été implémentée dans la méthode `ModelOutputs()`. Deux instances de cette classe sont créées pendant l'exécution : l'une représentant la voie sympathique, (avec les paramètres $\alpha_s = 0.3$; $\beta_s = 0.7$; $\tau_s = 0.09$) et l'autre pour la voie parasympathique (avec $\alpha_s = 0$; $\beta_s = 0.045$; $\tau_s = 0.175$). Ces valeurs, utilisés dans le modèle de Lu, ont été identifiées par Melchior *et al.* (Melchior et al., 1992) à partir d'observations effectuées sur des chiens (Spickler et al., 1965).

Classe `NoeudSinusal`

Les fréquences d'activation du nerf vagal (parasympathique) et des voies sympathiques modulent la pente de dépolarisation lente des cellules du nœud sinusal et modifient ainsi la fréquence cardiaque. Les réponses du nœud sinusal aux activations indépendantes sympathique ou parasympathique ont été largement étudiées dans la littérature en utilisant des méthodes linéaires (Guyton et Hall, 1995). Plus récemment, Kawada *et al.* ont réalisé un travail d'identification conjointe des voies sympathique et parasympathique dans des conditions statiques et dynamiques (Kawada et al., 1999). Ce travail a mis en évidence la réponse non-linéaire du nœud sinusal et la complexité de cette réponse à la stimulation conjointe sympathique et parasympathique. L'équation proposée, qui relie les fréquences de stimulation vagale (F_p) et sympathique (F_s) aux changements de la fréquence cardiaque (HR) est la suivante :

$$HR(t) = 35 + 140 F_s(t) - 40 F_s(t)^2 - 32 F_p(t) + 10 F_p(t)^2 - 20 F_s(t) F_p(t) \quad (5.19)$$

La classe `NoeudSinusal` implémente cette équation dans la méthode `ModelOutputs()`.

Classe `SNAModel`

La classe `SNAModel` est constituée au final de 6 composants représentant les barorécepteurs, le système nerveux central pour les voies chronotrope sympathique et parasympathique, les voies éfferentes correspondantes et le nœud sinusal. Cette classe a une entrée, $P_a(t)$ et une sortie $HR(t)$. Les paramètres de gain K_p et K_s sont aussi définis dans cette classe et recopiés dans les objets représentant le SNC sympathique et parasympathique à chaque pas de simulation, dans la méthode `ModelUpdate()`.

Exemple de simulation

La figure 5.28 montre un exemple de simulation d'un test de tilt à partir du modèle proposé. Le panneau supérieur présente un signal synthétisé de pression, $P_a(t)$, constitué d'un échelon (représentant une chute de 30 *mmHg* à 40 *s*) et d'un bruit additif gaussien de moyenne nulle et variance 15. Ce signal est utilisé comme entrée du modèle. Les panneaux b) à e) montrent les sorties du modèle au niveau des barorécepteurs, $N_m(t)$, des voies éfferentes chronotropes sympathique, $F_s(t)$, et parasympathique, $F_p(t)$ et la fréquence cardiaque résultante, $HR(t)$.

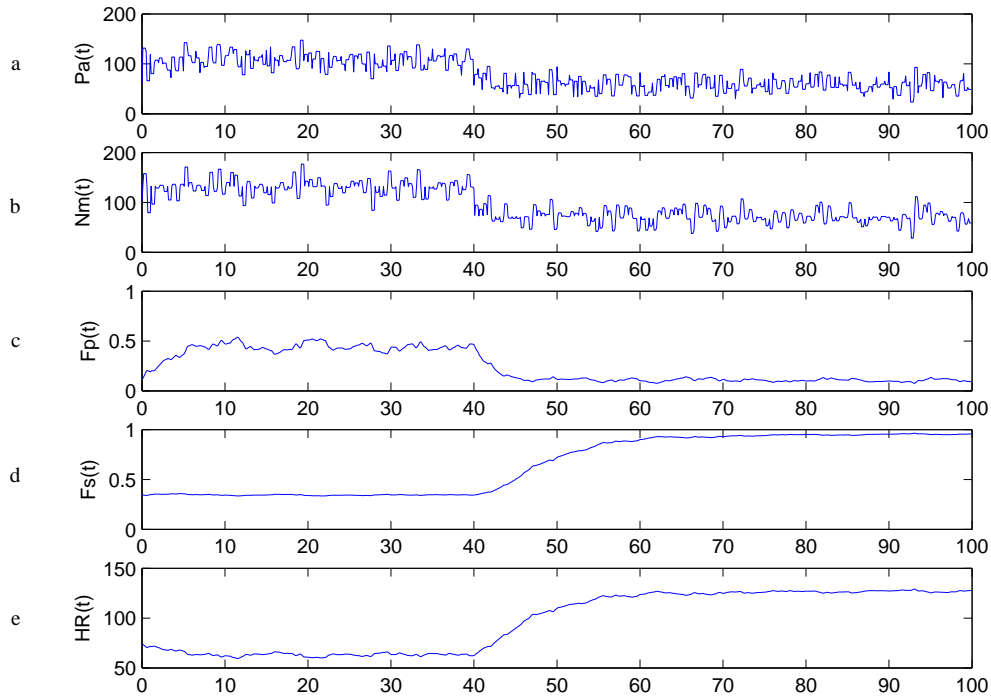


FIG. 5.28 – Résultats de simulation du modèle du SNA proposé. a) signal synthétisé représentant la pression artérielle à l'entrée du modèle. b-e) Sortie du modèle au niveau des barorécepteurs ($N_m(t)$), des voies efférentes parasympathique ($F_p(t)$) et sympathique ($F_s(t)$) et de la fréquence cardiaque ($HR(t)$).

Les signaux simulés montrent un comportement normal, compatible avec la physiologie du test de tilt. Après l'application du stimulus, à la seconde 40, une réduction rapide de l'activité parasympathique est observée, accompagnée d'une augmentation lente de l'activité sympathique. La fréquence cardiaque, située autour de 60 *bpm* au repos (avant le stimulus), monte à plus de 130 *bpm* en réponse à la chute de pression. Cependant, il est important de préciser que le modèle proposé est ici en boucle ouverte. Ceci explique que les oscillations caractéristiques des variables après le tilt n'existent pratiquement pas et que $F_p(t)$ et $F_s(t)$ soient près de la saturation.

Pour réaliser un modèle à boucle fermée, capable de mieux représenter la réponse à ce type de test, il convient d'y ajouter au modèle proposé : *i*) l'activité mécanique cardiaque, *ii*) les circulations systémique et pulmonaire et *iii*) le contrôle du SNA sur l'ensemble du système cardiovasculaire (et non seulement sur le nœud sinusal). Tel est l'objectif des travaux en cours actuellement au laboratoire, basés également sur la librairie de modélisation et de simulation proposée (Le Rolle et al., 2005).

Conclusion

La librairie de modélisation et simulation multiformalisme présentée au chapitre 4 a été développée dans un objectif générique d'aide à la modélisation du vivant. L'objet du chapitre présent était de valider l'utilisation de la librairie ainsi que les méthodes de couplage et de synchronisation proposés. Les deux premières sections ont présenté l'implémentation mono et multiformalisme, ainsi que l'étude de la propagation du potentiel d'action cardiaque pour différents cas physiopathologiques. La dernière section s'est focalisée sur la présentation d'utilisations possibles de la librairie. Les caractéristiques modulaire et multiformalisme de celle-ci sont illustrées.

Plusieurs caractéristiques et intérêts de la librairie ont été abordés tout au long de ce chapitre. La définition distribuée de la librairie, ainsi que la structure des classes mères `Model` et `Simulator`, permettent une extrême modularité et une souplesse dans la définition de modèles couplés. Comme illustré par les tissus myocardiques, le changement de structure (entre saine et pathologique ou continue et hybride) peut se faire en évitant une redéfinition complète du modèle considéré. Par exemple, pour un tissu ischémique, il suffit simplement de substituer des modèles pathologiques aux modèles sains dans la zone ischémisée.

La définition et l'implémentation d'une méthode de couplage spatial originale dans le cas multiformalisme, a également été proposée. La méthode de synchronisation temporelle adaptative présentée au chapitre 4 couplée à la modélisation hybride fait apparaître un gain de temps de calcul important (de l'ordre de 90) par rapport à des approches à pas fixe couramment utilisées. Enfin, nous avons montré expérimentalement que l'utilisation de modèles hybrides peut permettre de conserver une interprétation clinique cohérente (certains phénomènes de réentrée ne peuvent cependant pas être simulés par des modèles discrets) tout en diminuant les besoins en temps de calcul. Un tel constat ne peut être qu'encourageant dans une perspective de modélisation multirésolution où les modèles discrets correspondront à des macrostructures.

Références bibliographiques du chapitre 5

- Beeler, G. and Reuter, H. (1977). Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol*, 268(1):177–210.
- Defontaine, A., Hernández, A., and Carrault, G. (2004a). Modelado multi-formalismo y multi-nivel: Aplicacion a un modelo de la actividad electrica del corazon. *Avances en Ingeniera Biomedica*, pages 305–313.
- Defontaine, A., Hernández, A., and Carrault, G. (2004b). Multi-formalism modelling and simulation: Application to cardiac modelling. *Acta Biotheoretica*, 52(4):273–290.
- Defontaine, A., Hernández, A., and Carrault, G. (2005a). Modèle de connaissances pour l'interprétation d'un électrogramme. *GRETSI 2005*, pages 377–380.
- Defontaine, A., Hernández, A., and Carrault, G. (2005b). Multi-formalism modelling of cardiac tissue. *Lecture Notes in Computer Science - FIMH 2005*, 3504:394–403.
- Goldberg, D. E. (1989). *Genetic Algorithms in search, optimization and machine learning*. Addison-Wesley.
- Guyton, A. C. and Hall, J. E. (1995). *Textbook of Medical Physiology*. W.B. Saunders Co.
- Hernández, A. (2000). *Fusion de signaux et de modèles pour la caractérisation d'arythmies cardiaques*. PhD thesis, Université de Rennes 1.
- Hernández, A. I., Carrault, G., Mora, F., and Bardou, A. (2002). Model-based interpretation of cardiac beats by evolutionary algorithms: signal and model interaction. *Artif Intell Med*, 26(3):211–35.
- Kawada, T., Sugimachi, M., Shishido, T., Miyano, H., Sato, T. et al. (1999). Simultaneous identification of static and dynamic vagosympathetic interactions in regulating heart rate. *Am. J. Physiol*, 276:R782–R789.
- Le Rolle, V., Hernández, A., Richard, P.-Y., Buisson, J., and Carrault, G. (2005). Modélisation du système cardiovasculaire à base de bond graph. *ITBM-RMB*, 26:243–246.
- Lu, K., Clark, J. W., Ghorbel, F. H., Ware, D. L., and Bidani, A. (2001). A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the Valsalva maneuver. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281(6):H2661–H2679.
- Melchior, F. M., Srinivasan, R. S., and Charles, J. B. (1992). Mathematical modeling of human cardiovascular system for simulation of orthostatic response. *Am J Physiol*, 262(6 Pt 2):H1920–H1933.
- Michalewicz, Z. (1994). *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution Programs*. Springer-Verlag, New York.
- Min, X., Brown, M. L., and Mehra, R. (1998). Computer simulation of effect of bipolar electrode tip to ring spacing on p wave and far field r wave sensing in atrium. *Proceedings - 20th Annual International Conference - IEEE/EMBS*, pages 216–219.

- Qu, Z., Kil, J., Xie, F., Garfinkel, A., and Weiss, J. N. (2000). Scroll wave dynamics in a three-dimensional cardiac tissue model: roles of restitution, thickness, and fiber rotation. *Biophys J*, 78(6):2761–2775.
- Roth, B. J. (2004). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside – Edition 4*, chapter 29 – Two-dimensional propagation in cardiac muscle, pages 267–272. W B Saunders Company.
- Sahakian, A. V., Myers, G. A., and Maglaveras, N. (1992). Unidirectional block in cardiac fibers: Effects of discontinuities in coupling resistance and spatial changes in resting membrane potential in a computer simulation study. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(5):510–522.
- Shenai, M., Gramatikov, B., and Thakor, N. V. (1999). Computer models of depolarization alterations induced by myocardial ischemia: the effect of superimposed ischemic inhomogeneities on propagation in space and time-frequency domains. *Journal of Biological Systems*, 7:553–574.
- Spickler, J. W., Kezdi, P., and Geller, E. (1965). *Baroreceptors and hypertension*, chapter Transfer characteristics of the carotid sinus pressure control system, pages 31–40. Pergamon.
- Wesseling, K. H. and Settels, J. J. (1993). Circulatory model of brao- and cardio-pulmonary reflexes. *Blood Pressure and Heart Rate Variability*, pages 56–67.

Troisième partie

Vers une approche multirésolution

Chapitre 6

Axes pour la modélisation multirésolution

Le chapitre 2 a insisté sur les diversités d'échelles spatiotemporelles caractéristiques du vivant. La modélisation intégrative se concentre alors justement sur la prise en compte des interactions entre phénomènes ayant lieu à différentes échelles (Bassingthwaighte, 2000; Hunter et al., 2002; Hunter et Borg, 2003; Crampin et al., 2004; Bassingthwaighte et al., 2005). Ces différentes échelles correspondent aussi, bien souvent, à des niveaux d'observation différents. Ainsi par exemple, comme introduit tout au long de ce manuscrit, différents niveaux d'observation ou de représentation du système cardiovasculaire existent et dépendent du besoin *in fine* de l'application clinique ou de la pathologie étudiée. Les axes d'observation s'étendent alors d'une considération génomique à l'organe complet et de l'analyse d'un problème de conduction lié à un canal ionique (quelques *ms*) jusqu'à un suivi du patient sur plusieurs années éventuellement. Cette approche intégrative constitue le véritable nœud des recherches actuelles en modélisation du vivant. Cependant, ces méthodes couplent des phénomènes différents ayant lieu à des échelles différentes, avec des méthodes de résolution exhaustives pour chaque phénomène, nécessitant des ressources informatiques importantes.

La nécessité d'utiliser des approches plus efficaces, pour des applications cliniques concrètes, a été soulignée. Classiquement, deux approches ont été proposées pour simplifier le calcul. La première consiste à utiliser des modèles morphologiques réduits (voir chapitre 2), de type FitzHugh et Nagumo (FitzHugh, 1961) ou Aliev et Panfilov (Aliev et Panfilov, 1996), à une même échelle pour tout le système (Poole et al., 2002). Cette option semble néanmoins peu pertinente. En effet, même si le nombre d'équations peut être réduit par de telles approches, tout le sens physiologique est perdu, limitant de fait le pouvoir explicatif dans un contexte clinique. De même, une utilisation partielle de ce type de modèles, couplés avec des modèles physiologiques, reste limitée par les simplifications apparaissant et par les temps de calcul qui peuvent rester conséquents. La seconde approche, qui est la seule à notre connaissance pouvant s'apparenter à une modélisation multirésolution, est basée sur l'utilisation d'un maillage déformable et sur une résolution par éléments finis (Smith et al., 2004; Crampin et al., 2004). Elle consiste à utiliser un maillage fin au niveau du front de dépolarisation et plus grossier en dehors. Ce maillage doit alors suivre de manière adaptative la dépolarisation des cellules.

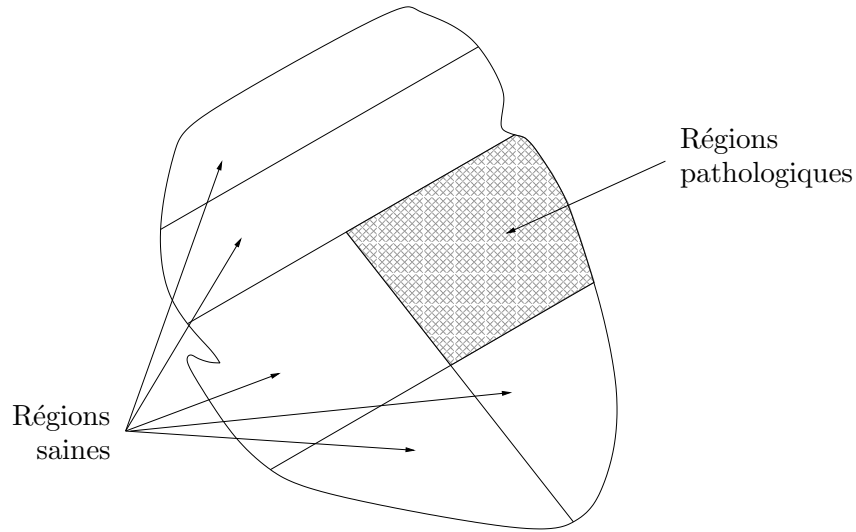


FIG. 6.1 – Considération multirésolution de la modélisation de l’activité électrique cardiaque.

La démarche présentée ici est différente. On s’attaque à ce problème en considérant une approche multirésolution où le maillage est fixe et déterminé en fonction de considérations physiopathologiques. Une telle approche permet de considérer dans la même structure des éléments représentant le même phénomène d’activité électrique, mais considérés à des résolutions différentes (figure 6.1) : régions saines à une résolution tissulaire et régions pathologiques à une résolution cellulaire ou subcellulaire. Cette démarche doit également permettre d’appréhender la simulation de l’organe complet en des temps de calculs raisonnables pour une application clinique. Les travaux précédemment présentés dans ce manuscrit ont d’ailleurs été définis dans ce but. Cependant, les relations de couplage classiques entre éléments (*i.e.* approche mono ou bidomaine) utilisées dans les approches multiéchelles ne sont pas applicables dans ce contexte multirésolution et font apparaître des difficultés spatiotemporelles à prendre en compte. L’objet de ce chapitre est de poser formellement ce problème puis d’introduire des axes de réflexion autour des difficultés et des approches de résolution possibles liées à une telle considération.

6.1 Position du problème

Typiquement, l’analyse clinique de l’activité électrique cardiaque est effectuée par l’étude d’électrocardiogrammes (ECG) au niveau organe ou d’électrogrammes (EGM) définis au niveau tissulaire. Cette section présente un cadre formel permettant de synthétiser ces signaux à partir d’un modèle constitué d’éléments définis à des résolutions différentes.

La figure 6.2 présente un tel modèle dans le cas 2D, composé d’un élément défini au niveau tissulaire (M_T) couplé avec des éléments définis au niveau cellulaire (M_C). Pour une telle structure, l’EGM global résultant peut être alors défini comme suit :

$$\vec{G} = \sum \vec{C} + \vec{T} \quad (6.1)$$

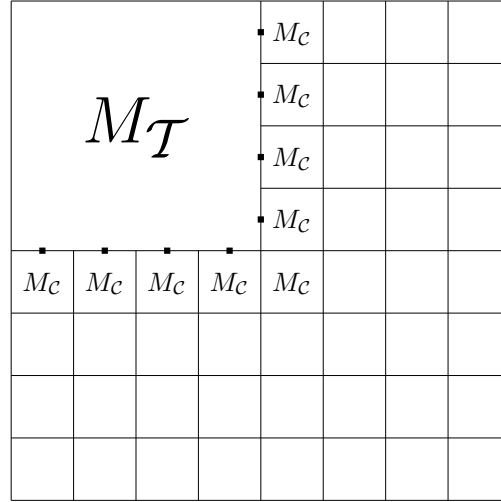


FIG. 6.2 – Structure schématique composée de modèles cellulaires (M_C) et tissulaires (M_T).

où \vec{C} et \vec{T} sont les contributions à l'EGM d'un élément M_C ou M_T , respectivement. La contribution de l'ensemble des éléments définis au niveau cellulaire et entourés d'éléments semblables (M_C) est calculée de façon classique par (5.4). Cependant, le calcul de la contribution de l'élément M_T requiert une approche spécifique permettant :

- la création d'un modèle atomique, M_T , capable de représenter la dynamique du système au niveau tissulaire ;
- la définition d'un moyen de couplage entre éléments à différentes résolutions (*i.e.* quelles valeurs sont présentées à l'interface entre deux éléments de résolutions différentes).

Ces deux points représentent les problèmes principaux associés à cette modélisation et simulation multirésolution. Pour le premier problème, il s'agit de définir un modèle atomique tissulaire M_T défini selon le formalisme proposé au chapitre 4 :

$$O_T = M_T(F_T, I_T, S_T, P_T) \quad (6.2)$$

où F_T est le formalisme de description, I_T , S_T , P_T et O_T sont les entrées, les variables d'état, les paramètres et les sorties du modèle. Deux types d'approches semblent alors se dégager pour définir un tel modèle :

- une première approche consiste à obtenir analytiquement un système d'équations caractérisant le comportement de M_T , à partir des équations décrivant les éléments M_C (*i.e.* modèle BR) ;
- une seconde approche, intuitive, est basée sur l'utilisation de gabarits préalablement définis pour chaque niveau de résolution. Ces gabarits peuvent correspondre à une fonction d'interpolation d'un EGM ou consister en des modèles discrets de type *consultation de table* (lookup table) ou automates cellulaires.

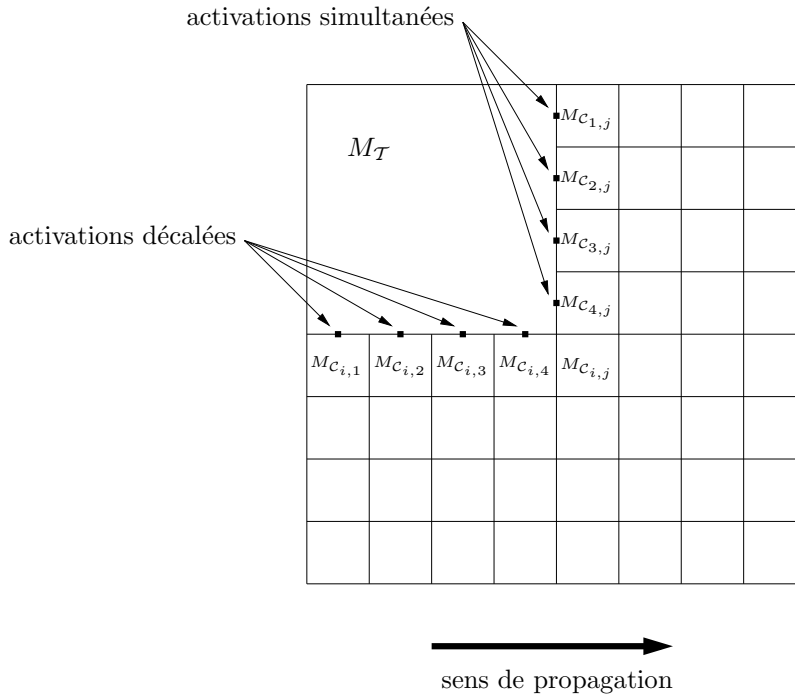


FIG. 6.3 – Prise en compte de la propagation du potentiel d'action dans une structure multirésolution.

Une fois le modèle atomique $M_{\mathcal{T}}$ créé, le couplage avec des éléments de résolution supérieure constitue le deuxième problème identifié ci-dessus. La problématique à laquelle nous sommes confrontés est représentée à la figure 6.3. Sur l'interface perpendiculaire au front de dépolarisation, les éléments $M_{C_{i,k}}$ ($k = 1..4$) doivent être activés de manière séquentielle en fonction des propriétés de propagation du front (*i.e.* $M_{C_{i,1}}$ doit être dépolarisé avant $M_{C_{i,2}}$ et ainsi de suite). Sur l'interface parallèle au front de dépolarisation tous les éléments ($M_{C_{k,j}}$, $k = 1..4$) sont activés simultanément. Le problème se complexifie d'autant si la dépolarisation s'effectue dans une direction non parallèle aux interfaces. Un modèle atomique tissulaire $M_{\mathcal{T}}$ doit alors pouvoir fournir autant de valeurs de sorties cellulaires ($O_{\mathcal{T}}^{C_i}$) qu'il possède d'éléments voisins. Chaque sortie doit correspondre à une valeur cohérente en fonction de son positionnement dans la structure tissulaire (voir figure 6.3).

Les sections suivantes présentent ces réflexions pour les deux approches de création de modèles atomiques identifiées.

6.2 Approches analytiques

En mathématiques appliquées, les problèmes relevant de la résolution de systèmes, dont les variables d'état présentent des échelles spatiotemporelles différentes, font aujourd'hui partie d'axes de recherche importants. Dans le problème posé, il s'agit de trouver un système formulé comme suit (voir (6.2)) :

$$O_{\mathcal{T}_A} = M_{\mathcal{T}_A}(F_{\mathcal{T}_A}, I_{\mathcal{T}_A}, S_{\mathcal{T}_A}, P_{\mathcal{T}_A}) \quad (6.3)$$

où $M_{\mathcal{T}_A}$ est un modèle atomique du comportement tissulaire, $F_{\mathcal{T}_A}$ est le formalisme de description, $I_{\mathcal{T}_A}$, $S_{\mathcal{T}_A}$, $P_{\mathcal{T}_A}$ et $O_{\mathcal{T}_A}$ sont les entrées, les variables d'état, les paramètres et les sorties du modèle. Dans la plupart des méthodes existantes, le formalisme de description ($F_{\mathcal{T}_A}$) est continu, de type équations différentielles ou aux dérivées partielles principalement. $S_{\mathcal{T}_A}$ représentent de nouvelles variables d'état qui permettent de caractériser le comportement au niveau tissulaire. Les approches d'homogénéisation et d'agrégation de variables proposent une réduction du système initial (cellulaire) permettant d'approximer le comportement tissulaire et définir $S_{\mathcal{T}_A}$. Elles semblent donc pertinentes pour aborder la définition de modèles atomiques multirésolution. Aussi, les paragraphes suivants présentent succinctement leurs fondements.

6.2.1 Homogénéisation

La théorie de l'homogénéisation a été introduite dans les années 1970 lors de la formulation mathématique des systèmes et matériaux composés de microstructures (Bensoussan et al., 1978; Cioranescu et Donato, 1999; Allaire, 2002). L'idée principale est de les décrire à une échelle macroscopique à partir de leurs caractéristiques locales (microscopiques). On veut ainsi donner un comportement global du système en négligeant les effets dus aux hétérogénéités au niveau microscopique. Par exemple le comportement d'un solide ou d'un cristal est souvent étudié dans son ensemble sans prendre en compte les mouvements au niveau atomique. En général, une bonne description globale n'est pas obtenue en moyennant directement les caractéristiques locales. La théorie de l'homogénéisation a montré qu'il fallait ajouter à ce comportement moyen des correcteurs qui sont calculés à partir des comportements à l'échelle microscopique (critère d'homogénéisation). Un système homogénéisé peut alors s'écrire comme suit :

$$\Phi = \Phi_0 + \epsilon\Phi_1 + \epsilon^2\Phi_2 + \dots \quad (6.4)$$

où ϵ est le rapport d'échelle entre les niveaux microscopiques et macroscopiques, Φ le comportement global homogénéisé, Φ_0 le comportement moyen et Φ_i les termes correcteurs. Des estimations de l'erreur peuvent ensuite être envisagées pour montrer que le comportement du matériau homogénéisé est une bonne approche du comportement du composite. Une telle méthode présente alors un intérêt certain en termes de résolution numérique.

En électrophysiologie, cette approche a été utilisée par Keener pour obtenir un comportement analytique au niveau tissulaire prenant en compte comme critère d'homogénéisation deux spécificités des fibres cardiaques : *i*) la légère déviation de l'axe principal des fibres par rapport à un repère orthonormal (Keener et Sneyd, 1998; Keener et Panfilov, 1997) et *ii*) les variations de résistances de couplage entre cellules (Keener, 2000). Ces deux approches sont directement dérivées de l'équation monodomaine et considèrent comme termes dont la dynamique est lente par rapport à celle de l'activité électrique soit *i*) la déviation des fibres par rapport à un axe fixe ou soit *ii*) les variations des résistances de couplage. La simplification de ces deux systèmes par la méthode d'homogénéisation conduit alors à la définition d'équations, dites homogénéisées, dont les termes correcteurs (Φ_i) sont des fonctions complexes, propres à chaque problème. Il convient alors de résoudre ces nouveaux systèmes pour obtenir le comportement en fonction du critère d'homogénéisation choisi. Il importe de souligner que cette résolution n'est alors pas forcément triviale par les méthodes classiques d'analyse numérique.

Bien que la théorie de l'homogénéisation ait été étudiée pour la prise en compte d'éléments perturbateurs lors de la propagation du potentiel d'action, elle n'a pas encore, à notre connais-

sance, été exploitée dans un problème similaire au notre. La définition du problème homogénéisé semble n'être effectuée que d'un point de vue spatial. Ainsi, par exemple, les termes moyen et correcteurs (Φ_i) ne sont définis que pour une distribution spatiale donnée à un instant t . Ils devront alors être recalculés à chaque instant de simulation lors de la considération d'un problème dynamique, diminuant de fait les gains en temps de calcul envisageables pour une approche multirésolution.

6.2.2 Agrégation de variables

Approche tout aussi émergente en mathématiques appliquées, l'agrégation de variables a vu le jour dans les années 1970 pour des applications faisant apparaître, dans un même système, des variables de dynamiques temporelles différentes. Elles concernent des domaines variés comme l'économie (Ijiri, 1971), la conservation des flux (O'Neill et Rust, 1979), le contrôle optimal (Sinha et Kuszta, 1983) ou l'écologie (Luckyanov, 1984). C'est principalement en écologie que cette discipline a pris son essor. Les notions d'agrégation parfaite (dans des cas très restrictifs) et d'agrégation approximée ont alors été explicitées (Iwasa et al., 1987; Iwasa et al., 1989). Cette approche semble être particulièrement adaptée à l'étude des dynamiques de population où les comportements individuels (naissances/décès, migrations, ...) sont clairement des phénomènes rapides par rapport au comportement global de la population (Poggiale, 1994; Auger et Poggiale, 1998; Bravo de la Parra et Sánchez, 1998; Sanz et Bravo de la Parra, 1999; Auger et al., 2000). Une revue de différentes méthodes utilisées est présentée dans (Auger et Bravo de la Parra, 2000). L'idée est aussi ici de considérer un terme moyen associé à la dynamique lente auquel sont ajoutées des perturbations liées aux dynamiques rapides.

Dès lors les phénomènes électriques cardiaques n'étant, au final, que la résultante de migrations ioniques (*cf.* chapitre 2), une telle approche mérite d'être considérée. Intuitivement, les termes rapides seraient liés aux courants ioniques ou aux PA, alors que le courant transmembranaire (migration lente), qui représente la contribution à l'EGM, apparaît comme présentant une dynamique lente. A l'opposé de l'homogénéisation, les limitations de cette approche, concernant notre problème, semblent résider dans les difficultés d'avoir une considération spatiale du problème.

En définitive, les approches d'homogénéisation et d'agrégation de variables présentées succinctement ci-dessus cherchent à définir un comportement analytique global à un niveau de résolution macroscopique et peuvent alors permettre de définir des modèles atomiques à ce niveau. Ces deux approches, même si elles soulèvent encore des problèmes analytiques qui font l'objet de recherches actuelles, ont été largement développées et appliquées à la résolution multiéchelle de modèles de physique complexes (équations de Navier-Stokes en trois dimensions, ...). Cependant, même si de tels modèles atomiques peuvent être définis, aucun moyen d'appréhension du couplage avec des éléments de plus haute résolution (au niveau cellulaire principalement) préservant la propagation du potentiel d'action et l'EGM global résultant, n'existe. Les approches analytiques présentées ici ont uniquement été définies dans l'optique d'une simplification, par un comportement moyen, des systèmes complexes analysés macroscopiquement. Aussi, une telle considération de couplage avec des éléments de résolution plus élevée ne semble pas être envisageable. Ceci explique pourquoi nos développements s'orientent vers l'utilisation d'une approche intuitive à base de modèles discrets de type automates cellulaires.

6.3 Approche intuitive

Le modèle intuitif $M_{\mathcal{T}_I}$ peut être défini de la manière suivante :

$$O_{\mathcal{T}_I} = M_{\mathcal{T}_I}(F_{\mathcal{T}_I}, I_{\mathcal{T}_I}, S_{\mathcal{T}_I}, P_{\mathcal{T}_I}) \quad (6.5)$$

où $F_{\mathcal{T}_I}$ est un formalisme discret (AC), $I_{\mathcal{T}_I}$, $S_{\mathcal{T}_I}$, $P_{\mathcal{T}_I}$ et $O_{\mathcal{T}_I}$ sont les entrées, les variables d'état, les paramètres et les sorties du modèle. Un des paramètres internes ($P_{\mathcal{T}_I}$) important pour un tel modèle est le nombre N d'éléments voisins auquel il est connecté (voir figure 6.2). Le modèle $M_{\mathcal{T}_I}$ doit alors posséder N sorties associées aux éléments voisins définis au niveau cellulaire ($O_{\mathcal{T}_I}^{\mathcal{C}_i}$) en plus des deux sorties associées au niveau tissulaire ($O_{\mathcal{T}_I}^{\mathcal{T}}$) correspondant à l'EGM (une sortie par dimension du tissu).

La dynamique de $M_{\mathcal{T}_I}$ peut être définie simplement, dans le cas physiologique, comme un front d'onde plane se propageant avec une célérité constante c selon une direction initiale formant un angle α par rapport à un bord de référence du tissu. La figure 6.4 présente cette idée de façon synthétique pour le cas simple où la propagation se fait dans une direction parallèle au bord de référence du tissu, et pour le cas général, plus complexe, où elle s'effectue selon une direction quelconque. Aussi, l'angle α et la vitesse c de propagation doivent être ajoutés aux paramètres internes ($P_{\mathcal{T}_I}$) du modèle. Les variables d'état du modèle intuitif $M_{\mathcal{T}_I}$ permettent alors de définir cette propagation. Par exemple, deux variables d'état, S_a et S_b , peuvent être utilisées pour représenter les deux extrémités du front au niveau du tissu (voir figure 6.4). Contrairement à une simple considération linéaire (seulement liée à la vitesse de propagation), la définition de telles variables d'état permet de pouvoir prendre en compte les propriétés physiologiques propres du comportement électrique cardiaque – voir (Hernández, 2000).

Comme tout problème direct, la considération des entrées $I_{\mathcal{T}_I}^{\mathcal{C}_i}$ du modèle tissulaire semble plus aisée. Ces entrées correspondent à l'arrivée du front de dépolarisation des cellules voisines. Il convient alors d'identifier, au niveau de la structure tissulaire, l'origine de cette activation (*i.e.* par quel voisin arrive la dépolarisation) et la direction du front résultant. Dans l'approche proposée, la difficulté réside dans la détermination de l'angle α , caractéristique de la direction de propagation, en fonction des entrées du modèle :

$$\alpha = f(I_{\mathcal{T}_I}^{\mathcal{C}_i}) = f(O_{\mathcal{C}_i}^{\mathcal{C}}) \quad (6.6)$$

où $I_{\mathcal{T}_I}^{\mathcal{C}_i}$ sont les entrées microscopique du modèle $M_{\mathcal{T}_I}$ qui correspondent aux sorties $O_{\mathcal{C}_i}^{\mathcal{C}}$ microscopiques des modèles $M_{\mathcal{C}_i}$. Pratiquement, cette dernière peut être définie en considérant la contribution relative de l'énergie de chaque cellule au niveau de l'interface. Par exemple, si les énergies des éléments d'une interface sont comparables, on obtiendra une direction de propagation perpendiculaire à cette interface.

Les sorties $O_{\mathcal{T}_I}^{\mathcal{C}_i}$ du modèle atomique doivent être définies de manière à préserver la propagation du potentiel d'action dans les modèles $M_{\mathcal{C}}$ environnants. Ces sorties cellulaires peuvent être déterminées par des gabarits, prédéfinis à différentes résolutions, qui sont activés à des moments différents en fonction de l'état, et donc de la position, de S_a et S_b (voir figure 6.4). Ces gabarits peuvent être adaptés (étirés, rétrécis, retardés, ...) en fonction des paramètres ($P_{\mathcal{T}_I}$) propres au modèle tissulaire et des propriétés électrophysiologiques du modèle. A la différence des gabarits utilisés dans certaines approches analytiques – fonctions créneau (Keener et Panfilov, 1997) afin de faciliter les calculs –, des gabarits plus proches de la morphologie des

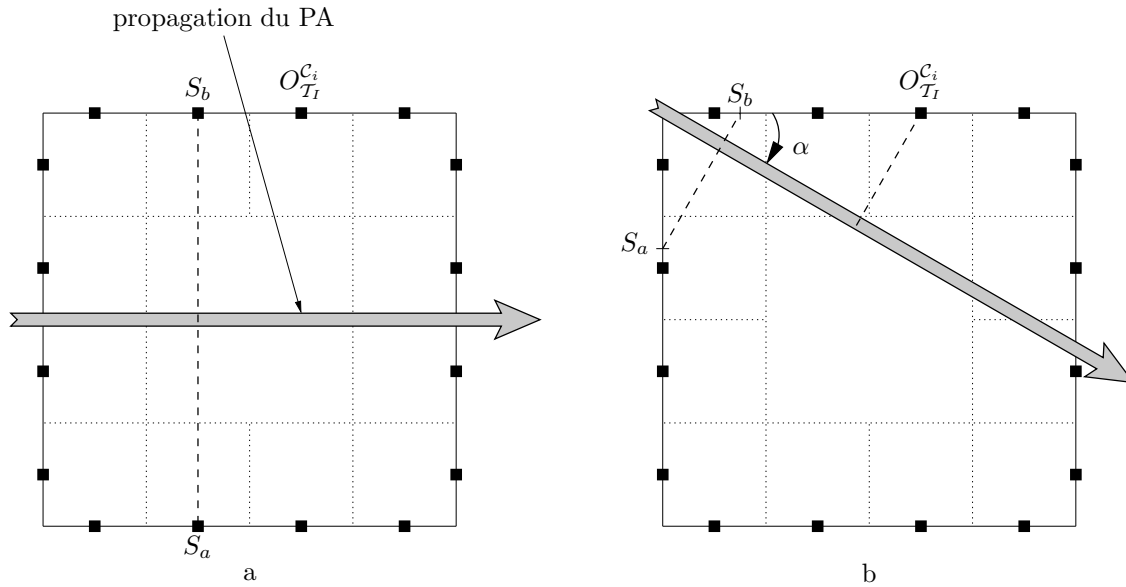


FIG. 6.4 – Détermination des sorties cellulaires ($O_{T_I}^{C_i}$) pour le modèle intuitif M_{T_I} , en fonction de la position de la cellule i : a) propagation dans une direction parallèle au bord de référence du tissu, b) cas général où la direction de propagation forme un angle α par rapport au bord de référence.

potentiels d'action cellulaires peuvent très bien être envisagés dans cette approche numérique (voir figure 5.11). Enfin, les sorties correspondant au niveau tissulaire (EGM), $O_{T_I}^T$ pourraient être, elles aussi, déterminées à partir de gabarits prédéfinis.

Conclusion

L'objectif de ce chapitre prospectif était de proposer quelques axes de réflexion autour d'une approche multirésolution de la modélisation de l'activité électrique cardiaque. Ambitieuse à l'origine, cette approche a pour objectif final de pouvoir fournir aux cliniciens des modèles globaux du cœur, certes présentant des erreurs, mais connues, exploitables en des temps de calcul raisonnables. Aussi, après avoir formulé et rattaché les problèmes liés à la multirésolution au reste du document, ce chapitre a présenté les approches analytiques existantes et leurs limitations. Ces approches se sont révélées déficientes pour considérer le couplage spatiotemporel entre éléments de différentes résolutions. Ceci a conduit vers la proposition d'un cadre pour la définition d'un modèle intuitif à base d'automates cellulaires permettant le couplage de macrostructures avec des microstructures. Pratiquement, cette approche pourra, à terme, être intégrée dans le modèle de battements cardiaques *CAR-MEM*, intégralement défini au niveau tissulaire, développé au laboratoire (Hernández, 2000; Hernández et al., 2002). Les modèles tissulaires existants pourront être remplacés par des modèles tels qu'appréhendés ici afin de permettre leur couplage avec des modèles cellulaires, ce qui rejoint la problématique initiale de nos travaux. La méthodologie de définition des gabarits proposée dans ce modèle pourra être adaptée.

Comme tout processus de simplification, le passage d'un niveau de haute résolution à un niveau de résolution plus faible entraîne l'apparition d'une erreur qu'il convient de connaître en tout instant. En particulier, la taille des éléments macroscopiques doit pouvoir être adaptée pour ne pas dépasser un certain seuil d'erreur. Cette considération de l'erreur en chaque instant et en particulier lors de changement d'états (pouvant être rapides – *cf.* chapitre 4) est une des clés d'une simulation de système à large échelle en des temps de calcul raisonnables. Dans un contexte clinique, en particulier, le temps est une des contraintes premières. Dès lors, il est nécessaire d'atteindre un équilibre entre rapidité et validité et *in fine* de quantifier l'erreur et le degré de validité du modèle en fonction des applications cliniques. Une approximation ou une simplification, en tant que telles, ne sont pas limitantes dès lors qu'elles sont connues, prises en compte et intégrées dans l'analyse de résultats expérimentaux.

L'objectif de nos travaux et la trame future de nos développements est d'intégrer ces réflexions pour coupler des structures tissulaires – définies par des automates cellulaires – avec des éléments cellulaires – définis par des modèles physiologiques. C'est là toute la problématique initiale de nos travaux et tout le fondement de la définition de la librairie générique de modélisation et de simulation multiformalisme proposée au chapitre 4.

Références bibliographiques du chapitre 6

- Aliev, R. R. and Panfilov, A. V. (1996). A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons and fractals*, 7(3):293–301.
- Allaire, G. (2002). *Shape optimization by the homogenization method*. Springer Verlag.
- Auger, P. and Bravo de la Parra, R. (2000). Methods of aggregation of variables in population dynamics. *C.R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie*, 323:665–674.
- Auger, P., Charles, S., Viala, M., and Poggiale, J.-C. (2000). Aggregation and emergence in ecological modelling: integration of ecological levels. *Ecological Modelling*, 127:11–20.
- Auger, P. and Poggiale, J.-C. (1998). Aggregation and emergence in systems of ordinary differential equations. *Mathl. Comput. Modelling*, 27(4):1–21.
- Bassingthwaighe, J. B. (2000). Strategies for the physiome project. *Ann. Biomed. Eng.*, 28:1043–1058.
- Bassingthwaighe, J. B., Chizeck, H. J., and ans Hong Qian, L. E. A. (2005). Multiscale modeling of cardiac cellular energetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1047:395–426.
- Bensoussan, A., Lions, J.-L., and Papanicolaou, G. (1978). *Asymptotic analysis for periodic structures*. North Holland.
- Bravo de la Parra, R. and Sánchez, E. (1998). Aggregation methods in population dynamics discrete models. *Mathl. Comput. Modelling*, 27:23–39.
- Cioranescu, D. and Donato, P. (1999). *Introduction to homogenization*. The Clarendon Press, Oxford University Press, New York.
- Crampin, E. J., Smith, N. P., and Hunter, P. J. (2004). Multi-scale modelling and the IUPS physiome project. *J Mol Histol*, 35(7):707–714.
- FitzHugh, R. (1961). Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.*, 1:445–466.
- Hernández, A. (2000). *Fusion de signaux et de modèles pour la caractérisation d'arythmies cardiaques*. PhD thesis, Université de Rennes 1.
- Hernández, A. I., Carrault, G., Mora, F., and Bardou, A. (2002). Model-based interpretation of cardiac beats by evolutionary algorithms: signal and model interaction. *Artif Intell Med*, 26(3):211–35.
- Hunter, P., Robbins, P., and Noble, D. (2002). The IUPS human Physiome Project. *Pflugers Arch*, 445(1):1–9.
- Hunter, P. J. and Borg, T. K. (2003). Integration from proteins to organs: the Physiome Project. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 4(3):237–243.
- Ijiri, Y. (1971). Fundamental queries in aggregation theory. *Journal of the American Statistical Association*, 66:766–782.

- Iwasa, Y., Andreason, V., and Levin, S. A. (1987). Aggregation in model ecosystems. I. perfect aggregation. *Ecological Modelling*, 37:287–302.
- Iwasa, Y., Levin, S. A., and Andreason, V. (1989). Aggregation in model ecosystems. II. approximate aggregation. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, 6:1–13.
- Keener, J. and Sneyd, J. (1998). *Mathematical Physiology*. Springer-Verlag.
- Keener, J. P. (2000). Homogenization and propagation in the bistable equation. *Physica D*, 136:1–17.
- Keener, J. P. and Panfilov, A. V. (1997). *Computational biology of the heart*, chapter The effects of geometry and fiber orientation on propagation and extracellular potentials in myocardium, pages 235–258. Wiley.
- Luckyanov, N. K. (1984). Linear aggregation and separability of models in ecology. *Ecological Modelling*, 21:1–12.
- O’Neill, R. V. and Rust, B. (1979). Aggregation error in ecological models. *Ecological Modelling*, 7:91–105.
- Poggiale, J.-C. (1994). *Applications des Variétés Invariantes à la Modélisation de l’Hétérogénéité en Dynamique des Populations*. PhD thesis, Université de Bourgogne Dijon.
- Poole, M. J., Holden, A. V., and Tucker, J. V. (2002). Hierarchical reconstructions of cardiac tissue. *Chaos, Solitons and Fractals* 13, 13:1581–1612.
- Sanz, L. and Bravo de la Parra, R. (1999). Variables aggregation in a time discrete linear model. *Mathematical Biosciences*, 157:111–146.
- Sinha, N. K. and Kuszta, B. (1983). *Modelling and identification of dynamic systems*. Von-Nostrand Reinhold.
- Smith, N. P., Nickerson, D. P., Crampin, E. J., and Hunter, P. J. (2004). Multiscale computational modelling of the heart. *Acta Numerica*, pages 371–431.

Conclusion

Aujourd'hui, les modèles de l'activité électrique cardiaque incluent des connaissances physiologiques au niveau subcellulaire. D'autres phénomènes, comme l'activité mécanique, métabolique ou la régulation par le système nerveux autonome, sont de plus en plus pris en considération. La tendance actuelle concerne la modélisation intégrative, avec une prise en compte des interactions entre ces différents phénomènes survenant à différents échelles. L'amélioration continue des moyens informatiques permet d'envisager de coupler des modèles de ces différents phénomènes entre eux, afin d'intégrer différents champs de connaissances dans la représentation de l'organe cardiaque. Les approches de modélisation multiéchelle ouvrent alors de nouvelles perspectives quant à l'appréhension du fonctionnement du système cardiovasculaire. Cependant, ces approches nécessitent des ressources informatiques importantes pouvant limiter leur application clinique concrète. L'objectif des travaux présentés ici était de considérer une approche multirésolution pour la modélisation de l'activité électrique cardiaque permettant de représenter l'activité de l'organe complet avec des moyens informatiques raisonnables. Le parti retenu dans ce mémoire était de pouvoir définir des éléments à différents niveaux de résolution et par différents formalismes. Il convenait alors, au préalable, de développer un outil permettant la modélisation et la simulation multiformalismes et d'asseoir celles-ci sur une méthodologie rigoureuse.

La contribution première de ce travail de thèse a donc été d'unifier le vocabulaire et les concepts de la théorie de la modélisation et de la simulation, d'un point de vue informatique, au chapitre 3. C'est sur ce socle qu'a pu être construite la librairie applicable dans un cadre générique de modélisation du vivant. Cette dernière repose sur une architecture distribuée permettant de définir aisément n'importe quel type de structure.

Sur le plan du multiformalisme, l'originalité de la contribution repose sur une structure générique des modèles (définie dans une unique classe mère) permettant un traitement des modèles identique quel que soit leur type. Une telle considération autorise le couplage de différents modèles dans des structures hybrides complexes de manière standard. Le changement et la continuité entre les différents formalismes sont assurés par la co-simulation qui propose, en outre, des facilités de traitement et de couplage spatiotemporels.

L'utilisation de cette librairie a été illustrée expérimentalement. En particulier, elle a été validée en comparant les approches monoformalisme et multiformalisme au niveau tissulaire. Une méthode de couplage spatial a été proposée pour les tissus hybrides et des méthodes de synchronisation temporelle ont été proposées. L'utilisation de ces deux méthodes combinées a montré des gains en temps de calcul importants (d'un coefficient 87) entre la simulation de tissus 2D sains continus par la méthode de résolution et de synchronisation à pas fixe et la simulation de tissus sains hybrides par la méthode de synchronisation adaptative. Les facilités de définition et de changement de structure (entre saine et pathologique ou entre continue et hybride) ont illustré la modularité de cette librairie. Ces caractéristiques, modulaire et multiformalisme, ont également été illustrées au travers d'applications tirées de la cardiologie : l'interprétation d'électrogrammes intracardiaques et la modélisation de la régulation par le système nerveux autonome.

Les retombées attendues dépassent largement le cadre de ce travail et certaines sont déjà concrètes. En effet, les travaux conduits au laboratoire, que cela soit en traitement du signal ou en traitement de l'image, reposent sur une méthodologie associant des modèles de connaissances pour l'explication et le traitement pour l'extraction de l'information. Cette

démarche commune explique que la librairie est exploitée dans d'autres travaux conduits au laboratoire :

- dans le projet de recherche en cardiologie, un objectif de modélisation du système cardiovasculaire complet associant le cœur (au moins les ventricules), le système artériel, le système nerveux autonome et les deux processus clés de la révolution cardiaque – dépolarisation électrique et couplage excitation/contraction – est actuellement en cours (Le Rolle et al., 2005a; Le Rolle et al., 2005b). L'ensemble de ces processus sont en général décrits par des équations différentielles mais représentent des processus à des niveaux de détail différents. Le couplage de l'ensemble de ces différents formalismes demeure donc délicat même s'ils sont tous continus. A la différence du travail reporté ici qui utilise des modèles continus et discrets distincts dans une approche de co-simulation, une transformation dans un formalisme continu commun conservant le principe de co-simulation a été retenue. Ce travail s'appuie directement sur la librairie décrite au chapitre 4;
- dans les autres projets du laboratoire, des modèles neuronaux de l'électroencéphalogramme intracérébral (Wendling et al., 2005) et des modèles de navigation exploratoire et de planification d'interventions chirurgicales (Acosta, 2004) profitent pleinement de la modularité de la librairie pour définir des objets standards, représentant des éléments simples pouvant être réutilisés dans des structures plus complexes.

Les travaux futurs concernant ce travail seront effectués avec ces mêmes objectifs de développement de la librairie et d'applications au plus près de la clinique.

Concernant le développement de la librairie, deux axes importants se détachent. Le premier est lié à l'intégration de nouveaux modèles. Cette caractéristique est essentielle et garante de la survie et de l'utilisation en pratique de la librairie. Il conviendra alors de développer un lien avec les projets actuels de synthèse et de regroupement de modèles à un méta-méta-niveau (*CellML*, *GDR Stic-Santé*). Ces approches étant structurées sous une méthodologie *XML*, il est, en effet, possible de développer un analyseur syntaxique permettant de générer le code, utilisable par la librairie, d'un modèle quelconque. La démarche inverse est aussi envisageable. L'intégration d'outils graphiques, permettant la définition et la simulation d'un ou plusieurs modèle(s) donné(s), est aussi une évolution nécessaire pour une utilisation par les cliniciens ou les biologistes, non informaticiens. Le second axe de développement de la librairie concerne l'intégration d'un simulateur à événements discrets explicite. Actuellement, tous les modèles sont simulés de la même manière (*i.e.* par des méthodes temporelles) et l'utilisation d'un simulateur DEVS, basé sur les transitions d'états, pourrait permettre d'améliorer encore les temps de simulation des modèles discrets. Cette intégration doit profiter de la définition modulaire de la librairie.

Les perspectives de développement d'applications cliniques concernent principalement l'utilisation d'une géométrie 3D réaliste, déjà obtenue au laboratoire, à partir d'imagerie scanner multibarrette (Simon et al., 2005; Simon, 2005). Cette ambition nécessite de prendre en compte les différentes spécificités (PA, anisotropie, ...) des cellules cardiaques. A terme, l'étude de la propagation dans une structure ischémique peut conduire à une analyse du comportement pathologique permettant une détection précoce en clinique.

Enfin, un chapitre spécifique a été consacré à la modélisation multirésolution. Après avoir posé les problèmes de façon formelle, plusieurs pistes d'exploration analytiques - en particulier l'homogénéisation et l'agrégation de variables - et intuitives possibles ont été évoquées. Une perspective de développement concrète est la définition de modèles macroscopiques discrets (de type automates cellulaires) intégrant les caractéristiques essentielles d'un modèle tissulaire (dans une approche multirésolution). A terme, une telle approche pourrait être intégrée dans un modèle tissulaire déjà existant au laboratoire, *CARMEM* (Hernández, 2000; Hernández et al., 2002). Dans cette approche les zones saines seraient conservées au niveau tissulaire alors que les zones pathologiques seraient définies au niveau cellulaire ; le choix d'un niveau de résolution – tissulaire ou cellulaire – pourrait alors être effectué dynamiquement en fonction des observations cliniques réelles. Cette modélisation multirésolution représente l'objectif de nos travaux, basés sur le développement de la librairie de modélisation et de simulation, pour traiter des problèmes cliniques concrets.

Références bibliographiques de la Conclusion

- Acosta, O. (2004). *De la navigation exploratoire virtuelle à la planification d'interventions endovasculaires*. PhD thesis, Université de Rennes 1.
- Hernández, A. (2000). *Fusion de signaux et de modèles pour la caractérisation d'arythmies cardiaques*. PhD thesis, Université de Rennes 1.
- Hernández, A. I., Carrault, G., Mora, F., and Bardou, A. (2002). Model-based interpretation of cardiac beats by evolutionary algorithms: signal and model interaction. *Artif Intell Med*, 26(3):211–35.
- Le Rolle, V., Hernández, A., Richard, P.-Y., Buisson, J., and Carrault, G. (2005a). Modélisation du système cardiovasculaire à base de bond graph. *ITBM-RMB*, 26:243–246.
- Le Rolle, V., Richard, P.-Y., Hernández, A. I., Carrault, G., and Buisson, J. (2005b). A model of the cardiovascular system using bond graphs. In *IFAC*, Prague.
- Simon, A. (2005). *Extraction et caractérisation du mouvement cardiaque en imagerie scanner multibarrette*. PhD thesis, Université de Rennes 1.
- Simon, A., Garreau, M., Boulmier, D., Coatrieux, J.-L., and Breton, H. L. (2005). A surface-volume matching process using a markov random field model for cardiac motion extraction in msct imaging. In *Functional Imaging and Modeling of the Heart (FIMH 2005)*, pages 457–466.
- Wendling, F., Hernández, A., Bellanger, J.-J., Chauvel, P., and Bartolomei, F. (2005). Interictal to ictal transition in human tle: insights from a computational model of intracerebral eeg. *Journal of Computational Neuroscience*, In press.

Annexe

Annexe A

Liste des publications associées

Articles publiés dans des revues internationales

Antoine Defontaine, Alfredo Hernández and Guy Carrault. Multi-formalism modelling and simulation: application to cardiac modelling. *Acta Biotheoretica*, 2004(52): 273–290.

Conférences internationales avec actes et comité de lecture

Antoine Defontaine, Alfredo Hernández y Guy Carrault. Modelado multi-formalismo y multi-nivel: aplicación a un modelo de la actividad eléctrica del corazón. *Proceedings of the segundo congreso venezolano de bioingeniería, Merida (Venezuela)*, 2004: 305–313.

Antoine Defontaine, Alfredo Hernández and Guy Carrault. Multi-formalism modelling of cardiac tissue. *Lecture Notes in Computer Science – FIMH 2005*, 2005(3504): 394–403.

Conférences nationales avec actes et comité de lecture

Antoine Defontaine, Alfredo Hernández et Guy Carrault. Modélisation et simulation multi-formalisme – multi-niveau : application à la modélisation cardiaque. *23^e séminaire de la SFBT, Saint Flour*, 2003.

Antoine Defontaine, Alfredo Hernández et Guy Carrault. Modélisation multi-formalisme de la propagation du potentiel d'action dans un tissu cardiaque. *25^e séminaire de la SFBT, Saint Flour*, 2005.

Antoine Defontaine, Alfredo Hernández et Guy Carrault. Modèle de connaissances pour l'interprétation d'un électrogramme. *GRETSI 2005, Louvain-la-Neuve (Belgique)*, 2005: 377–380.

Table des figures

1	Considération multirésolution de la modélisation de l'activité électrique cardiaque: les régions saines sont représentées à une résolution tissulaire par des modèles discrets alors que les régions pathologiques sont représentées à une résolution cellulaire par des modèles continus.	7
1.1	Structure anatomique du cœur – <i>image d'après Wikipedia, permission de copier, distribuer et/ou modifier ce document selon les termes de la Licence de Documentation Libre GNU (GFDL).</i>	14
1.2	Systoles <i>a)</i> auriculaire et <i>b)</i> ventriculaire – <i>d'après Wikipedia, permission de copier, distribuer et/ou modifier ce document selon les termes de la Licence de Documentation Libre GNU (GFDL).</i>	15
1.3	Potentiel d'action des cellules cardiaques ventriculaires.	17
1.4	Exemple d'un potentiel d'action ventriculaire et principaux courants ioniques associés (ions Na^+ , K^+ et Ca^{2+}).	17
1.5	Cycle de dépolarisation - repolarisation.	18
1.6	Localisation du système spécialisé de conduction.	19
1.7	Représentation vectorielle du processus de dépolarisation sur le plan frontal.	22
1.8	Vectocardiogramme sur le plan frontal et sa projection sur trois dérivations standard ECG.	22
1.9	Dérivations bipolaires et triangle d'Einthoven (haut); dérivations unipolaires augmentées (bas).	23
1.10	Dérivations précordiales (V_1 à V_6).	24
1.11	Ondes, intervalles et segments dans l'ECG pour un battement physiologique.	26
2.1	Différentes échelles mises en jeu dans la modélisation du vivant.	33
2.2	Espace 3D constitué par les trois principaux axes de la modélisation intégrative proposés par McCulloch. L'axe vertical correspond à l'intégration spatiale, l'axe diagonal à l'intégration des connaissances et l'axe horizontal représente les différents phénomènes physiologiques (reportés en bas de la figure pour plus de lisibilité). Nous avons représenté sur cet espace différents formalismes utilisés dans la modélisation du système cardiovasculaire, en se limitant aux activités électrique et mécanique et à la régulation de l'activité cardiovasculaire par le SNA. Les différents formalismes relevés dans la littérature sont : <i>RRG</i> – Réseau de Régulation Génétique, <i>FT</i> – Fonction de Transfert, <i>BG</i> – Bond Graph, <i>RA</i> – Réseau d'Automates, <i>EDS</i> – Equation Différentielle Stochastique, <i>MM</i> – Modèle de Markov, <i>RP</i> – Réseau de Petri, <i>EDO</i> – Equation Différentielle Ordinaire et <i>EDP</i> – Equation aux Dérivées Partielles.	35
2.3	Circuit équivalent représentant la membrane de l'axone géant – <i>d'après (Hodgkin et Huxley, 1952).</i>	37

2.4	Potentiel de membrane pour le modèle de Hodgkin et Huxley.	37
2.5	Courants membranaires du modèle de Beeler et Reuter.	38
2.6	Diagramme schématique représentant les courants ioniques, pompes ou d'échange du modèle Luo-Rudy II – <i>d'après CellML</i>	39
2.7	Potentiel d'action ischémique pour le modèle de Sahakian.	42
2.8	Représentation des variables du modèle de FitzHugh et Nagumo : v en trait plein, w en trait interrompu court.	44
2.9	Equation du câble unidimensionnelle.	45
2.10	Diagramme d'état des automates nodaux (figure de gauche) et myocardiques (figure de droite). Les nœuds des graphes représentent les différents états de chaque type d'automate : périodes de dépolarisation diastolique lente (SDD) (pour les AN) ou de repos (idle) (pour les AM), de dépolarisation rapide (UDP), réfractaire absolue (ARP) et réfractaire relative (RRP). Les flèches représentent les transitions entre états, qui peuvent s'effectuer lorsque les durées propres à chaque phase sont atteintes (voir chapitre 1) ou, pour les états SDD et RRP, si une stimulation extérieure (extStim) est appliquée.	48
2.11	Modèle <i>CARMEM</i> basé sur 16 automates et leurs connexions anatomiques antérogrades, rétrogrades et latérales. Les modules foncés correspondent aux AM et les plus clairs aux AN. Une représentation dynamique du potentiel d'action de chaque automate est également présentée. Les parties haute et basse des oreillettes sont représentées par deux AM. Les ventricules (gauche en haut – VG – et droit en bas – VD) sont représentés par deux automates myocardiques chacun (un pour chacune des parties supérieure et inférieure). Le nœud sinusal, le nœud auriculo-ventriculaire, les faisceaux supérieur et inférieur de His et ses branches gauche et droite (système d'excitation spécialisé) sont représentés par des AN.	49
3.1	Système entrée/sortie.	68
3.2	Relations entre les entités basiques de la modélisation et la simulation.	69
3.3	Modélisation : transformer un système en modèle en fonction d'un objectif et suivant une méthodologie.	70
3.4	Modélisation et Simulation – <i>d'après (Vangheluwe, 2001)</i>	71
3.5	Modélisation de surface.	73
3.6	Modélisation en profondeur.	74
3.7	Parallèle entre l'expérience et la simulation.	81
4.1	Approche centralisée monoformalisme.	87

4.2	Graphique de transformation de formalismes – d’après (Vangheluwe, 2001): <i>PDE</i> – Equations aux Dérivées Partielles, <i>KTG</i> – Graphes de Nœuds Trivalents, <i>DAE</i> – Equations Différentielles Algébriques, <i>Causal Block Diagram</i> – Diagrammes Bloc Causaux, <i>Transfer Function</i> – Fonctions de Transfert, <i>scheduling-hybrid DAE</i> – Equations Différentielles Algébriques ordonnancées-hybrides, <i>Cellular Automata</i> – Automates Cellulaires, <i>Statecharts</i> – Diagrammes d’Etats, <i>Petri Nets</i> – Réseaux de Petri, <i>Timed Automata</i> – Automates Temporels, <i>Difference Equations</i> – Equations aux Différences, <i>Process Interaction Discrete Event</i> – Événement Discret (ED) par Interaction de Processus, <i>3 Phase Approach Discrete Event</i> – ED par Approche 3 Phase, <i>Activity Scanning Discrete Event</i> – ED par Scrutation d’Activité, <i>Event Scheduling Discrete Event</i> – ED par Ordonnancement d’Événements, <i>DESS</i> – Spécification du Système par Equations différentielles, <i>DEVS</i> – spécification du Système par Événements Discrets.	91
4.3	Architecture distribuée – d’après (Zeigler et al., 2000).	92
4.4	Trajectoires du système de remplissage de bouteilles.	96
4.5	Modèle d’un système de remplissage de bouteilles.	97
4.6	Modèles couplés du système de remplissage de bouteilles.	97
4.7	Diagramme d’état du fonctionnement de la <i>valve</i>	98
4.8	Trajectoire de sortie du modèle discret M_1	100
4.9	Sortie du modèle discret M_1 en entrée du modèle continu M_2	100
4.10	Représentation de la sortie du modèle M_1 (O_1) par la méthode <i>échantillonneur bloqueur</i> : dans cet exemple, le pas $dt_{Sim_1} = 2dt_{Sim_2}$	101
4.11	Interpolation linéaire des sorties: les valeurs de O_1 sont interpolées linéairement de les intervalles dt_{Sim_2}	101
4.12	Sortie du modèle continu M_2 en entrée du modèle discret M_1	102
4.13	Discrétisation des sorties continues – valeur la plus proche: la sortie continue O_2 (trait continu) est quantifiée en m modalités discrètes) pour former les entrées I_1	102
4.14	Exemple d’interactions bidimensionnelles.	103
4.15	Simulation et synchronisation à pas fixe.	104
4.16	Synchronisation à pas fixe et simulation à pas adaptatif.	105
4.17	Synchronisation et simulation à pas adaptatif.	105
4.18	Algorithme de simulation et invocation des différentes instances.	107
4.19	Représentation UML de la classe Model	109
4.20	Diagramme de classes pour les modèles (Model).	110
4.21	Représentation UML de la classe Simulator	111
4.22	Diagramme de classes pour les simulateurs (Simulator).	112
4.23	Algorithme de simulation et invocation des différentes instances.	114
5.1	Implémentation de la méthode de couplage.	120
5.2	Front de dépolarisation pour un tissu sain.	122
5.3	Projection dipolaire sur l’axe de propagation pour le tissu sain.	123
5.4	a) Potentiels d’action de la première et de la dernière colonne de cellules. b) Evolution du pas de simulation/synchronisation δt par rapport à l’état d’excitation du tissu.	124
5.5	Définition modulaire des tissus ischémiques.	125
5.6	Fronts de dépolarisation pour des tissus présentant a) 20%, b) 40% et c) 60% de cellules ischémiques.	126

5.7	Projections dipolaires associées aux tissus ischémiques à a) 20%, b) 40% et c) 60%, et, différences par rapport à la projection dipolaire du tissu sain (voir figure 5.3).	128
5.8	Propagation du front de dépolarisation dans un tissu 3D (le rouge correspond au blanc -50 mV , le bleu au noir -85 mV et le jaune aux valeurs intermédiaires par rapport à la représentation en niveaux de gris précédente).	129
5.9	Propagation du front de dépolarisation dans un tissu 3D présentant 12.5% d'ischémie.	129
5.10	Tensions membranaires maximales pour un modèle de Beeler et Reuter en fonction du courant d'entrée variable. La valeur retenue pour le seuil d'activation est 3.5 mA	131
5.11	Forme des potentiels d'action obtenus pour les modèles discrets (Beeler et Reuter) et continus (automates cellulaires). Les sommets du gabarit des automates cellulaires correspondent aux transitions de changement d'état de ce modèle à événements discrets.	132
5.12	Schéma général des tissus multiformalismes étudiés.	133
5.13	Fronts de dépolarisation pour les tissus sains: a) tissu BR, b) tissu CA, c) tissu CABR.	134
5.14	Différences entre les fronts de dépolarisation pour les tissus sains: a) entre BR et CA, b) entre BR et CABR.	134
5.15	Fronts de dépolarisation pour les tissus ischémiques: a) tissu BRIsch, b) tissu CAIsch.	135
5.16	Différences entre les fronts de dépolarisation pour les tissus ischémiques.	136
5.17	Électrode bipolaire.	138
5.18	Simulation de l'EGM.	139
5.19	EGM simulés pour différents paramètres: a) $\alpha_A = 0^\circ$, $\alpha_B = 0^\circ$, $\delta_A = 60\text{ ms}$, $\delta_B = 40\text{ ms}$; b) $\alpha_A = 30^\circ$, $\alpha_B = 30^\circ$, $\delta_A = 60\text{ ms}$, $\delta_B = 40\text{ ms}$; c) $\alpha_A = 180^\circ$, $\alpha_B = 180^\circ$, $\delta_A = 40\text{ ms}$, $\delta_B = 60\text{ ms}$	139
5.20	Interprétation physique des résultats possibles: les cas c) et f) sont physiologiquement plausibles; les cas a), b), d) et e) n'ont pas de sens. Les chiffres 1 et 2 correspondent à l'ordre de dépolarisation des tissus.	140
5.21	Signaux enregistrés et signaux générés pour le battement Physio.	142
5.22	Signaux enregistrés et signaux générés pour le battement BDB ₁	143
5.23	Signaux enregistrés et signaux générés pour le battement BDB ₂	144
5.24	Signaux enregistrés et signaux générés pour le battement ESV.	145
5.25	Répartition des différents résultats obtenus pour les quatre cas physiopathologiques: a) α_A et α_B et b) δ_A et δ_B	147
5.26	Simulation de battements ischémiques: a) ischémie légère (15% de cellules atteintes dans le tissu A), b) ischémie sévère (100% de cellules atteintes dans le tissu A).	149
5.27	Diagramme bloc du modèle du baroréflexe proposé associant les barorécepteurs, le système nerveux central, les voies efférentes et l'organe effecteur (le cœur). Les flèches et boîtes pleines représentent les composants intégrés dans le modèle.	150
5.28	Résultats de simulation du modèle du SNA proposé. a) signal synthétisé représentant la pression artérielle à l'entrée du modèle. b-e) Sortie du modèle au niveau des barorécepteurs ($N_m(t)$), des voies efférentes parasympathique ($F_p(t)$) et sympathique ($F_s(t)$) et de la fréquence cardiaque ($HR(t)$).	153

6.1	Considération multirésolution de la modélisation de l'activité électrique cardiaque.	160
6.2	Structure schématique composée de modèles cellulaires (M_C) et tissulaires (M_T).	161
6.3	Prise en compte de la propagation du potentiel d'action dans une structure multirésolution.	162
6.4	Détermination des sorties cellulaires ($O_{T_i}^{C_i}$) pour le modèle intuitif M_{T_i} , en fonction de la position de la cellule i : a) propagation dans une direction parallèle au bord de référence du tissu, b) cas général où la direction de propagation forme un angle α par rapport au bord de référence.	166

Liste des tableaux

2.1	Synthèse des modèles électrophysiologiques de cellules cardiaques.	41
2.1	Synthèse des modèles électrophysiologiques de cellules cardiaques.	42
3.1	Hierarchie de spécification des systèmes.	72
3.2	Niveaux de méta-modélisation.	79
5.1	Paramètres estimés.	141

Résumé

Dans ce travail on propose une démarche originale de modélisation et simulation de l'organe cœur complet et on étudie la possibilité d'exploiter des modèles physiologiques afin de permettre une réelle assistance aux praticiens dans un contexte clinique (avec des temps de calcul raisonnables). La démarche proposée repose sur une double considération multirésolution et multiformalisme de la modélisation de l'activité électrique cardiaque.

La première partie du mémoire s'attache à présenter le contexte de l'étude. Un premier chapitre présente les notions de cardiologie et d'électrophysiologie. Une synthèse de modèles du système cardiovasculaire est proposée dans le deuxième chapitre.

La deuxième partie du manuscrit correspond aux contributions du travail et est axée sur la modélisation multiformalisme :

- Le chapitre 3 propose un cadre formel à la modélisation et à la simulation. Il prend en compte les exigences d'une approche multirésolution et d'une volonté de structuration des outils de modélisation et simulation pour une meilleure portabilité.
- Basée sur cette théorie, une librairie générique de modélisation et simulation, applicable aux sciences du vivant et à la modélisation du système cardiovasculaire en particulier, est proposée au chapitre 4. Les principales caractéristiques de cette librairie sont : une définition standardisée des modèles et des simulateurs, une capacité de traitement multiformalisme, une facilité d'interchangeabilité entre composants, une transparence d'utilisation et une optimisation des calculs, une implémentation sous forme objet.
- Plusieurs applications basées sur l'utilisation de cette librairie de modélisation et simulation sont proposées au chapitre 5 : modélisation mono et multiformalisme de tissus cardiaques sains et ischémiques en 2D et 3D, interprétation d'électrogramme (signaux issus de stimulateurs cardiaques) et modélisation du système nerveux autonome.

Enfin, l'ultime chapitre se veut très prospectif et présente une réflexion pour une considération multirésolution. L'objet de ce chapitre n'est pas de proposer une solution à ce problème (difficile) mais plutôt de bien poser les bases et d'identifier des directions méthodologiques potentielles.

Mots clés : Théorie des Modèles ; Méthodes de Simulation ; Cellules cardiaques – Propriétés électriques, Modèles mathématiques ; Analyse multiéchelle ; Conception orientée objets.