

2m11.2851.11

Université de Montréal

Propagation de l'activité électrique dans un modèle réaliste de cœur humain
à l'aide du traitement parallèle.

par

Marie-Claude Trudel

Institut de génie biomédical

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences appliquées (M.Sc.A.)

Mars, 2001

© Marie-Claude Trudel, 2001.



H. 1286.7768

Universität de Bonn

Prüfung der Fakultät für Chemie und Physik des Instituts für Chemie

der Universität Bonn

W
H
N58
2001
N. 061

Abteilung Chemie

Physikalisches Institut

Chemie

Prüfungsausschuss der Fakultät für Chemie und Physik

der Universität Bonn

Prüfungsausschuss der Fakultät für Chemie und Physik



Prüfung

Prüfungsausschuss der Fakultät für Chemie und Physik

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:
Propagation de l'activité électrique dans un modèle réaliste de cœur humain
à l'aide du traitement parallèle.

présenté par:
Marie-Claude Trudel

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

M. Pierre Savard, Ph.D., président
M. Ramesh M. Gulrajani, Ph.D., membre et directeur de recherche
M. Joshua L. Leon, Ph.D., membre et codirecteur de recherche
M. Alain Vinet, Ph.D., membre

Mémoire accepté le: 19 mars 2001

SOMMAIRE

Au fil des ans, les modèles de cœur se sont développés de façon à inclure de plus en plus de caractéristiques anatomiques et physiologiques. L'objectif d'un modèle de cœur est de simuler des potentiels à la surface du torse concordant avec les données expérimentales. Il y eut d'abord les modèles de cœur sans propagation puis avec propagation. Ensuite, l'anisotropie du myocarde a été incluse dans les modèles. La nouvelle génération de modèles de cœur doit simuler la dynamique des courants au niveau cellulaire dans une géométrie réaliste du cœur humain. Ce projet constitue un des premiers pas dans cette voie. La simulation de la propagation de l'activité électrique, à l'aide d'un modèle ionique, nécessite une puissance de calcul importante c'est pourquoi le traitement parallèle a été utilisé.

La résolution du problème direct a été effectuée en deux parties: la propagation de l'activité électrique dans le cœur est d'abord simulée, puis les potentiels transmembranaires ainsi déterminés sont utilisés pour calculer les potentiels à la surface du torse.

La propagation de l'activité électrique a été simulée dans la géométrie des ventricules du cœur humain obtenue par Lorange (1991). La dynamique des courants est basée sur le modèle ionique de Luo et Rudy (1991). La durée des potentiels d'action a été modifiée de façon à simuler le plus fidèlement possible les caractéristiques électrophysiologiques des cellules ventriculaires humaines. Deux formes de potentiel action ont été modélisés. Les cellules M sont caractérisées par

une durée prolongée de leur potentiel d'action tandis que les autres cellules possèdent un potentiel d'action plus court. La propagation de l'activité électrique débute aux points de transition entre les fibres de Purkinje et le myocarde; ces points sont stimulés à des temps prédéterminés. La propagation s'effectue plus rapidement le long des fibres cardiaques car l'anisotropie du myocarde est incluse dans le modèle.

Les potentiels transmembranaires ont servi, dans un deuxième temps, à calculer des dipôles équivalents. Ceux-ci ont permis le calcul des potentiels à la surface du torse. L'électrocardiogramme, le vectocardiogramme et les cartes isopotentielle obtenus sont en accord avec les données cliniques.

ABSTRACT

Through the years, computer heart models have developed in ways so as to include more and more anatomical and physiological characteristics. The objective of a heart model is to simulate torso surface potentials that agree with the experimental data. Early heart models did not include any propagation and, only subsequently, was propagation added. Later, the models included myocardial anisotropy. The newest generation of models must simulate the dynamics of cellular currents within a realistic human heart geometry. This project constitutes a first step in this direction. The simulation of electrical activity with an ionic model requires extensive calculation, leading to the use of parallel processing.

The resolution of the forward problem was done in two steps: the propagation of the activity in the heart was simulated first, then the determined transmembrane potentials were used to calculate the torso surface potentials.

The propagation of electrical activity was simulated in the ventricles of the human heart model developed by Lorange (1991). The dynamics of the ionic currents are based on the Luo and Rudy (1991) membrane model. The action potential duration was modified to simulate as accurately as possible the electrophysiological characteristics of human ventricular cells. Two action potential waveforms were used. The M cells were characterized by an extended action potential duration while the other cells have a shorter action potential duration. The propagation of electrical activity starts at the transition points between the Purkinje

fibres and the myocardium; these points are stimulated at predetermined times. The propagation is more rapid along the cardiac fibres since the myocardium anisotropy is included in the model.

In the second step, the transmembrane potentials were used to calculate equivalent dipoles. This allowed to calculate the torso surface potentials. The electrocardiogram, the vectocardiogram and the body surface potential maps obtained were in agreement with the clinical data.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	iii
ABSTRACT	v
TABLE DES MATIÈRES	vii
LISTE DES TABLEAUX	x
LISTE DES FIGURES	xi
REMERCIEMENTS	xv
CHAPITRE 1:	1
INTRODUCTION ET HISTORIQUE DES MODÈLES DE COEUR	1
1.1. MODELE DE CŒUR	2
<i>1.1.1. Modèles sans propagation</i>	3
<i>1.1.2. Modèles de propagation</i>	4
<i>1.1.3. Modèles incorporant l'anisotropie du myocarde</i>	10
1.2. TRAITEMENT PARALLELE	12
1.3. DESCRIPTION DU PROJET DE RECHERCHE	15
<i>1.3.1. Modèle de cœur de Lorange et Gulrajani (1993)</i>	15
<i>1.3.2. Objectifs du projet de recherche</i>	16
CHAPITRE 2:	18
BASES THÉORIQUES	18

2.1. PROPAGATION DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DANS LE MUSCLE CARDIAQUE	18
2.2. CARACTERISTIQUES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DES CELLULES CARDIAQUES..	21
2.2.1. <i>Cellules ventriculaires</i>	22
2.2.2. <i>Répercutions des caractéristiques électrophysiologiques des cellules sur l'électrocardiogramme</i>	23
2.3. MODELISATION DES POTENTIELS D'ACTION.....	24
2.4. ANISOTROPIE DU MYOCARDE	27
2.4.1. <i>Modélisation de l'anisotropie</i>	27
2.5. MODELISATION DU COURANT DE DIFFUSION.....	28
2.6. MODELISATION DES POTENTIELS EXTRACELLULAIRES	29
CHAPITRE 3:	31
MÉTHODES.....	31
3.1. MODELE DE CŒUR	32
3.1.1. <i>Différences finies</i>	34
3.2. METHODES DE SIMULATION.....	35
3.2.1. <i>Composante temporelle</i>	35
3.2.2. <i>Composante spatiale</i>	36
3.2.2.1. Courant ionique	36
3.2.2.2. Courant de diffusion.....	40
3.2.2.3. Conditions aux frontières	41
3.3. REALISATION SUR UN ORDINATEUR PARALLELE	43
3.4. CALCUL DES DIPOLES EQUIVALENTS	45
3.5. MODELE DE TORSE	46

CHAPITRE 4:	48
RÉSULTATS	48
4.1. POTENTIELS D’ACTION	48
4.2. PROPAGATION DE L’ACTIVITE ELECTRIQUE DANS UN MODELE DE CŒUR	51
4.2.1. <i>Couplage électrotonique</i>	56
4.3. POTENTIELS A LA SURFACE DU TORSSE	56
CHAPITRE 5:	61
DISCUSSION ET CONCLUSIONS	61
5.1. DISCUSSION.....	61
5.1.1. <i>Géométrie de cœur</i>	61
5.1.2. <i>Propagation de l’activité électrique</i>	62
5.1.2.1. Potentiel d’action.....	63
5.2.1.2. Couplage cellulaire.....	64
5.1.2.3. Anisotropie du myocarde	65
5.1.2.4. Méthodes numériques utilisées	65
5.1.3. <i>Parallélisme</i>	66
5.1.4. <i>Potentiels à la surface du torse</i>	67
5.2. CONCLUSIONS	68
BIBLIOGRAPHIE	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Courants ioniques et taux d'ouverture et de fermeture des portes ioniques du modèle de Luo et Rudy (1991).....	26
Tableau II : Coefficients A_k ($k=1,\dots,18$) ainsi que g_x , g_y et g_z nécessaires au calcul du courant de diffusion. La quantité $g_{ij}(k)$ représente l'élément g_{ij} du tenseur \overline{G} évalué au nœud k	42
Tableau III : Paramètres utilisés pour solutionner l'équation (3-6).	43
Tableau IV : Caractéristiques du potentiel d'action d'une cellule endocardique, épicaudique et M en cellule isolée lorsqu'un pas de temps $\Delta t_1 = 25 \mu s$ est utilisé lors de la dépolarisation, et $\Delta t_2 = 50 \mu s$ lors de la repolarisation. La quantité \dot{V}_{max} est la pente maximale de la phase montante du potentiel d'action.....	50
Tableau V : Durée des potentiels d'action pour des points situés dans la paroi ventriculaire gauche, à l'apex et dans des cellules isolées.	56

LISTE DES FIGURES

- Figure 2.1: A) Schéma d'un morceau de tissu. Les carrés noirs représentent des cellules, elles sont reliées par des résistances qui simulent les jonctions gaps. B) Représentation d'une cellule avec un circuit électrique. Les canaux ioniques sodiques et potassiques sont représentés par des résistances variables en série avec des piles représentant les potentiels d'équilibre de Nernst. La modélisation du courant de fuite est représenté par une résistance fixe et une pile. La membrane cellulaire est caractérisée par une capacité membranaire.....20
- Figure 2.2 : A) Potentiels d'action des cellules épicaudiques (epi), endocardiques (endo) et M. B) Contribution des potentiels d'action à l'électrocardiogramme.....24
- Figure 3.1 : Insertion de cellules entre les points existants. Les points ajoutés sont indiqués par des flèches. A) Entre 2 points situés sur un axe vertical, le point ajouté est du même type que le point situé en haut de lui. B) Pour un point sur l'axe horizontal, le point ajouté est du même type que le point situé à sa gauche. C) Pour un point dans le plan sortant, le point ajouté est du même type que le point situé en arrière.33

- Figure 3.2 : Maille du bloc. Les nœuds sont identifiés de 0 à 18. Cette numérotation permet de comprendre comment le courant de diffusion est calculé au nœud 0. 41
- Figure 3.3 : Nœud de la machine Origin2000. Il est composé de 2 processeurs reliés à d'autres nœuds via une connexion à haute vitesse. 44
- Figure 4.1 : Évolution des variables de portes m_∞ , h_∞ , j_∞ , d_∞ , f_∞ et X en fonction du potentiel transmembranaire (modèle de Luo et Rudy (1991)). 49
- Figure 4.2 : Potentiels d'action d'une cellule endocardique ou épicaudique, d'une cellule M et d'une cellule du modèle de Luo et Rudy (1991) obtenus lors de simulations en cellules isolées avec un pas de temps $\Delta t_1 = 25 \mu s$ durant la dépolarisation, et, $\Delta t_2 = 50 \mu s$ durant de la repolarisation. La stimulation ($10 \mu A/cm^2$) est appliquée tant que $V_m < 30 mV$ 50
- Figure 4.3 : Coupes A) longitudinale et B) transversale de la géométrie du cœur utilisées pour simuler la propagation de l'activité électrique dans les ventricules. Les cellules en bleues représentent les cellules M, les jaunes les cellules endocardiques, les vertes les cellules épicaudiques et les rouges les points de transition Purkinje-myocarde. 53

- Figure 4.4 : Coupe longitudinale montrant l'orientation des fibres cardiaques dans les ventricules. Les vecteurs indiquent l'orientation des fibres..... 54
- Figure 4.5 : Isochrones d'activation obtenus lors de la simulation de la propagation de l'activité électrique du cœur normal. Les temps correspondent au potentiel transmembranaire maximal. L'échelle des temps varie de 0 ms (bleu) à 74 ms (rouge)..... 55
- Figure 4.6 : Électrocardiogramme représentant la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire d'un cœur humain ne présentant aucune pathologie. 58
- Figure 4.7 : Vectocardiogramme représentant la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire d'un cœur humain ne présentant aucune pathologie. Les cercles sur les boucles indiquent les temps 0, 10, 20, 30 et 40 ms respectivement. Le tracé VM représente la magnitude instantanée du vecteur soit $\sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}$ 59
- Figure 4.8 : Cartes isopotentielles représentant la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire d'un cœur humain ne présentant aucune pathologie. Le temps correspondant à chaque carte est indiqué sur la dérivation V4 (ECG du haut). La moitié gauche de chaque carte représente la surface antérieure du torse et la moitié droite, le dos. 60

À Martin Kirouac, pour m'avoir encouragé et appuyé tout au long du projet.

REMERCIEMENTS

Je remercie mon directeur de recherche, Dr. Ramesh M. Gulrajani, et mon codirecteur, Dr. Joshua L. Leon, pour m'avoir aidé à réaliser ce projet. Je tiens à souligner l'expertise, la rigueur, la disponibilité et la patience du professeur Ramesh M. Gulrajani. Je remercie le professeur Joshua L. Leon pour ses précieux conseils et pour avoir veillé à ce que j'aie toujours des ordinateurs disponibles pour effectuer mes calculs (réseau d'ordinateurs ou ordinateur multiprocesseur).

Un gros merci à M. André Bleau qui m'a aidé à optimiser mon code et qui a maintenu les systèmes informatiques du laboratoire de modélisation disponibles.

Je tiens aussi à remercier M. Bruno Dubé qui m'a aidé, au début de ma maîtrise, à me familiariser avec les programmes du modèle de cœur de Michel Lorange.

Je remercie le Dr. A.-Robert LeBlanc pour m'avoir présenté, puis intéressé, à l'Institut de Génie Biomédical et ses projets.

Finalement, je remercie mes collègues du laboratoire de modélisation, Dan Mirescu et Ali Awada, qui m'ont encouragé et donné des conseils.

CHAPITRE 1:

INTRODUCTION ET HISTORIQUE DES MODÈLES DE COEUR

Depuis plus de 80 ans, l'électrocardiographie est utilisée afin de mieux comprendre l'activité électrique du cœur. Cette méthode simple et non-invasive consiste à acquérir les potentiels électriques qui se manifestent à la surface du torse. L'électrocardiographie est largement utilisée par les médecins pour diagnostiquer de nombreuses pathologies. Le diagnostic est effectué en cernant les anomalies sur l'électrocardiogramme (ECG), le vectocardiogramme (VCG) ou les cartes isopotentiellelles. L'analyse clinique de l'ECG est basée sur des données empiriques. Il est aussi possible d'effectuer une analyse théorique avec le concept de dipôle, un dipôle étant une source de courant située près d'un puits de même amplitude. L'activité électrique de chaque région du cœur peut être représentée par un tel dipôle. Les dipôles équivalents permettent de calculer une distribution de potentiels semblables à celle observée à la surface du torse. Lorsqu'on calcule les potentiels à la surface du torse à partir des dipôles situés dans le cœur, on résout le problème direct. Il est aussi possible de déterminer les dipôles équivalents dans le cœur à partir des potentiels mesurés sur le torse, c'est le problème inverse. Il n'existe cependant pas de solution unique au problème inverse.

L'objectif de cette étude est l'élaboration d'un modèle réaliste des ventricules du cœur humain permettant de simuler l'ECG, le VCG et les cartes

isopotentielles d'un cœur présentant aucune pathologie. Le calcul des potentiels à la surface du corps s'effectue en deux étapes. Il faut premièrement simuler la propagation de l'activité électrique dans le cœur. Ceci permet ensuite d'utiliser des dipôles équivalents pour calculer les potentiels à la surface du torse. Ce chapitre débute par un bref historique des modèles de cœur: les modèles à isochrones fixes, les modèles de propagation et ceux incluant l'anisotropie du myocarde. Dans un deuxième temps, les bases du traitement parallèle et les objectifs du projet de recherche seront présentés.

1.1. Modèle de cœur

L'objectif premier d'un modèle informatique de cœur est de représenter le plus fidèlement possible les caractéristiques anatomiques et physiologiques. Il est alors possible de simuler des pathologies et de comprendre des mécanismes physiologiques qui ne sont pas facilement observables expérimentalement. Cependant, cet objectif a souvent été difficile à atteindre puisque les ordinateurs ne possèdent pas une puissance de calcul suffisante pour incorporer toutes les caractéristiques anatomiques et physiologiques souhaitées. Un modèle peut incorporer plus ou moins d'information concernant la géométrie du cœur et l'anisotropie du myocarde. La forme des potentiels d'action peut être prédéterminée ou calculée. Un bref historique des modèles de cœur permet de mieux comprendre les aspects à inclure et à développer dans un nouveau modèle de cœur.

1.1.1. Modèles sans propagation

Les premières simulations de potentiels à la surface du corps ont été effectuées au milieu des années 1960 à l'aide d'un modèle de cœur à dipôles multiples. La séquence d'activation de ces dipôles a été fixée selon la séquence observée chez le chien (Selvester *et al.*, 1965; 1967; 1968).

Durrer *et al.* (1970) ont été les premiers à déterminer la séquence d'activation électrique du cœur humain; leurs résultats sont encore utilisés aujourd'hui comme référence. Les isochrones d'activation ainsi déterminés ont permis de créer des modèles plus précis, ils ont été utilisés, entre autres, par d'Alché *et al.* (1974), Cuffin et Geselowitz (1977) et Rush *et al.* (1980). D'Alché *et al.* (1974) ont utilisé une couche de dipôles uniforme et normale aux isochrones pour calculer les potentiels à la surface du torse durant la dépolarisation. Cuffin et Geselowitz (1977) et Rush *et al.* (1980) ont intégré vectoriellement les surfaces des isochrones pour obtenir l'amplitude et l'orientation des dipôles.

Miller et Geselowitz (1978) ont introduit la théorie du bidomaine afin de calculer les dipôles équivalents de courant à partir de la distribution des potentiels intracellulaires. Les milieux intracellulaire et interstitiel occupent le même volume selon la théorie du bidomaine. Chaque point du tissu est donc composé des milieux intracellulaire et interstitiel séparé par la membrane cellulaire. En négligeant l'anisotropie du myocarde, un dipôle équivalent est donné par:

$$\vec{J}_{eq} = -g_i \nabla \phi_i \quad (1-1)$$

où ϕ_i est le potentiel intracellulaire et g_i la conductivité du milieu intracellulaire. Le potentiel intracellulaire est obtenu en associant un potentiel d'action à chaque point du modèle de cœur. Le début de ce potentiel d'action coïncide avec le temps d'activation tel qu'établi par les isochrones. Ensuite, à chaque pas de temps, un dipôle est calculé selon l'équation (1-1). L'utilisation de ces dipôles a permis le calcul des potentiels à la surface du torse durant la dépolarisation et la repolarisation, soit le complexe QRS et l'onde T, respectivement.

Donc, les dipôles équivalents de courant, utilisés pour la simulation des potentiels à la surface du corps, sont calculés à partir des variations de potentiel des cellules cardiaques. Ces variations de potentiel peuvent être obtenues soit à partir des isochrones fixes de Durrer *et al.* (1970), comme décrit ci-haut, soit avec des modèles de propagation. Les modèles de propagation sont décrits en détail à la section suivante.

1.1.2. Modèles de propagation

Le premier modèle de cœur de propagation, en opposition aux modèles à isochrones fixes, a été développé par Okajima *et al.* (1968). Dans ce modèle, la propagation est simulée avec des règles empiriques. Suivant ces règles un bloc actif peut dépolariser jusqu'à 26 voisins. Des blocs cubiques de 3 mm de côté ont été utilisés pour créer la géométrie des ventricules. Les fibres de Purkinje sont incluses et la propagation de l'activité électrique s'y effectue plus rapidement que dans les autres cellules du modèle. Ce modèle a été utilisé et amélioré par Ishikawa *et al.*

(1980) pour simuler l'infarctus du myocarde. Les modèles de Eifler *et al.* (1981) et de Lorange et Gulrajani (1993) utilisent aussi des règles empiriques pour simuler la propagation. Une autre approche consiste à utiliser le principe de Huygens.

Selon le principe de Huygens, la propagation à partir d'un point (source) s'effectue selon une vitesse de propagation constante créant ainsi un front d'onde sphérique. Chaque point situé sur le front d'onde sert de source à une ondelette secondaire tel que le nouveau front d'onde primaire devient, à un temps ultérieur, l'enveloppe des ondelettes secondaires (Hetch, 1991). Ce principe a été utilisé et modifié pour simuler la propagation de l'activité électrique dans le tissu cardiaque. Suite à l'application d'un courant de stimulation d'intensité suffisante, une cellule se dépolarise et devient une source d'activation pour les cellules voisines après un délai déterminé par la vitesse de conduction. À chaque pas de temps, les nouvelles cellules excitées deviennent les sources d'activation. Ceci permet de simuler, entre autres, la propagation autour d'un obstacle. De plus, chaque cellule peut être caractérisée par une période réfractaire durant laquelle une cellule ne peut pas être ré-excitée. Un modèle de propagation basé soit sur des règles empiriques soit sur le principe de Huygens est appelé un automate cellulaire. Solomon *et al.* (1973) ont utilisé le principe de Huygens pour simuler la propagation de l'activité électrique dans un modèle de ventricules composé de points séparés par 1 millimètre. La propagation s'effectue à des vitesses égales dans les directions longitudinale et transverse.

Afin de simuler l'onde T, une forme réaliste de potentiel d'action doit être associée aux cellules composant le modèle. Par exemple, Aoki *et al.* (1987) ont

développé un modèle des ventricules incorporant des formes de potentiel d'action pour les différentes cellules du myocarde. Un front d'onde sphérique a été utilisé pour simuler la propagation de l'activité électrique.

Le modèle de Leon et Horacek (1991a), beaucoup plus détaillé que le précédent, inclut aussi une forme de potentiel d'action pour chaque type de cellule. Toutefois l'excitation des cellules est guidée par des courants locaux circulant dans le tissu anisotrope. La propagation sous-seuil obéit à l'équation du câble mais la forme du potentiel d'action est pré-définie et déclenchée à un seuil fixe. Plonsey et Barr (1987) ont suggéré que l'incorporation d'un modèle ionique de type Hodgkin-Huxley pour simuler un potentiel d'action apporterait de nouvelles informations sur la propagation dans le tissu cardiaque. Mais, à cette époque, la puissance informatique nécessaire pour effectuer ce genre de simulation n'était pas disponible. Le modèle hybride de Leon et Horacek (1991a), caractérisé par une excitation électrotonique sous-seuil et par des règles d'un automate cellulaire supra-seuil, était donc une alternative intéressante. Ce modèle permet de simuler le QRS et l'onde T (Leon et Horacek, 1991b). Ses performances ont été évaluées avec un modèle précis de torse incorporant des inhomogénéités, et le rôle de la réentrée dans la tachycardie ventriculaire a été étudié (Leon et Horacek, 1991c).

Avec la nouvelle génération de modèles de cœur, il est envisagé que chaque point soit représenté par un modèle régénératif de la cellule cardiaque capable de générer un potentiel d'action. Pour décrire les variations du potentiel d'action dans le temps, plusieurs modèles mathématiques ont été développés. Les plus connus sont: les modèles de type Van der Pol tel celui de Fitzhugh-Nagumo (Fitzhugh,

1961), le modèle simplifié de van Capelle et Durrer (1980), et les modèles ioniques dont les équations sont déduites à partir de mesures expérimentales (McAllister *et al.*, 1975; Beuler et Reuter, 1980; Ebihara et Johnson, 1980; DiFrancesco et Noble, 1985; Luo et Rudy, 1991; 1994).

Le modèle de Fitzhugh-Nagumo est basé sur les équations générales caractérisant un système oscillatoire et sur le modèle mathématique de Van der Pol. Fitzhugh (1961) a démontré que son modèle est équivalent au modèle de Hodgkin-Huxley (1952). Il considère la cellule comme un oscillateur non-linéaire. Une représentation simple du potentiel d'action est possible avec le modèle de Fitzhugh-Nagumo. Pertsov *et al.* (1993) ont étudié les mécanismes de la réentrée dans la tachycardie ventriculaire à l'aide d'un modèle bidimensionnel de tissu dont le potentiel d'action est déterminé par les équations de Fitzhugh-Nagumo. Berenfeld *et al.* (1998) ont utilisé cette formulation dans un modèle de cœur pour étudier les relations entre les fibres de Purkinje et le myocarde durant la réentrée.

Le modèle de van Capelle et Durrer (1980) décrit la variation du potentiel transmembranaire à l'aide de 2 variables: le potentiel transmembranaire V_m et un paramètre Y décrivant l'inexcitabilité. Le paramètre Y varie de 0 (excitabilité maximale) à 1 (inexcitabilité complète). Pour obtenir le potentiel en un temps donné, il faut résoudre les équations:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -Yi_l(V_m) - (1-Y)i_o(V_m) + i_{ex} \quad (1-2)$$

$$T \frac{dY}{dt} = Y_\infty(V_m) - Y \quad (1-3)$$

où C_m représente la capacité membranaire, $i_o(V_m)$ est le courant dépolarisant, $i_1(V_m)$ est le courant repolarisant et i_{ex} est le courant externe (provenant des cellules voisines ou injecté via une microélectrode). La deuxième équation donne la variation de l'inexcitabilité en fonction de V_m et Y . La fonction $Y_\infty(V_m)$ a la forme d'un S, elle part de 0 pour les valeurs plus petites que le potentiel de repos et atteint 1 pour la valeur maximale de V_m . Ce modèle a été utilisé, entre autres, pour simuler des arythmies et étudier la réentrée dans des blocs de tissu (van Capelle et Durrer, 1980).

Les modèles les plus précis et les plus difficiles à inclure dans un modèle de cœur sont ceux basés sur le formalisme de Hodgkin-Huxley car ils nécessitent une grande puissance de calcul. Ce formalisme repose sur:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m}(I_{ion} - I_{stim}) \quad (1-4)$$

où I_{ion} est la somme des courants ioniques et I_{stim} un courant de stimulation. Les courants ioniques peuvent être représentés par des variables caractérisant l'ouverture et la fermeture de portes ioniques. La section 2.3 décrit en détail ces équations. Ce sont des expériences *in vivo* sur l'axone géant de calmar qui ont permis à Hodgkin et Huxley (1952) de développer un modèle mathématique décrivant un potentiel d'action. Les courants ioniques responsables de la forme caractéristique du potentiel d'action d'une cellule cardiaque sont plus complexes que ceux responsables du potentiel d'action de l'axone géant du calmar. Ce n'est qu'en 1975 qu'a été développé un modèle de potentiel d'action des fibres de Purkinje (McAllister *et al.*, 1975). Plusieurs modèles se sont ensuite succédés: Beuler et Reuter (1980) ont

obtenu un modèle de potentiel d'action des cellules ventriculaires suivi, entre autres, par Ebihara et Johnson (1980), Drouhard et Roberge (1982a) et Luo et Rudy (1991; 1994). Des modèles de potentiel d'action de cellules auriculaires ont aussi été développés par Hilgemann et Noble (1987), Lindblad *et al.* (1996), Nygren *et al.* (1998) et Courtemanche *et al.* (1998). L'amélioration des techniques de patch clamp a permis de créer des modèles de plus en plus détaillés et précis. Avant les années 1980 seules les techniques de voltage clamp étaient disponibles. Avec l'arrivée des méthodes de patch clamp sur des cellules isolées et sur des canaux isolés, il est possible d'incorporer des pompes électrogéniques et des variations des concentrations ioniques (DiFrancesco et Noble, 1985; Luo et Rudy, 1994). Plusieurs simulations de l'activation cardiaque utilisant un modèle de type Hodgkin-Huxley ont été effectuées dans des géométries simples comme des blocs de tissu. Pollard *et al.* (1993) ont utilisé la formulation des courants de Ebihara et Johnson (1980) pour étudier les effets de l'orientation des fibres et de l'inhomogénéité des conductivités sur l'activation épicaudique. Vigmond et Leon (1999) ont étudié la réentrée dans un bloc de tissu anisotrope avec le modèle de Luo et Rudy (1991). La seule étude décrivant la propagation de l'activité électrique dans un modèle réaliste de cœur dont le potentiel d'action est obtenu à partir d'un modèle de type Hodgkin-Huxley, a été développé par Huiskamp (1998). Il a utilisé le modèle de Beuler et Reuter (1980), avec les modifications apportées par Drouhard et Roberge (1982a), pour simuler la dépolarisation dans un ventricule anisotrope de chien. Huiskamp (1998) a étudié l'effet de la discrétisation spatiale et il a simulé les ondes QRS et T.

1.1.3. Modèles incorporant l'anisotropie du myocarde

La précision d'un modèle de cœur ne repose pas entièrement sur la méthode utilisée pour décrire la propagation. Une représentation exacte de la géométrie est importante; le muscle cardiaque est composé de fibres enroulées formant une figure complexe (Streeter *et al.*, 1979). Plusieurs modèles de cœur incorporent une représentation de la structure anisotrope et inhomogène du tissu cardiaque.

L'anisotropie du myocarde agit à 3 niveaux (Gulrajani, 1998):

- 1) elle affecte la propagation, l'activité électrique se propageant préférentiellement le long des fibres cardiaques;
- 2) elle introduit un dipôle équivalent axial le long des fibres qui, en conjonction avec le dipôle normal au front d'onde, provoque un dipôle équivalent oblique au front d'onde tel que décrit par Colli-Franzone *et al.* (1983);
- 3) ce dipôle agit dans un milieu anisotrope et non-homogène car il y a une rotation des fibres.

Malgré la nature inhomogène du myocarde, il faut faire l'hypothèse que ce dernier est homogène pour calculer les potentiels à la surface du torse puisque la représentation des dipôles équivalents, pour calculer les potentiels extracellulaires, est valide uniquement pour un tissu homogène. Il faut donc ignorer l'effet 3). Pourtant, Thivierge *et al.* (1997) ont suggéré que les potentiels calculés, en ignorant le dipôle axial et en supposant que le myocarde est homogène et isotrope, peuvent être acceptables pour l'activation normale. Ceci est l'approche utilisée dans ce travail; on ignore les effets 2) et 3).

Lorange et Gulrajani (1986) ont inclus le concept d'anisotropie du myocarde dans le modèle de cœur de Miller et Geselowitz (1978). La propagation de l'activité électrique a été simulée en utilisant le principe de Huygens mais avec des fronts d'ondes ellipsoïdes. La vitesse de conduction dans la direction transverse aux fibres cardiaques est inférieure à celle le long des fibres. L'orientation des fibres a été approximée telle que les conductivités dans toutes les directions tangentielles aux parois du cœur soient les mêmes et que, dans la direction transverse, les conductivités soient plus faibles. Avec cette hypothèse, ils ont obtenu des isochrones d'activation similaires à ceux utilisés par Miller et Geselowitz (1978). Ils ont aussi simulé le syndrome de Wolff-Parkinson-White. Suite à ce premier effort pour incorporer l'anisotropie du myocarde, des modèles incorporant une description mathématique des fibres ont été développés (Adam, 1991; Leon et Horacek, 1991a; Lorange et Gulrajani, 1993; Wei *et al.*, 1995; Berenfeld et Abboud, 1996). D'autres modèles incorporent plutôt l'orientation des fibres conformément à des données expérimentales obtenues chez le chien (Hunter et Smaill, 1988; Keener et Panfilov, 1995; Hren *et al.*, 1996; Huiskamp, 1998). Seuls Leon et Horacek (1991) et Wei *et al.* (1995) ont utilisé un dipôle oblique, les autres ont utilisé un dipôle normal. Toutefois, tous les groupes ont supposé un myocarde homogène et isotrope pour le calcul des potentiels.

À la lumière des informations présentées, un nouveau modèle informatique de cœur devrait inclure les caractéristiques suivantes:

- une géométrie réaliste du cœur humain;
- une représentation des fibres cardiaques;

- une forme de potentiel d'action obtenue à partir d'un modèle utilisant le formalisme de Hodgkin-Huxley.

Au milieu des années 1980, l'élaboration d'un modèle de ce genre était inimaginable à cause du manque de puissance informatique. Barr et Plonsey (1984) ont estimé à 3000 ans le temps nécessaire pour simuler une séquence d'activation, à l'aide d'un modèle ionique, dans un maillage bidimensionnel composé de un million de points sur un ordinateur IBM 370/150. De nos jours, incorporer un modèle ionique dans un modèle de cœur sur un ordinateur monoprocesseur est encore difficile; toutefois le développement du traitement parallèle permet de diminuer de façon importante le temps de calcul.

1.2. Traitement parallèle

Il existe des ordinateurs très puissants, les super-ordinateurs, qui permettent d'effectuer de gros et longs calculs; cependant ces super-ordinateurs sont dispendieux. Une alternative simple et relativement peu coûteuse permettant d'effectuer des simulations dans une période de temps raisonnable consiste à utiliser le traitement parallèle. Il faut alors diviser le problème en plusieurs parties pouvant être effectuées simultanément. La programmation parallèle permet d'utiliser plusieurs processeurs pour exécuter différentes parties d'un même programme simultanément réduisant ainsi le temps nécessaire pour effectuer une simulation. En principe, la durée d'une simulation diminue en fonction du nombre de processeurs utilisé. Cependant, il existe des contraintes telles que, pour un problème donné, il n'est plus possible de diminuer le temps nécessaire pour effectuer la simulation. Par

exemple, certaines parties d'un programme doivent être effectuées les unes après les autres dans un ordre déterminé. Le temps nécessaire pour effectuer les opérations des parties séquentielles ne peut donc pas être diminué. La répartition de la mémoire affecte aussi le temps de simulation, plus la mémoire est distribuée, plus le temps nécessaire pour accéder à l'information est grand. Un ordinateur parallèle a habituellement plus de mémoire qu'un ordinateur monoprocesseur ce qui permet de traiter des problèmes nécessitant une grande quantité de mémoire.

L'idée d'un ordinateur parallèle n'est pas nouvelle puisqu'elle a été introduite en 1959 (Holland, 1959). De nos jours, on retrouve plusieurs types d'ordinateurs parallèles dont les systèmes multiprocesseurs à mémoire partagée et les groupes d'ordinateurs utilisant une communication par messages. Chaque type d'ordinateur parallèle possède des avantages et des inconvénients; il n'y en a pas un meilleur que l'autre. Le choix d'un type d'ordinateur parallèle repose sur le problème à résoudre.

Un système multiprocesseur à mémoire partagée consiste en un ordinateur ayant une mémoire principale accessible par les mémoires secondaires associées aux processeurs. Dans les mémoires secondaires, on retrouve une copie de l'information présente dans la mémoire principale. Lorsqu'une variable est modifiée, toutes les copies de la variable doivent être changées. Le désavantage de cet ordinateur, est que tous les processeurs ne peuvent pas avoir accès à la mémoire en même temps. Il existe aussi un type d'ordinateur parallèle semblable dont la mémoire est à la fois distribuée et partagée. Il est formé d'un ensemble de processeurs ayant chacun leur mémoire propre mais dont l'adressage est unique. La communication s'effectue de

façon automatique: il y a illusion de mémoire partagée. Toutefois, la communication entre les processeurs provoque des délais beaucoup plus grands que l'accès à la mémoire locale.

Un groupe d'ordinateurs reliés par un réseau et utilisant la communication par messages est une alternative intéressante aux systèmes multiprocesseurs. Chaque ordinateur possède un processeur et une mémoire qui lui est propre. Pour qu'un processeur ait accès à de l'information située dans la mémoire d'un autre ordinateur, le programme parallèle doit inclure des commandes particulières permettant de demander de l'information à un autre processeur puis d'en recevoir. L'information est donc copiée d'un processeur à l'autre créant des dédoublements. De plus, le temps nécessaire pour échanger de l'information s'additionne au temps de calcul. Un réseau d'ordinateurs permet d'obtenir une puissance de calcul importante à faible coût comparativement aux systèmes à mémoire partagée (Wilkinson et Allen, 1999).

Plusieurs études bioélectriques ont été effectuées avec des ordinateurs parallèles. La propagation de l'activité électrique dans un monodomaine (Quan et Rudy, 1990; Pollard et Barr, 1991; Fishler et Thakor, 1991; Winslow *et al.*, 1993; et Chudin *et al.*, 1998) et dans un bidomaine (Salaheen et Ng, 1997; 1998) a été étudié. Porras *et al.* (2000) ont comparé les performances de différentes méthodes de parallélisation permettant de modéliser des potentiels d'action sur un réseau d'ordinateurs utilisant une communication par messages. Cette étude a été effectuée avec les modèles de Beuler et Reuter (1977) et Luo et Rudy (1994) dans un monodomaine bidimensionnel. Plusieurs méthodes numériques ont été utilisées pour minimiser le temps nécessaire pour simuler des potentiels d'action. Parmi elles, il y

a les méthodes adaptatives (Barr et Plonsey, 1983; Quan *et al.*, 1998; Vigmond et Leon, 1999; Qu et Garfinkel, 1999; Cherry *et al.*, 2000) et l'utilisation de tableaux et d'hypothèses pour accélérer l'évaluation des variables de portes (Vigmond et Leon, 1999; Drouhard et Roberge, 1982b; Victorri *et al.*, 1985). Hooke *et al.* (1994) ont transformé les équations du bidomaine afin de résoudre un système linéaire. Simuler la propagation de l'activité électrique dans un modèle réaliste de cœur incorporant une description microscopique de la dynamique des courants est maintenant possible avec le traitement parallèle et des méthodes numériques permettant de minimiser le temps nécessaire pour simuler des potentiels d'action.

1.3. Description du projet de recherche

Le projet de recherche repose sur le modèle de cœur développé par Lorange et Gulrajani (1993). Une brève description du modèle permet de mieux comprendre les objectifs du projet.

1.3.1. Modèle de cœur de Lorange et Gulrajani (1993)

Le modèle de cœur humain de Lorange et Gulrajani (1993) incorpore une représentation mathématique de l'anisotropie du myocarde. Il a été utilisé pour simuler des blocs de conduction (Lorange *et al.*, 1993), des battements ectopiques (Xu *et al.*, 1996) et l'ischémie du myocarde (Dubé *et al.*, 1996). La géométrie du cœur a été modélisée à partir d'une numérisation d'images obtenues par la tomographie aux rayons X. Le modèle est composé d'environ 250 000 points séparés par 1 mm. La propagation dans les oreillettes est isotrope et le faisceau de

His-Purkinje fait le lien entre les oreillettes et les ventricules. Des règles empiriques sont utilisées pour simuler la propagation anisotrope dans les ventricules. Les différentes cellules ont une forme de potentiel d'action pré-définie permettant ainsi de simuler l'activation et la repolarisation. L'anisotropie du myocarde est ignorée dans le calcul des dipôles équivalents. Le modèle de cœur est placé dans un modèle de torse inhomogène (incluant les poumons, des masses sanguines intra-ventriculaires et une couche de muscles squelettiques) pour simuler les potentiels à la surface du torse (Lorange et Gulrajani, 1993).

1.3.2. Objectifs du projet de recherche

Le projet de recherche se veut une première étape dans l'élaboration d'un modèle réaliste de cœur. L'objectif principal est de simuler la propagation de l'activité électrique dans les ventricules en utilisant un modèle de type Hodgkin-Huxley. La validation du modèle s'effectue en obtenant l'ECG, le VCG et les cartes isopotentielles d'un cœur normal, c'est-à-dire un cœur ne présentant pas de pathologies apparentes.

La géométrie des ventricules du modèle de Lorange et Gulrajani (1993) est utilisée pour simuler la propagation de l'activité électrique. Le nombre de nœuds définissant les ventricules a cependant été augmenté afin d'utiliser le modèle ionique de Luo et Rudy (1991) pour décrire les potentiels d'action. L'anisotropie du tissu cardiaque est incluse dans l'algorithme de propagation grâce à la méthode de Salaheen et Ng (1997; 1998).

Les objectifs du projet sont donc d'incorporer des améliorations au modèle de Lorange et Gulrajani (1993) à l'aide du traitement parallèle.

CHAPITRE 2:

BASES THÉORIQUES

Ce chapitre présente les bases théoriques nécessaires pour la résolution du problème direct. La simulation de la propagation de l'activité électrique dans un modèle de cœur s'effectue en solutionnant les équations de propagation. L'activité électrique est causée par des variations de potentiel au niveau cellulaire. Les cellules cardiaques sont caractérisées par des potentiels d'action qui peuvent être simulés avec un modèle ionique de type Hodgkin-Huxley. La propagation de l'activité électrique est aussi influencée par l'anisotropie du myocarde. Une description des équations de propagation et des caractéristiques mentionnées précédemment constitue l'essentiel de ce chapitre.

2.1. Propagation de l'activité électrique dans le muscle cardiaque

Le tissu cardiaque peut être représenté par un circuit électrique similaire à celui présenté à la figure 2.1 A. Les cellules du tissu sont reliées entre elles par des jonctions gaps qui sont représentées par des résistances. Une cellule du tissu est modélisée par une capacité et un ensemble de résistances variables placées en parallèle (figure 2.1 B). La capacité représente la propriété qu'a la membrane cellulaire à accumuler des charges électriques et les résistances simulent les canaux ioniques présents dans la membrane. Suite à l'application d'une stimulation électrique suffisante, une cellule se dépolarise et transmet l'activité électrique aux

cellules voisines. Le potentiel transmembranaire (V_m), défini comme étant la différence de potentiel entre le milieu intracellulaire et interstitiel, varie dans le temps et dans l'espace. La théorie du bidomain (Miller et Geselowitz, 1978) remplace la structure complexe du tissu cardiaque par deux milieux continus, le milieu intracellulaire et le milieu interstitiel, reliés en chaque point par le courant transmembranaire. On peut écrire l'équation de Poisson dans les milieux intracellulaire et interstitiel, respectivement:

$$\nabla \cdot (\overline{G}_i \nabla \phi_i) = \beta I_m - \beta I_{stim} \quad (2-1)$$

$$\nabla \cdot (\overline{G}_e \nabla \phi_e) = -\beta I_m \quad (2-2)$$

où ϕ_i et ϕ_e représentent les potentiels des milieux intracellulaire et interstitiel respectivement, \overline{G}_i et \overline{G}_e sont les tenseurs de conductivités effectives, β est le rapport de la surface totale de membrane divisée par le volume total de tissu, I_{stim} est le courant de stimulation intracellulaire et I_m le courant transmembranaire. Le courant de stimulation est habituellement une onde carrée appliquée à un groupe particulier de cellules pour initier la propagation. Le courant transmembranaire passe à travers la membrane du milieu intracellulaire vers le milieu interstitiel, c'est la somme des courants capacitif et ionique:

$$I_m = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \quad (2-3)$$

où C_m représente la capacité membranaire par unité de surface. Le courant ionique I_{ion} est associé aux différents ions se déplaçant à travers la membrane. Plusieurs modèles membranaires de cellules cardiaques décrivent les variations du courant

ionique. Le modèle de Luo et Rudy (1991) est utilisé dans ce travail; il sera décrit en détail à la section 2.3.

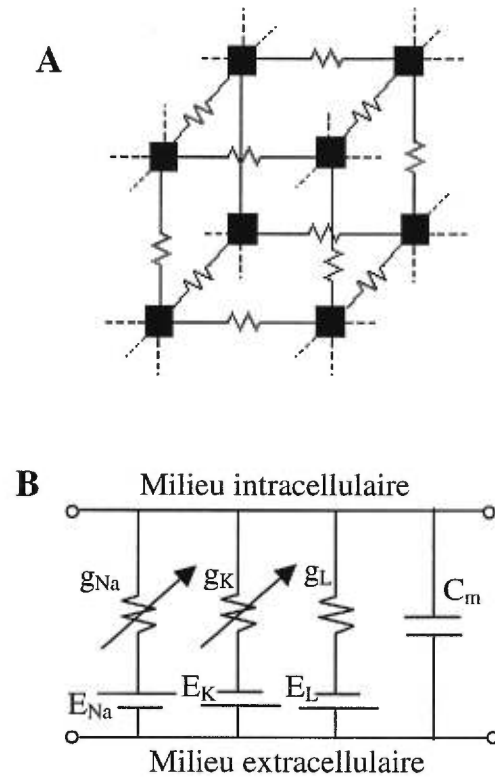


Figure 2.1: A) Schéma d'un morceau de tissu. Les carrés noirs représentent des cellules, elles sont reliées par des résistances qui simulent les jonctions gaps. B) Représentation d'une cellule avec un circuit électrique. Les canaux ioniques sodiques et potassiques sont représentés par des résistances variables en série avec des piles représentant les potentiels d'équilibre de Nernst. La modélisation du courant de fuite est représenté par une résistance fixe et une pile. La membrane cellulaire est caractérisée par une capacité membranaire.

Il est possible d'exprimer l'équation (2-1) en fonction de la conductivité du milieu interstitiel en supposant un rapport d'anisotropie égal:

$$\nabla \cdot (\xi \overline{G}_e \nabla \phi_i) = \beta I_m - \beta I_{stim} \quad (2-4)$$

avec:

$$\bar{G}_i = \xi \bar{G}_e \quad (2-5)$$

où ξ est une constante de proportionnalité.

En combinant (2-4) et (2-2) et en utilisant $V_m = \phi_i - \phi_e$ on obtient:

$$\nabla \cdot \left(\frac{\xi}{1+\xi} \bar{G}_e \nabla V_m \right) = \beta I_m - \frac{\beta}{1+\xi} I_{stim} \quad (2-6)$$

Grâce à l'équation (2-5), on peut obtenir une expression pour $\frac{\xi}{1+\xi} \bar{G}_e$:

$$\frac{\xi}{1+\xi} \bar{G}_e = \frac{\bar{G}_i \bar{G}_e}{\bar{G}_i + \bar{G}_e} = \bar{G} \quad (2-7)$$

En remplaçant (2-7) et (2-3) dans (2-6), on obtient:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{\beta C_m} \left[\nabla \cdot (\bar{G} \nabla V_m) - \beta I_{ion} + \frac{\beta}{1+\xi} I_{stim} \right] \quad (2-8)$$

À la frontière entre le cœur et le torse il faut satisfaire des conditions: le potentiel et la composante normale du courant doivent être continus à l'interface. Puisque nous supposons, comme première approximation, qu'il n'y a pas d'interaction entre le cœur et le torse, les courants intracellulaire et interstitiel doivent s'arrêter à la surface épicaudique du cœur. Donc le cœur est excité en supposant qu'il est isolé du torse.

2.2. Caractéristiques électrophysiologiques des cellules cardiaques

On retrouve deux grands types de potentiel d'action pour les cellules cardiaques: les potentiels d'action à réponse lente et les potentiels d'action à réponse rapide. Le premier type est présent au niveau des oreillettes tandis que l'autre

caractérise les cellules des ventricules. Puisque l'objectif du projet est de simuler l'activation des ventricules, les caractéristiques des cellules ventriculaires sont présentées en détail.

2.2.1. Cellules ventriculaires

Au niveau ventriculaire, il y a différents types de cellules: les cellules formant les fibres de Purkinje, les cellules endocardiques, les cellules épicaudiques et les cellules M. Ces dernières sont situées dans la paroi ventriculaire. Les cellules ventriculaires ont chacune des caractéristiques électrophysiologiques particulières.

Les cellules des fibres de Purkinje forment le réseau spécialisé de conduction. Ce sont de grosses cellules qui permettent l'activation rapide de la surface endocardique des ventricules. La durée du plateau du potentiel d'action de ces cellules est plus longue que pour les autres cellules des ventricules.

Les cellules endocardiques et épicaudiques ont des caractéristiques électrophysiologiques légèrement différentes. Chez l'humain, la durée du potentiel d'action des cellules épicaudiques est un peu plus longue que la durée des potentiels d'action des cellules de l'endocarde. Entre ces cellules, dans la paroi myocardique, on retrouve les cellules M. Celles-ci ont un potentiel d'action d'une durée beaucoup plus longue. Notons que les mesures des propriétés électrophysiologiques des cellules des ventricules varient en fonction de la manière utilisée pour mesurer les propriétés (cellules isolées ou dans un tissu). Par exemple, la dispersion de la repolarisation ventriculaire est d'environ 100 ms dans des cellules isolées

comparativement à 30 ou 50 ms dans un morceau de tissu du ventricule gauche. Ces observations laissent croire que l'effet électrotonique, associé au couplage cellulaire, provoque un lissage des différences électrophysiologiques (Anyukhovsky *et al.*, 1999).

Les cellules M représentent environ 30 % de la masse cellulaire de la paroi ventriculaire (Drouin *et al.*, 1995). Elles ont été découvertes au début des années 1990 chez le chien; elles sont responsables de la polarité de l'onde T sur l'électrocardiogramme (Sicouri et Antzelevitch, 1991).

2.2.2. Répercussions des caractéristiques électrophysiologiques des cellules sur l'électrocardiogramme

La dépolarisation des cellules des oreillettes provoque l'onde P et celle des cellules ventriculaires, le complexe QRS. La repolarisation des cellules ventriculaires génère l'onde T. La présence des cellules M, dans la paroi du myocarde entre les cellules de l'endocarde et de l'épicarde, permet d'expliquer la polarité de l'onde T (Yan et Antzelevitch, 1998). L'onde T est causée par la variation de la durée des potentiels d'action des cellules myocardiques (figure 2.2). Le gradient de potentiel intracellulaire entre la région des cellules M et l'épicarde augmente jusqu'à ce que l'épicarde soit complètement repolarisé. Ceci provoque une onde T positive sur l'ECG. La fin de l'onde T concorde avec la fin de la repolarisation des cellules M (Yan et Antzelevitch, 1998 ; Antzelevitch *et al.*, 1998).

Les cellules des ventricules affectent l'ECG, il est donc nécessaire d'inclure leurs caractéristiques électrophysiologiques dans un modèle réaliste des ventricules humain pour simuler adéquatement la propagation de l'activité électrique et les potentiels extracellulaires qui en résultent.

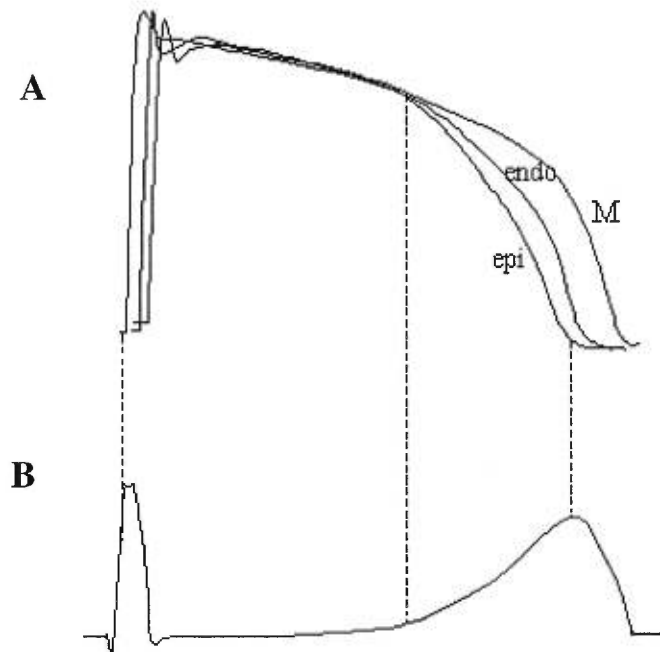


Figure 2.2 : A) Potentiels d'action des cellules épiscopardiques (epi), endocardiques (endo) et M. B) Contribution des potentiels d'action à l'électrocardiogramme.

2.3. Modélisation des potentiels d'action

Pour simuler les formes caractéristiques de potentiel d'action des cellules cardiaques plusieurs modèles mathématiques de potentiel d'action ont été développés. Ces modèles sont basés sur des mesures expérimentales obtenues à l'aide des méthodes de voltage clamp et de patch clamp. Le formalisme repose sur l'équation:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m}(I_{ion} - I_{stim}) \quad (2-9)$$

L'application d'un stimulus, I_{stim} , engendre une variation dans le temps du potentiel transmembranaire V_m . Les mouvements d'ions à travers la membrane cellulaire provoquent ainsi les courants ioniques. La somme de ces courants est représentée par I_{ion} dans l'équation (2-9). Les ions contribuant le plus au courant ionique sont: le sodium, le potassium et le calcium.

Les courants ioniques sont déterminés par des portes ioniques. Les variables caractérisant ces portes sont obtenues en solutionnant un système couplé d'équations différentielles ordinaires non-linéaires. Ces équations ont la forme suivante:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_{\infty} - y}{\tau_y} \quad (2-10)$$

$$\text{avec } \tau_y = \frac{1}{\alpha_y + \beta_y} \quad \text{et} \quad y_{\infty} = \frac{\alpha_y}{\alpha_y + \beta_y} \quad (2-11)$$

où : y : variable de porte;

y_{∞} : valeur de y à l'équilibre;

τ_y : constante de temps;

α_y : taux d'ouverture de la porte ionique;

β_y : taux de fermeture de la porte ionique.

Le nombre d'équations nécessaire pour simuler un potentiel d'action dépend du nombre de courants ioniques modélisés. Le tableau I présente les différents courants et les taux d'ouverture et de fermeture des canaux du modèle ionique de Luo et Rudy (1991).

Les courants ioniques affectent la propagation de l'activité électrique, toutefois, ce ne sont pas les seuls facteurs. L'anisotropie du myocarde a aussi une grande influence sur le patron d'activation.

Courants entrants

Courant sodique rapide:

$$I_{Na} = 23 * m^3 * h * j * (V_m - E_{Na})$$

Pour toutes les valeur de V_m :

$$\alpha_m = 0.32 * (V_m + 47.13) / (1.0 - \exp(-0.1 * (V_m + 47.13)))$$

$$\beta_m = 0.08 * (\exp(-V_m / 11.))$$

Pour $V_m < -40$ mV :

$$\alpha_h = 0.135 * \exp(-(V_m + 80.0) / 6.8)$$

$$\beta_h = 3.56 * \exp(0.079 * V_m) + 3.1e5 * \exp(0.35 * V_m)$$

$$\alpha_j = (-1.2714e5 * \exp(0.2444 * V_m) - 3.474e-5 * \exp(-(0.04391) * V_m))$$

$$* (V_m + 37.78) / (1.0 + \exp(0.311 * (V_m + 79.23)))$$

$$\beta_j = (0.1212 * \exp(-0.01052 * V_m)) / (1.0 + \exp(-0.1378 * (V_m + 40.14)))$$

Pour $V_m \geq -40$ mV

$$\alpha_h = 1e-20 \quad \beta_h = 1.0 / (0.13 * (1.0 + \exp(-(V_m + 10.66) / 11.1)))$$

$$\alpha_j = 1e-20 \quad \beta_j = 0.3 * \exp(-2.535e-07 * V_m) / (1.0 + \exp(-0.1 * (V_m + 32.0)))$$

Courant lent entrant:

$$I_{si} = 0.09 * d * f * (V_m - E_{si})$$

$$E_{si} = 7.7 - 13.0287 * \ln([Ca]_i)$$

$$\alpha_d = (0.095 * \exp(-0.01 * (V_m - 5.0))) / (1.0 + \exp(-0.072 * (V_m - 5.0)))$$

$$\beta_d = (0.07 * \exp(-0.017 * (V_m + 44.0))) / (1.0 + \exp(0.05 * (V_m + 44.0)))$$

$$\alpha_f = (0.012 * \exp(-0.008 * (V_m + 28.0))) / (1.0 + \exp(0.15 * (V_m + 28.0)))$$

$$\beta_f = (0.0065 * \exp(-0.02 * (V_m + 30.0))) / (1.0 + \exp(-0.2 * (V_m + 30.0)))$$

Variation de la concentration de calcium intracellulaire:

$$d([Ca]_i) / dt = -10e-4 * I_{si} + 0.07 * (10e-4 - [Ca]_i)$$

Courants sortants

Courant potassique indépendant du temps:

$$I_{K1} = G_{K1} * K_{1\infty} * (V_m - E_{K1}) \text{ où } G_{K1} = 0.6047 * \sqrt{[K_o] / 5.4} \text{ pour les cellules M}$$

$$G_{K1} = 0.6047 * \sqrt{[K_o] / 5.4} \text{ pour les cellules ventriculaires}$$

$$K_{1\infty} = \text{var1} / (\text{var1} + \text{var2})$$

$$\text{var1} = 1.02 / (1 + \exp(0.2385 * (V_m - E_{K1} - 59.215)))$$

$$\text{var2} = (0.49124 * \exp(0.08032 * (V_m - E_{K1} + 5.476)) +$$

$$\exp(0.06175 * (V_m - E_{K1} - 594.31))) / (1 + \exp(-0.5143 * (V_m - E_{K1} + 4.753)))$$

Courant potassique agissant au niveau du plateau:

$$I_{Kp} = 0.0183 * K_p * (V_m - E_{Kp}) \text{ où } E_{Kp} = E_{K1}$$

$$K_p = 1 / (1 + \exp((7.488 - V_m) / 5.98))$$

Courant de fond:

$$I_b = 0.03921 * (V_m + 59.87)$$

Courant potassique dépendant du temps :

$$I_K = G_K * X * X_i * (V_m - E_K)$$

$$G_K = 0.282 * \sqrt{[K_o] / 5.4}$$

Pour $V_m \leq -100$ mV

$$X_i = 1$$

Pour $V_m > -100$ mV

$$X_i = 2.837 * (-1.0 + \exp(0.04 * (V_m + 77))) / (\exp(0.04 * (V_m + 35.0)) * (V_m + 77))$$

$$\alpha_x = (0.0005 * \exp(0.083 * (V_m + 50.0))) / (1.0 + \exp(0.057 * (V_m + 50.0)))$$

$$\beta_x = (0.0013 * \exp(-0.06 * (V_m + 20.0))) / (1.0 + \exp(-0.04 * (V_m + 20.0)))$$

Tableau I : Courants ioniques et taux d'ouverture et de fermeture des portes ioniques du modèle de Luo et Rudy (1991).

2.4. Anisotropie du myocarde

Les cellules ventriculaires sont reliées entre elles par des jonctions gap. Celles-ci permettent aux cellules de propager l'activité électrique. La propagation s'effectue préférentiellement le long des fibres cardiaques. La structure allongée des cellules est à l'origine de l'anisotropie. Dans les ventricules, les fibres sont orientées parallèlement à l'endocarde et à l'épicarde avec une rotation graduelle de leurs dérivations entre les deux parois. Plusieurs études montrent l'importance de l'anisotropie du myocarde pour la propagation de l'activité électrique (Colli-Franzone *et al.*, 1993a; 1993b; Taccardi, 1997).

2.4.1. Modélisation de l'anisotropie

La structure anisotrope du muscle cardiaque peut être formulée mathématiquement ce qui permet son incorporation dans un modèle de cœur. Par exemple, Beyar et Sideman (1984) ont utilisé des ellipsoïdes homofocales pour définir des feuillets de fibres parallèles aux surfaces endocardique et épicaudique. Ces feuillets permettent la définition de l'angle de la fibre (α) en chaque point. Cet angle est mesuré dans le plan du feuillet entre l'axe longitudinal de la fibre et le plan de l'anneau auriculo-ventriculaire. Lorange et Gulrajani (1993) ont utilisé une modification du polynôme de troisième ordre défini par Beyar et Sideman (1984):

$$\alpha = \frac{\pi}{2} \left(1 - 2 \left(\frac{\sqrt{h} - \sqrt{h_{\min_i}}}{\sqrt{h_{\max_i}} - \sqrt{h_{\min_i}}} \right) \right)^3, \quad i = \begin{cases} 1: \text{ventricule droit} \\ 2: \text{ventricule gauche} \end{cases} \quad (2-12)$$

où h est le demi-axe mineur des ellipsoïdes, h_{\min} le demi-axe mineur le plus petit, c'est-à-dire à l'endocarde, et h_{\max} le demi-axe mineur à l'épicarde.

L'anisotropie du myocarde affecte beaucoup la propagation de l'activité électrique à cause de son effet sur le courant de diffusion qui passe d'une cellule à l'autre. La section suivante décrit en détail la formulation mathématique du courant de diffusion.

2.5. Modélisation du courant de diffusion

Les fibres cardiaques peuvent être orientées dans n'importe quelle direction et varient en fonction de la position; c'est pourquoi le myocarde est considéré à la fois anisotrope et inhomogène. Ceci a une grande implication dans le calcul de la propagation; les éléments du tenseur de conductivité \bar{G} dépendent de la position. D'un point de vue mathématique, le tenseur de conductivité est une matrice symétrique non-diagonale ayant la forme suivante:

$$\bar{G} = \begin{pmatrix} g_{11} & g_{12} & g_{13} \\ g_{12} & g_{22} & g_{23} \\ g_{13} & g_{23} & g_{33} \end{pmatrix} \quad (2-13)$$

Plus spécifiquement,

$$\bar{G} = \frac{\xi}{\xi+1} \bar{G}_e = \frac{\xi}{\xi+1} \bar{A} \begin{pmatrix} g_{et} & 0 & 0 \\ 0 & g_{et} & 0 \\ 0 & 0 & g_{el} \end{pmatrix} \bar{A}^T \quad (2-14)$$

où g_{et} et g_{el} sont respectivement les conductivités du milieu extracellulaire transverse et le long des fibres; et \bar{A} est la matrice de transformation des coordonnées locales vers les coordonnées globales.

Le Laplacien présent dans l'équation (2-8), représente le courant volumique de diffusion (unités: A/cm³). Il s'écrit:

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\bar{G} \nabla V_m) = & g_{11} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + g_{22} \frac{\partial^2 V_m}{\partial y^2} + g_{33} \frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} + 2g_{12} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x \partial y} + 2g_{23} \frac{\partial^2 V_m}{\partial y \partial z} + 2g_{13} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x \partial z} \\ & + \left(\frac{\partial g_{11}}{\partial x} + \frac{\partial g_{12}}{\partial y} + \frac{\partial g_{13}}{\partial z} \right) \frac{\partial V_m}{\partial x} + \left(\frac{\partial g_{12}}{\partial x} + \frac{\partial g_{22}}{\partial y} + \frac{\partial g_{23}}{\partial z} \right) \frac{\partial V_m}{\partial y} \\ & + \left(\frac{\partial g_{13}}{\partial x} + \frac{\partial g_{23}}{\partial y} + \frac{\partial g_{33}}{\partial z} \right) \frac{\partial V_m}{\partial z} \end{aligned} \quad (2-15)$$

Notons ici que les dérivées spatiales des conductivités doivent être connues pour solutionner cette équation.

Les expressions obtenues pour déterminer le courant ionique et l'équation (2-15) permettent de solutionner l'équation (2-8). La solution de cette équation donne les potentiels transmembranaires dans le temps et dans l'espace. Grâce aux potentiels transmembranaires il est possible de calculer les dipôles équivalents et ensuite les potentiels à la surface du torse.

2.6. Modélisation des potentiels extracellulaires

Le calcul des potentiels à la surface du corps est basé sur le concept de dipôles équivalents. Ceux-ci sont calculés à partir de la distribution de potentiels transmembranaires dans le cœur.

Lorsque le courant de stimulation I_{stim} est nul, les équations (2-1) et (2-2) peuvent être combinées, et l'on obtient:

$$\nabla \cdot (\bar{G}_e \nabla \phi_e) = -\nabla \cdot (\bar{G}_i \nabla \phi_i) \quad (2-16)$$

En ajoutant $\nabla \cdot (\overline{G}_i \nabla \phi_e)$ de chaque côté de l'équation, celle-ci s'écrit:

$$\nabla \cdot (\overline{G}_e + \overline{G}_i) \nabla \phi_e = -\nabla \cdot (\overline{G}_i \nabla V_m) \quad (2-17)$$

Dans des conditions d'anisotropie égale, l'équation (2-17) devient:

$$\nabla \cdot (\overline{G}_e \nabla \phi_e) = -\nabla \cdot \left(\frac{\xi}{1+\xi} \overline{G}_e \nabla V_m \right) \quad (2-18)$$

En utilisant l'équation (2-7), cette équation peut s'écrire:

$$\nabla \cdot (\overline{G}_e \nabla \phi_e) = -\nabla \cdot (\overline{G} \nabla V_m) \quad (2-19)$$

L'équation (2-19) montre que les potentiels interstitiels peuvent être calculés dans un milieu de conductivité \overline{G}_e à partir des dipôles équivalents donnés par:

$$\overline{J}_{eq} = -\overline{G} \nabla V_m \quad (2-20)$$

Tel que mentionné précédemment, nous supposons que \overline{G}_i , \overline{G}_e et \overline{G} sont des scalaires puisque le myocarde est considéré homogène et isotrope pour le calcul des dipôles. Donc, pour obtenir les potentiels à la surface du torse, il faut calculer les potentiels dus à une distribution de dipôles normale aux fronts d'activation. L'activité électrique du cœur est représentée par cette distribution de dipôles équivalents. Les potentiels à la surface du torse sont obtenus grâce l'équation intégrale pour le potentiel décrite par Barr *et al.* (1966).

CHAPITRE 3:

MÉTHODES

Pour simuler la propagation de l'activité électrique dans un modèle de cœur, il faut solutionner l'équation différentielle (2-8). Cette équation peut être résolue à l'aide de plusieurs méthodes numériques, cependant, certaines sont plus précises et plus rapides que d'autres. Le choix d'une méthode s'effectue en fonction de la précision nécessaire pour la résolution du problème. Les potentiels transmembranaires dans le modèle de cœur ont été obtenus à l'aide d'un maillage uniforme et de l'approximation des différences finies. Les dérivées présentes dans l'équation (2-8) sont donc obtenues, en chaque nœud du maillage, en fonction des valeurs de potentiel des nœuds voisins. Une approximation avec des différences finies est simple et appropriée pour une utilisation du traitement parallèle. La composante temporelle de l'équation (2-8) a été résolue avec la méthode numérique d'Euler. La composante spatiale a été solutionnée grâce à la méthode hybride de Victorri *et al.* (1985) et à la méthode de Salaheen et Ng (1997; 1998), permettant de déterminer respectivement, le courant ionique et le courant de diffusion. Les potentiels transmembranaires obtenus à partir de la simulation de la propagation de l'activité électrique ont ensuite été utilisés pour calculer les dipôles équivalents puis les potentiels à la surface d'un modèle de torse.

3.1. Modèle de cœur

La simulation de la propagation de l'activité électrique s'effectue à l'aide d'une géométrie réaliste du cœur humain. Cette géométrie a été obtenue par Lorange (1991) à partir d'images générées par la tomographie aux rayons X. Pour ce faire, le cœur humain a d'abord été congelé dans l'azote liquide puis, grâce à la tomographie assistée par ordinateur, des images ont été obtenues à des intervalles réguliers de 1 mm dans les plans transverses. Le traitement de ces images a ensuite permis la construction du modèle de cœur. Ce modèle est composé de 1 223 640 (103 x 90 x 132 points dans les directions x, y et z respectivement) nœuds distancés de 1 mm dans chaque direction. Le tissu cardiaque est représenté par 282 379 nœuds; les autres nœuds représentent des cavités ou la région à l'extérieur du cœur. C'est une représentation macroscopique puisque chaque nœud du myocarde caractérise un ensemble de cellules. Dans le modèle original de Lorange (1991), la propagation est contrôlée par un ensemble de règles: c'est un automate cellulaire. Pour simuler de façon réaliste la dynamique des courants au niveau microscopique, il est nécessaire d'avoir une discrétisation spatiale plus fine pour calculer les potentiels d'action avec un modèle ionique. La géométrie a donc été modifiée en diminuant l'espacement entre les nœuds à 250 μm . L'augmentation du nombre de points dans le modèle a été effectuée en augmentant par 64 le nombre de points du modèle original (augmentation par 4 dans chaque direction (x, y et z)). Le type d'un nœud (cellule ou cavité) nouvellement ajouté est déterminé par un de ses voisins (figure 3.1). La propagation de l'activité électrique a été simulée uniquement dans les ventricules; c'est pourquoi la géométrie des oreillettes a été supprimée. Tous les points du

modèle original satisfaisant la condition $z \leq 40$ ont été enlevés (les nœuds du modèle sont identifiés par 3 indices (x, y, z)). Cette condition n'a pas permis de supprimer toutes les cellules auriculaires puisque sur certaines tranches, il y a à la fois des cellules ventriculaires et auriculaires. Afin de ne pas enlever de cellules ventriculaires, les cellules auriculaires restantes ont été remplacées par des cellules cavitaires. Le modèle de cœur ainsi modifié est composé de 54 581 760 nœuds ($412 \times 360 \times 368$). Les cellules M ont ensuite été localisées dans la paroi myocardique. La région définissant les cellules M débute, dans le ventricule gauche, à 3 mm sous la surface de l'endocarde et se poursuit jusqu'à un maximum de 3 mm de la surface épiscopardique. Les cellules M sont moins nombreuses à l'apex: elles débutent à 3mm de l'endocarde et se terminent à un maximum de 9 mm de l'épicarde. Dans le ventricule droit, les cellules M sont situées dans la paroi à 3 mm sous les surfaces endocardique et épiscopardique.

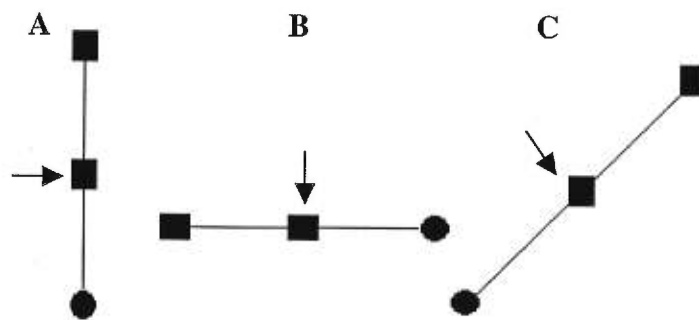


Figure 3.1 : Insertion de cellules entre les points existants. Les points ajoutés sont indiqués par des flèches. A) Entre 2 points situés sur un axe vertical, le point ajouté est du même type que le point situé en haut de lui. B) Pour un point sur l'axe horizontal, le point ajouté est du même type que le point situé à sa gauche. C) Pour un point dans le plan sortant, le point ajouté est du même type que le point situé en arrière.

3.1.1. Différences finies

La simulation de la propagation consiste à calculer le potentiel en chaque point du maillage. La précision des calculs dépend de l'espacement entre les nœuds; plus l'espacement est petit plus la précision est grande. De plus, puisque le potentiel varie dans le temps, un pas de temps suffisamment petit doit être utilisé. Avec les différences finies, le nombre d'itérations nécessaire pour obtenir une solution convergente peut être grand. L'équation différentielle à résoudre doit aussi satisfaire des conditions aux frontières entre le tissu cardiaque et le milieu conducteur (torse ou chambres ventriculaires). Comme il a déjà été mentionné, les conditions aux frontières sont incluses dans le modèle en utilisant l'approximation que les courants intracellulaires et interstitiels deviennent nuls à l'épicarde. L'incorporation de ces conditions s'effectue facilement avec les différences finies. Il est nécessaire, avec des approximations numériques des dérivées, d'avoir à sa disposition une quantité importante d'espace mémoire et d'espace disque pour calculer puis stocker les résultats.

La méthode des différences finies s'utilise facilement avec le traitement parallèle puisque le calcul des potentiels aux nœuds peut s'effectuer simultanément sur différents processeurs. Grâce au maillage régulier utilisé, le calcul des potentiels peut facilement être programmé. L'autre option de calcul est la méthode des éléments finis. Toutefois, cette méthode nécessite plus de calculs mathématiques ce qui augmente le temps nécessaire pour effectuer une simulation (Harrild et Henriquez, 1997).

La contrainte majeure de ce projet de recherche est le temps de calcul, les coûts reliés à la mémoire vive et à l'espace disque sont moins importants. L'utilisation du traitement parallèle atteint ses meilleures performances avec la méthode des différences finies puisque celle-ci permet l'exécution simultanée d'équations durant presque toute la durée de la simulation. En principe, un ordinateur parallèle peut avoir autant de processeurs que de nœuds dans le maillage. Toutefois, le temps de communication entre les processeurs restreint le nombre de processeurs pouvant être utilisés. Il existe un nombre maximal de processeur au delà duquel aucune diminution de temps de calcul sera détecté.

3.2. Méthodes de simulation

Tel que mentionné précédemment, la simulation de la propagation implique le calcul des potentiels transmembranaires en chaque nœud du maillage. La méthode des différences finies a été utilisée pour résoudre l'équation:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{\beta C_m} \left[\nabla \cdot (\bar{G} \nabla V_m) - \beta I_{ion} + \frac{\beta}{1 + \xi} I_{stim} \right] \quad (2-8)$$

La partie à gauche de l'égalité représente la composante temporelle et, celle à droite, la composante spatiale. Les méthodes numériques utilisées pour calculer chacune de ces composantes sont présentées dans les prochaines sections.

3.2.1. Composante temporelle

Une intégration explicite de la composante temporelle, avec la méthode d'Euler, a été utilisée. La dérivée partielle du potentiel transmembranaire en fonction du temps est exprimée en fonction du potentiel au nœud i aux temps t et $t + \Delta t$:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} \approx \frac{V_m(i, t + \Delta t) - V_m(i, t)}{\Delta t} \quad (3-1)$$

Le critère de stabilité (Ames, 1977) pour une équation de diffusion similaire à l'équation (2-8), caractérisée par un coefficient de diffusion D variable, est:

$$\Delta t \leq \min \left[\frac{1}{2D(\Delta x^{-2} + \Delta y^{-2} + \Delta z^{-2})} \right] \quad (3-2)$$

Le coefficient D de l'équation (2-8) est $\frac{\bar{G}}{3\beta C_m}$ et puisque $\Delta x = \Delta y = \Delta z$:

$$\Delta t \leq \min \left[\frac{\Delta x^2}{6\bar{G}} \beta C_m \right] \quad (3-3)$$

3.2.2. Composante spatiale

Le potentiel d'action est généré à l'aide du modèle de Luo et Rudy (1991) et de la méthode hybride de Victorri *et al.* (1985) tandis que le courant de diffusion est calculé avec la méthode de Salaheen et Ng (1997; 1998). Le courant de stimulation est appliqué à des moments déterminés aux cellules de transition entre le faisceau de Purkinje et le myocarde.

3.2.2.1. Courant ionique

Le modèle de Luo et Rudy (1991) repose sur le formalisme de Hodgkin-Huxley. L'ouverture et la fermeture des canaux ioniques provoquent des mouvements d'ions à travers la membrane cellulaire. Dans ce modèle, six variables sont utilisées pour caractériser les portes ioniques: m, h, j, d, f et X. À chaque pas de

temps, il est nécessaire de mettre à jour ces variables ainsi que la concentration de calcium intracellulaire et le potentiel transmembranaire. Pour calculer les valeurs des variables de portes (équations (2-10) et (2-11)), Rush et Larsen (1978) et Victorri *et al.* (1985) considèrent que, pour de faibles variations de potentiel transmembranaire, les taux d'ouverture et de fermeture des portes ioniques sont constants sur l'intervalle de temps Δt . Cette hypothèse permet d'exprimer les variables des portes (équation (2-10)) comme des exponentielles:

$$y(V_m, t + \Delta t) = y_\infty \left(1 - e^{-\frac{\Delta t}{\tau}} \right) + y(V_m, t) e^{-\frac{\Delta t}{\tau}} \quad (3-4)$$

Cette hypothèse est aussi utilisée pour calculer la concentration de calcium intracellulaire. Les variables m et h varient beaucoup plus rapidement que d , f , X et $[Ca]_i$. Ces variables changent de façon importante durant la phase 0 du potentiel d'action. Donc, pour diminuer le temps de calcul, deux pas de temps ont été utilisés. Le pas de temps Δt_1 ($\Delta t_1 < \Delta t_2$) est utilisé du temps $t = 0$ jusqu'au moment où toutes les cellules excitables du modèle de cœur soient dépolarisées; Δt_2 est ensuite utilisé pour le reste de la simulation. Durant les premiers instants, il est important d'utiliser un pas de temps relativement court afin de bien définir le pic du potentiel d'action. Ce pic est surtout modulé par la variable de porte m . Le critère utilisé pour changer le pas de temps est que tous les points du modèle de type cellule aient atteint une valeur $m_\infty > 0,98$.

L'évaluation des exponentielles pour chaque variable de porte à chaque pas de temps est une opération coûteuse du point de vue informatique. L'utilisation de deux tableaux permet de réduire le nombre d'opérations. Les expressions dépendant

du voltage et contenant des exponentielles ont été calculées et stockées dans un tableau indexé par le voltage. Les variables α , β et τ sont évaluées pour chacune des 6 variables de portes (y) ainsi que I_{K1} , X_i , et $e^{-\Delta t / y}$. Les expressions ont été calculées à chaque 94 μV pour des valeurs de V_m variant de -100 à 50 mV. Le deuxième tableau contient la valeur de E_{si} en fonction de la quantité de calcium présente au pas de temps précédent; il comporte 1000 valeurs. Afin d'augmenter la précision des calculs, si une des quantités ci haut mentionnées doit être évaluée à un potentiel ne figurant pas dans le tableau, une interpolation linéaire entre les valeurs est effectuée.

Le modèle de Luo et Rudy (1991) permet de simuler la variation du potentiel transmembranaire dans le temps. En modulant les courants ioniques, il est possible de générer des potentiels d'action ayant des caractéristiques particulières. Les simulations ont été effectuées avec trois types de cellules ayant des caractéristiques électrophysiologiques différentes: les cellules endocardiques, épicaudiques et M. Pour simuler les potentiels thoraciques d'un cœur humain qui concordent avec les données expérimentales, des modifications au modèle de Luo et Rudy (1991) ont été apportées. Pour modéliser les potentiels d'action des cellules cardiaques chez l'humain, les constantes de temps τ_d et τ_f (intervenant dans le calcul du courant I_{si}) ont été modifiées ainsi que la conductivité G_{K1} qui intervient dans le calcul du courant I_{K1} , le courant potassique indépendant du temps. Les modifications de τ_d et τ_f réduisent la durée du potentiel d'action en modifiant la durée du plateau tandis que G_{K1} affecte la repolarisation.

En effet, pour simuler le potentiel d'action des cellules endocardiques et épicaudiques, les constantes de temps τ_d et τ_f ont été diminuées. Un facteur de correction « fac = 2 » a été introduit dans les équations des constantes de temps:

$$\tau_d = \frac{1}{fac(\alpha_d + \beta_d)} \quad \text{et} \quad \tau_f = \frac{1}{fac(\alpha_f + \beta_f)} \quad (3-4)$$

La conductivité G_{K1} utilisée dans le calcul des potentiels d'action des cellules endocardiques et épicaudiques est la même que celle utilisée par Luo et Rudy (1991).

Sa valeur est: $0.6047 * \sqrt{\frac{[K_o]}{5,4}}$. Notons ici que les formes de potentiels d'action des cellules endocardiques et épicaudiques sont identiques.

La durée prolongée du potentiel d'action des cellules M s'explique, chez le chien, par un courant sodique tardif et un courant potassique de rectification faible (Yan et *al.*, 1998). Toutefois, ces courants ne sont pas définis dans le modèle de Luo et Rudy (1991). Donc, pour modéliser un potentiel d'action un peu plus long que le potentiel d'action des cellules ventriculaires, les constantes de temps τ_d et τ_f ont été modulées par un facteur « fac = 1,6 » et la conductivité G_{K1} a été diminuée à

$$0,2 * \sqrt{\frac{[K_o]}{5,4}}.$$

Les cellules de transition entre les fibres de Purkinje et le myocarde initient la dépolarisation. Ces cellules sont stimulées à des temps précis pour simuler l'excitation par le réseau de conduction. Les temps d'activation ont été choisis de façon à simuler l'activation normale. Ces cellules ont toutefois les mêmes caractéristiques électrophysiologiques que les cellules endocardiques.

3.2.2.2. Courant de diffusion

La méthode numérique de Salaheen et Ng (1997; 1998) est utilisée pour calculer le courant de diffusion. Elle est basée sur les différences finies et elle permet de résoudre des problèmes bioélectriques incorporant la structure anisotrope et inhomogène du tissu cardiaque. Chaque point du modèle possède un tenseur de conductivité qui lui est propre. Un maillage d'éléments rectangulaire est utilisé où chaque point est entouré de 18 voisins (figure 3.2). Les points situés à la périphérie du modèle sont aussi considérés comme ayant 18 voisins, des points fictifs ayant une conductivité nulle sont ajoutés. Pour exprimer le Laplacien présent dans l'équation (2-15) au nœud numéroté 0 de la figure 3.2, la méthode de Salaheen et Ng (1998) a été utilisée. Le Laplacien est obtenu avec des différences finies au nœud 0 en fonction des nœuds voisins:

$$\nabla \cdot (\bar{G} \nabla V_m) \approx \sum_{k=1}^{18} A_k V_{m(k)}(t) - \left(\sum_{k=1}^{18} A_k \right) V_{m(0)}(t) \quad (3-5)$$

où l'indice k représente le numéro du nœud et $V_{m(0)}$ le potentiel au nœud 0. Les valeurs des coefficients A_k sont présentées au tableau II.

Salaheen et Ng (1998) utilisent une technique nommée « couche de transition » pour s'assurer de la continuité des dérivées des conductivités entre chaque point du maillage. Dans le modèle développé, les valeurs de conductivités sont obtenues analytiquement et leurs dérivées sont continues; la technique de « couche de transition » n'a donc pas été utilisée. Les dérivées des conductivités requises pour évaluer g_x , g_y et g_z sont obtenues avec des différences finies du premier ordre.

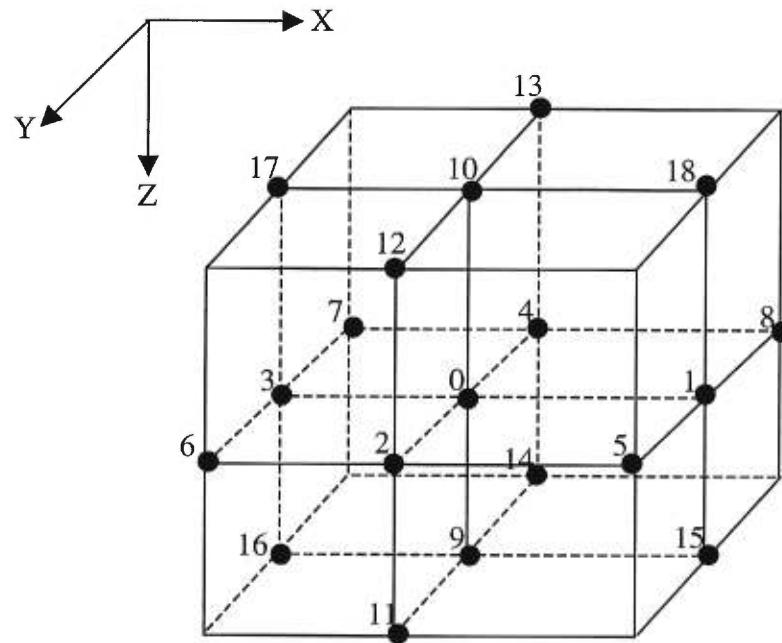


Figure 3.2 : Maille du bloc. Les nœuds sont identifiés de 0 à 18. Cette numérotation permet de comprendre comment le courant de diffusion est calculé au nœud 0.

Grâce aux méthodes numériques décrites, l'équation (2-8) permettant de calculer le potentiel transmembranaire devient:

$$V_m(i, t + \Delta t) = V_m(i, t) + \frac{\Delta t}{C_m \beta} \left(\nabla \cdot (\bar{G} \nabla \bar{V}_m(i, t)) - \beta \left(I_{ion}(i, t) - \frac{I_{stim}(i, t)}{1 + \xi} \right) \right) \quad (3-6)$$

Les paramètres nécessaires pour solutionner cette équation sont définis au tableau III.

3.2.2.3. Conditions aux frontières

Pour s'assurer que le potentiel transmembranaire et la composante normale du courant soient continus aux interfaces cœur-cavités et cœur-thorax, des points fictifs ont été utilisés. Par exemple, lors du calcul du potentiel au nœud i et au temps $t + \Delta t$, il est nécessaire de vérifier si les 18 voisins sont de type « cellule ». Dans le

cas où des nœuds sont cavitaires, la valeur du potentiel à ces nœuds sera choisie égale à la valeur du potentiel du nœud i , au temps t . Ceci assure que la composante normale du courant soit nulle à l'interface.

$A_1 = g_{11(1)} \left(\frac{1}{\Delta x^2} - \frac{g_x}{g_{11(0)}} \right)$	$A_2 = g_{22(2)} \left(\frac{1}{\Delta y^2} - \frac{g_y}{g_{22(0)}} \right)$
$A_3 = g_{11(3)} \left(\frac{1}{\Delta x^2} + \frac{g_x}{g_{11(0)}} \right)$	$A_4 = g_{22(4)} \left(\frac{1}{\Delta y^2} + \frac{g_y}{g_{22(0)}} \right)$
$A_5 = \frac{g_{12(5)}}{2\Delta x \Delta y}$	$A_6 = -\frac{g_{12(6)}}{2\Delta x \Delta y}$
$A_7 = \frac{g_{12(7)}}{2\Delta x \Delta y}$	$A_8 = -\frac{g_{12(8)}}{2\Delta x \Delta y}$
$A_9 = g_{33(9)} \left(\frac{1}{\Delta z^2} - \frac{g_z}{g_{33(0)}} \right)$	$A_{10} = g_{33(10)} \left(\frac{1}{\Delta z^2} + \frac{g_z}{g_{33(0)}} \right)$
$A_{11} = \frac{g_{23(11)}}{2\Delta y \Delta z}$	$A_{12} = -\frac{g_{23(12)}}{2\Delta y \Delta z}$
$A_{13} = \frac{g_{23(13)}}{2\Delta y \Delta z}$	$A_{14} = -\frac{g_{23(14)}}{2\Delta y \Delta z}$
$A_{15} = \frac{g_{13(15)}}{2\Delta x \Delta z}$	$A_{16} = -\frac{g_{13(16)}}{2\Delta x \Delta z}$
$A_{17} = \frac{g_{13(17)}}{2\Delta x \Delta z}$	$A_{18} = -\frac{g_{13(18)}}{2\Delta x \Delta z}$
$g_x = \frac{1}{2\Delta x} \left[\left(\frac{\partial g_{11}}{\partial x} \right)_{(0)} + \left(\frac{\partial g_{12}}{\partial y} \right)_{(0)} + \left(\frac{\partial g_{13}}{\partial z} \right)_{(0)} \right]$	
$g_y = \frac{1}{2\Delta y} \left[\left(\frac{\partial g_{12}}{\partial x} \right)_{(0)} + \left(\frac{\partial g_{22}}{\partial y} \right)_{(0)} + \left(\frac{\partial g_{23}}{\partial z} \right)_{(0)} \right]$	
$g_z = \frac{1}{2\Delta z} \left[\left(\frac{\partial g_{13}}{\partial x} \right)_{(0)} + \left(\frac{\partial g_{23}}{\partial y} \right)_{(0)} + \left(\frac{\partial g_{33}}{\partial z} \right)_{(0)} \right]$	

Tableau II : Coefficients A_k ($k=1,\dots,18$) ainsi que g_x , g_y et g_z nécessaires au calcul du courant de diffusion. La quantité $g_{ij}(k)$ représente l'élément g_{ij} du tenseur \bar{G} évalué au nœud k .

$C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$
$\beta = 333 \text{ cm}^{-1}$
$g_{el} = 2,22 \text{ mS}/\text{cm}$
$g_{et} = 1,33 \text{ mS}/\text{cm}$
$\Delta t_1 = 25 \mu\text{s}$
$\Delta t_2 = 50 \mu\text{s}$
$\Delta x = \Delta y = \Delta z = 250 \mu\text{m}$
$\xi = 0,5$
$I_{stim} = 200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

Tableau III : Paramètres utilisés pour solutionner l'équation (3-6).

3.3. Réalisation sur un ordinateur parallèle

Les simulations ont été effectuées sur un ordinateur parallèle Origin2000 (Silicon Graphics) de 64 processeurs R12000 cadencés à 400 MHz. La mémoire totale de la machine est de 64 Go. Elle est distribuée sur 32 nœuds à 2 processeurs chacun et accessible par tous les processeurs. Chaque processeur possède une cache primaire de données de 32 Ko et une cache secondaire de 8 Mo. Chaque nœud de 2 processeurs a accès à 2 Go de mémoire principale via les caches primaire et secondaire des processeurs. Un nœud peut accéder à la mémoire de n'importe quel autre nœud via des interconnexions à haute vitesse. La figure 3.3 schématise la configuration d'un nœud de la machine parallèle Origin2000. Le temps d'accès à la mémoire dépend de l'endroit où les données se trouvent, c'est une mémoire de type cc-NUMA (*cache coherency – Non Uniform Memory Access*). La cohérence de la cache garantit que chaque variable partagée aura, à chaque instant, une seule et même valeur pour tous les processeurs qui l'utilisent (Laudon et Lenoski (1998)).

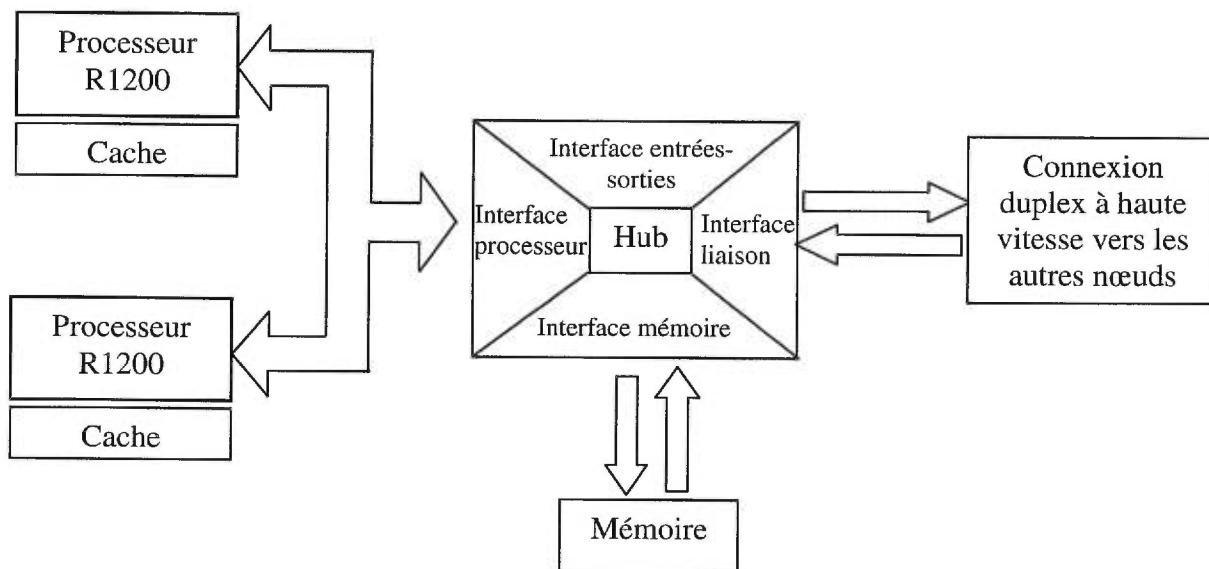


Figure 3.3 : Nœud de la machine Origin2000. Il est composé de 2 processeurs reliés à d'autres nœuds via une connexion à haute vitesse.

Le programme créé pour simuler la propagation de l'activité électrique a été écrit en langage C avec l'outil de programmation OpenMP. Celui-ci permet d'exploiter explicitement la mémoire partagée et d'éviter la dégradation des performances qui accompagnent normalement les communications entre les processeurs (avec les outils PVM (Geist *et al.*, 1994) et MPI (Gropp *et al.*, 1994), par exemple).

Pour effectuer les simulations, 8 processeurs ont été utilisés. Le programme nécessite 16 Go de mémoire vive. L'ajout de commandes spécifiques (OpenMP) permet de sélectionner les régions du code source à paralléliser. Le programme développé est composé de 3 grandes parties. À chaque pas de temps, il faut:

- calculer le courant ionique;
- calculer le courant de diffusion;

- appliquer un courant de stimulation (si nécessaire) et calculer le potentiel.

Chaque étape s'effectue en parallèle une à la suite de l'autre pour toutes les cellules du modèle.

3.4. Calcul des dipôles équivalents

Les potentiels transmembranaires obtenus à partir du modèle de cœur sont utilisés pour calculer 58 dipôles équivalents représentant 58 régions distinctes des ventricules. Les dipôles sont d'abord calculés en chaque point du modèle puis sommés pour obtenir un dipôle équivalent par région. Ces 58 dipôles servent à obtenir les potentiels à la surface du torse selon l'équation (2-19):

$$\nabla \cdot (\bar{G}_e \nabla \phi_e) = -\nabla \cdot (\bar{G} \nabla V_m) \quad (2-19)$$

Un dipôle équivalent est obtenu par l'addition vectorielle des quantités $-\bar{G} \nabla V_m$ de chaque point de la région du cœur représentée par le dipôle en question. Toutefois, puisque le myocarde est considéré isotrope pour le calcul des dipôles, la relation

$$\bar{G} = \frac{\xi}{1+\xi} \bar{G}_e \text{ devient la relation scalaire } \bar{g} = \frac{\xi}{1+\xi} \bar{g}_e \text{ où } \bar{g}_e \text{ est choisi égal à } 2$$

mS/cm. Donc, selon l'équation (2-19), les dipôles sont situés dans un milieu isotrope de conductivité $\bar{g}_e = 2$ mS/cm ; cette valeur est égale à la conductivité du torse. Le

choix de \bar{g}_e élimine donc l'interface de conductivité entre le cœur et le torse.

Puisque $\xi = 0,5$ (Tableau III), la conductivité isotrope intracellulaire est $\bar{g}_i = 1$

mS/cm. Notons ici que la valeur de 2 mS/cm choisie pour \bar{g}_e est telle que

$g_{et} < \bar{g}_e < g_{et}$ (Tableau III). La conductivité isotrope se situe entre les valeurs de conductivités longitudinale et transverse.

3.5. Modèle de torse

Pour simuler les potentiels extracellulaires, le modèle de torse de Horacek (1974), modifié par Lorange et Gulrajani (1993), a été utilisé. Le modèle est composé de 2 poumons, 2 masses sanguines intraventriculaires, une couche musculaire sous-cutanée et d'une géométrie de torse entourant ces volumes. À l'interface entre les régions, le potentiel doit être continu ainsi que la composante normale du courant.

Les potentiels sont calculés à partir de l'équation intégrale de Barr *et al.* (1966):

$$\phi_k(\bar{r}) = \frac{1}{2\pi(\sigma_k^- + \sigma_k^+)} \int_V \bar{J}_s(\bar{r}') \nabla \cdot \left(\frac{1}{|\bar{r} - \bar{r}'|} \right) dV - \frac{1}{2\pi} \sum_{l=0}^{N_s} \int_{S_l} \frac{(\sigma_l^- - \sigma_l^+)}{(\sigma_k^- + \sigma_k^+)} \Phi(\bar{r}') d\Omega_{r'} \quad (3-9)$$

$\phi_k(\bar{r})$ représente le potentiel au point \bar{r} sur une surface S_k séparant les régions de conductivité σ_k^+ et σ_k^- , et $d\Omega_{r'}$ est l'angle solide soutenu par un point r' de la surface S_l au point d'observation r . Notons que $l = 0$ identifie la surface externe du torse d'où la valeur de $N_s = 5$. \bar{J}_s représente le moment dipolaire par unité de volume. Le premier terme de l'équation (3-9) est proportionnel au potentiel des 58 dipôles dans un milieu homogène infini.

Le modèle de torse a été divisé en un nombre d'éléments triangulaires suffisant pour supposer la constance du potentiel à la surface de chaque élément. La technique de déflations multiples, décrite par Barnard *et al.* (1967a; 1967b) et par

Lynn et Timlake (1968), a été utilisée pour enlever la singularité de la matrice des coefficients.

CHAPITRE 4:

RÉSULTATS

Une simulation de la propagation de l'activité électrique dans le modèle informatique de cœur permet d'obtenir les variations de potentiels transmembranaires dans le temps et dans l'espace. Ces potentiels servent à déterminer les dipôles équivalents qui permettent de calculer les potentiels à la surface du torse. La validation du modèle de cœur s'effectue en obtenant l'ECG, le VCG et les cartes isopotentielles du cœur normal. De plus, les isochrones d'activation doivent être similaires à ceux obtenus expérimentalement. Les différentes étapes permettant d'obtenir les potentiels à la surface du torse constituent l'essentiel du chapitre.

4.1. Potentiels d'action

Tel que mentionné, les potentiels d'action des cellules ventriculaires sont calculés en apportant des modifications au modèle ionique de Luo et Rudy (1991). Les courants passant au travers de la membrane cellulaire sont responsables de la forme caractéristique du potentiel d'action. Ces courants sont définis par les variables de portes qui simulent l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques. La figure 4.1 présente l'évolution des différentes variables de portes, du modèle de Luo et Rudy (1991), en fonction du potentiel transmembranaire.

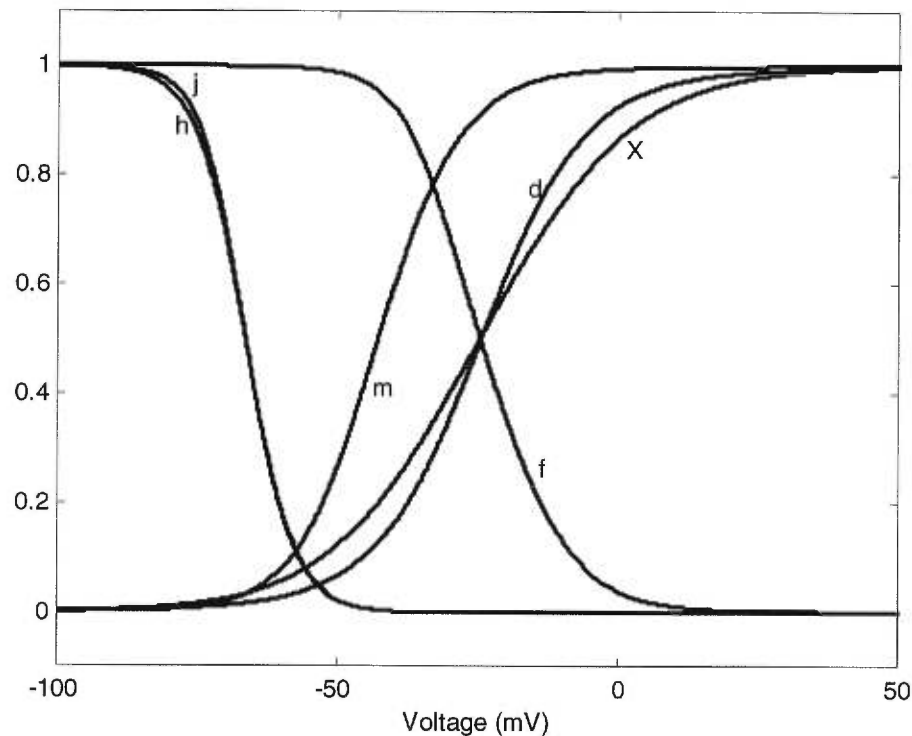


Figure 4.1 : Évolution des variables de portes m_{∞} , h_{∞} , j_{∞} , d_{∞} , f_{∞} et X en fonction du potentiel transmembranaire (modèle de Luo et Rudy (1991)).

Tel qu'expliqué à la section 3.2.2.1, la forme du potentiel d'action du modèle de Luo et Rudy (1991) a été modifiée afin de mieux représenter les cellules endocardiques, épocardiques et M chez l'humain (Drouin *et al.*, 1995). La forme des potentiels est présentée à la figure 4.2. Ces formes ont été obtenues avec les valeurs de f_{ac} et G_{K1} mentionnées à la section 3.2.2.1. Ces valeurs ont été choisies par une procédure d'essais et d'erreurs afin d'obtenir une forme raisonnable pour l'onde T de l'ECG. Le potentiel de repos des cellules M est plus élevé que le potentiel des cellules endocardiques et épocardiques. La durée du potentiel d'action des cellules M est plus grande: il y a une différence de 78 ms entre les types de potentiels d'action. Le tableau IV résume les caractéristiques des potentiels d'action.

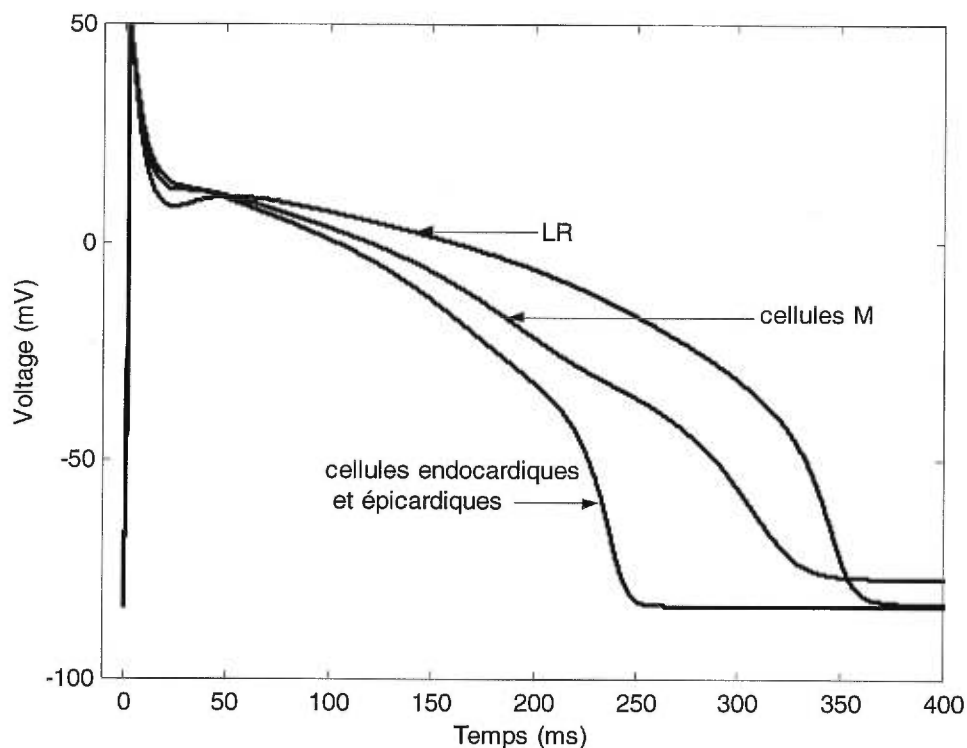


Figure 4.2 : Potentiels d'action d'une cellule endocardique ou épicaordique, d'une cellule M et d'une cellule du modèle de Luo et Rudy (1991) obtenus lors de simulations en cellules isolées avec un pas de temps $\Delta t_1 = 25 \mu\text{s}$ durant la dépolarisation, et, $\Delta t_2 = 50 \mu\text{s}$ durant de la repolarisation. La stimulation ($10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) est appliquée tant que $V_m < 30 \text{ mV}$.

Caractéristiques	Cellules endocardiques et cellules épicaordiques	Cellules M
Potentiel de repos	- 84 mV	- 77 mV
Durée du potentiel d'action à 90 % de la repolarisation	242 ms	320 ms
\dot{V}_{max}	427 V/s	430 V/s

Tableau IV : Caractéristiques du potentiel d'action d'une cellule endocardique, épicaordique et M en cellule isolée lorsqu'un pas de temps $\Delta t_1 = 25 \mu\text{s}$ est utilisé lors de la dépolarisation, et $\Delta t_2 = 50 \mu\text{s}$ lors de la repolarisation. La quantité \dot{V}_{max} est la pente maximale de la phase montante du potentiel d'action.

L'influx électrique se propage car les cellules du muscle cardiaque sont couplées. Une simulation dans un bloc de tissu permet de calculer les vitesses de propagation longitudinale et transverse. Le long des fibres cardiaques, la vitesse de propagation est de 0,82 m/s pour les cellules endocardiques et épicaudiques et de 0,92 m/s pour les cellules M. Dans la direction transverse aux fibres, la vitesse de conduction est de 0,62 m/s et 0,65 m/s respectivement. Ces valeurs ont été obtenues lors d'une simulation de la propagation de l'activité électrique dans un bloc de tissu dont les fibres sont orientées parallèlement.

4.2. Propagation de l'activité électrique dans un modèle de cœur

La figure 4.3 montre les coupes longitudinale et transverse de la géométrie du cœur. Les cellules M sont représentées en bleu, les cellules endocardiques en jaune et les cellules épicaudiques en vert. Les cellules M représentent 52 % des cellules des ventricules. Les cellules rouges représentent les points de transition Purkinje-myocarde. La stimulation des points de transition Purkinje-myocarde à des temps déterminés initie la propagation dans les ventricules. Les temps où les points de transition sont stimulés et la position de ces points dans la géométrie ont été ajustés par Lorange et Gulrajani (1993) de façon à obtenir des potentiels électrocardiographiques normaux lorsque les ventricules sont activés par ces points. L'anisotropie du myocarde est incluse dans le modèle, l'orientation des fibres cardiaques est présentée à la figure 4.4. La figure 4.5 montre les isochrones d'activation des cellules suite à une simulation. Un temps d'activation représente le moment où une cellule se dépolarise. La durée d'une simulation avec 8 processeurs

dure en moyenne 20 heures, ce qui implique qu'une simulation avec un seul processeur prendrait, au minimum, environ 8 jours.

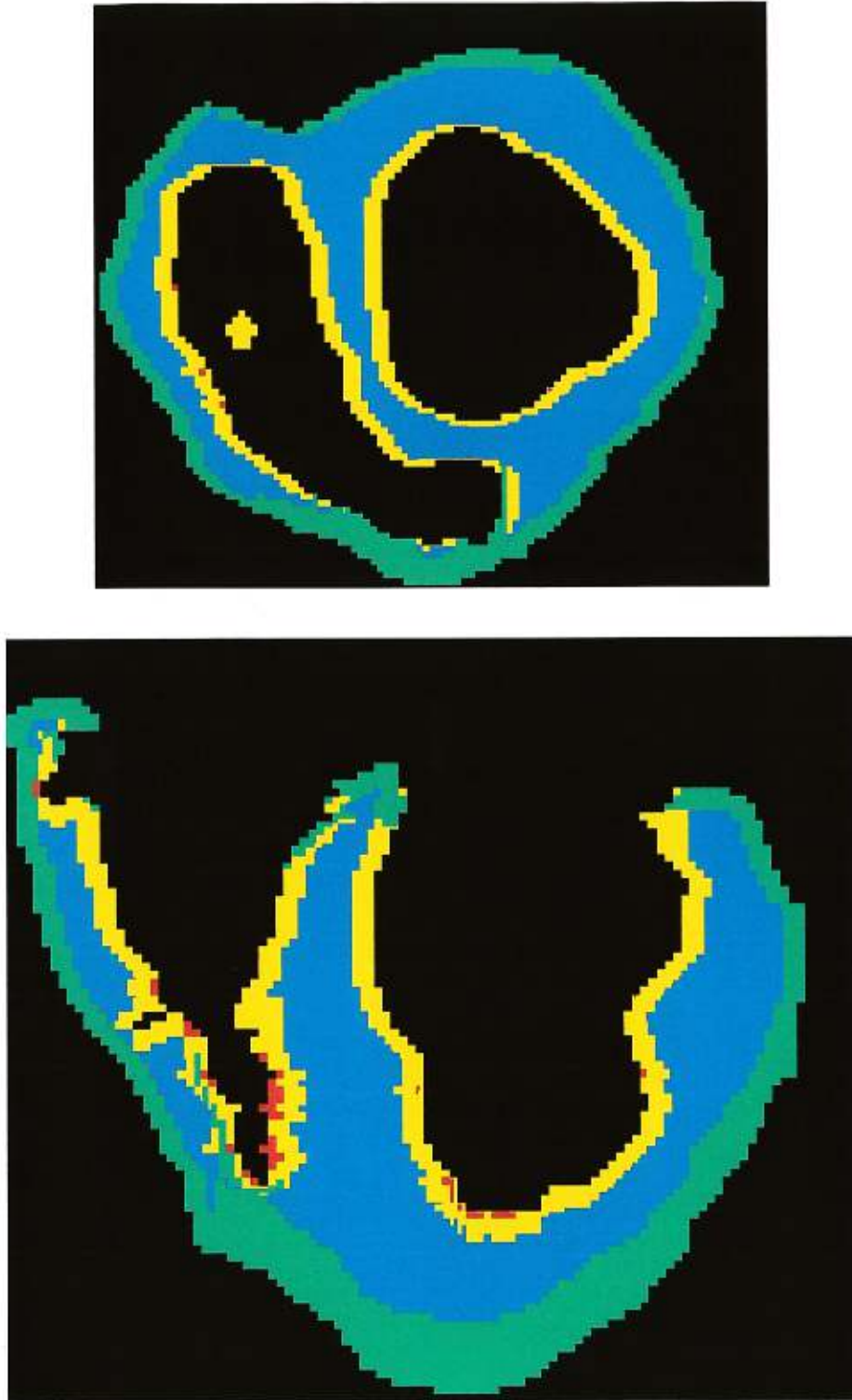


Figure 4.3 : Coupes A) longitudinale et B) transversale de la géométrie du cœur utilisées pour simuler la propagation de l'activité électrique dans les ventricules. Les cellules en bleues représentent les cellules M, les jaunes les cellules endocardiques, les vertes les cellules épicaudiques et les rouges les points de transition Purkinje-myocarde.

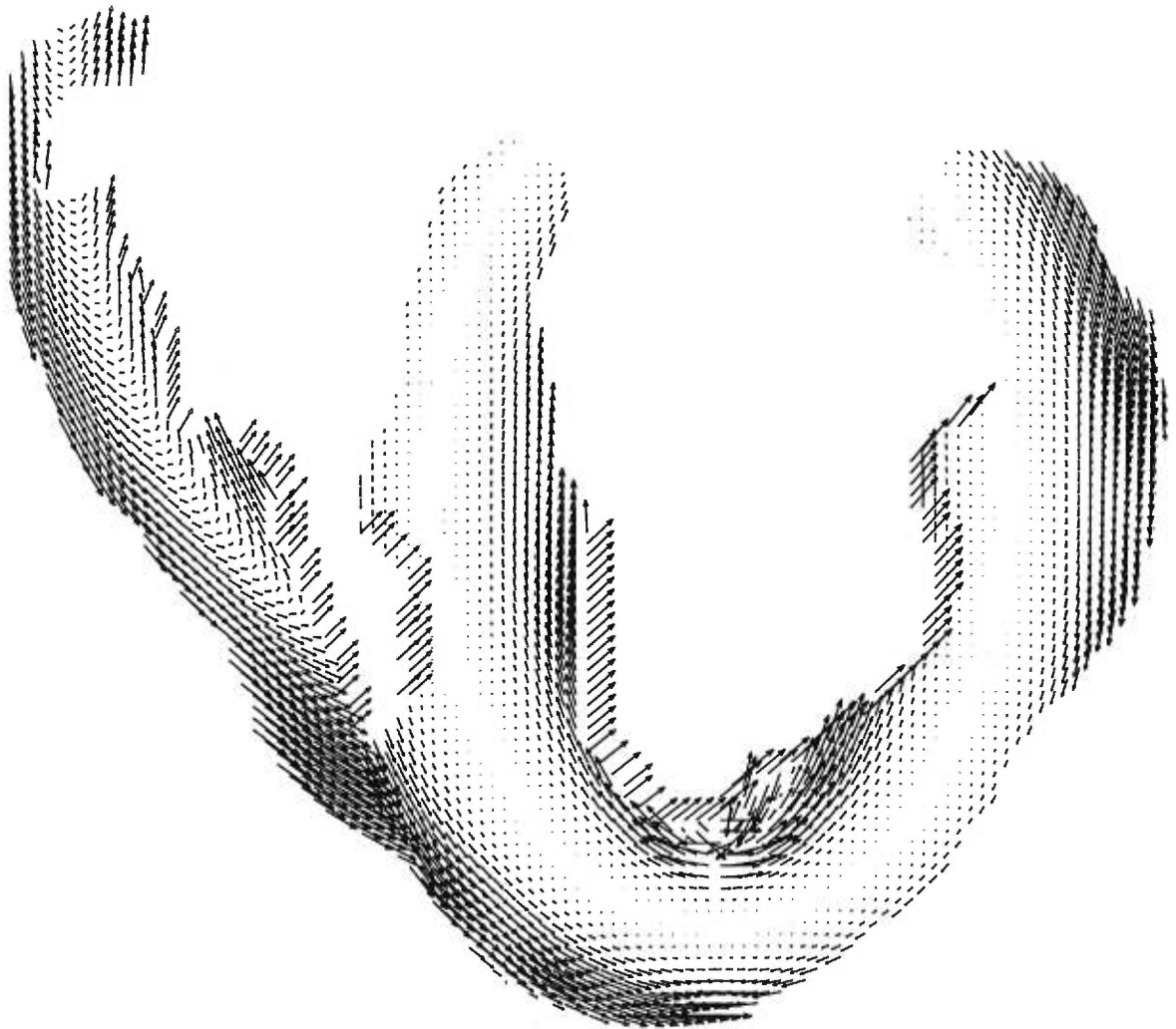


Figure 4.4 : Coupe longitudinale montrant l'orientation des fibres cardiaques dans les ventricules. Les vecteurs indiquent l'orientation des fibres.

0 ms

74 ms

55

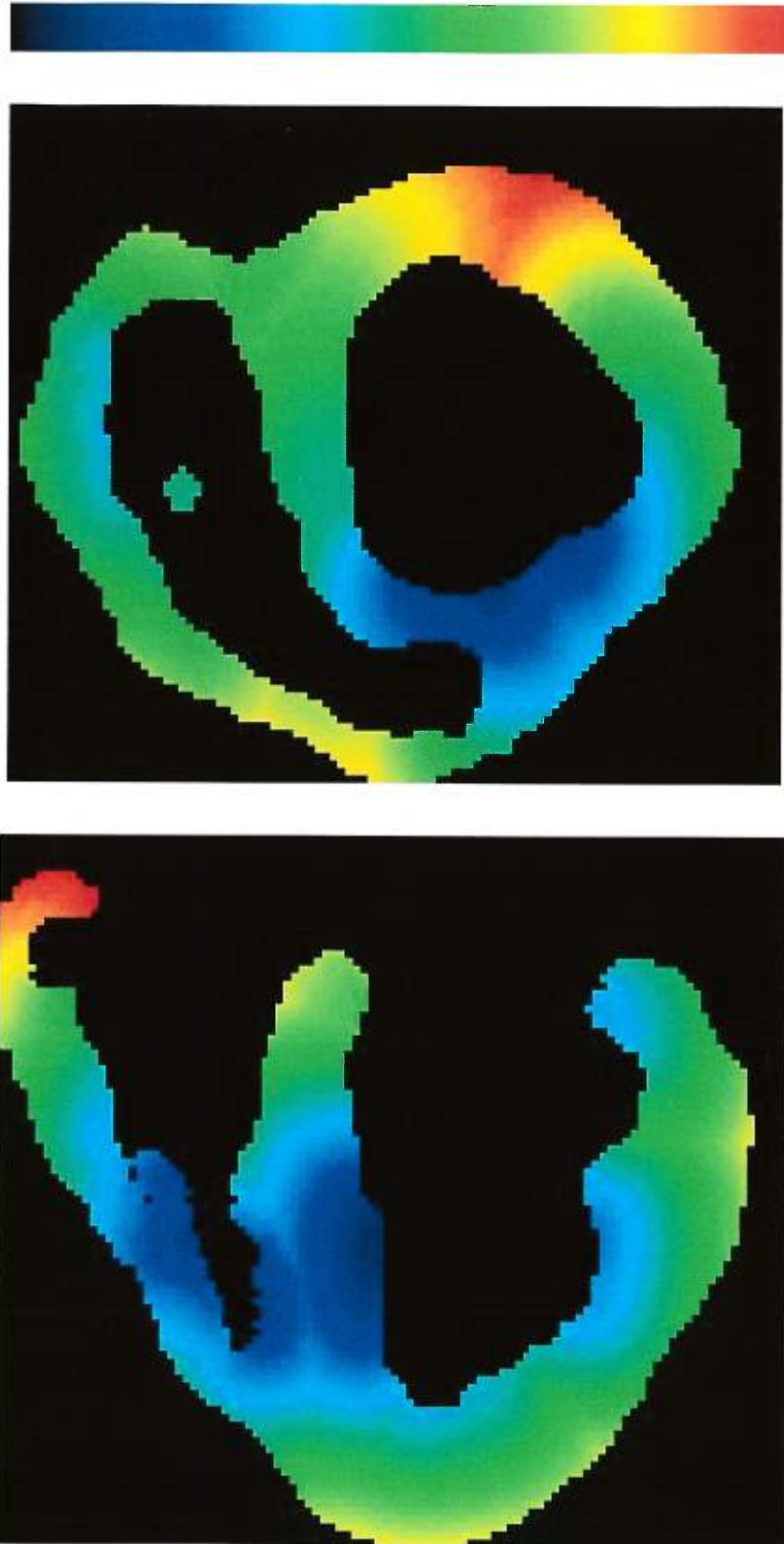


Figure 4.5 : Isochrones d'activation obtenus lors de la simulation de la propagation de l'activité électrique du cœur normal. Les temps correspondent au potentiel transmembranaire maximal. L'échelle des temps varie de 0 ms (bleu) à 74 ms (rouge).

4.2.1. Couplage électrotonique

La simulation de l'activité électrique dans la géométrie de la figure 4.3 provoque une diminution du gradient de durée des potentiels dans le myocarde. La durée des potentiels d'action dans la région des cellules M du modèle de cœur est inférieure à la durée obtenue avec un modèle d'une cellule M isolée. Le phénomène inverse se produit dans les régions de cellules endocardiques et épocardiques: la durée des potentiels d'action est plus longue dans le modèle de cœur que dans un modèle d'une cellule endocardique ou épocardique isolée. Il se produit un lissage des potentiels d'action dans la géométrie dû au couplage cellulaire. Un exemple est présenté au tableau V. On remarque que les durées des potentiels d'action à l'épicarde, à l'endocarde et dans la région des cellules M sont différentes de celles obtenues en cellules isolées.

Durée des potentiels d'action	Cellules endocardiques	Cellules M	Cellules épocardiques
Dans la paroi ventriculaire gauche	274 ms	310 ms	255 ms
À l'apex	286 ms	317 ms	288 ms
Dans un modèle de cellule isolée	242 ms	320 ms	242 ms

Tableau V : Durée des potentiels d'action pour des points situés dans la paroi ventriculaire gauche, à l'apex et dans des cellules isolées.

4.3. Potentiels à la surface du torse

La variation du potentiel transmembranaire dans le temps en chaque nœud permet de calculer 58 dipôles équivalents. Les dipôles équivalents sont ensuite

utilisés pour déterminer l'ECG, le VCG et les cartes isopotentielle. Ces résultats sont présentés aux figures 4.6, 4.7 et 4.8 respectivement.

Les isochrones d'activation sont comparables aux cas normaux trouvés dans la littérature (Durrer *et al.*, 1970). L'ECG, le VCG et les cartes isopotentielle peuvent aussi être considérés comme normaux. L'ECG et le VCG sont semblables aux résultats de Reddy et Gould (1977) et les cartes isopotentielle sont comparables à celles de Taccardi *et al.* (1976).

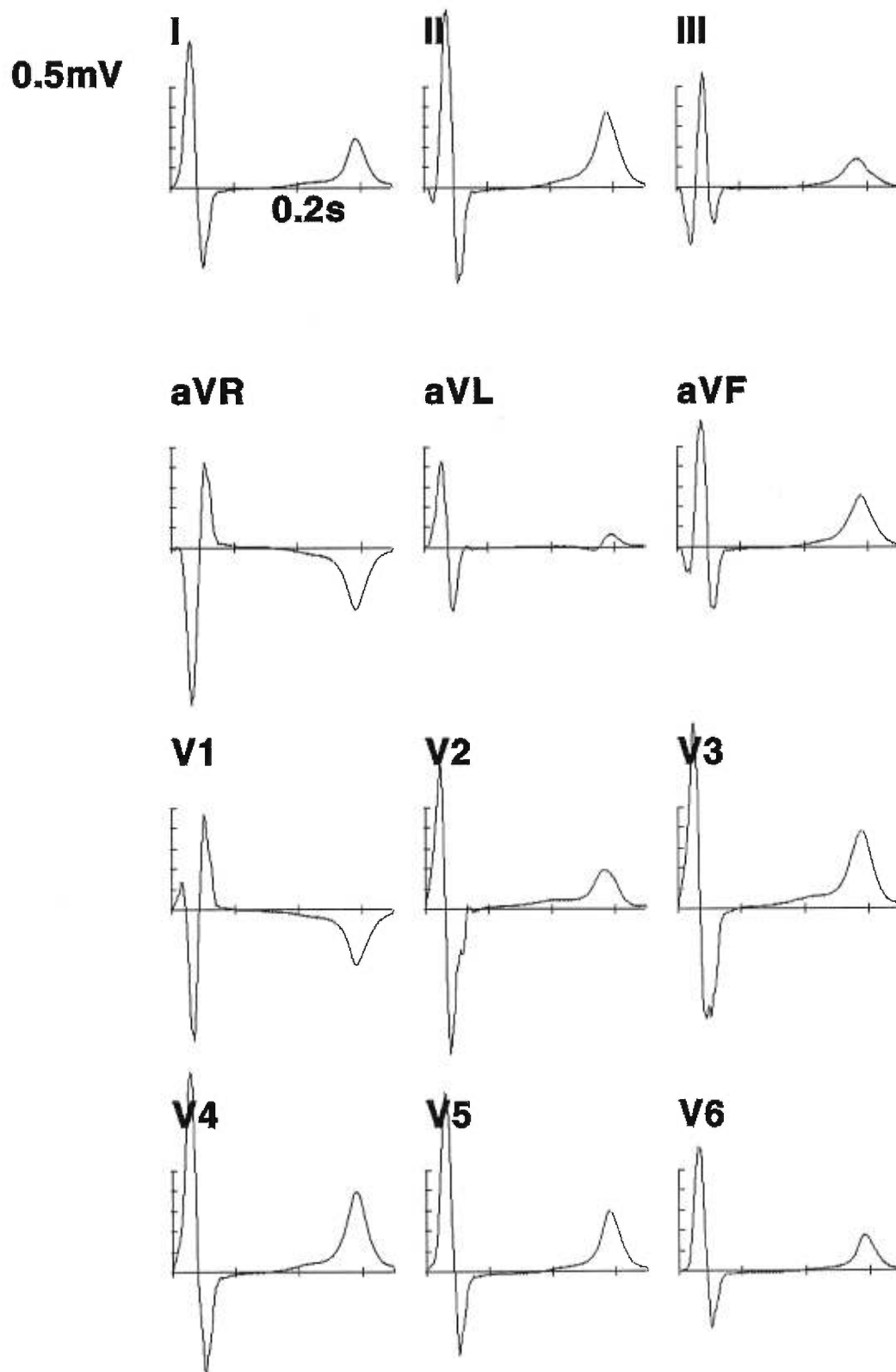


Figure 4.6 : Électrocardiogramme représentant la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire d'un cœur humain ne présentant aucune pathologie.

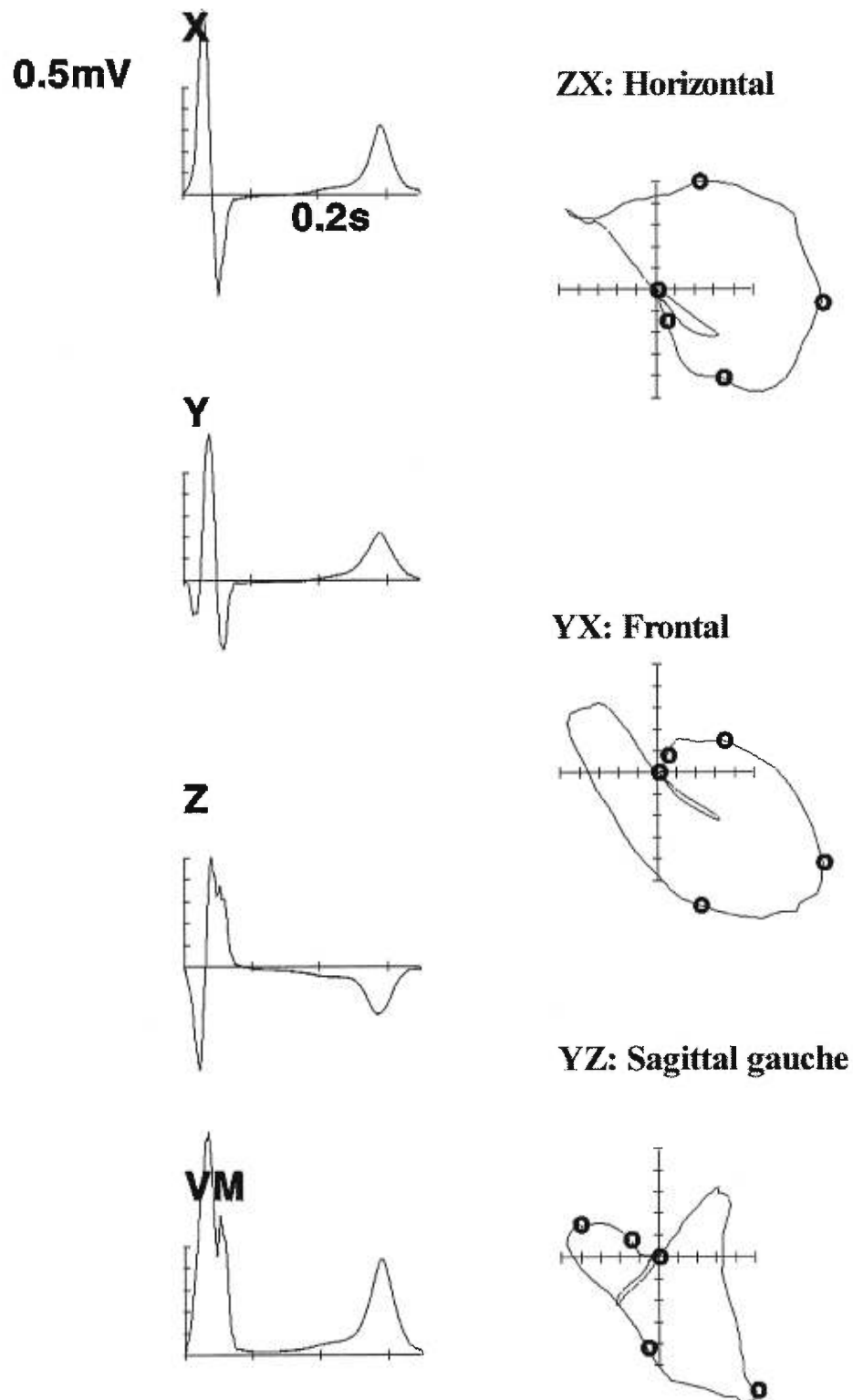


Figure 4.7 : Vectocardiogramme représentant la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire d'un cœur humain ne présentant aucune pathologie. Les cercles sur les boucles indiquent les temps 0, 10, 20, 30 et 40 ms respectivement. Le tracé VM représente la magnitude instantanée du vecteur soit $\sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}$.

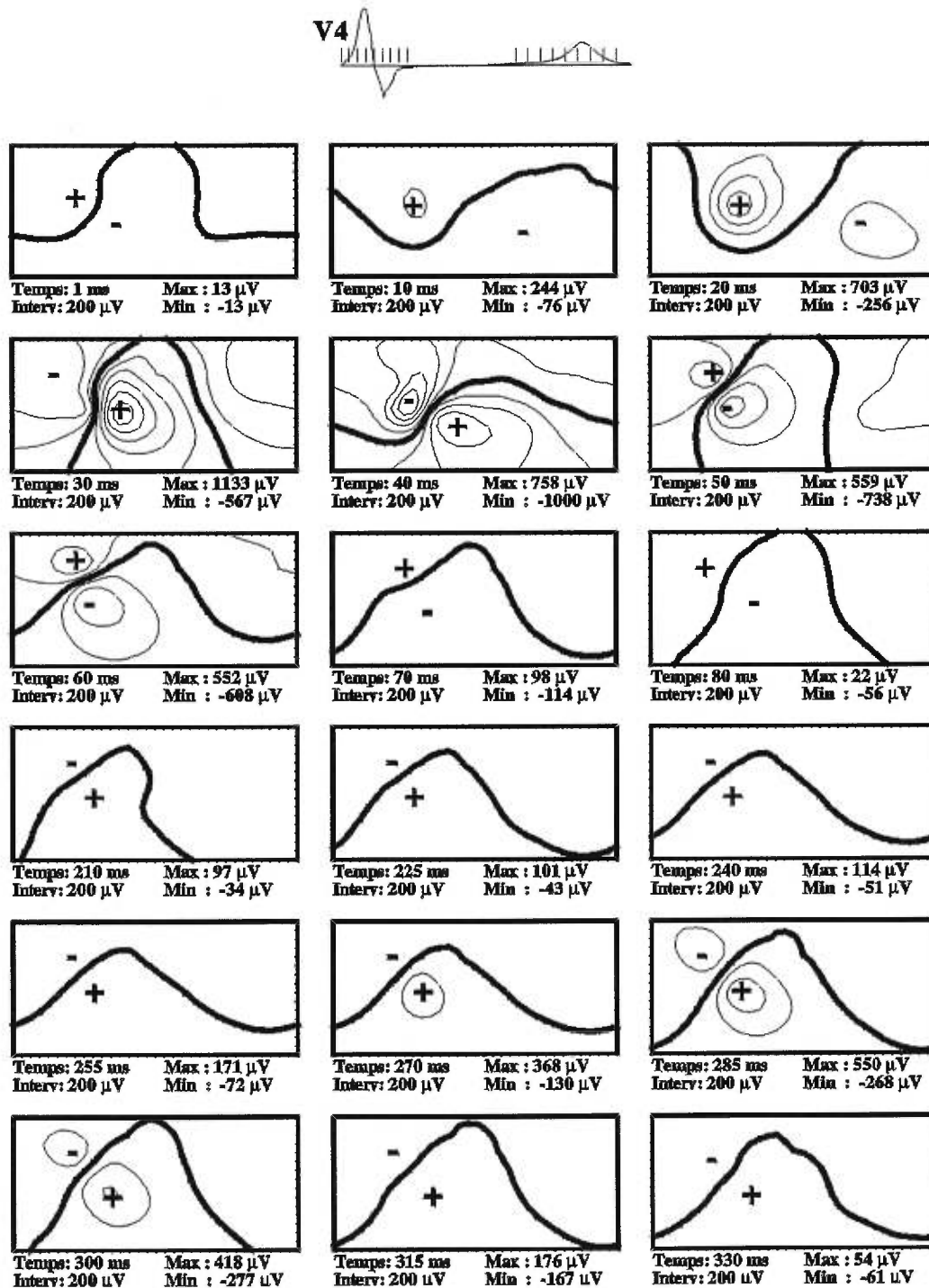


Figure 4.8 : Cartes isopotentielles représentant la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire d'un cœur humain ne présentant aucune pathologie. Le temps correspondant à chaque carte est indiqué sur la dérivation V4 (ECG du haut). La moitié gauche de chaque carte représente la surface antérieure du torse et la moitié droite, le dos.

CHAPITRE 5:

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Un modèle de cœur humain simulant la propagation de l'activité électrique est utile s'il incorpore de nombreuses caractéristiques physiologiques et s'il permet de simuler adéquatement le cœur normal ou pathologique.

5.1. Discussion

5.1.1. Géométrie de cœur

Pour simuler la propagation de l'activité électrique, la géométrie du modèle de cœur de Lorange et Gulrajani (1993) a été utilisée. Les simulations ont été effectuées avec 3 types de cellules: les cellules M, les cellules endocardiques et épiscopardiques. La position des cellules M dans la géométrie a été choisie pour simuler le plus fidèlement la repolarisation ventriculaire. L'ajout ou le retrait de cellules M dans la géométrie a un effet marqué sur l'onde T de l'ECG. La position des cellules M a été définie de façon à obtenir l'onde T normale c'est pourquoi la position des cellules M dans la géométrie ne corrèle pas exactement avec les données expérimentales. Dans le modèle, les cellules M sont placées plus près de l'endocarde que de l'épicarde. De plus, les cellules M représentent 30 % de la masse cellulaire des ventricules chez l'humain (Drouin *et al.*, 1995) tandis que dans le modèle elles représentent 52 %. Ces différences peuvent être causées par le couplage cellulaire

différent qui existe entre les cellules endocardiques et M et entre les cellules M et épiscopardiques. Selon Drouin *et al.* (1995), la transition entre les cellules endocardiques et M est graduelle tandis qu'entre les cellules M et épiscopardiques, la transition est rapide. Ceci implique un couplage faible entre les cellules M et épiscopardiques. Dans le modèle de cœur développé, le couplage cellulaire est le même pour toutes les cellules. Il serait donc intéressant d'améliorer le modèle en utilisant des conductivités longitudinales et transverses différentes pour les cellules endocardiques, M et épiscopardiques. Les variations de conductances dans le cœur pourraient être à l'origine du manque de concordance entre la position des cellules M dans la géométrie - nécessaire pour obtenir une onde T normale - et les données physiologiques.

5.1.2. Propagation de l'activité électrique

La propagation de l'activité électrique dans les ventricules débute aux points de transition entre les fibres de Purkinje et le myocarde. Ces points sont stimulés à des temps bien précis simulant la propagation dans le réseau spécialisé de conduction, tel qu'utilisé par Lorange et Gulrajani (1993). Un modèle de cœur idéal devrait inclure un système de conduction spécialisé plus près de la réalité. La technique des fractales de Berenfeld *et al.* (1993) permet d'inclure le réseau de conduction. Une autre alternative consiste à utiliser l'équation du câble et un modèle ionique pour chaque cellule du réseau de conduction (Pollard et Barr (1991)). Dans le modèle actuel, la forme caractéristique du potentiel d'action des cellules de

transition en cellule isolée est identique à celle des cellules endocardiques et épiscopardiques.

5.1.2.1. Potentiel d'action

Plusieurs modèles de potentiel d'action peuvent être utilisés pour simuler les courants ioniques. Notre choix de modèle repose sur les deux critères suivants:

- le modèle ionique doit inclure, de façon réaliste, les courants responsables de la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire;
- la simulation doit être effectuée dans un temps raisonnable.

Le temps nécessaire pour simuler la dynamique des courants est le facteur limitant de notre étude. Par exemple, pour déterminer la valeur du potentiel à un pas de temps pour une cellule, il faut évaluer 8 variables avec le modèle de Luo et Rudy (1991) comparativement à 13 pour le modèle de Luo et Rudy (1994). Donc, la simulation d'un potentiel d'action d'une cellule durant 350 ms en utilisant un pas de temps de 25 μ s nécessite 112 000 itérations avec le modèle de Luo et Rudy (1991) comparativement à 182 000 avec le modèle de Luo et Rudy (1994). La durée et la quantité de mémoire nécessaire pour effectuer une simulation étant des facteurs importants à considérer dans notre étude, nous avons utilisé le modèle de Luo et Rudy (1991). Bien que ce modèle permet de simuler adéquatement la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire, les potentiels d'action générés ne sont pas spécifiques aux cellules cardiaques humaines. Il a donc fallu modifier la durée des potentiels d'action afin de simuler des potentiels thoraciques similaires à ceux chez l'humain.

La durée des potentiels d'action des cellules ventriculaires ont été modulés de façon à générer l'ECG, le VCG et les cartes isopotentielles d'un cœur normal. Cependant les durées utilisées dans le modèle de cœur sont inférieures aux valeurs *in vivo* présentées dans la littérature (Drouin *et al.*, 1995; Anyukhovskiy *et al.*, 1999)

Afin d'obtenir des potentiels d'action représentant plus fidèlement les cellules ventriculaires, la valeur maximale des potentiels d'action doit être diminuée. Le maximum du potentiel d'action de Luo et Rudy (1991) est de 50 mV tandis que chez l'humain, il est d'environ 18 mV (Drouin *et al.*, 1995). Des simulations ont été effectuées pour diminuer le maximum en modulant la constante de temps τ_j qui intervient dans le calcul du courant I_{Na} du modèle de Luo et Rudy (1991). Ceci n'a pas permis d'améliorer l'ECG: le QRS de la dérivation V2, par exemple, présente des irrégularités avec cette modification. De plus, des simulations avec des formes de potentiels d'action différentes pour les cellules endocardiques et épicaudiques ne permettent pas, pour l'instant, d'améliorer l'électrocardiogramme. Ces résultats peuvent être causés par plusieurs facteurs (courants ioniques, couplage cellulaire, discrétisation...). Mais, ces résultats suggèrent qu'il est important d'utiliser des modèles ioniques réalistes pour simuler les potentiels d'action des différentes cellules cardiaques.

5.2.1.2. Couplage cellulaire

La simulation de la propagation de l'activité électrique avec 2 formes de potentiel d'action provoque une homogénéisation de la durée des potentiels d'action

au travers de la paroi ventriculaire. Ce résultat appuie l'hypothèse de Anyukhovsky *et al.* (1999) qui stipule que les interactions électrotoniques permettent de maximiser l'homogénéité de la repolarisation dans les différentes couches myocardiques. Cette hypothèse permet d'expliquer pourquoi les propriétés électrophysiologiques *in vivo* mesurées dans des cellules isolées et dans des tissus sont si différentes.

5.1.2.3. Anisotropie du myocarde

L'anisotropie du myocarde est considérée dans le modèle de cœur. Des ellipsoïdes homofocales définissent des feuillets de fibres parallèles aux surfaces endocardique et épocardique. L'angle d'une fibre, décrit par un polynôme de troisième degré, varie de 180° entre l'endocarde et l'épicarde. L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique de la diffusion de l'eau dans le myocarde, une méthode non-invasive, permettrait de définir plus précisément l'architecture des fibres (Reese *et al.*, 1995). Il y a une bonne corrélation entre la direction de cette diffusion et la direction des fibres myocardiques. Ceci permet d'obtenir l'orientation des fibres *in vivo* chez l'humain.

5.1.2.4. Méthodes numériques utilisées

La méthode des différences finies a été utilisée pour calculer les potentiels transmembranaires. La composante temporelle a été résolue avec la méthode explicite d'Euler et le courant de diffusion a été calculé avec la méthode de Salaheen et Ng (1997; 1998). Cette méthode permet d'inclure l'anisotropie du myocarde dans

le calcul du courant de diffusion. Elle est générale et pourra être appliquée à un tissu composé de régions de conductivité différente.

Afin de diminuer la durée de la simulation, deux pas de temps ont été utilisés. Lorsque toutes les cellules du tissu sont dépolarisées, le pas de temps est augmenté. Cet artifice ne peut pas être utilisé dans le cas d'une simulation à plusieurs battements tel qu'une simulation de la réentrée. Afin de réaliser des simulations de réentrée, il est nécessaire d'utiliser des méthodes numériques plus performantes comme la méthode adaptative dans le temps et dans l'espace de Cherry *et al.* (2000). Cet algorithme permet de détecter automatiquement si le calcul du potentiel transmembranaire peut être effectué ou non avec un maillage plus gros. Le nombre de nœuds varie localement de façon à obtenir une erreur inférieure à un seuil. De plus, le pas de temps change localement avec la discrétisation spatiale. Cette méthode permet de réduire le temps et la mémoire nécessaires d'un facteur 5, sans perte de précision, comparativement à un algorithme où on utilise un maillage uniforme dans le temps et dans l'espace ayant une bonne résolution (Cherry *et al.*, 2000).

5.1.3. Parallélisme

La simulation de la propagation de l'activité électrique dans un modèle réaliste de cœur ne peut pas s'effectuer sans le traitement parallèle. Une simulation durerait au minimum 8 jours sur un ordinateur monoprocesseur en supposant que l'ordinateur sur lequel la simulation est effectuée possède suffisamment de mémoire. Le calcul des courants ioniques est la partie du programme qui demande le plus de

puissance de calcul. Une machine multiprocesseur a été utilisée pour effectuer les calculs mais un réseau d'ordinateurs aurait pu être utilisé. Le traitement parallèle est un outil informatique nécessaire et de plus en plus connu pour étudier des phénomènes biologiques.

5.1.4. Potentiels à la surface du torse

Les isochrones d'activation, l'ECG, le VCG et les cartes isopotentielles obtenus à partir des potentiels transmembranaires simulés dans le cœur concordent relativement bien avec les données cliniques. De plus, ces résultats sont semblables à ceux obtenus par Lorange et Gulrajani (1993). Nos résultats valident le modèle de cœur et confirment que la discrétisation spatiale et temporelle est suffisante pour simuler l'activité électrique du cœur normal.

La polarité et l'amplitude de l'onde T sur l'ECG concordent bien avec les données cliniques. Toutefois, l'intervalle ST est long et la pente de la montée de l'onde T n'est pas suffisamment prononcée. Ceci s'explique par le faible gradient de durée entre les cellules M et épocardique. Il est difficile d'augmenter le gradient à cause de l'effet électrotonique et du couplage cellulaire.

Il est à noter que les paramètres tel les conductivités, β et ξ ont été choisis afin d'obtenir des patrons d'activation et des potentiels thoraciques le plus près possible des données cliniques pour un cœur normal. Toutefois, il reste à vérifier si, sans modifier les paramètres, le modèle peut simuler des pathologies cardiaques tel la pré-excitation, l'ischémie et l'infarctus.

5.2. Conclusions

La nouvelle génération de modèles de cœur doit inclure une représentation réaliste de la propagation de l'activité électrique. L'objectif du projet a été de simuler la propagation de l'activité électrique dans une géométrie des ventricules d'un cœur humain en utilisant un modèle ionique pour simuler la dynamique des membranes (Luo et Rudy, 1991). Le modèle de ventricules est anisotrope et inhomogène, une description analytique de l'orientation des fibres a été utilisée. La propagation s'effectue préférentiellement le long des fibres cardiaques et un rapport égal d'anisotropie des milieux intracellulaire et interstitiel a été utilisé.

La simulation de la propagation nécessite une puissance de calcul importante c'est pourquoi le traitement parallèle est nécessaire. La programmation parallèle permet à plusieurs processeurs d'exécuter différentes parties d'un même programme simultanément afin de réduire le temps nécessaire pour effectuer une simulation.

Les potentiels à la surface d'un modèle inhomogène de torse ont été calculés à partir des potentiels transmembranaires. L'ECG, le VCG et les cartes isopotentielles simulés sont en accord avec les données cliniques du cœur normal.

Le modèle de cœur développé offre de multiples possibilités. Une représentation de l'anatomie à partir d'images de résonance magnétique permettrait d'inclure la géométrie des oreillettes et de d'améliorer la géométrie des ventricules. De plus, un représentation adéquate du réseau de conduction et de l'orientation des fibres cardiaques améliorerait le modèle. L'incorporation de conductivités différentes pour chaque type de cellule et de modèles ioniques réalistes permettraient

une simulation plus juste de la propagation de l'activité électrique. Afin de simuler la réentrée, l'algorithme de Cherry *et al.* (2000) doit être incorporé au modèle.

BIBLIOGRAPHIE

Ames W.F. (1977), “Numerical methods for partial differential equations”, 2^o edition, Academic Press, New York, 365.

Antzelevitch C., Shimizu W., Yan G.X., Sicouri S. (1998), “Cellular Basis for QT Dispersion”, *J. Electrocardiol.* 30 Suppl.,168-175.

Anyukhovskiy E.P., Sosunov E.A., Gainullin R.Z., Rosen M.R. (1999), “The controversial M cell”, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 10: 244-260.

Aoki M., Okamoto Y., Musha T., Harumi K. (1987), “Three-dimensional simulation of the ventricular depolarization and repolarization process and body surface potentials: normal heart and bundle branch block”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 17: 141-146.

Barnard A.C.L., Duck I.M., Lynn M.S. (1967a), “The application of electromagnetic theory to electrocardiology. I. Derivation of integral equations”, *Biophys. J.* 7: 443-462.

Barnard A.C.L., Duck I.M., Lynn M.S. (1967b), “The application of electromagnetic theory to electrocardiology. II. Numerical solution of the integral equations”, *Biophys. J.* 7: 463-491.

Barr R.C., Pilkington T.C., Boineau J.P., Spach M.S. (1966), "Comparing methods of generating surface potentials", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 13: 88-92.

Barr R.C., Plonsey R. (1984), "Propagation of excitation in idealized anisotropic two-dimensional tissue", *Biophys. J.* 45: 1191-1202.

Berbari E.J., Collins S.M., Arzbaecher R. (1983), "Orthogonal surface lead recordings of His-Purkinje activity: comparison of actual and simulated waveforms", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* BME-30: 160-167.

Berenfeld O., Sadeh D., Abboud S. (1993), "Modeling of the heart's ventricular conduction system using fractal geometry: spectral analysis of the QRS complex", *Ann. Biomed. Eng.* 21:125-34.

Berenfeld O., Abboud S. (1996), "Simulation of cardiac activity and the ECG using a heart model with a reaction-diffusion action potential", *Med. Eng. Phys.* 18: 615-25.

Berenfeld O., Jalife J. (1998), "Purkinje-muscle reentry as a mechanism of polymorphic ventricular arrhythmias in a 3-dimensional model of the ventricles", *Circ. Res.* 82: 1063-1077.

Beyar R., Sideman S. (1984), "A computer study of the left ventricular performance based on fiber architecture, sarcomere dynamics, and transmural electrical propagation velocity", *Circ. Res.* 55: 358-375.

Cherry E.M., Greenside H.S., Henriquez C.S. (2000), "A space-time adaptative method for simulating complex cardiac dynamics", *Phys. Rev. Lett.* 84: 1343-1346.

Chudin E., Garfinkel J. Weiss J., Karplus W., Kogan B. (1998), "Wave propagation in cardiac tissue and effects of intracellular calcium dynamics (computer simulation study)", *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 69: 225-236.

Colli-Franzone P., Guerri L., Viganotti C. (1983), "Oblique dipole layer potentials applied to electrocardiology", *J. Math. Biol.* 17: 93-124.

Colli-Franzone P., Guerri L., Taccardi B. (1993a), "Spread of excitation in a myocardial volume. Simulation studies in a model of ventricular muscle activated by point stimulation", *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 4: 144-160.

Colli-Franzone P., Guerri L., Taccardi B. (1993b), "Potential distributions generated by point stimulation in a myocardial volume. Simulation studies in a model of anisotropic ventricular muscle", *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 4: 438-458.

Courtemanche M., Ramirez R.J., Nattel S. (1998), "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model", *Am. J. Physiol.* 275(1 Pt 2):H301-21.

Cuffin B.N., Geselowitz, D.B. (1977), "Studies of the electrocardiogram using realistic cardiac and torso models", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 24: 242-252.

D'Alché P., Ducimetiere P., Lacombe P. (1974), "Computer model of cardiac potential distribution in an infinite medium and on the human torso during ventricular activation", *Circ. Res.* 34: 719-729.

DiFrancesco D., Noble D. (1985), "A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes", *Phil. Trans. Roy. Soc. London B* 307: 353-398.

Drouhard J.-P., Roberge F.A. (1982a), "The simulation of repolarization events of the cardiac Purkinje fiber action potential", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 29: 481-493.

Drouhard J.-P., Roberge F.A. (1982b), "A simulation study of the ventricular myocardial action potential", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* BME-29: 494-502.

Drouin E., Charpentier F., Gauthier C., Laurent K., Le Marec H. (1995), "Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart : evidence of M cells", *J. Am. Coll. Cardiol.* 26: 185-192.

Dubé B., Gulrajani R.M., Lorange M., LeBlanc A.-R., Nasmith, Nadeau R.A. (1996), “A computer heart model incorporating anisotropic propagation. IV. Simulation of regional myocardial ischemia”, *J. Electrocardiol.* 29: 91-103.

Durrer D., van Dam R.T., Freud G.E., Janse M.J., Meiler F.L., Arzbaecher R.C. (1970), “Total excitation of the isolated human heart”, *Circulation* 41: 899-912.

Ebihara L., Johnson E.A. (1980), “Fast sodium current in cardiac muscle”, *Biophys. J.* 32: 779-790.

Eifler W.J., Macchi E., Ritsema van Eck H.J., Horacek B.M., Rautaharju P.M. (1981), “Mechanism of generation of body surface electrocardiographic P-waves in normal, middle, and lower sinus rhythms”, *Circ. Res.* 48: 168-182.

Ferziger J.H. (1998), Numerical methods for engineering application, 2^e édition, John Wiley & Sons inc., New York, 378.

Fishler M.G., Thakor N.V. (1991), “A massively parallel computer model of propagation through a two-dimensional cardiac syncytium”, *PACE* 14: 1694-1699.

Fitzhugh R. (1961), “Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane”, *Biophys. J.* 1: 445-466.

Geist A., Beguelin A., Dongarra J., Jiang W., Manchek R., Sunderam V. (1994), "Parallel virtual machine: A users' guide and tutorial for networked parallel computing", 279.

Gropp W., Lusk E., Skjellum A. (1994), "Portable parallel programming with the message-passing interface", 307.

Gulrajani R.M. (1998), "Bioelectricity and magnetism", John Wiley & Sons inc., New York, 729.

Harrild D.M., Henriquez C.S. (1997), "A finite volume model of cardiac propagation", *Ann. Biomed. Eng.* 25: 315-334.

Hecht E. (1991), "Optics", Addison-Wesley, Massachusetts, 676.

Hilgemann D.W., Noble D. (1987), "Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms", *Proc. R. Lond. Biol. Sci.* 240: 83-96.

Holland J. (1959), "A universal computer capable of executing an arbitrary number of subprograms simultaneously", *Proc. East Joint Computer Conference* 16: 108-113.

Hooke N., Henriquez C.S., Lankford P., Rose D. (1994), "Linear algebraic transformations of the bidomain equations: Implications for numerical methods", *Math. Biosci.* 120: 127-146.

Horacek B.M. (1974), "Numerical model of an inhomogeneous human torso", Advances in cardiology, vol. 10, édité par Rush S., Leleschkin E., Karegr S., 51-57.

Hren R., Nenonen J., Horacek B.M. (1998), "Simulated epicardial potential maps during paced activation reflect myocardial fibrous structure", *Ann. Biomed. Eng.* 26: 1022-1035.

Huiskamp G. (1998), "Simulation of depolarization in a membrane-equations-based model of the anisotropic ventricle", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 45: 847-855.

Hunter P.J., Smaill B.H. (1988), "The analysis of cardiac function: a continuum approach", *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 52: 101-164.

Ishikawa T., Okajima M., Niimi N., Koike Y., Toyama J., Yamada K. (1980), "Genesis of body surface potential maps of the non-transmural infarctions", *Jpn. Circ. J.* 44: 128-136.

Keener J.P., Panfilov A.V. (1995), "Three-dimensional propagation in the heart: the effects of geometry and fiber orientation on propagation in myocardium", dans *Cardiac*

Electrophysiology From Cell to Bedside, 2e édition, édité par D.P. Zipes et J. Jalife, Philadelphia: W.B. Saunders, chapitre 32.

Laudon J., Lenoski D. (1998), “The SGI Origin: A ccNUMA highly scalable server”, Silicon Graphics, Inc.

Leon L.J., Horacek B.M. (1991a), “Computer model of excitation and recovery in the anisotropic myocardium. I. Rectangular and cubic arrays of excitable elements”, *J. Electrocardiol.* 24: 1-15.

Leon L.J., Horacek B.M. (1991b), “Computer model of excitation and recovery in the anisotropic myocardium. II. Excitation in the simplified left ventricle”, *J. Electrocardiol.* 24: 17-31.

Leon L.J., Horacek B.M. (1991c), “Computer model of excitation and recovery in the anisotropic myocardium. III. Arrhythmogenic conditions in the simplified left ventricle”, *J. Electrocardiol.* 24: 33-31.

Lindblad D.S., Murphey C.R., Clark J.W., Giles W.R. (1996), “A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell”, *Am. J. Physiol.* 271: H1666-H1691.

Lorange M., Gulrajani R.M. (1986), "Computer simulation of the Wolff-Parkinson-White preexcitation syndrome with a modified Miller-Geselowitz heart model", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* BME-33: 862-873.

Lorange M. (1991), "Simulation des blocs de conduction à l'aide d'un modèle de cœur humain incorporant la propagation anisotropique", thèse de doctorat, Université de Montréal.

Lorange M., Gulrajani R.M. (1993), "A computer heart model incorporating anisotropic propagation. I. Model construction and simulation of normal activation", *J. Electrocardiol.* 26: 245-261.

Lorange M., Gulrajani R.M., Nadeau R.A., Préda I. (1993), "A computer heart model incorporating anisotropic propagation. II. Simulations of conduction block", *J. Electrocardiol.* 26: 263-277.

Luo C., Rudy Y. (1991), "A model of ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction", *Circ. Res.* 68:1501-1526.

Luo C., Rudy Y. (1994), "A dynamic model of the cardiac action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes", *Circ. Res.* 74: 1071-1096.

Lynn M.S., Timlake W.P. (1968), "The use of multiple deflations in the numerical solution of singular systems of equations, with applications to potential theory", *SIAM J. Numer. Anal.* 5: 303-322.

McAllister R.E., Noble D., Tsien R.W. (1975), "Reconstruction of the electrical activity, and potentiation", *J. Physiol.* 251: 1-59.

Miller W.T., Geselowitz D.B. (1978), "Simulation studies of the electrocardiogram. I. The normal heart", *Circ. Res.* 43: 301-315.

Muzikant A.L., Henriquez C.S. (1998), "Bipolar stimulation of a three-dimensional bidomain incorporating rotational anisotropy", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 45: 449-462.

Ng K.T., Hutchinson S.A., Gao S. (1995), "Numerical analysis of electrical defibrillation: a parallel approach", *J. Electrocardiol.* 28: 15-20.

Nygren A., Fiset C., Firek L., Clark J.W., Lindblad D.S., Clark R.B., Giles W.R. (1998), "Mathematical model of an adult human atrial cell. The role of K^+ currents in repolarisation", *Circ. Res.* 82: 63-81.

Okajima M., Fujino, T., Kobayashi T., Yamada K. (1968), "Computer simulation of the propagation process in excitation of the ventricles", *Circ. Res.* 23: 203-211.

Pertsov A.M., Davidenko J.M., Salomonsz R., Baxter W.T., Jalife J. (1993), "Spiral wave of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle", *Circ. Res.* 72: 631-650.

Plonsey R., Barr R.C. (1984), "Current flow patterns in two-dimensional anisotropic bisyncytia with normal and extreme conductivities", *Biophys. J.* 45: 557-571.

Plonsey R., Barr R.C. (1987), "Mathematical modeling of electrical activity of the heart", *J. Electrocardiol.* 20: 219-226.

Pollard A.E., Barr R.C. (1991), "Computer simulations of activation in a anatomically based model of the human ventricular conduction system", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 38: 982-996.

Pollard A.E., Burgess M.J., Spitzer K.W. (1993), "Computer simulations of three-dimensional propagation in ventricular myocardium. Effects of intramural fiber rotation and inhomogeneous conductivity on epicardial activation", *Circ. Res.* 72: 744-756.

Porras D., Rogers J.M., Smith W.M., Pollard A.E. (2000), "Distributed computing for membrane-based modeling of action potential propagation", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 47: 1051-1057.

Quan W.L., Rudy Y. (1990), "Unidirectional block and reentry of cardiac excitation. A model study", *Circ. Res.* 66: 367-382.

Quan W.L., Evans S.J., Hastings H.M. (1998), "Efficient integration of a realistic two-dimensional cardiac tissue by domain decomposition", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 45: 372-385.

Qu, Z., Garfinkel A. (1999), "An advanced algorithm for solving partial differential equation in cardiac conduction", *IEEE Trans. Biomed Eng.* 46:1166-1168.

Reddy C.V.R., Gould L.A. (1977), "Correlative atlas of vectocardiograms and electrocardiograms", Futura publications, New York, 295.

Reese T.H., Weisskoff R.M., Smith N., Rosen B.R., Dinsmore R.E., Wedeen V.J. (1995), "Imaging myocardial fiber architecture in vivo with magnetic resonance", *MRM* 34: 786-791.

Roth B.J. (1991), "Action potential propagation in a thick strand of cardiac muscle", *Circ. Res.* 68: 162-173.

Rush S., Larsen H. (1978), "A practical algorithm for solving dynamic membrane equations", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 25: 389-392.

Rush S., Lux R., Baldwin A., Lepeschkin E. (1980), "Quantitative comparison of pre-mortem ECG's with those reconstructed from activation data of a revived heart", *J. Electrocardiol.* 13: 275-282.

Salaheen H.I., Ng K.T. (1997), "New finite difference formulation for general inhomogeneous anisotropic bioelectric problems", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 44: 800-809.

Salaheen H.I., Ng K.T. (1998), "A new three-dimensional finite-difference bidomain formulation for inhomogeneous anisotropic cardiac tissues", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 45: 15-25.

Selvester R.H., Collier C.R., Pearson R.B. (1965), "Analog computer model of the vectocardiogram", *Circulation* 31: 45-53.

Selvester R.H., Kalaba R., Collier C.R., Bellman R., Kagiwada H. (1967), "A digital computer model of the vectocardiogram with distance and boundary effects: simulated myocardial infarction", *Am. Heart J.* 74: 792-808.

Selvester R.H., Solomon J.C., Gillespie T.L. (1968), "Digital computer model of a total body electrocardiographic surface map", *Circulation* 38: 684-690.

Sicouri S., Antzelevitch C. (1991), "A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell", *Circ. Res.* 68: 1729-1741.

Solomon J.C., Selvester R.H. (1973), "Simulation of measured activation sequence in the human heart", *Am. Heart J.* 85: 518-523.

Streeter D.D. Jr. (1979), "Gross morphology and fiber geometry of the heart", dans Handbook of physiology. Section 2: The cardiovascular system. Volume 1: The heart, American Physiological Society, Bethesda, Chapitre 4: 61-112.

Taccardi B., de Ambroggi L., Viganotti C. (1976), "Body-surface mapping of the heart potentials ", dans The theoretical basis of electrocardiology, édité par C.V. Nelson et D.B. Geselowitz, Clarendon Press, Oxford, 436-466.

Taccardi B., Lux R.L., Ershler P.R., MacLeod R., Dustman T.J., Ingebrigtsen N. (1997), "Anatomical architecture and electrical activity of the heart", *Acta Cardiol.* 52: 91-105.

Thivierge M., Gulrajani R.M., Savard P. (1997), "Effects of rotational myocardial anisotropy in forward potential computations with equivalent heart dipoles", *Ann. Biomed. Eng.* 18: 139-147.

Van Capelle F.J.L., Durrer D. (1980), "Computer simulation of arrhythmias in a network of coupled excitable elements", *Circ. Res.* 47: 454-466.

Victorri B., Vinet A., Roberge F.A., Drouhard J.-P. (1985), "Numerical integration in the reconstruction of cardiac action potentials using Hodgkin-Huxley type models", *Comput. Biomed. Res.* 18: 10-23.

Vigmond E.J., Leon L.J. (1999), "A computationally efficient model for simulating electrical activity in cardiac tissue with fiber rotation", *Ann. Biomed. Eng.* 27: 1-11.

Yan G.-X., Shimizu W., Antzelevitch C. (1998), "Characteristics and distribution of M cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations", *Circulation* 98: 1921-1927.

Wei D., Okazaki O., Harumi K. Harasawa E., Hosaka H. (1995), "Comparative simulation of excitation and body surface electrocardiogram with isotropic and anisotropic computer heart models ", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 42: 343-357.

Wilkinson B., Allen M. (1999), "Parallel Programming. Techniques and applications using networked workstations and parallel computers", Prentice Hall, New Jersey, 431.

Winslow R.L., Kimball A.L., Varghese A., Noble D., Adlakha C., Hothya A. (1993),
“Simulating cardiac sinus and atrial network dynamics on the connection machine”,
Physica D 64: 281-289.

Xu Z., Gulrajani R.M., Molin F., Lorange M., Dubé B., Savard P., Nadeau R.A. (1996),
“A computer heart model incorporating anisotropic propagation. III. Simulation of
ectopic beats”, *J. Electrocardiol.* 29: 73-90.