ÉQUATIONS DIFFÉRENTIELLES ET ÉLECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE

ÉCOLE POLYTECHNIQUE

IP PARIS

Amadou Dieye, Wilfried Djomeni Djiela, Alexandre Giuly

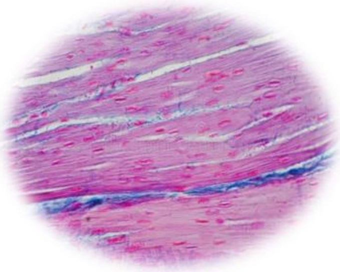
Jean-Frédéric Gerbeau

27 février 2020

INTRODUCTION

ÉCHELLES ET MODÈLES

I.1. MODÈLE PHYSIOLOGIQUE VS MODÈLE PHÉNOMÉNOLOGIQUE



µm cm dm m dam

Phénoménologique

MICRO

MACRO

Physiologique

I.2. MODÈLES TRANSMEMBRANAIRES

- Echelle cellulaire pour traiter l’ électrophysiologie cardiaque
- Formalisme physiologique de Hodgkin-Huxley - Canaux ioniques et variables d’activation
- Plan :
  1. FitzHugh-Nagumo
  2. Mitchell-Schaeffer
  3. FKPP
  4. Propagation de potentiel d’action via Michel-Schaeffer (1D et 2D)

MODÈLE DE FITZHUGH-NAGUMO

RÉSOLUTION DU PROBLÈME

II. 1 LE MODÈLE DE FITZHUGH-NAGUMO

- Un modèle de propagation du potentiel d'action dans l'axone géant de calmar.
- Un bilan de courants dans la membrane
- Activité des canaux sodiques et potassiques

$$\begin{cases} C_m \partial_t V_m = -\bar{g}_K n^4 \left(V_m - E_k\right) - \bar{g}_{Na} m_\infty(V_m)^3 (0.8 - n) \left(V_m - E_{Na}\right) - \bar{g}_L \left(V_m - E_L\right) := f(v, n) \\ \partial_t n = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \end{cases}$$

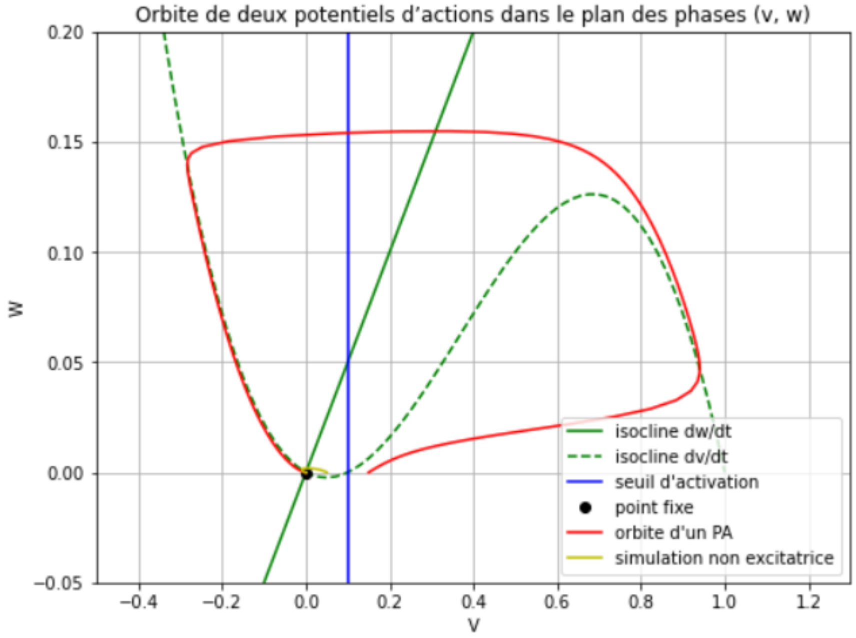
Simplification du modèle : la famille des problèmes de FitzHugh-Nagumo

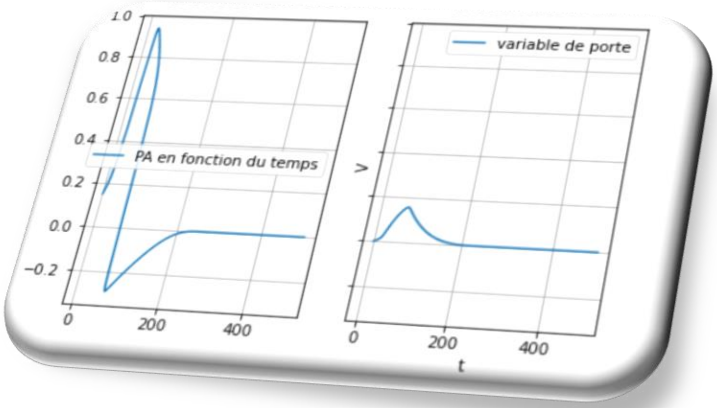
$$\begin{cases} \partial_t v = f(v) - w + I_{app} \\ \partial_t w = \epsilon(\beta v - \gamma w) \end{cases}$$

avec $f(v) = v(1-v)(v-\alpha)$ pour $0 \leq \alpha \leq 1$ et $\epsilon \ll 1$.

II. 2 RÉSOLUTION DU PROBLÈME

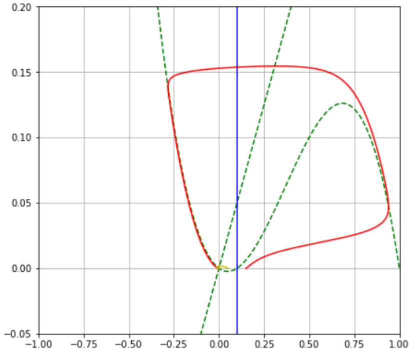
➢ La méthode Odeint



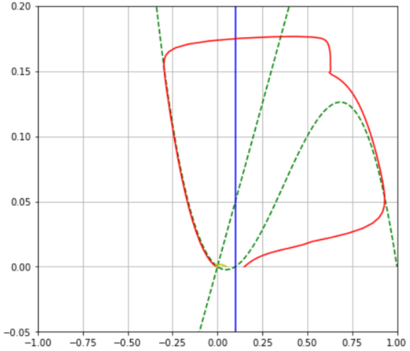


- Inconditionnellement stable
- Facile à implémenter
- Plusieurs points flous

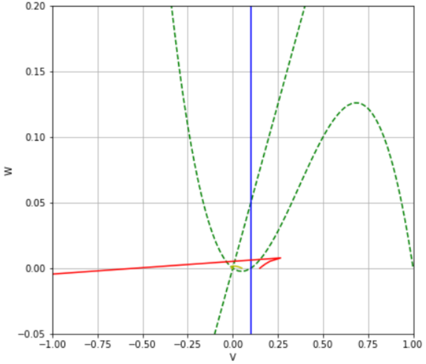
➢ La méthode Euler implicite



h = 0,01



h = 1



h = 2

- ➢ Difficile à implémenter
- ➢ Analyse fine sur les pas de temps
- ➢ Problèmes de stabilité

MODÈLE DE MITCHELL-SCHAEFFER

RÉPONSE À UN STIMULUS SIMPLE ET DOUBLE

III.1. ÉQUATIONS DU MODÈLE

Mitchell-Schaeffer

→ besoin d'un nouveau modèle plus pertinent (avec plateau et sans hyperpolarisation)

- Le potentiel transmembranaire v(t)

$$\frac{dv}{dt} = J_{in}(v,h) + J_{out}(v) + J_{stim}(t)$$

$$J_{in}(v,h) = \frac{hC(v)}{\tau_{in}}$$

$$C(v) = v^2(1-v)$$

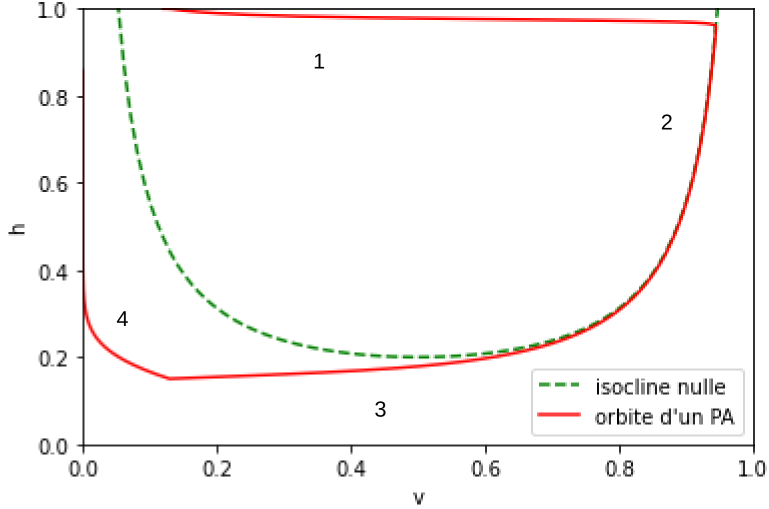
$$J_{out} = -\frac{v}{\tau_{out}}$$

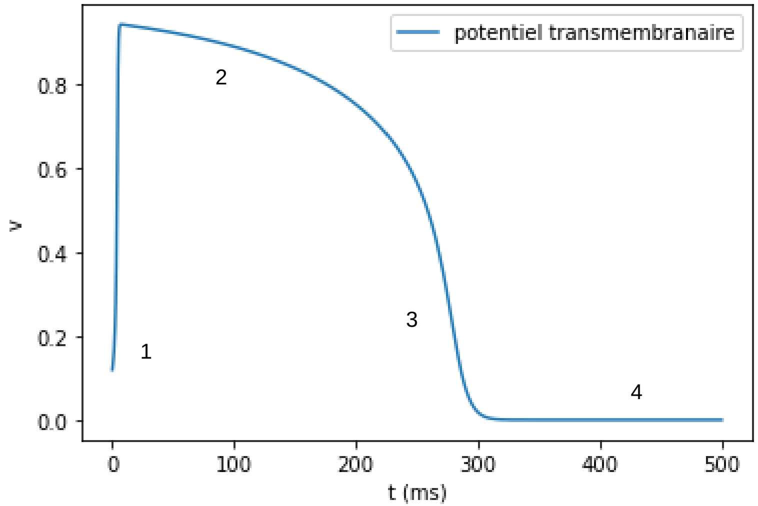
- La variable porte h(t)

$$\frac{dh}{dt} = \begin{cases} \frac{1-h}{\tau_{open}} & \text{if } v < v_{gate} \\ \frac{-h}{\tau_{close}} & \text{if } v > v_{gate} \end{cases}$$

III.2.1. RÉPONSE À UN STIMULUS SIMPLE

Mitchell-Schaeffer





4 phases caractéristiques :

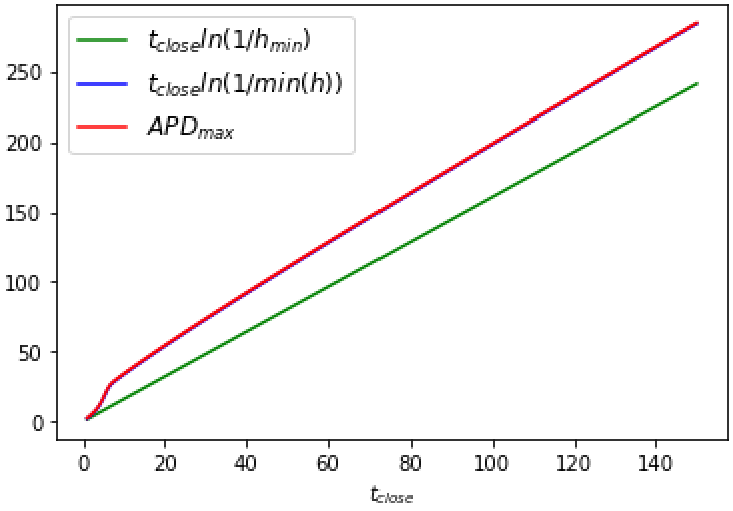
1. J_{in} domine J_{out} et v augmente rapidement – dure τ_{in}
2. Porte se ferme, v suit l'isocline nulle, équilibre J_{in} J_{out} - dure τ_{close}
3. h atteint h_{min} , J_{out} domine J_{in}, v chute - dure τ_{out}
4. Porte se réouvre progressivement – dure τ_{open}

III.2.1. RÉPONSE À UN STIMULUS SIMPLE - APD

Mitchell-Schaeffer

APD = durée du potentiel d'action $(v > v_{gate}) \cong$ durée de la phase 2

$$APD_{max} = \tau_{close} \ln(\frac{1}{h_{min}}) \quad \text{avec} \quad h_{min} = 4\frac{\tau_{in}}{\tau_{out}}$$

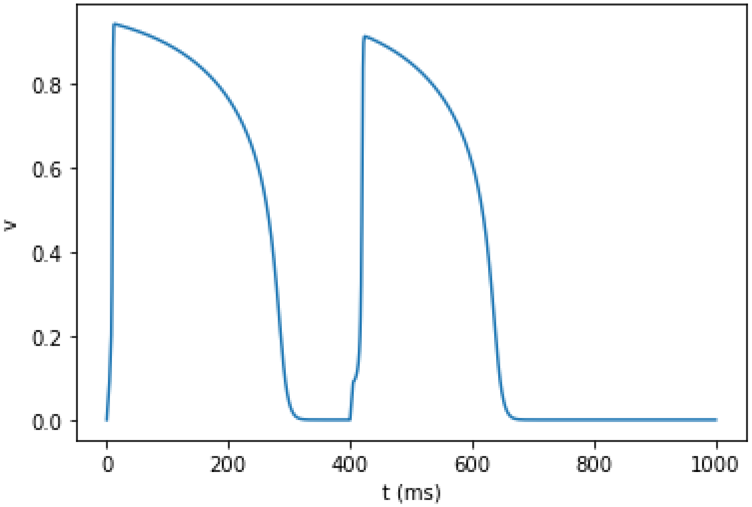


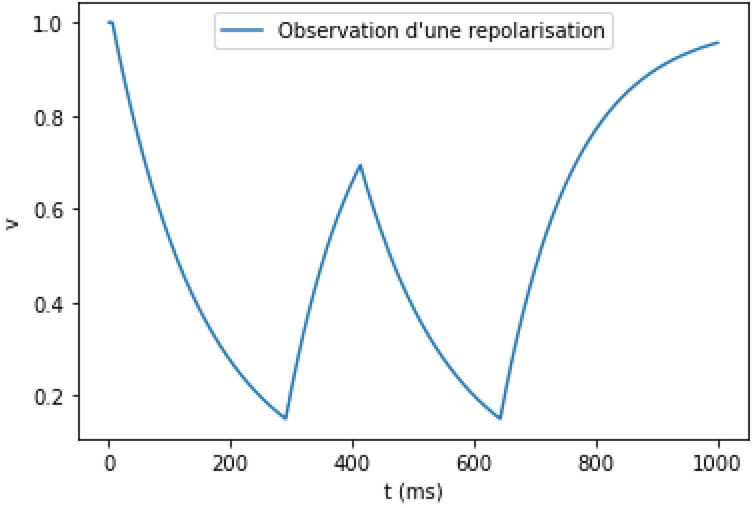
- Formule correcte
- Exprimée en fonction des constantes caractéristiques du problèmes
- Remplacer h par son réel minimum fournit des résultats très pertinents mais nécessite un coup de calcul

III.2.2 RÉPONSE À UN STIMULUS DOUBLE

Mitchell-Schaeffer

- On excite à nouveau le système revenu au repos après une durée S
- On s'intéresse à APD_2 = F(DI) où DI = S - APD_1
- La réponse diffère de la première car le système n'est pas revenu au repos



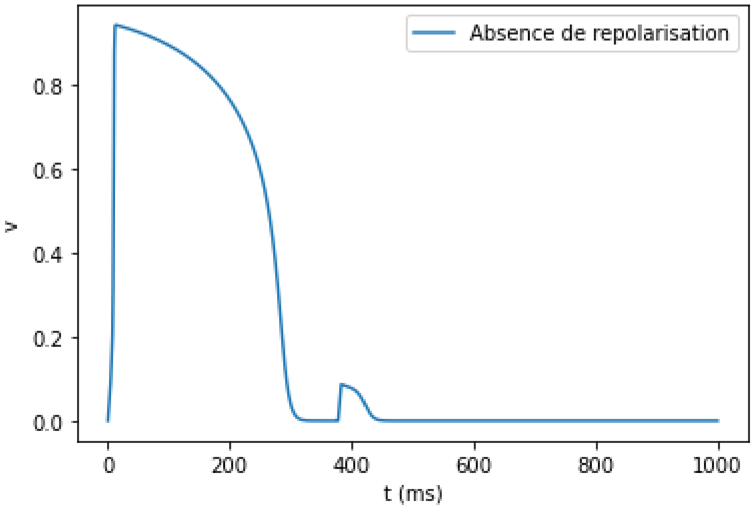


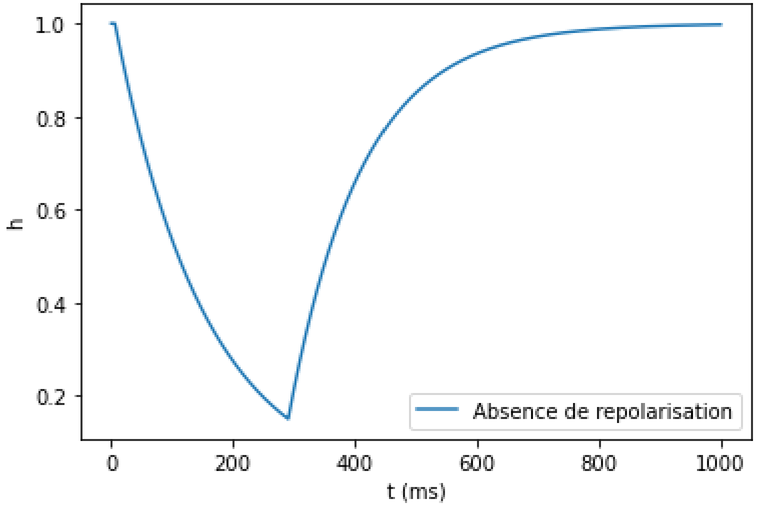
→ Apparition d'un deuxième potentiel plus court

→ Porte n'a pas le temps de se rouvrir complètement

III.2.2 RÉPONSE À UN STIMULUS DOUBLE

- Pas toujours de repolarisation, si DI est trop faible on n’en observe pas





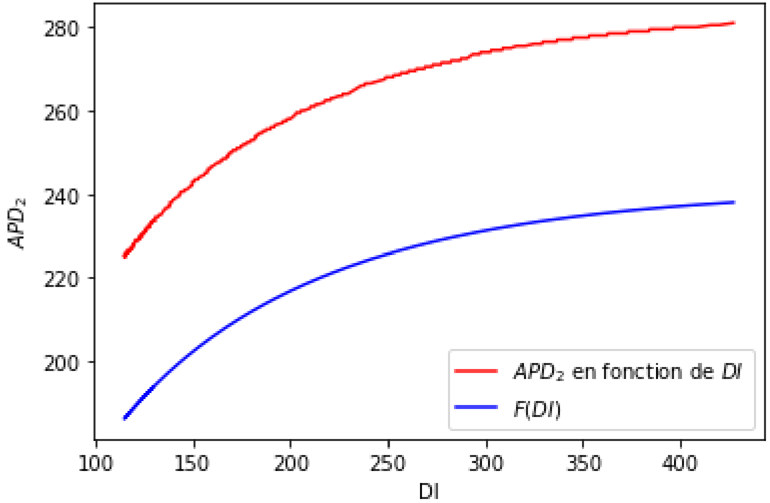
- La littérature donne : $DI_{seuil} = \tau_{open} \ln(\frac{1-h_{seuil}}{1-h_{min}})$ avec $h_{seuil} = \frac{h_{min}}{4v_{stim}(1-v_{stim})}$

III.2.2 RÉPONSE À UN STIMULUS DOUBLE – COURBE DE RESTITUTION

Mitchell-Schaeffer

$$F(DI) = \tau_{close} \ln\left(\frac{h(S)}{h_{min}}\right) = \tau_{close} \ln\left(\frac{1-(1-h_{min})\exp - \frac{DI}{\tau_{open}}}{h_{min}}\right)$$

- Vérification de cette formule analytique en utilisant APD_lst qui fournit les extrema locaux de h, donnant ainsi les différents temps où v passe par v_{gate} et donc les durées qui nous intéressent



→ A une translation près, le résultat est bien en accord avec la formule

MODÈLE FKPP

SCHÉMAS DE RÉSOLUTION

IV.1 LE MODÈLE DE FISHER-KOLMOGOROV-PETROVSKY-PISKOUNOV (FKPP)

- Modèle de réaction & diffusion $\frac{\partial u}{\partial t} = ku(1-u) + D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$
- Discrétisation en espace et en temps

$$\frac{\partial u}{\partial t}(t,x) \approx \frac{u(t+k,x)-u(t,x)}{k} \quad \text{progressive}$$

$$\frac{\partial u}{\partial t}(t,x) \approx \frac{u(t,x)-u(t-k,x)}{k} \quad \text{retrograde}$$

$$\frac{\partial^2 u}{\partial^2 x}(t,x) \approx \frac{u(t,x+h)-2u(t,x)+u(t,x-h)}{h^2}$$

On discrétise $[0,T]x[-a,a]$, $\tau = \Delta t = \frac{T}{M+1}$ et $h = \Delta x = \frac{2a}{N+1}$

$$t_j = j\tau : \ 0 \le j \le M+1, \ x_n = -a + nh : \ 0 \le n \le N+1$$

On pose U_n^j avec $0 \le j \le M+1$ et $0 \le n \le N+1$, une approximation de $u(t_j, x_n)$.

$$\frac{U_{j+1}^n - U_j^n}{\tau} - \frac{U_j^{n+1} - 2U_j^n + U_j^{n-1}}{h^2} = U_j^n\left(1 - U_j^n\right) \ (1)$$

$$\frac{U_j^n - U_{j-1}^n}{k} - \frac{U_j^{n+1} - 2U_j^n + U_j^{n-1}}{h^2} = U_{j-1}^n\left(1 - U_{j-1}^n\right) \ (2)$$

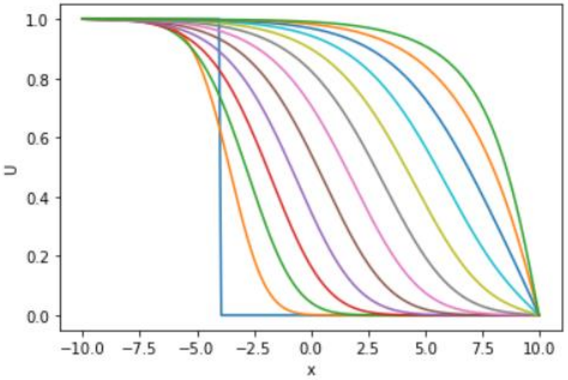
IV. 2 SCHÉMA EXPLICITE

$$U^{n+1} = \left(I - \frac{\tau}{h^2} A\right) U^n + \tau F^n$$

avec $F_j^n = U_j^n \left(1 - U_j^n\right)$ si $2 \leq n \neq N$ et $F_1^n = \frac{1}{h^2} + U_1^n \left(1 - U_1^n\right)$

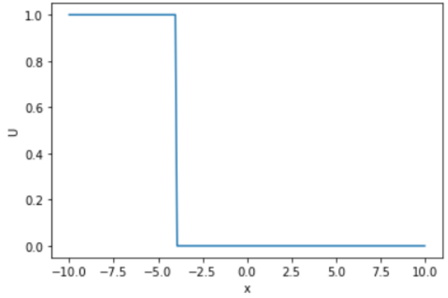
où I représente la matrice identité et A est définie

$$A = \begin{pmatrix} 2 & -1 & & & \\ -1 & 2 & -1 & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & \ddots & \ddots & -1 \\ & & & -1 & 2 \end{pmatrix}$$



- ➢ schem_expl (y1,10,10,10000,200)

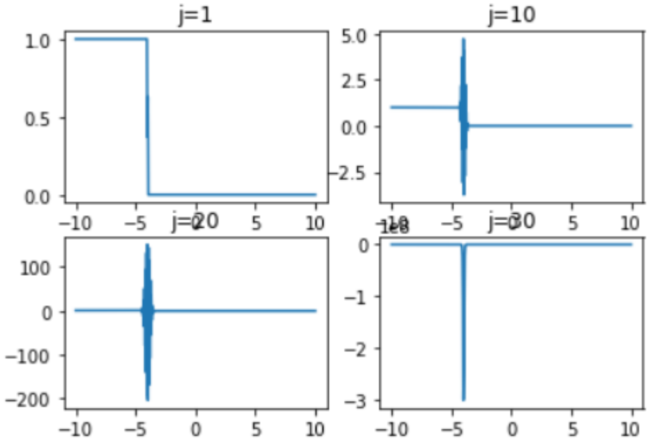
```
<ipython-input-190-2f1754cb2a04>:12: RuntimeWarning: overflow encountered in multiply
  F=Y[i,1:-1]*(1-Y[i,1:-1])
```



- ➢ schem_expl (y1,10,10,2000,200)

IV.2. 1 STABILITÉ DE LA MÉTHODE

➢ schem_expl (y1,10,10,10000,500)



$$\tau = \Delta t \leq 2 \text{ et } \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \leq \frac{1}{2} - \frac{\Delta t}{4}.$$

IV.3 SCHÉMA SEMI IMPLICITE

$$\frac{U_j^n - U_j^{n-1}}{k} - \frac{U_{j+1}^n - 2U_j^n + U_{j-1}^n}{h^2} = U_j^{n-1}\left(1 - U_j^{n-1}\right)$$

on a

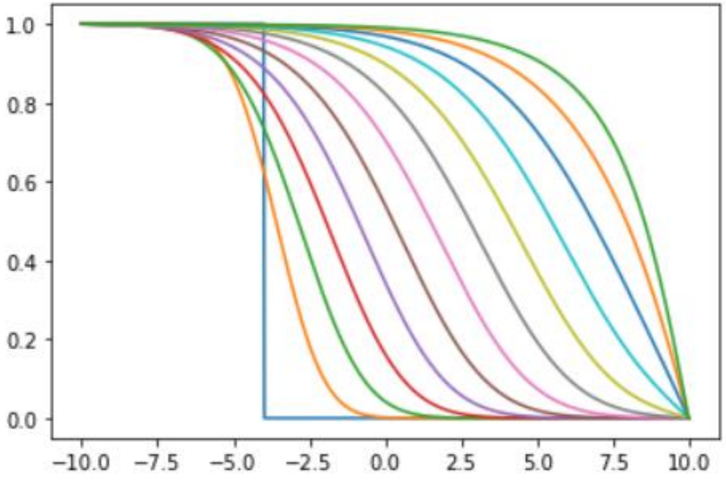
$$\left(I + \frac{\tau}{h^2} A\right) U^{(n+1)} = U^{(n)} + \tau F^{(n)}$$

avec $F_j^n = U_{n,j}\left(1 - U_{n,j}\right)$ si $2 \leq n \neq N$ et $F_1^n = \frac{1}{h^2} + U_{1,j}\left(1 - U_{1,j}\right)$

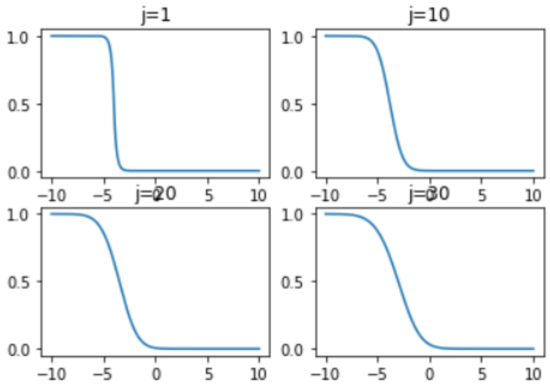
avec A la même matrice de Dirichlet.

IV.3.1 STABILITÉ

- schem_semi_impl(y1,10,10,1000,800)



- schem_semi_impl(y1,10,10,200,300)



IV.1 SCHÉMA IMPLICITE

$$\frac{U_j^{n+1}-U_j^n}{k} - \frac{U_{j+1}^{n+1}-2U_j^{n+1}+U_{j-1}^{n+1}}{h^2} = U_j^{n+1}\left(1-U_j^{n+1}\right)$$

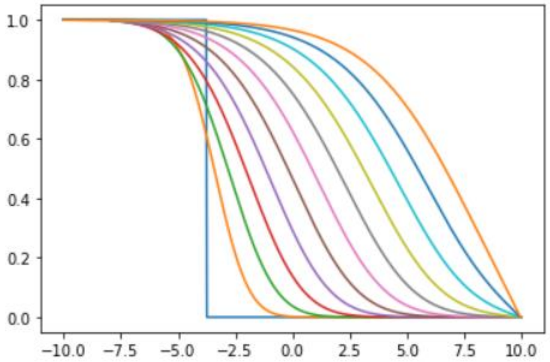
$$U_j^{n+1} - U_j^n - \frac{\tau}{h^2}(U_{j+1}^{n+1} - 2U_j^{n+1} + U_{j-1}^{n+1}) = \tau U_j^{n+1}(1 - U_j^{n+1})$$

$$U_j^{n+1} = U_j^n + \tau\left(\frac{1}{h^2}(U_{j+1}^{n+1} - 2U_j^{n+1} + U_{j-1}^{n+1}) - U_j^{n+1}(1 - U_j^{n+1})\right)$$

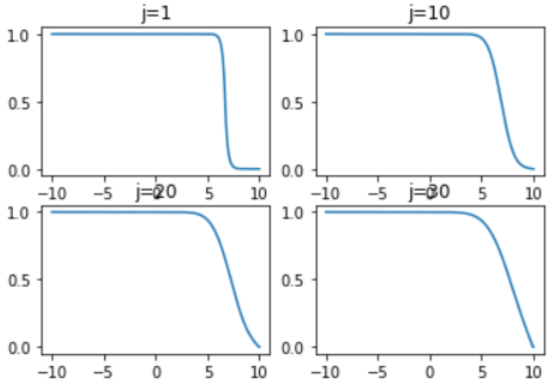
$$y_{n+1} = y_n + \tau f(t_{n+1}, y_{n+1})$$

IV.2 STABILITÉ

- T = 10, N = 800, M = 1000

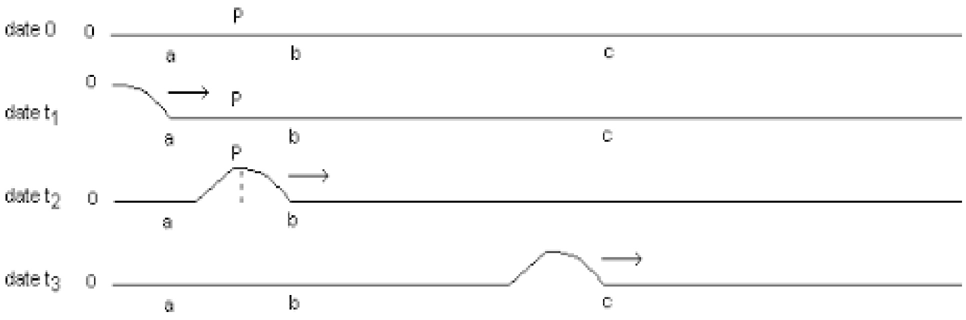


- T = 10, N = 300, M = 200



IV.4. DÉTERMINATION DE LA VITESSE PAR LA MÉTHODE NUMÉRIQUE

- On détermine le temps t auquel l'onde atteint un point b à une distance d de l'origine et on en déduit la vitesse de propagation de l'onde



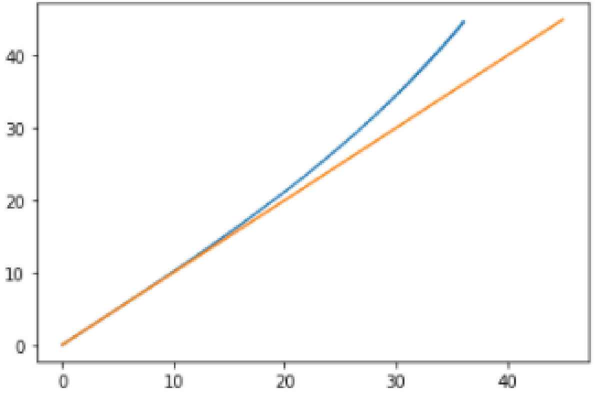
Chaque point P de la corde se soulève verticalement. Le signal se propage horizontalement. Il est transversal.

La vitesse de propagation est $v = \frac{ab}{t_2 - t_1} = \frac{bc}{t_3 - t_2}$

Utilisation d'une valeur seuil arbitraire ϵ pour retrouver le temps d'atteinte de l'onde

IV.4. DÉTERMINATION DE LA VITESSE PAR LA MÉTHODE NUMÉRIQUE

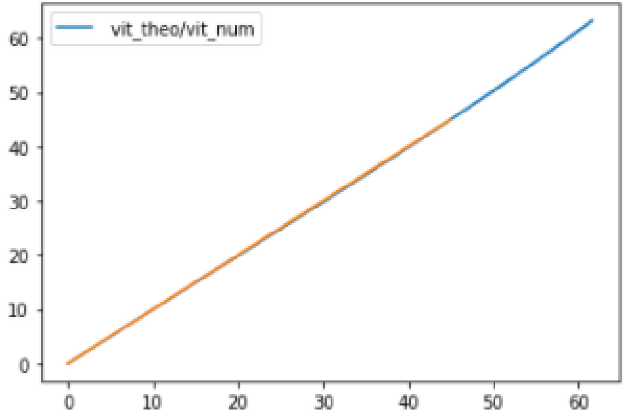
Courbe bleu : vitesse numérique en fonction de la vitesse analytique
Courbe rouge : première bissectrice



Explication:

- Problème d'ordre de la méthode
- Problème de situation de simulation
- Problème de pas de temps ou d'espace

$$c_{\min} = 2(kD)^{1/2}$$



Adaptation du pas de temps l'information recherché quitte à perdre en temps d'exécution

RETOUR AU MODÈLE DE MITCHELL-SCHAEFFER

PROPAGATION DANS LE TISSU CARDIAQUE

V.1. UTILISATION D'ODEINT

Mitchell-Schaeffer

- Les équations deviennent :

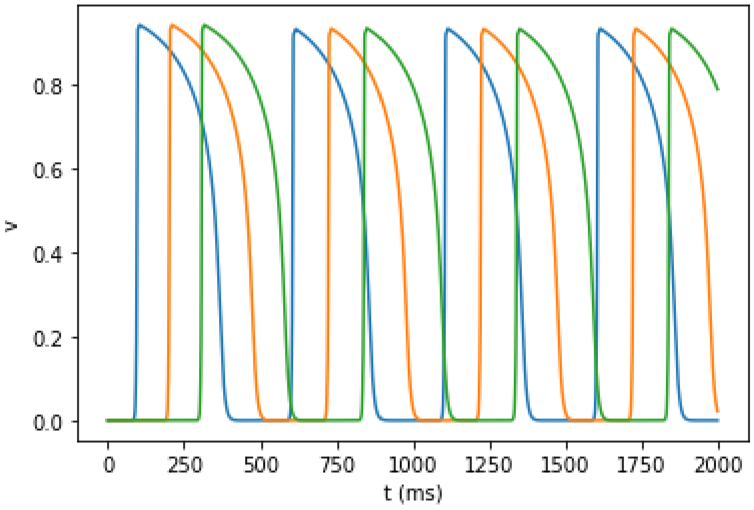
$$\frac{\partial v}{\partial t} = \kappa \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{h}{\tau_{in}} v^2(1-v) - \frac{v}{\tau_{out}} \qquad \frac{dh}{dt} = \begin{cases} \frac{1-h}{\tau_{open}} & \text{si } v < v_{gate} \\ \frac{-h}{\tau_{close}} & \text{si } v > v_{gate} \end{cases}$$

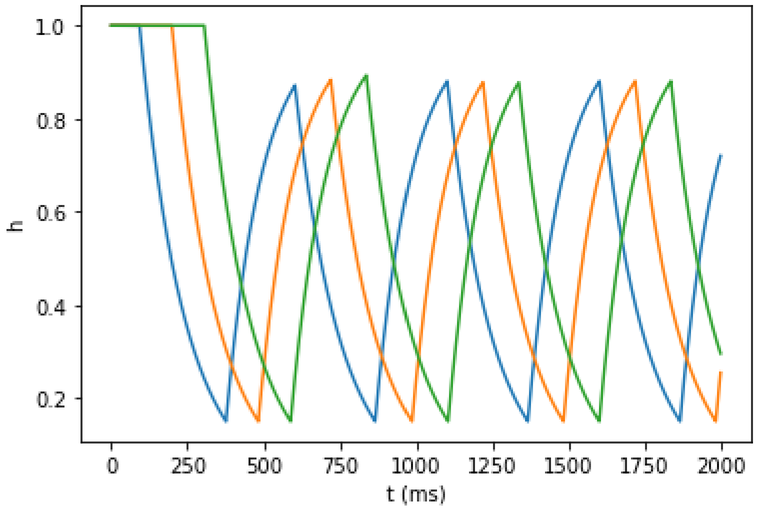
- Utilisation d'Odeint en discrétisant l'espace

- Un vecteur abritant v et h en ces points discrets

UTILISATION D'ODEINT - RÉSULTATS

Mitchell-Schaeffer





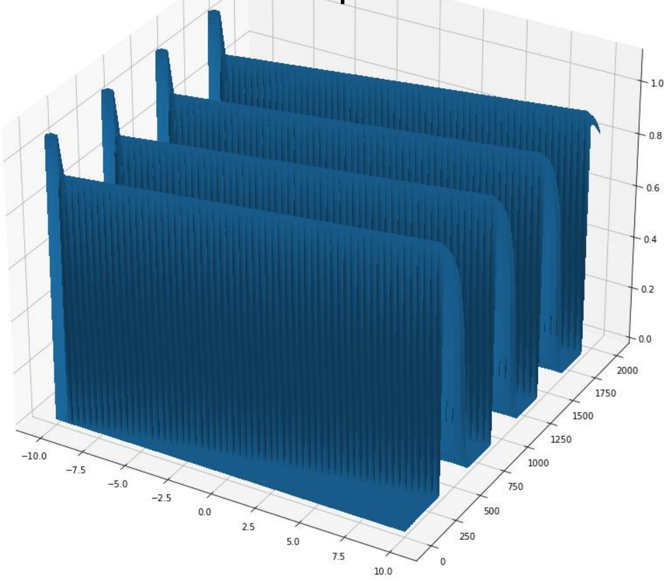
⟶ Propagation observée car le potentiel atteint les points de l'espace à des instants différents

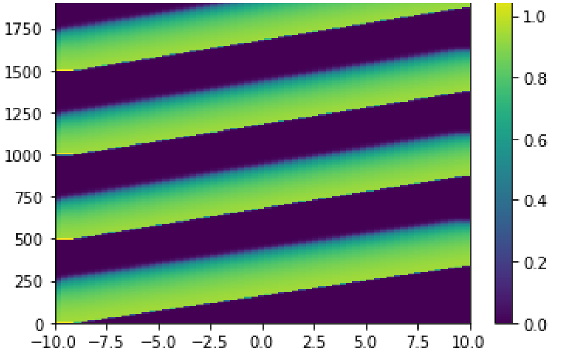
UTILISATION D’ODEINT - RÉSULTATS

Mitchell-
Schaeffer

Variations du potentiel dans
le temps

Variations spatio-
temporelles



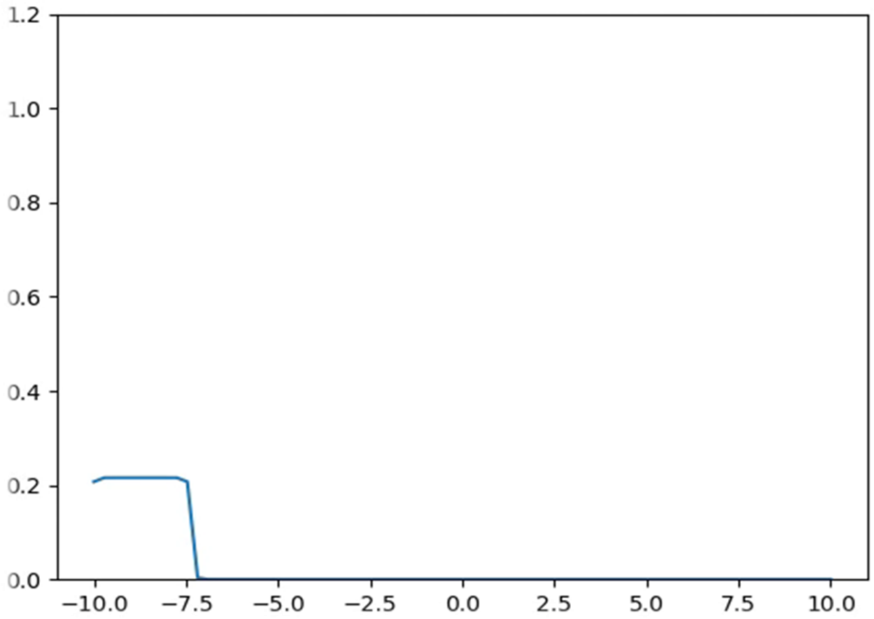


V.2.1 MITCHELL ET SCHAEFFER EULER EXPLICITE

discrétisation :

$$\frac{V_{j+1,n}-V_{j,n}}{dt}-k\frac{V_{j,n+1}-2V_{j,n}+V_{j,n-1}}{dx^2}=\frac{H_{j,n}}{\tau_{in}}V_{j,n}^2(1-V_{j,n})-\frac{V_{j,n}}{\tau_{out}}$$

$$\frac{H_{j+1,n}-H_{j,n}}{dt}=\begin{cases}\dfrac{1-H_{j,n}}{\tau_{open}} & siV_{j,n}\leq v_crit\\ \dfrac{-H_{j,n}}{\tau_{close}}, & siV_{j,n}>v_crit.\end{cases}$$



l'équation sous sa forme matricielle est donc:

$$U^{(j+1)}=(I-\frac{k}{dx^2}A)U^{(j)}+dt\,F^{(j)}$$

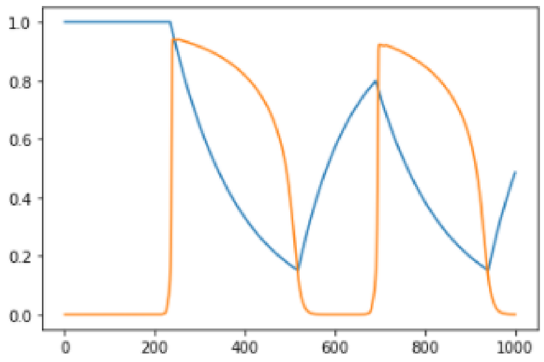
avec $F_n^j=\dfrac{H_{j,n}}{\tau_{in}}V_{j,n}^2(1-V_{j,n})-\dfrac{V_{j,n}}{\tau_{out}}$ si $0\leq n\neq N+1$ \$

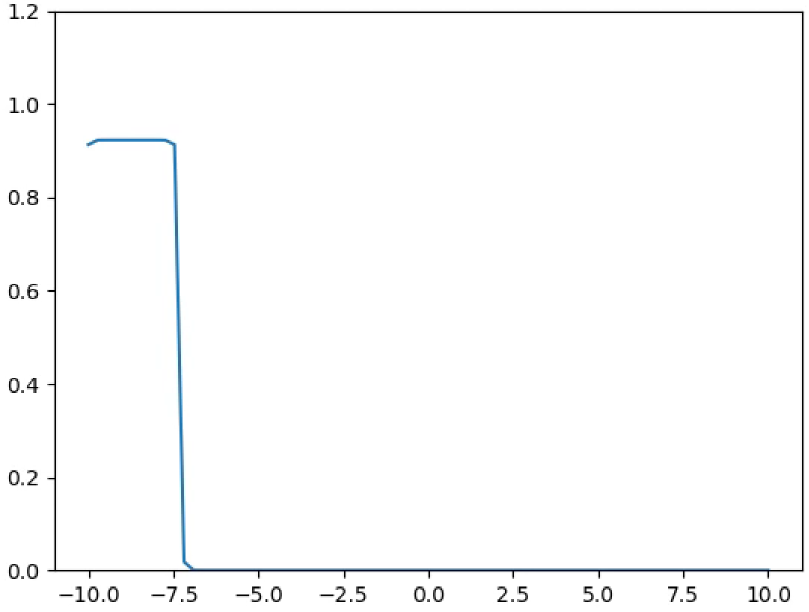
V.2.2 MITCHELL ET SCHAEFFER EULER EXPLICITE

Réponse à un Stimulus :

- Stimulation d'une portion du coté droit de notre segment

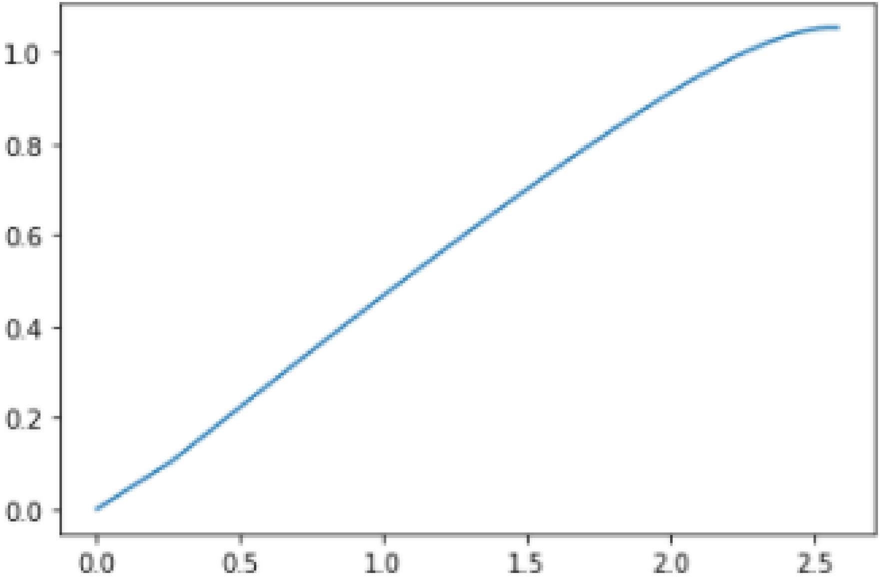
$$\frac{dv}{dt} = J_{\text{in}}(v, h) + J_{\text{out}}(v) + J_{\text{stim}}(t)$$





V.2.3 VITESSE DE PROPAGATION MITCHELL ET SCHAEFFER

la vitesse en fonction de $\sqrt{\frac{2k}{\tau_{in}}}$



- **Équation FKPP** :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = ku(1-u) + D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2},$$

pour un D = 1, on avait la relation $v = 2\sqrt{k}$.

- **Équation Mitchell et Schaeffer** :

$$\frac{\partial v}{\partial t} = k\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{h}{\tau_{in}} v^2(1-v) - \frac{v}{\tau_{out}}$$

On intuite $v = G()\sqrt{\frac{2k}{\tau_{in}}}$

Intuition vérifiée par l'allure de la courbe

$$c_{\text{dyn}} = \left(\frac{1}{2}V_+ - V_-\right)\sqrt{\frac{2\kappa h^*}{\tau_{\text{in}}}}.$$

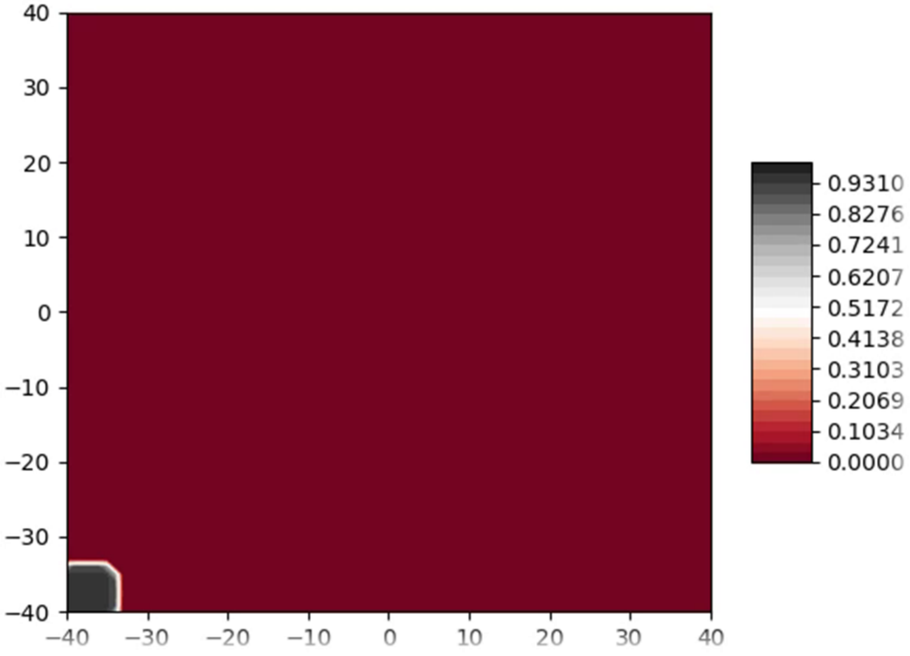
V.3.1 MITCHELL ET SCHAEFFER 2D

Mitchell-Schaeffer

- Équation :

$$\frac{\partial v}{\partial t} = k(\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2}) + \frac{h}{\tau_{in}} v^2(1 - v) - \frac{v}{\tau_{out}}$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \begin{cases} \frac{1-h}{\tau_{open}} & si v \leq v_{gate} \\ \frac{-h}{\tau_{close}}, & si v > v_{gate}. \end{cases}$$



- Discrétisation:

$$\frac{V_{i,j}^{n+1} - V_{i,j}^n}{dt} - k(\frac{V_{i+1,j}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i-1,j}^n}{dx^2} + \frac{V_{i,j+1}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i,j-1}^n}{dy^2}) = \frac{H_{i,j}^n}{\tau_{in}} (V^2)_{i,j}^n (1 - V_{i,j}^n) - \frac{V_{i,j}^n}{\tau_{out}}$$

$$\frac{H_{i,j}^{n+1} - H_{i,j}^n}{dt} = \begin{cases} \frac{1 - H_{i,j}^n}{\tau_{open}} & si V_{i,j}^n \leq v_c rit \\ \frac{-H_{i,j}^n}{\tau_{close}}, & si V_{i,j}^n > v_c rit. \end{cases}$$

V.3.1 FIBRILLATION CARDIAQUE

- **Fibrillation cardiaque:** battements anarchiques du cœur
- **cause :** repolarisation précoce de certaine zone du cœur

sens des paramètres du modèle:

- τ_{in} Correspond à la durée de la phase de dépolarisation
- τ_{out} Correspond à la durée de la phase repolarisation