



HAL
open science

Simulations numériques standardisées de dispositifs de stimulation électrique cardiaque

Valentin Pannetier

► **To cite this version:**

Valentin Pannetier. Simulations numériques standardisées de dispositifs de stimulation électrique cardiaque. Analyse numérique [math.NA]. Université de Bordeaux, 2024. Français. NNT : 2024BORD0352 . tel-04915521

HAL Id: tel-04915521

<https://hal.science/tel-04915521v1>

Submitted on 19 Feb 2025

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DE MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

MATHÉMATIQUES APPLIQUÉES ET CALCUL SCIENTIFIQUE

Par **Valentin PANNETIER**

**Simulations numériques standardisées de dispositifs
de stimulation électrique cardiaque**

Sous la direction de Yves COUDIÈRE

Soutenue le 06/12/2024

Membres du jury

M. COUDIÈRE Yves	Professeur des Universités, Université de Bordeaux	Directeur
Mme SZOPOS Marcela	Professeure des Universités, Université Paris Cité	Rapporteuse
M. MAMMERI Youcef	Professeur des Universités, Université Jean Monnet	Rapporteur
Mme AUDEBERT Chloé	Maîtresse de conférences, Sorbonne Université	Examinatrice
Mme ETCHEGARAY Christèle	Chargée de Recherche, Centre Inria de l'université de Bordeaux	Examinatrice
Mme SALMON Stéphanie	Professeure des Universités, Université de Reims	Examinatrice
M. BERNUS Olivier	Professeur des Universités, Université de Bordeaux	Président
M. SETZU Romano	Docteur, MicroPort CRM	Examineur

Membres invités

M. LEGUÈBE Michael	Chargé de Recherche, Centre Inria de l'université de Bordeaux	Co-encadrant
M. WALTON Richard	Chercheur associé, Université de Bordeaux	Invité

Simulations numériques standardisées de dispositifs de stimulation électrique cardiaque

Résumé. Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité dans le monde, responsables d'environ 32% des décès en 2019 selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Face à ces pathologies, la recherche médicale progresse continuellement pour développer des traitements et des dispositifs toujours plus performants. Parmi ces innovations, les stimulateurs cardiaques implantables jouent un rôle crucial dans le traitement des troubles du rythme cardiaque, en intervenant directement sur le cœur en cas de dysfonctionnement. Cependant, malgré leur importance, le développement de ces technologies reste lent et coûteux. Il faut souvent près d'une décennie entre la conception d'un prototype et sa mise sur le marché, ce qui retarde leur impact sur les vies humaines.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre du projet européen collaboratif SimCardioTest (EU H2020), dont l'objectif est d'accélérer l'adoption d'outils numériques pour la certification de médicaments et de dispositifs médicaux, tels que les stimulateurs cardiaques implantables. L'un des objectifs principaux du projet est d'intégrer les simulations numériques sous la forme d'essais cliniques *in silico* dans le processus de certification, afin de rendre ce dernier plus rapide à l'aide d'une plateforme web standardisée.

Au cours de cette thèse, plusieurs modèles mathématiques ont été développés et analysés, allant de modèles génériques tridimensionnels à des modèles simplifiés sans dimension spatiale. Tous ces modèles comprennent un circuit électrique inspiré d'un stimulateur cardiaque commercial, des modèles de contacts reproduisant les couches ioniques à la surface des électrodes sous forme de circuits électriques équivalents, ainsi que des modèles de tissu cardiaque avec ou sans propagation spatiale de potentiels d'action cardiaque. La crédibilité de ces modèles est évaluée par des comparaisons avec des expérimentations animales menées durant la thèse, dans le but de démontrer leur capacité à reproduire des stimulations cardiaques réalistes. Ces comparaisons reposent principalement sur les tensions mesurées par les stimulateurs cardiaques et sur l'étude des courbes de seuil, aussi appelées courbes de Lapique. Ces courbes, largement utilisées en clinique pour ajuster les stimulateurs, établissent la relation entre la durée et l'amplitude de la stimulation nécessaires pour provoquer une contraction cardiaque efficace. Elles permettent en particulier d'optimiser, en personnalisant individuellement, les réglages des stimulateurs, et ainsi de minimiser la consommation d'énergie, maximiser la durée de vie du dispositif, et ainsi améliorer le confort de vie des patients.

L'adoption de modèles simplifiés sans dimension constitue une étape stratégique importante de cette thèse. Contrairement aux modèles spatiaux, très coûteux à résoudre numériquement, ces modèles sont plus simples à résoudre et ils ont permis de réaliser plusieurs études paramétriques, notamment pour effectuer une calibration à partir des données expérimentales. Des études supplémentaires de sensibilité, locales et globales, ont également été menées afin d'analyser l'influence et la pertinence des paramètres dans les modèles développés.

Mots-clés. Calcul scientifique, EDP, modélisation et simulation numérique, analyse de sensibilité aux paramètres, électrocardiologie, dispositifs de stimulation cardiaque implantables.

Standardized numerical simulations of cardiac electrical stimulation devices

Abstract. Cardiovascular diseases are the world's leading cause of death, responsible for around 32% of all deaths in 2019, according to the World Health Organization (WHO). Faced with these pathologies, medical research is making constant progress to develop ever more effective treatments and devices. Among these innovations, implantable pacemakers play a crucial role in the treatment of cardiac rhythm disorders, intervening directly on the heart in the event of malfunction. Despite, despite their importance, the development of these technologies remains slow and costly. It often takes almost a decade from early prototyping to market launch, delaying their impact on human lives.

This thesis is part of the European collaborative project SimCardioTest (EU H2020), which aims to accelerate the adoption of numerical tools for the certification of drugs and medical devices, such as implantable pacemakers. One of the main goals of the project is to integrate numerical simulations in the form of *in silico* clinical trials on a standardized web platform in order to speed up the certification process.

During of this thesis, several mathematical models were developed and analyzed, ranging from generic three-dimensional models to simplified models with no spatial dimension. All these models include a electrical circuit inspired by a commercial pacemaker, contact models representing the ionic layers on electrode surfaces as equivalent electrical circuits, and cardiac tissue models with or without spatial propagation of cardiac action potentials. The credibility of these models is assessed through comparisons with animal experiments conducted during the thesis, with the aim of demonstrating their ability to reproduce realistic cardiac stimulations. These comparisons are based mainly on the voltages measured by pacemakers and on the study of threshold curves, also known as Lapique curves. These curves, widely used clinically to adjust pacemakers, establish the relationship between stimulation duration and amplitude required to induce an effective cardiac contraction. In particular, they enable pacemaker settings to be optimized through individual customization, thereby minimizing energy consumption, maximizing device life, and therefore improving patient's life quality.

The adoption of simplified dimensionless models is a valuable strategic step in this thesis. Unlike spatial models, which are very costly to solve numerically, these models are simpler to solve and have enabled several parametric studies to be carried out, in particular to perform calibration using experimental data. Additional sensitivity studies, both local and global, were also carried out to analyze the influence and relevance of the parameters in the developed models.

Keywords. Scientific computing, PDE, modelling and numerical simulation, parameter sensitivity analysis, electrocardiology, implantable cardiac stimulation devices.

Institut de Mathématiques de Bordeaux (IMB), UMR 5251,
Université de Bordeaux 351, cours de la Libération - F 33 405 TALENCE

REMERCIEMENTS

Il est l'heure. C'est le premier constat qui me soit venu au moment de rédiger ces remerciements. Même s'ils se démarquent du reste du manuscrit, ils restent un des derniers jalons d'écriture. Le moment de mettre un point final. Aussi, il est presque de tradition de trouver dans ces quelques paragraphes des indices sur les trois années écoulées, ou des anecdotes prêtant à sourire celles et ceux ayant partagé les mêmes moments. Alors allons-y!

Tout d'abord, je remercie sincèrement Yves Coudière et Michael Leguèbe, sans qui ce bateau qu'est la thèse ne serait jamais sorti du port. Au fil de ces trois ans, voire davantage si on compte le stage pré-thèse, de nombreux défis ont été surmontés et des réflexions scientifiques intéressantes et intenses ont pu être menées. Je vous remercie donc de m'avoir offert la chance de faire partie de cet équipage ou, plus généralement, de m'avoir fait confiance sur ma capacité à découvrir de nouvelles îles de connaissances. Merci pour ces échanges et la confiance.

Je tiens également à remercier Marcela Szopos et Youcef Mammeri d'avoir accepté de rapporter ce manuscrit. Je remercie aussi plus largement l'ensemble du jury, Chloé Audebert, Christèle Etchegaray, Stéphanie Salmon, Olivier Bernus, Romano Setzu et Richard Walton, d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

Ceux qui me connaissent savent que je suis un râleur compulsif. C'est un fait établi. Pour autant, s'il y a une chose sur laquelle je ne peux plus râler, c'est ma seconde L3 : bien que non désirée, elle m'a finalement apporté de belles surprises...

Cette année supplémentaire m'a en effet offert l'opportunité de mettre un pied avant l'heure dans l'équipe CARMEN. C'est ce stage avec Lisl Weynans qui, dans mon esprit, est le premier fil qui m'a conduit à cette thèse. Aussi je tiens à vous remercier d'avoir été la première à m'ouvrir les portes de l'équipe et à m'initier au formidable univers de la recherche en mathématiques appliquées.

Cette année supplémentaire m'a aussi permis de faire des rencontres inestimables. Je garderai en mémoire la toute première réunion au début du Master où j'ai reconnu une tête de l'année passée : « On était ensemble en anglais, non ? ». Merci Virginie pour ces cinq dernières années, puissent-elles être suivies de nombreuses autres. Ton humour, ton écoute et ta joie de vivre ont illuminé ces années, même aux heures les plus sombres de la COVID (9 h de téléphone par jour, qui dit mieux?). Néanmoins, le trio ne serait pas complet sans son troisième membre : le pilote du groupe. Alexis, merci d'être aussi présent, de nous avoir trouvés assez fous pour ton humour et, surtout, d'être assez fou pour supporter le nôtre. Cela fait maintenant cinq ans qu'on se côtoie, et j'entends bien continuer des années durant. Dans mon esprit, ces dernières années en trio resteront marquées de nos longues discussions, de nos intenses commérages et de toutes nos crises de fous rires. Merci à vous d'exister tout simplement.

Plus généralement, je remercie toutes les personnes que j'ai pu croiser au cours de mes années

d'études à Bordeaux, qu'elles aient été simplement de passage ou encore présentes aujourd'hui. Pour ne citer qu'eux : merci à Ben et à Alexis (de Dordogne), respectivement rescapés du lycée et du collège, pour tous les moments échangés au fil des ans ; merci à Lena (que j'avais nommée « Lena sans accent » au tout début) pour la découverte de la fac, les discussions, les délires et j'en passe. Merci aussi à Candice, Amélie et Florian pour tous les moments partagés en France, au Québec ou ailleurs.

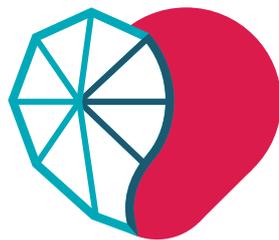
Je tiens aussi à remercier l'équipe CARMEN au complet, les nouveaux comme les anciens, les permanents comme les temporaires. Plus qu'un simple bureau, l'open space m'a permis de rencontrer des personnes de tous horizons avec des histoires, des vies et des avis tous différents. Je remercie celles et ceux que j'ai croisés de l'ancienne génération : Amal, Antoine, Mehdi et Pauline, plus ou moins longtemps pour certains. Je me rappelle une des premières pauses, au cours de laquelle vous m'avez demandé mon âge et où, après avoir cafouillé, je vous ai répondu n'importe quoi...

Je tiens particulièrement à remercier les personnes que j'ai pu côtoyer au cours de cette thèse, déjà parties ou plus récemment arrivées : Zeina, Oumayma, Sylvain, Emma, Bachar, Niami, Xavier, Laetitia, Delphine, Andony, Corentin, Narimane, Loïc, Gwladys et Simon. Je pense que les potins de l'open space, les « Ça marche pas », les « On fait un truc ce we », les « Je peux te poser une question ? » et les « Café ? » me manqueront. J'ai passé des années pleines de vie à vos côtés, et j'espère que cette bonne ambiance perdurera. Je passe aussi le bonjour à toutes les personnes qui ont traversé l'équipe à un moment ou un autre au cours de ces trois ans. Pour les dernières lignes droites et tout ce qui suivra, bon courage à tout le monde.

Je remercie plus largement l'ensemble des membres de l'IMB, d'Inria, du Liryc et de Sim-CardioTest avec qui j'ai pu échanger. Merci Marie-Line pour les années d'intenses réflexions à MATH.en.JEANS. Je remercie aussi les professeurs de français et de mathématiques que j'ai pu avoir au collège et au lycée, pour avoir cultivé mon goût pour ces deux disciplines.

Enfin, merci à mes parents, à ma sœur et à mon frère, pour tous ces moments en famille. Même si vous ne comprenez pas toujours ce que je fais, ni pourquoi je suis toujours à l'école, j'espère que vous êtes quand même fiers de moi. Vive le Périgord ! Et merci à Thalia et Thésée d'être montés dans le train en cours de route pour me tenir compagnie ces dernières années.

Merci à tous.



**SIM
CARDIO
TEST**



Cette thèse fait partie d'un projet qui a reçu un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne dans le cadre de la convention de subvention numéro 101016496 (SimCardioTest).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
1 Contexte	1
2 L'électrophysiologie cardiaque	4
3 Les courbes de Lapique.	5
4 Organisation du manuscrit	7

CHAPITRE 1

Modélisation en électrophysiologie cardiaque autour de stimulations réalistes	9
1 Modèles de membrane cellulaire	11
1.1 Formalisme général	13
1.2 Modèle Mitchell-Schaeffer – 2003	14
1.3 Modèle Beeler-Reuter – 1977	16
1.4 Modèle Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov – 2004	17
2 Modèles tissulaires en électrophysiologie cardiaque	20
2.1 Le modèle bidomaine macroscopique	21
2.2 Le modèle monodomaine	23
3 Modèles de stimulations	24
3.1 Le modèle monodomaine avec un relèvement de courant	25
3.2 Stimulation ionique, stimulation par injection de courant et par application de tension	26
3.3 Modèles de stimulateur cardiaque	29
4 Modèles d'interface électrode-tissu	35
4.1 Circuit équivalent non-linéaire et non-idéal	35
4.2 Circuits simplifiés de contact	36
5 Modèles 0D de substitut volumique	38
5.1 Milieux purement passifs	38
5.2 Milieux actifs en électrophysiologie cardiaque	43

CHAPITRE 2

Modèle générique 3D d'un stimulateur cardiaque couplé à un modèle de propagation	55
1 Construction du modèle	57
1.1 Modèle de propagation	58
1.2 Circuit électrique du stimulateur	60
1.3 Circuits électriques équivalents à chaque électrode	63
1.4 Conditions de transmission entre les différents blocs	64
1.5 Exemple simplifié à deux électrodes R//C	65

2	Formulation variationnelle et semi-discrétisation	66
2.1	Formulation variationnelle espace-temps	66
2.2	Semi-discrétisation en temps et schéma implicite	69
3	Problème semi-discrétisé bien posé au sens de Hadamard	74
3.1	Existence et unicité des potentiels dans $\mathcal{H}_{u,0}$	74
3.2	Existence des courants induits par les sources de tension	76
4	Estimés <i>a priori</i> et convergence	77
4.1	Estimations préliminaires	77
4.2	Calcul des estimés <i>a priori</i> et convergence faible	80
4.3	Convergence forte des tensions des condensateurs	88
4.4	Passage à la limite	93

CHAPITRE 3

	Méthodes et schémas numériques, et codes de calcul	97
1	Schémas numériques	99
1.1	Discrétisation spatiale	99
1.2	Schémas en temps pour les systèmes différentiels	103
1.3	Résolution semi-analytique de systèmes différentiels ordinaires	108
2	Codes de calcul	109
2.1	Cardiac ElectroPhysiology Simulator (CEPS)	109
2.2	Circuits for Cardiac Electrophysiology (CirCE)	111
3	Courbes numériques	118
3.1	Méthode de continuation (type prédiction-correction)	120
3.2	Méthode de raffinement récursif	124

CHAPITRE 4

	Confrontation entre expérimentations et simulations numériques	129
1	Expérimentations	131
1.1	Expérience de sonde cardiaque immergée dans un bain salin	131
1.2	Expérimentations animales	133
2	Modèle spatial	142
2.1	Système d'équations	142
2.2	Construction des géométries	143
2.3	Simulations numériques	144
3	Modèles OD	158
3.1	Résultats numériques pour le modèle à 1 membrane (OD-1MEMB)	158
3.2	Résultats numériques pour le modèle à 2 membranes (OD-2MEMB)	169
4	Conclusions sur les résultats numériques	189
	Conclusion et perspectives	191
	Bibliographie	195

INTRODUCTION

SELON l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, WHO), les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans le monde. Par exemple, on estime que 17.9 millions de personnes sont décédées des suites de maladies cardiovasculaires en 2019, soit 32% de l'ensemble des décès dans le monde. Parmi ces décès, 85% sont dus à des crises cardiaques et à des accidents vasculaires cérébraux. Il est donc naturel que ces maladies soient un sujet de recherche actif, et cela depuis de nombreuses années [66, 76, 108, 148, 159]. Ces maladies trouvent leurs origines dans de multiples causes sociétales. Aussi, de nombreuses études établissent des liens entre l'émergence, l'amplification et la généralisation de ces maladies dans les sociétés actuelles [16, 33, 76, 108, 149].

Les cardiopathies, ou maladies cardiaques, trouvent leurs causes physiologiques dans plusieurs dynamiques biologiques différentes, et leurs effets pathologiques sont divers, allant de zones de conduction altérées à des désordres mécaniques. Nombre de ces pathologies nécessitent un suivi clinique dédié, et souvent des traitements pharmacologiques incluant des médicaments inhibiteurs ou régulateurs [57, 151], des traitements invasifs comme des procédures d'ablation cardiaque [26, 102], ou chirurgicaux [82, 140]. Dans les cas d'insuffisance cardiaque, le cœur du patient peut présenter des troubles du rythme cardiaque : bradycardie ou tachycardie, c'est-à-dire une baisse ou une augmentation anormale du rythme cardiaque. La pose d'un stimulateur cardiaque implantable peut alors s'avérer nécessaire et suffisante pour pallier le problème. Ces appareils, communément appelés *pacemakers* ou piles cardiaques, délivrent des impulsions électriques directement dans le muscle cardiaque (myocarde) pour réguler l'anormalité constatée [52, 73, 104, 141].

1 Contexte

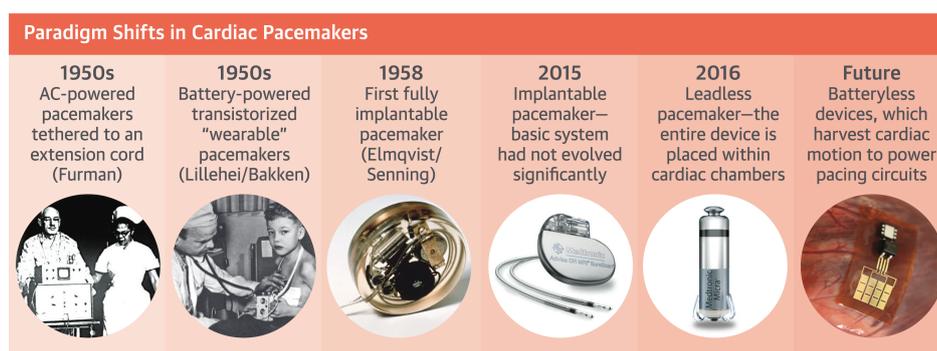


FIGURE 1 – Évolution des stimulateurs cardiaques implantables au fil des années (source [104]).

Les stimulateurs cardiaques implantables. Le premier stimulateur cardiaque a été implanté dans les années 1950 [92, 104] et, depuis, ces dispositifs n'ont cessé de se perfectionner. Un bref historique est donné dans la figure 1, issue de [104].

Les stimulateurs cardiaques implantables sont généralement composés de deux parties princi-

pales : un boîtier, placé chirurgicalement sous la clavicule du patient, contenant une batterie et un circuit électrique, et une sonde cardiaque implantée directement à l'intérieur du cœur. Il existe aujourd'hui de nombreux types de stimulateurs [80, 117] selon la pathologie cardiaque traitée (thérapie de resynchronisation, défibrillateur implantable, insuffisance cardiaque). Les spécificités de ces dispositifs varient selon le fabricant ¹.

Au cours des dernières années, des avancées significatives ont été réalisées dans le domaine des stimulateurs cardiaques implantables, notamment avec l'introduction de dispositifs miniaturisés sans sonde [150]. De plus, les stimulateurs cardiaques modernes sont compatibles avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ce qui représente une avancée majeure. Les premiers modèles posaient des risques importants lors des examens d'IRM en raison des champs magnétiques créés par ces appareils, mais les versions récentes ont surmonté ces limitations grâce à des matériaux et des designs innovants [94, 106, 107]. L'intégration de technologies de télémétrie, que ce soit en hôpital ou à distance, permet désormais un suivi en temps réel des patients, offrant ainsi la possibilité de détecter ou de corriger rapidement des dysfonctionnements [62, 91, 138]. Ces innovations, encadrées et standardisées au fil des années [65, 98, 117], contribuent à améliorer la qualité de vie des patients porteurs de stimulateurs tout en réduisant les complications et en prolongeant la durée de vie des dispositifs. La recherche et le développement dans ce domaine demeurent cruciaux pour relever les défis cliniques et technologiques en constante évolution.

Stimulateur, recherche et développement. Parmi les principales questions en jeu dans le développement des stimulateurs cardiaques, l'efficacité de l'appareil et la gestion de sa consommation énergétique occupent une place centrale. Le premier domaine de recherche concerne l'amélioration des algorithmes de stimulation, afin de s'assurer que le dispositif s'adapte aux besoins physiologiques du patient. Des études ont montré que des algorithmes plus sophistiqués peuvent améliorer la synchronisation cardiaque et réduire les symptômes chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque [1].

Un second axe de recherche essentiel est la gestion de l'énergie tout au long de la vie du stimulateur. En effet, un stimulateur cardiaque implanté dans le cœur d'un patient doit être capable de délivrer des stimulations fonctionnelles à 100%, sans dépenser inutilement de l'énergie électrique. Cette gestion est primordiale car les stimulateurs cardiaques implantables sont alimentés par une batterie dont la durée de vie est limitée. Ces batteries doivent être remplacées chirurgicalement tous les 5 à 10 ans, même dans les modèles les plus récents ². Ce remplacement chirurgical, bien que relativement simple, comporte les risques inhérents à toute opération [74, 89, 109]. C'est pourquoi une partie des recherches actuelles se concentrent sur l'amélioration des technologies de batterie et sur la réduction de la consommation énergétique des dispositifs [18, 101]. Une compréhension fine des interactions entre le stimulateur et le tissu cardiaque est cruciale pour optimiser l'efficacité des stimulations et prolonger la durée de vie des appareils.

Le contexte de la thèse. C'est sur toutes ces questions de performance et de longévité que la simulation numérique peut apporter une aide précieuse. C'est dans cette optique que la thèse, dont fait l'objet ce manuscrit, a été pensée. Elle constitue un pas important dans la compréhension des mécanismes sous-jacents propres aux stimulateurs cardiaques, tout en s'inscrivant dans un cadre plus large, à savoir les objectifs poursuivis par le projet européen SimCardioTest ³. Ce projet vise, entre autres, à faciliter la certification des dispositifs médicaux et des médicaments grâce à la

1. Liste des fabricants
2. rythmo.fr
3. simcardiotest.eu

simulation numérique.

Cette thèse est entièrement financée dans le cadre de SimCardioTest. Ce projet collaboratif rassemble 10 organisations de 6 pays européens (voir la figure 2) ainsi que des États-Unis, et est financé par la Commission européenne (EU H2020). À terme, SimCardioTest permettra de mieux comprendre la conception de nouveaux outils prédictifs pour les pathologies cardiaques, et d'accélérer l'adoption des simulations informatiques dans le cadre de tests de médicaments et de dispositifs médicaux. Plusieurs livrables techniques ont été produits dans le cadre de ce projet. Par exemple, Coudière et al. [42] établit le cadre des modèles mathématiques et des simulations *in-silico*, réalisées au cours de cette thèse, et des travaux servant à valider les modèles utilisés.

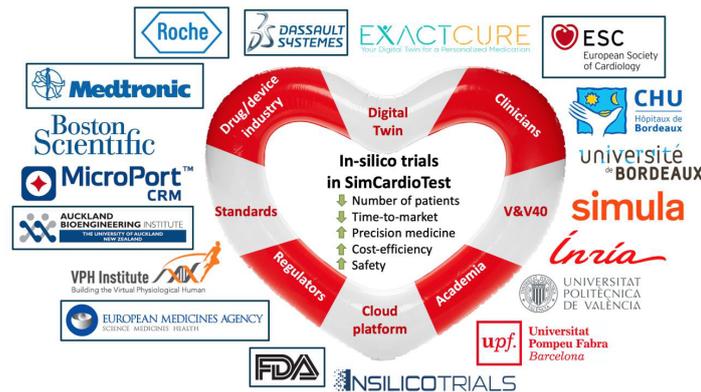


FIGURE 2 – Le projet collaboratif SimCardioTest (source simcardiotest.eu).

La thèse s'est déroulée au sein de l'équipe Inria CARMEN⁴, issue d'un partenariat entre trois entités de recherche : Inria⁵, l'IHU-Liryc⁶ et l'IMB⁷. L'équipe CARMEN est spécialisée dans la modélisation et les calculs pour l'électrophysiologie cardiaque. Elle développe des modèles mathématiques et des méthodes numériques pour la simulation, en s'appuyant étroitement sur les données cliniques disponibles. Les sujets de recherche abordés par l'équipe incluent les problèmes direct et inverse de l'électrophysiologie cardiaque à plusieurs échelles, la modélisation de l'ablation cardiaque, l'estimation de conductivités via la tomographie d'impédance électrique (EIT), les problématiques de maillage en lien avec les images médicales, ainsi que des méthodes avancées de *machine learning*.

Problématique générale. Dans le cadre de la simulation numérique, les modèles de stimulateurs cardiaques ne sont pas toujours intégrés dans les modèles électrophysiologiques et, lorsqu'ils le sont, c'est souvent de manière partielle. Les stimulations cardiaques sont rarement modélisées de façon réaliste, car la plupart des modèles se concentrent sur les mécanismes de dépolarisation et de propagation dans le tissu cardiaque, des propriétés généralement indépendantes du type de stimulation appliqué[2, 87] (mais pris en compte dans les travaux les plus récents [122]). Cependant, lorsqu'il s'agit d'étudier le mécanisme de capture, c'est-à-dire la capacité d'une stimulation à être fonctionnelle ou non, il devient crucial de s'assurer que la simulation numérique reflète fidèlement les conditions réelles.

Plus précisément, dans le cadre du projet SimCardioTest, nous avons défini le contexte d'utilisation suivant : le modèle de calcul peut être utilisé pour aider les fabricants de sondes de stimulation

4. team.inria.fr/carmen/

5. Centre Inria de l'université de Bordeaux, institut national de recherche en sciences et technologies du numérique, inria.fr

6. Institut Hospitalo-Universitaire, institut des maladies du rythme cardiaque, ihu-liryc.fr

7. Institut de Mathématiques de Bordeaux, math.u-bordeaux.fr

dans le développement de nouveaux produits, en fournissant des informations sur les niveaux d'énergie (amplitudes et durées d'impulsion) nécessaires pour déclencher avec succès des potentiels d'action et stimuler le tissu cardiaque. Ce cadre de recherche est très restreint du fait des activités de Vérification & Validation possible dans le cadre du projet (basés sur le document ASME [10] dans le cadre du code calcul CEPS), et qui ne sont valables que pour un contexte donné. La question d'intérêt qui a guidé cette recherche est la suivante :

Quelles sont les caractéristiques de l'impulsion de stimulation (amplitude et durée de l'impulsion) requises pour qu'une sonde de bradycardie en mode bipolaire (deux électrodes) capture un tissu cardiaque sain ?

2 L'électrophysiologie cardiaque

LE cœur est un organe vital et central du système circulatoire, il s'apparente à une pompe biologique dont les fonctions électriques et mécaniques sont étroitement liées. De plus, il maintient un débit sanguin constant, ce qui est indispensable à l'approvisionnement en oxygène et en nutriments de l'ensemble de l'organisme. Ce processus repose sur une synchronisation précise entre les contractions des différentes cavités cardiaques, oreillettes et ventricules, et un réseau de conduction électrique qui régule leur activité.

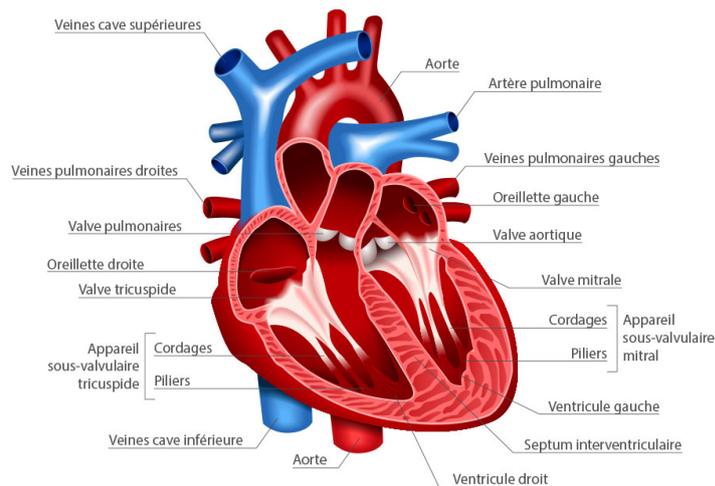


FIGURE 3 – Anatomie du cœur humain (extrait de www.sante-sur-le-net.com).

L'anatomie cardiaque. L'anatomie cardiaque se compose de quatre cavités distinctes, organisées par paires, deux oreillettes et deux ventricules, chacune jouant un rôle spécifique dans le processus de circulation sanguine. Une illustration de l'anatomie cardiaque humaine est donnée à la figure 3. Plus précisément, l'oreillette droite reçoit le sang désoxygéné provenant des veines caves, puis le transfère au ventricule droit. Ce dernier expulse le sang vers les poumons via les artères pulmonaires, où il est oxygéné. Le sang riche en oxygène revient ensuite à l'oreillette gauche par les veines pulmonaires, avant d'être propulsé par le ventricule gauche dans l'aorte, d'où il est distribué à tout l'organisme. Les artères coronaires, alimentées par l'aorte, assurent l'approvisionnement en sang oxygéné du cœur lui-même (source chuv.ch). Celles-ci se divisent en plusieurs branches pour irriguer les différentes zones du muscle cardiaque. Une ischémie⁸ due à l'obstruction de ces artères peut entraîner des pathologies sévères comme l'infarctus du myocarde.

8. Manque d'irrigation sanguine d'un organe ou d'un membre.

Mécanique. Le fonctionnement mécanique du cœur repose sur le cycle cardiaque (illustré à la figure 4), composé de deux phases essentielles : la systole, ou phase de contraction, et la diastole, phase de relaxation. Durant la systole, les ventricules éjectent le sang vers les artères principales, tandis que la diastole permet aux cavités cardiaques de se remplir de nouveau. Ce cycle est orchestré par l'ouverture et la fermeture des valves cardiaques, les valves auriculo-ventriculaires (mitrale et tricuspide, reliant les oreillettes aux ventricules) et les valves aortique et pulmonaire, qui empêchent le reflux du sang.

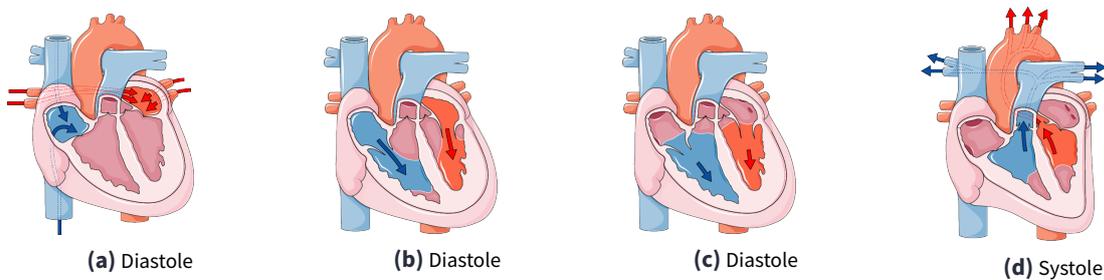


FIGURE 4 – Cycle cardiaque (source smart.servier.com).

Électrique. Le système de conduction électrique du cœur (figure 5) assure la coordination des contractions. Il commence au niveau du nœud sinusal, situé dans l'oreillette droite, où une impulsion électrique est générée. Cette impulsion se propage à travers les oreillettes, entraînant leur contraction, avant d'atteindre le nœud auriculo-ventriculaire. De là, elle est transmise aux ventricules via le faisceau de His et les fibres de Purkinje, provoquant la contraction ventriculaire. Ce processus séquentiel permet un remplissage optimal des ventricules avant leur éjection.

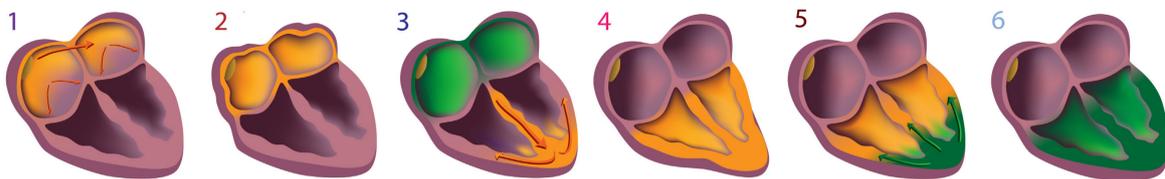


FIGURE 5 – Activité électrique du myocarde (extrait et modifié de Padsalgikar [113]). En (1) et (2), dépolarisation des oreillettes, (3) début de la dépolarisation des ventricules, repolarisation des oreillettes, (4) fin de dépolarisation des ventricules, (5) et (6) repolarisation des ventricules.

3 Les courbes de Lopicque

LES courbes de Lopicque doivent leur nom aux physiologistes Louis Lopicque (1866-1952), et à sa femme, Marcelle Lopicque (1873-1960) (figure 6). Au début du 20e siècle ils ont, à partir d'expériences animales sur des nerfs et des muscles de grenouilles, de crabes, de lièvres de mer et d'escargots, défini le paramètre de chronaxie [85, 86]. Celui-ci décrit l'excitabilité nerveuse, et se veut d'apporter une réponse unifiée à plusieurs observations faites par leurs contemporains, comme Blair [23], Rushton [135] et Weiss [160].

Les courbes de Lopicque illustrent l'évolution de l'excitabilité cellulaire en fonction des caractéristiques d'une stimulation appliquée. Elles peuvent être présentées de deux manières différentes, soit directement en fonction de l'amplitude et de la durée de la stimulation appliquée, soit en fonction de l'amplitude et de la durée entre deux stimulations successives. Dans le cadre de cette thèse, elles décriront le premier cas, c'est-à-dire l'impact du couple intensité-durée d'une stimulation



FIGURE 6 – Paris, La Sorbonne, laboratoire de physiologie, Mme & M. Lapicque (source biusante.parisdescartes.fr, collection de portrait, côte CIPB0072, licence ouverte).

électrique sur le tissu excitable. La courbe sépare ainsi le plan de stimulation (d, A) en deux parties : les stimulations fonctionnelles (au dessus de la courbe), et les stimulations non fonctionnelles (en dessous) (voir la figure 7). Ces courbes sont caractérisées par les deux quantités suivantes [85],

- la rhéobase, c’est-à-dire l’intensité (ou force, ou amplitude) minimale requise pour provoquer une réponse au sein du tissu,
- la chronaxie, c’est-à-dire la durée minimale pour laquelle une stimulation du double de la rhéobase provoque une réponse.

En supplément de ces deux quantités, Lapicque [85] et Weiss [160] proposent une loi reliant la durée de stimulation d à l’amplitude seuil A_{th} comme,

$$A_{th}(d) = I_{rh} \left(1 + \frac{d_{ch}}{d} \right), \quad (\text{Lapicque-Weiss})$$

où I_{rh} est l’intensité de rhéobase et d_{ch} est la durée de chronaxie. Pour autant, cette loi n’est pas la seule proposée, puisqu’il existe une version de cette loi proposée par Blair [23] sous la forme d’une relaxation exponentielle apparentée à un circuit RC série [126],

$$A_{th}(d) = I_{rh} \left(1 - \exp \left(-\frac{d}{\tau} \right) \right)^{-1}. \quad (\text{Lapicque-Blair})$$

Une illustration numérique de ces deux lois et des charges associées ($dA_{th}(d)$) est donnée en figure 7 pour $I_{rh} = 1.0 \mu\text{A}$, $d_{ch} = 1.0 \text{ ms}$ et $\tau = 1.0 \text{ ms}$. Les deux lois ont des comportements semblables, en particulier les mêmes asymptotes, mais elles diffèrent sur la partie intermédiaire : la loi de Lapicque-Blair rejoint plus vite l’asymptote que la loi de Lapicque-Weiss. Les deux courbes de charge sont aussi différentes, puisque celle de Lapicque-Weiss est linéaire tandis que l’autre non. Ces deux lois sont encore sujettes à débat [54], notamment sur leur différence de dynamique et leur applicabilité. Cependant, cette différence n’est pas cruciale pour le degré de détails que nous abordons dans ce manuscrit, c’est pourquoi nous utiliserons uniquement la loi de Lapicque-Weiss dans la suite.

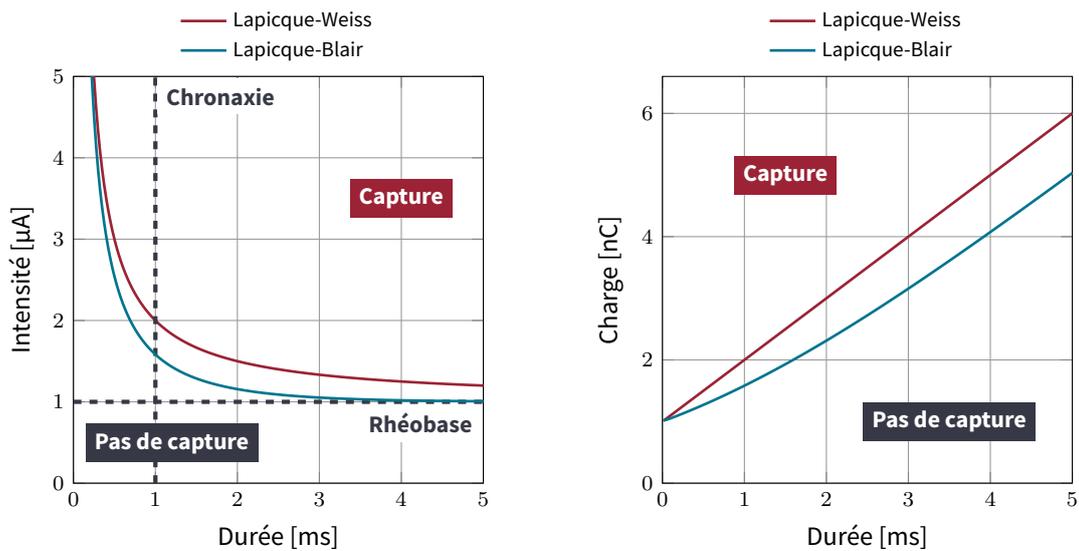


FIGURE 7 – Illustration numérique de courbes de Lopicque, paramétrées par une rhéobase de $1.0 \mu\text{A}$ et une chronaxie de 1.0 ms (avec $I_{rh} = 1.0 \mu\text{A}$, $d_{ch} = 1.0 \text{ ms}$ et $\tau = 1.0 \text{ ms}$).

4 Organisation du manuscrit

DANS ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés au processus de stimulation, tel qu’il est réalisé dans des contextes cliniques réels à l’aide de stimulateurs cardiaques implantables. Une attention particulière a été portée à l’élaboration de modèles capables de reproduire fidèlement ces stimulations, afin de comparer les courbes de Lopicque obtenues par simulation numérique avec celles déterminées expérimentalement. L’ensemble du travail est structuré dans ce manuscrit en quatre chapitres thématiques, précédés d’une introduction et suivis d’une conclusion générale ainsi que de perspectives (voir figure 8 pour une illustration du plan). Les chapitres sont organisés comme suit : le premier traite des modèles mathématiques, le deuxième présente une preuve d’existence, le troisième aborde les outils numériques utilisés, et enfin, le quatrième examine les données expérimentales et les résultats numériques. Les détails et résumés spécifiques à chaque chapitre sont fournis ci-après.

Chapitre 1. Le chapitre 1 explore les modèles d’électrophysiologie cardiaque, en se concentrant successivement sur deux aspects : les dynamiques membranaires des cellules, et la propagation électrique dans le tissu cardiaque et dans son environnement. Il présente les principaux modèles de la littérature, tels que les modèles bidomaine et monodomaine, et décrit les améliorations apportées par des modèles dérivés (CL-monodomaine, bidomaine avec milieu extracardiaque). La seconde partie aborde les nouveaux modèles, spatiaux et 0D, développés au cours de cette thèse, visant à mieux représenter les dispositifs de stimulation cardiaque implantables dans les modèles, notamment en prenant en compte la forme du signal délivré par les stimulateurs, et l’impédance et la polarisation des électrodes. Ces modèles sont présentés à travers des analogies de circuits électriques, dans le but de simplifier leur analyse et leur compréhension.

Chapitre 2. Le chapitre 2 présente la démonstration d’existence de solution pour une formulation générique d’un problème bidomaine, couplé à un milieu extracardiaque résistif et à un stimulateur cardiaque via des modèles d’interface d’électrode, sous forme de conditions aux bords non standards. Les circuits sont exprimés dans un formalisme abstrait permettant de construire un modèle

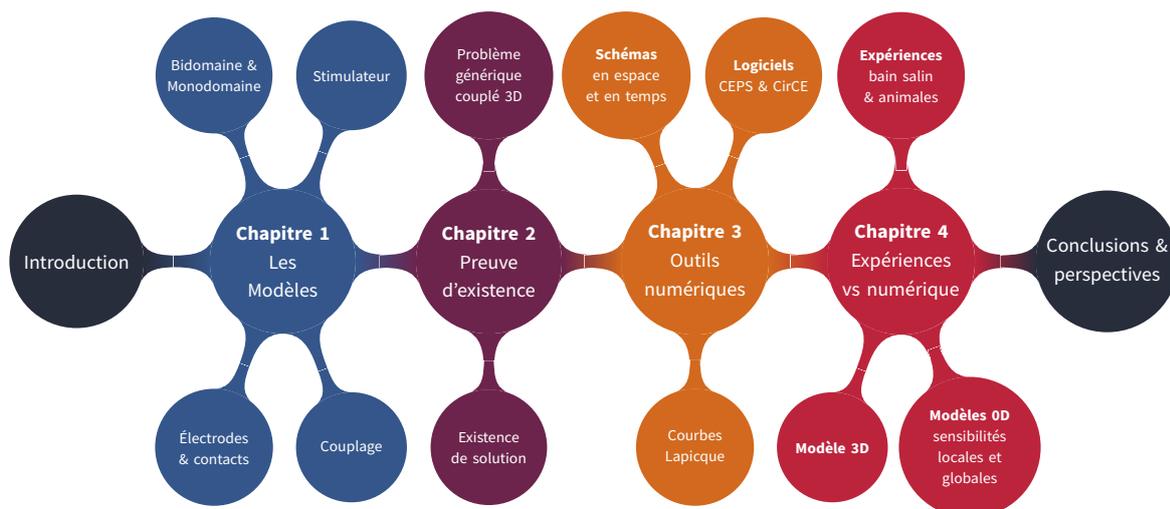


FIGURE 8 – Illustration de l'organisation du manuscrit, présentée selon les quatre chapitres et les points clés abordés dans chacun.

modulaire et adaptable. Le modèle développé étend le modèle bidomaine classique en tenant compte d'un stimulateur externe connecté par des électrodes, intégrant ainsi les effets capacitifs et résistifs des couches limites à la surface des électrodes. Ce modèle est une représentation unifiée de l'ensemble des travaux menés au cours de cette thèse dans la modélisation des interactions entre stimulateurs et tissus cardiaques.

Chapitre 3. Le chapitre 3 présente les différentes méthodes numériques et les outils de calcul utilisés au cours de cette thèse. Il se divise en trois parties : la première traite de la discrétisation spatiale (Méthode des Éléments Finis) et des schémas temporels adaptés aux problèmes d'électrophysiologie cardiaque. La deuxième partie est dédiée aux logiciels développés et utilisés, notamment l'adaptation du code CEPS aux stimulateurs et la création du code CirCE pour les modèles 0D. Enfin, la dernière section se concentre sur les méthodes numériques appliquées au calcul des courbes de Lapique, en explorant les approches par dichotomie et continuation (type prédiction-correction).

Chapitre 4. Le chapitre 4 se concentre sur les données expérimentales et les simulations numériques réalisées durant la thèse. La première partie présente les expérimentations menées : en particulier, la caractérisation des sondes de stimulation en milieu purement résistif dans un bain salin, et des expérimentations animales sur des cœurs de brebis *ex vivo*. Plusieurs types de données ont été récoltées au cours de ces dernières, incluant des mesures de tensions pendant des recherches de seuils expérimentaux (tracés des courbes de Lapique expérimentales), des images de cartographie optique et différentes séquences IRM. Les sections suivantes sont dédiées aux résultats numériques. Le modèle bidomaine 3D couplé à un stimulateur via des contacts R//C est utilisé pour simuler les expériences animales, tandis que les modèles 0D offrent une approche plus simple et moins coûteuse pour explorer la calibration et l'influence des paramètres sur les courbes de Lapique, à travers notamment des analyses de sensibilité locales et globales (de type Sobol).

MODÉLISATION EN ÉLECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE AUTOUR DE STIMULATIONS RÉALISTES

1

S'il continuait à s'instruire, dévorant tout, le manque de méthode rendait l'assimilation très lente, une telle confusion se produisait, qu'il finissait par savoir des choses qu'il n'avait pas comprises.

– Germinal (1885), IV, III de Emile Zola

1 Modèles de membrane cellulaire	11
1.1 Formalisme général	13
1.2 Modèle Mitchell-Schaeffer – 2003	14
1.3 Modèle Beeler-Reuter – 1977	16
1.4 Modèle Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov – 2004	17
2 Modèles tissulaires en électrophysiologie cardiaque	20
2.1 Le modèle bidomaine macroscopique	21
2.2 Le modèle monodomaine	23
3 Modèles de stimulations	24
3.1 Le modèle monodomaine avec un relèvement de courant	25
3.2 Stimulation ionique, stimulation par injection de courant et par application de tension	26
3.2.1 Stimulation ionique	26
3.2.2 Application de tension	27
3.2.3 Injection de courant	27
3.3 Modèles de stimulateur cardiaque	29
3.3.1 Principe général	29
3.3.2 Les phases au cours d'un cycle de stimulation	29
3.3.3 Équations du stimulateur	32
4 Modèles d'interface électrode-tissu	35
4.1 Circuit équivalent non-linéaire et non-idéal	35
4.1.1 Les mécanismes impliqués : déplacement d'ions, d'électrons et charge de double couche	35
4.1.2 Les branches équivalentes	35
4.2 Circuits simplifiés de contact	36
5 Modèles OD de substitut volumique	38
5.1 Milieux purement passifs	38
5.1.1 Méthode de calcul des résistances équivalentes	40
5.1.2 Modèles OD de stimulateur couplé à un milieu résistif	41
5.2 Milieux actifs en électrophysiologie cardiaque	43
5.2.1 Modèle de membrane	43
5.2.2 Modèle de bloc tissulaire	44
5.2.3 Méthode de moyennisation	45
5.2.4 Modèle OD de stimulateur couplé à un modèle de tissu à 1 et 2 membranes	47

Ce chapitre est consacré aux modèles d'électrophysiologie cardiaque, en particulier ceux utilisés ou établis au cours de la thèse.

Dans la littérature. Ce chapitre présente plusieurs modèles bien établis et couramment utilisés en électrophysiologie cardiaque. Ces modèles se composent généralement de deux blocs distincts : un bloc de propagation électrique et un bloc de couplage décrivant les dynamiques membranaires des cellules.

Le bloc de propagation électrique peut être décrit à l'échelle macroscopique, c'est-à-dire au niveau du tissu entier (comme le cœur), ou à l'échelle microscopique au niveau cellulaire. Il inclut des modèles issus de la physique, parmi lesquels nous trouvons les modèles bidomaine [24, 123, 156] et monodomaine [41, 123]. Ces modèles sont essentiels pour simuler la propagation des potentiels d'action dans le tissu cardiaque. Le modèle bidomaine, par exemple, prend en compte les propriétés électriques des milieux intracellulaires et extracellulaires. Il donne donc une description détaillée de la propagation électrique au sein du tissu. En comparaison, le modèle monodomaine simplifie certaines de ces propriétés pour réduire le coût de calcul, tout en fournissant des résultats de précision proche [41]. De plus, il existe d'autres modèles, dérivés des premiers, comme le modèle monodomaine avec courant relevé [40], qui adapte les termes de stimulations extracellulaires au modèle monodomaine, et le modèle tridomaine [12], qui prend en compte la présence de cicatrices ou de graisse dans le modèle en ajoutant un troisième domaine au système.

Le bloc de couplage membranaire, quant à lui, se concentre sur les dynamiques membranaires des cellules cardiaques (cardiomyocytes). Plusieurs modèles existent dans la littérature pour décrire ces dynamiques, chacun ayant ses propres caractéristiques animales, tissulaires ou biochimiques.

La combinaison de ces deux blocs (la propagation électrique et les dynamiques membranaires) permet de créer des modèles complets et précis de l'activité électrophysiologique du cœur. Ces modèles sont cruciaux pour comprendre les mécanismes sous-jacents des arythmies cardiaques, pour tester l'efficacité de nouvelles thérapies et pour développer des dispositifs médicaux innovants. Leur utilisation continue d'évoluer avec l'avancement des techniques de simulation et des connaissances en biologie cellulaire, promettant des améliorations significatives dans le diagnostic et le traitement des maladies cardiaques.

Nouveaux modèles. Ce chapitre présente également les nouveaux modèles développés au cours de cette thèse. Leur objectif principal est d'améliorer la modélisation du processus de stimulation par un dispositif de stimulation cardiaque implantable. Cela passe, en premier lieu, par une compréhension approfondie de l'énergie délivrée par le dispositif, que ce soit en termes de courant ou de tension. Pour affiner la modélisation, une intégration précise des effets de polarisation et d'impédance des électrodes de stimulation dans les différents modèles est aussi nécessaire. Par ailleurs, le formalisme adopté dans ce chapitre, pour décrire les différents modèles, permet une stratégie de couplage simplifiée. En effet, les modèles sont présentés avec leur équivalent en termes de circuits électriques. Ce choix permet une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents ainsi qu'une analyse simplifiée des grandeurs physiques et caractéristiques impliquées.

1 Modèles de membrane cellulaire

La membrane cellulaire est le lieu de phénomènes biochimiques complexes. Elle délimite le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire au sein d'un tissu biologique. De nature poreuse, cette bicouche lipidique laisse passer certaines molécules et de multiples espèces ioniques à travers des canaux ioniques (protéines). L'étude de cette physiologie permet de comprendre les nombreux

processus et mécanismes en jeu dans un organisme vivant, comme la communication entre les neurones, les battements cardiaques, les arythmies ou les pathologies musculaires responsables de nombreuses maladies neurologiques [70, 71].

Cellules biologiques. Les cellules biologiques ont un milieu intracellulaire riche en espèces ioniques et en molécules variées. De nombreux processus dynamiques biologiques ont aussi lieu dans ce milieu, certains faisant varier les différentes concentrations ioniques. En effet, certaines de ces variations sont dues à des flux traversant les couches lipidiques formant la membrane cellulaire. Au cours de multiples études, plusieurs modèles ont été développés. Dans l'ensemble, ils peuvent être séparés en deux catégories distinctes : les modèles physiologiques qui tendent à transcrire le plus fidèlement possible la physique sous-jacente, et les modèles phénoménologiques visant à reproduire les observations expérimentales sans s'attacher au caractère physiologique des équations. Par exemple, le modèle le plus connu pour la modélisation neuronale est le modèle physiologique d'Hodgkin-Huxley [72] datant de 1952.

Électrophysiologie cardiaque. En électrophysiologie cardiaque, le modèle de Mitchell-Schaeffer (2003) [100] est le modèle phénoménologique couramment utilisé du fait de sa simplicité d'analyse, d'implémentation et de son faible coût de calcul. Le modèle physiologique de Beeler-Reuter (1977) [21] décrit de manière plus approfondie les courants ioniques dus aux espèces ioniques et chimiques présentes au sein d'une cellule. Enfin, le modèle de Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov [154] est l'un des modèles les plus complexes disponibles, et il est utilisé pour sa capacité à représenter avec précision le comportement électrophysiologique complexe des cardiomyocytes, en intégrant plusieurs types de courants ioniques et de mécanismes membranaires.

Ainsi, le choix du modèle ionique dépend non seulement de la complexité biochimique que nous souhaitons prendre en compte, du mode de construction (phénoménologique ou physiologique), des propriétés tissulaires sur lesquelles ils sont basés (espèce animale, type de tissu), mais aussi des propriétés mathématiques qu'ils présentent.

Courants ioniques. De multiples courants ioniques sont à considérer lors de la modélisation de la dynamique membranaire. De nombreuses espèces ioniques présentes dans les milieux intracellulaire et extracellulaire peuvent se déplacer de l'un à l'autre, créant ainsi un déplacement de charges et donc une différence de potentiel (tension) entre ces deux milieux. Cette dernière a souvent une rétroaction à son tour en actionnant certains mécanismes membranaires qui vont libérer plus d'ions, comme les pompes à calcium. Parmi ces espèces migratrices, nous retrouvons les plus couramment prises en compte dans les modèles d'électrophysiologie cardiaque comme les ions calcium (Ca^{2+}), sodium (Na^+) ou potassium (K^+). Le comportement individuel de ces espèces peut être intégré dans plusieurs équations en distinguant les courants entrants (*inward*) des courants sortants (*outward*).

Potentiel d'action. En biologie, la notion de potentiel d'action désigne le phénomène de dépolarisation suivie d'une repolarisation des cellules excitables [72].

En électrophysiologie cardiaque, ces cellules sont nommées cardiomyocytes, et elles sont responsables de la contraction cardiaque. Une illustration d'un potentiel cardiaque est donnée dans la figure 1.1. Entre deux battements cardiaques, la tension transmembranaire est à une valeur de repos (aux alentours de -80 mV pour des cardiomyocytes) et, suite à une perturbation extérieure (application d'une tension ou injection de courant par un dispositif, par exemple), ou suite à la dépolarisation du nœud sinusal, un ensemble de cellules se dépolarise. Ces dernières se dépolarisent en suivant une dynamique qui leur est propre. La tension transmembranaire augmente alors

fortement (jusqu'à 50 mV en situation non pathologique) et les cellules propagent la perturbation aux cellules adjacentes. Une fois la vague de dépolarisation initiée, elle se propage à tout le tissu excitable disponible en suivant des chemins de conduction privilégiés. Au maximum 300 ms après la dépolarisation, les cellules retrouvent peu à peu leur état de repos : elles se repolarisent. L'un des aspects importants de ce phénomène est l'existence d'une phase dite réfractaire, durant laquelle la cellule ne permet pas la propagation en restant polarisée.

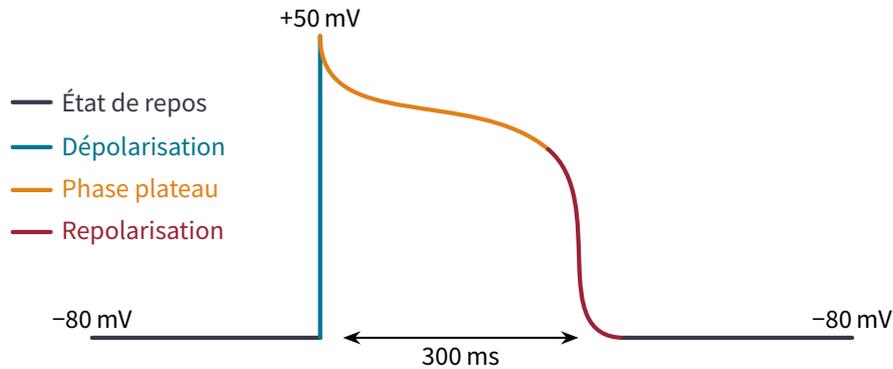


FIGURE 1.1 – Illustration d'un potentiel d'action cardiaque donné entre -80 mV et $+50$ mV, avec en **noir** l'état de repos, en **bleu** la dépolarisation, en **orange** la phase plateau et en **rouge** la repolarisation.

1.1 Formalisme général

La formalisation sous forme de circuit électrique que nous emploierons dans la suite se fonde sur l'ensemble des modèles qui ont été utilisés au cours de cette thèse. Celle-ci est applicable à la totalité des modèles ioniques utilisés en électrophysiologie cardiaque.

Champs de potentiels électriques. À l'échelle cellulaire (microscopique), il existe deux champs de potentiel : un champ de potentiel intracellulaire, que nous noterons u_i , et un champ de potentiel extracellulaire, que nous noterons u_e . Le saut de ces potentiels à travers la membrane est alors homogène à une tension notée $v_m := u_i - u_e$, et est appelé tension transmembranaire. Supposons maintenant que le comportement de cette tension est dicté par le circuit décrit dans la figure 1.2.

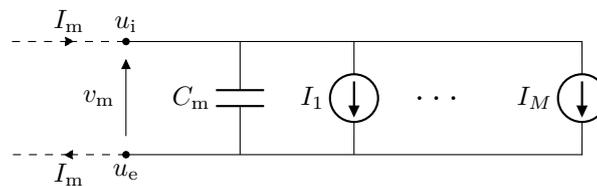


FIGURE 1.2 – Circuit électrique équivalent d'une membrane cellulaire sous forme de dipôle équivalent de tension v_m , avec un condensateur C_m et M courants ioniques.

Ce circuit décrit la membrane cellulaire sous la forme d'un dipôle équivalent non linéaire de tension v_m (c'est-à-dire qu'il existe une relation non linéaire telle que $I_m = F_m(v_m, \frac{dv_m}{dt}, \dots)$). Il contient un condensateur équivalent de capacité C_m et une succession de sources de courant I_1, \dots, I_M avec $M \geq 1$. Chacune de ces sources de courant ionique ajoute une relation courant-tension décrivant le déplacement des charges relatives à une ou plusieurs espèces ioniques. Ces relations sont le plus souvent non-linéaires et dépendent à la fois de la tension transmembranaire, du temps et des autres variables impliquées dans la dynamique ionique. Certains de ces canaux

sont présentés sous la forme illustrée en figure 1.3, en faisant apparaître une source de tension E_k et une conductance surfacique non linéaire g_k . La somme des courants I_k est généralement réduite à la forme simplifiée d'une unique source de courant I_{ion} équivalente.

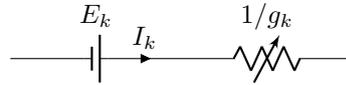


FIGURE 1.3 – Circuit électrique équivalent pour certains courants membranaires sous la forme d'une batterie en série avec une conductance variable, le courant s'écrit alors $I_k = (v_m - E_k) g_k$.

Variables de porte et variables additionnelles. De nombreuses dynamiques ioniques dans les modèles dépendent de variables de porte. Ces variables décrivent l'état d'ouverture des pores qui permettent l'entrée ou la sortie des espèces ioniques à travers la membrane. Souvent notées w , et données entre 0 et 1, elles obéissent à une équation de la forme suivante,

$$\frac{dw}{dt} = \frac{w_\infty - w}{\tau}, \quad (1.1)$$

où τ est un temps caractéristique relatif à l'ouverture et à la fermeture du pore en ms, et w_∞ la valeur d'équilibre du modèle.

Remarque 1.1. Le temps caractéristique τ n'est pas nécessairement le même pour l'ouverture et la fermeture du pore, par exemple voir le modèle MS03.

De plus, certains courants dépendent aussi d'autres variables additionnelles, notées η , suivant l'équation différentielle ordinaire standard suivante,

$$\frac{d\eta}{dt} = f(w, \eta, t), \quad (1.2)$$

où f décrit la dynamique imposée par le sous-modèle de courant.

Système complet. En supposant que la membrane est isolée du monde extérieur, la dynamique membranaire complète est donnée par le système d'équations différentielles ordinaires suivant,

$$C_m \frac{dv_m}{dt} + I_{\text{ion}}(v_m, w, \eta, t) = 0, \quad (1.3)$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{w_\infty - w}{\tau}, \quad (1.4)$$

$$\frac{d\eta}{dt} = f(w, \eta, t), \quad (1.5)$$

avec $v_m \in \mathbb{R}$, $w \in \mathbb{R}^M$, $\eta \in \mathbb{R}^N$, pour deux nombres entiers positifs M et N , avec le courant ionique équivalent $I_{\text{ion}}(v_m, w, \eta, t) := \sum_{k=1}^M I_k(v_m, w, \eta, t)$.

Remarque 1.2. L'équation (1.3) est donnée sans terme source supplémentaire du fait de l'hypothèse d'isolation du modèle. Cette considération est levée dans la suite du manuscrit en raison du couplage avec un modèle de propagation.

1.2 Modèle Mitchell-Schaeffer – 2003

Publié en 2003 par Mitchell et Schaeffer [100], ce modèle phénoménologique d'activité électrique de la membrane cardiaque exhibe uniquement deux courants transmembranaires : un entrant

J_{in} et un sortant J_{out} , voir figure 1.4. Une illustration numérique de ce modèle est donnée dans la figure 1.7.

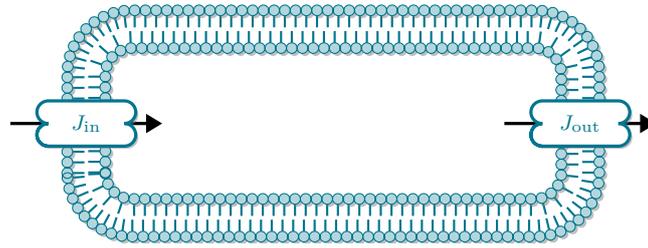


FIGURE 1.4 – Vue schématique du modèle Mitchell-Schaeffer (reproduite depuis cellml.org)

Paramètre	Valeur	Unité	Variable	Valeur initiale	Unité
τ_{in}	0.3	-	$\overline{v_m}$	0	-
τ_{out}	6	-	w	1	-
τ_{open}	130	-			
τ_{close}	150	-			
v_{min}	-90	mV			
v_{max}	50	mV			
v_{gate}	0.13	-			

TABLE 1.1 – Paramètres et valeurs initiales standards utilisés pour le modèle MS03 dans CirCE (sous-section 2.2).

Ce modèle est initialement écrit pour une tension transmembranaire adimensionnée v_m , mais il peut être remis à l'échelle en utilisant des bornes appropriées v_{min} et v_{max} en mV, respectivement la tension au repos et le pic maximal. Le modèle est donné pour quatre temps caractéristiques positifs en ms, τ_{in} relatif au courant J_{in} , τ_{out} relatif au courant J_{out} , et le couple $(\tau_{open}, \tau_{close})$ de temps caractéristiques d'ouverture et de fermeture relatifs à la variable de porte h , et pour une tension seuil de basculement v_{gate} .

MODÈLE

Modèle 1.1 Mitchell-Schaeffer – 2003 (MS03)

Soit la tension transmembranaire adimensionnée $v_m \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R})$ et la variable de porte $w \in \mathcal{C}^1([0, 1])$, alors la dynamique du modèle est donnée par le système différentiel suivant,

$$c_m \frac{dv_m}{dt} + J_{in}(v_m, w) + J_{out}(v_m, w) = 0, \quad \text{et} \quad \frac{dw}{dt} = \begin{cases} \frac{1-w}{\tau_{open}} & \text{si } v_m < v_{gate}, \\ -\frac{w}{\tau_{close}} & \text{sinon,} \end{cases} \quad (1.6)$$

avec les courants entrant et sortant

$$J_{in}(v, w) = \frac{wv^2(1-v)}{\tau_{in}}, \quad J_{out}(v, w) = -\frac{v}{\tau_{out}}, \quad (1.7)$$

et la normalisation $v_m = (v_{max} - v_{min}) v_m + v_{min}$.

1.3 Modèle Beeler-Reuter – 1977

Publié en 1977 par Beeler et Reuter [21], ce modèle physiologique de potentiel d'action pour les fibres myocardiques ventriculaires de mammifères, décrit le comportement de quatre canaux ioniques selon la concentration de trois espèces ioniques différentes : les cations calcium (Ca^{2+}), potassium (K^+) et sodium (Na^+), voir figure 1.5. Selon [21], ce modèle a été construit et calibré sur des données expérimentales issues de plusieurs espèces de mammifères (modèles animaux au sens biologiste). Une illustration numérique de ce modèle est donnée dans la figure 1.7.

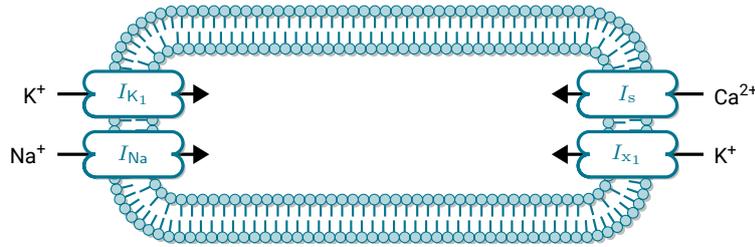


FIGURE 1.5 – Vue schématique du modèle Beeler-Reuter (reproduite depuis cellml.org)

Paramètre	Valeur	Unité	Variable	Valeur initiale	Unité
g_{Na}	4.0	mS/cm ²	v_m	-50	mV
$\overline{g_{Na}}$	0.003	mS/cm ²	m	0.011	-
g_s	0.09	mS/cm ²	h	0.0988	-
E_{Na}	50.0	mV	j	0.975	-
			d	0.003	-
			f	0.994	-
			x_1	5.628×10^{-3}	-
			$[\text{Ca}]_i$	1.782×10^{-7}	mol

TABLE 1.2 – Paramètres standards et valeurs initiales utilisés pour le modèle BR77 dans CirCE (sous-section 2.2). Les paramètres sont donnés dans les mêmes unités que l'article original, mais différent de celles données sur cellml.org, sans impact sur les unités extérieures aux équations membranaires.

Modèle 1.2 Beeler-Reuter – 1977 (BR77)

Soit la tension transmembranaire $v_m \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R})$ et les six variables de porte $w := (m, h, j, d, f, x_1) \in \mathcal{C}^1([0, 1])^6$ et la variable additionnelle $[\text{Ca}]_i \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R})$, alors la dynamique du modèle est donnée par le système différentiel suivant

$$c_m \frac{dv_m}{dt} + I_{Na}(v_m, w) + I_{K1}(v_m, w) + I_{x1}(v_m, w) + I_s(v_m, w) = 0, \quad (1.8a)$$

$$\frac{dw}{dt} = \alpha_w w + \beta_w, \quad \text{pour } w = x_1, m, h, j, d, f, \quad (1.8b)$$

$$\frac{d[\text{Ca}]_i}{dt} = -0.07 [\text{Ca}]_i + 10^{-7} I_s - 7 \times 10^{-9}, \quad (1.8c)$$

où les coefficients α_w et β_w sont calculés à partir du tableau 1.3 et de l'expression (1.9), et où les quatre courants ioniques sont donnés par les équations (1.10) à (1.13), et les sources de tension par l'équation (1.14).

Le modèle ionique précédent est donné selon les équations additionnelles suivantes,

$$\alpha_w(v), \beta_w(v) = (C_1 \exp(C_2(v + C_3)) + C_4(v + C_5)) / (\exp(C_6(v + C_3)) + C_7), \quad (1.9)$$

$$I_{Na}(v, w) = (v - E_{Na}) \left(g_{Na} m^3 h j + \overline{g_{Na}} \right), \quad (1.10)$$

$$I_{K_1}(v, w) = 0.35 \left[4 \frac{\exp(0.04(v + 85)) - 1}{\exp(0.08(v + 53)) + \exp(0.04(v + 53))} - 0.2 \frac{v + 23}{\exp(-0.04(v + 35)) - 1} \right], \quad (1.11)$$

$$I_{x_1}(v, w) = 0.8x_1 \frac{\exp(0.04(v + 77)) - 1}{\exp(0.04(v + 35))}, \quad (1.12)$$

$$I_s(v, w) = (v - E_s(w)) g_s f d, \quad (1.13)$$

$$E_s(w) = -82.3 - 13.0287 \log [Ca]_i. \quad (1.14)$$

	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7
α_{x_1}	0.0005	0.083	50	0	0	0.057	1
β_{x_1}	0.0013	-0.06	20	0	0	-0.04	1
α_m	0	0	47	-1	47	-0.1	-1
β_m	40	-0.056	72	0	0	0	0
α_h	0.126	-0.25	77	0	0	0	0
β_h	1.7	0	22.5	0	0	-0.082	1
α_j	0.055	-0.25	78	0	0	-0.2	1
β_j	0.3	0	32	0	0	-0.1	1
α_d	0.095	-0.01	-5.0	0	0	-0.072	1
β_d	0.07	-0.017	44	0	0	0.05	1
α_f	0.012	-0.008	28	0	0	0.15	1
β_f	0.0065	-0.02	30	0	0	-0.2	1

TABLE 1.3 – Coefficients pour calculer les parties linéaires et non linéaires pour les équations des variables de porte du modèle 1.2.

1.4 Modèle Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov – 2004

Publié en 2004 dans Tusscher et al. [154], ce modèle physiologique est le plus complexe de ceux présentés dans ce manuscrit. Dans ce modèle, de nombreux canaux sont considérés, en particulier ceux dépendant uniquement des cations calcium Ca^{2+} , potassium K^+ et sodium Na^+ , mais aussi ceux dépendant des interactions entre ces espèces. Le modèle expose aussi des échanges au niveau du réticulum cytoplasmique à l'aide de ces mêmes ions. Les canaux sont distingués selon leur fonctionnement : b pour *background*, p pour *pump* et L pour *long-lasting* (durable, en référence à la durée de l'activation). Tous ces canaux peuvent présenter des dynamiques classées comme rapide ou lente. Une distinction tissulaire est aussi faite au niveau du modèle; ainsi, certains paramètres ont une valeur différentes selon que le tissu considéré est épicaudique, endocaudique ou midmyocaudique. Une illustration numérique de ce modèle est donnée dans la figure 1.7.

Paramètre	Définition	Valeur (EPI, MID, ENDO)	Unité
C	Capacité cellulaire par unité de surface	0.185	μF
R	Constante de gaz	8314.472	$\text{J}/(\text{K mol})$
T	Température	310	K
F	Constante de Faraday	96 485.3415	C/mmol
V_C	Volume cytoplasmique	0.016 404	μm^3
V_{SR}	Volume du réticulum sarcoplasmique	0.001 094	μm^3
$[\text{Buf}]_C$	Concentration totale du tampon cytoplasmique	0.15	mM
$[\text{Buf}]_{\text{SR}}$	Concentration totale du tampon sarcoplasmique	10	mM
$\{\text{Ca}\}_{i,C}$	Constante de demi-saturation du $[\text{Ca}]_i$ pour le tampon cytoplasmique	0.001	mM
$\{\text{Ca}\}_{\text{SR}}$	Constante de demi-saturation du $[\text{Ca}]_{\text{SR}}$ pour le tampon sarcoplasmique	0.3	mM
$[\text{K}]_o$	Concentration extracellulaire en K^+	0.4	mM
$[\text{Na}]_o$	Concentration extracellulaire en Na^+	140	mM
$[\text{Ca}]_o$	Concentration extracellulaire en Ca^{2+}	2	mM
g_{K_1}	Conductance maximale I_{K_1}	5.405	nS/pF
g_{K_r}	Conductance maximale I_{K_r}	0.096	nS/pF
g_{K_s}	Conductance maximale I_{K_s}	0.245, 0.062, 0.245	nS/pF
$p_{\text{K},\text{Na}}$	Perméabilité relative I_{K_s} à Na^+	0.03	-
g_{Na}	Conductance maximale I_{Na}	14.838	nS/pF
$g_{\text{Ca},L}$	Conductance maximale $I_{\text{Ca},L}$	0.001 75	L/(Fs)
$g_{\text{Ca},b}$	Conductance maximale $I_{\text{Ca},b}$	0.000 592	nS/pF
g_{to}	Conductance maximale I_{to}	0.073, 0.294, 0.294	nS/pF
$I_{\text{Na}/\text{K}}^{\text{max}}$	$I_{\text{Na}/\text{K}}$ maximal	1.362	pA/pF
$\{\text{K}\}_{o,\text{Na}/\text{K}}$	Constante de demi-saturation du $[\text{K}]_o$ de $I_{\text{Na}/\text{K}}$	1	mM
$\{\text{Na}\}_{i,\text{Na}/\text{K}}$	Constante de demi-saturation du $[\text{Na}]_i$ de $I_{\text{Na}/\text{K}}$	40	mM
$I_{\text{Na}/\text{Ca}}^{\text{max}}$	$I_{\text{Na}/\text{Ca}}$ maximal	1000	pA/pF
$\{\text{Ca}\}_{i,\text{Na}/\text{Ca}}$	Constante de demi-saturation du $[\text{Ca}]_i$ de $I_{\text{Na}/\text{Ca}}$	1.38	mM
$\{\text{Na}\}_{i,\text{Na}/\text{Ca}}$	Constante de demi-saturation du $[\text{Na}]_i$ de $I_{\text{Na}/\text{Ca}}$	87.5	mM
k_{sat}	Facteur de saturation pour $I_{\text{Na}/\text{Ca}}$	0.1	-
α	Facteur renforçant la nature extérieure de $I_{\text{Na}/\text{Ca}}$	2.5	-
γ	Paramètre de dépendance à la tension de $I_{\text{Na}/\text{Ca}}$	0.35	-
$g_{\text{p},\text{Ca}}$	Conductance maximale $I_{\text{p},\text{Ca}}$	0.825	pA/pF
$\{\text{Ca}\}_{i,\text{p},\text{Ca}}$	Constante de demi-saturation du $[\text{Ca}]_i$ de $I_{\text{p},\text{Ca}}$	0.0005	mM
$g_{\text{p},\text{K}}$	Conductance maximale $I_{\text{p},\text{K}}$	0.0146	nS/pF
k_{up}	Constante de demi-saturation de I_{up}	0.000 25	mM
V_{maxup}	I_{up} maximal	0.000 425	mM/ms
$\{\text{Ca}\}_{\text{SR},\text{rel}}$	Constante de demi-saturation du $[\text{Ca}]_{\text{SR}}$ de I_{rel}	0.25	mM
a_{rel}	Concentration maximale de $[\text{Ca}]_{\text{SR}}$ dépendant de I_{rel}	0.016 464	mM/ms
c_{rel}	Concentration maximale de $[\text{Ca}]_{\text{SR}}$ indépendant de I_{rel}	0.008 232	mM/ms
V_{leak}	I_{leak} maximal	8×10^{-5}	1/ms
τ_g	Temps caractéristique pour la variable de porte g	2	ms
$\tau_{f_{\text{Ca}}}$	Temps caractéristique pour la variable de porte f_{Ca}	2	ms

TABLE 1.4 – Paramètres standards utilisés pour le modèle TNNP04 dans CirCE (sous-section 2.2). Les paramètres sont donnés dans les unités présentes sur cellml.org.

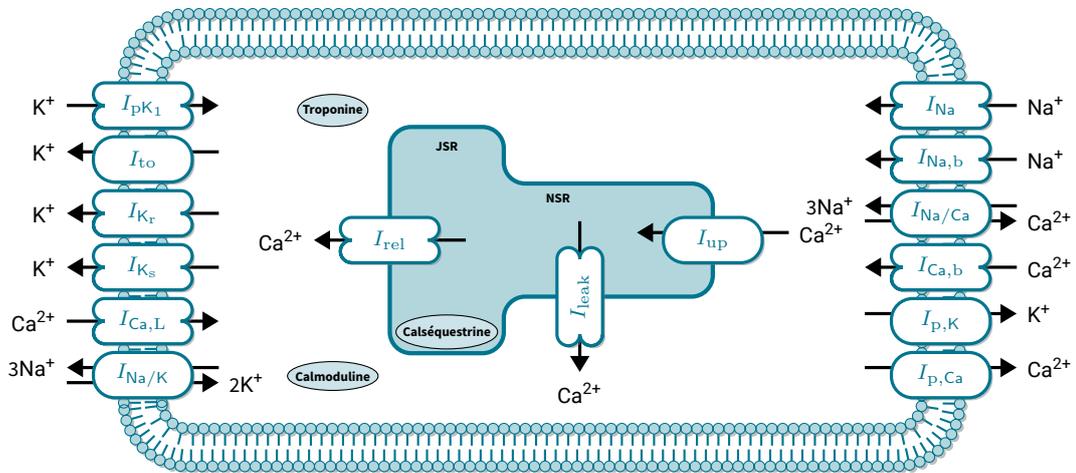


FIGURE 1.6 – Vue schématique du modèle Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov (reproduite depuis cellml.org)

Variable	Valeur initiale	Unité
v_m	-86.2	mV
$[K]_i$	1	mM
$[Na]_i$	11.6	mM
$[Ca]_i$	0.0002	mM
$[Ca]_{SR}$	0.2	mM
X_{r1}	0	-
X_{r2}	1	-
X_s	0	-
m	0	-
h	0.75	-
j	0.75	-
d	0	-
f	1	-
f_{Ca}	1	-
s	1	-
r	0	-
g	1	-

TABLE 1.5 – Valeurs initiales utilisées pour le modèle TNNP04 dans CirCE (sous-section 2.2).

Modèle 1.3 Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov – 2004 (TNNP04)

Soit la tension transmembranaire $v_m \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R})$ et les douze variables de porte $w := (X_{r1}, X_{r2}, X_s, m, h, j, d, f, f_{Ca}, s, r, g) \in \mathcal{C}^1([0, 1])^{12}$ et les quatre variables additionnelles de concentration $\eta := ([K]_i, [Na]_i, [Ca]_i, [Ca]_{SR}) \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R})^4$, alors la dynamique du modèle est donnée par le système différentiel suivant

$$\begin{cases} c_m \frac{dv_m}{dt} + I_{ion}(w, x, v_m) = 0, & (1.15a) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{dw}{dt} = \alpha_w w + \beta_w \quad \text{pour } w = X_{r1}, X_{r2}, X_s, m, h, j, d, f, f_{Ca}, s, r, g, & (1.15b) \end{cases}$$

$$\begin{cases} + \text{les équations de concentration.} & (1.15c) \end{cases}$$

L'ensemble des équations et des coefficients peut être retrouvé dans l'article de Tusscher et al. [154]. Le courant ionique I_{ion} est obtenu de tous les courants présents dans le modèle,

$$I_{ion} := I_{pK1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca,L} + I_{Na/K} + I_{Na} + I_{Ca,b} + I_{Na/Ca} + I_{Na,b} + I_{p,K} + I_{p,Ca}, \quad (1.16)$$

et des sources de tension,

$$E_{Na} := \frac{RT}{F} \log \frac{[Na]_o}{[Na]_i}, \quad E_K := \frac{RT}{F} \log \frac{[K]_o}{[K]_i}, \quad (1.17)$$

$$E_{Ks} := \frac{RT}{F} \log \frac{[K]_o + p_{K,Na} [Na]_o}{[K]_i + p_{K,Na} [Na]_i}, \quad E_{Ca} := \frac{RT}{2F} \log \frac{[Ca]_o}{[Ca]_i}. \quad (1.18)$$

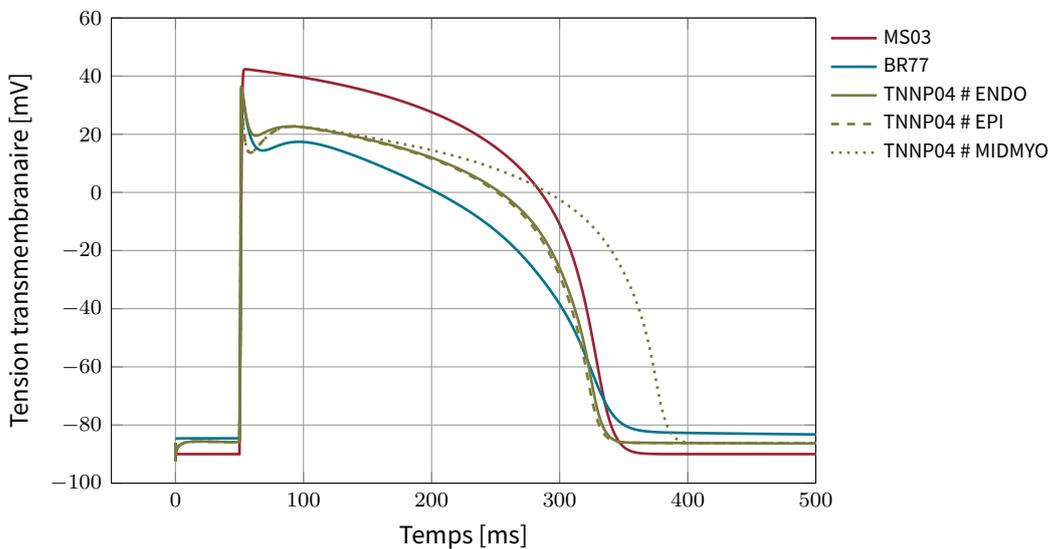


FIGURE 1.7 – Simulations effectuées avec CirCE (sous-section 2.2) pour les modèles MS03, BR77 et TNNP04 avec les paramètres respectifs donnés dans les tableaux 1.1, 1.2 et 1.4.

2 Modèles tissulaires en électrophysiologie cardiaque

DANS cette section, nous explorons différents modèles à l'échelle du tissu, utilisés en électrophysiologie cardiaque. Ces modèles sont conçus pour représenter avec précision la propagation

des signaux électriques à travers le cœur, en tenant compte de sa structure biologique de propagation tridimensionnelle complexe. Parmi ces modèles, nous détaillerons les modèles bidomaine et monodomaine.

2.1 Le modèle bidomaine macroscopique

Introduit pour la première fois dans la thèse de Tung [153] en 1978, puis dans l'article de Miller et Geselowitz [99], le modèle bidomaine se fonde sur des travaux antérieurs de Schmitt [139]. Une représentation schématique du modèle macroscopique est donnée dans la figure 1.8 et une explication plus détaillée peut être trouvée dans Pullan, Cheng et Buist [124].

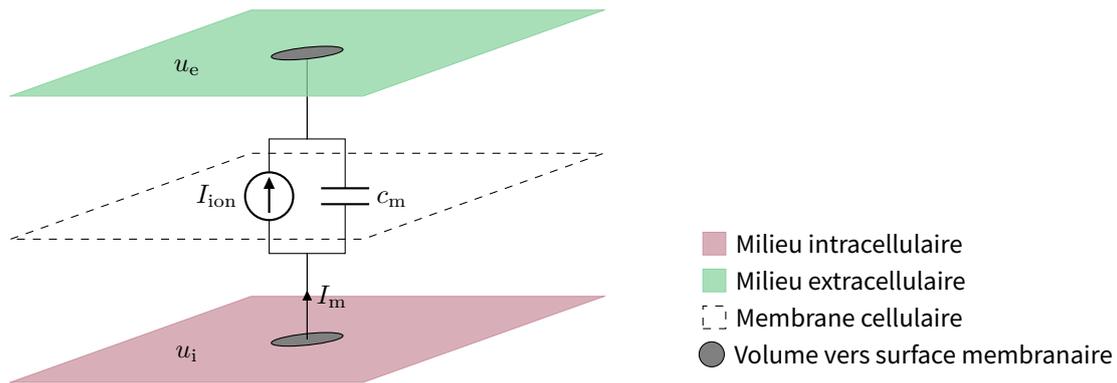


FIGURE 1.8 – Schéma décrivant le modèle bidomaine. Les domaines intracellulaire (en bas) et extracellulaire (en haut) sont superposés spatialement, et ils sont connectés grâce à un circuit électrique équivalent de la membrane cellulaire grâce à un facteur d'échelle volume/surface.

Construction du modèle macroscopique. Le modèle est fondé sur une structure tissulaire simplifiée, présupposant qu'il existe au moins deux domaines disjoints au niveau cellulaire, le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire. Il suppose aussi que ces derniers sont séparés par une frontière poreuse nommée membrane cellulaire. Par la présence d'espèces ioniques chargées dans ces deux milieux, une tension v_m existe à la frontière des deux, et ainsi deux champs de potentiel coexistent : les potentiels intracellulaire u_i et extracellulaire u_e (en V). La tension transmembranaire s'écrit alors comme $v_m := u_i - u_e$. Par ailleurs, du fait des déplacements de charges y compris au sein d'un même milieu, il existe aussi deux densités volumiques de courant distinctes (en A/m²), et celles-ci vérifient les équations suivantes (remarque 1.3) dans leurs milieux respectifs,

$$J_i = -\sigma_i \nabla u_i, \quad \text{et} \quad J_e = -\sigma_e \nabla u_e,$$

où σ_i et σ_e sont respectivement les tenseurs de conductivités intracellulaire et extracellulaire (en S/m).

Remarque 1.3 Équations de Maxwell en régime quasi-statique. Le régime quasi-statique des équations de Maxwell suppose que la variation temporelle des champs électromagnétiques est suffisamment lente pour permettre de négliger les termes de dérivées en temps. En particulier, l'équation d'Ampère-Maxwell devient $\text{div}(\mathbf{J}) = 0$ [124]. Il suffit ensuite d'utiliser la loi d'Ohm, $\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}$, puis la loi de Gauss $E = -\nabla u$ pour obtenir que $\mathbf{J} = -\sigma \nabla u$.

En pratique, ces conductivités ne sont pas constantes dans les domaines, mais dépendent de la structure du tissu. En effet, dans le tissu cardiaque, ce sont les fibres qui définissent les axes de propagation privilégiés et elles ne sont pas alignées dans le tissu. La stratégie standard est de donner

les coefficients de conductivités dans la base des fibres $\{e_d\}$ (directions longitudinale, transverse et normale), comme $\sigma(x) := \sum_{d=1}^3 \sigma_d e_d(x) e_d^T(x)$, avec σ_d les coordonnées. Par ailleurs, l'estimation de ces valeurs est difficile, car elles sont dépendantes de la fréquence, varient localement dans la structure tissulaire et influencent grandement les fronts de propagation [60, 131, 132, 146].

Par ailleurs, si nous supposons que le cœur est isolé et qu'il constitue un modèle découplé de tout environnement, alors la somme des courants volumiques associés à J_i et à J_e est nulle,

$$I_i + I_e = 0, \quad (1.19)$$

avec $I_i := \operatorname{div} J_i$ et $I_e := \operatorname{div} J_e$ (en A/m^3). Ainsi, la densité de courant surfacique membranaire I_m (en A/m^2) est définie comme vérifiant

$$\chi I_m := -\operatorname{div} J_i = \operatorname{div} J_e, \quad (1.20)$$

où χ est un certain ratio de surface membranaire par unité de volume de tissu (en $1/m^2$). Ce courant vérifie aussi l'équation décrivant le circuit équivalent membranaire couplée aux autres variables membranaires w et η ,

$$I_m = c_m \frac{\partial v_m}{\partial t} + I_{\text{ion}}(v_m, w, \eta), \quad (1.21)$$

où c_m est la capacité membranaire surfacique en F/m^2 .

Modèle 1.4 Bidomaine macroscopique

Soit Ω un ouvert borné de \mathbb{R}^d avec $d = 1, 2, 3$, alors les champs de potentiel u_i et u_e vérifient le système d'équations de réaction-diffusion suivant,

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(\sigma_i(x) \nabla u_i) = -\chi I_m(u_i - u_e), & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.22a) \\ -\operatorname{div}(\sigma_e(x) \nabla u_e) = \chi I_m(u_i - u_e), & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.22b) \\ + \text{conditions aux bords,} \end{cases}$$

où σ_i et σ_e sont les tenseurs de conductivité respectivement intracellulaire et extracellulaire, χ le ratio de surface membranaire par unité de volume de tissu. Ce système est couplé spatialement au modèle de membrane suivant,

$$\begin{cases} I_m(v_m) := c_m \frac{\partial v_m}{\partial t} + I_{\text{ion}}(v_m, w, \eta), & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.23a) \\ \frac{\partial w}{\partial t} = \alpha w + \beta, & & (1.23b) \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} = f(t, \eta, w), & & (1.23c) \end{cases}$$

avec c_m la capacité membranaire surfacique, $v_m := u_i - u_e$, et $(\alpha, \beta, f, I_{\text{ion}})$ donnés par le modèle ionique choisi.

Remarque 1.4. En décrivant l'évolution du potentiel électrique à l'échelle microscopique, une autre version du bidomaine peut être donnée [19]. En effet, à l'échelle cellulaire, les deux domaines (intracellulaire et extracellulaire) sont disjoints et uniquement connectés par leurs frontières. Le modèle obtenu est formé de deux équations de diffusion et d'une partie de couplage membranaire sur l'interface [20, 35]. Par ailleurs, de précédents travaux ont montré que le modèle bidomaine

macroscopique peut être retrouvé par processus d'homogénéisation sous hypothèse de périodicité [4, 13, 38, 48].

Couplage torse-cœur. Le modèle bidomaine peut être étendu à un milieu extracardiaque purement résistif pour décrire le couplage entre le cœur et le torse. Ce dernier est pris en compte dans le système en ajoutant une équation de Poisson selon un tenseur de conductivité σ_t . Le couplage s'effectue uniquement sur le potentiel extracellulaire, qui est prolongé continûment au domaine extracardiaque. Une vue schématique est donnée dans la figure 1.9.

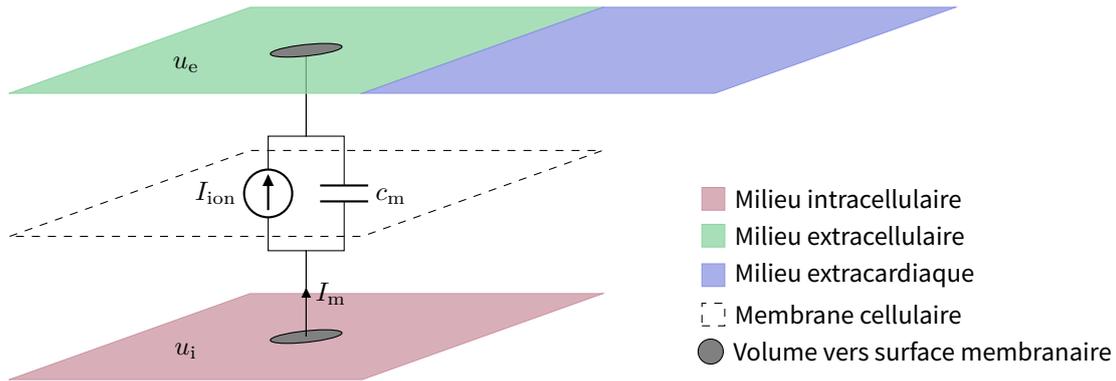


FIGURE 1.9 – Schéma décrivant le modèle bidomaine étendu à un domaine extracardiaque. Les domaines intracellulaire (en bas) et extracellulaire (en haut) sont superposés spatialement, et ils sont connectés grâce à un circuit électrique équivalent de la membrane cellulaire grâce à un facteur d'échelle volume/surface.

MODÈLE

Modèle 1.5 Bidomaine macroscopique couplé à un domaine extracardiaque

Soient Ω_M et Ω_T deux ouverts bornés connectés de \mathbb{R}^d avec $d = 1, 2, 3$, alors les champs de potentiel u_i et u_e vérifient le système d'équations de réaction diffusion (sous forme parabolique-parabolique) suivant

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i) = -\chi I_m (u_i - u_e), & \text{dans } \Omega_M \times [0, T], & (1.24a) \\ -\operatorname{div}(\sigma_e \nabla u_e) = \chi I_m (u_i - u_e), & \text{dans } \Omega_M \times [0, T], & (1.24b) \\ -\operatorname{div}(\sigma_t \nabla u_e) = 0, & \text{dans } \Omega_T \times [0, T], & (1.24c) \\ + \text{conditions aux bords sur } u_i \text{ et } u_e, \end{cases}$$

où σ_i, σ_e et σ_t sont les tenseurs de conductivité respectivement intracellulaire, extracellulaire et extracardiaque, χ le ratio de surface membranaires par unité de volume de tissu. Ce système est aussi couplé spatialement au modèle de membrane sur Ω_M , voir le modèle bidomaine macroscopique.

2.2 Le modèle monodomaine

Le modèle monodomaine constitue une approximation du modèle bidomaine dans la plupart des cas. En effet, il découle naturellement de ce dernier si nous supposons que les conductivités intracellulaire et extracellulaire sont proportionnelles. Ainsi, si $\sigma_i = \lambda \sigma_e$, avec λ la constante de proportionnalité, alors le système bidomaine peut être reformulé selon les inconnues (v_m, u_e)

comme,

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(\sigma_i \nabla(v_m + u_e)) = -\chi I_m(v_m), & (1.25a) \\ -\operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i) - \operatorname{div}(\sigma_e \nabla u_e) = 0. & (1.25b) \end{cases}$$

Cette deuxième équation permet d'écrire,

$$-\operatorname{div}(\sigma_e \nabla u_e) = \operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i) = \frac{\lambda}{\lambda + 1} \operatorname{div}(\sigma_e \nabla v_m),$$

et donc une substitution dans la première équation donne,

$$\operatorname{div}(\sigma_i \nabla(v_m + u_e)) = \frac{\lambda}{\lambda + 1} \operatorname{div}(\sigma_e \nabla v_m). \quad (1.26)$$

MODÈLE

Modèle 1.6 Monodomaine

Soit Ω un ouvert borné de \mathbb{R}^d avec $d = 1, 2, 3$, alors la tension transmembranaire v_m et les deux champs de potentiel (u_i, u_e) vérifient le système suivant

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(\sigma_m \nabla v_m) = -\chi I_m(v_m), & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.27a) \\ -\operatorname{div}(\sigma_e \nabla u_e) = \operatorname{div}(\sigma_m \nabla v_m), & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.27b) \\ u_i = v_m + u_e & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.27c) \\ + \text{autres conditions aux bords sur } v_m \text{ et } u_e, & & (1.27d) \end{cases}$$

où σ_e et $\sigma_m = \frac{\lambda}{\lambda + 1} \sigma_e = \frac{1}{\lambda + 1} \sigma_i = [\sigma_e^{-1} + \sigma_i^{-1}]^{-1}$ sont les tenseurs de conductivité respectivement extracellulaire et monodomaine, χ le ratio de surface membranaire par unité de volume de tissu. Ce système est aussi couplé spatialement au modèle de membrane sur Ω_M , voir le modèle bidomaine macroscopique.

Dans le cas où $\sigma_i = \lambda \sigma_e$, les solutions de ce système coïncident exactement avec celles du modèle bidomaine. Néanmoins, dans le cas où cette hypothèse n'est pas vraie, les solutions ne coïncident plus. En effet, dans le cas général, l'opérateur bidomaine exact $A_b = [A_i^{-1} + A_e^{-1}]^{-1}$, où $A_i = \operatorname{div}(\sigma_i \nabla(\cdot))$ et $A_e = \operatorname{div}(\sigma_e \nabla(\cdot))$, n'est pas un opérateur différentiel. Cependant, il a été montré que l'opérateur monodomaine reste une bonne approximation de l'opérateur bidomaine quant à la position des fronts d'ondes [41, 110, 123], et que cette approximation peut être ajustée autrement qu'en prenant σ_m comme la moyenne harmonique des conductivités σ_i et σ_e .

Bien que le modèle monodomaine a autant d'équations que le modèle bidomaine classique, il peut être ramené à un système plus petit dans le cas où seule la tension transmembranaire veut être observée. Les équations pour obtenir u_e et u_i sont alors vues comme des équations de post-traitement sur la solution v_m du monodomaine. Dans ce cas, considérer uniquement la première équation sur v_m et le modèle ionique associé permet une résolution numérique du problème plus rapide par rapport au bidomaine. En effet, le problème ne fait plus apparaître qu'une équation de réaction-diffusion (équation de la chaleur avec un terme source non linéaire ionique).

3 Modèles de stimulations

À dessein, les conditions aux bords n'ont pas été explicitées dans les modèles de propagation précédents (modèles 1.4 à 1.6). En dehors des conditions aux bords traditionnelles telles que l'isolation du modèle, des conditions miroirs ou de transparence, cette section se concentre sur une

exploration approfondie de la prise en compte des stimulations dans les modèles. Cela inclut par exemple l'intégration de celles-ci à travers des conditions aux bords et un couplage aussi précis que possible avec un modèle de stimulateur cardiaque implantable, car les appareils de stimulation sont en contact direct avec le tissu via les électrodes implantées.

3.1 Le modèle monodomaine avec un relèvement de courant

Lorsque le modèle bidomaine est remplacé par son approximation monodomaine, l'un des points délicats est l'ajout d'un terme de stimulation extracellulaire dans le système. En effet, puisque v_m est désormais la seule inconnue, une telle stimulation ne peut plus être directement prise en compte dans les équations comme précédemment. Cependant, un autre terme source peut être construit en repartant du modèle bidomaine et en utilisant le principe de superposition sur le potentiel extracellulaire.

Considérons deux termes de stimulation, l'un volumique noté f et l'autre surfacique noté g (condition aux bords sur $\Gamma_g \subset \partial\Omega$). Alors, le modèle bidomaine classique s'écrit avec ces termes sous forme parabolique-elliptique comme,

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(\sigma_i \nabla (v_m + u_e)) = -\chi I_m(v_m), & \text{dans } \Omega \times [0, T] \\ -\operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i) - \operatorname{div}(\sigma_e \nabla u_e) = f, & \text{dans } \Omega \times [0, T], \\ -\sigma_e \nabla u_e \cdot \mathbf{n} = g, & \text{sur } \Gamma_g \times [0, T], \\ + \text{autres conditions aux bords sur } u_i \text{ et } u_e, \end{cases}$$

où \mathbf{n} est la normale sortante à Ω .

En utilisant le principe de superposition, le potentiel extracellulaire est écrit comme la somme de deux potentiels découplés $u_e^{(1)}$ et $u_e^{(2)}$, où $u_e^{(1)}$ est supposé ne dépendre que de la tension transmembranaire v_m , tandis que $u_e^{(2)}$ est supposé ne dépendre que des stimulations. Ainsi, écrire $u_e = u_e^{(1)} + u_e^{(2)}$ est une approximation qui permet de découpler le système bidomaine comme,

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(\sigma_i \nabla (v_m + u_e^{(1)})) = -\chi I_m(v_m) + \operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_e^{(2)}), & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.29a) \\ -\operatorname{div}((\sigma_e + \sigma_i) \nabla u_e^{(1)}) = \operatorname{div}(\sigma_i \nabla v_m), & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.29b) \\ -\sigma_e \nabla u_e^{(1)} \cdot \mathbf{n} = 0, & \text{sur } \Gamma_g \times [0, T], & (1.29c) \\ + \text{autres conditions aux bords sur } v_m + u_e^{(1)} \text{ et } u_e^{(1)}, \end{cases}$$

et

$$\begin{cases} -\operatorname{div}((\sigma_i + \sigma_e) \nabla u_e^{(2)}) = f, & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.30a) \\ -\sigma_e \nabla u_e^{(2)} \cdot \mathbf{n} = g, & \text{sur } \Gamma_g \times [0, T]. & (1.30b) \end{cases}$$

Ainsi, il suffit maintenant de procéder comme dans le problème monodomaine classique et de remplacer $\operatorname{div}(\sigma_i \nabla (v_m + u_e^{(1)}))$ par son approximation monodomaine $\operatorname{div}(\sigma_m \nabla v_m)$ [40, 41], pour obtenir un nouveau modèle monodomaine qui comprend une stimulation extracellulaire.

Modèle 1.7 Monodomaine avec relèvement de courant

Soit Ω un ouvert borné de \mathbb{R}^d avec $d = 1, 2, 3$, alors la tension transmembranaire v_m et les deux champs de potentiel $(u_i, u_e^{(1)})$ vérifient le système suivant,

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(\sigma_m \nabla v_m) = -\chi I_m(v_m) + \operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_e^{(2)}), & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.31a) \\ -\operatorname{div}(\sigma_e \nabla u_e^{(1)}) = \operatorname{div}(\sigma_m \nabla v_m), & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (1.31b) \\ + \text{autres conditions aux bords sur } v_m \text{ et } u_e^{(1)}, \end{cases}$$

où σ_e et σ_m sont les tenseurs de conductivité respectivement extracellulaire et monodomaine, χ le ratio de surface membranaire par unité de volume de tissu. Ce système est aussi couplé spatialement au modèle de membrane sur Ω_M , voir le modèle bidomaine macroscopique (modèle 1.4). Le champ de potentiel $u_e^{(2)}$ vérifie le système d'équations (1.30a)-(1.30b), où σ_i est le tenseur de conductivité intracellulaire. Le champ de potentiel intracellulaire s'obtient algébriquement comme,

$$u_i = v_m + u_e^{(1)} + u_e^{(2)}. \quad (1.32)$$

Remarque 1.5 Découplage des équations. Si nous supposons que la stimulation n'est que d'un seul type (soit surfacique, soit volumique), et qu'il existe une séparation des variables d'espace et de temps pour la décrire (c'est-à-dire $f(x, t) = h(t)k(x)$) alors le système d'équations (1.30a)-(1.30b) est linéaire. Le champ de potentiel $u_e^{(2)}$ s'écrit alors comme $u_e^{(2)}(x, t) = h(t)\underline{u_e^{(2)}}(x)$, et le système peut être résolu une seule fois pour calculer $\underline{u_e^{(2)}}(x)$.

3.2 Stimulation ionique, stimulation par injection de courant et par application de tension

En pratique, dans le milieu médical ou expérimental, une stimulation peut être appliquée de deux façons différentes : par injection de courant ou par application de tension. Le tissu est relié au générateur (de courant ou de tension) à travers un système d'électrodes de stimulation. Mathématiquement, ces deux processus se modélisent de façon différente. Il existe aussi un autre type de stimulation utilisée en électrophysiologie cardiaque : la stimulation ionique, en modifiant directement le modèle ionique.

3.2.1 Stimulation ionique

La stimulation ionique est la seule possible lorsque que nous ne considérons que des modèles de membrane seules¹, c'est-à-dire des modèles sans propagation spatiale (voir section 1 du présent chapitre). En effet, ces modèles se présentent sous la forme d'un système d'équations différentielles ordinaires indépendantes de l'espace, et ils permettent de modéliser le comportement d'une seule membrane. Comme il n'y a plus de propagation, il n'est plus possible qu'une membrane se dépolarise grâce à ses voisines sous la forme d'une propagation de front, il faut donc ajouter un terme de stimulation interne au modèle. Par exemple, il suffit d'ajouter dans le modèle un générateur de courant additionnel, en parallèle avec I_{ion} (tous les autres générateurs ioniques).

Souvent noté I_{app} , il est destiné à reproduire la propagation selon un comportement périodique. Une illustration du circuit équivalent est donnée dans la figure 1.10 sur la base de la figure 1.2. En conséquence de cette modification, l'équation décrivant le comportement de la tension membra-

1. Présentation standard sur cellml.org.

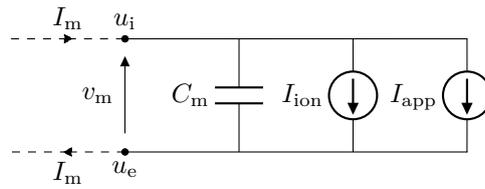


FIGURE 1.10 – Circuit électrique équivalent d'une membrane cellulaire avec stimulation ionique sous forme de dipôle équivalent de tension v_m avec un condensateur C_m , d'un courant ionique I_{ion} et d'un courant de stimulation I_{app} .

naire v_m (1.3) est modifiée,

$$c_m \frac{dv_m}{dt} + I_{ion}(v_m, w, x, t) + I_{app}(t) = 0. \quad (1.33)$$

Il est important de noter que nombre de modèles ioniques incorporent ce générateur additionnel plus profondément dans le modèle en modifiant aussi les dynamiques potassiques $[K]_i$ associées aux ions potassium K^+ (voir le modèle [TNNP04 sur cellml.org](http://TNNP04.cellml.org) par exemple).

3.2.2 Application de tension

La stimulation par application de tension est prise en compte dans le modèle à travers une condition de bord de type Dirichlet, ou alors sous la forme d'un terme source volumique. Lorsque utilisée sous la forme de conditions aux bords, elle signifie que nous sommes en train d'imposer des électrodes isopotentielles. Il n'y a aucune condition de compatibilité avec le modèle à prendre en compte mis à part de s'assurer de prendre des valeurs physiologiques lorsque utilisé en conjonction d'un modèle ionique par exemple.

3.2.3 Injection de courant

La stimulation par injection de courant est prise en compte dans le modèle à travers une condition de type Neumann, ce qui consiste à imposer le flux sur une certaine partie du bord. Usuellement, dans le cas de simulation de stimulations réalistes, cette condition aux bords concerne uniquement le champ de potentiel extracellulaire u_e .

Remarque 1.6. Il est aussi envisageable qu'une stimulation par injection de courant soit aussi applicable au champ de potentiel intracellulaire, par exemple pour modéliser les expériences de *patch clamp* en 3D [45, 163, 165].

Formalisme. Pour plus de simplicité, considérons l'équation de Poisson suivante, où u est un champ de potentiel et σ un tenseur de conductivité,

$$-\operatorname{div}(\sigma \nabla u) = 0. \quad (1.34)$$

Par ailleurs, supposons que nous ayons $L \geq 2$ électrodes, et que ces dernières sont numérotées de 1 à L avec bord géométrique $\Gamma_\ell \in \partial\Omega$. Par analogie, le domaine Ω désigne ici la réunion du domaine extracellulaire et du domaine extracardiaque dans le cas du modèle bidomaine. Alors, la densité surfacique de courant les traversant est notée j_ℓ , et la condition de bord associée s'écrit sur chacun des bords Γ_ℓ comme,

$$-\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = j_\ell, \quad (1.35)$$

où \mathbf{n} désigne la normale sortante à Ω_e , et σ est le tenseur de conductivité du domaine.

Conditions de conservation de courant. L'une des conditions communément supposée est la condition de conservation de courant, c'est-à-dire que la somme des courants entrants et sortants est nulle,

$$\sum_{\ell=1}^L \int_{\Gamma_\ell} j_\ell = 0. \quad (1.36)$$

Remarque 1.7. Cette condition est physiquement compréhensible, mais elle est aussi nécessaire par ailleurs si nous regardons l'équation (1.34). En effet, appliquer le théorème de la divergence sur l'équation de propagation nous donne en particulier que la somme des flux des courants entrants doit être nulle.

Densité surfacique de courant répartie uniformément. Dans les modèles les plus simples avec injection de courant, ce n'est pas j_ℓ qui est directement imposé, mais son intégrale sur l'électrode, c'est-à-dire,

$$I_\ell(t) = \int_{\Gamma_\ell} j_\ell(\cdot, t). \quad (1.37)$$

Par exemple, dans le modèle *ave-gap* [36, 143], il est supposé que la densité surfacique de courant est uniformément distribuée sur l'électrode et qu'elle est nulle à l'extérieur du support de toutes les électrodes,

$$\begin{cases} -\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = \frac{I_\ell(t)}{|\Gamma_\ell|}, & \text{sur } \Gamma_\ell, \text{ et pour } \ell = 1, \dots, L, \\ -\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = 0, & \text{sur } \partial\Omega_e \setminus \cup_{\ell=1}^L \Gamma_\ell. \end{cases} \quad (1.38a)$$

$$(1.38b)$$

Selon Somersalo, Cheney et Isaacson [143] le modèle *ave-gap* n'est pas adéquat, car il surestime la résistivité du milieu en ignorant les effets des électrodes métalliques qui constituent un chemin de faible résistance pour le courant. Cette difficulté est contournable comme expliqué dans l'article, en ajoutant des inconnues supplémentaires $(U_\ell)_{\ell=1}^L$ dans le modèle, de sorte que les électrodes soient isopotentielles pour obtenir le modèle de *shunt*,

$$\begin{cases} -\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = j_\ell & \text{sur } \Gamma_\ell, \text{ et pour } \ell = 1, \dots, L, \\ -\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = 0 & \text{sur } \partial\Omega_e \setminus \cup_{\ell=1}^L \Gamma_\ell \\ u = U_\ell & \text{sur } \Gamma_\ell, \text{ et pour } \ell = 1, \dots, L, \end{cases} \quad (1.39a)$$

$$(1.39b)$$

$$(1.39c)$$

où les j_ℓ vérifient (1.36) et les U_ℓ vérifient $\sum_{\ell=1}^L U_\ell = 0$. Ce problème est bien déterminé si nous y ajoutons les deux dernières conditions de compatibilité. En pratique, il est possible d'utiliser les conditions $u = U_\ell$ comme des contraintes face à des données expérimentales.

Approche avec couche de résistance. Il a été montré que ce modèle n'est pas suffisant pour reproduire des mesures expérimentales [143], et qu'il manque une résistance supplémentaire pour reproduire l'effet électrochimique non pris en compte entre l'électrode et le milieu. En effet, il se forme à cette interface une fine couche très résistive. Pour modéliser cela, les auteurs ont proposé d'introduire une impédance de contact z_ℓ relative à l'électrode ℓ . Une illustration du circuit équivalent décrivant ce contact est donnée dans la figure 1.11.

Le modèle d'électrodes complet (*complete electrode model*) est donc décrit à l'aide de la condition de bord suivante,

$$-\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = j_\ell(x, t) := \frac{u(x, t) - U_\ell(t)}{z_\ell}, \quad \text{sur } \Gamma_\ell, \text{ et pour } \ell = 1, \dots, L. \quad (1.40)$$

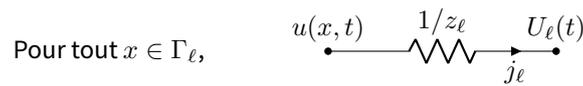


FIGURE 1.11 – Circuit électrique équivalent du modèle de contact avec couche résistive dans le cas du modèle à électrodes complètes.

3.3 Modèles de stimulateur cardiaque

Dans le chapitre d'introduction à la section 1, nous avons déjà introduit les stimulateurs cardiaques et leur rôle essentiel pour palier les défaillances cardiaques d'ordre électrique (bradycardie ou tachycardie, par exemple). Nous rappelons que les stimulateurs sont composés de deux parties principales connectées, le boîtier contenant la batterie et le circuit interne électrique, et la sonde cardiaque de stimulation implantée dans le myocarde (muscle cardiaque). Nous rappelons aussi que l'efficacité de l'appareil est une question majeure, autant en terme de performance que de longévité énergétique, puisque le remplacement d'une batterie implique une intervention chirurgicale pour le patient et donc des risques. De nombreuses avancées technologiques continuent d'améliorer la qualité de vie des patients porteurs de stimulateurs cardiaques, tout en réduisant les complications et en prolongeant la durée de vie des dispositifs.

3.3.1 Principe général

Nous supposons ici que le principe de fonctionnement avancé ci-après est le même pour tous les stimulateurs (information propriétaire, en pratique). Le stimulateur doit délivrer une certaine quantité d'énergie destinée à provoquer *in fine* la contraction cardiaque. Cette énergie pourrait prendre deux formes, comme nous l'avons expliqué dans la section précédente : une injection de courant, une application de tension. Après discussion avec le partenaire industriel, nous nous sommes concentrés sur les modèles en tension.

Dans la suite, nous nous concentrerons sur les stimulateurs ayant un circuit électrique interne équivalent de la forme la plus simple possible. Une illustration du circuit est donnée dans la figure 1.12. Le circuit étudié comporte deux condensateurs, quatre résistances équivalentes et trois jeux d'interrupteurs différents. Le premier des condensateurs sert de réservoir d'énergie pour la stimulation, et c'est lui qui, en se déchargeant dans le tissu à travers les électrodes, fournit l'essentiel de l'énergie au tissu. Les différents interrupteurs sont aussi importants dans le processus, car ils permettent par exemple de passer d'une stimulation bipolaire à unipolaire, mais aussi de déconnecter du tissu le condensateur principal du circuit afin qu'il soit rechargé pour la prochaine stimulation. Le détail des différents blocs qui constitue le cycle de stimulation est détaillé ci-après.

Remarque 1.8. Le circuit équivalent présenté dans la figure 1.12 est aussi précis que possible. Cependant, il reste incomplet par rapport à la complexité réelle d'un stimulateur cardiaque, dans la mesure où les détails techniques dépendent du fabricant.

3.3.2 Les phases au cours d'un cycle de stimulation

Comme évoqué précédemment, du fait du jeu d'interrupteurs à l'intérieur du stimulateur étudié, un cycle de stimulation est divisé en quatre parties distinctes. Le signal obtenu n'est pas continu et correspond donc à plusieurs sous-circuits différents obtenus selon la configuration des interrupteurs. Chacune de ces phases a un rôle bien déterminé, notamment pour contrer l'effet de polarisation des électrodes. En effet, lors du passage d'un courant électrique, la couche ionique à la surface des électrodes se charge et perturbe la quantité d'énergie que reçoit réellement le tissu.

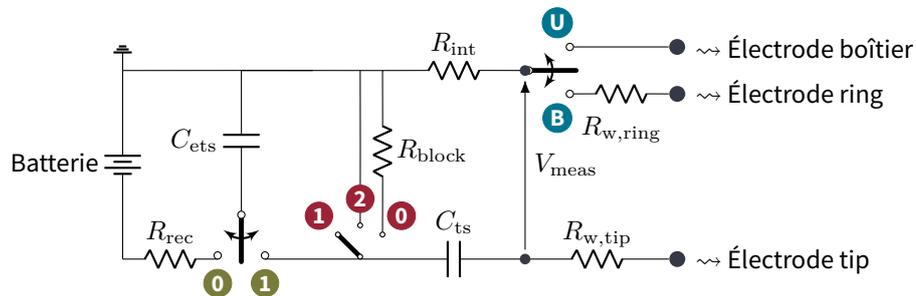


FIGURE 1.12 – Schéma simplifié du circuit électrique d'un stimulateur cardiaque à trois électrodes. Le circuit contient une batterie (à gauche), deux condensateurs (C_{ets} et C_{ts}) et quatre résistances (résistance de recharge R_{rec} , résistance de blocage R_{block} , et deux résistances de câbles $R_{w,tip}$ et $R_{w,ring}$). Il y a aussi trois jeux d'interrupteurs, en **vert** celui qui permet de passer du circuit de charge à celui de stimulation, en **rouge** celui qui décrit les différentes parties de la stimulation, et en **bleu** celui qui permet de faire des stimulations bipolaires (tip-ring) ou des stimulations unipolaires (tip-boîtier).

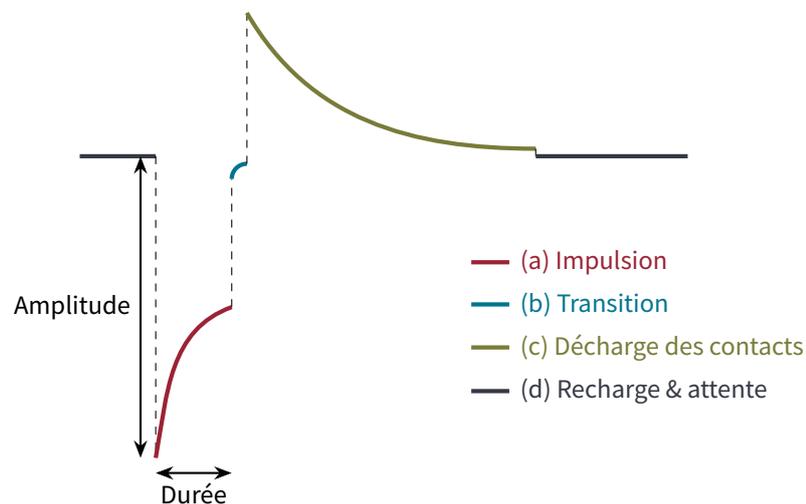


FIGURE 1.13 – Illustration non à l'échelle de la tension mesurée V_{meas} au cours d'un cycle de stimulation divisé en 4 morceaux : impulsion, transition, décharge des contacts et recharge. La stimulation est caractérisée par son amplitude et sa durée.

a) L'impulsion. Cette phase a un rôle majeur dans le processus de stimulation, car c'est elle qui contient les caractéristiques principales de la stimulation. Le stimulateur délivre l'énergie destinée à induire une contraction cardiaque. En pratique, une stimulation est caractérisée durant cette phase par deux paramètres : l'amplitude et la durée de l'impulsion. Une illustration schématique du signal est donnée dans la figure 1.13. Les valeurs usuelles d'amplitude et de durée d'impulsion varient respectivement entre 0.1 mV et 6.0 mV, et 0.1 ms et 2.0 ms.

Durant cette phase le circuit interne du stimulateur est en position de stimulation, le condensateur C_{ets} se décharge dans le tissu à travers les électrodes. Les interrupteurs **vert** et **rouge** de la figure 1.12 sont en position ①. Les deux condensateurs C_{ets} et C_{ts} sont en série avec la résistance interne R_{int} et les deux résistances de câbles $R_{w,ring}$ et $R_{w,tip}$. Une illustration du circuit est donnée dans la figure 1.14

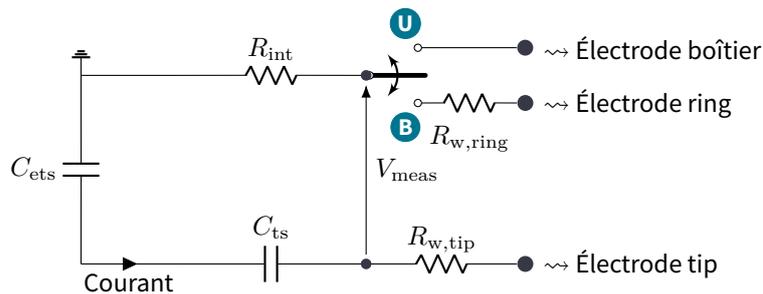


FIGURE 1.14 – Schéma simplifié du circuit électrique d'un stimulateur cardiaque durant l'impulsion.

(b) La phase de transition. Le changement d'état des interrupteurs n'est pas instantané, il existe donc un court laps de temps (de l'ordre de 122 μ s) durant lequel l'état du circuit est particulier, et où tous les interrupteurs déconnectent les dipôles du circuit. En conséquence, aucun courant n'est censé traverser le circuit interne et cet état peut être modélisé grâce une résistance théoriquement infinie. Une illustration est donnée dans la figure 1.15.

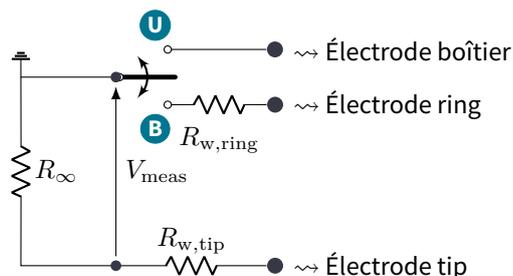


FIGURE 1.15 – Schéma simplifié du circuit électrique d'un stimulateur cardiaque durant la phase de transition.

(c) La décharge des contacts. Aussi connue sous le nom de *output capacitor discharge (OCD)*, cette phase a été introduite dans le cycle de stimulation dans le but de contrer les effets capacitifs observés à la surface des électrodes. Durant cette phase, le condensateur principal C_{ets} est déconnecté du tissu et est reconnecté à son circuit de charge.

Ainsi, il ne reste que le deuxième condensateur C_{ts} dans le circuit principal. Ce dernier s'étant chargé durant la phase d'impulsion avec un signe contraire à l'impulsion, il se décharge à son tour dans le tissu à travers les électrodes durant une longue période allant de 12.2 ms à 58.5 ms.

L'interrupteur **vert** de la figure 1.12 est en position par défaut ①, tandis que le **rouge** est

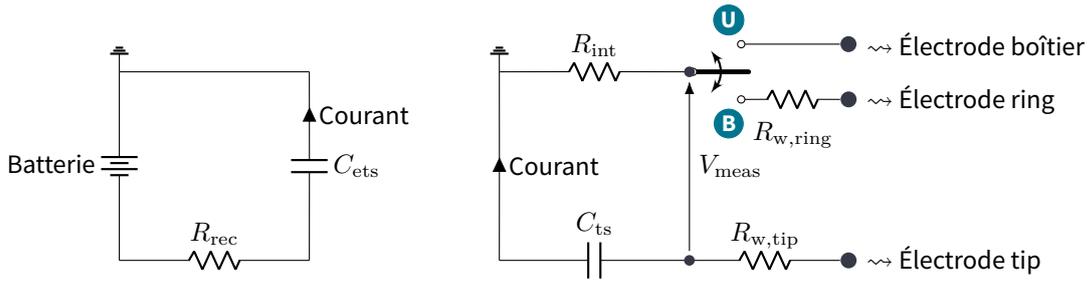


FIGURE 1.16 – Schéma simplifié du circuit électrique d’un stimulateur cardiaque durant la décharge. Le circuit est divisé en deux sous-circuits, l’un consacré à la décharge des contacts (droite), l’autre destiné à la recharge du condensateur principal C_{ets} .

sur ②. Une illustration du circuit est donnée dans la figure 1.16.

(d) La phase d’attente entre les stimulations. Durant cette phase, le stimulateur est en attente de la prochaine stimulation, le condensateur principal C_{ets} se recharge jusqu’à l’amplitude souhaitée. Le stimulateur reste néanmoins connecté au tissu, mais il fait intervenir une résistance R_{block} suffisamment haute de sorte que le courant ne passe plus dans le circuit à travers les électrodes. Cette résistance est généralement de l’ordre de 80 k Ω .

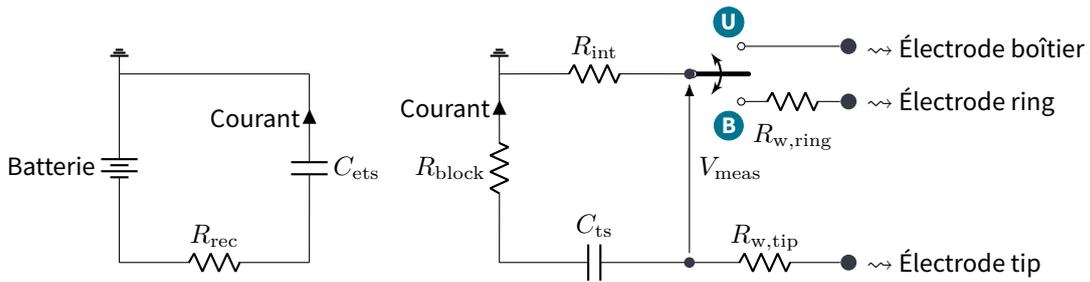


FIGURE 1.17 – Schéma simplifié du circuit électrique d’un stimulateur cardiaque entre les stimulations. Le circuit est divisé en deux sous-circuits, l’un étant connecté au tissu (droite), l’autre destiné à la recharge du condensateur principal C_{ets} .

Les deux interrupteurs **vert** et **rouge** de la figure 1.12 sont en position par défaut ①. Une illustration du circuit est donnée dans la figure 1.17.

3.3.3 Équations du stimulateur

Le modèle décrivant le comportement de ces quatre phases est obtenu grâce à la loi des nœuds et à la loi des mailles. Pour plus de simplicité, notons R_w la résistance équivalente des câbles qui vaut $R_{w,ring} + R_{w,tip}$ en mode bipolaire ou simplement $R_{w,tip}$ en unipolaire.

(a) L’impulsion. Partant de charges initiales $q_{ets,0}, q_{ts,0} \in \mathbb{R}$, alors le courant initial I_0 de la phase d’impulsion vérifie l’équation suivante,

$$R_{pulse} I_0 + \frac{q_{ets,0}}{C_{ets}} + \frac{q_{ts,0}}{C_{ts}} + \delta_0 = 0, \quad (1.41)$$

où $R_{pulse} := R_w + R_{int}$, et où δ_0 dénote la valeur initiale de la tension entre les électrodes. Comme aucune équation pour décrire le comportement de cette dernière n’est encore connue, il est important de souligner que δ_0 peut dépendre du courant initial I_0 . Étant donné les quatre valeurs

initiales $(I_0, q_{ets,0}, q_{ts,0}, \delta_0) \in \mathbb{R}^4$, la phase d'impulsion doit vérifier le système d'équations suivant,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dI}{dt} + \frac{I}{\tau_{\text{pulse}}} + \frac{1}{R_{\text{pulse}}} \frac{d\delta}{dt} = 0, \end{array} \right. \quad (1.42a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dq_{ets}}{dt} = I, \end{array} \right. \quad (1.42b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dq_{ts}}{dt} = I, \end{array} \right. \quad (1.42c)$$

où $\tau_{\text{pulse}} := R_{\text{pulse}} C_{\text{pulse}}$ est la constante de temps dépendante de la capacité équivalente $C_{\text{pulse}} := \left(\frac{1}{C_{ets}} + \frac{1}{C_{ts}} \right)^{-1}$.

(b) La phase de transition. Repartant de l'état final de la phase précédente, le courant initial I_0 de la phase de transition vérifie,

$$R_{\text{switch}} I_0 + \delta_0 = 0, \quad (1.43)$$

où $R_{\text{switch}} := R_w + R_{\infty}$. Cette équation signifie théoriquement que $I_0 = 0$ pour cette phase. Par ailleurs, les charges des condensateurs doivent être figées durant cette phase, et donc le système d'équations suivant est vérifié durant la phase de transition est,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dI}{dt} + \frac{1}{R_{\text{switch}}} \frac{d\delta}{dt} = 0, \end{array} \right. \quad (1.44a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dq_{ets}}{dt} = 0, \end{array} \right. \quad (1.44b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dq_{ts}}{dt} = 0. \end{array} \right. \quad (1.44c)$$

(c) La décharge des contacts. Durant cette phase, seul le deuxième condensateur C_{ts} est connecté au tissu. Partant de sa charge initiale, le courant initial I_0 vérifie,

$$R_{\text{ocd}} I_0 + \frac{q_{ts,0}}{C_{ts}} + \delta_0 = 0, \quad (1.45)$$

où $R_{\text{ocd}} := R_w + R_{\text{int}}$, et δ_0 est la valeur initiale de tension entre les électrodes. Le système suivant est vérifié dans le sous-circuit connecté au tissu,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dI}{dt} + \frac{I}{\tau_{\text{ocd}}} + \frac{1}{R_{\text{ocd}}} \frac{d\delta}{dt} = 0, \end{array} \right. \quad (1.46a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dq_{ts}}{dt} = I, \end{array} \right. \quad (1.46b)$$

avec $\tau_{\text{ocd}} := R_{\text{ocd}} C_{ts}$. Le premier condensateur C_{ets} est quant à lui connecté au circuit de charge, et sa charge vérifie l'équation suivante,

$$\frac{dq_{ets}}{dt} + \frac{q_{ets}}{\tau_{\text{rec}}} + \frac{E}{R_{\text{rec}}} = 0, \quad (1.47)$$

où la constante de temps est $\tau_{\text{rec}} := R_{\text{rec}} C_{ets}$, et E la valeur de tension imposée par la batterie. Cette équation peut être résolue analytiquement, et l'évolution de la charge est donnée par

$$q_{ets}(t) = (q_{ets,0} + C_{ets} E) \exp\left(-\frac{t}{\tau_{\text{rec}}}\right) - C_{ets} E. \quad (1.48)$$

(d) La phase d'attente entre les stimulations. De nouveau, durant cette phase seul le deuxième condensateur C_{ts} est connecté au tissu. Partant de sa charge initiale, le courant initial I_0 vérifie

$$R_{\text{wait}}I_0 + \frac{q_{ts,0}}{C_{ts}} + \delta_0 = 0, \quad (1.49)$$

où $R_{\text{wait}} := R_w + R_{\text{int}} + R_{\text{block}}$, et δ_0 est la valeur initiale de tension entre les électrodes. Le système suivant est vérifié dans le sous-circuit connecté au tissu,

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} + \frac{I}{\tau_{\text{wait}}} + \frac{1}{R_{\text{wait}}} \frac{d\delta}{dt} = 0, & (1.50a) \\ \frac{dq_{ts}}{dt} = I, & (1.50b) \end{cases}$$

avec $\tau_{\text{wait}} := R_{\text{wait}}C_{ts}$. Durant cette phase, C_{ets} est toujours branché au circuit de recharge. Sa charge est donnée par (1.48).

MODÈLE

Modèle 1.8 Stimulateur cardiaque à 4 phases

Soient les inconnues suivantes :

- q_{ets} et q_{ts} les deux charges en μC , associées respectivement aux condensateurs C_{ets} et C_{ts} ,
- I le courant en μA associé au sous-circuit du stimulateur toujours connecté au tissu,
- δ la tension entre les deux électrodes considérées, tip-ring en bipolaire ou tip-boîtier en unipolaire.

Alors, l'état d'un stimulateur cardiaque ayant un circuit équivalent de la forme 1.12 vérifie successivement :

- les équations (1.42a) à (1.42c) pendant l'impulsion,
- les équations (1.44a) à (1.44c) pendant la phase de transition,
- les équations (1.46a) et (1.46b) pendant la décharge des contacts, et
- les équations (1.50a) et (1.50b) entre les stimulations.

Le passage d'une phase à l'autre est assuré par la conservation des charges q_{ets} et q_{ts} , et des conditions sur le courant, équations (1.41), (1.43), (1.45) et (1.49).

Paramètre	(1)	(2)	Unité
C_{ets}	10.0	47.0	μF
C_{ts}	10.0	47.0	μF
R_{block}	80.0	0.499	$\text{k}\Omega$
R_{rec}	5.0	5.0	$\text{k}\Omega$
R_{int}	0.1	0.1	$\text{k}\Omega$
$R_{w,\text{tip}}$	0.028	0.028	$\text{k}\Omega$
$R_{w,\text{ring}}$	0.080	0.080	$\text{k}\Omega$
Durée transition	122.0	122.0	μs
Durée OCD	12.2	58.5	ms

TABLE 1.6 – Paramètres du modèle stimulateur pour deux stimulateurs différents : (1) Pacemaker Borea™ (MicroPort® CRM), (2) PSA (Pacing System Analyzer). Ces paramètres sont ceux sur lesquels s'appuient nos premiers tests.

4 Modèles d'interface électrode-tissu

CETTE section se concentre sur la modélisation des interfaces électrode-tissu. L'objectif est d'établir des modèles d'interactions électriques se produisant à l'interface entre les électrodes des stimulateurs cardiaques implantables et l'environnement auquel elles sont connectées, pour les coupler au modèle stimulateur précédent. La compréhension de la physique associée est importante pour la modélisation de ces interfaces, et surtout pour assurer la crédibilité de nos modèles face à des données expérimentales. Pour établir ces modèles, nous nous appuyons sur les concepts théoriques présentés dans le livre de Martinsen et Heiskanen [95]. Ce livre est connu pour son analyse approfondie de la bio-impédance et des propriétés électriques des tissus biologiques, et il donne ainsi une base de départ solide pour le développement de nos modèles d'interface électrode-tissu. Par ailleurs, la modélisation de ces interfaces est au centre de nombreuses recherches scientifiques [77, 105]. En effet, l'étude de ces interfaces est complexe, principalement en raison de la dépendance à la fréquence du signal de la stimulation [95, 97, 111], ce qui complique également les modèles obtenus.

4.1 Circuit équivalent non-linéaire et non-idéal

4.1.1 Les mécanismes impliqués : déplacement d'ions, d'électrons et charge de double couche

Selon Martinsen et Heiskanen [95], plusieurs mécanismes de conduction ont lieu aux électrodes, certains impliquant le transfert de charge à travers des mouvements d'électrons, et d'autres impliquant le déplacement d'espèces ioniques (ou molécules) à la surface ou près de l'électrode. Ainsi, ils listent les quatre quantités suivantes.

Q1 (Charge de la double couche). La quantité de charge électrique stockée dans la double couche électrique formée à l'interface entre l'électrode et la solution électrolytique [27, 59, 95].

Q2 (Transfert d'électrons). La vitesse à laquelle les électrons sont transférés aux molécules ou aux ions de la solution, et qui peuvent subir une réaction électrochimique. Les électrons sont transférés à proximité ou à la surface de l'électrode, au sein de la double couche électrique dans le milieu (voir par exemple pour plus de détails [93, 155]).

Q3 (Déplacement de réactifs). La quantité de réactifs qui peuvent être acheminés vers le lieu de la réaction électrochimique et la quantité de produits formés qui peuvent être évacués de ce site.

Q4 (Sorptions). La sorption des espèces à la surface de l'électrode, adsorption ou adhérence des molécules ou ions présents dans la solution sur la surface de l'électrode [9].

4.1.2 Les branches équivalentes

Ces quatre mécanismes complexes sont résumés dans la figure 1.18 en trois branches distinctes. Ces branches permettent le transfert du courant de l'électrode métallique à la solution électrolytique, mais elles font intervenir des dipôles équivalents qui sont dépendants de la fréquence. Cet aspect, bien connu dans la littérature [17, 22, 78, 95], rend le modèle complexe à utiliser tel quel dans notre cas. Néanmoins, cette dépendance à la fréquence est utilisée dans le milieu médical pour analyser la bio-impédance. Cette technique, non invasive et économique, est fréquemment employée pour mesurer la composition corporelle et évaluer l'état de santé [78, 96].

Branche double couche (Q1). La charge de la double couche est modélisée par un condensateur de capacité C_{dl} .

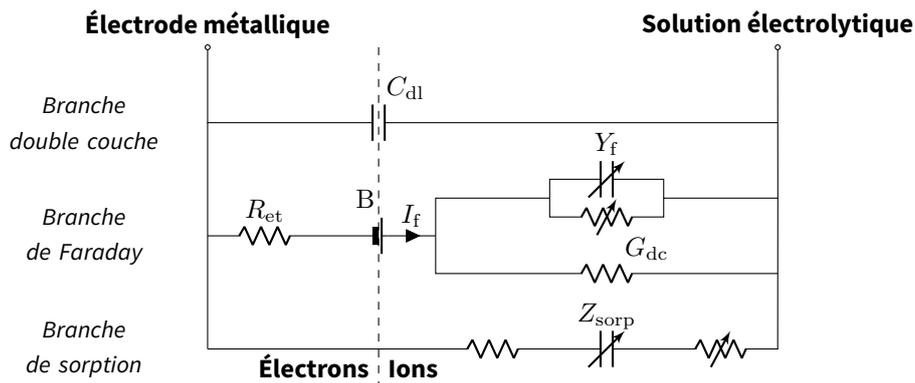


FIGURE 1.18 – Circuit électrique équivalent d'un modèle de contact à trois branches : double couche, Faraday et sorption. Ce modèle décrit schématiquement les processus impliqués à la surface ou près de l'électrode métallique qui permettent le passage du courant de l'électrode à la solution électrolytique. Il est en grande partie dépendant de la fréquence, et cet aspect est symbolisé par des résistances et des condensateurs variables qui sont regroupés sous forme de modèle de Cole dans le circuit. Schéma reproduit depuis Martinsen et Heiskanen [95].

Branche de Faraday (Q2) & (Q3). Elle exprime un courant de Faraday I_f généré par la réduction ou l'oxydation d'une substance chimique au niveau d'une électrode. Elle est constituée de,

- une première résistance, R_{et} , pour modéliser le transfert des électrons entre le métal de l'électrode et la solution.
- une batterie B pour modéliser le potentiel de demi-cellule. Ce dernier est le potentiel développé à l'électrode de chaque demi-cellule dans une cellule électrochimique. Une demi-cellule est une partie de la cellule électrochimique où se produit soit l'oxydation, soit la réduction. Elle contient une électrode plongée dans une solution contenant des ions capables de participer à la réaction redox. Du fait de la présence de cette batterie, ce modèle de contact n'est pas linéaire.
- un modèle d'admittance parallèle de type Cole, modélisant le comportement des matériaux et des systèmes électriques, en particulier ceux avec des propriétés capacitives et résistives non idéales (dépendant de fréquence par exemple). Dans notre cas, ce modèle de Cole modélise les processus lents comme le transfert de masse et les réactions lentes sur l'électrode. Le terme d'admittance désigne le nombre complexe étendu qui, réduit à sa partie réelle, coïncide avec la résistance.
- ce modèle d'admittance est mis en parallèle d'une résistance additionnelle, G_{dc} , insensible aux changements de fréquences.

Branche de sorption (Q4). Cette branche ne modélise que les modifications ioniques n'impliquant pas les électrons de l'électrode métallique. Elle est constituée d'une résistance pour limiter le courant et d'un modèle de type Cole, d'impédance Z_{sorp} , qui ne laisse pas passer les courants DC (*direct current*).

4.2 Circuits simplifiés de contact

En dépit de la complexité du modèle à trois branches présenté précédemment, il existe des modèles équivalents plus simples pour modéliser l'interface électrode-solution électrolytique.

Ces modèles, issus de [95], sont construits en négligeant certaines branches de conduction ou en les transformant en dipôles équivalents. Les modèles explorés sont présentés dans le modèle contacts équivalents simplifiés et dans la figure 1.19, et illustrés dans la figure 1.20, où ils sont

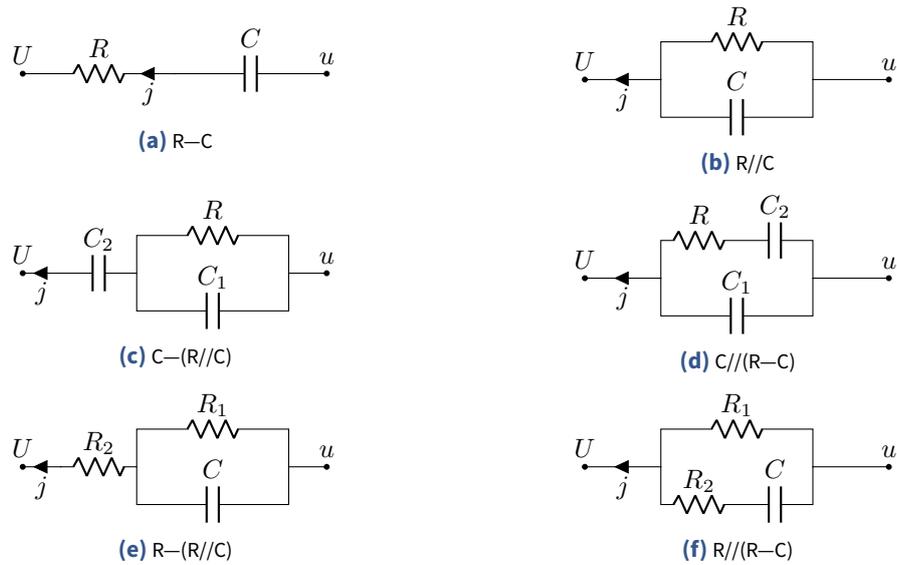


FIGURE 1.19 – Circuits électriques équivalents de modèle de contacts simplifiés. Dans la colonne de gauche les modèles séries, dans la colonne de droite les modèles parallèles. Sur la première ligne les modèles à deux dipôles ($1R+1C$), sur la deuxième ligne les modèles à trois dipôles ($1R+2C$), et sur la troisième ligne les modèles à trois dipôles ($2R+1C$).

ordonnés en complexité croissante (haut vers bas), en série (gauche) et en parallèle (droite). Nous nous sommes intéressés uniquement aux circuits composés de résistances et de condensateurs, qui relient le potentiel de la solution électrolytique u à celui de l'électrode U , et sont traversés par un courant j .

Remarque 1.9. Premièrement, pour tous les modèles excepté le modèle R//C, la relation qui lie le courant j à la tension $\delta := u - U$ n'est pas explicite. Un système d'équations plus ou moins complexe doit être résolu pour construire l'opérateur $j \rightarrow \delta$.

Deuxièmement, il est clair que plus le modèle est riche en dipôles, plus sa réponse peut être complexe. Ceci s'explique par la présence de plusieurs constantes de temps, $\tau = RC$, comme dans les modèles à trois dipôles par exemple.

Modèle 1.9 Contacts équivalents simplifiés

Soient R, R_1, R_2, C, C_1 et C_2 , respectivement les valeurs de résistance et de capacité du modèle de contact, et soient $V_R, V_{R_1}, V_{R_2}, V_C, V_{C_1}, V_{C_2}$ les tensions associées à chacun de ces dipôles, et δ la tension totale du contact vérifiant $\delta := u - U$. Les équations vérifiées pour chacun des modèles sont

	Tension	Courant principal	Courant secondaire
R-C	$\delta = V_R + V_C$	$j = \frac{V_R}{R} = C \frac{dV_C}{dt}$	(1.51)
R//C	$\delta = V_R = V_C$	$j = C \frac{dV_C}{dt} + \frac{V_R}{R}$	(1.52)
C-(R//C)	$\delta = V_{C_2} + V_R$ $= V_{C_2} + V_{C_1}$	$j = C_2 \frac{dV_{C_2}}{dt} = C_1 \frac{dV_{C_1}}{dt} + \frac{V_R}{R}$	(1.53)
(R-C)//C	$\delta = V_R + V_{C_2}$ $= V_{C_1}$	$j = j_1 + C_1 \frac{dV_{C_1}}{dt}$	$j_1 = \frac{V_R}{R} = C_2 \frac{dV_{C_2}}{dt}$ (1.54)
R-(R//C)	$\delta = V_{R_2} + V_{R_1}$ $= V_{R_2} + V_C$	$j = \frac{V_{R_2}}{R_2} = C \frac{dV_C}{dt} + \frac{V_{R_1}}{R_1}$	(1.55)
(R-C)//R	$\delta = V_{R_2} + V_C$ $= V_{R_1}$	$j = j_1 + \frac{V_{R_1}}{R_1}$	$j_1 = \frac{V_1}{R_2} = C \frac{dV_2}{dt}$ (1.56)

5 Modèles 0D de substitut volumique

DANS les sections précédentes, nous avons abordé la mise en équations du stimulateur cardiaque et des modèles de contacts équivalents pour décrire l'interface électrode-tissu. Aussi, il nous faut maintenant fermer les modèles avec un descriptif du milieu auquel sont connectées les électrodes.

Une stratégie est de décrire le milieu à l'aide d'équations de propagation en espace, comme le modèle bidomaine macroscopique ou le bidomaine étendu par exemple, dans l'esprit de la sous-section 3.2.3 inspiré par l'approche Somersalo, Cheney et Isaacson [143]. Cette formalisation sera traitée dans le chapitre suivant.

Une autre stratégie envisagée est d'établir une description minimale de l'environnement, sans introduire de propagation spatiale, en choisissant à la place des dipôles équivalents pour modéliser les comportements observés. Le modèle ainsi obtenu ne doit plus faire apparaître de dépendance aux variables d'espace x , et est appelé modèle 0D.

5.1 Milieux purement passifs

Le cas d'un milieu totalement passif qui connecte les électrodes entre elles est sans doute le plus simple à mettre sous la forme d'un modèle 0D. En effet, lorsqu'un milieu est purement passif, il ne peut produire d'énergie et ne présente donc qu'un comportement résistif. Usuellement, il est caractérisé par une certaine conductivité volumique (en S/m^2) qui est transposable à une résistance dans le modèle 0D (en Ω homogène à des S^{-1}).

Néanmoins, le choix de la valeur de la résistance n'est pas simple. En effet, cette résistance équivalente ne dépend pas seulement de la conductivité du milieu, mais aussi de sa géométrie, ainsi que du placement et de la forme des électrodes.

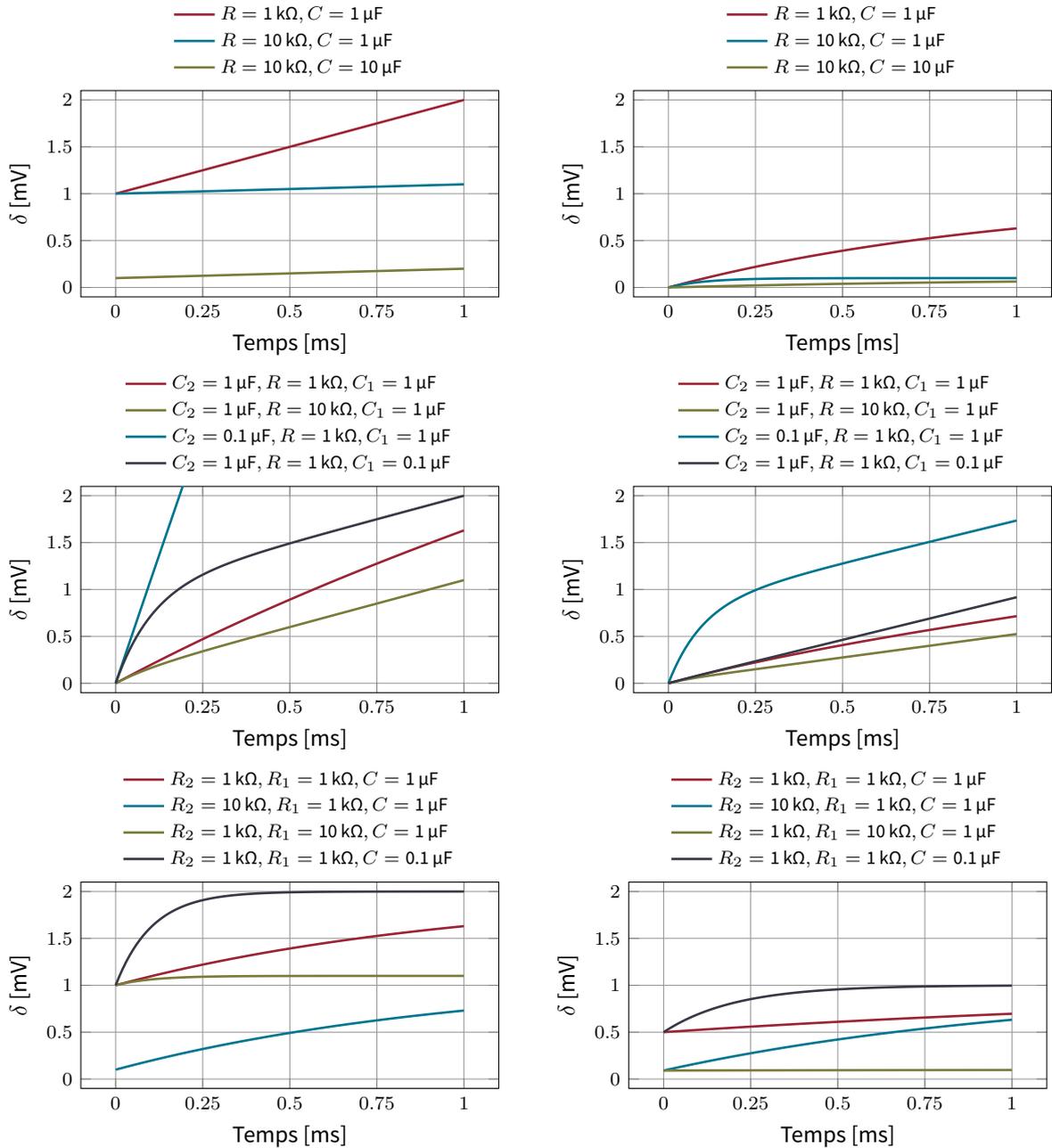


FIGURE 1.20 – Simulation effectuée avec CirCE (sous-section 2.2) pour différents circuits électriques équivalents de modèle de contacts simplifiés. Chacun est connecté en parallèle à un générateur de courant de $1 \mu\text{A}$. De haut en bas et de gauche à droite : R-C, R//C, C-(R//C), C//(R-C), R-(R//C), et R//(R-C).

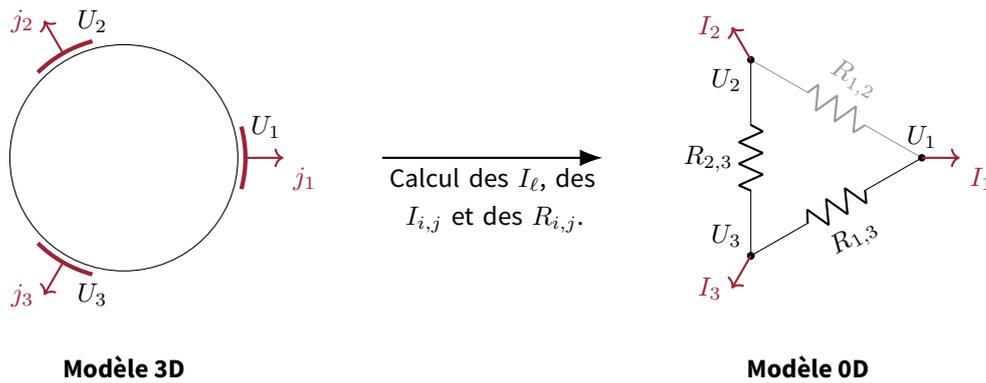


FIGURE 1.21 – Schéma de transformation d’un modèle 3D purement résistif en circuit équivalent 0D. Exemple pour 3 électrodes. Les électrodes sont considérées isopotentielles, et l’une des branches du modèle 0D est supprimée pour l’unicité des $I_{i,j}$ (branche grisée de résistance $R_{1,2}$).

5.1.1 Méthode de calcul des résistances équivalentes

Par exemple, reprenons le système d’équations (1.39a) à (1.39c). Soit $\Omega \subset \mathbb{R}^d$, avec $d = 2, 3$, et $\sigma \in \mathbb{R}$ le coefficient de conductivité. Supposons que nous ayons $L \geq 2$ électrodes de bords disjoints $\Gamma_\ell \subset \partial\Omega$, isopotentielles de potentiel $U_\ell \in \mathbb{R}^+$, pour $\ell = 1, \dots, L$. Alors le potentiel u du milieu Ω vérifie le système de Poisson suivant avec conditions de Dirichlet,

$$-\operatorname{div}(\sigma \nabla u) = 0 \text{ dans } \Omega, \quad u = U_\ell \text{ sur } \Gamma_\ell, \text{ pour } \ell = 1, \dots, L. \quad (1.57)$$

La densité surfacique de courant j_ℓ est telle que $j_\ell = -\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n}$ sur Γ_ℓ , et les courants sortants aux électrodes I_ℓ vérifient $I_\ell = \int_{\Gamma_\ell} j_\ell$. La propriété de conservation (1.36) doit aussi être vérifiée, $\sum_{\ell=1}^L I_\ell = 0$, pour que le système ait une solution. La configuration géométrique du problème est illustrée dans la figure 1.21 pour 3 électrodes.

Considérant les électrodes i et j , nous notons $V_{i,j} = U_j - U_i$ la tension les séparant, $R_{i,j}$ la valeur de résistance entre elles et $I_{i,j}$ le courant allant de i vers j . De plus, nous notons $V = (V_{i,j})$ la matrice des tensions, $R = (R_{i,j})$ celle des résistances et $I = (I_{i,j})$ celle des courants. V et I sont antisymétriques par définition de la tension et du courant, tandis que la matrice R est symétrique, car la propriété de résistance n’est pas orientée. Ces trois matrices sont à diagonale nulle car nous avons supposé les électrodes isopotentielles. Par ailleurs, pour chacun des couples d’électrodes, nous avons $V_{i,j} = R_{i,j} I_{i,j}$ par la loi d’Ohm, soit $R_{i,j} = V_{i,j} / I_{i,j}$ pour tous $i \neq j$. Les $V_{i,j}$ étant connus, il est facile de calculer les résistances si les courants le sont aussi. Le système permettant de les calculer est obtenu grâce à la loi des nœuds, qui dit que la somme des courants entrants et sortants d’un dipôle, d’un nœud ou d’un système isolé est nulle, *i.e.* que pour toutes les électrodes ℓ nous avons $\sum_{j=1}^L I_{\ell,j} = -I_\ell$. Ce système n’est pas inversible, car si $I_\ell \equiv 0$ alors $I \equiv 0$ n’est pas l’unique solution du système. En effet, prendre $I_{\ell,\ell+1} = I_{L,1} = c \in \mathbb{R}$ et les autres nuls, est solution. Il suffit d’imposer un de ces courants pour avoir unicité, par exemple $I_{1,2} = 0$ dans notre cas à 3 électrodes.

Remarque 1.10 Cas avec deux électrodes. Ce problème d’unicité n’apparaît pas lorsque que nous considérons uniquement 2 électrodes, car il n’y a qu’une seule branche équivalente. Le courant la parcourant est $I_{1,2} = I_2 = -I_1$, et la résistance équivalente est donc $R_{1,2} := (U_2 - U_1) / I_2$.

5.1.2 Modèles 0D de stimulateur couplé à un milieu résistif

Nous présentons ici deux modèles 0D de stimulateur couplé à un milieu résistif. Les deux sont formés du circuit d'un stimulateur à deux sorties, mais ils diffèrent pour la partie hors stimulateur. Dans le premier modèle, nous supposons que les sorties sont reliées directement à une résistance (dipôle résistif physique) sans utilisation de sonde cardiaque. Dans le deuxième en revanche, nous supposons que les sorties sont connectées à une sonde plongée dans un milieu résistif, comme une solution électrolytique par exemple. Les deux modèles sont présentés conjointement du fait de leur similarité. Leurs circuits sont illustrés dans la figure 1.22.

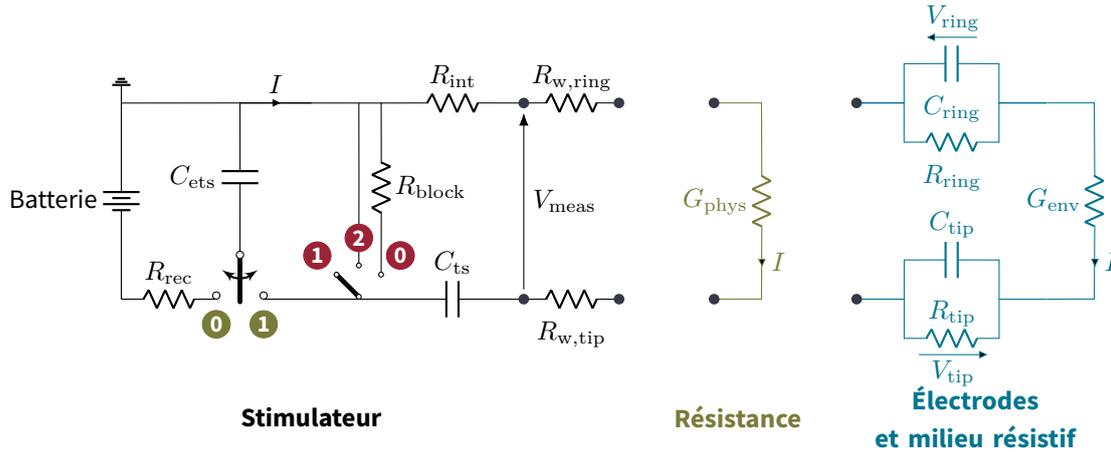


FIGURE 1.22 – Circuits équivalents des deux modèles 0D résistifs. L'un des modèles ne fait intervenir que le stimulateur et une conductance physique G_{phys} , tandis que l'autre incorpore deux modèles de contact R//C et une conductance G_{env} modélisant un milieu résistif.

Dans le but d'expliciter l'ensemble des systèmes d'équations valables, il faut dans un premier temps exprimer la tension entre les sorties δ . Ainsi, dans ces deux modèles, nous avons,

$$\delta := V_{\text{phys}}, \quad \frac{d\delta}{dt} = \frac{dV_{\text{phys}}}{dt}, \quad (1.58a)$$

$$\delta := V_{\text{ring}} + V_{\text{env}} + V_{\text{tip}}, \quad \frac{d\delta}{dt} = \frac{dV_{\text{ring}}}{dt} + \frac{dV_{\text{env}}}{dt} + \frac{dV_{\text{tip}}}{dt}. \quad (1.58b)$$

Par ailleurs, par l'équation (1.52), les tensions V_{tip} et V_{ring} vérifient le système suivant,

$$\frac{dV_{\text{tip}}}{dt} = \frac{R_{\text{tip}}I - V_{\text{tip}}}{\tau_{\text{tip}}}, \quad \text{et} \quad \frac{dV_{\text{ring}}}{dt} = \frac{R_{\text{ring}}I - V_{\text{ring}}}{\tau_{\text{ring}}}, \quad (1.59)$$

où I est le courant circulant dans le stimulateur, et avec les deux constantes de temps $\tau_{\text{tip}} := R_{\text{tip}}C_{\text{tip}}$ et $\tau_{\text{ring}} := R_{\text{ring}}C_{\text{ring}}$. De plus, les relations courant-tension pour les résistances donnent que $I = G_{\text{phys}}V_{\text{phys}}$ dans le modèle avec résistance, et $I = G_{\text{env}}V_{\text{env}}$ dans le second modèle. Ceci permet d'obtenir l'expression de $\frac{d\delta}{dt}$,

$$\frac{d\delta}{dt} = \frac{1}{G_{\text{phys}}} \frac{dI}{dt}, \quad (1.60)$$

$$\frac{d\delta}{dt} = \frac{1}{G_{\text{env}}} \frac{dI}{dt} + \left(\frac{1}{C_{\text{ring}}} + \frac{1}{C_{\text{tip}}} \right) I - \left(\frac{V_{\text{ring}}}{\tau_{\text{ring}}} + \frac{V_{\text{tip}}}{\tau_{\text{tip}}} \right). \quad (1.61)$$

Modèle 1.10 Modèle 0D d'un stimulateur couplé à une résistance (0D-RES)

Le modèle 0D d'un stimulateur à deux électrodes couplé à une résistance est donné par les fonctions suivantes,

$$\begin{cases} I_k(t) = I_{k,0}e^{-t/\tau_k}, \\ + \text{équations sur les charges } q_{ets} \text{ et } q_{ts}, \end{cases} \quad (1.62a)$$

avec $I_{\text{switch}}(t) \equiv 0$.

Les constantes de temps du modèle sont $\tau_k = R_k C_k = \tau_{\text{pulse}}, \tau_{\text{ocd}}, \tau_{\text{wait}}$, où les capacités équivalentes C_k et les résistances équivalentes R_k sont données par

$$C_{\text{pulse}}^{-1} = C_{\text{ets}}^{-1} + C_{\text{ts}}^{-1}, \quad R_{\text{pulse}} = R_{\text{wire}} + R_{\text{int}} + G_{\text{phys}}^{-1}, \quad (1.63a)$$

$$C_{\text{ocd}}^{-1} = C_{\text{ts}}^{-1}, \quad R_{\text{ocd}} = R_{\text{wire}} + R_{\text{int}} + G_{\text{phys}}^{-1}, \quad (1.63b)$$

$$C_{\text{wait}}^{-1} = C_{\text{ts}}^{-1}, \quad R_{\text{wait}} = R_{\text{wire}} + R_{\text{block}} + G_{\text{phys}}^{-1}, \quad (1.63c)$$

avec $R_{\text{wire}} := R_{\text{w,ring}} + R_{\text{w,tip}}$. Les courants initiaux sont donnés à partir des charges des condensateurs,

$$I_{\text{pulse},0} = -\frac{1}{R_{\text{pulse}}} \left(\frac{q_{\text{ets},0}}{C_{\text{ets}}} + \frac{q_{\text{ts},0}}{C_{\text{ts}}} \right), \quad (1.64a)$$

$$I_{\text{ocd},0} = -\frac{1}{R_{\text{ocd}}} \left(\frac{q_{\text{ts},0}}{C_{\text{ts}}} \right), \quad (1.64b)$$

$$I_{\text{wait},0} = -\frac{1}{R_{\text{wait}}} \left(\frac{q_{\text{ts},0}}{C_{\text{ts}}} \right). \quad (1.64c)$$

Modèle 1.11 Modèle 0D d'un stimulateur couplé à un milieu purement résistif (0D-BATH)

Le modèle 0D d'un stimulateur à deux électrodes couplé à un milieu purement résistif à travers des modèles équivalents d'interface est donné par le système d'équations suivant,

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} + \frac{I}{\tau_k} = \frac{1}{R_k} \left(\frac{V_{\text{tip}}}{\tau_{\text{tip}}} + \frac{V_{\text{ring}}}{\tau_{\text{ring}}} \right), \end{cases} \quad (1.65a)$$

$$\begin{cases} \frac{dV_{\text{tip}}}{dt} + \frac{V_{\text{tip}}}{\tau_{\text{tip}}} = \frac{I}{C_{\text{tip}}}, \end{cases} \quad (1.65b)$$

$$\begin{cases} \frac{dV_{\text{ring}}}{dt} + \frac{V_{\text{ring}}}{\tau_{\text{ring}}} = \frac{I}{C_{\text{ring}}}, \end{cases} \quad (1.65c)$$

$$+ \text{équations sur les charges } q_{\text{ets}} \text{ et } q_{\text{ts}}.$$

Les constantes de temps du modèle sont $\tau_k = R_k C_k$ pour $k = \text{pulse}, \text{switch}, \text{ocd}, \text{wait}$, où les capacités équivalentes C_k et les résistances équivalentes R_k sont données par,

$$C_{\text{pulse}}^{-1} = C_{\text{ets}}^{-1} + C_{\text{ts}}^{-1} + C_{\text{elec}}^{-1}, \quad R_{\text{pulse}} = R_{\text{wire}} + R_{\text{int}} + G_{\text{env}}^{-1}, \quad (1.66a)$$

$$C_{\text{switch}}^{-1} = C_{\text{elec}}^{-1}, \quad R_{\text{switch}} = R_{\text{wire}} + R_{\infty} + G_{\text{env}}^{-1}, \quad (1.66b)$$

$$C_{\text{ocd}}^{-1} = C_{\text{ts}}^{-1} + C_{\text{elec}}^{-1}, \quad R_{\text{ocd}} = R_{\text{wire}} + R_{\text{int}} + G_{\text{env}}^{-1}, \quad (1.66c)$$

$$C_{\text{wait}}^{-1} = C_{\text{ts}}^{-1} + C_{\text{elec}}^{-1}, \quad R_{\text{wait}} = R_{\text{wire}} + R_{\text{block}} + G_{\text{env}}^{-1}, \quad (1.66d)$$

avec $R_{\text{wire}} := R_{\text{w,ring}} + R_{\text{w,tip}}$, $C_{\text{elec}}^{-1} = C_{\text{ring}}^{-1} + C_{\text{tip}}^{-1}$. Les courants initiaux sont donnés à partir des charges des condensateurs

$$I_{\text{pulse},0} = -\frac{1}{R_{\text{pulse}}} \left(\frac{q_{\text{ets},0}}{C_{\text{ets}}} + \frac{q_{\text{ts},0}}{C_{\text{ts}}} + \frac{q_{\text{tip},0}}{C_{\text{tip}}} + \frac{q_{\text{ring},0}}{C_{\text{ring}}} \right), \quad (1.67a)$$

$$I_{\text{switch},0} = -\frac{1}{R_{\text{switch}}} \left(\frac{q_{\text{tip},0}}{C_{\text{tip}}} + \frac{q_{\text{ring},0}}{C_{\text{ring}}} \right), \quad (1.67b)$$

$$I_{\text{ocd},0} = -\frac{1}{R_{\text{ocd}}} \left(\frac{q_{\text{ts},0}}{C_{\text{ts}}} + \frac{q_{\text{tip},0}}{C_{\text{tip}}} + \frac{q_{\text{ring},0}}{C_{\text{ring}}} \right), \quad (1.67c)$$

$$I_{\text{wait},0} = -\frac{1}{R_{\text{wait}}} \left(\frac{q_{\text{ts},0}}{C_{\text{ts}}} + \frac{q_{\text{tip},0}}{C_{\text{tip}}} + \frac{q_{\text{ring},0}}{C_{\text{ring}}} \right). \quad (1.67d)$$

5.2 Milieux actifs en électrophysiologie cardiaque

Le cas d'un milieu actif est plus complexe à traiter. En effet, comme le milieu réagit, il produit de l'énergie et ne peut pas être simplement modélisé à l'aide de résistances. Plusieurs dipôles sont en mesure de modifier l'énergie du système : les condensateurs induisent un délai en stockant puis en restituant de l'énergie, et les sources de tensions ou de courants en produisent, par exemple. En électrophysiologie cardiaque, le milieu actif considéré est le myocarde. Dans ce tissu, ce sont les membranes cellulaires qui sont génératrices d'énergie pendant la dépolarisation. Cette production modifie l'énergie du système macroscopique. Les membranes séparent les milieux extracellulaire et intracellulaire. Nous supposons que ces deux milieux sont purement résistifs, comme c'est supposé dans le modèle bidomaine macroscopique par exemple, et qu'ils sont chacun caractérisés par une conductivité différente.

Dans cette sous-section, nous présentons la démarche utilisée pour obtenir un modèle 0D équivalent du milieu vu entre les deux électrodes d'un stimulateur cardiaque. En effet, à moins que les deux électrodes du stimulateur ne soient implantées directement dans le tissu, elles ne sont pas en contact avec le même type de milieu : l'électrode tip est bien implantée dans le tissu, mais l'électrode ring est flottante dans le sang, qui est un milieu passif. Ainsi, ce modèle incorpore non seulement une description 0D du tissu actif myocardique, mais aussi une description du milieu passif se trouvant sur les chemins de conduction entre les deux électrodes. La démarche est constituée de quatre étapes successives,

1. l'établissement du modèle de membrane équivalent, repris de la section 1,
2. la construction d'un modèle de bloc tissulaire, décrivant un bloc de tissu myocardique sous la forme d'un multipôle (composant à plusieurs entrées/sorties),
3. une étude succincte de l'environnement vu le long des lignes de champs reliant les deux électrodes,
4. une description sous forme de modèles 0D incrémentables.

5.2.1 Modèle de membrane

Les modèles 0D de membrane cellulaire ont déjà été explorés dans la section 1 du présent chapitre. Repartons de la figure 1.2, pour laquelle nous notons $I_{\text{ion}} := \sum_{k=1}^M I_k$, le courant ionique équivalent. Le modèle de membrane obtenu est illustré dans la figure 1.23. Ce modèle reste néanmoins dépendant de l'espace, du fait des champs de potentiels u_i et u_e , et ne peut pas *a priori* être utilisé tel quel dans le modèle 0D.

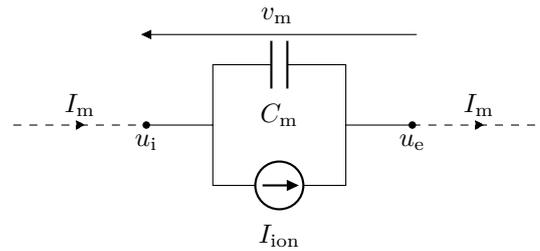


FIGURE 1.23 – Modèle équivalent de membrane entre le milieu intracellulaire et extracellulaire. Il fait intervenir un courant ionique équivalent I_{ion} et la tension transmembranaire $v_m := u_i - u_e$.

5.2.2 Modèle de bloc tissulaire

L'idée est maintenant d'utiliser le modèle de membrane précédent pour construire un modèle de bloc tissulaire sous la forme d'un multipôle. Une illustration de ce dernier est donnée dans la figure 1.24.

Nous désignons par bloc tissulaire un domaine cubique 3D de taille fixée c , et formé d'un milieu extracellulaire séparé par une membrane d'un milieu intracellulaire connexe sphérique. La sphère est supposée en contact avec les bords du cube, de sorte que si nous plaçons deux cubes côte à côte, les domaines extracellulaire et intracellulaire soient connexes.

Considérons un modèle structuré de tissu construit à partir de blocs tissulaires. En premier lieu, nous supposons que la surface de ce bloc permet en tout point l'entrée et la sortie d'un courant, de sorte que deux points choisis sur la surface sont toujours reliés par un chemin conducteur. Notons $U_{e,x}^{in}, U_{e,y}^{in}, U_{e,z}^{in}, U_{e,x}^{out}, U_{e,y}^{out}$ et $U_{e,z}^{out}$ les six potentiels de faces appartenant au milieu extracellulaire, et $U_{i,x}^{in}, U_{i,y}^{in}, U_{i,z}^{in}, U_{i,x}^{out}, U_{i,y}^{out}, U_{i,z}^{out}$ les six potentiels de surface appartenant au milieu intracellulaire. Ces douze nœuds définissent les extrémités de notre modèle équivalent. Le chemin conducteur allant d'une entrée à une sortie n'est pas unique du fait de la propagation spatiale. Néanmoins, il peut être séparé en deux parcours distincts.

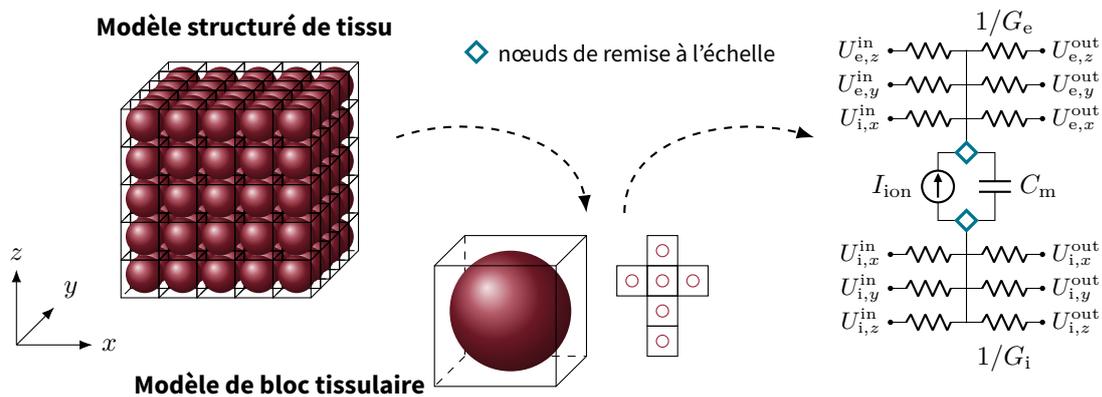


FIGURE 1.24 – Modèle équivalent pour des blocs tissulaires formés d'une membrane cellulaire (rouge) séparant un milieu intracellulaire d'un milieu extracellulaire. Ce modèle est formé de conductances extracellulaires équivalentes G_e , de conductances intracellulaires équivalentes G_i et d'un modèle de membrane remis à l'échelle (carreaux bleus).

Chemin extracellulaire. Le chemin extracellulaire est un chemin de conduction purement résistif, c'est-à-dire qu'il ne rencontre que des propriétés résistives. Il peut être transformé en 0D comme expliqué dans la sous-section précédente. Pour cela, nous introduisons des conductances extracellulaires équivalentes G_e en mS.

Chemin intracellulaire. Le chemin intracellulaire traverse successivement le milieu extracellulaire, la membrane cellulaire, et le milieu intracellulaire résistif. Ce dernier est transformé en OD en introduisant des conductances intracellulaires équivalentes G_i en mS.

Par ailleurs, le chemin intracellulaire traverse la membrane. Incorporer le modèle de membrane précédemment donné n'est pas immédiat. En effet, il n'est défini que ponctuellement sur la membrane et ne prend donc pas en compte toute la membrane disponible. Ceci est crucial car c'est l'entièreté de la membrane qui réagit durant la dépolarisation, aussi le modèle de membrane doit être remis à l'échelle pour modéliser toute la membrane. Ces nœuds particuliers sont symbolisés par un carreau **bleu** sur la figure 1.24. En ces nœuds, le courant doit être affecté d'un facteur multiplicatif. Pour la suite, nous noterons ce facteur $S_m > 0$ en cm^2 .

5.2.3 Méthode de moyennisation

Ayant une formalisation OD d'un bloc tissulaire, nous nous sommes ensuite intéressés à la transformation en OD d'un ensemble de blocs tissulaires interconnectés. Cependant, dans le cas d'un stimulateur, différents blocs sont présents sur les lignes de courant reliant les électrodes entre elles, et pas seulement des blocs tissulaires.

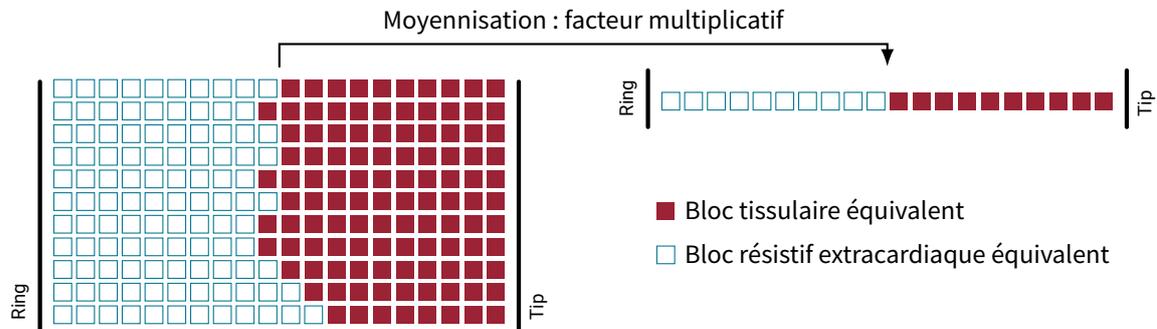


FIGURE 1.25 – Schéma de moyennisation sur tous les chemins de conduction reliant deux électrodes. Chacun des chemins est composé d'un certain nombre de blocs extracardiaques purement résistifs, et de blocs tissulaires.

Une illustration schématique est donnée dans la figure 1.25. Nous supposons que nous avons deux électrodes : la *tip* qui est implanté dans le tissu cardiaque, et la *ring* qui est flottant mais pas en contact avec le tissu. Plusieurs chemins de conduction partent de l'électrode pour rejoindre l'autre, et ils passent par deux types de blocs distincts : des blocs uniquement extracardiaques ayant des propriétés purement résistives, et des blocs tissulaires. Dans notre exemple, nous n'avons pas supposé que la quantité de chacun des deux blocs est identique sur tous les chemins. Néanmoins, nous supposons que le courant se propage dans une seule direction, et que la moyennisation du nombre de blocs sur tous les chemins reste une bonne approximation de la même situation. Cette hypothèse permet en premier lieu de ne considérer que des chemins identiques, et aussi de réduire leur nombre à un seul dans la direction du courant. Il faut cependant introduire un facteur multiplicatif de courant judicieusement choisi, qui permet de démultiplier l'effet du chemin restant pour que ses effets capacitifs et résistifs soient du même ordre de grandeur que si nous considérions l'ensemble des chemins.

À première vue, ce facteur doit dépendre de la mesure réelle de la surface des électrodes. Notons $|\Gamma_{\text{ring}}|$ et $|\Gamma_{\text{tip}}|$ la mesure respective de ces dernières. En suivant, nous introduisons les ratios $S_{\text{ring}} := c^2 / |\Gamma_{\text{ring}}|$ et $S_{\text{tip}} := c^2 / |\Gamma_{\text{tip}}|$, où c est la taille du cube considéré dans la définition d'un bloc tissulaire.

Le modèle d'environnement OD du milieu situé entre les deux électrodes est donné sous forme

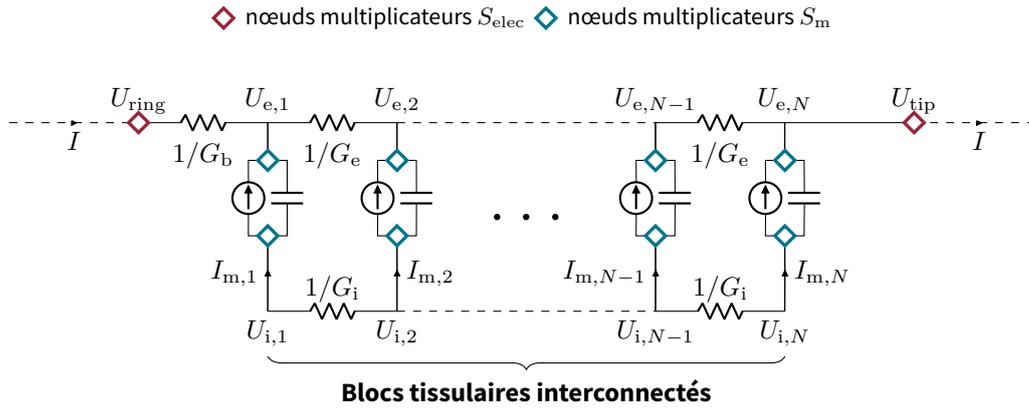


FIGURE 1.26 – Circuit équivalent du modèle d’environnement 0D du milieu situé entre les deux électrodes d’un stimulateur. Cet environnement est composé de blocs résistifs extracardiaques et de N blocs tissulaires, en série. Chacun des blocs tissulaires fait la jonction entre un potentiel extracellulaire $U_{e,k}$ et un potentiel intracellulaire $U_{i,k}$ à travers un modèle de membrane remis à l’échelle.

de circuit électrique équivalent dans la figure 1.26. Nous supposons qu’il contient N blocs tissulaires dans la suite.

Soit I le courant rentrant dans ce circuit, et U_{ring} et U_{tip} les deux potentiels, en mV, à l’entrée et à la sortie du circuit. À ces nœuds-ci, le courant devrait être multiplié par les facteurs S_{tip} et S_{ring} pour prendre en compte la taille des électrodes. Cependant, imposer $I = S_{tip}I_{env} = S_{ring}I_{env}$, avec I_{env} le courant circulant dans le milieu entre les deux électrodes, n’est possible que si $S_{ring} = S_{tip}$. Une solution possible est de définir un coefficient moyen S_{elec} à partir de S_{ring} et de S_{tip} et d’imposer,

$$I = S_{elec}I_{env}. \quad (1.68)$$

Soit G_b la conductivité équivalente des blocs extracardiaques, vérifiant $1/G_b := N_{bloc}/G_b^{bloc}$, avec N_{bloc} le nombre blocs extracardiaques. Sur cette branche du circuit l’équation suivante est vérifiée,

$$I_{env} = G_b (U_{ring} - U_{e,1}). \quad (1.69)$$

Par ailleurs, pour chaque bloc, nous avons la relation suivante, issue du modèle de membrane, et qui contient une remise à l’échelle,

$$I_{m,k} = S_m \left(C_m \frac{dV_{m,k}}{dt} + I_{ion,k} \right), \quad (1.70)$$

où $I_{m,k}$ est le courant membranaire en μA , $I_{ion,k}$ le courant ionique en $\mu A/cm^2$, et $V_{m,k} := U_{i,k} - U_{e,k}$ la tension en mV, tous relatifs au bloc k . C_m est la capacité membranaire en $\mu F/cm^2$, et S_m le coefficient de remise à l’échelle en cm^2 . De plus, du fait de la configuration du circuit, la loi des nœuds permet d’écrire les relations suivantes pour tout $k = 2, \dots, N - 1$,

$$\left\{ \begin{array}{l} I_{e,k-1,k} + I_{m,k} = I_{e,k,k+1}, \\ I_{i,k-1,k} = I_{m,k} + I_{i,k,k+1}, \end{array} \right. \quad (1.71a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} I_{e,k-1,k} + I_{m,k} = I_{e,k,k+1}, \\ I_{i,k-1,k} = I_{m,k} + I_{i,k,k+1}, \end{array} \right. \quad (1.71b)$$

avec $I_{e,k,k+1}$ et $I_{i,k,k+1}$ les courants respectifs en μA , sur les branches extracellulaires et intracellulaires allant des nœuds de potentiel $U_{e,k}$ à $U_{e,k+1}$ et $U_{i,k}$ à $U_{i,k+1}$. Nous avons exclu de la relation les nœuds aux extrémités des blocs car ils ne font pas forcément apparaître tous les courants,

c'est-à-dire,

$$\begin{cases} I_{\text{env}} + I_{m,1} = I_{e,1,2}, & (1.72a) \\ I_{e,N-1,N} + I_{m,N} = I_{\text{env}}, & (1.72b) \\ 0 = I_{m,1} + I_{i,1,2}, & (1.72c) \\ I_{i,N-1,N} = I_{m,N}. & (1.72d) \end{cases}$$

L'ensemble des branches résistives intracellulaires et extracellulaires vérifient les équations suivantes, pour $k = 1, \dots, N$,

$$\begin{cases} I_{e,k,k+1} = G_e (U_{e,k+1} - U_{e,k}), & (1.73a) \\ I_{i,k,k+1} = G_i (U_{i,k+1} - U_{i,k}). & (1.73b) \end{cases}$$

MODÈLE

Modèle 1.12 Environnement à N membranes

Un modèle d'environnement sous la forme de la figure 1.26, à N blocs tissulaires en série avec des blocs extracardiaques résistifs, vérifie les propriétés suivantes

- le courant entrant et sortant est remis à l'échelle par (1.68),
- le courant principal I_{env} vérifie l'équation de la résistance (1.69),
- les courants membranaires $I_{m,k}$ vérifient les relations (1.70),
- les courants secondaires $I_{e,k,k+1}$ et $I_{i,k,k+1}$ vérifient les équations de résistance (1.73b) et (1.73a), et
- l'ensemble des courants vérifient les équations (1.71a), (1.71b) et (1.72a) à (1.72d).

Remarque 1.11. Le modèle d'environnement à N membranes peut être aisément réécrit sous forme matricielle, en notant judicieusement \mathbf{I} et \mathbf{U} les vecteurs de courants et de potentiels, et en introduisant un certain nombre de matrices d'incidence décrivant le graphe du circuit. Cela permet d'écrire l'ensemble des lois des nœuds et toutes les relations courant-tension disponibles sous la forme d'un système d'équations. Cette formalisation est présentée en détails dans le chapitre suivant.

5.2.4 Modèle 0D de stimulateur couplé à un modèle de tissu à 1 et 2 membranes

En dépit de la démarche générique précédente, le modèle d'environnement comporte beaucoup de variables qu'il faudrait caler pour pouvoir comparer des simulations à des résultats expérimentaux. Cette constatation est d'autant plus vraie lorsque que nous considérons des modèles 0D complet de stimulateurs couplés à ce modèle. C'est pourquoi nous avons choisi de progresser linéairement dans la construction du modèle complet, en ajoutant en premier lieu le moins de complexité possible. Nous présentons donc ici deux des modèles qui ont été étudiés numériquement au cours de cette thèse.

Modèle 0D à 1 membrane. Ce modèle 0D complet est formé du circuit d'une part d'un stimulateur à deux électrodes, dont les interfaces sont modélisées grâce au circuit équivalent d'interface R//C (équation (1.52) des modèles de contacts équivalents simplifiés), et d'autre part d'un unique modèle de membrane en parallèle avec une conductance extracellulaire. Une illustration sous forme de circuit complet est donnée dans la figure 1.27.

Remarque 1.12. Le modèle 0D à 1 membrane comporte une incohérence physique. Le modèle de membrane a été remis à l'échelle pour prendre en compte le passage du courant à travers la

totalité de cette dernière, mais l'emplacement physique du nœud censé être dans le milieu intracellulaire n'est pas clair. En effet, comme illustré sur la figure 1.27, il n'y a aucun dipôle qui sépare l'extrémité de G_e du modèle membranaire. Ceci a pour conséquence principale de rendre visible au stimulateur la tension transmembranaire. Ce modèle est donc plus un modèle d'expérience de *patch-clamp* que celui de vraies stimulations par stimulateur cardiaque. Il reste cependant intéressant numériquement et a fourni des résultats cohérents durant l'étude numérique.

Remarque 1.13. Bien que nous ayons introduit une conductance équivalente représentant le milieu extracardiaque G_b , cette dernière est absente des tests numériques sur ces modèles dans le chapitre 4. Cela s'explique par le fait que cette résistance se trouve en série avec celles du circuit du stimulateur, rendant son identification dans les données impossible (dipôles équivalents). Cette conductance devrait néanmoins être prise en compte dans de futurs travaux, et incluse dans le calcul de la tension mesurée par le stimulateur. Il est en effet probable que l'ajout de cette conductance aide à calibrer les résistances équivalentes de contact à partir des données (voir chapitre 4).

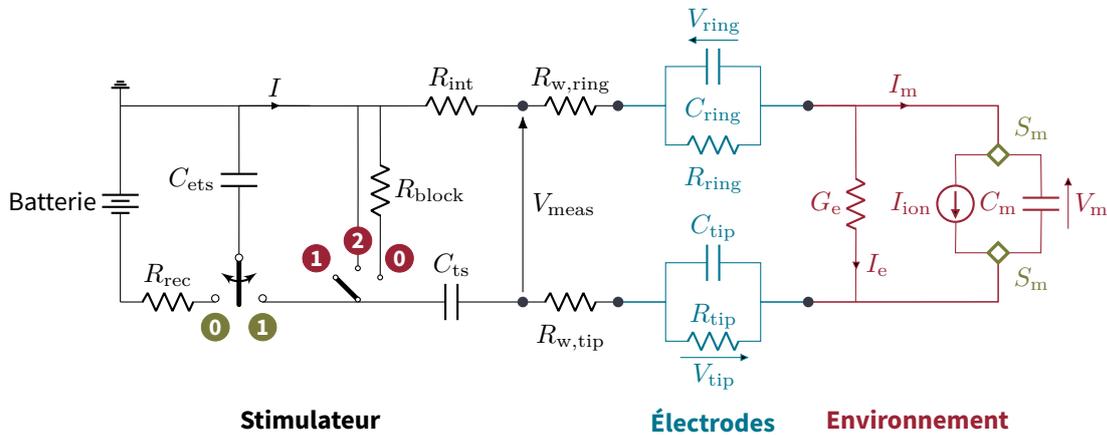


FIGURE 1.27 – Circuit électrique pour le modèle 0D à 1 membrane pour un stimulateur bipolaire à deux électrodes. La partie stimulateur, en noir à gauche, est représentée avec les deux interrupteurs principaux. Les modèles de contacts équivalents sont au centre en bleu et le modèle d'environnement à 1 membrane est à droite en rouge. Les nœuds de remise à l'échelle membranaire sont symbolisés par des carreaux verts.

Le système d'équations décrivant le modèle est formé de tous les systèmes des sous-circuits utilisés. La tension entre les électrodes (après les résistances de câble) était notée δ initialement. Elle peut maintenant être exprimée à partir des tensions des contacts V_{ring} et V_{tip} , et de la tension transmembranaire V_m , tout comme sa dérivée aussi,

$$\delta := V_{tip} + V_{ring} + V_m, \quad \text{et} \quad \frac{d\delta}{dt} = \frac{dV_{tip}}{dt} + \frac{dV_{ring}}{dt} + \frac{dV_m}{dt}. \quad (1.74)$$

Les tensions V_{tip} et V_{ring} vérifient le système (1.59) selon le courant I circulant dans le stimulateur, et selon les deux constantes de temps des modèles de contacts $\tau_{tip} := R_{tip}C_{tip}$ et $\tau_{ring} := R_{ring}C_{ring}$. La partie environnement est obtenue de la même manière que dans le modèle environnement à N membranes, à savoir,

$$I = I_e + I_m, \quad \text{avec} \quad I_e = G_e V_m, \quad \text{et} \quad I_m = S_m \left(C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right). \quad (1.75)$$

Cette équation peut être réordonnée de sorte à extraire,

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{I}{S_m C_m} - \frac{V_m}{\tau_m} - \frac{I_{ion}}{C_m}, \quad (1.76)$$

avec la constante de temps de l'environnement $\tau_m := \frac{S_m C_m}{G_e}$. Ainsi,

$$\frac{d\delta}{dt} = \left(\frac{1}{C_{tip}} + \frac{1}{C_{tip}} + \frac{1}{S_m C_m} \right) I - \left(\frac{V_{tip}}{\tau_{tip}} + \frac{V_{ring}}{\tau_{ring}} + \frac{V_m}{\tau_m} \right) - \frac{I_{ion}}{C_m}. \quad (1.77)$$

MODÈLE

Modèle 1.13 Modèle 0D d'un stimulateur couplé à un modèle tissulaire à 1 membrane (0D-1MEMB)

Le modèle 0D d'un stimulateur à deux électrodes couplé à un modèle tissulaire à 1 membrane à travers des modèles équivalents d'interface est donné par le système d'équations suivant,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dI}{dt} + \frac{I}{\tau_k} = \frac{1}{R_k} \left(\frac{V_{tip}}{\tau_{tip}} + \frac{V_{ring}}{\tau_{ring}} + \frac{V_m}{\tau_m} + \frac{I_{ion}(h, V_m)}{C_m} \right), \end{array} \right. \quad (1.78a)$$

$$\frac{dV_{tip}}{dt} + \frac{V_{tip}}{\tau_{tip}} = \frac{I}{C_{tip}}, \quad (1.78b)$$

$$\frac{dV_{ring}}{dt} + \frac{V_{ring}}{\tau_{ring}} = \frac{I}{C_{ring}}, \quad (1.78c)$$

$$\frac{dV_m}{dt} + \frac{V_m}{\tau_m} + \frac{I_{ion}(h, V_m)}{C_m} = \frac{I}{S_m C_m}, \quad (1.78d)$$

$$\frac{dh}{dt} + g(h, V_m) = 0, \quad (1.78e)$$

+ équations sur les charges q_{ets} et q_{ts} .

L'avant-dernière équation est celle régissant les variables ioniques h (variables de porte et additionnelles), selon le modèle ionique choisi (I_{ion}, g).

Les constantes de temps du modèle sont $\tau_k = R_k C_k = \tau_{pulse}, \tau_{switch}, \tau_{ocd}, \tau_{wait}$, où les capacités équivalentes C_k et les résistances équivalentes R_k sont données par

$$C_{pulse}^{-1} = C_{ets}^{-1} + C_{ts}^{-1} + C_{elec}^{-1} + (S_m C_m)^{-1}, \quad R_{pulse} = R_{wire} + R_{int}, \quad (1.79a)$$

$$C_{switch}^{-1} = C_{elec}^{-1} + (S_m C_m)^{-1}, \quad R_{switch} = R_{wire} + R_{\infty}, \quad (1.79b)$$

$$C_{ocd}^{-1} = C_{ts}^{-1} + C_{elec}^{-1} + (S_m C_m)^{-1}, \quad R_{ocd} = R_{wire} + R_{int}, \quad (1.79c)$$

$$C_{wait}^{-1} = C_{ts}^{-1} + C_{elec}^{-1} + (S_m C_m)^{-1}, \quad R_{wait} = R_{wire} + R_{block}, \quad (1.79d)$$

avec $R_{wire} := R_{w,ring} + R_{w,tip}$, $C_{elec}^{-1} = C_{ring}^{-1} + C_{tip}^{-1}$. Les courants initiaux sont donnés à partir des charges des condensateurs,

$$I_{pulse,0} = -\frac{1}{R_{pulse}} \left(\frac{q_{ets,0}}{C_{ets}} + \frac{q_{ts,0}}{C_{ts}} + \frac{q_{tip,0}}{C_{tip}} + \frac{q_{ring,0}}{C_{ring}} + \frac{q_{m,0}}{C_m} \right), \quad (1.80a)$$

$$I_{switch,0} = -\frac{1}{R_{switch}} \left(\frac{q_{tip,0}}{C_{tip}} + \frac{q_{ring,0}}{C_{ring}} + \frac{q_{m,0}}{C_m} \right), \quad (1.80b)$$

$$I_{ocd,0} = -\frac{1}{R_{ocd}} \left(\frac{q_{ts,0}}{C_{ts}} + \frac{q_{tip,0}}{C_{tip}} + \frac{q_{ring,0}}{C_{ring}} + \frac{q_{m,0}}{C_m} \right), \quad (1.80c)$$

$$I_{wait,0} = -\frac{1}{R_{pulse}} \left(\frac{q_{ts,0}}{C_{ts}} + \frac{q_{tip,0}}{C_{tip}} + \frac{q_{ring,0}}{C_{ring}} + \frac{q_{m,0}}{C_m} \right). \quad (1.80d)$$

Modèle 0D à 2 membranes. Ce modèle 0D complet est aussi formé du circuit d'un stimulateur à deux électrodes, dont les interfaces sont modélisées grâce au circuit équivalent d'interface R//C (équation (1.52) des modèles de contacts équivalents simplifiés). Cependant, à la différence du modèle précédent, il y a deux modèles de membrane en série avec une conductance intracellulaire. Ce chemin de courant intracellulaire, en parallèle avec une conductance extracellulaire, décrit le totalement le chemin emprunté par le courant passant par le milieu intracellulaire : un passage de membrane, par le milieu lui-même, puis un second passage de membrane dont les propriétés sont opposées. Une illustration sous forme de circuit complet est donnée dans la figure 1.28.

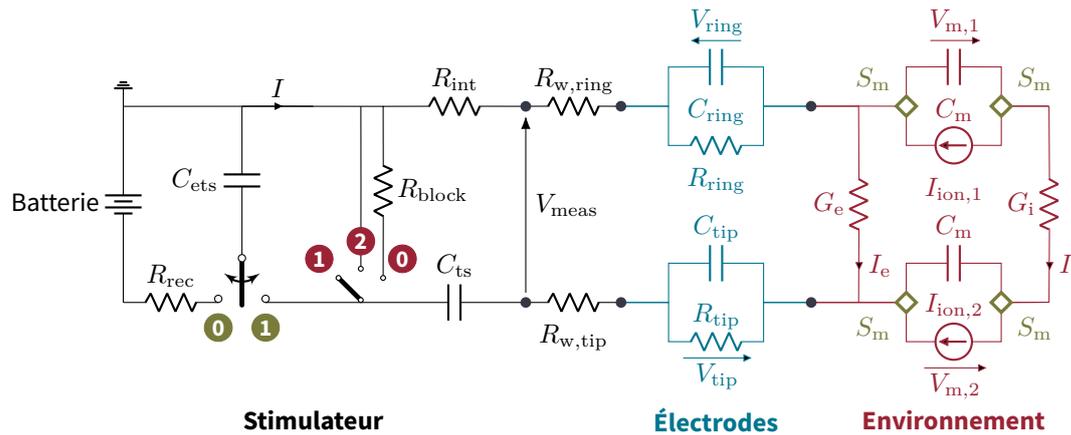


FIGURE 1.28 – Circuit électrique pour le modèle 0D à 2 membranes pour un stimulateur bipolaire à deux électrodes. La partie stimulateur, en **noir** à gauche, est représentée avec les deux interrupteurs principaux. Les modèles de contacts équivalents sont au centre en **bleu** et le modèle d'environnement à 2 membranes est à droite en **rouge**. Les nœuds de remise à l'échelle membranaire sont symbolisés par des carrés **verts**.

En premier lieu, comme dans le modèle précédent 0D-1MEMB, la tension δ peut maintenant être exprimée à partir des tensions des contacts V_{ring} et V_{tip} , et des tensions de l'environnement. Nous notons $V_{m,1}$ et $V_{m,2}$ les deux tensions transmembranaires présentes dans le modèle. Ces dernières sont de sens opposés pour respecter la définition classique de la tension transmembranaire, $v_m = u_i - u_e$. Nous introduisons aussi les tensions V_i et V_e associées aux résistances modélisant les milieux intracellulaires et extracellulaires, orientées de sorte que

$$V_e = V_{m,1} + V_i - V_{m,2}. \quad (1.81)$$

Ainsi, la tension δ et sa dérivée deviennent,

$$\delta := V_{tip} + V_{ring} + V_e \quad \text{et} \quad \frac{d\delta}{dt} = \frac{dV_{tip}}{dt} + \frac{dV_{ring}}{dt} + \frac{dV_e}{dt}. \quad (1.82)$$

Par ailleurs, les tensions V_{tip} et V_{ring} vérifient toujours le système (1.59). Comme il y a plusieurs tensions pour décrire la partie environnement, cela est plus complexe d'extraire $\frac{dV_e}{dt}$ directement. De plus, le courant I vérifie la loi des nœuds,

$$I = I_e + I_i, \quad (1.83)$$

où I_e désigne le courant circulant sur la branche extracellulaire, et I_i celui sur la branche intracellulaire. Ces derniers vérifient en particulier,

$$I_e = G_e V_e, \quad \text{et} \quad I_i = G_i V_i = -S_m \left(C_m \frac{dV_{m,1}}{dt} + I_{ion,1} \right) = S_m \left(C_m \frac{dV_{m,2}}{dt} + I_{ion,2} \right),$$

ou de manière équivalente, nous avons les égalités suivantes,

$$V_e = \frac{I_e}{G_e}, \quad V_i = \frac{I_i}{G_i}, \quad C_m \frac{dV_{m,1}}{dt} + I_{ion,1} = -\frac{I_i}{S_m}, \quad \text{et} \quad C_m \frac{dV_{m,2}}{dt} + I_{ion,2} = \frac{I_i}{S_m}.$$

D'autre part, le couple d'équations (1.81) et (1.83) permet d'écrire le système suivant sur les quantités V_e et V_i ,

$$\begin{bmatrix} G_e & G_i \\ 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_e \\ V_i \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} I \\ V_{m,1} - V_{m,2} \end{bmatrix}, \quad \text{et donc} \quad \begin{cases} V_e = \frac{I + G_i (V_{m,1} - V_{m,2})}{G_e + G_i}, \\ V_i = \frac{I - G_e (V_{m,1} - V_{m,2})}{G_e + G_i}. \end{cases} \quad (1.84)$$

Ainsi, les courants I_e et I_i s'écrivent comme,

$$I_i = \frac{G_i}{G_e + G_i} I - \frac{G_e G_i}{G_e + G_i} (V_{m,1} - V_{m,2}), \quad \text{et} \quad I_e = \frac{G_e}{G_e + G_i} I + \frac{G_e G_i}{G_e + G_i} (V_{m,1} - V_{m,2}).$$

Les dynamiques des tensions transmembranaires sont données par,

$$C_m \frac{dV_{m,1}}{dt} + I_{ion,1} = \frac{G_i}{S_m (G_e + G_i)} [-I + G_e (V_{m,1} - V_{m,2})], \quad (1.85)$$

$$C_m \frac{dV_{m,2}}{dt} + I_{ion,2} = \frac{G_i}{S_m (G_e + G_i)} [I + G_e (V_{m,1} - V_{m,2})]. \quad (1.86)$$

Par ailleurs, nous récupérons aussi la quantité,

$$\frac{dV_e}{dt} = \frac{1}{G_e + G_i} \left[\frac{dI}{dt} + G_i \left(\frac{dV_{m,1}}{dt} - \frac{dV_{m,2}}{dt} \right) \right]. \quad (1.87)$$

Modèle 1.14 Modèle 0D d'un stimulateur couplé à un modèle tissulaire à 2 membranes (0D-2MEMB)

Le modèle 0D d'un stimulateur à deux électrodes couplé à un modèle tissulaire à 2 membranes à travers des modèles équivalents d'interface est donné par les systèmes d'équations suivants, pour le circuit,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dI}{dt} + \frac{I}{\tau_k} = \frac{1}{R_k} \left(\frac{V_{\text{tip}}}{\tau_{\text{tip}}} + \frac{V_{\text{ring}}}{\tau_{\text{ring}}} + \frac{G_i}{G_e + G_i} \left(\frac{dV_{m,1}}{dt} - \frac{dV_{m,2}}{dt} \right) \right), \end{array} \right. \quad (1.88a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV_{\text{tip}}}{dt} + \frac{V_{\text{tip}}}{\tau_{\text{tip}}} = \frac{I}{C_{\text{tip}}}, \end{array} \right. \quad (1.88b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV_{\text{ring}}}{dt} + \frac{V_{\text{ring}}}{\tau_{\text{ring}}} = \frac{I}{C_{\text{ring}}}, \\ + \text{équations sur les charges } q_{\text{ets}} \text{ et } q_{\text{ts}}, \end{array} \right. \quad (1.88c)$$

et pour les modèles de membranes,

$$\left\{ \begin{array}{l} C_m \frac{dV_{m,1}}{dt} + I_{\text{ion},1} = \frac{G_i}{S_m (G_e + G_i)} [-I + G_e (V_{m,1} - V_{m,2})], \end{array} \right. \quad (1.89a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dh_1}{dt} + g_1 (h_1, V_{m,1}) = 0, \end{array} \right. \quad (1.89b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} C_m \frac{dV_{m,2}}{dt} + I_{\text{ion},2} = \frac{G_i}{S_m (G_e + G_i)} [I + G_e (V_{m,1} - V_{m,2})], \end{array} \right. \quad (1.89c)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dh_2}{dt} + g_2 (h_2, V_{m,2}) = 0. \end{array} \right. \quad (1.89d)$$

Les deux avant-dernières équations sont celles régissant les variables ioniques h_1 et h_2 (variables de porte et additionnelles), selon les modèles ioniques choisis ($I_{\text{ion},1}, g_1$) et ($I_{\text{ion},2}, g_2$).

Les constantes de temps du modèle sont $\tau_k = R_k C_k$ pour $k = \text{pulse}, \text{switch}, \text{ocd}, \text{wait}$, où les capacités équivalentes C_k et les résistances équivalentes R_k sont données par,

$$C_{\text{pulse}}^{-1} = C_{\text{ets}}^{-1} + C_{\text{ts}}^{-1} + C_{\text{elec}}^{-1}, \quad R_{\text{pulse}} = R_{\text{wire}} + R_{\text{int}} + (G_e + G_i)^{-1}, \quad (1.90a)$$

$$C_{\text{switch}}^{-1} = C_{\text{elec}}^{-1}, \quad R_{\text{switch}} = R_{\text{wire}} + R_{\infty} + (G_e + G_i)^{-1}, \quad (1.90b)$$

$$C_{\text{ocd}}^{-1} = C_{\text{ts}}^{-1} + C_{\text{elec}}^{-1}, \quad R_{\text{ocd}} = R_{\text{wire}} + R_{\text{int}} + (G_e + G_i)^{-1}, \quad (1.90c)$$

$$C_{\text{wait}}^{-1} = C_{\text{ts}}^{-1} + C_{\text{elec}}^{-1}, \quad R_{\text{wait}} = R_{\text{wire}} + R_{\text{block}} + (G_e + G_i)^{-1}, \quad (1.90d)$$

avec $R_{\text{wire}} := R_{w,\text{ring}} + R_{w,\text{tip}}$, $C_{\text{elec}}^{-1} = C_{\text{ring}}^{-1} + C_{\text{tip}}^{-1}$. Par ailleurs, la loi des mailles est $V_{\text{ets}} + V_{\text{ts}} + V_{\text{int}} + V_{w,\text{tip}} + V_{\text{tip}} + V_{w,\text{ring}} + V_{\text{ring}} + V_e = 0$ et, en utilisant l'équation (1.84), nous avons,

$$V_e(0) = \frac{I_0 + G_i (V_{m,1} - V_{m,2})}{G_e + G_i}. \quad (1.91)$$

Ainsi, les courants initiaux sont donnés à partir des charges des condensateurs,

$$I_{\text{pulse},0} = -\frac{1}{R_{\text{pulse}}} \left(\frac{q_{\text{ets},0}}{C_{\text{ets}}} + \frac{q_{\text{ts},0}}{C_{\text{ts}}} + \frac{q_{\text{tip},0}}{C_{\text{tip}}} + \frac{q_{\text{ring},0}}{C_{\text{ring}}} + \frac{G_i}{G_e + G_i} \left(\frac{q_{\text{m},1}}{C_m} - \frac{q_{\text{m},2}}{C_m} \right) \right), \quad (1.92a)$$

$$I_{\text{switch},0} = -\frac{1}{R_{\text{switch}}} \left(\frac{q_{\text{tip},0}}{C_{\text{tip}}} + \frac{q_{\text{ring},0}}{C_{\text{ring}}} + \frac{G_i}{G_e + G_i} \left(\frac{q_{\text{m},1}}{C_m} - \frac{q_{\text{m},2}}{C_m} \right) \right), \quad (1.92b)$$

$$I_{\text{ocd},0} = -\frac{1}{R_{\text{ocd}}} \left(\frac{q_{\text{ts},0}}{C_{\text{ts}}} + \frac{q_{\text{tip},0}}{C_{\text{tip}}} + \frac{q_{\text{ring},0}}{C_{\text{ring}}} + \frac{G_i}{G_e + G_i} \left(\frac{q_{\text{m},1}}{C_m} - \frac{q_{\text{m},2}}{C_m} \right) \right), \quad (1.92c)$$

$$I_{\text{wait},0} = -\frac{1}{R_{\text{wait}}} \left(\frac{q_{\text{ts},0}}{C_{\text{ts}}} + \frac{q_{\text{tip},0}}{C_{\text{tip}}} + \frac{q_{\text{ring},0}}{C_{\text{ring}}} + \frac{G_i}{G_e + G_i} \left(\frac{q_{\text{m},1}}{C_m} - \frac{q_{\text{m},2}}{C_m} \right) \right). \quad (1.92d)$$

MODÈLE GÉNÉRIQUE 3D D'UN STIMULATEUR CARDIAQUE COUPLÉ À UN MODÈLE DE PROPAGATION

2

The final test of a theory is its capacity to solve the problems which originated it.

– Linear Programming and Extensions, (1963), de George Dantzig

1 Construction du modèle	57
1.1 Modèle de propagation	58
1.2 Circuit électrique du stimulateur	60
1.2.1 Formalisme	60
1.2.2 Matrices d'incidence	61
1.2.3 Système d'équations	62
1.3 Circuits électriques équivalents à chaque électrode	63
1.4 Conditions de transmission entre les différents blocs	64
1.5 Exemple simplifié à deux électrodes R//C	65
2 Formulation variationnelle et semi-discrétisation	66
2.1 Formulation variationnelle espace-temps	66
2.2 Semi-discrétisation en temps et schéma implicite	69
2.2.1 Semi-discrétisation en temps	69
2.2.2 Propriétés pour le théorème de Lax-Milgram	71
2.2.3 Décomposition avec un relèvement selon l'espace noyau des contraintes	73
3 Problème semi-discrétisé bien posé au sens de Hadamard	74
3.1 Existence et unicité des potentiels dans $\mathcal{H}_{u,0}$	74
3.1.1 Existence de \mathbf{u}^n dans $\mathcal{H}_{u,0}$	74
3.1.2 Unicité de \mathbf{u}^n dans $\mathcal{H}_{u,0}$	76
3.2 Existence des courants induits par les sources de tension	76
3.2.1 Existence de J_{src}^n	76
3.2.2 Unicité de J_{src}^n	77
4 Estimés <i>a priori</i> et convergence	77
4.1 Estimations préliminaires	77
4.1.1 Coercivité et continuité de $a + b$	77
4.1.2 Construction d'un relèvement borné	78
4.2 Calcul des estimés <i>a priori</i> et convergence faible	80
4.2.1 Étape préliminaire	81
4.2.2 Premier estimé	82
4.2.3 Deuxième estimé	83
4.2.4 Troisième estimé	84
4.2.5 Convergence faible dans $L^2(0, T; \mathcal{H}_{u,0}) \times L^2(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}})$	86
4.3 Convergence forte des tensions des condensateurs	88
4.3.1 Choix de la suite	89
4.3.2 Application du théorème	89
4.4 Passage à la limite	93

Ce chapitre traite de l'existence d'une solution pour un problème bidomaine couplé à un modèle de stimulateur électrique cardiaque par des modèles d'interface d'électrode. Par ailleurs, **tous les circuits impliqués dans le modèle final sont exprimés dans un formalisme abstrait**. Cette approche nous permet de construire le modèle complet sous la forme d'un agencement de blocs indépendants, conduisant à un modèle global entièrement adaptable. **Ce formalisme abstrait est applicable pour construire des modèles pour plusieurs domaines d'étude, y compris à la tomographie d'impédance électrique (EIT)**. Ainsi, ce chapitre est issu de l'article en cours de rédaction suivant,

Yves Coudière, Michael Leguèbe et Valentin Pannetier. « Bidomain model coupled to a realistic multi-electrode device in cardiac electrophysiology ». Mai 2024.

Contexte. Dans le chapitre 1, nous avons introduit le modèle bidomaine macroscopique couplé à un modèle ionique. Ce modèle est largement utilisé en électrophysiologie cardiaque pour modéliser la propagation du potentiel d'action. Sa caractéristique principale est la superposition de deux milieux diffusifs de propagation électrique au sein du domaine cardiaque : les milieux intracellulaire et extracellulaire. Le couplage traditionnel entre ces deux milieux se fait via la tension transmembranaire à travers une description de réaction membranaire. Un modèle ionique choisi décrit le comportement des espèces ioniques dans les cellules cardiaques et le courant induit par leurs déplacements. Le modèle bidomaine macroscopique est aisément étendu à un milieu extracardiaque passif supplémentaire (sang, tissus, graisses), et en tant que bidomaine étendu, et il permet alors de considérer la propagation en dehors du tissu cardiaque. Cette extension permet l'étude du problème inverse en électrocardiographie [63, 83, 125, 128]. Plusieurs versions de ce modèle de propagation ont été développées, chacune visant à mieux tenir compte de caractéristiques biologiques spécifiques, y compris les jonctions communicantes entre les myocytes ou la présence de fibrose. Néanmoins, la plupart des stimulations sont effectuées par stimulation volumique ou surfacique simple, souvent sans réelle considération du type ou de la forme de la stimulation appliquée.

Modèle. Le modèle que nous développons dans ce chapitre s'appuie sur la version étendue du modèle 1.5 entouré par un milieu passif extracardiaque. Il est couplé à un stimulateur cardiaque externe par le biais d'électrodes positionnées à la surface du cœur ou flottante dans le milieu extracardiaque. Celles-ci sont exclusivement connectées aux milieux extracellulaire ou extracardiaque, comme dans les expériences réelles. Elles agissent comme des conditions aux limites non standards et représentent le principal ajout de cette thèse aux modèles d'électrophysiologie cardiaque. Une présentation de certains modèles a déjà été faite dans le chapitre 1, modèle 1.9. Ces conditions aux limites peuvent prendre en compte les effets capacitifs et résistifs couramment observés expérimentalement et cliniquement. La stratégie principale d'approche est de représenter la couche limite aux interfaces des électrodes comme un circuit équivalent biologique et de les coupler au circuit de l'appareil lui-même.

1 Construction du modèle

CONSIDÉRONS un domaine Ω_M définissant un pavé de tissu cardiaque excitable, entouré par un domaine extracardiaque Ω_B purement passif (M pour myocarde, et B pour *blood*). Ce domaine extracardiaque peut représenter aussi bien le torse ou le sang entourant le cœur que tout environnement passif tel qu'un bain salin.

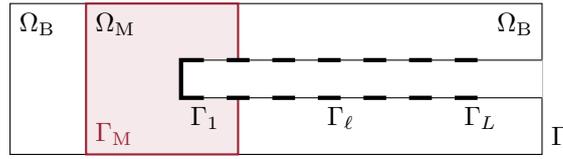


FIGURE 2.1 – Coupe du domaine de calcul 3D avec une sonde implantée dans un pavé de tissu noté par Ω_M et entouré d'un milieu sanguin Ω_B . La sonde comporte L électrodes dont les surfaces sont désignées par Γ_ℓ .

Le modèle bidomaine donné sur Ω_M présuppose que le tissu consiste en deux sous-domaines superposés, les milieux intracellulaire et extracellulaire. Le stimulateur cardiaque externe est connecté au domaine spatial de propagation par L électrodes placées au bord, et nous notons Γ_ℓ le bord physique de l'électrode numéro ℓ , pour tout $\ell = 1, \dots, L$. Un exemple de géométrie est donné dans la figure 2.1.

Nous supposons que ces électrodes n'ont d'interactions qu'avec les milieux extracardiaque et extracellulaire, comme c'est le cas en situation réelle. De plus, chacune des électrodes laisse apparaître un modèle équivalent de contact (contacts équivalents simplifiés), permettant de reproduire les comportements capacitifs et résistifs des électrodes grâce à un modèle d'impédance de contact (voir section 4). De plus, nous considérons que le circuit électrique régissant le stimulateur est composé de condensateurs, de résistances et de sources de tension, et que les modèles équivalent de contacts, ne sont uniquement composés que de condensateurs et de résistances. Les sources de tension présentes dans le stimulateur sont nécessaires pour établir un unique modèle continu¹ en temps sur plusieurs cycles de stimulation.

De plus, comme nous souhaitons donner le modèle final en terme de potentiels et de courants électriques, et non pas uniquement en terme de tensions électriques, il nous faut le relier à une masse (*ground*) où le potentiel sera imposé comme nul (condition de Dirichlet). Ainsi, sans perte de généralité, nous supposons que le circuit électrique du stimulateur présente $L + 1$ sorties, où la première représente la masse et les L dernières les électrodes.

Le modèle final est donc composé de trois blocs différents, illustrés dans la figure 2.2 : le circuit du stimulateur ne dépendant pas de l'espace et présentant $L + 1$ sorties, les L modèles de contacts reliant une des sorties du stimulateur et le bord Γ_ℓ correspondant, et le modèle de propagation bidomaine étendu, donné pour deux domaines Ω_B et Ω_M .

1.1 Modèle de propagation

Soit $T > 0$ le temps final. Nous avons noté Ω_M le domaine représentant le tissu cardiaque et Ω_B le domaine extracardiaque connexe à Ω_M , tels que le domaine spatial de propagation total soit $\bar{\Omega} := \bar{\Omega}_B \cup \bar{\Omega}_M$. De plus, les électrodes sont numérotées par $\ell = 1, \dots, L$ et définies spatialement par Γ_ℓ . Nous définissons aussi le bord $\Gamma := \partial\Omega \setminus \bigcup_{\ell=1}^L \Gamma_\ell$ en dehors des électrodes, et le bord du domaine tissulaire comme $\Gamma_M := \partial\Omega_M$ (illustration à la figure 2.1).

Comme d'habitude dans le modèle bidomaine étendu, le champ de potentiel intracellulaire u_i défini dans le tissu Ω_M et le champ de potentiel extracellulaire/extracardiaque u défini sur

1. En référence au fait qu'un seul système est à résoudre de 0 à T , et ce même si plusieurs cycles de stimulation sont inclus dans cet intervalle.

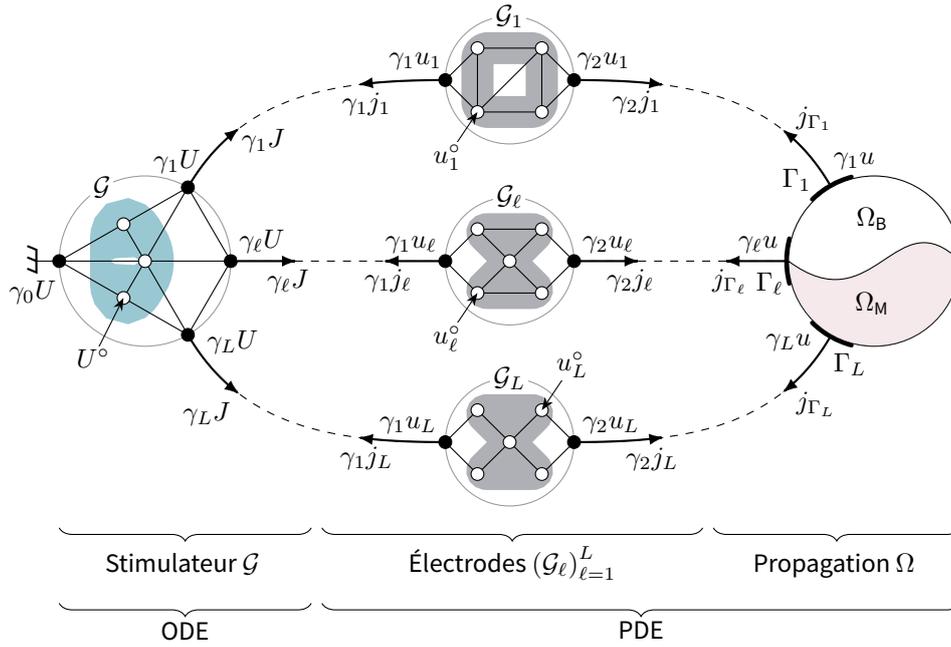


FIGURE 2.2 – Vue schématique du modèle généralisé couplant le dispositif \mathcal{G} aux domaines de propagation (Ω_B, Ω_M) par L électrodes $(\mathcal{G}_\ell)_{\ell=1}^L$ positionnées sur les bords $(\Gamma_\ell)_{\ell=1}^L$.

l'ensemble du domaine de calcul Ω , résolvent les équations bidomaines étendues,

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(\sigma_i(x)\nabla u_i) = -\chi j_m([u], h), & \text{dans } \Omega_M \times [0, T], & (2.1a) \\ -\operatorname{div}(\sigma(x)\nabla u) = \chi j_m([u], h), & \text{dans } \Omega_M \times [0, T], & (2.1b) \\ -\operatorname{div}(\sigma(x)\nabla u) = 0, & \text{dans } \Omega_B \times [0, T], & (2.1c) \end{cases}$$

pour un ratio χ de surface membranaire par unité de volume de tissu, les deux tenseurs de conductivité du milieu σ_i et σ et la densité de courant électrique membranaire j_m . Cette densité de courant est donné pour le saut de potentiel sur la membrane $[u] := u_i - u$ et pour les variables d'état ionique h définies dans Ω_M , vérifiant le système ionique suivant,

$$\begin{cases} j_m([u], h) = c_m \partial_t [u] + f([u], h, t), & \text{dans } \Omega_M \times [0, T] & (2.2a) \\ \partial_t h + g([u], h) = 0 & \text{dans } \Omega_M \times [0, T], & (2.2b) \end{cases}$$

avec c_m la capacité membranaire surfacique et (f, g) donnés par le modèle ionique choisi. Ces équations sont complétées par les conditions de bords suivantes,

$$\begin{cases} -\sigma_i(x)\nabla u_i \cdot \mathbf{n}(x) = \mu_i(x)u_i & \text{sur } \Gamma_M \times [0, T], & (2.3a) \\ -\sigma(x)\nabla u \cdot \mathbf{n}(x) = \mu(x)u & \text{sur } \Gamma \times [0, T], & (2.3b) \\ -\sigma(x)\nabla u \cdot \mathbf{n}(x) = j_{\Gamma_\ell} & \text{sur } \Gamma_\ell \times [0, T] \quad \forall \ell = 1, \dots, L, & (2.3c) \end{cases}$$

où \mathbf{n} est le vecteur unitaire perpendiculaire à Γ_M, Γ_ℓ et Γ sortant de Ω . Les conditions de Robin (équations (2.3a) à (2.3b)) peuvent dégénérer en conditions de Neumann homogènes, car nous supposons que $\mu_i(x) \geq 0$ et $\mu(x) \geq 0$. Par exemple, $\mu(x) = 0$ sur le corps de la sonde car le matériau extérieur du corps de la sonde est supposé non conducteur.

Les équations ci-dessus nécessitent aussi une valeur initiale à $t = 0$,

$$u_i(0, \cdot) - u(0, \cdot) = [u]^0 \quad \text{dans } \Omega_M. \quad (2.4)$$

Remarque 2.1 EIT. Sur les électrodes, les densités de courant j_ℓ ne font pas partie des données du problème contrairement au problème EIT. Elles seront complètement caractérisées par un couplage avec un dispositif externe.

Remarque 2.2 Frontière du domaine en dehors des électrodes. Conceptuellement, les conditions aux limites du domaine en dehors des sites d'électrodes peuvent également être formalisées sous la forme d'un modèle de circuit électrique. Ici, nous avons seulement choisi d'avoir $-\sigma \nabla u \cdot n = \mu u$ pour un σ et μ donnés. Cette condition aux limites est strictement équivalente à considérer une couche résistive isopotentielle nulle de conductance μ . Le cas de $\mu = 0$, est simplement le cas d'une couche limite de résistance infinie. Par souci de simplicité, nous conserverons dans la suite la formulation des conditions aux limites de Robin selon $\mu, \mu_i \geq 0$.

Remarque 2.3 Échangeur de courant comme composant multiport. Le courant membranaire j_m peut être vu comme le courant sortant d'un dipôle électrique composé de deux éléments en parallèle : un condensateur membranaire c_m et une source de courant ionique f contrôlée par la tension transmembranaire $[u]$ en mV et des variables d'états h . Dans certains modèles, un domaine supplémentaire inclu dans Ω_e est ajouté pour décrire une région de fibrose dans le cœur [25]. Les échanges de courant entre les sous-domaines (intracellulaire, extracellulaire et fibrotique) sont alors considérés de manière générique comme un composant électrique à 3 sorties. Le couplage avec le bidomaine traditionnel se fait ainsi par l'intermédiaire d'un modèle membranaire spécifique qui relie la nouvelle inconnue aux autres grâce à un modèle ionique supplémentaire, pouvant donc présenter des caractéristiques différentes du premier.

1.2 Circuit électrique du stimulateur

1.2.1 Formalisme

Le formalisme utilisé par Estévez Schwarz et Tischendorf [55], représente les circuits du stimulateur et des modèles de contact à l'aide de graphes orientés. Ces graphes représentent des circuits électriques physiques, où une arête relie deux nœuds comme le ferait un dipôle électrique. Pour chaque dipôle, la direction du courant qui le traverse doit être choisie, de sorte que l'arête correspondante du graphe est orientée. L'une des principales propriétés des circuits électriques est le principe de conservation du courant total, connu sous le nom de Loi de Kirchhoff pour les courants (KCL). Cette propriété s'applique à l'ensemble du système unifié, même si nous ne considérons que des définitions de blocs distincts. Ainsi, cette approche par blocs introduit le concept de branches fantômes, qui ne sont pas physiquement présentes dans les circuits considérés, mais qui sont nécessaires pour assurer la conservation du courant après couplage.

Définition 2.1 Loi de Kirchhoff pour les courants (KCL). Cette loi stipule que la somme des courants entrant ou sortant d'un nœud, d'un dipôle ou d'un circuit doit être égale à zéro.

Soit un graphe orienté $\mathcal{G} = (S, B)$ modélisant le circuit électrique du stimulateur, où l'ensemble des sommets est noté comme,

$$S := \{s_k \mid k \in I \subset \mathbb{N}\}, \quad (2.5)$$

de taille $N_{\text{nd}} := \text{card}(S) \geq 1$, et où l'ensemble de arêtes orientées est noté comme,

$$B := \{b = (s, s') \in S \times S\} \subset S \times S \quad (2.6)$$

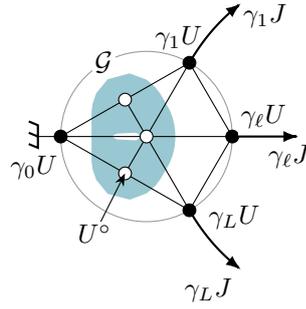


FIGURE 2.3 – Vue schématique d'un circuit électrique sous la forme d'un graphe orienté \mathcal{G} avec ses branches fantômes.

de taille $N_b := \text{card}(B) \geq 1$. Comme nous considérons un circuit (figure 2.3) qui sera connecté à d'autres circuits, c'est-à-dire que le générateur d'impulsions est connecté à des électrodes, l'ensemble des nœuds S doit être divisé en deux parties disjointes : les nœuds internes S° ne servant pas aux couplages, et les nœuds de bord ∂S (ou de couplage), tels que

$$S = S^\circ \cup \partial S. \quad (2.7)$$

Les potentiels électriques (U_s) aux nœuds $s \in S$ sont regroupés dans le vecteur $U = (U_s)_{s \in S}$, et ce vecteur peut être décomposé sur S comme,

$$U^\circ := (U_s)_{s \in S^\circ} \quad \text{et} \quad \gamma U := (U_s)_{s \in \partial S}. \quad (2.8)$$

Les nœuds dans ∂S sont donc les L nœuds de sortie sur les électrodes, et chaque nœud de ∂S connecte le stimulateur à un circuit de contact, numérotés de 1 à L . Le nœud additionnel de masse, numéroté 0. Ainsi, γU est aussi noté comme,

$$\gamma U := (\gamma_0 U, \gamma_1 U, \dots, \gamma_L U). \quad (2.9)$$

où $\gamma_k U$ est le potentiel au nœud ordonné $s_k \in \partial S$. Nous définissons aussi le vecteur des courants sur les branches B comme $J := (J_b)_{b \in B}$.

1.2.2 Matrices d'incidence

Dans l'objectif d'écrire une relation algébrique traduisant la Loi de Kirchhoff pour les courants (KCL), nous introduisons le concept de branche fantôme. Ces branches sont fictivement positionnées aux L sorties associées aux électrodes dans le circuit du stimulateur, et représente le couplage à venir avec le reste du modèle. L'ensemble des branches fantômes est noté ∂B et vérifie $\partial B \subset \partial S$ avec $\text{card}(\partial B) = L$. Chacune de ces branches présente un courant sortant au circuit électrique du stimulateur. Ceux-ci sont regroupés dans le vecteur de courants $\gamma J := (J_b)_{b \in \partial B}$ de taille L . Ce vecteur est aussi noté dans la suite comme,

$$\gamma J := (\gamma_1 J, \dots, \gamma_L J), \quad (2.10)$$

où $\gamma_k J$ est le courant sortant sur la branche fantôme $b_k \in \partial B$.

Finalement, la KCL peut être écrite à partir des vecteurs de courants J et γJ et des matrices d'incidence des graphes \mathbf{A} et $\gamma \mathbf{A}$ comme,

$$\mathbf{A}J + \gamma \mathbf{A}\gamma J = 0 \quad \text{dans } \mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}. \quad (2.11)$$

La matrice $\mathbf{A} = (a_{s,b})_{s \in S, b \in B}$, de taille $N_{\text{nd}} \times N_b$, représente les interactions entre les nœuds et les branches, c'est-à-dire entre les potentiels et les courants. Elle est définie par

$$a_{s,b} := \begin{cases} 0 & \text{si } s \text{ n'est pas un point définissant } b, \\ -1 & \text{si } b = (k, s) \text{ pour un certain } k \in S, \\ +1 & \text{si } b = (s, k) \text{ pour un certain } k \in S, \end{cases} \quad \forall (s, b) \in S \times B. \quad (2.12)$$

La matrice $\gamma \mathbf{A} := (\gamma a_{s,b})_{s \in S, b \in \partial B}$, de taille $N_{\text{nd}} \times L$, représente les interactions entre les nœuds et les L branches fantômes. Elle est définie par

$$\gamma a_{s,b} := \begin{cases} 0 & \text{si } s \text{ n'est pas un point définissant } b, \\ 1 & \text{si } s \text{ est un point définissant } b, \end{cases} \quad \forall (s, b) \in S \times \partial B. \quad (2.13)$$

Cette matrice peut être réécrite sous la forme condensée $\gamma \mathbf{A} := [0, \text{Id}_L]^\top$.

Notons que le nœud de masse n'a pas de branche fantôme et constitue une condition limite de Dirichlet pour \mathcal{G} : $\gamma_0 U = 0$. En outre, nous observons que la matrice \mathbf{A} permet également d'obtenir les tensions sur les branches $V := (V_b)_{b \in B}$, de taille N_b , à partir des potentiels des nœuds comme

$$V := \mathbf{A}^\top U. \quad (2.14)$$

Par ailleurs, nous rappelons que le circuit du dispositif est composé de condensateurs, de résistances et de sources de tension dépendant du temps. Par conséquent, l'ensemble des branches B peut être divisé en trois parties disjointes,

- les branches avec un condensateur B_c de taille N_c ,
- les branches avec une résistance B_g de taille N_g , et
- les branches avec des sources de tension B_{src} de taille N_{src} .

Ainsi, nous avons $B = B_c \cup B_g \cup B_{\text{src}}$ et $N_b = N_c + N_g + N_{\text{src}}$. Le vecteur J peut être découpé de manière similaire comme,

$$J = (J_c, J_g, J_{\text{src}}), \quad (2.15)$$

avec $J_c := (J_b)_{b \in B_c}$, $J_g := (J_b)_{b \in B_g}$, et $J_{\text{src}} := (J_b)_{b \in B_{\text{src}}}$ de tailles respectives N_c , N_g , et N_{src} .

1.2.3 Système d'équations

En utilisant les notations introduites précédemment, la KCL (2.11) peut être réécrite à partir des ces courants et en introduisant les matrices rectangulaires d'incidence restreintes aux différents types de branches,

$$\mathbf{A}_c J_c + \mathbf{A}_g J_g + \mathbf{A}_{\text{src}} J_{\text{src}} + \gamma \mathbf{A} \gamma J = 0 \quad \text{dans } \mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}, \quad (2.16)$$

avec $\mathbf{A}_c := (a_{s,b})_{s \in S, b \in B_c}$, $\mathbf{A}_g := (a_{s,b})_{s \in S, b \in B_g}$, et $\mathbf{A}_{\text{src}} := (a_{s,b})_{s \in S, b \in B_{\text{src}}}$.

Les sous-vecteurs des courants des condensateurs et des résistances vérifient les lois dipolaires, de sorte que les égalités suivantes s'appliquent, pour les condensateurs

$$J_c = \left(c_b \frac{dV_b}{dt} \right)_{b \in B_c}, \quad (2.17)$$

et pour les résistances,

$$J_g = (g_b V_b)_{b \in B_g}, \quad (2.18)$$

où les sous-vecteurs de tensions vérifient l'équation (2.14) restreinte, c'est-à-dire $V_c := \mathbf{A}_c^\top U$ et $V_g := \mathbf{A}_g^\top U$. Aussi, en dénotant les matrices diagonales carrées définies positives des capacités

par \mathbf{C} de taille $N_c \times N_c$ et des conductances par \mathbf{G} de taille $N_g \times N_g$, les équations (2.17) et (2.18) deviennent

$$J_c = \mathbf{C} \frac{d\mathbf{A}_c^\top U}{dt}, \quad \text{et} \quad J_g = \mathbf{G} \mathbf{A}_g^\top U. \quad (2.19)$$

Enfin, l'état du circuit \mathcal{G} est entièrement décrit par les potentiels des nœuds $U \in \mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}$ et le vecteur des courants induits par les sources de tension $J_{\text{src}} \in \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$, et vérifie $\gamma_0 U = 0$ et les équations différentielles-algébriques (DAE) suivantes,

$$\begin{cases} \mathbf{A}_c \mathbf{C} \frac{d\mathbf{A}_c^\top U}{dt} + \mathbf{A}_g \mathbf{G} \mathbf{A}_g^\top U + \mathbf{A}_{\text{src}} J_{\text{src}} + \gamma \mathbf{A} \gamma J = 0, & (2.20a) \\ \mathbf{A}_{\text{src}}^\top U = V_{\text{src}}(t), & (2.20b) \end{cases}$$

complétés par le vecteur des tensions initiales des condensateurs, de taille N_c ,

$$V_c(t=0) = (\mathbf{A}_c^\top U)_0, \quad (2.21)$$

où $\mathbf{A}_c \mathbf{C} \mathbf{A}_c^\top$ et $\mathbf{A}_g \mathbf{G} \mathbf{A}_g^\top$ sont des matrices carrées de taille $N_{\text{nd}} \times N_{\text{nd}}$. Le vecteur de données V_{src} , de taille N_c , représente les tensions générées par les sources de tensions des branches B_c .

1.3 Circuits électriques équivalents à chaque électrode

Chaque électrode est décrite par un circuit électrique équivalent avec deux nœuds de bord, voir figure 2.2.

En suivant la même approche que pour le circuit du stimulateur, chaque modèle équivalent d'électrode est associée à un graphe $\mathcal{G}_\ell = (S_\ell, B_\ell)$. L'ensemble des nœuds S peut être découpé selon leur statut, c'est-à-dire les nœuds internes S_ℓ° et les nœuds de bord ∂S_ℓ . Cette division permet de découper le vecteur des potentiels aux nœuds u_ℓ de taille $N_{\ell, \text{nd}}$, comme

$$u_\ell := (u_\ell^\circ, \gamma u_\ell), \quad (2.22)$$

comme les potentiels internes u_ℓ° et les potentiels de bord γu_ℓ . Ce dernier vecteur regroupe les potentiels de bord qui serviront au couplage, et ainsi

$$\gamma u_\ell = (\gamma_\ell U, \gamma_\ell u), \quad (2.23)$$

où $\gamma_\ell U$ désigne le potentiel côté stimulateur et $\gamma_\ell u$ désigne le potentiel côté domaine de propagation. Ce dernier dépend formellement de l'espace et est donc donné comme $\gamma_\ell u(x, t)$. Aussi il est sous-entendu que le vecteur u_ℓ est aussi donné en fonction de l'espace comme $u_\ell(x, t)$, et ce même si $\gamma_\ell U$ ne dépend pas de l'espace.

Matrices d'incidence. De façon similaire au stimulateur, la KCL s'écrit aussi pour le graphe \mathcal{G}_ℓ à partir des matrices d'incidence \mathbf{A}_ℓ et $\gamma \mathbf{A}_\ell$ construites selon les équations (2.12) et (2.13),

$$\mathbf{A}_\ell j_\ell + \gamma \mathbf{A}_\ell \gamma j_\ell = 0, \quad (2.24)$$

avec le vecteur des courants j_ℓ sur les branches internes et le vecteur des courants sortants sur les deux sorties,

$$\gamma j_\ell := (\gamma_1 j_\ell, \gamma_2 j_\ell), \quad (2.25)$$

où $\gamma_1 j_\ell$ désigne le courant sortant au modèle de contact dans la direction du stimulateur, et $\gamma_2 j_\ell$ désigne le courant sortant dans la direction du domaine de propagation. Formellement, $\gamma_2 j_\ell$ dépend aussi de l'espace.

Système d'équations. De plus, nous avons supposé que les circuits d'électrodes étaient uniquement composés de condensateurs et de résistances, sans sources de tension. Ainsi, l'ensemble des branches se divise en $B_{\ell,c}$ et $B_{\ell,g}$, de tailles respectives $N_{\ell,c}$ et $N_{\ell,g}$, et le vecteur des courants suit le même découpage,

$$j_\ell = (j_{\ell,c}, j_{\ell,g}), \quad (2.26)$$

avec $j_{\ell,c} = (j_{\ell,b})_{b \in B_{\ell,c}}$ et $j_{\ell,g} = (j_{\ell,b})_{b \in B_{\ell,g}}$. Par conséquent, l'état du circuit d'électrodes ℓ est décrit uniquement par les potentiels u_ℓ et vérifie les DAE suivants de taille $N_{\ell,nd}$,

$$\mathbf{A}_{\ell,c} \mathbf{C}_\ell \frac{\partial \mathbf{A}_{\ell,c}^\top u_\ell}{\partial t} + \mathbf{A}_{\ell,g} \mathbf{G}_\ell \mathbf{A}_{\ell,g}^\top u_\ell + \gamma \mathbf{A}_\ell \gamma j_\ell = 0 \quad \text{sur } \Gamma_\ell \times [0, T], \text{ et } \forall \ell = 1, \dots, L, \quad (2.27)$$

complétés par le vecteur des tensions initiales des condensateurs, de taille $N_{\ell,c}$,

$$v_{\ell,c}(t = 0, \cdot) = \left(\mathbf{A}_{\ell,c}^\top j_\ell \right)_0 \quad \text{sur } \Gamma_\ell, \quad \text{pour tout } \ell = 1, \dots, L. \quad (2.28)$$

1.4 Conditions de transmission entre les différents blocs

Afin de rassembler les équations de propagation, les modèles d'électrodes et le modèle de stimulateur, certaines propriétés sont nécessaires sur les potentiels et les courants.

Du stimulateur vers les électrodes. Nous supposons que les nœuds de bord de sortie du stimulateur sont exactement le premier nœud de bord du circuit d'électrodes, de sorte que les potentiels vérifient $\gamma_\ell U = \gamma_1 u_\ell$ et que les courants sortants s'annulent mutuellement comme suit,

$$\gamma_\ell J + \int_{\Gamma_\ell} \gamma_1 j_\ell = 0 \quad \text{pour tout } \ell = 1, \dots, L. \quad (2.29)$$

Des électrodes vers le domaine de propagation. Nous supposons également que les nœuds spatiaux sur Γ_ℓ sont les seconds nœuds de bord des circuits d'électrodes, c'est-à-dire que les potentiels à ces nœuds sont égaux, $\gamma u = \gamma_2 u_\ell$ sur Γ_ℓ , et que, de plus, les courants sortants s'annulent sur Γ_ℓ comme suit,

$$\gamma_2 j_\ell + j_{\Gamma_\ell} = 0 \quad \text{sur } \Gamma_\ell, \text{ pour tout } \ell = 1, \dots, L. \quad (2.30)$$

Résumé. Finalement, le problème complet à résoudre est composé

- des équations (2.1a) à (2.1c) de propagation couplées aux équations (2.2a) et (2.2b) de membrane ionique,
- le système d'équations (2.20a) et (2.20b) régissant le stimulateur, et
- les systèmes d'équations (2.27) régissant les modèles équivalent de contact,

et fermé par les conditions (2.3a) à (2.3c) de bords spatiaux et par les conditions (2.29) à (2.30) de transmission. Ce système est complété par les conditions initiales sur la tension transmembranaire (2.4), et sur les tensions initiales des condensateurs de tous les sous-circuits (2.21) et (2.28). Les inconnues de ce problème générique sont donc de deux types,

- les potentiels extracellulaires ou extracardiaques et intracellulaires (u, u_i) ,
- les potentiels de contact des électrodes ℓ pour $\ell = 1, \dots, L$,
- les potentiels du dispositif U , et
- les courants générés par les sources de tension dans le dispositif J_{src} .

1.5 Exemple simplifié à deux électrodes R//C

Dans cette sous-section, nous donnons un exemple de modèle à deux électrodes R//C couplé à un stimulateur simplifié R-C. C'est ce modèle qui a été implémenté dans CEPS (sous-section 2.1) et qui a été utilisé au cours de la thèse. Il présente les caractéristiques minimales nécessaires pour reproduire les mesures expérimentales. Le domaine géométrique étudié est illustré à la figure 2.4.

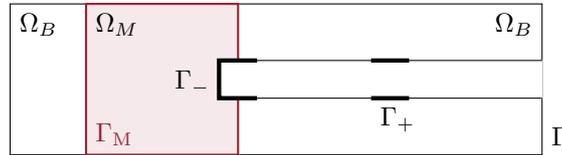


FIGURE 2.4 – Coupe du domaine de calcul 3D avec une sonde implantée dans un pavé de tissu noté par Ω_M et entouré d'un milieu sanguin Ω_B . La sonde comporte deux électrodes dont les surfaces sont désignées par Γ_- et Γ_+ .

Nous considérons donc une sonde de stimulation à deux électrodes implantées dans un pavé de tissu entouré de sang. Le domaine du myocarde est toujours désigné par Ω_M , et celui du sang par Ω_B . Les deux surfaces des électrodes, appelées *tip* (anode) et *ring* (cathode), sont respectivement désignées par Γ_- et Γ_+ . Le domaine de calcul global Ω est tel que $\bar{\Omega} := \bar{\Omega}_B \cup \bar{\Omega}_M$, et sa frontière se divise en Γ_-, Γ_+ et $\Gamma := \partial\Omega \setminus (\Gamma_- \cup \Gamma_+)$.

Nous reprenons les équations (2.1a) à (2.1c) et les conditions de bords équations (2.3a) à (2.3c). Le système nécessite donc une définition pour j_- et j_+ . Ces courants sont définis en suivant l'approche de Somersalo, Cheney et Isaacson [143] donné pour un certain modèle d'électrode. Dans un premier temps, nous supposons que les deux électrodes métalliques sont des surfaces isopotentielles dont les potentiels sont notés par $U_-(t)$ et $U_+(t)$. Dans un second temps, nous définissons les traces de u sur le bord du domaine de propagation, comme $u|_{\Gamma_-}(t, x)$ et $u|_{\Gamma_+}(t, x)$ sur Γ_- et Γ_+ . Les conditions de bords j_- et j_+ donnent une relation sur les sauts de potentiel sur les électrodes (homogène à des tensions), $U_+ - u|_{\Gamma_+}$ et $U_- - u|_{\Gamma_-}$.

Remarque 2.4. Dans une situation linéaire et fréquentielle (harmonique), l'équation $-\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = j$ peut être réécrite sous la forme de E. Somersalo [143] grâce à une impédance complexe z sur chaque électrode. Ainsi, ces conditions aux limites sont simplement données comme les conditions aux limites de Robin dans le domaine complexe $-\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = (U_+ - u|_{\Gamma_+})/z_+$ et $-\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = (U_- - u|_{\Gamma_-})/z_-$. Ici, nous ne restons que dans le domaine temporel à cause de la stimulation discontinue induite par le modèle de stimulateur étudié.

Modèle R//C de contact. Nous choisissons de représenter les phénomènes de contact tissu-électrode par un circuit R-C linéaire et parallèle aux électrodes de l'anode et de la cathode. Globalement, le circuit électrique couplé aux équations (2.1a) à (2.1c) est tel que représenté sur figure 2.5. Les conditions aux limites manquantes sur u sont obtenues en suivant les lois des dipôles pour les deux circuits R//C,

$$\begin{cases} -\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = j_- = c_- \frac{\partial}{\partial t} (u - U_-) + g_- (u - U_-) & \text{sur } \Gamma_- \times [0, T], & (2.31a) \\ -\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = j_+ = c_+ \frac{\partial}{\partial t} (u - U_+) + g_+ (u - U_+) & \text{sur } \Gamma_+ \times [0, T], & (2.31b) \end{cases}$$

où c_-, c_+, g_- et g_+ sont respectivement les capacités et conductances par unité de surface caractérisant chacune des électrodes.

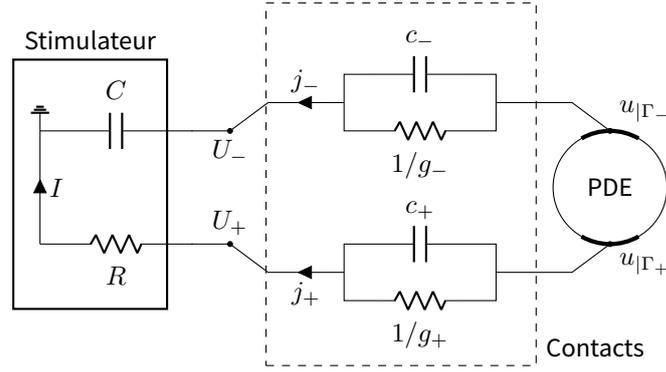


FIGURE 2.5 – Schéma d'un circuit électrique simplifié avec dipôles équivalents. Un stimulateur est couplé à l'EDP grâce à des modèles de contact R/C à travers les densités de courant à la surface des électrodes j_- et j_+ entre les potentiels U_- et U_+ et le potentiel de surface u .

Stimulateur. Le stimulateur présente également une résistance équivalente R . Elle contient toutes les propriétés résistives du circuit, y compris la propriété résistive des fils qui relient les électrodes au dispositif. Le modèle est fermé en écrivant les équations du circuit électrique, dans lequel le courant total I (voir figure 2.5) vérifie le principe de conservation du courant total,

$$I = - \int_{\Gamma_-} j_- = \int_{\Gamma_+} j_+. \quad (2.32)$$

La dernière équation nécessaire pour fermer le système est obtenue à partir des lois des dipôles de la partie stimulateur, c'est-à-dire $I = \frac{U_+}{R} = -C \frac{dU_-}{dt}$, et donc,

$$C \frac{dU_-}{dt} + \frac{U_+}{R} = 0. \quad (2.33)$$

Résumé. Le système global à résoudre est donc formé des équations (2.1a) à (2.1c) du bidomaine, de l'équation (2.2b) spatiale sur les variables ioniques, des conditions aux limites de Robin sur le bord du domaine (2.3a)-(2.3b)-(2.3c), des équations (2.31a) et (2.31b) de contact RC parallèles, et de l'équation (2.33) du stimulateur.

2 Formulation variationnelle et semi-discrétisation

2.1 Formulation variationnelle espace-temps

Le but de cette sous-section est d'établir la formulation variationnelle espace-temps du problème complet et en tirer une suite de problèmes elliptiques semi-discrétisés en temps.

Le modèle bidomaine. Soit $T > 0$ le temps final déjà introduit, et soient les fonctions tests suivantes,

$$\phi \in \mathcal{C}_c^\infty([0, T) \times \overline{\Omega}), \quad \text{et} \quad \phi_i \in \mathcal{C}_c^\infty([0, T) \times \overline{\Omega_M}).$$

Considérons une solution (u, u_i) du problème formé des équations (2.1a) à (2.1c) et (2.3a) à (2.3c). Ce couple de solutions vérifie la formulation variationnelle suivante, obtenue après multiplication par les fonctions tests et intégration sur le domaine,

$$\int_0^T \int_{\Omega} \sigma \nabla u \cdot \nabla \phi + \int_0^T \int_{\Gamma} \mu u \phi - \int_0^T \int_{\Omega_M} \chi j_m \phi + \sum_{\ell=1}^L \int_0^T \int_{\Gamma_\ell} j_{\Gamma_\ell} \phi = 0, \quad (2.34a)$$

$$\int_0^T \int_{\Omega_M} \sigma_i \nabla u_i \cdot \nabla \phi_i + \int_0^T \int_{\Gamma_M} \mu_i u_i \phi_i + \int_0^T \int_{\Omega_M} \chi j_m \phi_i = 0, \quad (2.34b)$$

où j_m est le courant membranaire et est donné par l'équation (2.2a). En notant $[\phi]$ la fonction test associée à la tension transmembranaire $[u] := u_i - u$ comme,

$$[\phi] := \phi_i - \phi \in \mathcal{C}_c^\infty([0, T] \times \overline{\Omega_M}), \quad (2.35)$$

et en sommant les deux équations (2.34a) et (2.34b), permet de retrouver la formulation espace-temps du modèle bidomaine avec un terme supplémentaire représentant la contribution des électrodes,

$$\begin{aligned} & \int_0^T \int_{\Omega_M} \sigma_i \nabla u_i \cdot \phi_i + \int_0^T \int_{\Omega} \sigma \nabla u \cdot \phi + \int_0^T \int_{\Gamma_M} \mu_i u_i \phi_i + \int_0^T \int_{\Gamma} \mu u \phi \\ & + \int_0^T \int_{\Omega_M} c_m \frac{\partial [u]}{\partial t} [\phi] + f([u], h, t) [\phi] + \sum_{\ell=1}^L \int_0^T \int_{\Gamma_\ell} j_{\Gamma_\ell} \phi = 0. \end{aligned} \quad (2.36)$$

Le modèle de stimulateur. Soit Φ une fonction test associée au vecteur des potentiels du modèle de stimulateur,

$$\Phi \in \mathcal{C}_c^\infty([0, T])^{N_{nd}}. \quad (2.37)$$

Considérons un couple de solution (U, J_{src}) aux équations (2.20a) et (2.20b) vérifiant $\gamma_0 U = 0$ et le système variationnel temporel suivant,

$$\left\{ \begin{aligned} & \int_0^T \left(\mathbf{C} \frac{d\mathbf{A}_c^\top U}{dt} \cdot \mathbf{A}_c^\top \Phi + \mathbf{G} \mathbf{A}_g^\top U \cdot \mathbf{A}_g^\top \Phi + \mathbf{A}_{src} J_{src} \cdot \Phi \right) + \int_0^T \gamma \mathbf{A} \gamma J \cdot \Phi = 0, \\ & \mathbf{A}_{src}^\top U = V_{src}(t). \end{aligned} \right. \quad (2.38a)$$

$$(2.38b)$$

Les modèles d'électrodes. Finalement, pour chacune des L électrodes, c'est-à-dire pour $\ell = 1, \dots, L$, considérons une fonction test ϕ_ℓ° associée aux potentiels internes du modèle de contact de la ℓ -ième électrode vérifiant,

$$\phi_\ell^\circ \in \mathcal{C}_c^\infty([0, T] \times \Gamma_\ell)^{N_{e,nd}-2}. \quad (2.39)$$

Considérons la fonction test suivante associée à l'ensemble des potentiels du modèle de la ℓ -ième électrode,

$$\phi_\ell := (\phi_\ell^\circ, \gamma \phi_\ell), \quad (2.40)$$

où $\gamma \phi_\ell$ est donné à partir des fonctions tests introduites précédemment, par $\gamma \phi_\ell = (\gamma_\ell \Phi, \gamma_\ell \phi)$. De plus, considérons une solution $u_\ell := (u_\ell^\circ, \gamma u_\ell)$ à l'équation (2.27), avec $\gamma u_\ell := (\gamma_\ell U, \gamma_\ell u)$. Cette solution vérifie l'équation variationnelle espace-temps suivante,

$$\int_0^T \int_{\Gamma_\ell} \left(\mathbf{C}_\ell \frac{\partial \mathbf{A}_{\ell,c}^\top u_\ell}{\partial t} \cdot \mathbf{A}_{\ell,c}^\top \phi_\ell + \mathbf{G}_\ell \mathbf{A}_{\ell,g}^\top u_\ell \cdot \mathbf{A}_{\ell,g}^\top \phi_\ell \right) + \int_0^T \int_{\Gamma_\ell} \gamma \mathbf{A}_\ell \gamma j_\ell \cdot \phi_\ell = 0. \quad (2.41)$$

Annulation mutuelle des courants sortants. Ensuite, nous additionnons toutes les formulations variationnelles équations (2.36), (2.38a) et (2.41). En remarquant que par définition de $\gamma \mathbf{A}_\ell$ nous avons $\gamma \mathbf{A}_\ell \gamma j_\ell = (\gamma_1 j_\ell, 0, \dots, 0, \gamma_2 j_\ell)$, et que γj_ℓ peut être découpé selon $(\gamma_1 j_\ell, \gamma_2 j_\ell)$, les deux courants sortants (respectivement vers le stimulateur et vers le domaine spatial), alors l'ensemble des termes associés aux courants sortants s'annulent mutuellement par les équations (2.29) et (2.30)

de conservation des courants. De plus, avec les égalités suivantes $\gamma_\ell \Phi = \gamma_1 \phi_\ell$ et $\gamma \phi = \gamma_2 \phi_\ell$, l'égalité suivante est vérifiée,

$$\begin{aligned} & \sum_{\ell=1}^L \left(\int_0^T \int_{\Gamma_\ell} j_{\Gamma_\ell} \gamma \phi \right) + \int_0^T \gamma \mathbf{A} \gamma J \cdot \Phi + \sum_{\ell=1}^L \left(\int_0^T \int_{\Gamma_\ell} \gamma \mathbf{A}_\ell \gamma j_\ell \cdot \gamma \phi_\ell \right) \\ &= \sum_{\ell=1}^L \left[\int_0^T \int_{\Gamma_\ell} j_{\Gamma_\ell} \gamma \phi + \int_0^T \gamma_\ell J \gamma_\ell \Phi + \int_0^T \int_{\Gamma_\ell} (\gamma_1 j_\ell \gamma_1 \phi_\ell + \gamma_2 j_\ell \gamma_2 \phi_\ell) \right] \\ &= \sum_{\ell=1}^L \left[\int_0^T \left(\gamma_\ell J + \int_{\Gamma_\ell} \gamma_1 j_\ell \right) \gamma_\ell \Phi + \int_0^T \int_{\Gamma_\ell} (j_{\Gamma_\ell} + \gamma_2 j_\ell) \gamma \phi \right] = 0. \end{aligned}$$

Formulation complète. Définissons l'espace fonctionnel \mathcal{C}_c^∞ regroupant tous les ensembles de fonctions tests du problème,

$$\begin{aligned} \mathcal{H}_u^\infty := & \mathcal{C}_c^\infty \left([0, T] \times \overline{\Omega_M} \right) \times \mathcal{C}_c^\infty \left([0, T] \times \overline{\Omega} \right) \times \mathcal{C}_c^\infty \left([0, T] \times \Gamma_1 \right)^{N_{1,\text{nd}}} \times \dots \\ & \times \mathcal{C}_c^\infty \left([0, T] \times \Gamma_L \right)^{N_{L,\text{nd}}} \times \mathcal{C}_c^\infty \left([0, T] \right)^{N_{\text{nd}}}, \end{aligned} \quad (2.42)$$

et sa version contrainte par la condition de Dirichlet $\gamma_0 U = 0$ et par les conditions d'égalité sur les potentiels entre les différents blocs du modèle complet comme,

$$\mathcal{H}_{u,0}^\infty := \{ \mathbf{u} \in \mathcal{H}_u^\infty \text{ tel que } \gamma_0 U = 0, \gamma_\ell U = \gamma_1 u_\ell, \gamma u = \gamma_2 u_\ell, \text{ pour } \ell = 1, \dots, L \}. \quad (2.43)$$

À partir de l'ensemble des équations précédentes, nous pouvons obtenir formellement que le problème variationnel espace-temps complet est alors de trouver

$$\mathbf{u} := (u, u_i, u_1, \dots, u_L, U) \in \mathcal{H}_{u,0}^\infty \quad \text{et} \quad J_{\text{src}} \in L^2 \left(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}} \right),$$

tels que pour tout $\phi = (\phi_i, \phi, \phi_1, \dots, \phi_L, \Phi) \in \mathcal{H}_{u,0}^\infty$ nous ayons,

$$\left\{ \begin{aligned} & \int_0^T \int_{\Omega_M} \sigma_i \nabla u_i \cdot \nabla \phi_i + \int_0^T \int_{\Omega} \sigma \nabla u \cdot \nabla \phi + \int_0^T \int_{\Gamma_M} \mu_i u_i \phi_i + \int_0^T \int_{\Gamma} \mu u \phi \\ & + \int_0^T \int_{\Omega_M} \left(c_m \frac{\partial [u]}{\partial t} [\phi] + f([u], h, t) [\phi] \right) \\ & + \int_0^T \left(\mathbf{C} \frac{d\mathbf{A}_c^\top U}{dt} \cdot \mathbf{A}_c^\top \Phi + \mathbf{G} \mathbf{A}_g^\top U \cdot \mathbf{A}_g^\top \Phi + \mathbf{A}_{\text{src}} J_{\text{src}} \cdot \Phi \right) \\ & + \sum_{\ell=1}^L \int_0^T \int_{\Gamma_\ell} \left(\mathbf{C}_\ell \frac{\partial \mathbf{A}_{\ell,c}^\top u_\ell}{\partial t} \cdot \mathbf{A}_{\ell,c}^\top \phi_\ell + \mathbf{G}_\ell \mathbf{A}_{\ell,g}^\top u_\ell \cdot \mathbf{A}_{\ell,g}^\top \phi_\ell \right) = 0, \\ & \mathbf{A}_{\text{src}}^\top U = V_{\text{src}}(t). \end{aligned} \right. \quad (2.44a)$$

En supposant que les dérivées temporelles présentent dans l'équation (2.44a) sont telles que

$$\begin{aligned} & \partial_t [u] \in L^2 \left(0, T; L^2(\Omega_M) \right), \quad \frac{d\mathbf{A}_c^\top U}{dt} \in L^2 \left(0, T; \mathbb{R}^{N_c} \right), \quad \text{et} \\ & \partial_t \left(\mathbf{A}_{\ell,c}^\top u_\ell \right) \in L^2 \left(0, T; L^2(\Gamma_\ell)^{N_{\ell,c}} \right), \quad \text{pour } \ell = 1, \dots, L. \end{aligned}$$

Alors, les valeurs initiales peuvent être explicitées dans l'équation (2.44a) en intégrant par partie en temps, de sorte à ce qu'une solution faible de problème soit définie comme suit.

Définition 2.2 Solution faible de problème. Le couple $(\mathbf{u}, J_{\text{src}})$ est solution faible du problème si et seulement si

$$\mathbf{u} \in L^2\left(0, T; \mathcal{H}^1(\Omega_M) \times \mathcal{H}^1(\Omega) \times L^2(\Gamma_1)^{N_{1,\text{nd}}} \times \dots \times L^2(\Gamma_L)^{N_{L,\text{nd}}} \times \mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}\right), \quad \text{et}$$

$$J_{\text{src}} \in L^2\left(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}\right),$$

avec \mathbf{u} vérifiant les conditions de couplage, et que pour tout $\phi \in \mathcal{H}_u^\infty$ nous avons,

$$\left\{ \begin{array}{l} \int_0^T \int_{\Omega_M} \sigma_i \nabla u_i \cdot \nabla \phi_i + \int_0^T \int_{\Omega} \sigma \nabla u \cdot \nabla \phi + \int_0^T \int_{\Gamma_M} \mu_i u_i \phi_i + \int_0^T \int_{\Gamma} \mu u \phi \\ + \int_0^T \int_{\Omega_M} f([u], h, t) [\phi] - c_m [u] \frac{\partial [\phi]}{\partial t} \\ + \int_0^T \mathbf{G} \mathbf{A}_g^\top U \cdot \mathbf{A}_g^\top \Phi + \mathbf{A}_{\text{src}} J_{\text{src}} \cdot \Phi - \mathbf{C} \mathbf{A}_c^\top U \cdot \frac{d\mathbf{A}_c^\top \Phi}{dt} \\ + \sum_{\ell=1}^L \int_0^T \int_{\Gamma_\ell} \mathbf{G}_\ell \mathbf{A}_{\ell,g}^\top u_\ell \cdot \mathbf{A}_{\ell,g}^\top \phi_\ell - \mathbf{C}_\ell \mathbf{A}_{\ell,c}^\top u_\ell \cdot \frac{\partial \mathbf{A}_{\ell,c}^\top \phi_\ell}{\partial t} \\ + \mathbf{C} V_c^0 \cdot (\mathbf{A}_c^\top \Phi)_0 + \int_{\Omega_M} c_m [u]^0 [\phi]_0 + \sum_{\ell=1}^L \int_{\Gamma_\ell} \mathbf{C}_\ell v_{\ell,c}^0 \cdot (\mathbf{A}_{\ell,c}^\top \phi_\ell)_0 = 0, \\ \mathbf{A}_{\text{src}}^\top U = V_{\text{src}}(t). \end{array} \right. \quad (2.45a)$$

$$(2.45b)$$

Nous rappelons par ailleurs que les fonctions tests $[\phi]$, Φ et $(\phi_\ell)_1^L$ sont toutes nulles à $t = T$. En conséquence de la formulation précédente, nous identifions que les solutions initiales requises par le problème complet sont

$$\begin{cases} [u]^0 = u_i(0, \cdot) - u(0, \cdot) = [u]_0 \in L^2(\Omega_M) \end{cases} \quad (2.46a)$$

$$\begin{cases} V_c^0 = (\mathbf{A}_c^\top U)_0 \in \mathbb{R}^{N_c}, \end{cases} \quad (2.46b)$$

$$\begin{cases} v_{\ell,c}^0 = (\mathbf{A}_{\ell,c}^\top u_\ell)_0 \in L^2(\Gamma_\ell)^{N_{\ell,c}} \text{ pour } \ell = 1, \dots, L. \end{cases} \quad (2.46c)$$

2.2 Semi-discrétisation en temps et schéma implicite

La suite de la preuve est organisée selon les étapes suivantes.

- À partir du problème continu nous construirons une suite de problèmes semi-discrétisés en temps ne faisant apparaître que des dérivées discrètes temporelles. Le caractère bien posé de ces problèmes sera vérifié.
- Nous montrerons que la suite de solutions associée à cette suite de problème, forme une suite faiblement convergente dans l'espace de Bochner $L^2(0, T; \mathcal{H}_{u,0}) \times L^2(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}})$ grâce à trois estimations *a priori* impliquant les formes bilinéaires dégénérées du problème.
- En suivant, à cause de la présence du terme ionique non-linéaire, nous montrerons que la suite des tensions associées aux condensateurs converge fortement dans l'espace de Bochner $L^2(0, T; \mathcal{H}_v)$ grâce à un théorème d'Aubin-Simon discret en temps.
- Enfin, nous montrerons que les limites ainsi caractérisées sont solution du problème continu.

2.2.1 Semi-discrétisation en temps

Soit $N > 0$ le nombre de subdivisions en temps de l'intervalle temporel $[0, T]$ en une grille uniforme de pas $\Delta t = T/N$. Pour la suite, nous notons $t_n = n\Delta t$ pour $n = 0, \dots, N$.

Considérant le vecteur de potentiels $\mathbf{u} := (u, u_1, u_1, \dots, u_L, U)$, nous définissons l'espace de Hilbert étendu suivant,

$$\mathcal{H}_u := \mathcal{H}^1(\Omega_M) \times \mathcal{H}^1(\Omega) \times L^2(\Gamma_1)^{N_{1,\text{nd}}} \times \dots \times L^2(\Gamma_L)^{N_{L,\text{nd}}} \times \mathbb{R}^{N_{\text{nd}}} \quad (2.47)$$

équipé de la norme produit naturelle $\|\cdot\|_{\mathcal{H}_u}$,

$$\|\mathbf{u}\|_{\mathcal{H}_u} := \left(\|u_1\|_{\mathcal{H}^1(\Omega_M)}^2 + \|u\|_{\mathcal{H}^1(\Omega)}^2 + \sum_{\ell=1}^L \|u_\ell\|_{L^2(\Gamma_\ell)}^2 + \|U\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}}^2 \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (2.48)$$

De plus, nous définissons le sous-espace fermé $\mathcal{H}_{u,0} \subset \mathcal{H}_u$ incluant les couplages de potentiel et la condition de Dirichlet pour la masse,

$$\mathcal{H}_{u,0} := \{\mathbf{u} \in \mathcal{H}_u \text{ tel que } \gamma_0 U = 0, \gamma_\ell U = \gamma_1 u_\ell, \gamma u = \gamma_2 u_\ell, \text{ pour } \ell = 1, \dots, L\}. \quad (2.49)$$

Par l'équation (2.44a), nous définissons deux formes bilinéaires, a et b , définies sur $\mathcal{H}_u \times \mathcal{H}_u \mapsto \mathbb{R}$ par,

$$a(\delta \mathbf{u}, \phi) = (c_m [\delta u], [\phi])_{\Omega_M} + \sum_{\ell=1}^L \left(\mathbf{C}_\ell \mathbf{A}_{\ell,c}^\top \delta u_\ell, \mathbf{A}_{\ell,c}^\top \phi_\ell \right)_{\Gamma_\ell} + \mathbf{C} \mathbf{A}_c^\top \delta U \cdot \mathbf{A}_c^\top \Phi, \quad (2.50a)$$

$$b(\mathbf{u}, \phi) = (\sigma_i \nabla u_i, \nabla \phi)_i_{\Omega_M} + (\sigma \nabla u, \nabla \phi)_\Omega + (\mu_i u_i, \phi)_i_{\Gamma_M} + (\mu u, \phi)_\Gamma + \sum_{\ell=1}^L \left(\mathbf{G}_\ell \mathbf{A}_{\ell,g}^\top u_\ell, \mathbf{A}_{\ell,g}^\top \phi_\ell \right)_{\Gamma_\ell} + \mathbf{G} \mathbf{A}_g^\top U \cdot \mathbf{A}_g^\top \Phi. \quad (2.50b)$$

Les deux formes bilinéaires a et b sont aussi définies pour tous les $\phi \in \mathcal{H}_u^\infty$ par densité de $\mathcal{H}_u^\infty \subset \mathcal{H}_u$.

Remarque 2.5 Formes bilinéaires dégénérées. Malgré les arguments génériques passés aux formes bilinéaires a et b , toutes les inconnues ne sont pas impliquées dans celles-ci. Cela signifie que toutes deux sont dégénérées sur $\mathcal{H}_u \times \mathcal{H}_u$, et qu'elles ont des noyaux non triviaux.

En repartant des équations (2.44a) et (2.44b), nous discrétisons en temps le couple de solutions du problème continu $(\mathbf{u}, J_{\text{src}})$. Les dérivées en temps sont remplacées par des dérivées discrètes décentrées arrières comme,

$$\partial_t [u]_{|t=t_n} \approx \frac{1}{\Delta t} \left([u^n] - [u^{n-1}] \right), \quad \partial_t \left(\mathbf{A}_{\ell,c}^\top u_\ell \right)_{|t=t_n} \approx \frac{1}{\Delta t} \left(\mathbf{A}_{\ell,c}^\top u_\ell^n - \mathbf{A}_{\ell,c}^\top u_\ell^{n-1} \right), \quad (2.51a)$$

$$\frac{d}{dt} \left(\mathbf{A}_c^\top U \right)_{|t=t_n} \approx \frac{1}{\Delta t} \left(\mathbf{A}_c^\top U^n - \mathbf{A}_c^\top U^{n-1} \right). \quad (2.51b)$$

Définition 2.3. Pour chaque $n = 1, \dots, N$, nous définissons les solutions faibles du problème semi-discrétisé comme les fonctions $(\mathbf{u}^n, J_{\text{src}}^n) \in \mathcal{H}_{u,0} \times \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$, avec $\mathbf{u}^n := (u^n, u_1^n, u_1^n, \dots, u_L^n, U^n) \in \mathcal{H}_{u,0}$ et $J_{\text{src}}^n \in \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$ telles que

$$\left\{ \begin{aligned} a \left(\frac{\mathbf{u}^n - \mathbf{u}^{n-1}}{\Delta t}, \phi \right) + b(\mathbf{u}^n, \phi) + (f([u^n], h, t), [\phi])_{\Omega_M} + \mathbf{A}_{\text{src}} J_{\text{src}}^n \cdot \Phi &= 0, \end{aligned} \right. \quad (2.52a)$$

$$\left\{ \begin{aligned} \mathbf{A}_{\text{src}}^\top U^n &= V_{\text{src}}^n, \end{aligned} \right. \quad (2.52b)$$

pour tout $\phi := (\phi, \phi_i, \phi_1, \dots, \phi_L, \Phi) \in \mathcal{H}_{u,0}$, avec V_{src}^n le vecteur de fonctions sources donné par

$$V_{\text{src}}^n := \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{n-1}}^{t_n} V_{\text{src}}(t) dt. \quad (2.53)$$

Remarque 2.6 Existence d'un vecteur \mathbf{u}^0 . La formulation variationnelle (2.52a) est écrite pour $n = 1, \dots, N$. En particulier pour $n = 1$, elle fait apparaître la fonction \mathbf{u}^0 . Cette fonction est pour le moment partiellement définie, et nous verrons dans la suite les propriétés qu'elle doit vérifier. Pour le moment, nous supposons qu'elle existe et qu'elle est compatible avec les conditions initiales données aux équations (2.46a) à (2.46c).

2.2.2 Propriétés pour le théorème de Lax-Milgram

Nous souhaitons dans un premier temps montrer que l'équation (2.44a) admet une solution à J_{src} fixé. Pour cela nous partons de l'application $\|\cdot\|_b$ construite à partir des formes bilinéaires a et b , et nous montrons que celle-ci définit une norme sur $\mathcal{H}_{u,0}$ et que l'espace métrique $(\mathcal{H}_{u,0}, \|\cdot\|_b)$ est complet.

THÉORÈME

Théorème 2.1 Norme induite $\|\cdot\|_b$ sur \mathcal{H}_u

L'application $\|\cdot\|_b : \mathbf{u} \in \mathcal{H}_u \mapsto \mathbb{R}^+$, construite à partir de a et b et définie par

$$\begin{aligned} \|\mathbf{u}\|_b^2 = & \| [u] \|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \|\nabla u_i\|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \|\nabla u\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_i\|_{L^2(\Gamma_M)}^2 \\ & + \|u\|_{L^2(\Gamma)}^2 + \|\mathbf{A}^\top U\|_{\mathbb{R}^{N_b}}^2 + \sum_{\ell=1}^L \|\mathbf{A}_\ell^\top u_\ell\|_{L^2(\Gamma_\ell)^{N_{\ell,b}}}^2, \end{aligned} \quad (2.54)$$

est une semi-norme sur \mathcal{H}_u et une norme sur $\mathcal{H}_{u,0}$.

Démonstration. Les propriétés de sous-additivité et d'homogénéité absolue dans \mathcal{H}_u de la norme sont assurées par la définition de la norme du produit.

Cependant, la propriété de positivité n'est pas vérifiée dans \mathcal{H}_u en raison de certaines solutions constantes. Par exemple, si U est constant sur l'ensemble du stimulateur avec la valeur α_0 , et si chaque u_ℓ pour $\ell = 1, \dots, L$ est constant avec la valeur α_ℓ , et u et u_i sont également constants avec la valeur α_{L+1} , alors la norme $\|\mathbf{u}\|_b$ est égale à 0 pour tous les

$$\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_0, \dots, \alpha_{L+1}) \in \mathbb{R}^{L+1}, \quad (2.55)$$

conformément aux définitions impliquant les matrices d'incidence. Cependant, il est important de noter que $\|\mathbf{u}\|_b$ est égal à 0 si et seulement si $\boldsymbol{\alpha} = 0 \in \mathbb{R}^{L+1}$, en raison des conditions de couplage imposées aux potentiels. ■

Nous souhaitons montrer ensuite que la norme induite introduite est équivalente à la norme produit sur $\mathcal{H}_{u,0}$. Pour cela, l'hypothèse suivante est requise sur les graphes des différents circuits électriques, c'est-à-dire que les matrices d'incidence \mathbf{A} , \mathbf{A}_ℓ et \mathbf{A}_{src} vérifient l'hypothèse suivante.

HYPOTHÈSE

Hypothèse 2.1 Matrices de rang maximal en colonne

Les matrices \mathbf{A} , \mathbf{A}_ℓ et \mathbf{A}_{src} sont de rang maximal en colonne, voir Estévez Schwarz et Tischerdorf [55].

Remarque 2.7. L'hypothèse 2.1 n'est pas restrictive quant aux formes que peuvent prendre les circuits modélisés. En effet, considérer que les matrices d'incidence totale \mathbf{A} et \mathbf{A}_ℓ sont de rang maximal signifie que les circuits sont bien formés, et que, par exemple, imposer que $\mathbf{A}^\top U = V$ et $\mathbf{A}_\ell^\top u_\ell = v_\ell$ implique que les tensions sont uniquement déterminées à partir des potentiels. De plus, imposer que la matrice d'incidence \mathbf{A}_{src} sur les branches de sources de tension est aussi de rang maximal en colonne, revient à considérer qu'il n'y a pas de boucles dans le circuit constituées uniquement de sources de tension [55]. Ainsi, tout circuit raisonnable satisfait à cette propriété.

THÉORÈME

Théorème 2.2 Équivalence des normes $\|\cdot\|_b$ et $\|\cdot\|_{\mathcal{H}_u}$

La norme produit $\|\cdot\|_{\mathcal{H}_u}$ et la norme induite $\|\cdot\|_b$ sont équivalentes sur $\mathcal{H}_{u,0}$, et donc $(\mathcal{H}_{u,0}, \|\cdot\|_b)$ est complet comme un sous-espace fermé d'un espace de Hilbert.

Démonstration. Soit un élément arbitraire $\mathbf{u} = (u, u_i, u_1, \dots, u_L, U) \in \mathcal{H}_{u,0}$ tel que $\|\mathbf{u}\|_b \neq 0$. En utilisant la définition de la norme $\|\cdot\|_b$, l'inégalité triangulaire,

$$\| [u] \|_{L^2(\Omega_M)}^2 \leq \| u_i \|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \| u \|_{L^2(\Omega_M)}^2, \quad (2.56)$$

la continuité de l'opérateur trace pour un certain $\alpha_0 > 0$,

$$\| u_i \|_{L^2(\Gamma_M)}^2 + \| u \|_{L^2(\Gamma)}^2 \leq \alpha_0 \left(\| u_i \|_{\mathcal{H}^1(\Omega_M)}^2 + \| u \|_{\mathcal{H}^1(\Omega)}^2 \right), \quad (2.57)$$

et la définition des normes sur les espaces de Sobolev $\mathcal{H}^1(\Omega)$ et $\mathcal{H}^1(\Omega_M)$ donnant,

$$\begin{aligned} \| u_i \|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \| u \|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq \| u_i \|_{\mathcal{H}^1(\Omega_M)}^2 + \| u \|_{\mathcal{H}^1(\Omega)}^2, \\ \| \nabla u_i \|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \| \nabla u \|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq \| u_i \|_{\mathcal{H}^1(\Omega_M)}^2 + \| u \|_{\mathcal{H}^1(\Omega)}^2, \end{aligned}$$

permet de borner supérieurement les cinq premiers termes de $\|\cdot\|_b$. Ainsi il existe une constante $\alpha_\Omega = \max(2, \alpha_0) > 0$ telle que,

$$\begin{aligned} \| [u] \|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \| \nabla u_i \|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \| \nabla u \|_{L^2(\Omega)}^2 + \| u_i \|_{L^2(\Gamma_M)}^2 + \| u \|_{L^2(\Gamma)}^2 \\ \leq \alpha_\Omega \left(\| u_i \|_{\mathcal{H}^1(\Omega_M)}^2 + \| u \|_{\mathcal{H}^1(\Omega)}^2 \right). \end{aligned} \quad (2.58)$$

Les termes faisant apparaître les matrices d'incidence peuvent être bornés supérieurement en utilisant l'homogénéité absolue. Ainsi, ceci permet de borner supérieurement $\|\mathbf{u}\|_b$ comme $\|\mathbf{u}\|_{\mathcal{H}_u}^2 \leq \alpha \|\mathbf{u}\|_{\mathcal{H}_u}^2$, où α est donné par,

$$\alpha := \max \left(\alpha_\Omega, \| \mathbf{A}^\top \|_2^2, \left\{ \| \mathbf{A}_\ell^\top \|_2^2 \right\}_{\ell=1}^L \right). \quad (2.59)$$

Inversement, en utilisant l'inégalité de Poincaré-Friedrichs (voir [130]) sur les termes de gradient et de trace, pour des éléments arbitraires $u \in \mathcal{H}^1(\Omega)$ et $u_i \in \mathcal{H}^1(\Omega_M)$, il existe une constante $\beta_\Omega > 0$ telle que,

$$\| u \|_{\mathcal{H}^1(\Omega)}^2 + \| u_i \|_{\mathcal{H}^1(\Omega_M)}^2 \leq \beta_\Omega \left(\| \nabla u \|_{L^2(\Omega)}^2 + \| \nabla u_i \|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \| u \|_{L^2(\partial\Omega)}^2 + \| u_i \|_{L^2(\partial\Omega_M)}^2 \right). \quad (2.60)$$

De plus, comme les matrices \mathbf{A}^\top et \mathbf{A}_ℓ^\top sont supposées être de rang maximal en ligne, alors il existe $L+1$ constantes positives $(\beta_{\mathcal{G}}, \beta_{\mathcal{G}_1}, \dots, \beta_{\mathcal{G}_L}) \in \mathbb{R}^{L+1}$ ne dépendant que des graphes \mathcal{G} et \mathcal{G}_ℓ , telles que

$$\| U \|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}}^2 + \sum_{\ell=1}^L \| u_\ell \|_{L^2(\Gamma_\ell)^{N_{\ell,\text{nd}}}}^2 \leq \beta_{\mathcal{G}} \| \mathbf{A}^\top U \|_{\mathbb{R}^{N_b}}^2 + \sum_{\ell=1}^L \beta_{\mathcal{G}_\ell} \| \mathbf{A}_\ell^\top u_\ell \|_{L^2(\Gamma_\ell)^{N_{\ell,b}}}^2. \quad (2.61)$$

En conséquence, l'inégalité $\|\mathbf{u}\|_{\mathcal{H}_u} \leq \beta \|\mathbf{u}\|_b$ est vérifiée pour un certain $\beta > 0$ définie comme

$$\beta := \max(\beta_\Omega, \beta_g, \beta_{g_1}, \dots, \beta_{g_L}). \quad (2.62)$$

■

Par ailleurs, le lemme suivant est nécessaire dans la suite pour traiter la partie algébrique du système semi-discrétisé, c'est-à-dire l'équation (2.52b).

LEMME

Lemme 2.1 Existence d'une solution respectant les contraintes

Pour tout $Y \in \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$, il existe au moins un $X \in \mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}$ tel que $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top X = Y$.

Démonstration. Par l'hypothèse 2.1, nous avons supposé que la matrice \mathbf{A}_{src} est de rang maximal en colonne (comme dans [55]), c'est-à-dire que $\ker(\mathbf{A}_{\text{src}}) = \{0\}$. Ainsi, $\text{im}(\mathbf{A}_{\text{src}}^\top) = \ker(\mathbf{A}_{\text{src}})^\perp = \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$, et alors pour tout $Y \in \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$ il existe au moins un $X \in \mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}$ tel que $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top X = Y$. ■

2.2.3 Décomposition avec un relèvement selon l'espace noyau des contraintes

Le problème semi-discrétisé est composé des équations (2.52a) et (2.52b). La seconde définit une contrainte sur U^n car les tensions sont prescrites par des sources de tension.

D'après le lemme 2.1, pour tout $V_{\text{src}}^n \in \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$, il existe $U_0^n \in \mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}$ de sorte que l'équation (2.52b) soit vérifiée, c'est-à-dire que

$$\mathbf{A}_{\text{src}}^\top U_0^n = V_{\text{src}}^n. \quad (2.63)$$

Aussi, U_0^n peut être complété dans $\mathcal{H}_{u,0}$ comme \mathbf{u}_0^n en utilisant les conditions de couplage des potentiels et 0 ailleurs. Ainsi, il existe donc une décomposition, pour $n = 1, \dots, N$,

$$\mathbf{u}^n = \mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n \quad (2.64)$$

telle que **le relèvement** $\mathbf{u}_0^n \in \mathcal{H}_{u,0}$ vérifie équation (2.52b) avec $\mathbf{u}_\star^n \in \mathcal{H}_{u,0}^{\ker} \subset \mathcal{H}_{u,0}$, où le sous-espace à noyau fermé est

$$\mathcal{H}_{u,0}^{\ker} := \{\mathbf{u} \in \mathcal{H}_{u,0} \mid U \in \ker(\mathbf{A}_{\text{src}}^\top)\}. \quad (2.65)$$

Remarque 2.8 Cas particulier $n = 0$. Dans la continuité de la remarque 2.6, nous supposons que la décomposition existe aussi pour $n = 0$, c'est-à-dire qu'il existe $\mathbf{u}_0^0 \in \mathcal{H}_{u,0}$ vérifiant $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top U_0^0 = V_{\text{src}}^0$ (équation (2.52b)), telle que $\mathbf{u}^0 = \mathbf{u}_0^0 + \mathbf{u}_\star^0$ avec $\mathbf{u}_\star^0 \in \mathcal{H}_{u,0}^{\ker}$, et compatible avec les conditions initiales.

Remarque 2.9. Pour tout $\mathbf{u}_\star \in \mathcal{H}_{u,0}^{\ker}$, nous avons que la norme $\|\cdot\|_b$ de \mathbf{u}_\star vérifie

$$\begin{aligned} \|\mathbf{u}_\star\|_b^2 &= \|[u_\star]\|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \|\nabla u_{i,\star}\|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \|\nabla u_\star\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_{i,\star}\|_{L^2(\Gamma_M)}^2 + \|u\|_{L^2(\Gamma)}^2 \\ &+ \|\mathbf{A}_c^\top U_\star\|_{\mathbb{R}^{N_c}}^2 + \|\mathbf{A}_g^\top U_\star\|_{\mathbb{R}^{N_g}}^2 + \sum_{\ell=1}^L \|\mathbf{A}_{\ell,c}^\top u_{\ell,\star}\|_{L^2(\Gamma_\ell)^{N_{\ell,c}}}^2 + \|\mathbf{A}_{\ell,g}^\top u_{\ell,\star}\|_{L^2(\Gamma_\ell)^{N_{\ell,g}}}^2, \end{aligned} \quad (2.66)$$

car

$$\left\{ \begin{aligned} \|\mathbf{A}^\top U_\star\|_{\mathbb{R}^{N_b}}^2 &= \|\mathbf{A}_c^\top U_\star\|_{\mathbb{R}^{N_c}}^2 + \|\mathbf{A}_g^\top U_\star\|_{\mathbb{R}^{N_g}}^2 + \|\mathbf{A}_{\text{src}}^\top U_\star\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2, & (2.67a) \\ \|\mathbf{A}_{\text{src}}^\top U_\star\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2 &= 0. & (2.67b) \end{aligned} \right.$$

Ensuite, si \mathbf{u}^n est une solution des équations (2.52a) et (2.52b), alors il existe $\mathbf{u}_\star^n \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$ tel que pour tout $\phi_\star \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$, $\mathbf{u}^n = \mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n$ soit aussi une solution de

$$a\left(\frac{\mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n - \mathbf{u}^{n-1}}{\Delta t}, \phi_\star\right) + b(\mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n, \phi_\star) + (f([u_\star^n], h, t), [\phi_\star])_{\Omega_M} = 0, \quad (2.68)$$

car $\mathbf{A}_{\text{src}} J_{\text{src}}^n \cdot \Phi_\star = J_{\text{src}}^n \cdot \mathbf{A}_{\text{src}}^\top \Phi_\star = 0$.

Conséquemment, en utilisant la décomposition $\mathbf{u}^n = \mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n$, une solution faible du problème complet est entièrement décrite par les fonctions $\mathbf{u}_\star^n \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$ telles que l'équation (2.52a) soit vérifiée dans $\mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$ pour toutes les fonctions test $\phi_\star \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$,

$$\begin{aligned} a(\mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n, \phi_\star) + \Delta t b(\mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n, \phi_\star) \\ = a(\mathbf{u}^{n-1}, \phi_\star) - \Delta t (f([u_\star^n + u_0^n], h, t), [\phi_\star])_{\Omega_M}. \end{aligned} \quad (2.69)$$

3 Problème semi-discrétisé bien posé au sens de Hadamard

DANS cette section nous montrons que le problème semi-discrétisé est bien posé au sens de Hadamard, c'est-à-dire qu'il existe une solution uniquement définie par les données.

3.1 Existence et unicité des potentiels dans $\mathcal{H}_{u,0}$

Dans cette sous-section nous cherchons à prouver le théorème suivant.

THÉORÈME

Théorème 2.3 Existence et unicité des potentiels dans $\mathcal{H}_{u,0}$

Il existe un unique $\mathbf{u}^n \in \mathcal{H}_{u,0}$, décomposable comme $\mathbf{u}^n = \mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n$, où \mathbf{u}_0^n vérifie l'équation $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top U_0^n = V_{\text{src}}^n$, et où $\mathbf{u}_\star^n \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$ est solution de l'équation (2.69).

Remarque 2.10. La décomposition $\mathbf{u}^n = \mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n$ donnée par le théorème 2.3 n'est pas unique.

3.1.1 Existence de \mathbf{u}^n dans $\mathcal{H}_{u,0}$

Nous avons supposé que le terme source ionique f était non-linéaire, donc pour démontrer l'existence de solution nous utilisons le théorème de point fixe de Banach sur l'application $\mathcal{T} : \mathbf{u}_\star \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}} \mapsto \mathcal{T}\mathbf{u}_\star \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$, définie pour tout $\phi_\star \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$, et vérifiant

$$\begin{aligned} a(\mathcal{T}\mathbf{u}_\star + \mathbf{u}_0, \phi_\star) + \Delta t b(\mathcal{T}\mathbf{u}_\star + \mathbf{u}_0, \phi_\star) \\ = a(\mathbf{u}^{n-1}, \phi_\star) - \Delta t (f([u_\star^n + u_0^n], h, t), [\phi_\star])_{\Omega_M}. \end{aligned} \quad (2.70)$$

Cette application est contractante, c'est-à-dire qu'il existe une constante $0 < \alpha < 1$ telle que pour deux éléments $\mathbf{u}_{\star,1}$ et $\mathbf{u}_{\star,2}$ de $\mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$ nous avons,

$$\|\mathcal{T}\mathbf{u}_{\star,1} - \mathcal{T}\mathbf{u}_{\star,2}\|_b^2 \leq \alpha \|\mathbf{u}_{\star,1} - \mathbf{u}_{\star,2}\|_b^2. \quad (2.71)$$

Premièrement, en repartant des deux formes bilinéaires a et b définissant la norme $\|\cdot\|_b$ sur $\mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}} \subset \mathcal{H}_{u,0} \subset \mathcal{H}_u$ (théorème 2.1), ce problème est bien posé pour l'inconnue $\mathcal{T}\mathbf{u}_\star$ par le théorème de Lax-Milgram grâce à l'équivalence de normes de la section précédente (théorème 2.2).

Deuxièmement, nous supposons que la source de courant ionique $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^m \mapsto \mathbb{R}$ est telle que l'hypothèse suivante soit vraie.

Hypothèse 2.2 Sources ioniques de courant lipchitziennes

Il existe une unique constante $\lambda > 0$, telle que pour tous $v_1, v_2 \in \mathbb{R}$,

$$|f(v_1, h(t, v_1)) - f(v_2, h(t, v_2))|_{\mathbb{R}} \leq \lambda |v_1 - v_2|_{\mathbb{R}}. \quad (2.72)$$

De plus, nous supposons que $f(0, h(0), t) = 0$.

Alors, nous pouvons prendre $\phi_* = \delta \mathcal{T} \mathbf{u}_* := \mathcal{T} \mathbf{u}_{*,1} - \mathcal{T} \mathbf{u}_{*,2} \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$ dans l'équation (2.70) pour $\mathbf{u}_*^n = \mathcal{T} \mathbf{u}_{*,1}$ et pour $\mathbf{u}_*^n = \mathcal{T} \mathbf{u}_{*,2}$. En soustrayant les deux, et en notant

$$\delta [\mathcal{T} u_*] := [\mathcal{T} u_{*,1}] - [\mathcal{T} u_{*,2}], \quad \delta [u_*] := [u_{*,1}] - [u_{*,2}] \quad \text{et} \quad \delta \mathbf{u}_* := \mathbf{u}_{*,1} - \mathbf{u}_{*,2}, \quad (2.73)$$

alors nous avons

$$a(\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_*, \delta \mathcal{T} \mathbf{u}_*) + \Delta t b(\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_*, \delta \mathcal{T} \mathbf{u}_*) \leq \Delta t \left| (f([u_{*,1}]) - f([u_{*,2}]), \delta [\mathcal{T} u_*])_{\Omega_M} \right|. \quad (2.74)$$

Le terme de droite peut être majoré grâce à l'utilisation conjointe de l'hypothèse 2.2 sur f et de l'inégalité de Young suivante, avec $\varepsilon = 1$,

$$(\alpha, \beta) \leq \frac{1}{\varepsilon} \frac{\alpha^2}{2} + \varepsilon \frac{\beta^2}{2}, \quad (2.75)$$

c'est-à-dire,

$$\begin{aligned} & \Delta t \left| (f([u_{*,1}]) - f([u_{*,2}]), \delta [\mathcal{T} u_*])_{\Omega_M} \right| \\ & \leq c_m \left| \left(\frac{\lambda \Delta t}{c_m} \delta [u_*], \delta [\mathcal{T} u_*] \right)_{\Omega_M} \right| \leq \frac{\lambda^2 \Delta t^2}{2c_m} \|\delta [u_*]\|_{L^2(\Omega_M)}^2 + \frac{c_m}{2} \|\delta [\mathcal{T} u_*]\|_{L^2(\Omega_M)}^2. \end{aligned} \quad (2.76)$$

Cette inégalité peut être améliorée en utilisant la définition de la norme $\|\cdot\|_b$ comme,

$$a(\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_*, \delta \mathcal{T} \mathbf{u}_*) + \Delta t b(\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_*, \delta \mathcal{T} \mathbf{u}_*) \leq \frac{\lambda^2 \Delta t^2}{2c_m} \|\delta \mathbf{u}_*\|_b^2 + \frac{c_m}{2} \|\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_*\|_b^2, \quad (2.77)$$

grâce à $\|\delta [u_*]\|_{L^2(\Omega_M)}^2 \leq \|\delta \mathbf{u}_*\|_b^2$ et $\|\delta [\mathcal{T} u_*]\|_{L^2(\Omega_M)}^2 \leq \|\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_*\|_b^2$.

Pour poursuivre la démonstration, nous supposons que les matrices de conductivité σ et σ_i ont leurs coefficients bornés dans $L^\infty(\Omega)$ et $L^\infty(\Omega_M)$ respectivement, et qu'elles sont uniformément elliptiques, c'est-à-dire que l'hypothèse suivante soit vraie.

Hypothèse 2.3 Matrices de conductivités bornées en norme L^∞

Il existe des constantes $0 < m_\sigma \leq M_\sigma$ telles que

$$m_\sigma |\xi|^2 \leq \xi^\top \sigma \xi \leq M_\sigma |\xi|^2 \quad \text{p.p. dans } \Omega, \quad (2.78)$$

$$m_\sigma |\xi|^2 \leq \xi^\top \sigma_i \xi \leq M_\sigma |\xi|^2 \quad \text{p.p. dans } \Omega_M. \quad (2.79)$$

Alors, nous introduisons deux constantes positives m_c et m_g dépendant respectivement de l'ensemble des propriétés capacitatives et résistives du modèle,

$$m_c := \min \left(c_m, \{(C_\ell)_k\}_{\ell=1}^L, \{C_k\} \right) \quad \text{et} \quad m_g := \min \left(m_\sigma, \{(G_\ell)_k\}_{\ell=1}^L, \{G_k\} \right). \quad (2.80)$$

Nous supposons que Δt est tel que $m_g \Delta t \leq m_c - \frac{c_m}{2}$, ceci permet d'obtenir la majoration suivante construite à partir de l'équation (2.77) et de la définition de la norme $\|\cdot\|_b$,

$$\min(m_c, m_g \Delta t) \|\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_\star\|_b^2 \leq a(\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_\star, \delta \mathcal{T} \mathbf{u}_\star) + \Delta t b(\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_\star, \delta \mathcal{T} \mathbf{u}_\star), \quad (2.81)$$

et donc que,

$$m_g \Delta t \|\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_\star\|_b^2 \leq \min\left(m_c - \frac{c_m}{2}, m_g \Delta t\right) \|\delta \mathcal{T} \mathbf{u}_\star\|_b^2 \leq \frac{\lambda^2 \Delta t^2}{2c_m} \|\delta \mathbf{u}_\star\|_b^2. \quad (2.82)$$

Finalement, après division par $m_g \Delta t$, nous obtenons l'inégalité recherchée (2.71), où le coefficient est donné par,

$$\alpha = \frac{\lambda^2 \Delta t}{2c_m m_g}. \quad (2.83)$$

Par ailleurs, il doit vérifier $\alpha < 1$, pour cela il suffit donc de supposer que le pas de temps Δt vérifie

$$\Delta t < \frac{2c_m m_g}{\lambda^2}. \quad (2.84)$$

3.1.2 Unicité de \mathbf{u}^n dans $\mathcal{H}_{u,0}$

Pour établir l'unicité de $\mathbf{u}^n \in \mathcal{H}_{u,0}$, considérons deux solutions distinctes de l'équation (2.52a),

$$\mathbf{u}_1^n := \mathbf{u}_{\star,1}^n + \mathbf{u}_{0,1}^n \quad \text{et} \quad \mathbf{u}_2^n := \mathbf{u}_{\star,2}^n + \mathbf{u}_{0,2}^n. \quad (2.85)$$

Alors, en utilisant la propriété d'unicité d'un point fixe de Banach, et en observant que la seconde solution peut être exprimée comme $\mathbf{u}_2^n = (\mathbf{u}_{\star,2}^n + \mathbf{u}_{0,2}^n - \mathbf{u}_{0,1}^n) + \mathbf{u}_{0,1}^n$, nous obtenons que

$$\mathbf{u}_{\star,1}^n = \mathbf{u}_{\star,2}^n + \mathbf{u}_{0,2}^n - \mathbf{u}_{0,1}^n. \quad (2.86)$$

Ainsi, nous pouvons en déduire que $\mathbf{u}_{\star,1}^n = \mathbf{u}_{\star,2}^n + \mathbf{u}_{0,2}^n - \mathbf{u}_{0,1}^n$, ce qui implique que $\mathbf{u}_1^n = \mathbf{u}_2^n$, c'est-à-dire que la solution \mathbf{u}^n est unique.

3.2 Existence des courants induits par les sources de tension

Nous avons prouvé que si $(\mathbf{u}^n, J_{\text{src}}^n)$ résout les équations (2.52a) et (2.52b) alors il existe $\mathbf{u}_0^n \in \mathcal{H}_{u,0}$ tel que le relèvement \mathbf{u}_0^n résout l'équation (2.52b), c'est-à-dire $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top U_0^n = V_{\text{src}}^n$, et $\mathbf{u}_\star^n = \mathbf{u}^n - \mathbf{u}_0^n \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$ qui résout l'équation (2.69) dans $\mathcal{H}_{u,0}$.

Pour trouver J_{src}^n , il reste à résoudre l'équation (2.52a) dans l'espace complet $\mathcal{H}_{u,0}$ avec \mathbf{u}^n comme trouvé ci-dessus. Dans cette sous-section nous cherchons donc à prouver le théorème suivant.

THÉORÈME

Théorème 2.4 Existence et unicité de J_{src}^n dans $\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$

À $\mathbf{u}^n \in \mathcal{H}_{u,0}$ fixé, il existe un unique $J_{\text{src}}^n \in \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$ solution de l'équation (2.52a) dans l'espace complet $\mathcal{H}_{u,0}$.

3.2.1 Existence de J_{src}^n

Soit une base arbitraire $(e_1, \dots, e_{N_{\text{src}}})$ de $\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$. Par le lemme 2.1, pour chaque élément e_k il existe $\phi_k \in \mathcal{H}_{u,0}$ tel que $e_k = \mathbf{A}_{\text{src}}^\top \Phi_k$. De plus, nous avons $J_{\text{src}}^n \cdot e_k = w_k$ avec $w_k \in \mathbb{R}$ défini par

$$w_k := -a\left(\frac{\mathbf{u}^n - \mathbf{u}^{n-1}}{\Delta t}, \phi_k\right) - b(\mathbf{u}^n, \phi_k) - (f([u^n], h, t), [\phi_k])_{\Omega_M}. \quad (2.87)$$

En particulier, comme $J_{\text{src}}^n \cdot e_k$ est unique par définition, alors les w_k le sont aussi, et il existe donc J_{src}^n .

3.2.2 Unicité de J_{src}^n

Considérons deux familles $\{\phi_k^1\}$ et $\{\phi_k^2\}$ de $\mathcal{H}_{u,0}$ telles que définies ci-dessus. Soit $J_{\text{src}}^{n,1}$ et $J_{\text{src}}^{n,2}$ deux solutions, et nous notons $\delta J_{\text{src}}^n := J_{\text{src}}^{n,1} - J_{\text{src}}^{n,2}$. Cette différence satisfait l'équation suivante, où $\delta\phi_k := \phi_k^1 - \phi_k^2$,

$$\delta J_{\text{src}}^n \cdot e_k = -a \left(\frac{\mathbf{u}^n - \mathbf{u}^{n-1}}{\Delta t}, \delta\phi_k \right) - b(\mathbf{u}^n, \delta\phi_k) - (f([u^n], h, t), [\delta\phi_k])_{\Omega_M}. \quad (2.88)$$

En remarquant que $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top \Phi_k^1 = \mathbf{A}_{\text{src}}^\top \Phi_k^2 = e_k$ implique que $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top \delta\Phi_k = 0$, alors $\delta\phi_k \in \mathcal{H}_{u,0}^{\ker}$. De plus, étant donné que \mathbf{u}^n satisfait l'équation (2.69) par définition, il s'ensuit que le membre de droite de l'équation (2.88) s'annule et donc $\delta J_{\text{src}}^n \cdot e_k = 0$. Par conséquent, $\delta J_{\text{src}}^n = 0$ car la famille $\{e_k\}$ forme une base de $\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$.

4 Estimés *a priori* et convergence

CETTE section est consacrée aux estimés *a priori* classiques pour le problème semi-discrétisé et à sa convergence.

4.1 Estimations préliminaires

4.1.1 Coercivité et continuité de $a + b$

Pour calculer les différents estimés, en plus des hypothèses 2.1 à 2.3, nous avons besoin de l'hypothèse suivante sur les coefficients des conditions aux limites μ et μ_i . Nous supposons que ceux-ci sont positivement bornés dans $L^\infty(\Gamma)$ et $L^\infty(\Gamma_M)$.

Toutes ces hypothèses sont classiques pour établir les propriétés utiles des deux formes bilinéaires a et b et des relèvements \mathbf{u}_0^n .

HYPOTHÈSE

Hypothèse 2.4 Coefficients μ bornés en norme L^∞

Il existe une certaine constante positive $M_\mu > 0$ telle que

$$0 \leq \mu \leq M_\mu \quad \text{p.p. sur } \Gamma, \text{ et } \quad 0 \leq \mu_i \leq M_\mu \quad \text{p.p. sur } \Gamma_M. \quad (2.89)$$

Cette-ci, associée à l'hypothèse 2.3, permet d'obtenir la proposition suivante.

Proposition 2.1. Il existe quatre constantes positives $0 < m_\theta < M_\theta$ et $0 < m_\rho < M_\rho$ telles que pour tout $\mathbf{u} \in \mathcal{H}_{u,0}$,

$$m_\theta \|\mathbf{u}\|_b^2 \leq a(\mathbf{u}, \mathbf{u}) + b(\mathbf{u}, \mathbf{u}) \leq M_\theta \|\mathbf{u}\|_b^2, \quad (2.90)$$

$$m_\rho \|\mathbf{u}\|_{\mathcal{H}_u}^2 \leq a(\mathbf{u}, \mathbf{u}) + b(\mathbf{u}, \mathbf{u}) \leq M_\rho \|\mathbf{u}\|_{\mathcal{H}_u}^2. \quad (2.91)$$

Démonstration. D'après le théorème 2.2, il existe deux constantes positives α et β telles que $\beta \|\mathbf{u}\|_{\mathcal{H}_u}^2 \leq \|\mathbf{u}\|_b^2 \leq \alpha \|\mathbf{u}\|_{\mathcal{H}_u}^2$, or la norme $\|\cdot\|_b$ (théorème 2.1) est construite d'après les formes bilinéaires a et b , de sorte que

$$m_\theta \|\mathbf{u}\|_b^2 \leq a(\mathbf{u}, \mathbf{u}) + b(\mathbf{u}, \mathbf{u}) \leq M_\theta \|\mathbf{u}\|_b^2, \quad (2.92)$$

pour deux constantes positives m_θ et M_θ données comme,

$$m_\theta := \min \left(c_m, \{(C_\ell)_k\}_{\ell=1}^L, \{C_k\}, m_\sigma, \{(G_\ell)_k\}_{\ell=1}^L, \{G_k\} \right), \quad (2.93)$$

$$M_\theta := \max \left(c_m, \{(C_\ell)_k\}_{\ell=1}^L, \{C_k\}, M_\sigma, M_\mu, \{(G_\ell)_k\}_{\ell=1}^L, \{G_k\} \right), \quad (2.94)$$

où m_σ , M_σ et M_μ sont données par les hypothèses 2.3 et 2.4. En suivant, la constante recherchée est donnée par $m_\rho := m_\theta \beta$ et $M_\rho := M_\theta \alpha$. ■

4.1.2 Construction d'un relèvement borné

Aucune hypothèse n'a pour le moment été faite sur les sources de tension. Aussi, nous faisons l'hypothèse suivante sur la fonction V_{src} régissant les tensions des sources présentes dans le circuit du stimulateur.

HYP.

Hypothèse 2.1 Les sources de tension sont dans $L^2(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}})$

Les sources de tension sont telles que $V_{\text{src}} \in L^2(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}})$.

Sous cette hypothèse, nous démontrons les trois lemmes suivants.

- Le lemme 2.2 assure l'existence d'un \mathbf{u}_0^n contrôlé en norme par les sources.
- Le lemme 2.3 assure le contrôle de la dérivée discrète temporelle $\mathbf{u}_0^{n-1} - \mathbf{u}_0^n$ en norme par la dérivée discrète temporelle des sources.
- Le lemme 2.4 assure le contrôle de nombre de termes issus des formes bilinéaires a et b par les sources et ses dérivées discrètes temporelles.

LEMME

Lemme 2.2 Contrôle de \mathbf{u}_0^n par les sources

Pour tout $n = 1, \dots, N$, il existe $\mathbf{u}_0^n := (u_{1,0}^n, u_0^n, u_{1,0}^n, \dots, u_{L,0}^n, U_0^n) \in \mathcal{H}_{u,0}$ tel que $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top U_0^n = V_{\text{src}}^n$ et vérifiant, pour une certaine constante positive η_{src} ,

$$\|\mathbf{u}_0^n\|_{\mathcal{H}_u}^2 \leq \eta_{\text{src}} \|V_{\text{src}}^n\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2. \quad (2.95)$$

Remarque 2.11 Cas particulier $n = 0$ (extension de la remarque 2.6). Nous supposons que V_{src}^0 existe, et qu'il est donné par $V_{\text{src}}^0 = V_{\text{src}}(0)$, et que \mathbf{u}_0^0 est telle que le lemme 2.2 est aussi vrai pour $n = 0$.

Démonstration. Pour démontrer le résultat nous choisissons de raisonner par constructibilité. Par le lemme 2.1, il existe $\tilde{U}_0^n \in \mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}$ tel que $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top \tilde{U}_0^n = V_{\text{src}}^n$. Dans le cas où ce \tilde{U}_0^n ne satisfait pas la condition Dirichlet sur la masse $\gamma_0 \tilde{U}_0^n = 0$, il peut facilement être modifié car $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top \mathbf{1}_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} = 0_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}$. Par exemple, nous pouvons prendre la solution modifiée par sa norme, comme

$$U_0^n := \tilde{U}_0^n - (\gamma_0 \tilde{U}_0^n) \mathbf{1}_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}}, \quad (2.96)$$

où \tilde{U}_0^n vérifie $\mathbf{A}_{\text{src}} \mathbf{A}_{\text{src}}^\top \tilde{U}_0^n = \mathbf{A}_{\text{src}} V_{\text{src}}^n$. Ainsi, nous obtenons que,

$$\begin{aligned} \|U_0^n\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} &\leq \|\tilde{U}_0^n\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} + |\gamma_0 \tilde{U}_0^n| \|\mathbf{1}\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} \leq (1 + \sqrt{N_{\text{nd}}}) \|\tilde{U}_0^n\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} \\ &\leq (1 + \sqrt{N_{\text{nd}}}) \|(\mathbf{A}_{\text{src}} \mathbf{A}_{\text{src}}^\top)^{-1}\|_2 \|\mathbf{A}_{\text{src}}\|_2 \|V_{\text{src}}^n\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}. \end{aligned} \quad (2.97)$$

Subséquentement, nous complétons la solution U_0^n dans $\mathcal{H}_{u,0}$. Les valeurs $u_{\ell,0}^n$ pour $\ell = 1, \dots, L$ sont choisies dans $L^2(\Gamma_\ell)^{N_{\text{nd},\ell}}$ telles que les conditions de couplage $\gamma_1 u_{\ell,0}^n = \gamma_\ell U_0^n$ soient vérifiées, et les autres sont mises à 0 sur $L^2(\Gamma_\ell)$. Par définition, la propriété suivante est vérifiée,

$$\|u_{\ell,0}^n\|_{L^2(\Gamma_\ell)^{N_{\text{nd},\ell}}} = \|\gamma_1 u_{\ell,0}^n\|_{L^2(\Gamma_\ell)} = |\gamma_\ell U_0^n| |\Gamma_\ell|^{\frac{1}{2}} \leq \|U_0^n\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} |\Gamma_\ell|^{\frac{1}{2}}. \quad (2.98)$$

Il suffit ensuite de prendre $u_0^n = 0$ dans Ω et $u_{i,0}^n = 0$ dans Ω_M pour obtenir la majoration souhaitée. Cependant, il pourrait arriver que les potentiels $\gamma_1 u_{\ell,0}^n$ et $\gamma_2 u_{\ell,0}^n$ soient associés exactement au même nœud. Dans ce cas, nous cherchons une fonction $u_0^n \in \mathcal{H}^1(\Omega)$ telle que

$$\gamma_\ell u_0^n = \gamma_2 u_{\ell,0}^n = \gamma_1 u_{\ell,0}^n = \gamma_\ell U_0^n. \quad (2.99)$$

Or $\gamma_\ell U_0^n \in \mathbb{R}$, c'est-à-dire que la trace de u_0^n est une constante sur l'électrode Γ_ℓ . Aussi, il existe une fonction $u_0^n \in \mathcal{H}^1(\Omega)$ telle que $\gamma_\ell u_0^n = \gamma_\ell U_0^n$, pour $\ell = 1, \dots, L$, et selon une constante positive $\beta_{\partial\Omega}$ telle que

$$\|u_0^n\|_{\mathcal{H}^1(\Omega)}^2 \leq \beta_{\partial\Omega}^2 \|u_0^n\|_{L^2(\partial\Omega)}^2 \leq \beta_{\partial\Omega}^2 \sum_{\ell=1}^L \|\gamma_\ell u_0^n\|_{L^2(\Gamma_\ell)}^2 \leq \beta_{\partial\Omega}^2 \sum_{\ell=1}^L |\gamma_\ell U_0^n|^2 |\Gamma_\ell|. \quad (2.100)$$

Ensuite, prendre $u_{i,0}^n = 0$ dans $\mathcal{H}^1(\Omega_M)$ assure le résultat souhaité selon une constante $\eta_{\text{src}} > 0$ dépendante de la matrice d'incidence \mathbf{A}_{src} , des longueurs des Γ_ℓ , et d'une constante $\beta_{\partial\Omega}$. ■

LEMME

Lemme 2.3 Contrôle de $\mathbf{u}_0^n - \mathbf{u}_0^{n-1}$ par les sources

Pour tout $1 \leq n \leq N$, il existe \mathbf{u}_0^n et \mathbf{u}_0^{n-1} dans $\mathcal{H}_{u,0}$ satisfaisant le lemme 2.2 et vérifiant, pour une certaine constante positive η_{src}^δ ,

$$\|\mathbf{u}_0^n - \mathbf{u}_0^{n-1}\|_{\mathcal{H}_u}^2 \leq \eta_{\text{src}}^\delta \|V_{\text{src}}^n - V_{\text{src}}^{n-1}\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2. \quad (2.101)$$

Remarque 2.12 Cas particulier $n = 0$ (extension de la remarque 2.6). Nous supposons que \mathbf{u}_0^0 est telle que le lemme 2.3 soit vrai pour $n = 1$.

Démonstration. Le lemme 2.2 assure la constructibilité des vecteurs \mathbf{u}_0^n et \mathbf{u}_0^{n-1} dans $\mathcal{H}_{u,0}$ vérifiant $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top U_0^n = V_{\text{src}}^n$ et $\mathbf{A}_{\text{src}}^\top U_0^{n-1} = V_{\text{src}}^{n-1}$ pour tous $n = 1, \dots, N$. Ces constructions ne sont dépendantes que du vecteur des potentiels du stimulateur, de sorte que les U_0^n et U_0^{n-1} choisis comme,

$$U_0^n := \tilde{U}_0^n - (\gamma_0 \tilde{U}_0^n) \mathbf{1}_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} \quad \text{et} \quad U_0^{n-1} := \tilde{U}_0^{n-1} - (\gamma_0 \tilde{U}_0^{n-1}) \mathbf{1}_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}}, \quad (2.102)$$

satisfassent les propriétés de majoration du lemme 2.2, avec \tilde{U}_0^n et \tilde{U}_0^{n-1} vérifiant respectivement $\mathbf{A}_{\text{src}} \mathbf{A}_{\text{src}}^\top \tilde{U}_0^n = \mathbf{A}_{\text{src}} V_{\text{src}}^n$ et $\mathbf{A}_{\text{src}} \mathbf{A}_{\text{src}}^\top \tilde{U}_0^{n-1} = \mathbf{A}_{\text{src}} V_{\text{src}}^{n-1}$. En l'occurrence, nous avons donc que

$$U_0^n - U_0^{n-1} = Z - (\gamma_0 Z) \mathbf{1}_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}}, \quad (2.103)$$

avec Z vérifiant $\mathbf{A}_{\text{src}} \mathbf{A}_{\text{src}}^\top Z = \mathbf{A}_{\text{src}} (V_{\text{src}}^n - V_{\text{src}}^{n-1})$, alors,

$$\begin{aligned} \|U_0^n - U_0^{n-1}\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} &\leq \|Z\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} + |\gamma_0 Z| \|\mathbf{1}\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} \leq (1 + \sqrt{N_{\text{nd}}}) \|Z\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{nd}}}} \\ &\leq (1 + \sqrt{N_{\text{nd}}}) \|(\mathbf{A}_{\text{src}} \mathbf{A}_{\text{src}}^\top)^{-1}\|_2 \|\mathbf{A}_{\text{src}}\|_2 \|V_{\text{src}}^n - V_{\text{src}}^{n-1}\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}. \end{aligned} \quad (2.104)$$

Le reste de la démonstration est similaire à celle du lemme 2.2, et nous pouvons donc prouver le résultat souhaité pour une certaine constante positive η_{src}^δ dépendante de la matrice d'incidence \mathbf{A}_{src} , des longueurs des Γ_ℓ et d'une constante $\beta_{\partial\Omega}$. ■

Lemme 2.4 Contrôle des formes bilinéaires par les sources

Il existe deux constantes positives η_{src} et η_{src}^δ telles que pour tout N , les propriétés suivantes sont vérifiées,

$$\sum_{k=1}^N \Delta t a(\mathbf{u}_0^k, \mathbf{u}_0^k) + \sum_{k=1}^N \Delta t b(\mathbf{u}_0^k, \mathbf{u}_0^k) \leq \eta_{\text{src}} \sum_{k=1}^N \Delta t \|V_{\text{src}}^k\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}, \quad (2.105)$$

$$\sum_{k=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_0^k, \delta \mathbf{u}_0^k) + \sum_{k=1}^N \Delta t b(\delta \mathbf{u}_0^k, \delta \mathbf{u}_0^k) \leq \eta_{\text{src}}^\delta \sum_{k=1}^N \Delta t \|\delta V_{\text{src}}^k\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}, \quad (2.106)$$

où les dérivées discrètes temporelles sont notées comme,

$$\delta \mathbf{u}_0^k := \frac{\mathbf{u}_0^{k-1} - \mathbf{u}_0^k}{\Delta t} \quad \text{et} \quad \delta V_{\text{src}}^k := \frac{V_{\text{src}}^{k-1} - V_{\text{src}}^k}{\Delta t}. \quad (2.107)$$

Remarque 2.13 Cas particulier $n = 0$ (extension de la remarque 2.6). Nous supposons que \mathbf{u}_0^0 est telle que le lemme 2.4 soit vrai pour $n = 1$.

Démonstration. Partant des lemmes 2.2 et 2.3 et de la proposition 2.1, il est simple de tirer que pour tout $n = 1, \dots, N$ tel que $\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^{n-1} \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}} \subset \mathcal{H}_{u,0}$,

$$a(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) + b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) \leq M_\rho \|\mathbf{u}_0^n\|_{\mathcal{H}_u}^2 \leq M_\rho \eta_{\text{src}} \|V_{\text{src}}^n\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2, \quad (2.108)$$

$$\begin{aligned} a(\mathbf{u}_0^{n-1} - \mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^{n-1} - \mathbf{u}_0^n) + b(\mathbf{u}_0^{n-1} - \mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^{n-1} - \mathbf{u}_0^n) &\leq M_\rho \|\mathbf{u}_0^{n-1} - \mathbf{u}_0^n\|_{\mathcal{H}_u}^2 \\ &\leq M_\rho \eta_{\text{src}}^\delta \|V_{\text{src}}^{n-1} - V_{\text{src}}^n\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2. \end{aligned} \quad (2.109)$$

Aussi, multiplier respectivement par Δt et par $1/\Delta t$ les deux équations, et les sommer sur $n = 1, \dots, N$, permet d'obtenir les majorations suivantes

$$\sum_{n=1}^N \Delta t a(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) + \sum_{n=1}^N \Delta t b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) \leq M_\rho \eta_{\text{src}} \sum_{n=1}^N \Delta t \|V_{\text{src}}^n\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2, \quad (2.110)$$

$$\sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) + b(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) \leq M_\rho \eta_{\text{src}}^\delta \sum_{n=1}^N \Delta t \|\delta V_{\text{src}}^n\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2. \quad (2.111)$$

■

4.2 Calcul des estimés *a priori* et convergence faible

Le calcul des estimés *a priori* est une étape importante de cette démonstration d'existence. Ils permettent d'affirmer que nous sommes capables de contrôler et de quantifier l'énergie du système semi-discrétisé en donnant certaines bornes uniformes, et ainsi montrer que la solution converge vers une limite faible. L'ensemble des calculs et théorèmes qui vont suivre servent à la démonstration du théorème suivant.

Théorème 2.5 Contrôle des normes $L^2(0, T)$ discrète

Il existe une constante positive \mathcal{C} dépendante du temps final T , des sources V_{src} et de l'état initial \mathbf{u}_\star^0 , telles que nous ayons les bornes uniformes suivantes,

$$\sum_{n=1}^N \Delta t a(\mathbf{u}_\star^n, \mathbf{u}_\star^n) + \sum_{n=1}^N \Delta t b(\mathbf{u}_\star^n, \mathbf{u}_\star^n) \leq \mathcal{C} \quad \text{et} \quad \sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_\star^n, \delta \mathbf{u}_\star^n) \leq \mathcal{C}. \quad (2.112)$$

Démonstration. Voir les théorèmes intermédiaires 2.1 à 2.3 dans la suite. ■

4.2.1 Étape préliminaire

Pour cette étape préliminaire, nous partons de l'équation (2.69) dans $\mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$. Dans cette équation nous pouvons prendre comme fonction test $\phi_\star = \mathbf{u}_\star^n \in \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}}$, et obtenir l'égalité suivante

$$a(\mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n - \mathbf{u}^{n-1}, \mathbf{u}_\star^n) + \Delta t b(\mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^n) = -\Delta t (f([u_\star^n + u_0^n], h, t), [u_\star^n])_{\Omega_M}. \quad (2.113)$$

Nous pouvons ensuite remplacer \mathbf{u}^{n-1} par sa décomposition $\mathbf{u}^{n-1} := \mathbf{u}_\star^{n-1} + \mathbf{u}_0^{n-1}$ et introduire les notations suivantes pour les dérivées discrètes,

$$\delta \mathbf{u}_\star^n := \frac{\mathbf{u}_\star^n - \mathbf{u}_\star^{n-1}}{\Delta t}, \quad \text{et} \quad \delta \mathbf{u}_0^n := \frac{\mathbf{u}_0^n - \mathbf{u}_0^{n-1}}{\Delta t}, \quad (2.114)$$

de sorte à réordonner les termes de l'équation (2.113) et obtenir,

$$\begin{aligned} \Delta t a(\delta \mathbf{u}_\star^n, \mathbf{u}_\star^n) + \Delta t b(\mathbf{u}_\star^n, \mathbf{u}_\star^n) &= -\Delta t a(\delta \mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^n) \\ &\quad - \Delta t b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^n) - \Delta t (f([u_\star^n + u_0^n], h, t), [u_\star^n])_{\Omega_M}. \end{aligned} \quad (2.115)$$

En premier lieu, grâce à l'hypothèse 2.2 sur f , à l'inégalité de Young (2.75) et à la définition de la forme bilinéaire a , la valeur absolue du terme ionique peut être bornée supérieurement comme suit,

$$\begin{aligned} \Delta t \left| (f([u_\star^n + u_0^n], h, t), [u_\star^n])_{\Omega_M} \right| &\leq \lambda \Delta t (|[u_\star^n + u_0^n]|, |[u_\star^n]|)_{\Omega_M} \\ &\leq \lambda \Delta t (|[u_\star^n]|, |[u_\star^n]|)_{\Omega_M} + \lambda \Delta t (|[u_0^n]|, |[u_\star^n]|)_{\Omega_M} \\ &\leq \kappa \Delta t a(\mathbf{u}_\star^n, \mathbf{u}_\star^n) + \frac{\kappa \Delta t}{2} a(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) + \frac{\kappa \Delta t}{2} a(\mathbf{u}_\star^n, \mathbf{u}_\star^n), \end{aligned} \quad (2.116)$$

où nous avons introduit la constante positive ionique $\kappa := \lambda/c_m$.

Deuxièmement, nous rappelons l'identité de polarisation suivante,

$$2 \langle x, y \rangle = \langle x, x \rangle + \langle y, y \rangle - \langle x - y, x - y \rangle. \quad (2.117)$$

Combinée à l'inégalité de Young, cette identité permet d'obtenir les trois majorations sur les formes bilinéaires suivantes,

$$-\Delta t a(\delta \mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^n) = \Delta t a(-\delta \mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^n) \leq \frac{\Delta t}{2\kappa} a(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) + \frac{\kappa \Delta t}{2} a(\mathbf{u}_\star^n, \mathbf{u}_\star^n), \quad (2.118a)$$

$$-\Delta t b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^n) = \Delta t b(-\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^n) \leq \frac{\Delta t}{2} b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) + \frac{\Delta t}{2} b(\mathbf{u}_\star^n, \mathbf{u}_\star^n), \quad (2.118b)$$

$$\Delta t a(\delta \mathbf{u}_\star^n, \mathbf{u}_\star^n) = \frac{\Delta t^2}{2} a(\delta \mathbf{u}_\star^n, \delta \mathbf{u}_\star^n) + \frac{1}{2} a(\mathbf{u}_\star^n, \mathbf{u}_\star^n) - \frac{1}{2} a(\mathbf{u}_\star^{n-1}, \mathbf{u}_\star^{n-1}). \quad (2.118c)$$

Finalement, en regroupant chacun des termes et en multipliant par 2 toute l'inégalité ainsi dégagée, nous obtenons le lemme suivant.

LEMME

Lemme 2.5 Majoration intermédiaire

L'inégalité suivante est vérifiée pour $n = 1, \dots, N$,

$$\begin{aligned} \Delta t^2 a(\delta \mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n) + a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) - a(\mathbf{u}_*^{n-1}, \mathbf{u}_*^{n-1}) + \Delta t b(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) \\ \leq 4\kappa \Delta t a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) + \Delta t \eta_0^n, \end{aligned} \quad (2.119)$$

où la constante positive η_0^n dépend des données à travers $\delta \mathbf{u}_0^n$ et \mathbf{u}_0^n , et est donnée par

$$\eta_0^n := \frac{1}{\kappa} a(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) + \kappa a(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) + b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n). \quad (2.120)$$

4.2.2 Premier estimé

Premièrement, dans le but d'obtenir le premier estimé, nous extrayons de l'équation (2.119) (lemme 2.5) l'inégalité suivante,

$$(1 - 4\kappa \Delta t) a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) \leq a(\mathbf{u}_*^{n-1}, \mathbf{u}_*^{n-1}) + \Delta t \eta_0^n, \quad (2.121)$$

et nous utilisons la propriété suivante.

Proposition 2.2. Pour tout $0 < \alpha < 1$ et quel que soit $\varepsilon > 0$ tel que $0 < \alpha < 1 - \varepsilon$, alors l'inégalité suivante est vérifiée,

$$(1 - \alpha)^{-1} \leq 1 + \frac{\alpha}{\varepsilon}. \quad (2.122)$$

Démonstration. La démonstration tient dans le calcul élémentaire suivant,

$$\begin{aligned} \alpha \leq 1 - \varepsilon &\iff 1 - \alpha \geq \varepsilon \iff \frac{1}{1 - \alpha} \leq \frac{1}{\varepsilon} \iff \frac{\alpha}{1 - \alpha} \leq \frac{\alpha}{\varepsilon} \\ &\iff 0 \leq \frac{\alpha}{\varepsilon} - \frac{\alpha}{1 - \alpha} = \frac{\alpha}{\varepsilon} - \frac{1 - 1 + \alpha}{1 - \alpha} = \left(1 + \frac{\alpha}{\varepsilon}\right) - \frac{1}{1 - \alpha}. \end{aligned}$$

■

En premier lieu, nous supposons que le pas de temps est tel que

$$\Delta t < \frac{1}{4\kappa} = \frac{c_m}{4\lambda}. \quad (2.123)$$

Ainsi, nous pouvons appliquer la proposition 2.2 en prenant $\alpha = 4\kappa \Delta t$ et $\varepsilon = \frac{1}{2}$, de sorte à obtenir la relation suivante,

$$(1 - 4\kappa \Delta t)^{-1} \leq 1 + 8\kappa \Delta t. \quad (2.124)$$

Celle-ci est réinjectée dans l'équation (2.121), et nous obtenons la majoration

$$a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) \leq (1 + 8\kappa \Delta t) \left(a(\mathbf{u}_*^{n-1}, \mathbf{u}_*^{n-1}) + \Delta t \eta_0^n \right). \quad (2.125)$$

Cette relation peut être développée par récurrence, de sorte à montrer que pour tout $n = 1, \dots, N$ nous avons,

$$a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) \leq \exp(8\kappa T) (\eta_0 + \eta_1), \quad (2.126)$$

avec les coefficients positifs dépendants des différents \mathbf{u}_0^k et de l'état initial \mathbf{u}_*^0 ,

$$\eta_0 := \sum_{k=1}^N \Delta t \eta_0^k \quad \text{et} \quad \eta_1 := a(\mathbf{u}_*^0, \mathbf{u}_*^0). \quad (2.127)$$

Nous obtenons ainsi le premier estimé suivant.

THÉORÈME INTERMÉDIAIRE

Théorème Intermédiaire 2.1 Estimé sur $a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n)$ et sur sa norme $L^2(0, T)$ discrète (Thm. 2.5)

Le terme $a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n)$ est contrôlé pour tout $n = 1, \dots, N$, ainsi que sa norme L^2 discrète en temps,

$$a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) \leq \mathcal{C}_1, \quad \text{et} \quad \sum_{n=1}^N \Delta t a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) \leq \mathcal{C}_2, \quad (2.128)$$

selon deux constantes positives \mathcal{C}_1 et \mathcal{C}_2 dépendant du temps final T , des sources à travers de l'ensemble des majorations de \mathbf{u}_0^n (lemme 2.4) et de l'état initial \mathbf{u}_*^0 ,

$$\mathcal{C}_1 := \exp(8\kappa T) (\eta_0 + \eta_1) \quad \text{et} \quad \mathcal{C}_2 := T\mathcal{C}_1, \quad (2.129)$$

où η_0 et η_1 sont données à l'équation (2.127).

4.2.3 Deuxième estimé

Pour obtenir le deuxième estimé, nous sommons l'équation (2.119) (lemme 2.5) sur $n = 1, \dots, N$ et nous extrayons l'inégalité suivante,

$$\sum_{n=1}^N \Delta t b(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) \leq 4\kappa \sum_{n=1}^N \Delta t a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) + a(\mathbf{u}_*^0, \mathbf{u}_*^0) + \sum_{n=1}^N \Delta t \eta_0^n. \quad (2.130)$$

En réutilisant le premier estimé équation (2.128), nous obtenons le second.

THÉORÈME INTERMÉDIAIRE

Théorème Intermédiaire 2.2 Estimé sur la norme $L^2(0, T)$ discrète de $b(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n)$ (Thm. 2.5)

La norme $L^2(0, T)$ discrète de $b(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n)$ est contrôlée comme,

$$\sum_{n=1}^N \Delta t b(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) \leq \mathcal{C}_3, \quad (2.131)$$

avec la constante positive \mathcal{C}_3 dépendant du temps final T , des sources à travers de l'ensemble des majorations de \mathbf{u}_0^n (lemme 2.4) et de l'état initial \mathbf{u}_*^0 ,

$$\mathcal{C}_3 := (1 + 4\kappa T \exp(8\kappa T)) (\eta_0 + \eta_1), \quad (2.132)$$

où η_0 et η_1 sont données à l'équation (2.127).

4.2.4 Troisième estimé

Nous souhaitons maintenant obtenir un estimé sur les dérivées discrètes en temps. Pour cela, nous reprenons la formulation variationnelle donnée à l'équation (2.69) dans $\mathcal{H}_{u,0}^{\ker}$,

$$\begin{aligned} & a(\mathbf{u}_*^n + \mathbf{u}_0^n, \phi_*) + \Delta t b(\mathbf{u}_*^n + \mathbf{u}_0^n, \phi_*) \\ &= a(\mathbf{u}^{n-1}, \phi_*) - \Delta t (f([u_*^n + u_0^n], h, t), [\phi_*])_{\Omega_M}, \end{aligned}$$

et nous prenons comme fonction test $\phi_* = \mathbf{u}_*^n - \mathbf{u}_*^{n-1} \in \mathcal{H}_{u,0}^{\ker}$. En réutilisant les notations introduites à l'équation (2.114), c'est-à-dire

$$\delta \mathbf{u}_*^n := \frac{\mathbf{u}_*^n - \mathbf{u}_*^{n-1}}{\Delta t}, \quad \text{et} \quad \delta \mathbf{u}_0^n := \frac{\mathbf{u}_0^n - \mathbf{u}_0^{n-1}}{\Delta t},$$

l'équation (2.69) divisée par Δt permet d'obtenir l'égalité suivante,

$$\begin{aligned} \Delta t a(\delta \mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n) + \Delta t b(\mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n) &= -\Delta t a(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_*^n) \\ &- \Delta t b(\mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_*^n) - \Delta t (f([u_*^n + u_0^n], h, t), [\delta u_*^n])_{\Omega_M}. \end{aligned} \quad (2.133)$$

Le terme ionique peut être borné de la même manière que dans les estimations précédentes, c'est-à-dire en utilisant la formule de Young (2.75). Pour cela nous appliquons l'hypothèse 2.2, suivie de l'inégalité pour des coefficients égaux $\varepsilon = 1/(4\kappa)$, où $\kappa = \lambda/c_m$ est la constante positive déjà définie,

$$\begin{aligned} \Delta t \left| (f([u_*^n + u_0^n], h, t), [\delta u_*^n])_{\Omega_M} \right| &\leq \lambda \Delta t (|[u_*^n + u_0^n]|, |[\delta u_*^n]|)_{\Omega_M} \\ &\leq \lambda \Delta t (|[u_*^n]|, |[\delta u_*^n]|)_{\Omega_M} + \lambda \Delta t (|[u_0^n]|, |[\delta u_*^n]|)_{\Omega_M} \\ &\leq \frac{\Delta t}{4} a(\delta \mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n) + 2\kappa^2 \Delta t a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) + 2\kappa^2 \Delta t a(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n). \end{aligned} \quad (2.134)$$

Par ailleurs, en appliquant l'identité de polarisation (2.117) et l'inégalité de Young (2.75) avec le coefficient $1/2$, il est possible d'obtenir les deux majorations suivantes,

$$\Delta t b(\mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n) \geq \frac{1}{2} b(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) - \frac{1}{2} b(\mathbf{u}_*^{n-1}, \mathbf{u}_*^{n-1}), \quad (2.135a)$$

$$-\Delta t a(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_*^n) = \Delta t a(-\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_*^n) \leq \Delta t a(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) + \frac{\Delta t}{4} a(\delta \mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n). \quad (2.135b)$$

Les trois dernières majorations peuvent être réinjectée dans l'équation (2.133), de sorte à obtenir l'inégalité suivante subséquentement multipliée par 2,

$$\begin{aligned} \Delta t a(\delta \mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n) + b(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) - b(\mathbf{u}_*^{n-1}, \mathbf{u}_*^{n-1}) \\ \leq \Delta t \eta_2^n + 4\kappa^2 \Delta t a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) - b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_*^n - \mathbf{u}_*^{n-1}). \end{aligned} \quad (2.136)$$

où la constante positive η_2^n dépend des données à travers $\delta \mathbf{u}_0^n$ et \mathbf{u}_0^n comme,

$$\eta_2^n := 2a(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) + 4\kappa^2 a(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n). \quad (2.137)$$

En sommant sur $n = 1, \dots, N$ l'équation (2.136) et en réutilisant de la première estimation en norme discrète $L^2(0, T)$ (2.128), nous obtenons la majoration suivante

$$\begin{aligned} \sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n) + b(\mathbf{u}_*^N, \mathbf{u}_*^N) &\leq - \sum_{n=1}^N b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_*^n - \mathbf{u}_*^{n-1}) \\ &+ 4\kappa^2 T \exp(8\kappa T) (\eta_0 + \eta_1) + \eta_2 + \eta_3. \end{aligned} \quad (2.138)$$

avec les constantes positives déjà définies η_0 et η_1 , et les deux suivantes qui dépendent aussi des données et de l'état initial \mathbf{u}_\star^0 ,

$$\eta_2 := \sum_{n=1}^N \Delta t \eta_2^n \quad \text{et} \quad \eta_3 := b(\mathbf{u}_\star^0, \mathbf{u}_\star^0). \quad (2.139)$$

L'équation (2.138) fait toujours apparaître des termes mixtes $b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^n - \mathbf{u}_\star^{n-1})$. Celui-ci est en premier lieu réorganiser de sorte à faire apparaître la dérivée en temps discrète $\delta \mathbf{u}_0^n$,

$$- \sum_{n=1}^N b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^n - \mathbf{u}_\star^{n-1}) = b(\mathbf{u}_0^0, \mathbf{u}_\star^0) - b(\mathbf{u}_0^N, \mathbf{u}_\star^N) + \sum_{n=1}^N \Delta t b(\delta \mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^{n-1}). \quad (2.140)$$

Les termes mixtes nouvellement créés sont traités en appliquant l'inégalité de Young traditionnelle ($\varepsilon = 1$), de sorte que nous ayons la majoration suivante,

$$\begin{aligned} - \sum_{n=1}^N b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_\star^n - \mathbf{u}_\star^{n-1}) &\leq \sum_{n=1}^N \frac{\Delta t}{2} b(\mathbf{u}_\star^{n-1}, \mathbf{u}_\star^{n-1}) + \sum_{n=1}^N \frac{\Delta t}{2} b(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) \\ &\quad + \frac{1}{2} b(\mathbf{u}_0^0, \mathbf{u}_0^0) + \frac{1}{2} \eta_3 + \frac{1}{2} b(\mathbf{u}_0^N, \mathbf{u}_0^N) + \frac{1}{2} b(\mathbf{u}_\star^N, \mathbf{u}_\star^N). \end{aligned} \quad (2.141)$$

Finalement, nous pouvons réutiliser les estimations précédentes (2.128) et (2.131) pour obtenir l'estimation suivante,

$$\begin{aligned} &\sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_\star^n, \delta \mathbf{u}_\star^n) + \frac{1}{2} b(\mathbf{u}_\star^N, \mathbf{u}_\star^N) \\ &\leq \frac{1}{2} ((1 + 4\kappa(1 + 2\kappa)T \exp(8\kappa T)) (\eta_0 + \eta_1) + \eta_2 + 3\eta_3 + \eta_4 + \eta_5), \end{aligned} \quad (2.142)$$

où les deux nouvelles constantes positives sont données par,

$$\eta_4 := \sum_{n=1}^N \Delta t b(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) \quad \text{et} \quad \eta_5 := b(\mathbf{u}_0^0, \mathbf{u}_0^0) + b(\mathbf{u}_0^N, \mathbf{u}_0^N). \quad (2.143)$$

En négligeant le terme positif $\frac{1}{2} b(\mathbf{u}_\star^N, \mathbf{u}_\star^N)$, nous obtenons ainsi le troisième estimé concernant la norme $L^2(0, T)$ discrète de $a(\delta \mathbf{u}_\star^n, \delta \mathbf{u}_\star^n)$.

Théorème Intermédiaire 2.3 Estimé sur la norme $L^2(0, T)$ discrète de $a(\delta \mathbf{u}_\star^n, \delta \mathbf{u}_\star^n)$ (Thm. 2.5)

La norme $L^2(0, T)$ discrète de $a(\delta \mathbf{u}_\star^n, \delta \mathbf{u}_\star^n)$ est contrôlée comme,

$$\sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_\star^n, \delta \mathbf{u}_\star^n) \leq \mathcal{C}_4. \quad (2.144)$$

où la constante positive \mathcal{C}_4 dépendant du temps final T , des sources à travers de l'ensemble des majorations de \mathbf{u}_0^n (lemme 2.4) et de l'état initial \mathbf{u}_\star^0 ,

$$\mathcal{C}_4 := \frac{1}{2} ((1 + 4\kappa(1 + 2\kappa)T \exp(8\kappa T)) (\eta_0 + \eta_1) + \eta_2 + 3\eta_3 + \eta_4 + \eta_5), \quad (2.145)$$

avec $\eta_0, \eta_1, \eta_2, \eta_3$ et η_4 données aux équations (2.127), (2.139) et (2.143).

Remarque 2.14 Cas particulier $n = 0$ (extension de la remarque 2.6). Nous supposons que \mathbf{u}_0^0 est telle toutes les opérations menant au théorème intermédiaire 2.3 soient licites pour $n = 0$, et que ce théorème intermédiaire soit vrai pour $n = 1$.

4.2.5 Convergence faible dans $L^2(0, T; \mathcal{H}_{u,0}) \times L^2(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}})$

Les estimés précédents nous ont permis d'établir des bornes uniformes au théorème 2.5. Il reste cependant à montrer que ces bornes impliquent l'existence d'une limite faible de notre suite de solutions. Considérons les reconstructions à droite sur $[0, T)$ suivantes,

$$\begin{cases} \bar{\mathbf{u}}^N = (\bar{u}^N, \bar{u}_1^N, \bar{u}_1^N, \dots, \bar{u}_L^N, \bar{U}^N) \in L^2(0, T; \mathcal{H}_{u,0}), & (2.146a) \\ \bar{J}_{\text{src}}^N \in L^2(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}), & (2.146b) \end{cases}$$

définies comme

$$(\bar{\mathbf{u}}^N(t), \bar{J}_{\text{src}}^N(t)) := (\mathbf{u}^n, J_{\text{src}}^n) \quad \text{si } t \in (t_{n-1}, t_n], \quad \text{pour } n = 1, \dots, N. \quad (2.147)$$

Une illustration d'une reconstruction est donnée dans la figure 2.6.

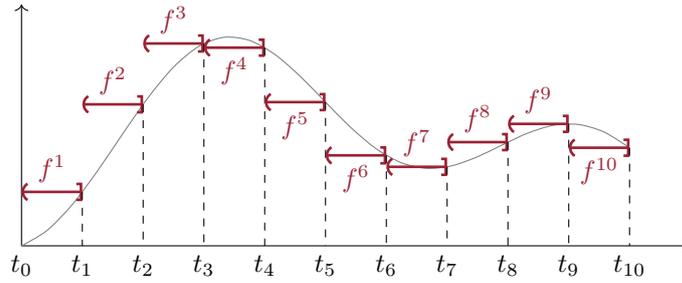


FIGURE 2.6 - Illustration de la reconstruction pour un certain \bar{J}^N et pour $N = 10$.

Borne uniforme pour $\bar{\mathbf{u}}^N$ dans $L^2(0, T; \mathcal{H}_{u,0})$. D'après les sections précédentes, il existe une décomposition à chaque $n = 1, \dots, N$ telle que $\mathbf{u}^n = \mathbf{u}_*^n + \mathbf{u}_0^n$, et nous avons la borne suivante,

$$\begin{aligned} \|\bar{\mathbf{u}}^N\|_{L^2(0,T;\mathcal{H}_{u,0})}^2 &= \int_{0,T} \|\bar{\mathbf{u}}^N\|_{\mathcal{H}_{u,0}}^2 = \sum_{n=1}^N \int_{t_{n-1}}^{t_n} \|\mathbf{u}^n\|_{\mathcal{H}_{u,0}}^2 = \sum_{n=1}^N \Delta t \|\mathbf{u}^n\|_{\mathcal{H}_{u,0}}^2 \\ &\leq \sum_{n=1}^N \Delta t \|\mathbf{u}_*^n\|_{\mathcal{H}_{u,0}}^2 + \sum_{n=1}^N \Delta t \|\mathbf{u}_0^n\|_{\mathcal{H}_{u,0}}^2 \end{aligned} \quad (2.148)$$

De plus, chacun de termes peut être uniformément borné grâce au lemme 2.4, à la proposition 2.1 et au théorème 2.5,

$$\begin{aligned} \sum_{n=1}^N \Delta t \|\mathbf{u}_0^n\|_{\mathcal{H}_{u,0}}^2 &\leq \frac{1}{m_\rho} \sum_{n=1}^N \Delta t [a(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) + b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n)] \\ &\leq \eta_{\text{src}} \sum_{n=1}^N \Delta t V_{\text{src}}^n = \eta_{\text{src}} \|V_{\text{src}}\|_{L^2(0,T;\mathbb{R}^{N_c})}^2, \end{aligned} \quad (2.149a)$$

$$\sum_{n=1}^N \Delta t \|\mathbf{u}_*^n\|_{\mathcal{H}_{u,0}}^2 \leq \frac{1}{m_\rho} \sum_{n=1}^N \Delta t [a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) + b(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n)] \leq \frac{\mathcal{C}}{m_\rho}. \quad (2.149b)$$

Ainsi, $\|\bar{\mathbf{u}}^N\|_{L^2(0,T;\mathcal{H}_{u,0})}$ est uniformément borné. De plus, comme l'espace $L^2(0,T;\mathcal{H}_{u,0})$ est un espace de Hilbert, alors la suite $(\bar{\mathbf{u}}^N)_{N \in \mathbb{N}}$ admet une sous-suite faiblement convergente vers un certain $\bar{\mathbf{u}}^\infty \in L^2(0,T;\mathcal{H}_{u,0})$.

Borne uniforme pour \bar{J}_{src}^N dans $L^2(0,T;\mathbb{R}^{N_c})$. D'après la définition de la reconstruction \bar{J}_{src}^N , nous avons l'égalité suivante,

$$\|\bar{J}_{\text{src}}^N\|_{L^2(0,T;\mathbb{R}^{N_c})}^2 = \int_{0,T} \|\bar{J}_{\text{src}}^N\|_{\mathcal{H}_{u,0}}^2 = \sum_{n=1}^N \int_{t_{n-1}}^{t_n} \|J_{\text{src}}^n\|_{\mathbb{R}^{N_c}}^2 = \sum_{n=1}^N \Delta t \|J_{\text{src}}^n\|_{\mathbb{R}^{N_c}}^2. \quad (2.150)$$

Par ailleurs, d'après la sous-sous-section 3.2.1, pour chaque élément e_k d'une base arbitraire $E = (e_1, \dots, e_{N_{\text{src}}})$ de $\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$, il existe $\phi_k \in \mathcal{H}_{u,0}$ tel que $e_k = \mathbf{A}_{\text{src}}^\top \Phi_k$, et nous avons $J_{\text{src}}^n \cdot e_k = w_k^n$ pour les $w_k^n \in \mathbb{R}$ définis par,

$$w_k^n = -a(\delta \mathbf{u}^n, \phi_k) - b(\mathbf{u}^n, \phi_k) - (f([u^n], h, t), [\phi_k])_{\Omega_M}. \quad (2.151)$$

Les $(w_k^n)_{k=1}^{N_{\text{src}}}$ sont donc les coordonnées dans la base E de J_{src}^n . De plus, comme toutes les normes sont équivalentes sur $\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$, il existe une constante positive $\alpha > 0$ telle que,

$$\Delta t \|J_{\text{src}}^n\|_{\mathbb{R}^{N_c}} \leq \alpha \sum_{k=1}^{N_{\text{src}}} \Delta t |w_k^n|, \quad (2.152)$$

et il suffit donc de contrôler le terme de droite de l'équation précédente pour tout $n = 1, \dots, N$. Ainsi, partant de l'équation (2.151), et en appliquant l'inégalité triangulaire, nous avons la majoration suivante,

$$\Delta t |w_k^n| \leq \Delta t |a(\delta \mathbf{u}^n, \phi_k)| + \Delta t |b(\mathbf{u}^n, \phi_k)| + \Delta t |(f([u^n], h, t), [\phi_k])_{\Omega_M}|. \quad (2.153)$$

Chaque terme peut être majoré comme suit, grâce à l'identité de polarisation (2.117), l'hypothèse 2.2, l'inégalité de Young (2.75), et à la définition de la forme bilinéaire a ,

$$\begin{aligned} \Delta t |a(\delta \mathbf{u}^n, \phi_k)| &\leq \Delta t |a(\delta \mathbf{u}_*^n, \phi_k)| + \Delta t |a(\delta \mathbf{u}_0^n, \phi_k)| \\ &\leq \frac{\Delta t}{2} a(\delta \mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n) + \frac{\Delta t}{2} a(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) + \Delta t a(\phi_k, \phi_k) \end{aligned} \quad (2.154a)$$

$$\begin{aligned} \Delta t |b(\mathbf{u}^n, \phi_k)| &\leq \Delta t |b(\mathbf{u}_*^n, \phi_k)| + \Delta t |b(\mathbf{u}_0^n, \phi_k)| \\ &\leq \frac{\Delta t}{2} b(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) + \frac{\Delta t}{2} b(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) + \Delta t b(\phi_k, \phi_k) \end{aligned} \quad (2.154b)$$

$$\begin{aligned} |(f([u^n], h, t), [\phi_k])_{\Omega_M}| &\leq \lambda \Delta t ([u_*^n], [\phi_k])_{\Omega_M} + \lambda \Delta t ([u_0^n], [\phi_k])_{\Omega_M} \\ &\leq \frac{\kappa \Delta t}{2} a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) + \frac{\kappa \Delta t}{2} a(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) + \kappa \Delta t a(\phi_k, \phi_k), \end{aligned} \quad (2.154c)$$

où κ est le coefficient déjà défini $\kappa = \lambda/c_m$. Conséquemment, en regroupant l'ensemble de ces majorations nous obtenons

$$\|\bar{J}_{\text{src}}^N\|_{L^2(0,T;\mathbb{R}^{N_c})}^2 \leq \alpha \sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^{N_{\text{src}}} \Delta t |w_k^n| \leq \frac{\alpha N_{\text{src}}}{2} A_* + \frac{\alpha N_{\text{src}}}{2} A_0 + \alpha T A_\phi. \quad (2.155)$$

où A_* , A_0 et A_ϕ sont donnés par les expressions suivantes,

$$A_* := \sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n) + \kappa \Delta t a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n) + \Delta t b(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n), \quad (2.156a)$$

$$A_0 := \sum_{n=1}^N \Delta ta (\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) + \kappa \Delta ta (\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) + \Delta tb (\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n), \quad (2.156b)$$

$$A_\phi := \sum_{k=1}^{N_{\text{src}}} (1 + \kappa) a (\phi_k, \phi_k) + b (\phi_k, \phi_k). \quad (2.156c)$$

Les termes A_\star et A_0 sont respectivement majorés à partir les théorème 2.5 et lemme 2.4. Le terme A_ϕ peut quant à lui être majoré en utilisant le lemme 2.2 dans une version alternative et la proposition 2.1. En effet, dans un premier temps, à partir du lemme 2.2, nous avons que pour tout $k = 1, \dots, N_{\text{src}}$ il existe une constante positive η_{src} telle que

$$\|\phi_k\|_{\mathcal{H}_u}^2 \leq \eta_{\text{src}} \|e_k\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2, \quad (2.157)$$

et en suivant, à partir de la proposition 2.1, il existe une constante positive M_ρ telle que,

$$a (\phi_k, \phi_k) + b (\phi_k, \phi_k) \leq \frac{1}{M_\rho} \|\phi_k\|_{\mathcal{H}_u}^2 \leq \frac{\eta_{\text{src}}}{M_\rho} \|e_k\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2. \quad (2.158)$$

Par ailleurs nous avons que $\kappa > 0$, donc il existe une constante positive \mathcal{C}_5 dépendante du choix de la base E , telle que,

$$A_\phi \leq (1 + \kappa) \frac{\eta_{\text{src}}}{M_\rho} \sum_{k=1}^{N_{\text{src}}} \|e_k\|_{\mathbb{R}^{N_{\text{src}}}}^2 \leq \mathcal{C}_5. \quad (2.159)$$

Ainsi, $\|\bar{\mathcal{J}}_{\text{src}}^N\|_{L^2(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}})}$ est uniformément borné. De plus, comme l'espace $L^2(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}})$ est lui aussi un espace de Hilbert, alors la suite $(\bar{\mathcal{J}}_{\text{src}}^N)_{N \in \mathbb{N}}$ admet une sous-suite faiblement convergente vers un certain $\bar{\mathcal{J}}_{\text{src}}^\infty \in L^2(0, T; \mathbb{R}^{N_{\text{src}}})$. De plus, cette suite converge aussi fortement du fait de la dimension finie.

4.3 Convergence forte des tensions des condensateurs

Dans cette sous-section, nous abordons la convergence forte de la solution. Ceci est nécessaire car le terme source ionique est non linéaire, donc la convergence forte de la tension transmembranaire est requise dans $L^2(0, T; L^2(\Omega_M))$.

Reconstructions en temps. Soit $\bar{\mathbf{u}}^N = (\bar{u}^N, \bar{u}_i^N, \bar{u}_1^N, \dots, \bar{u}_L^N, \bar{U}^N) \in L^2(0, T; \mathcal{H}_{u,0})$, la reconstruction à droite sur $[0, T]$, définie à l'équation (2.147). Comme chacun des \mathbf{u}^n est décomposable en $\mathbf{u}^n = \mathbf{u}_\star^n + \mathbf{u}_0^n$, alors $\bar{\mathbf{u}}^N$ l'est aussi comme $\bar{\mathbf{u}}^N := \bar{\mathbf{u}}_\star^N + \bar{\mathbf{u}}_0^N$, avec $\bar{\mathbf{u}}_\star^N \in L^2(0, T; \mathcal{H}_{u,0}^{\text{ker}})$ et la reconstruction du relèvement $\bar{\mathbf{u}}_0^N$ données par

$$\begin{cases} \bar{\mathbf{u}}_\star^N := (\bar{u}_\star^N, \bar{u}_{\star,i}^N, \bar{u}_{\star,1}^N, \dots, \bar{u}_{\star,L}^N, \bar{U}_\star^N), & (2.160a) \\ \bar{\mathbf{u}}_0^N := (\bar{u}_0^N, \bar{u}_{0,i}^N, \bar{u}_{0,1}^N, \dots, \bar{u}_{0,L}^N, \bar{U}_0^N). & (2.160b) \end{cases}$$

Pour l'ensemble des reconstructions l'état initial $\mathbf{u}^0 = \mathbf{u}_\star^0 + \mathbf{u}_0^0$ est bien déterminé en vertu des remarques 2.6, 2.8 et 2.11 à 2.14.

Théorème pour la convergence forte. Dans le but de prouver la convergence forte, nous cherchons à utiliser la compacité de $[\bar{u}_\star^N]$ et de $[\bar{u}_0^N]$ dans l'espace de Bochner $L^2(0, T; L^2(\Omega_M))$ grâce au théorème de Aubin-Simon, (théorème 2.1 de [61]) suivant.

Théorème 2.6 Aubin-Simon (théorème 2.1 de [61])

Soient B un espace de Banach, $q \in [1, +\infty)$ et $\mathcal{F} \subset L^q(0, T; B)$. Si \mathcal{F} satisfait les conditions suivantes,

- H1.** pour tout f dans \mathcal{F} , il existe $Pf \in L^q(\mathbb{R}; B)$ tel que $Pf = f$ p.p. sur $(0, T)$, et $\|Pf\|_{L^q(\mathbb{R}; B)} < C$, pour une certaine constante C ne dépendant que de \mathcal{F} ,
- H2.** pour tout $\psi \in C_c^\infty(\mathbb{R}; \mathbb{R})$, la famille $\mathcal{P}(\psi) = \{\int_{\mathbb{R}} (Pf)\psi dt \mid f \in \mathcal{F}\}$ est relativement compacte dans B ,
- H3.** lorsque h tend vers 0, $\|Pf(\cdot + h) - Pf\|_{L^q(\mathbb{R}; B)} \rightarrow 0$ uniformément en f , alors \mathcal{F} est relativement compacte dans $L^q(\mathbb{R}; B)$.

4.3.1 Choix de la suite

L'une des premières difficultés est de déterminer ce que sera notre suite $(u^n)_{n \in \mathbb{N}}$. En effet, si le but est d'étudier la convergence forte de celle-ci, il faut, à cause des hypothèses du théorème 2.6, montrer que la suite des dérivées au sens faible est bornée dans un certain espace L^q .

Or, les estimations obtenues au théorème 2.5 ne donnent des bornes que pour les inconnues du système qui ont, justement, des dérivées dans le modèle. Il est donc impossible de contrôler les dérivées associées à la totalité des inconnues \mathbf{u} .

Lorsque nous avons introduit les deux formes bilinéaires a et b , nous avons fait la remarque 2.5 sur le fait que a et b avaient des noyaux non triviaux. En l'occurrence, seuls les potentiels intervenant dans le calcul de tensions associées à un condensateur apparaissent dans le calcul de a . C'est aussi ces seules tensions qui apparaissent en tant que dérivée temporelle dans le modèle.

Aussi, nous définissons $\mathbf{v} : \mathcal{H}_u \mapsto \mathcal{H}_v$, l'application linéaire d'extraction des tensions des condensateurs, comme,

$$\mathbf{v}(\mathbf{u}) := ([u], \mathbf{A}_{1,c}^\top u_1, \dots, \mathbf{A}_{L,c}^\top u_L, \mathbf{A}_c^\top U), \quad (2.161)$$

où l'espace \mathcal{H}_v des tensions associées aux condensateurs, équipé de la norme naturelle $\|\cdot\|_{\mathcal{H}_v}$, est donné par,

$$\mathcal{H}_v := \mathcal{H}^1(\Omega_M) \times L^2(\Gamma_1)^{N_{1,c}} \times \dots \times L^2(\Gamma_L)^{N_{L,c}} \times \mathbb{R}^{N_c}. \quad (2.162)$$

Ainsi, dans le cadre du théorème, nous considérons la suite $(\mathbf{v}(\bar{\mathbf{u}}^N))_{N \in \mathbb{N}}$ avec la notation abrégée $(\mathbf{v}^N)_{N \in \mathbb{N}}$.

4.3.2 Application du théorème

Pour appliquer le théorème de Aubin-Simon, nous devons dans un premier temps vérifier ses hypothèses dans notre cas.

Choix des espaces. Dans le cadre du théorème précédent, nous prenons $q = 2$ et l'espace de Hilbert B suivant,

$$B := L^2(\Omega_M) \times L^2(\Gamma_1)^{N_{1,c}} \times \dots \times L^2(\Gamma_L)^{N_{L,c}} \times \mathbb{R}^{N_c}. \quad (2.163)$$

H1 du théorème 2.6. Pour la suite, nous fixons une fonction $\varphi \in C_c^\infty(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ telle que $\varphi(t) \in [0, 1]$ pour tout $t \in \mathbb{R}$, et en particulier $\varphi(t) = 1$ sur $t \in [0, T]$. De plus, soit un paramètre arbitraire $\delta > 0$ tel que $\varphi(t) = 0$ si $t \notin (-T + \delta, 2T - \delta)$. Nous considérons $\tilde{\mathbf{v}}^N$ défini par,

$$\tilde{\mathbf{v}}^N(t) := \begin{cases} \mathbf{v}^N(-t) & \text{si } t \in (-T, 0), \\ \mathbf{v}^N(t) & \text{si } t \in [0, T], \\ \mathbf{v}^N(2T - t) & \text{si } t \in (T, 2T), \end{cases} \quad (2.164)$$

et l'opérateur de prolongement P défini comme $P\mathbf{v}^N(t) = \varphi(t)\tilde{\mathbf{v}}^N(t)$. Voir la partie supérieure de la figure 2.7 pour une illustration.

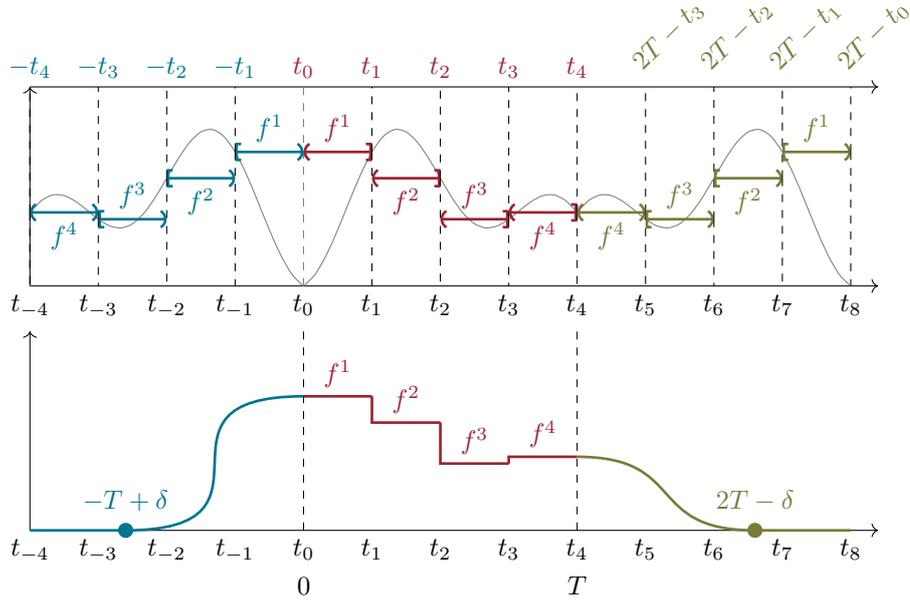


FIGURE 2.7 – Illustration de la reconstruction et du prolongement pour un certain \tilde{f}^N et pour $N = 4$. En haut la reconstruction prolongée \tilde{f}^N , en bas le prolongement $P\tilde{f}^N = \varphi\tilde{f}^N$ selon un δ donné.

Il est évident que par définition $P\mathbf{v}^N(t) = \mathbf{v}^N(t)$ presque partout sur $(0, T)$. De plus, nous avons la majoration suivante,

$$\begin{aligned} \|P\mathbf{v}^N\|_{L^2(\mathbb{R};B)}^2 &:= \int_{\mathbb{R}} \|\varphi(t)\tilde{\mathbf{v}}^N\|_B^2 dt = \int_{\mathbb{R}} |\varphi(t)|^2 \|\tilde{\mathbf{v}}^N\|_B^2 dt \\ &\leq \max_{t \in \mathbb{R}} |\varphi(t)|^2 \|\tilde{\mathbf{v}}^N\|_{L^2(\mathbb{R};B)}^2 = 3 \|\mathbf{v}^N\|_{L^2(0,T;B)}^2. \end{aligned} \quad (2.165)$$

En utilisant la linéarité de \mathbf{v} et la définition de la norme équivalente $\|\cdot\|_b$ sur \mathcal{H}_u , il existe une constante \mathcal{C} , provenant à la fois des lemme 2.4, théorème 2.5, et proposition 2.1, telle que pour tout $N \in \mathbb{N}$ nous ayons,

$$\begin{aligned} 3\|\mathbf{v}^N\|_{L^2(0,T;B)}^2 &= 3 \int_0^T \|\mathbf{v}^N\|_B^2 dt = 3 \sum_{n=1}^N \Delta t \|\mathbf{v}(\mathbf{u}^n)\|_B^2 \\ &\leq 6 \sum_{n=1}^N \Delta t \left[\|\mathbf{v}(\mathbf{u}_0^n)\|_B^2 + \|\mathbf{v}(\mathbf{u}_*^n)\|_B^2 \right] \leq 6 \sum_{n=1}^N \Delta t \left[\|\mathbf{u}_0^n\|_b^2 + \|\mathbf{u}_*^n\|_b^2 \right] \\ &\leq \frac{6}{m_\theta} \sum_{n=1}^N \Delta t [a(\mathbf{u}_0^n, \mathbf{u}_0^n) + a(\mathbf{u}_*^n, \mathbf{u}_*^n)] \leq 6\mathcal{C}. \end{aligned} \quad (2.166)$$

Ainsi l'hypothèse H1 est vérifiée.

H2 du théorème 2.6. Soient ψ une fonction $\mathcal{C}_c^\infty(\mathbb{R}; \mathbb{R})$, et la famille $\mathcal{P}(\psi)$ définie comme,

$$\mathcal{P}(\psi) := \left\{ \int_{\mathbb{R}} (P\mathbf{v}^N) \psi dt \right\}_{N \in \mathbb{N}}, \quad (2.167)$$

qui est un sous-ensemble de \mathcal{H}_v par construction du prolongement. Pour montrer que $\mathcal{P}(\psi)$ est relativement compacte dans B , nous montrons que cette famille est bornée dans \mathcal{H}_v et qu'il existe une injection compacte de \mathcal{H}_v dans B .

- À ψ et T fixés, l'élément $p_N := \int_0^T (P\mathbf{v}^N) \psi \, dt$ de \mathcal{H}_v est borné grâce à l'équation (2.166) comme

$$\|p_N\|_{\mathcal{H}_v}^2 \leq \int_{\mathbb{R}} |\psi(t)|^2 \|P\mathbf{v}^N\|_{\mathcal{H}_v}^2 \, dt = \|\psi\|_{\infty}^2 \|P\mathbf{v}^N\|_{L^2(\mathbb{R};B)}^2 \leq \mathcal{C} \|\psi\|_{\infty,0}^2, \quad (2.168)$$

avec $\|\psi\|_{\infty,0} := \sup_{t \in \mathbb{R}} |\psi(t)|$. $\mathcal{P}(\psi)$ est donc bornée dans \mathcal{H}_v .

- L'injection $\mathcal{H}_v \hookrightarrow B$ est compacte par le théorème de Rellich–Kondrachov [7].

H3 du théorème 2.6. Nous allons maintenant montrer que la troisième hypothèse est aussi vérifiée, c'est-à-dire que, pour tout $N \in \mathbb{N}$,

$$\|P\mathbf{v}^N(\cdot + h) - P\mathbf{v}^N\|_{L^2(\mathbb{R};B)} \xrightarrow{h \rightarrow 0} 0 \quad \text{uniformément en } f. \quad (2.169)$$

Nous commençons par étudier directement la quantité à majorer, sans hypothèse sur h et nous obtenons donc,

$$\begin{aligned} \|P\mathbf{v}^N(\cdot + h) - P\mathbf{v}^N\|_{L^2(\mathbb{R};B)} &= \|\varphi(\cdot + h)\tilde{\mathbf{v}}^N(\cdot + h) - \varphi\tilde{\mathbf{v}}^N\|_{L^2(\mathbb{R};B)} \\ &\leq \|(\varphi(\cdot + h) - \varphi)\tilde{\mathbf{v}}^N(\cdot + h)\|_{L^2(\mathbb{R};B)} + \|(\tilde{\mathbf{v}}^N(\cdot + h) - \tilde{\mathbf{v}}^N)\varphi\|_{L^2(\mathbb{R};B)}. \end{aligned} \quad (2.170)$$

Le premier terme est relativement simple à traiter, puisque nous avons déjà la constante nécessaire à l'équation (2.166),

$$\begin{aligned} \|(\varphi(\cdot + h) - \varphi)\tilde{\mathbf{v}}^N(\cdot + h)\|_{L^2(\mathbb{R};B)}^2 &\leq \int_{\mathbb{R}} |\varphi(t+h) - \varphi(t)|^2 \|\tilde{\mathbf{v}}^N(t+h)\|_B^2 \, dt \\ &= h^2 \int_{\mathbb{R}} \left| \frac{\varphi(t+h) - \varphi(t)}{h} \right|^2 \|\tilde{\mathbf{v}}^N(t+h)\|_B^2 \, dt \leq h^2 \mathcal{C} \|\varphi\|_{\infty,1}^2, \end{aligned} \quad (2.171)$$

avec $\|\varphi\|_{\infty,1} := \sup_{t \in \mathbb{R}} \left| \frac{d\varphi}{dt}(t) \right|$. Le deuxième terme peut quant à lui être partiellement traité de manière à faire apparaître la dérivée discrète temporelle de notre reconstruction prolongée. En effet, en revenant à la définition de notre prolongement $P\mathbf{v}^N$, nous pouvons déduire que,

- si $t \notin (-T + \delta, 2T - \delta)$ alors $P\mathbf{v}^N(t) = 0$ car $\varphi(t) = 0$, et de façon analogue,
- si $t \notin (-T + \delta - h, 2T - \delta - h)$ alors $\tilde{\mathbf{v}}^N(t+h) = 0$ car $\varphi(t+h) = 0$.

Voir la partie inférieure de la figure 2.7 pour une illustration.

Aussi, si nous supposons que $0 < |h| < T + \delta$, alors de façon générale nous pouvons restreindre le domaine d'intégration à $\mathcal{T} = [-T, 2T - \delta]$ pour vérifier notre hypothèse et ainsi obtenir la majoration partielle suivante,

$$\begin{aligned} \|(\tilde{\mathbf{v}}^N(\cdot + h) - \tilde{\mathbf{v}}^N)\varphi\|_{L^2(\mathbb{R};B)}^2 &\leq \int_{\mathcal{T}} |\varphi(t)|^2 \|\tilde{\mathbf{v}}^N(t+h) - \tilde{\mathbf{v}}^N(t)\|_B^2 \, dt \\ &\leq \|\varphi\|_{\infty,0}^2 \int_{\mathcal{T}} \|\tilde{\mathbf{v}}^N(t+h) - \tilde{\mathbf{v}}^N(t)\|_B^2 \, dt. \end{aligned} \quad (2.172)$$

Considérons maintenant les points temporels $t_k = k\Delta t$ pour $k = 1 - N, \dots, 2N$, c'est-à-dire $t_{1-N} = -T + \Delta t$, $t_0 = 0$ et $t_{2N} = 2T$. Pour ces points, nous définissons les valeurs $\tilde{\mathbf{v}}_k^N$ correspondant au prolongement de \mathbf{v}^N sur $[-T, 2T]$, vérifiant ainsi,

$$\tilde{\mathbf{v}}_k^N := \begin{cases} \tilde{\mathbf{v}}^N(t) & \text{si } t \in (t_{k-1}, t_k], \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (2.173)$$

De plus, nous définissons l'indicatrice roulante suivante,

$$\chi_k(t) := \mathbb{1}_{(t, t+h]}(t_k), \quad (2.174)$$

de manière à ce que pour tout $t \in \mathcal{T}$, avec $\chi_k^2 = \chi_k \geq 0$, nous ayons

$$\left\| \tilde{\mathbf{v}}^N(t+h) - \tilde{\mathbf{v}}^N(t) \right\|_B^2 \leq \sum_{k=1-N}^{2N} \left\| \tilde{\mathbf{v}}_k^N - \tilde{\mathbf{v}}_{k-1}^N \right\|_B^2 \sum_{k=1-N}^{2N} \chi_k(t). \quad (2.175)$$

Or, par définition des $\tilde{\mathbf{v}}_k^N$, nous avons $\tilde{\mathbf{v}}_0^N = \tilde{\mathbf{v}}_1^N$ et $\tilde{\mathbf{v}}_N^N = \tilde{\mathbf{v}}_{N+1}^N$, nous pouvons donc réécrire la somme comme,

$$\begin{aligned} & \sum_{k=1-N}^{2N} \left\| \tilde{\mathbf{v}}_k^N - \tilde{\mathbf{v}}_{k-1}^N \right\|_B^2 \\ &= \sum_{k=1-N}^0 \left\| \tilde{\mathbf{v}}_k^N - \tilde{\mathbf{v}}_{k-1}^N \right\|_B^2 + \sum_{k=1}^N \left\| \tilde{\mathbf{v}}_k^N - \tilde{\mathbf{v}}_{k-1}^N \right\|_B^2 + \sum_{k=N+1}^{2N} \left\| \tilde{\mathbf{v}}_k^N - \tilde{\mathbf{v}}_{k-1}^N \right\|_B^2 \\ &= 3\Delta t^2 \sum_{k=2}^N \left\| \frac{\mathbf{v}^k - \mathbf{v}^{k-1}}{\Delta t} \right\|_B^2 \end{aligned} \quad (2.176)$$

De plus, il existe une nouvelle constante C' , provenant des lemme 2.4, théorème 2.5, et proposition 2.1, telle que nous ayons,

$$\begin{aligned} 3\Delta t^2 \sum_{k=2}^N \left\| \frac{\mathbf{v}^k - \mathbf{v}^{k-1}}{\Delta t} \right\|_B^2 &\leq 3\Delta t^2 \sum_{k=2}^N \left\| \frac{\mathbf{v}^k - \mathbf{v}^{k-1}}{\Delta t} \right\|_{\mathcal{H}_v}^2 \leq 3\Delta t \sum_{k=2}^N \Delta t \|\delta \mathbf{u}_*^k + \delta \mathbf{u}_0^k\|_b^2 \\ &\leq 6\Delta t \sum_{k=2}^N \Delta t \left[\|\delta \mathbf{u}_*^k\|_b^2 + \|\delta \mathbf{u}_0^k\|_b^2 \right] \leq 6\Delta t C'. \end{aligned} \quad (2.177)$$

Ainsi, nous pouvons revenir à l'équation (2.172), et montrer que

$$\left\| \left(\tilde{\mathbf{v}}^N(\cdot + h) - \tilde{\mathbf{v}}^N \right) \varphi \right\|_{L^2(\mathbb{R}; B)}^2 \leq 18Th(C + C') \|\varphi\|_{\infty, 0}^2 \quad (2.178)$$

en remarquant que,

$$\sum_{k=1-N}^{2N} \Delta t \int_{\mathcal{T}} \chi_k(t) dt = (3N - 1) \Delta th \leq 3Th. \quad (2.179)$$

Ainsi, la majoration donnée à l'équation (2.171) se réécrit pour un certain constante positive C'' indépendante de N mais dépendante de $T, \varphi, V_{\text{src}}$ et de l'état initial,

$$\left\| (\varphi(\cdot + h) - \varphi) \tilde{\mathbf{v}}^N(\cdot + h) \right\|_{L^2(\mathbb{R}; B)}^2 \leq hC''. \quad (2.180)$$

Le théorème 2.6 peut donc s'appliquer, et la famille \mathcal{F} est relativement compacte dans $L^2(\mathbb{R}; B)$. Donc, $(\mathbf{v}^N)_{N \in \mathbb{N}}$ converge fortement vers un certain $\mathbf{v}^\infty = \mathbf{v}(\bar{\mathbf{u}}^\infty)$ dans $L^2(0, T; B)$ à une sous-suite près (avec \mathbf{v} linéaire). Donc, en particulier, la suite des reconstructions des tensions transmembranaire $[\bar{u}^N]$ converge fortement vers un certain $[u]$ dans $L^2(0, T; L^2(\Omega_M))$ à une sous-suite près.

4.4 Passage à la limite

Dans les sous-sections précédentes nous avons établi des bornes uniformes menant à la convergence faible de $(\bar{\mathbf{u}}^N)_{N \in \mathbb{N}}$ vers $\bar{\mathbf{u}}^\infty$ et de $(\bar{\mathcal{J}}_{\text{src}}^N)_{N \in \mathbb{N}}$ vers $\bar{\mathcal{J}}^\infty$ à une sous-suite près, et à la convergence forte dans $L^2(0, T; B)$ des tensions des condensateurs $(\mathbf{v}^N)_{N \in \mathbb{N}}$ vers $\mathbf{v}(\bar{\mathbf{u}}^\infty)$ à une sous-suite près.

Cependant, il nous faut maintenant montrer que les limites ainsi trouvées sont bien solution de notre problème de départ.

THÉORÈME

Théorème 2.7 Limite faible solution de problème variationnel

La limite faible $(\bar{\mathbf{u}}^\infty, \bar{\mathcal{J}}_{\text{src}}^\infty)$ obtenue précédemment est solution du problème variationnel formé des équations (2.45a) et (2.45b).

Pour prouver ce théorème, nous reprenons la formulation faible formée des équations (2.45a) et (2.45b), celles-ci faisant apparaître les données initiales de tension des condensateurs. Nous y injectons les reconstructions $(\bar{\mathbf{u}}^N, \bar{\mathcal{J}}_{\text{src}}^N)$, de sorte à obtenir le système complètement variationnel suivant pour tout $\phi \in \mathcal{H}_u^\infty$,

$$\begin{cases} \int_0^T b(\bar{\mathbf{u}}^N, \phi) + \int_0^T \int_{\Omega_M} f([\bar{\mathbf{u}}^N], h, t) [\phi] \\ \quad + \int_0^T \mathbf{A}_{\text{src}} \bar{\mathcal{J}}_{\text{src}}^N \cdot \Phi + \text{IC}(\phi) - \int_0^T a(\bar{\mathbf{u}}^N, \partial_t \phi) = \epsilon_1^N(\phi) \\ \int_0^T (\mathbf{A}_{\text{src}}^\top \bar{\mathbf{U}}^N - V_{\text{src}}) = \epsilon_2^N \in \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}, \end{cases} \quad (2.181a)$$

$$\int_0^T (\mathbf{A}_{\text{src}}^\top \bar{\mathbf{U}}^N - V_{\text{src}}) = \epsilon_2^N \in \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}, \quad (2.181b)$$

avec les termes dépendants des conditions initiales (équations (2.46a) à (2.46c)),

$$\text{IC}(\phi) := \mathbf{C}V_c^0 \cdot (\mathbf{A}_c^\top \Phi)|_{t=0} + \int_{\Omega_M} c_m [u]^0 [\phi]|_{t=0} + \sum_{\ell=1}^L \int_{\Gamma_\ell} \mathbf{C}_\ell v_{\ell,c}^0 \cdot (\mathbf{A}_{\ell,c}^\top \phi_\ell)|_{t=0}. \quad (2.182)$$

Considérons maintenant les fonctions tests $\phi^n \in \mathcal{H}_u$ définies par morceaux en temps à partir de ϕ pour $n = 1, \dots, N$,

$$\phi^n := \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{n-1}}^{t_n} \phi(t, \cdot) dt. \quad (2.183)$$

En utilisant ces définitions et en réutilisant la définition de nos reconstructions nous obtenons,

- respectivement pour l'ensemble des termes résistifs, pour le terme ionique, pour le terme selon les courants des sources de tension et pour la seconde équation,

$$\int_0^T b(\bar{\mathbf{u}}^N, \phi) = \sum_{n=1}^N \int_{t_{n-1}}^{t_n} b(\bar{\mathbf{u}}^n, \phi) = \sum_{n=1}^N \Delta t b(\bar{\mathbf{u}}^n, \phi^n), \quad (2.184a)$$

$$\int_0^T \int_{\Omega_M} f([\bar{\mathbf{u}}^N], h, t) [\phi] = \sum_{n=1}^N \Delta t \int_{\Omega_M} f([u^n], h, t) [\phi^n], \quad (2.184b)$$

$$\int_0^T \mathbf{A}_{\text{src}} \bar{\mathcal{J}}_{\text{src}}^N \cdot \Phi = \sum_{n=1}^N \Delta t \mathbf{A}_{\text{src}} \mathcal{J}_{\text{src}}^n \cdot \Phi^n, \quad (2.184c)$$

$$\int_0^T \mathbf{A}_{\text{src}}^\top \bar{\mathbf{U}}^N = \sum_{n=1}^N \Delta t \mathbf{A}_{\text{src}}^\top \mathbf{U}^n, \quad (2.184d)$$

$$\int_0^T V_{\text{src}} = \sum_{n=1}^N \int_{t_{n-1}}^{t_n} V_{\text{src}} = \sum_{n=1}^N \Delta t V_{\text{src}}^n, \quad (2.184e)$$

– et pour les termes capacitifs selon a , avec $\phi(t_N) = \phi(T) = 0$,

$$\begin{aligned}
-\int_0^T a(\bar{\mathbf{u}}^N, \partial_t \phi) &= -\sum_{n=1}^N \int_{t_{n-1}}^{t_n} a(\mathbf{u}^n, \partial_t \phi) = -\sum_{n=1}^N a(\mathbf{u}^n, \phi(t_n) - \phi(t_{n-1})) \\
&= \sum_{n=1}^N a(\mathbf{u}^n, \phi(t_{n-1})) - \sum_{n=2}^{N+1} a(\mathbf{u}^{n-1}, \phi(t_{n-1})) \\
&= \sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}^n, \phi(t_{n-1})) - \text{IC}(\phi).
\end{aligned} \tag{2.185}$$

Ainsi, en utilisant ces identités, nous obtenons une formulation variationnelle équivalente à la précédente,

$$\left\{ \begin{aligned} &\sum_{n=1}^N \Delta t b(\bar{\mathbf{u}}^n, \phi^n) + \sum_{n=1}^N \Delta t \int_{\Omega_M} f([u^n], h, t) [\phi^n] \\ &+ \sum_{n=1}^N \Delta t \mathbf{A}_{\text{src}} J_{\text{src}}^n \cdot \Phi^n + \sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}^n, \phi(t_{n-1})) = \epsilon_1^N(\phi), \end{aligned} \right. \tag{2.186a}$$

$$\left\{ \begin{aligned} &\sum_{n=1}^N \Delta t (\mathbf{A}_{\text{src}}^T U^n - V_{\text{src}}^n) = \epsilon_2^N \in \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}. \end{aligned} \right. \tag{2.186b}$$

Nous reprenons ensuite les formulations données aux équations (2.52a) et (2.52b). Dans un premier temps, nous pouvons remarquer que multiplier l'équation (2.52b) par Δt et la sommer sur $n = 1, \dots, N$ donne exactement la deuxième équation (2.186b), et donc que $\epsilon_2^N = 0 \in \mathbb{R}^{N_{\text{src}}}$. Dans un second temps, nous reprenons l'équation (2.52a) avec la fonction test ϕ^n , nous la sommons aussi sur $n = 1, \dots, N$, et nous les soustrayons à l'équation (2.186a) dans la formulation précédente, de sorte à obtenir l'estimation d'erreur suivante,

$$\epsilon_1^N(\phi) = \sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}^n, \eta^n) = \sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_0^n, \eta^n) + \Delta t a(\delta \mathbf{u}_*^n, \eta^n), \tag{2.187}$$

avec $\eta^n := \phi(t_{n-1}) - \phi^n$ et selon la décomposition $\delta \mathbf{u}^n = \delta \mathbf{u}_0^n + \delta \mathbf{u}_*^n$.

En utilisant l'inégalité de Cauchy-Schwarz puis celle des accroissements finis, le premier terme de l'estimation d'erreur est majoré selon une certaine constante positive \mathcal{C}_1 issue du lemme 2.4,

$$\begin{aligned}
\left| \sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_0^n, \eta^n) \right|^2 &\leq \left(\sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_0^n, \delta \mathbf{u}_0^n) \right) \left(\sum_{n=1}^N \Delta t a(\eta^n, \eta^n) \right) \\
&\leq \mathcal{C}_1 \sum_{n=1}^N \Delta t M_\rho \|\eta^n\|_{\mathcal{H}_u}^2 \leq \mathcal{C}_1 M_\rho \sum_{n=1}^N \Delta t^2 \sup_{[t_{n-1}, t_n]} \|\partial_t \phi\|_{\mathcal{H}_u}^2 \\
&\leq \mathcal{C}_1 M_\rho \Delta t T \sup_{[0, T]} \|\partial_t \phi\|_{\mathcal{H}_u}^2.
\end{aligned} \tag{2.188}$$

De manière similaire, le deuxième terme est majoré selon une certaine constante \mathcal{C}_2 issue du

théorème 2.5,

$$\begin{aligned}
 \left| \sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_*^n, \eta^n) \right|^2 &\leq \left(\sum_{n=1}^N \Delta t a(\delta \mathbf{u}_*^n, \delta \mathbf{u}_*^n) \right) \left(\sum_{n=1}^N \Delta t a(\eta^n, \eta^n) \right) \\
 &\leq \mathcal{C}_2 \sum_{n=1}^N \Delta t M_\rho \|\eta^n\|_{\mathcal{H}_u}^2 \leq \mathcal{C}_2 M_\rho \sum_{n=1}^N \Delta t^2 \sup_{[t_{n-1}, t_n]} \|\partial_t \phi\|_{\mathcal{H}_u}^2 \\
 &\leq \mathcal{C}_2 M_\rho \Delta t T \sup_{[0, T]} \|\partial_t \phi\|_{\mathcal{H}_u}^2.
 \end{aligned} \tag{2.189}$$

Ainsi, l'erreur est majorée pour une certaine constante $\mathcal{C}(\phi)$, dépendante de T , des sources V_{src} , des conditions initiales et des différents paramètres physiques, telle que,

$$\epsilon_1^N(\phi) \leq \Delta t \mathcal{C}(\phi). \tag{2.190}$$

En conséquence, $\epsilon_1^N(\phi)$ tend vers 0 quand N tend vers $+\infty$, impliquant que la limite de notre couple de suites $(\bar{\mathbf{u}}^N)_{N \in \mathbb{R}}$ et $(\bar{J}_{\text{src}}^N)_{N \in \mathbb{R}}$ est solution de notre problème variationnel (2.52a)-(2.52b).

MÉTHODES ET SCHÉMAS NUMÉRIQUES, ET CODES DE CALCUL

3

To be conscious that you are ignorant is a great step to knowledge.

– Sybil (1845), I, V de Benjamin Disraeli

1 Schémas numériques	99
1.1 Discrétisation spatiale	99
1.1.1 Application de la Méthode des Éléments Finis	100
1.2 Schémas en temps pour les systèmes différentiels	103
1.2.1 Schémas à un pas	104
1.2.2 Schémas implicites et semi-implicites de type différences finies (BDF & SBDF/SIBDF)	105
1.2.3 Schémas Rush-Larsen (RL)	106
1.2.4 Schémas Runge-Kutta (RK)	107
1.3 Résolution semi-analytique de systèmes différentiels ordinaires	108
2 Codes de calcul	109
2.1 Cardiac ElectroPhysiology Simulator (CEPS)	109
2.1.1 Architecture et développement	110
2.1.2 Tests unitaires et de convergence	111
2.2 Circuits for Cardiac Electrophysiology (CirCE)	111
2.2.1 Architecture et développement	114
2.2.2 Système différentiel-algébrique (DAE)	116
2.2.3 Tests unitaires et de convergence	117
3 Courbes numériques	118
3.1 Méthode de continuation (type prédiction-correction)	120
3.1.1 Principe de la méthode	120
3.1.2 Calcul de la tangente et de l'inverse de Moore-Penrose	122
3.1.3 Méthode d'approche du point initial	122
3.1.4 Suivi numérique de la jacobienne	124
3.2 Méthode de raffinement récursif	124
3.2.1 Pavés droits en N dimensions	125
3.2.2 Condition de subdivision	125
3.2.3 Algorithme	126

C E chapitre est consacré aux méthodes numériques et aux codes de calcul utilisés au cours de cette thèse. Les deux premières sections se concentrent respectivement sur les schémas numériques et les logiciels. La troisième section est quant à elle destinée au calcul des courbes de Lapique.

Schémas numériques. La première section aborde la discrétisation spatiale en introduisant la Méthode des Éléments Finis, suivie des schémas en temps adaptés aux problèmes d'électrophysiologie cardiaque, incluant les ODEs et DAEs. Une présentation des solutions semi-analytiques est également abordée.

Développement de codes de calcul. La deuxième section présente les logiciels développés et utilisés au cours de cette thèse. Le code de calcul *Cardiac ElectroPhysiology Simulator*¹ (CEPS) est ensuite présenté ([164] en 2015). Un travail conséquent a été effectué pour adapter ce code collaboratif Éléments Finis de l'équipe CARMEN aux problèmes avec stimulateurs cardiaques. En ce qui concerne les modèles 0D, le code de calcul *Circuits for Cardiac ElectroPhysiology*² (CirCE) a été entièrement développé au cours de la thèse pour répondre spécifiquement aux besoins de modélisation 0D. Inspiré des travaux de Estévez Schwarz et Tischendorf [55] sur la mise en équations de circuits électriques, ce code combine des schémas en temps pour l'électrophysiologie cardiaque et des circuits de stimulateurs cardiaques.

Courbes numériques. La dernière section aborde les méthodes numériques destinées au calcul de courbes de Lapique, notamment par des modèles 0D. Deux approches principales ont été testées : une méthode de dichotomie et une méthode de continuation.

- La dichotomie est une méthode de base en analyse numérique qui consiste à itérer en subdivisant un intervalle de sorte à converger vers un point précis de ce dernier.
- Les méthodes de continuation consistent à suivre une isoligne ou une surface dans un espace de paramètres [6, 79]. Ces méthodes sont, par exemple, utilisées pour déterminer les isochrones dans certains modèles ioniques [84]. Elles sont basées sur des applications numériques du théorème des fonctions implicites.

1 Schémas numériques

LES modèles spatiaux décrits dans le chapitre 1 nécessitent des méthodes spécifiques pour leur résolution numérique, impliquant tant la discrétisation spatiale que les schémas temporels.

1.1 Discrétisation spatiale

Il existe plusieurs méthodes de discrétisation spatiale [118] pour calculer des solutions numériques. Les trois principales sont les méthodes de différences finies [37, 47, 120, 161], de volumes finis [35, 39, 103, 152] et d'éléments finis (FEM). La FEM utilise un maillage non structuré et s'appuie sur la formulation faible du système d'EDP transformé en système matriciel global. C'est cette méthode qui est implémentée dans CEPS (sous-section 2.1), et qui est détaillée en suivant dans cette sous-section.

1. Documentation en ligne disponible <https://carmen.gitlabpages.inria.fr/ceps/>.

2. Documentation en ligne disponible <https://carmen.gitlabpages.inria.fr/circe/>.

1.1.1 Application de la Méthode des Éléments Finis

Dans cette partie, nous appliquons la FEM à la résolution du problème bidomaine étendu, reformulé sous forme parabolique-parabolique. Considérons un domaine de calcul connexe Ω , divisé en deux sous-domaines Ω_M et Ω_T , représentant respectivement le myocarde et le torse, et tels que $\Omega := \Omega_M \cup \Omega_T$. Les deux champs de potentiels intracellulaires et extracellulaires, u_i et u , sont respectivement définis sur Ω_M et Ω tout entier. Le problème à résoudre est donné par,

$$\begin{cases} \chi [c_m \partial_t (u_i - u) + f(u_i - u)] - \operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i) = 0, & \text{dans } \Omega_M \times [0, T], & (3.1a) \\ -\chi [c_m \partial_t (u_i - u) + f(u_i - u)] - \operatorname{div}(\sigma_e \nabla u) = s(x, t), & \text{dans } \Omega_M \times [0, T], & (3.1b) \\ -\operatorname{div}(\sigma_t \nabla u) = 0, & \text{dans } \Omega_T \times [0, T], & (3.1c) \end{cases}$$

avec f une fonction non-linéaire de $\mathcal{C}^1(\Omega_M)$ représentant le terme source ionique, s une source de courant volumique, χ le ratio de surface membranaire par unité de volume de tissu, c_m la capacité membranaire par unité de surface et σ_i , σ_e et σ_t les tenseurs de conductivités. Nous considérons aussi les conditions de Neumann suivantes,

$$\begin{cases} -\sigma_i \nabla u_i \cdot \mathbf{n} = 0, & \text{sur } \partial\Omega_M, & (3.2a) \\ -\sigma \nabla u \cdot \mathbf{n} = 0, & \text{sur } \partial\Omega, & (3.2b) \end{cases}$$

avec $\sigma := \sigma_e \mathbb{1}_{\Omega_M} + \sigma_t \mathbb{1}_{\Omega_T}$ le tenseur de conductivité extracellulaire/extracardiaque défini par morceaux sur Ω .

Formulation faible. Dans le but de formuler le problème (3.1a)-(3.2b) de manière faible, prenons deux fonctions de test $\phi_i \in \mathcal{H}^1(\Omega_M)$ et $\phi \in \mathcal{H}^1(\Omega)$. Multiplions chaque équation par la fonction test correspondante, intégrons chacune sur son domaine spatial de définition, puis sommons les trois,

$$\begin{aligned} \chi \left[\int_{\Omega_M} c_m \partial_t (u_i - u) (\phi_i - \phi) \, dx + \int_{\Omega_M} f(u_i - u) (\phi_i - \phi) \, dx \right] \\ - \int_{\Omega_M} \operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i) \phi_i \, dx - \int_{\Omega} \operatorname{div}(\sigma \nabla u) \phi \, dx = \int_{\Omega_M} s(x, t) \phi \, dx. \end{aligned} \quad (3.3)$$

En utilisant la formule de divergence et les conditions aux limites, les deux intégrales de divergence peuvent être réécrites comme,

$$- \int_{\Omega_M} \operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i) \phi_i \, dx = \int_{\Omega_M} \sigma_i \nabla u_i \cdot \nabla \phi_i \, dx, \quad (3.4a)$$

$$- \int_{\Omega} \operatorname{div}(\sigma \nabla u) \phi \, dx = \int_{\Omega} \sigma \nabla u \cdot \nabla \phi \, dx. \quad (3.4b)$$

Ceci est réinjecté dans l'équation (3.3), de sorte à obtenir la formulation variationnelle suivante,

$$\begin{aligned} \chi \left[\int_{\Omega_M} c_m \partial_t (u_i - u) (\phi_i - \phi) \, dx + \int_{\Omega_M} f(u_i - u) (\phi_i - \phi) \, dx \right] \\ + \int_{\Omega_M} \sigma_i \nabla u_i \cdot \nabla \phi_i \, dx + \int_{\Omega} \sigma \nabla u \cdot \nabla \phi \, dx = \int_{\Omega_M} s(x, t) \phi \, dx. \end{aligned} \quad (3.5)$$

Méthode de Galerkin. Pour résoudre ce problème par la méthode des éléments finis, il faut dans un premier temps discrétiser les espaces de solution $\mathcal{H}^1(\Omega_M)$ et $\mathcal{H}^1(\Omega)$ en des espaces d'approximation de dimensions finies. Ainsi, considérons $\{\varphi_1, \dots, \varphi_n\}$ une base de l'espace d'approximation

\mathbb{H}^h de $\mathcal{H}^1(\Omega_M)$ avec $n \geq 1$, et $\{\tilde{\varphi}_1, \dots, \tilde{\varphi}_n\}$ une base de l'espace d'approximation \mathbb{H}_M^h de $\mathcal{H}^1(\Omega)$, avec $n \geq m \geq 1$ (car $\Omega_M \subset \Omega$).

Au prix d'une renumérotation, nous pouvons faire l'hypothèse que $\varphi_{\ell/\Omega_M} = 0$ pour $\ell = m + 1, \dots, n$ et que les restrictions sur Ω_M des éléments de la base choisie pour \mathbb{H}^h coïncide avec les éléments de celle choisie pour \mathbb{H}_M^h , de sorte que,

$$\tilde{\varphi}_\ell = \varphi_{\ell/\Omega_M} \quad \text{pour } \ell = 1, \dots, m. \quad (3.6)$$

Ainsi, les solutions approchées u_i^h et u^h peuvent être exprimées comme une combinaison linéaire dans les bases \mathbb{H}_M^h et \mathbb{H}^h , c'est-à-dire que,

$$u_i^h = \sum_{k=1}^m u_{i,k} \tilde{\varphi}_k, \quad \text{et} \quad u^h = \sum_{k=1}^n u_k \varphi_k, \quad (3.7)$$

où $u_{i,k}$ et u_k sont les coordonnées dans les bases respectives. En particulier, le potentiel extracellulaire s'écrit comme,

$$u_e^h = u_{/\Omega_M} = \sum_{k=1}^n u_k \varphi_{k/\Omega_M}. \quad (3.8)$$

De la même manière, toute fonction g continue sur Ω peut être approchée dans \mathbb{H}^h à l'aide de la base $\{\varphi_1, \dots, \varphi_n\}$ comme,

$$g(x) \approx \sum_{k=1}^n g_k \varphi_k(x). \quad (3.9)$$

Ceci peut être, en particulier, appliqué sur le terme ionique dans Ω_M , de sorte que,

$$f(u_i^h - u_e^h) = f\left(\sum_{k=1}^m (u_{i,k} - u_{e,k}) \tilde{\varphi}_k\right) \approx \sum_{k=1}^m f(u_{i,k} - u_{e,k}) \tilde{\varphi}_k. \quad (3.10)$$

En substituant u_i^h et u^h dans la formulation faible de l'équation (3.5), nous obtenons le système d'équations suivant :

- en prenant successivement $\phi_i = \tilde{\varphi}_\ell$ et $\phi \equiv 0$ pour $\ell = 1, \dots, m$,

$$\begin{aligned} \chi \sum_{k=1}^m \left[c_m \frac{d}{dt} (u_{i,k} - u_k) \int_{\Omega_M} \tilde{\varphi}_k \tilde{\varphi}_\ell dx + f(u_{i,k} - u_{e,k}) \int_{\Omega_M} \tilde{\varphi}_k \tilde{\varphi}_\ell dx \right] \\ + \sum_{k=1}^m u_{i,k} \int_{\Omega_M} \sigma_i \nabla \tilde{\varphi}_k \cdot \nabla \tilde{\varphi}_\ell dx = 0, \end{aligned} \quad (3.11a)$$

- en prenant successivement $\phi_i \equiv 0$ et $\phi = \varphi_\ell$ pour $\ell = 1, \dots, m$,

$$\begin{aligned} - \chi \sum_{k=1}^m \left[c_m \frac{d}{dt} (u_{i,k} - u_k) \int_{\Omega_M} \tilde{\varphi}_k \varphi_\ell dx + f(u_{i,k} - u_{e,k}) \int_{\Omega_M} \tilde{\varphi}_k \varphi_\ell dx \right] \\ + \sum_{k=1}^n u_k \int_{\Omega} \sigma_e \nabla \varphi_k \cdot \nabla \varphi_\ell dx = \sum_{k=1}^m s_k(t) \int_{\Omega_M} \varphi_k \varphi_\ell dx \end{aligned} \quad (3.11b)$$

- et en prenant successivement $\phi_i \equiv 0$ et $\phi = \varphi_\ell$ pour $\ell = m + 1, \dots, n$,

$$\sum_{k=1}^n u_k \int_{\Omega} \sigma_t \nabla \varphi_k \cdot \nabla \varphi_\ell dx = 0. \quad (3.11c)$$

Par ailleurs, la notation tilde peut être enlevée dans les équations (3.11a) et (3.11b) car, d'une part nous avons $\int_{\Omega_M} \varphi_k \varphi_\ell = 0$ si $\ell > m$ car $\varphi_{\ell/\Omega_M} = 0$, et d'autre part, nous avons l'identité $\int_{\Omega_M} \varphi_\ell \tilde{\varphi}_k = \int_{\Omega_M} \tilde{\varphi}_\ell \tilde{\varphi}_k = \int_{\Omega_M} \varphi_\ell \varphi_k$, si $\ell, k \leq m$.

Système matriciel. Le système précédent peut être réécrit sous forme matricielle à l'aide des deux vecteurs d'inconnues discrètes $U_i := (u_{i,1}, \dots, u_{i,m}) \in \mathbb{R}^m$ et $U := (u_1, \dots, u_n) \in \mathbb{R}^n$ avec les restrictions $U_e := (u_1, \dots, u_m) \in \mathbb{R}^m$ et $U_t := (u_{m+1}, \dots, u_n) \in \mathbb{R}^{n-m}$, et selon les vecteurs de fonctions $f(U_i - U_e) = (f(u_{i,1} - u_{e,1}), \dots, f(u_{i,m} - u_{e,m})) \in \mathbb{R}^m$ et $S(t) = (s_1(t), \dots, s_m(t)) \in \mathbb{R}^m$,

$$\begin{cases} \chi c_m \mathbf{M} \frac{d}{dt} (U_i - U_e) + \chi \mathbf{M} F(U_i - U_e) + \mathbf{K}_i U_i = 0, & \text{dans } \mathbb{R}^m, & (3.12a) \\ -\chi c_m \mathbf{M} \frac{d}{dt} (U_i - U_e) - \chi \mathbf{M} F(U_i - U_e) + \mathbf{K}_e U = \mathbf{M} S(t), & \text{dans } \mathbb{R}^m, & (3.12b) \\ \mathbf{K}_t U = 0, & \text{dans } \mathbb{R}^{n-m}. & (3.12c) \end{cases}$$

Ce système fait apparaître les matrices suivantes,

- la matrice de masse \mathbf{M} sur Ω_M , de taille $m \times m$ et définie par

$$(\mathbf{M})_{k,\ell} := \int_{\Omega_M} \varphi_k \varphi_\ell, \quad \text{pour } k = 1, \dots, m \text{ et } \ell = 1, \dots, m,$$

- et les trois matrices de raideurs intracellulaire, extracellulaire et extracardiaque, respectivement notées \mathbf{K}_i , \mathbf{K}_e et \mathbf{K}_t , de taille $m \times m$, $m \times n$ et $(n - m) \times n$, et définies par

$$\begin{aligned} (\mathbf{K}_i)_{k,\ell} &:= \int_{\Omega_M} \sigma_i \nabla \varphi_k \cdot \nabla \varphi_\ell, & \text{pour } k = 1, \dots, m \text{ et } \ell = 1, \dots, m, \\ (\mathbf{K}_e)_{\ell,k} &:= \int_{\Omega_M} \sigma_e \nabla \varphi_k \cdot \nabla \varphi_\ell, & \text{pour } k = 1, \dots, m \text{ et } \ell = 1, \dots, n, \text{ et} \\ (\mathbf{K}_t)_{k,\ell} &:= \int_{\Omega_T} \sigma_t \nabla \varphi_k \cdot \nabla \varphi_\ell, & \text{pour } k = m + 1, \dots, n \text{ et } \ell = 1, \dots, n. \end{aligned}$$

Les matrices citées ci-dessus sont *a priori* pleines. Cependant, en pratique ce n'est pas n'importe quelle base EF qui est utilisée. Dans le cas d'EF où les degrés de liberté sont choisis sur les nœuds d'un maillage de Ω , ces bases sont choisies de sorte que $\varphi_\ell(x_k) = \delta_{\ell,k}$ et que $\int_{\Omega} \varphi_\ell \varphi_k = 0$ si x_k et x_ℓ ne partagent pas une arête. Les matrices ainsi construites sont creuses (essentiellement avec des coefficients nuls). L'une des bases les plus utilisées est la base polynomiale de Lagrange \mathbb{P}_k qui fait intervenir des polynômes de degré k sur des éléments lignes, triangulaires ou tétraédriques. La méthode en résultant est d'ordre $k + 1$.

Remarque 3.1. En faisant apparaître la tension transmembranaire $V_m := U_i - U_e$, le système (3.12a)-(3.12c) est équivalent au suivant qui découle de la formulation parabolique-elliptique du problème bidomaine étendu,

$$\begin{cases} \chi c_m \mathbf{M} \frac{d}{dt} V_m + \chi \mathbf{M} F(V_m) + \mathbf{K}_i (V_m + U_e) = 0, & \text{dans } \mathbb{R}^m, & (3.13a) \\ \mathbf{K}_i (V_m + U_e) + \mathbf{K}_e U = \mathbf{M} S(t), & \text{dans } \mathbb{R}^m, & (3.13b) \\ \mathbf{K}_t U = 0, & \text{dans } \mathbb{R}^{n-m}. & (3.13c) \end{cases}$$

En introduisant la notation $U_e = \mathbf{\Pi} U$ avec la matrice $\mathbf{\Pi} := [\text{Id}_m, \mathbf{0}]$ de taille $m \times n$, la forme parabolique matricielle du problème selon les inconnues (v_m, u) est donnée par les deux équations

suivantes [121],

$$\begin{cases} \chi c_m \mathbf{M} \frac{d}{dt} V_m + \chi \mathbf{M} F(V_m) + \mathbf{K}_i (V_m + \mathbf{\Pi} U) = 0, & \text{dans } \mathbb{R}^m, & (3.14a) \\ \mathbf{\Pi}^T \mathbf{K}_i V_m + (\mathbf{\Pi}^T \mathbf{K}_i \mathbf{\Pi} + \mathbf{K}) U = \mathbf{\Pi}^T \mathbf{M} S(t), & \text{dans } \mathbb{R}^n, & (3.14b) \end{cases}$$

où la matrice de raideur globale \mathbf{K} est donnée par $\mathbf{K}^T = [\mathbf{K}_e^T, \mathbf{K}_i^T]$, et est de taille $n \times n$ et symétrique semi-définie positive.

1.2 Schémas en temps pour les systèmes différentiels

Les deux systèmes précédents, (3.12a)-(3.12c) et (3.13a)-(3.13c), ont la même structure matricielle. En effet, une fois discrétisés en espace, ils peuvent tous deux être vus comme des systèmes différentiels-algébriques (DAE) à plusieurs inconnues couplées.

Les systèmes différentiels-algébriques. Les DAE apparaissent dans la modélisation de nombreux systèmes physiques, chimiques et biologiques [28]. Contrairement aux équations différentielles ordinaires (ODE), les DAE sont composés à la fois de relations différentielles et de relations algébriques, ce qui permet de mieux représenter les contraintes et les relations intrinsèques présentes dans les systèmes. Les DAE sont communément présentés sous la forme suivante,

$$F(y', y, t) = 0,$$

où y' représente les dérivées temporelles des variables d'état y par rapport au temps t , et F est une fonction qui représente toutes les équations du système (différentielles et algébriques). La résolution des DAE pose des défis additionnels par rapport aux ODEs en raison des parties algébriques. Les méthodes numériques pour résoudre les DAE incluent des techniques variées telles que la méthode des indices différentiels et la méthode de réduction par perturbation [158]. De plus, la classification des DAE en fonction de leur indice différentiel (définition 3.1) est essentielle pour choisir la méthode de résolution appropriée [116, 129]. Par exemple, dans le cas de simulation de circuits électriques, les DAE permettent de modéliser précisément les courants et tensions dans les réseaux complexes où certaines relations sont purement algébriques [34] (voir le modèle du chapitre précédent).

Définition 3.1 Indice différentiel d'un DAE. L'indice différentiel d'un DAE peut être défini comme le nombre minimal de dérivations des contraintes algébriques nécessaires pour exprimer le système sous une forme différentiable équivalente (c'est-à-dire une forme où toutes les équations peuvent être différenciées en fonction du temps) [28].

Problème. Considérons un système DAE générique ayant pour solution $y(t) \in \mathbb{R}^N$ et $x(t) \in \mathbb{R}^M$,

$$\begin{cases} \mathbf{M} y' + \mathbf{A} y + \mathbf{B} x + f(t, y) = 0, & (3.15a) \\ \mathbf{D} y = g(t), & (3.15b) \end{cases}$$

avec \mathbf{M} , \mathbf{A} , \mathbf{B} , et \mathbf{D} des matrices, f une fonction non-linéaire et g un terme source. Nous pouvons faire plusieurs remarques sur ce système.

- Premièrement, ces matrices ne sont pas nécessairement carrées. En effet, supposons que (3.15a) soit une équation dans \mathbb{R}^P et que (3.15b) soit une équation dans \mathbb{R}^Q avec $P, Q \in \mathbb{N}$, de sorte que \mathbf{M} , \mathbf{A} , \mathbf{B} et \mathbf{D} soient de tailles respectives $P \times N$, $P \times N$, $P \times M$ et $Q \times N$. Alors le système peut tout de même être bien déterminé si $P + Q = N + M$.

- Deuxièmement, pour que le système ait une solution, il est nécessaire que pour tout $t, g(t) \in \mathbb{R}^Q$ soit dans l'image de \mathbf{D} . L'hypothèse simple à faire est de supposer que $\ker(\mathbf{D}^\top) = \{0\}$, donc $\text{im}(\mathbf{D}) = \ker(\mathbf{D}^\top)^\perp = \mathbb{R}^Q$, et ainsi montrer qu'à chaque t , il existe au moins un $y_{//}$ tel que $\mathbf{D}y_{//} = g(t)$.
- Troisièmement, si $P = N$ et $Q = M$ et que $\mathbf{D} = \mathbf{B}^\top$, alors le système (3.15a)-(3.15b) peut être vu comme un problème de point selle, et x est alors le multiplicateur de Lagrange du système.

1.2.1 Schémas à un pas

Les schémas explicites sont généralement les plus simples à mettre en œuvre car ils ne demandent, *a priori*, pas d'inversion de système matriciel dans leurs calculs pour une ODE pure au contraire des schémas implicites. Ce n'est cependant pas le cas pour le système (3.15a)-(3.15b) qui fait apparaître à la fois une partie algébrique et une fonction f non-linéaire. Il faut donc s'attendre à résoudre un système linéaire pour inverser la partie algébrique. De plus, dans le cas d'un schéma implicite, une méthode de point fixe est à prévoir à chaque pas de temps du fait de la non-linéarité de f .

Les θ -schémas. Les schémas les plus simples sont les schémas d'*Euler Explicite* (EE) et *Euler Implicite* (EI) qui, pour une ODE de la forme $y' = f(t, y)$, s'obtiennent en prenant respectivement $\theta = 1$ et $\theta = 0$ dans le θ -schéma suivant,

$$y^n - \Delta t \theta f(t^n, y^n) = y^{n-1} + \Delta t(1 - \theta)f(t^{n-1}, y^{n-1}), \quad (3.16)$$

où y^k désigne l'approximation de $y(t^k)$, avec t^k le k -ième temps. Dans le cas du DAE, la forme du schéma est légèrement différente,

$$\begin{cases} \mathbf{M}y^n + \Delta t \theta [\mathbf{A}y^n + f(t^n, y^n)] + \Delta t \mathbf{B}x^n \\ = \mathbf{M}y^{n-1} - \Delta t(1 - \theta) [\mathbf{A}y^{n-1} + f(t^{n-1}, y^{n-1})], \end{cases} \quad (3.17a)$$

$$\Delta t \mathbf{D}y^n = \Delta t g(t^n). \quad (3.17b)$$

La deuxième équation a été multipliée par Δt et, même si cela n'est pas nécessaire théoriquement, cela pourrait servir numériquement à ne pas déséquilibrer : les coefficients de la matrice à inverser. Remarquons enfin que, le schéma de *Crank-Nicolson* (CN) est obtenu en prenant $\theta = 1/2$. Les schémas EE et EI sont d'ordre 1, tandis que CN est d'ordre 2.

La méthode de Heun. La méthode de Heun est un schéma explicite à un pas. Elle est une amélioration de la méthode EE du fait de son ordre 2. Pour le problème ODE $y' = f(t, y)$, elle consiste à faire une première prédiction de y^n avec un EE, et à la corriger avec une nouvelle estimation de la tangente,

$$y_1^n = y^{n-1} + \Delta t f(t^{n-1}, y^{n-1}), \quad (3.18a)$$

$$y^n = y^{n-1} + \frac{\Delta t}{2} [f(t^{n-1}, y^{n-1}) + f(t^{n-1}, y_1^n)]. \quad (3.18b)$$

Dans le cas du DAE, il faut aussi faire les deux étapes successives,

$$\begin{cases} \mathbf{M}y_1^n + \Delta t \mathbf{B}x_1^n = \mathbf{M}y^{n-1} - \Delta t [\mathbf{A}y^{n-1} + f(t^n, y^n)], & (3.19a) \\ \Delta t \mathbf{D}y_1^n = \Delta t g(t^n), & (3.19b) \\ \mathbf{M}y^n + \Delta t \mathbf{B}x^n = \mathbf{M}y^{n-1} - \frac{\Delta t}{2} [\mathbf{A}(y^{n-1} + y_1^n) + f(t^{n-1}, y^{n-1}) + f(t^n, y_1^n)], & (3.19c) \\ \Delta t \mathbf{D}y^n = \Delta t g(t^n). & (3.19d) \end{cases}$$

1.2.2 Schémas implicites et semi-implicites de type différences finies (BDF & SBDF/SIBDF)

Backward Difference Formula (BDF). Dans un premier temps considérons les schémas BDF [11, 68, 88, 147]. Ces schémas reposent sur la discrétisation par différences finies décentrées en arrière de la dérivée temporelle,

$$y'(t^n) = \frac{1}{\Delta t} \sum_{k=0}^s \alpha_k y(t^{n-k}) + \mathcal{O}(\Delta t^s), \quad (3.20)$$

où $s > 0$ est l'ordre souhaité, et pour certains coefficients $\alpha_k \in \mathbb{R}$. Ainsi, pour un problème ODE de la forme $y' = f(t, y)$, ils s'écrivent comme,

$$\sum_{k=0}^s \alpha_k y^{n-k} = \Delta t f(t^n, y^n), \quad (3.21)$$

avec les coefficients α_k donnés dans le tableau 3.1. Ces coefficients sont calculés en considérant l'interpolation de Lagrange à $s + 1$ points décentrés vers l'arrière, et ils sont donnés pour un Δt fixe. Les schémas BDF avec un ordre $s > 6$ ne sont pas 0-stables [46, 64, 75].

s	α_0	α_1	α_2	α_3	α_4	α_5	α_6
1	1	-1					
2	3/2	-2	1/2				
3	11/6	-3	3/2	-1/3			
4	25/12	-4	6/2	-4/3	1/4		
5	137/60	-5	10/2	-10/3	5/4	-1/5	
6	49/20	-6	15/2	-20/3	15/4	-6/5	1/6

TABLE 3.1 – Coefficients de différences finies décentrées en arrière pour une dérivée d'ordre 1.

Semi-Implicit Backward Difference Formula (SBDF/SIBDF). Les schémas SBDF [56] sont formés de la même manière, à la différence que le terme source $f(t^n, y^n)$ est remplacé par une combinaison linéaire des termes sources évalués aux temps précédents t^{n-k} multipliés par les coefficients β_k ,

$$\sum_{k=0}^s \alpha_k y^{n-k} = \sum_{k=1}^s \beta_k \Delta t f(t^{n-k}, y^{n-k}). \quad (3.22)$$

Ces coefficients peuvent être retrouvés à l'aide du développement suivant [88],

$$y'(t^{n-k}) = y'(t^n) + \sum_{\ell=1}^s \frac{(-k)^\ell \Delta t^\ell}{\ell!} y^{(\ell+1)}(t^n) + \mathcal{O}(k^{s+1} \Delta t^{s+1}), \quad (3.23)$$

où $y^{(\ell)}$ dénote la dérivée ℓ -ième en temps de y . De plus, d'après l'ODE étudiée, nous avons que $y'(t^{n-k}) = f(t^{n-k}, y(t^{n-k}))$. D'autre part, les coefficients α_k vérifient la propriété suivante (issue de l'erreur de troncature locale appliquée à un schéma BDF d'ordre s [88]),

$$\sum_{k=0}^s \alpha_k k^\ell = \begin{cases} -1 & \text{si } \ell = 1, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (3.24)$$

En multipliant par $\alpha_k k$ l'équation (3.23) et en sommant pour k allant de 0 à s , nous obtenons,

$$\begin{aligned} \sum_{k=0}^s \alpha_k k f(t^{n-k}, y(t^{n-k})) &= \underbrace{\sum_{k=0}^s \alpha_k k y'(t^n)}_{=-y'(t^n)} \\ &+ \sum_{\ell=1}^s \left(\frac{(-1)^\ell \Delta t^\ell}{\ell!} y^{(\ell+1)}(t^n) \right) \underbrace{\left(\sum_{k=0}^s \alpha_k k^{\ell+1} \right)}_{=0} + \mathcal{O}(k^{s+2} \Delta t^{s+1}), \end{aligned} \quad (3.25)$$

qui donne, une fois simplifié,

$$\sum_{k=1}^s \alpha_k k f(t^{n-k}, y(t^{n-k})) = -y'(t^n) + \mathcal{O}(k^{s+2} \Delta t^{s+1}). \quad (3.26)$$

Ainsi, le schéma SBDF d'ordre s est donné avec les coefficients α_k du tableau 3.1 et avec la relation $\beta_k := -\alpha_k k$.

Dans le cas d'un DAE de la forme (3.15a)-(3.15b), les schémas BDF suivent le même principe que (3.21),

$$\begin{cases} \sum_{k=0}^s \alpha_k \mathbf{M} y^{n-k} + \Delta t \mathbf{A} y^n + \Delta t \mathbf{B} x^n + \Delta t f(t^n, y^n) = 0, & (3.27a) \\ \Delta t \mathbf{D} y^n = \Delta t g(t^n). & (3.27b) \end{cases}$$

Les schémas SBDF sont modifiés de sorte que le terme $\mathbf{A}y$ soit implicite (pour une analogie avec le modèle bidomaine, voir Ethier et Bourgault [56]),

$$\begin{cases} \sum_{k=0}^s \alpha_k \mathbf{M} y^{n-k} + \Delta t \mathbf{A} y^n + \Delta t \mathbf{B} x^n = - \sum_{k=1}^s \alpha_k k \Delta t f(t^{n-k}, y^{n-k}), & (3.28a) \\ \Delta t \mathbf{D} y^n = \Delta t g(t^n). & (3.28b) \end{cases}$$

1.2.3 Schémas Rush-Larsen (RL)

Les schémas Rush-Larsen (RL) sont des schémas très utilisés en électrophysiologie pour résoudre les équations différentielles des modèles ioniques (voir la thèse de Douanla Lontsi [53]). Ces schémas sont aussi utilisés pour leur simplicité d'implémentation et leur efficacité face à la raideur des équations [119, 134]. Ces schémas reposent sur la formule de variation de la constante. Pour un système d'ODE de la forme suivante,

$$y' = \mathbf{A}(t, y) y + b(t, y),$$

avec \mathbf{A} une matrice *diagonale* carrée et $b(t, y)$ une fonction non-linéaire, les schémas Rush-Larsen d'ordre 1 à 4 [44] sont donnés par,

$$y^{n+1} = y^n + \Delta t \varphi_1(\alpha^n \Delta t) (\alpha^n y^n + \beta^n + \Delta t \gamma^n), \quad (3.29)$$

	α^n	β^n
2	$\frac{1}{2} (3\mathbf{A}^n - \mathbf{A}^{n-1})$	$\frac{1}{2} (3b^n - b^{n-1})$
3	$\frac{1}{12} (23\mathbf{A}^n - 16\mathbf{A}^{n-1} + 5\mathbf{A}^{n-2})$	$\frac{1}{12} (23b^n - 16b^{n-1} + 5b^{n-2})$
4	$\frac{1}{24} (55\mathbf{A}^n - 59\mathbf{A}^{n-1} + 37\mathbf{A}^{n-2} - 9\mathbf{A}^{n-3})$	$\frac{1}{24} (55b^n - 59b^{n-1} + 37b^{n-2} - 9b^{n-3})$

	γ^n
2	0
3	$\frac{1}{12} (\mathbf{A}^n b^{n-1} - \mathbf{A}^{n-1} b^n)$
4	$\frac{1}{24} (\mathbf{A}^n (3b^{n-1} - b^{n-2}) - (3\mathbf{A}^{n-1} + \mathbf{A}^{n-2}) b^n)$

TABLE 3.2 – Coefficients pour les schémas Rush-Larsen, avec $\mathbf{A}^k = \mathbf{A}(t^k, y^k)$ et $b^k = b(t^k, y^k)$.

avec $\varphi_1(z) = (\exp(z) - 1)/z$, prolongée par continuité en $z = 0$. Les coefficients α^n, β^n et γ^n sont calculés à partir de valeurs de \mathbf{A} et b aux temps précédents, ils sont donnés dans le tableau 3.2.

Ces schémas n'ont été utilisés que dans le cas des modèles ioniques dans le cadre de cette thèse, car ils demandent que la matrice \mathbf{A} soit diagonale, ce qui n'a jamais été le cas pour les DAE étudiés.

1.2.4 Schémas Runge-Kutta (RK)

Les schémas RK constituent une famille importante et bien connue de schémas numériques à pas multiples pour la résolution d'EDO [81, 133, 145]. Ces schémas sont utilisés en raison de leur diversité et de leur précision. Ils sont caractérisés par une combinaison linéaire pondérée d'évaluations de la fonction dérivée.

Pour un problème de la forme $y' = f(t, y)$, l'expression générale d'un schéma RK d'ordre s est donnée par

$$\begin{cases} k_i = f\left(t^{n-1} + c_i \Delta t, y^{n-1} + \Delta t \sum_{k=1}^s a_{ik} k_k\right), & \text{pour } i = 1, \dots, s, \end{cases} \quad (3.30a)$$

$$\begin{cases} y^n = y^{n-1} + \Delta t \sum_{i=1}^s b_i k_i, \end{cases} \quad (3.30b)$$

où les coefficients a_{ij}, b_i et c_i définissent le schéma. Ces coefficients sont généralement organisés dans un tableau de Butcher [31, 32]. Ces tableaux se présentent comme,

$$\begin{array}{c|ccc} c_1 & a_{11} & \cdots & a_{1s} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ c_s & a_{s1} & \cdots & a_{ss} \\ \hline & b_1 & \cdots & b_s \end{array} \quad (3.31)$$

Les coefficients c_i représentent les points intermédiaires dans le temps où les évaluations de la fonction sont effectuées, tandis que les coefficients a_{ij} définissent les contributions des différentes étapes intermédiaires. Les poids b_i sont utilisés pour calculer l'approximation finale de la solution au temps suivant t^n .

Remarque 3.2. De nombreux schémas en temps peuvent s'écrire sous la forme d'un schéma RK. Aussi, plusieurs variantes existent, comme les schémas explicites ($a_{i,i>0} = 0$) et les schémas implicites (forme générale (3.31)). De plus, certaines améliorations ont été proposées concernant,

la raideur du problème [3], l'estimation de l'erreur de troncature locale [51], ou encore sur les questions de stockage mémoire [162].

Dans le cas du DAE étudié (3.15a)-(3.15b), les schémas RK (3.30a)-(3.30b) s'écrivent quasiment sous une forme très proche,

$$\begin{cases} k_i = \mathbf{A}y_i^{n-1} + f(t^n + c_i\Delta t, y_i^{n-1}), & \text{pour } i = 1, \dots, s, & (3.32a) \\ \left| \begin{array}{l} \mathbf{M}y_i^{n-1} + \mathbf{B}x_i^{n-1} = \mathbf{M}y^{n-1} - \Delta t \sum_{k=1}^s a_{ij}k_j \\ \Delta t \mathbf{D}x_i^{n-1} = \Delta t g(t^{n-1} + c_i\Delta t), \end{array} \right. & \text{pour } i = 1, \dots, s, & (3.32b) \\ \left| \begin{array}{l} \mathbf{M}y^n + \mathbf{B}x^n = \mathbf{M}y^{n-1} - \Delta t \sum_{i=1}^s b_i k_i, \\ \Delta t \mathbf{D}x^n = \Delta t g(t^n). \end{array} \right. & & (3.32c) \end{cases}$$

1.3 Résolution semi-analytique de systèmes différentiels ordinaires

Au cours de cette thèse, nous avons procédé par complexité croissante. Par exemple, le code CirCE a été mis en place au cours de la dernière année et plusieurs codes de calcul ont été construits avant d'arriver à ce dernier. Les premiers circuits étudiés étaient basés sur le circuit du stimulateur cardiaque relié à des modèles d'électrodes et à une résistance représentant le bain salin (voir le modèle 0D-BATH et les expérimentations dans le chapitre 4 à la sous-section 1.1).

Contexte. Dans un premier temps, des modèles 0D simples ont été testés. Pour cela, différents modèles d'électrode ont été étudiés (voir les modèles de contacts équivalents simplifiés). Dans le cas où les électrodes font intervenir les mêmes valeurs de capacité et de résistance équivalentes, plusieurs solutions analytiques ont été construites. Ce travail a été fait à l'aide de la transformée de Laplace [144]. Lorsque nous avons abordé des modèles plus complexes, comme c'est le cas lorsque nous supposons des valeurs caractéristiques différentes sur chaque électrode, les solutions analytiques obtenues étaient inutilisables algébriquement. Nous avons donc décidé de changer d'outil et de résoudre numériquement le modèle. Nous nous sommes donc tournés vers une solution à mi-chemin entre les résolutions totalement analytique ou totalement numérique du système d'ODE. C'est cette méthode qui est présentée dans cette section.

Méthode. Considérons un système ODE de taille $N > 0$, ayant pour solution $Y(t) \in \mathbb{R}^N$, et de la forme suivante,

$$Y' = \mathbf{A}Y, \quad (3.33)$$

avec \mathbf{A} une matrice carrée diagonalisable, et avec une valeur initiale $Y_0 = Y(t=0)$.

La matrice \mathbf{A} étant diagonalisable, il existe une base de vecteurs propres dans laquelle elle est diagonale, c'est-à-dire qu'il existe une matrice de passage inversible \mathbf{P} et une matrice diagonale \mathbf{D} telles que

$$\mathbf{A} = \mathbf{P}\mathbf{D}\mathbf{P}^{-1}, \quad (3.34)$$

avec $\mathbf{D} := \text{diag}(d_{1,1}, \dots, d_{N,N})$ où les $d_{i,i}$ sont les valeurs propres de \mathbf{A} , et \mathbf{P} est la matrice dont les colonnes sont les vecteurs propres de \mathbf{A} . Cette diagonalisation peut être injectée dans l'équation (3.33) de sorte que,

$$Y' = \mathbf{P}\mathbf{D}\mathbf{P}^{-1}Y, \quad (3.35)$$

et de façon équivalente,

$$\mathbf{P}^{-1}Y' = \mathbf{D}\mathbf{P}^{-1}Y. \quad (3.36)$$

Cette dernière équation peut être réécrite en introduisant le vecteur d'inconnues,

$$Z(t) := (z_1, \dots, z_N) = \mathbf{P}^{-1}Y(t) \in \mathbb{R}^N,$$

avec $Z_0 = \mathbf{P}^{-1}Y_0$, tel que

$$Z' = \mathbf{D}Z. \quad (3.37)$$

Ce système d'équations est diagonal et peut donc être résolu analytiquement comme,

$$Z(t) = e^{\mathbf{D}t}Z_0, \quad \text{c'est-à-dire,} \quad z_i(t) = e^{d_i t}z_{i,0}. \quad (3.38)$$

Ainsi, comme $Z(t) = \mathbf{P}^{-1}Y$, l'équation (3.33) admet comme solution

$$Y(t) = \mathbf{P}e^{\mathbf{D}t}\mathbf{P}^{-1}Y_0. \quad (3.39)$$

Numérique. La composante numérique de la méthode intervient dans le calcul des valeurs propres et des vecteurs propres. Plusieurs méthodes numériques existent pour ce calcul, notamment l'algorithme de décomposition QR pour le calcul des valeurs propres : transformation de \mathbf{A} en matrice d'Hessenberg, puis décomposition QR [8, 14, 58]. Ceci a été fait dans le code de calcul à travers la bibliothèque NumPy par la méthode dgeev de la bibliothèque LAPACK.

2 Codes de calcul

PLUSIEURS codes de calcul ont été utilisés au cours de cette thèse. Nous listons ici les deux principaux, CEPS et CirCE, traitant respectivement des modèles spatiaux (3D) et des modèles 0D. Une présentation succincte de l'architecture logicielle est donnée et une liste non exhaustive de fonctionnalités est aussi faite.

- CEPS est un code de calcul collaboratif développé depuis de nombreuses années au sein de l'équipe CARMEN dans le centre Inria de l'Université de Bordeaux. Il regroupe de multiples contributions de scientifiques et d'ingénieurs. C'est un code de calcul C++ hébergé actuellement sur l'instance gitlab Inria qui dispose de l'infrastructure nécessaire pour en faire un code de calcul pérenne dans le domaine de l'électrophysiologie cardiaque. Ce code est également au centre d'un des aspects du projet européen SimCardioTest, puisqu'il est utilisé pour certaines modélisations sur la plateforme déployée par la société InSilicoTrials dans le cadre du projet.
- CirCE est un code de calcul C++ qui a été entièrement développé au cours de la dernière année de cette thèse pour répondre aux besoins de modélisation dans le cadre des modèles 0D. Il utilise le formalisme provenant de [55] pour traduire sous forme matricielle le système d'équations issu de configurations de circuits électriques. Le code est aussi hébergé sur l'instance gitlab Inria, et il dispose également d'une infrastructure de développement suffisante pour assurer la bonne marche lors d'ajouts de nouvelles fonctionnalités.



2.1 Cardiac ElectroPhysiology Simulator (CEPS)

Le code de calcul CEPS³ est développé au sein de l'équipe CARMEN depuis les années 2013-2014, il est centré sur les modèles spatiaux traditionnels d'électrophysiologie cardiaque, tels que le

3. carmen.gitlabpages.inria.fr/ceps

modèle bidomaine ou monodomaine, résolu à l'aide de la FEM. Il est aussi entièrement parallélisé grâce à l'utilisation conjointe des bibliothèques parallèles *Portable, Extensible Toolkit for Scientific Computation*⁴ (PETSc) [15] et *Open Message Passing Interface*⁵ (Open MPI).

Le code fait maintenant plusieurs milliers de lignes de code (35 385 à ce jour réparties sur près de 400 fichiers C++), il dispose de plusieurs fonctionnalités nécessaires qui en font un outil de recherche important dans le cadre de l'équipe. Il comprend, en particulier, les contributions de plusieurs anciens doctorants et stagiaires, et il a été alternativement entretenu par différents ingénieurs et chercheurs de l'équipe. Ce code contient donc plusieurs modèles d'électrophysiologie cardiaque standards dans le domaine, mais aussi les contributions en termes de modèles et de schémas de ces dernières années.

CEPS dépend de plusieurs bibliothèques, les premières étant celles pour le calcul parallèle (PETSc et OpenMPI). Il dépend aussi de *Visualization Toolkit*⁶ (VTK) pour les entrées/sorties de maillage, *Eigen*⁷ pour la partie algèbre linéaire locale, *PTScotch*⁸ pour le partitionnement de graphes, et *CxxTest*⁹ pour l'ensemble des tests unitaires et de convergence.

2.1.1 Architecture et développement

Une illustration de l'architecture de CEPS est donnée dans la figure 3.1. Le code se divise en plusieurs blocs, comme les blocs entrées/sorties, géométrie, Éléments Finis, et des blocs spécialisés joints problèmes-solveurs. Nous donnons une ébauche du fonctionnement interne de CEPS selon les étapes ordonnées suivantes :

1. Lecture du fichier de paramètres sous la forme ``key: value`` et sélection du problème souhaité.
2. Lecture du ou des maillages (format `.mesh`, `.msh` ou `.vtk`). Construction de la structure de géométrie associée.
3. Partitionnement de la géométrie selon le nombre de processus avec lesquels CEPS est lancé, construction des éléments du halo de chaque partition (et communications).
4. Construction des structures EF, des éléments de référence, des quadratures disponibles dans CEPS et rajout des nœuds pour obtenir des éléments \mathbb{P}_k (le maillage étant lu en mode \mathbb{P}_1). Ces nouveaux nœuds sont identifiés puis résolus sur chacune des partitions à l'aide d'une méthode de hachage.
5. Construction de la liste de degrés de liberté dépendamment du problème choisi et des éléments attribués sur le processus. *Cette étape est importante pour le problème bidomaine avec pacemaker, puisqu'il n'y a pas le même nombre d'inconnues dans le sang et le tissu, et deux inconnues 0D doivent être ajoutées au système final.*
6. Construction des termes sources, des conditions de bords et des matrices EF basiques (matrices de masse).
7. Sélection du schéma numérique (pour les problèmes temporels) et de la méthode d'inversion du système linéaire.
8. Boucle en temps si nécessaire et construction des matrices du problème à l'aide des assembleurs de matrice (relatifs au problème).
9. Appel aux solveurs ODE pour les modèles ioniques (si présents), et résolution du système linéaire après avoir ajouté les termes sources et les conditions aux bords.

4. petsc.org

5. open-mpi.org

6. vtk.org

7. eigen.tuxfamily.org

8. labri.fr/perso/pelegrin/scotch/, gitlab.inria.fr/scotch/scotch

9. github.com/CxxTest/cxxtest

10. Post-traitement si nécessaire (carte d'activation), écriture des fichiers de sortie.

Contributions. Au cours de cette thèse, les blocs de CEPS ont été presque tous modifiés pour répondre aux modèles couplés avec stimulateurs cardiaques comme, notamment, les problèmes-solveurs et les assembleurs EF suivants,

- *AnodeCathode* : équation de Poisson avec conditions de Dirichlet/Neumann avec termes sources spécifiques,
- *PacemakerPoisson* : équation de Poisson couplée à un modèle de stimulateur cardiaque avec des modèles d'électrode R//C,
- *CLMonodomain* : équations monodomaine avec courant relevé provenant d'une stimulation extracellulaire (voir l'article de Coudiere et Rioux [40], partie développée au cours du stage pré-thèse),
- *ExtendedBidomain* : équations bidomaine avec milieu extracardiaque résistif,
- *PacemakerBidomaine* : équations bidomaine avec milieu extracardiaque résistif et couplés à un modèle de stimulateur cardiaque avec des modèles d'électrode R//C.

Un effort a aussi été fait sur la méthode de discrétisation FEM, en rajoutant une gestion explicite universelle des degrés de liberté dans les différents problèmes, permettant ainsi de traiter des problèmes PDE définis sur des domaines de calcul différents et faisant apparaître des inconnues 0D (par exemple le multiplicateur de Lagrange dans le problème de Poisson avec conditions de Neumann pure, ou les inconnues de potentiel dans le cadre des modèles avec stimulateurs). Une modification complète de plusieurs structures de données a ainsi été faite. En particulier, les conditions de bord et les termes sources ont aussi été modifiés, de pair avec la nouvelle gestion des degrés de liberté. De nombreux ajouts ont aussi été implémentés, sur l'interfaçage des fonctions ($f(t)$, $f(x)$, $f(\text{id}x)$ et $f(t, x, \text{id}x)$) et sur les opérations arithmétiques de base, permettant ainsi de clarifier leurs traitements en fonction de l'équation résolue.

2.1.2 Tests unitaires et de convergence

CEPS dispose d'une liste conséquente de tests unitaires (437 à ce jour assurant un taux de couverture de 91%) qui sont exécutés à chaque nouvelle contribution de code sur la plateforme. Ces tests sont présents pour s'assurer qu'aucune des fonctionnalités précédentes n'a été altérée. Ils concernent à chaque fois des portions de code limitées (tests unitaires). Il existe aussi dans CEPS des tests de plus large envergure (42 à ce jour). Ces tests demandent plus de ressources, et sont présents pour tester les aspects numériques du code, en particulier les ordres de convergence des méthodes numériques et la comparaison avec des solutions de référence pour les modèles où une solution manufacturée n'est pas possible (modèle avec un terme ionique non linéaire). Nous donnons dans cette sous-section trois résultats d'ordre de convergence pour des solutions manufacturées aux problèmes suivants : problème de Poisson (figure 3.2), problème de la chaleur avec conditions de Dirichlet nulles et non nulles (figure 3.3), problème de front de propagation grâce à une équation de la chaleur reproduisant un front de propagation (figure 3.4).

Les résultats montrent les ordres de convergence attendus, aussi bien en temps qu'en espace, à savoir un ordre $k + 1$ pour du \mathbb{P}_k en espace et n pour les schémas SBDF $_n$.

2.2 Circuits for Cardiac Electrophysiology (CirCE)

CirCE¹⁰ est un code de calcul scientifique écrit en C++ qui a été développé spécifiquement pour les modèles de circuits électriques couplés à des modèles ioniques d'électrophysiologie cardiaque

10. carmen.gitlabpages.inria.fr/circe

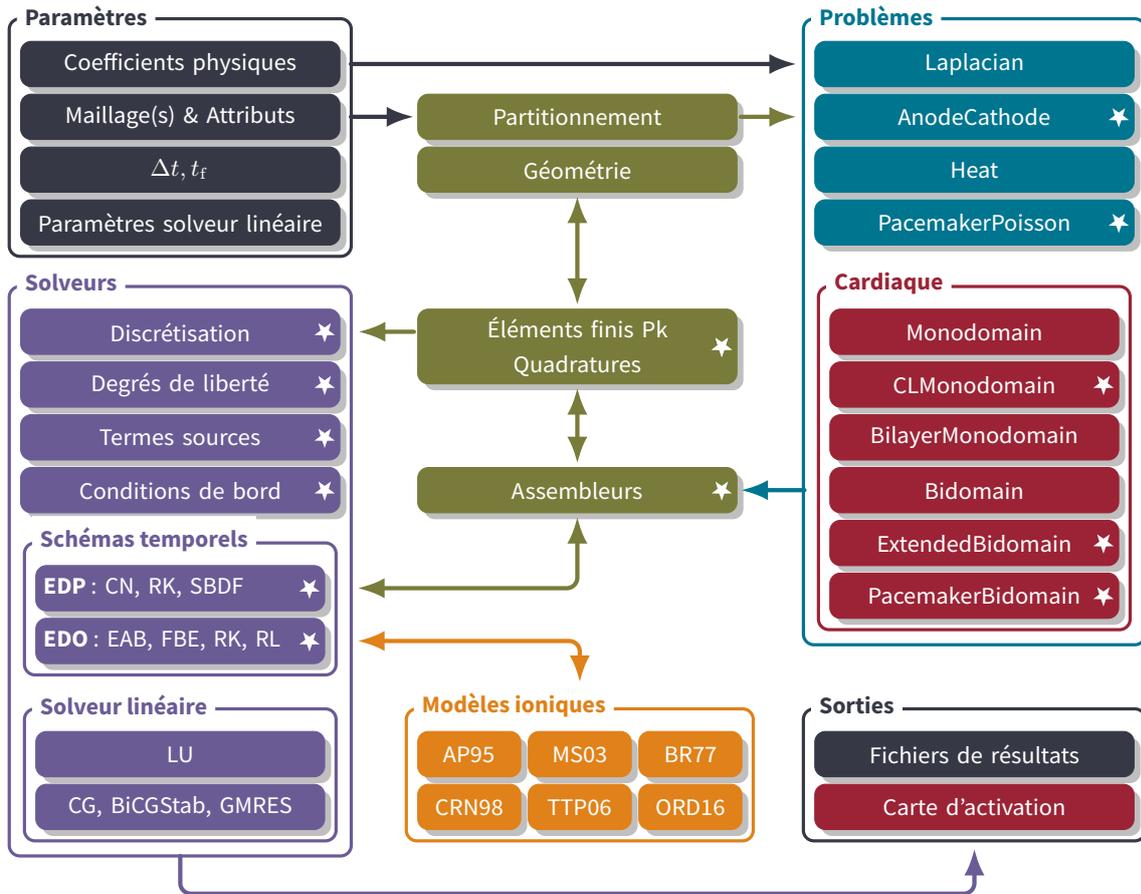


FIGURE 3.1 – Architecture de CEPS. Les contributions scientifiques et en termes de développement informatique apportées dans cette thèse sont symbolisées par des étoiles blanches dans les cadres concernés.

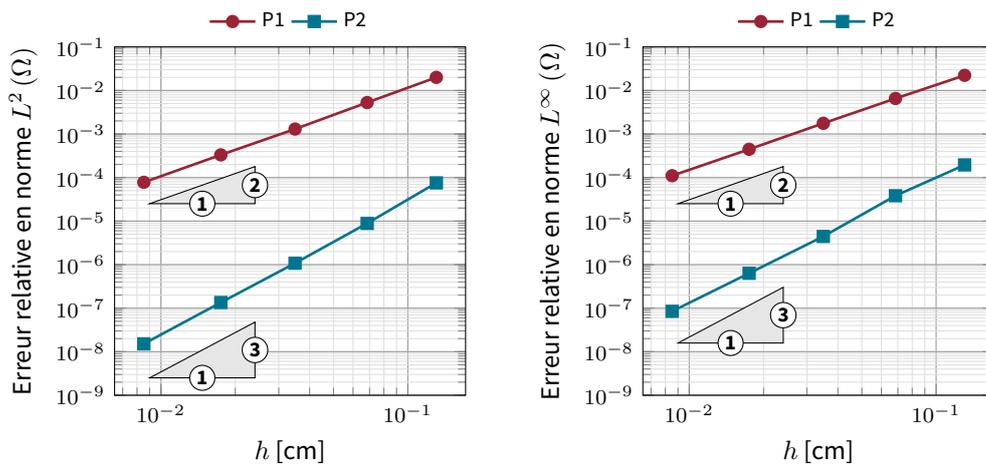


FIGURE 3.2 – Convergence dans CEPS du problème de Poisson avec conditions aux bords de type Dirichlet non homogène selon une solution manufacturée $u(x, y) := \sin(\pi x) \sin(\pi y)$, résolu sur le carré $\Omega := [0, 1]^2$ par la méthode des Éléments Finis \mathbb{P}_1 et \mathbb{P}_2 Lagrange en norme L^2 (à gauche) et L^∞ (à droite).

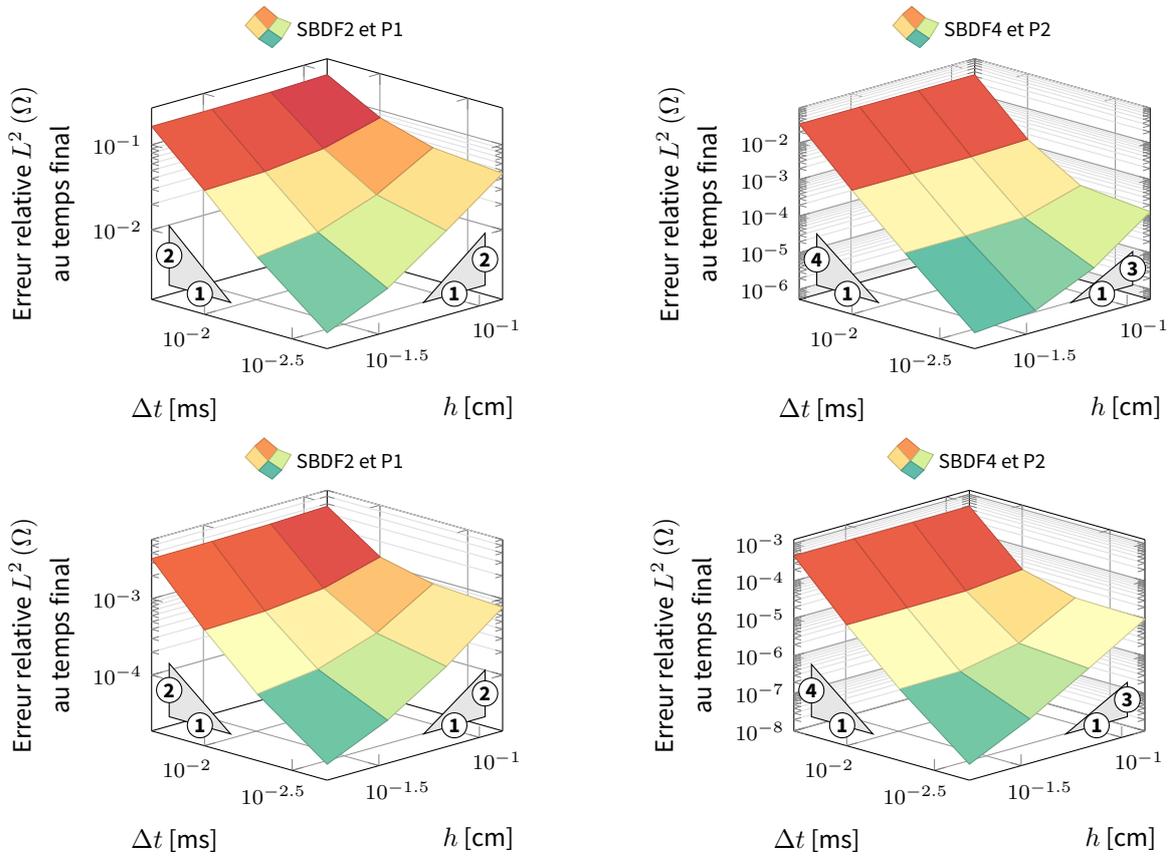


FIGURE 3.3 – Convergence dans CEPS du problème de la chaleur avec conditions aux bords de Dirichlet nulles (en haut) et non nulles (en bas) par la méthode des Éléments Finis \mathbb{P}_1 et \mathbb{P}_2 Lagrange et les schémas en temps SBDF2 et SBDF4 en erreur relative $L^2(\Omega)$ au temps final.

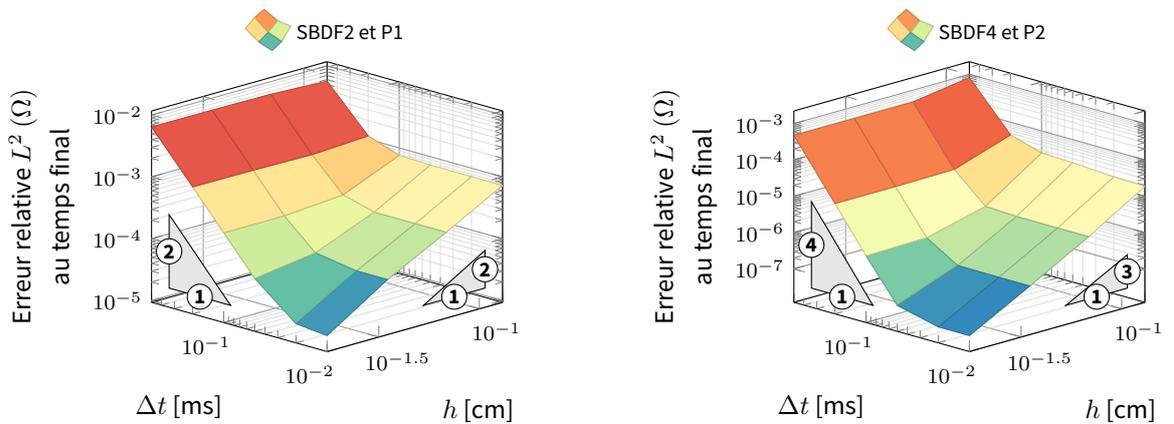


FIGURE 3.4 – Convergence dans CEPS du problème de la chaleur sous la forme d’une propagation de front par la méthode des Éléments Finis \mathbb{P}_1 et \mathbb{P}_2 Lagrange et les schémas en temps SBDF2 et SBDF4 en erreur relative $L^2(\Omega)$ au temps final.

dans le cadre de cette thèse. Le code fait actuellement près de 7 000 lignes réparties en 134 fichiers C++.

CirCE dépend actuellement de plusieurs bibliothèques externes dont les principales sont `yaml-cpp`¹¹ pour les entrées, `Eigen`¹² pour la partie algèbre linéaire, et `GoogleTest`¹³ pour les tests unitaires et de convergence. Tout comme CEPS, le dépôt git de CirCE est configuré pour la CI/CD (intégration et livraison/déploiement continu), de sorte que les tests unitaires soient vérifiés à chacune des contributions.

2.2.1 Architecture et développement

L'architecture de base de CirCE est donnée dans la figure 3.5. Elle se divise en quatre blocs distincts : les composants électriques, les modèles ioniques (classifiés comme des sources de courant contrôlés par la tension — VCCS), les modèles de circuits (modèles d'électrode, de membrane, ou de stimulateurs), et le solveur en temps.

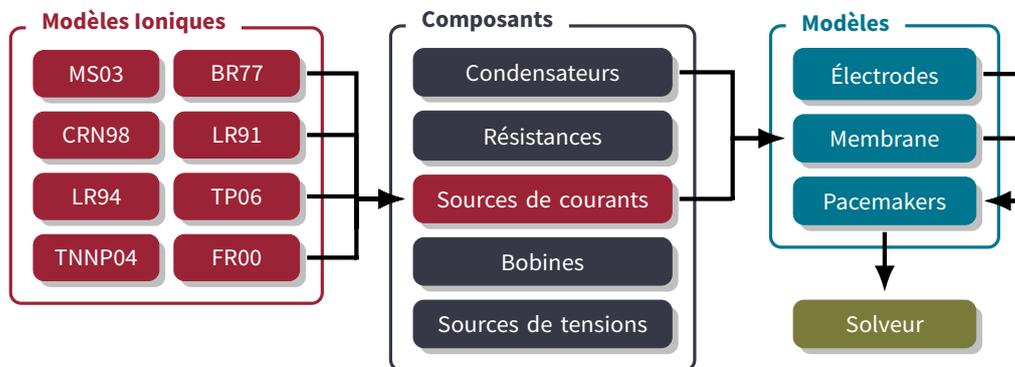


FIGURE 3.5 – Architecture du code de calcul CirCE. Le code est constitué de quatre blocs, en **rouge** les modèles ioniques, en **noir** les composants électriques, en **bleu** les modèles de circuit, et en **vert** le solveur en temps. Abréviations des modèles ioniques : Mitchell-Schaeffer 2003 (MS03), Beeler-Reuter 1977 (BR77), Courtemanche-Ramírez-Nattel 1998 (CRN98), Luo-Rudy 1991 (LR91), Luo-Rudy 1994 (LR94), ten Tusscher-Panfilov 2006 (TP06), ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov 2004 (TNNP04), et Faber-Rudy 2000 (FR00).

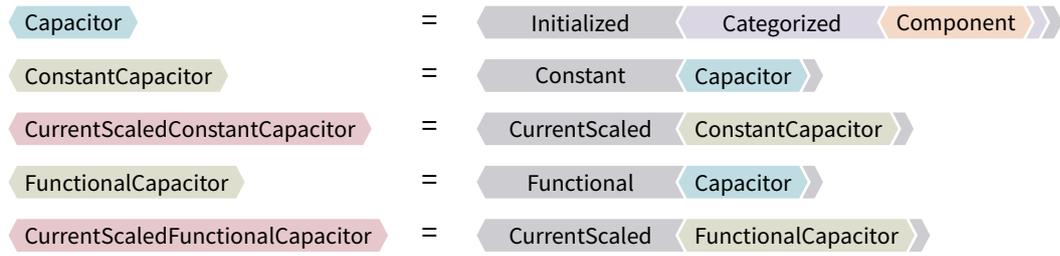
Les métacomposants. CirCE utilise le principe du polymorphisme statique pour les métacomposants. Le premier argument du modèle (`_Derived`) est la classe à partir de laquelle le nouveau composant est créé, de sorte qu'il hérite de toutes les anciennes fonctionnalités et en ajoute de nouvelles. Ce principe, bien que visuellement encombrant, permet de combiner les propriétés de chaque composant de base. Le détail des métacomposants est donné dans le tableau 3.3.

Exemple 3.1 Composants capacitifs. Les métacomposants définis précédemment servent à définir les composants capacitifs suivants :

11. github.com/jbeder/yaml-cpp
 12. eigen.tuxfamily.org
 13. google.github.io/googletest

Classe	Explications
Component	Classe de base pour tous les composants fournissant les interfaces et comportements communs à tous les types dérivés.
Categorized <small>_Derived</small>	Surcouche de classification selon cinq types de base : condensateurs, résistances, bobines, sources de courant et de tension.
Constant <small>_Derived</small>	Classification constante avec contournement des mises à jour dans le solveur en temps.
CurrentScaled <small>_Derived</small>	Le courant est remis à l'échelle en modifiant la matrice d'incidence du circuit.
Functional <small>_Derived</small>	Fonction $f(t, v, q, i)$, où t est le temps, v la tension, q la charge, et i le courant.
Initialized <small>_Derived</small>	Spécification d'un état initial. Exemple : charge initiale q_0 d'un condensateur, ou caractéristique initiale ϕ_0 (flux magnétique) d'une bobine.
Periodic <small>_Derived</small>	Réponse périodique sous forme de créneaux, active dans une fenêtre $[t_0, t_1]$ pour une durée d et se répétant toutes les p unités de temps (période).
PeriodicSmooth <small>_Derived</small>	Réponse périodique sous forme de créneaux lissés, permettant une transition C^k entre les états actifs et inactifs par rapport aux créneaux classiques.
Pointered <small>_Derived</small>	Pointeur C++ permettant une modification extérieure à la volée dans une autre partie du code.
Tabulated <small>_Derived</small>	Réponse tabulée en fonction du temps, de la tension ou d'autres variables. La recherche de la valeur se fait sur des fenêtres d'activation triées, permettant une évaluation en fonction des données tabulées.

TABLE 3.3 – Liste des métacomposants dans CirCE.



2.2.2 Système différentiel-algébrique (DAE)

Dans CirCE, un circuit électrique est modélisé par un graphe et résolu sous la forme d'un système d'équations à plusieurs inconnues, conformément aux travaux de Estévez Schwarz et Tischendorf [55] publiés en 2000.

Considérons \mathcal{G} le graphe représentant le circuit étudié, comportant un nombre de nœuds $N_{\text{nd}} \geq 2$ et un nombre de branches orientées $N_b \geq 2$. Notons J le vecteur des courants dans les branches et U le vecteur des potentiels aux nœuds. La matrice d'incidence de \mathcal{G} , \mathbf{A} , de dimension $N_{\text{nd}} \times N_b$, résume les connexions entre les nœuds et les branches orientées du circuit. Elle est définie par,

$$\mathbf{A}_{k,b} = \begin{cases} +1 & \text{si le nœud } k \text{ est le point de départ de } b, \\ -1 & \text{si le nœud } k \text{ est le point d'arrivée de } b, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (3.40)$$

Selon la loi des courants de Kirchhoff, la somme des courants entrants et sortants en un nœud doit être nulle. Cette loi s'exprime simplement à l'aide de la matrice d'incidence comme $\mathbf{A}J = 0$.

Les branches du graphe \mathcal{G} peuvent être classées selon le type de dipôle qu'elles contiennent. Ainsi, l'ensemble des branches $B(\mathcal{G})$ de \mathcal{G} se divise comme suit,

$$B(\mathcal{G}) = B(\mathcal{G}/c) \cup B(\mathcal{G}/g) \cup B(\mathcal{G}/l) \cup B(\mathcal{G}/v) \cup B(\mathcal{G}/j) \quad (3.41)$$

où $B(\mathcal{G}/X)$ (avec $X = c, g, l, v, j$) désigne respectivement les branches contenant des condensateurs, des résistances, des bobines, des sources de courant et des sources de tension. Cette classification peut être reflétée dans la matrice d'incidence en réordonnant les branches, de sorte que,

$$\mathbf{A} := [\mathbf{A}_c \mid \mathbf{A}_g \mid \mathbf{A}_l \mid \mathbf{A}_v \mid \mathbf{A}_j], \quad (3.42)$$

où \mathbf{A}_X désigne la matrice colonne d'incidence restreinte à $B(\mathcal{G}/X)$. Ainsi, la loi de Kirchhoff pour les courants devient,

$$\mathbf{A}J = \mathbf{A}_c J_c + \mathbf{A}_g J_g + \mathbf{A}_l J_l + \mathbf{A}_v J_v + \mathbf{A}_j J_j = 0, \quad (3.43)$$

avec $J := (J_c, J_g, J_l, J_v, J_j)$ le vecteur des courants divisé en blocs suivant le même ordre que \mathbf{A} .

De plus, le vecteur des tensions sur les branches du circuit, V , vérifie la relation $V = \mathbf{A}^T U$. Si V est réordonné et divisé de la même manière que \mathbf{A} , alors $V := (V_c, V_g, V_l, V_v, V_j)$, et,

$$V_c = \mathbf{A}_c^T U, \quad V_g = \mathbf{A}_g^T U, \quad V_l = \mathbf{A}_l^T U, \quad V_v = \mathbf{A}_v^T U, \quad \text{et} \quad V_j = \mathbf{A}_j^T U. \quad (3.44)$$

Par ailleurs, le comportement de chaque type de dipôle est dicté par l'évolution de certaines quantités spécifiques.

- Les condensateurs sont caractérisés par leur charge q , de sorte que le courant vérifie $J_c = Q'$, avec $Q = (q_j)_{j \in B(\mathcal{G}/c)}$ le vecteur de charge donné par $Q = \mathbf{C}V_c = \mathbf{C}\mathbf{A}_c^\top U$, où \mathbf{C} est la matrice des capacités, diagonale et à coefficients positifs.
- Les résistances sont caractérisées par la relation courant-tension suivante $J_g = \mathbf{G}V_g = \mathbf{G}\mathbf{A}_g^\top U$, où \mathbf{G} est la matrice des conductances, diagonale et à coefficients positifs.
- Les bobines sont caractérisées par leur flux magnétique ϕ , de sorte que $V_l = \mathbf{A}_l^\top U = \Phi'$, avec $\Phi = (\phi_j)_{j \in B(\mathcal{G}/l)}$ qui vérifie $\Phi = \mathbf{L}J_l$, où \mathbf{L} est la matrice des inductances, diagonale et à coefficients positifs.
- Les sources de courant sont directement données par une fonction de courant J_{src} , telle que $J_j = J_{\text{src}}(t)$.
- Les sources de tension sont directement données par une fonction de tension, telle que $V_v = \mathbf{A}_v^\top U = V_{\text{src}}(t)$.

Ainsi, les inconnues de potentiel U , des charges Q , des flux magnétiques Φ , des courants J_l des branches inductives et des courants J_v des branches avec des sources de tension, vérifient le DAE suivant,

$$\begin{cases} \mathbf{A}_c Q' + \mathbf{A}_g \mathbf{G} \mathbf{A}_g^\top U + \mathbf{A}_l J_l + \mathbf{A}_v J_v + \mathbf{A}_j J_{\text{src}}(t) = 0, & (3.45a) \\ \Phi' - \mathbf{A}_l^\top U = 0, & (3.45b) \\ \mathbf{A}_v^\top U = V_{\text{src}}(t), & (3.45c) \\ Q = \mathbf{C} \mathbf{A}_c^\top U, & (3.45d) \\ \Phi = \mathbf{L} J_l. & (3.45e) \end{cases}$$

En supplément de ce système, CirCE permet aussi de définir des composants avec des équations supplémentaires, comme par exemple pour les modèles ioniques,

- des équations supposées non raides sous la forme $y' = g(t, y)$, et
- des équations raides (variables de porte, par exemple), sous la forme linéaire-non linéaire $w' = \mathbf{a}w + b(t, w)$, avec \mathbf{a} une matrice diagonale.

Ainsi, le système complet à résoudre peut être résumé à l'aide du DAE suivant,

$$\begin{cases} (\mathbf{M}y)' - \mathbf{D}y = f, & (3.46a) \\ w' = \mathbf{a}w + b, & (3.46b) \end{cases}$$

avec les vecteurs d'inconnues $y := (U, Q, \Phi, J_l, J_v, \dots)$ et w , et les matrices \mathbf{M} , \mathbf{D} et \mathbf{a} . Toutefois, la matrice \mathbf{M} est non inversible, car elle comporte des zéros sur les lignes des équations algébriques.

Numériquement, la première équation est résolue à l'aide d'une méthode de point fixe alliée à un schéma en temps de type SBDF, tandis que la deuxième équation est résolue à l'aide d'un schéma en temps explicite Rush-Larsen.

2.2.3 Tests unitaires et de convergence

Tout comme CEPS, CirCE dispose de tests unitaires (88 à ce jour) qui couvrent les fonctionnalités de base présentes dans le code, en particulier les comportements des composants électriques. Ces tests sont vérifiés à chacune des contributions effectuées sur la plateforme. De plus, 29 tests de convergence ont aussi été mis en place pour s'assurer de la bonne implémentation des schémas en temps. Nous présentons ici quelques-uns de ces résultats.

La figure 3.6 montre la bonne implémentation des différents modèles ioniques dans CirCE grâce à une validation par rapport à une solution de référence calculée pour chacun des modèles, à l'aide d'un code Python issu de cellml.org. Ces scripts ont été modifiés pour enlever les stimulations

intrusives des modèles (stimulations sur $[K]_i$). Seul le schéma Rush-Larsen d'ordre 1 combiné à un SBDF1 est illustré dans cette figure.

La figure 3.7 illustre quant à elle plusieurs exemples de circuits de type RC, et ce, pour différents ordres du schéma SBDF. Les résultats montrent les ordres attendus pour l'ensemble des circuits et des erreurs étudiées.

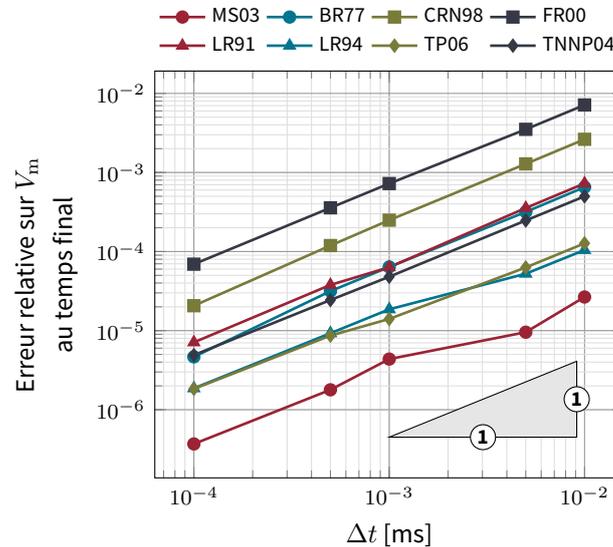


FIGURE 3.6 – Convergence des modèles ioniques dans CirCE avec un schéma SBDF1/RL1. La solution de référence est calculée à l'aide d'un code Python issu de cellml.org.

3 Courbes numériques

DANS cette section, nous présentons deux méthodes utilisées pour tracer des courbes implicites au cours de cette thèse.

Plus précisément, notre objectif est de déterminer une méthode efficace pour tracer les courbes de Lapicque numériques [85, 86]. La difficulté principale réside dans le choix d'une fonction appropriée H dont le zéro représente la courbe de Lapicque. Il est crucial de se rappeler que la fonction H est définie par la résolution d'un système d'équations. En effet, H est une composition des fonctions M et Q , telle que $H(\theta) = Q(M(\theta))$. Ici, pour des paramètres θ donnés, $M(\theta)$ correspond à la solution numérique (obtenue aux différents pas de temps) selon le modèle choisi. Ensuite, avec ces informations, Q calcule une certaine quantité dont le zéro correspond à une courbe dans le plan des paramètres. Ainsi, nous présentons les deux méthodes suivantes,

- la méthode de continuation, qui permet de suivre une courbe dans l'espace des paramètres en utilisant des approximations des tangentes à la courbe.
- la méthode de recherche sur grille hiérarchique par raffinement récursif, qui consiste à explorer une portion de l'espace des paramètres en la divisant en pavés droits et en affinant localement autour des zéros détectés. Cette méthode a été la première testée dans le cadre de cette thèse, dans le plan amplitude-durée de la courbe de Lapicque, dans la mesure où elle est conceptuellement plus simple et envisageable pour des problèmes 0D.

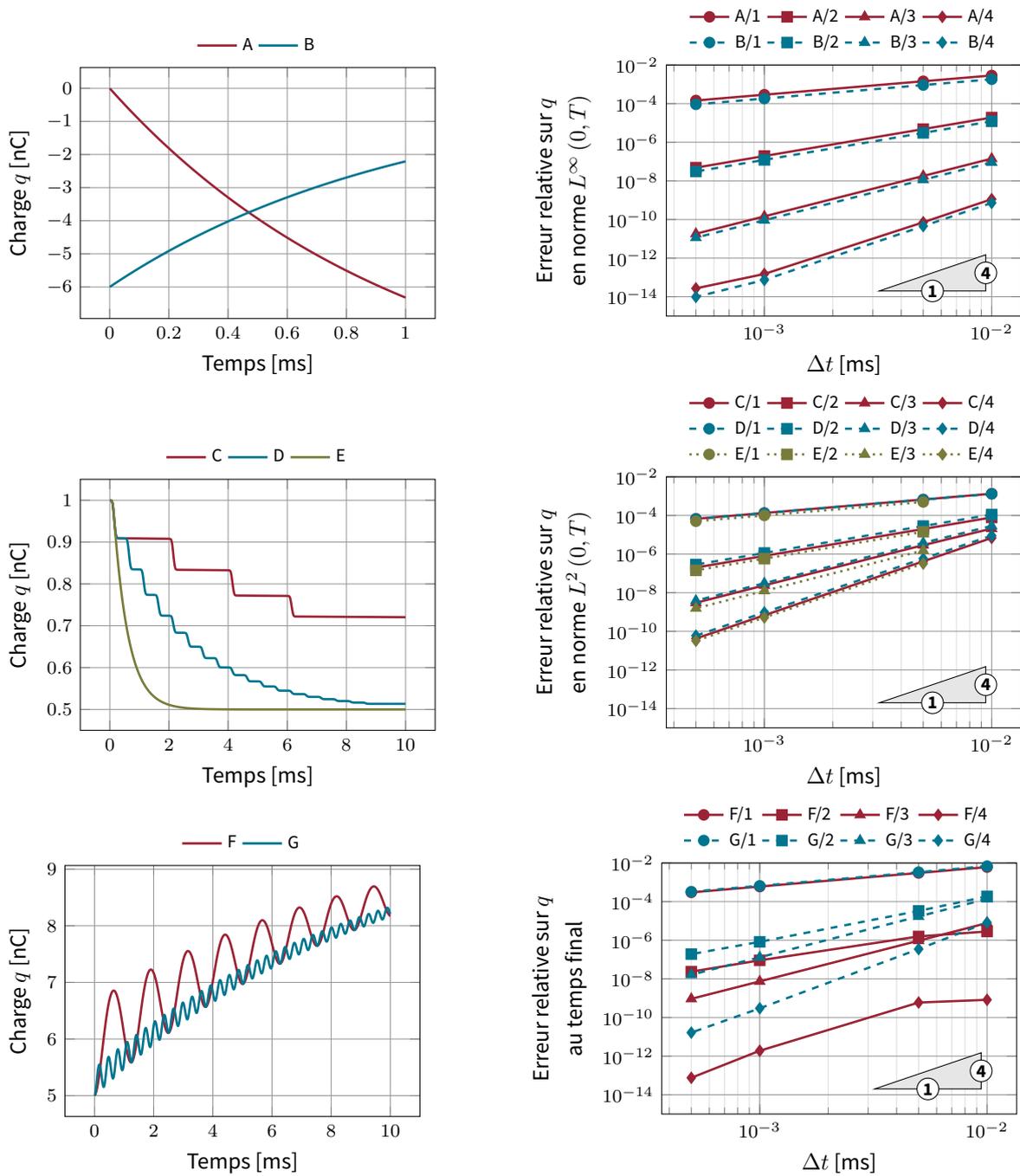


FIGURE 3.7 – Étude de convergence dans CirCE pour des problèmes basiques type RC : **(A)** R/C en charge, **(B)** 100 sous-circuits R-C en décharge, **(C,D,E)** R-C en décharge avec un interrupteur lisse de période respective 2.0 ms, 0.5 ms, et 0.1 ms, **(F,G)** R-C en charge avec un interrupteur respectif $G(t) = 2 \sin(5t) + 0.2$ et $G(t) = 2 \sin(20t) + 0.2$. À gauche, les solutions analytiques q ; à droite, les convergences en temps pour les schémas SBDF d'ordre 1 à 4 et pour trois erreurs relatives différentes.

3.1 Méthode de continuation (type prédiction-correction)

En analyse numérique, les méthodes de continuation sont utilisées pour étudier les solutions d'équations non linéaires et leur comportement lorsqu'un paramètre varie. Ces méthodes sont largement utilisées dans l'analyse des bifurcations, où des petites variations de paramètres peuvent entraîner des changements significatifs dans les solutions d'un système. Plusieurs types de méthodes existent, comme notamment les méthodes de continuation de type linéaire par morceaux et de type prédiction-correction [6]. C'est cette dernière approche que nous détaillons dans cette sous-section dans le but de l'appliquer au calcul de la courbe de Lapicque.

Problème. Considérons l'application lisse surjective $H: \mathbb{R}^{N+1} \rightarrow \mathbb{R}^N$. Pour chaque ensemble de paramètres \mathbf{u} dans \mathbb{R}^{N+1} , elle retourne un unique élément de \mathbb{R}^N , noté $(H_1(\mathbf{u}), \dots, H_N(\mathbf{u}))$, avec $H_i(\mathbf{u}) \in \mathbb{R}$.

Pour un certain $a \in \mathbb{R}^N$, nous souhaitons caractériser l'ensemble d'isovaleur a noté $H^{-1}(a) := \{\mathbf{u} \in \mathbb{R}^{N+1} \mid H(\mathbf{u}) = a\}$. De plus, si pour tout $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^{N+1}$, la jacobienne $H'(\mathbf{u})$ de H est de rang maximal N , alors l'ensemble $H^{-1}(a)$ est une courbe dans \mathbb{R}^{N+1} d'après le théorème des fonctions implicites. Par ailleurs, définir l'application $H_a: \mathbb{R}^{N+1} \mapsto \mathbb{R}^N$ comme $H_a(\mathbf{u}) = H(\mathbf{u}) - a$, permet de ramener $H^{-1}(a)$ à l'isoligne 0 de H_a comme $H_a^{-1}(0) = \{\mathbf{u} \in \mathbb{R}^{N+1} \mid H_a(\mathbf{u}) = 0\}$.

Pour plus de clarté dans la suite, nous noterons indifféremment H_a par H .

3.1.1 Principe de la méthode

La méthode de prédiction-correction (PC) pour la continuation est une méthode d'analyse numérique qui se compose de deux étapes : une prédiction et une correction. Une illustration de la méthode qui va suivre est donnée dans la figure 3.8.

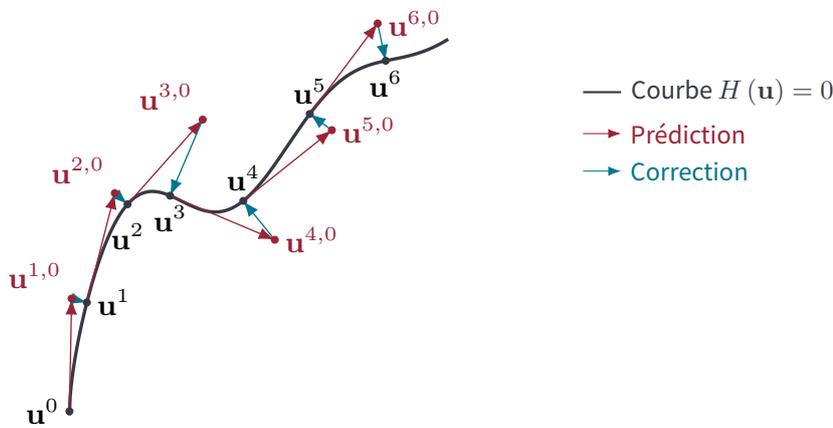


FIGURE 3.8 – Exemple schématique de continuation PC. La ligne **noire** est la ligne de niveau à approcher, les vecteurs **rouges** sont les tangentes aux points **noirs** formant les prédictions, et les vecteurs **bleus** sont les normales à la courbe formant les corrections.

Système. Soit $\mathbf{u}_0 \in \mathbb{R}^{N+1}$ un point initial satisfaisant $H(\mathbf{u}_0) = 0$. Alors une courbe de niveau $\mathbf{u}(s)$ caractérisant $H^{-1}(0)$, avec $s \in [0, S] \subset \mathbb{R}_+$, vérifie le problème suivant [6],

$$\begin{cases} \mathbf{u}' = \vec{t}(H'(\mathbf{u}(s))), & \forall s \in [0, S], \\ \mathbf{u}(0) = \mathbf{u}_0, \end{cases} \quad (3.47a)$$

$$(3.47b)$$

où $\vec{t}(H'(\mathbf{u}(s))) \in \mathbb{R}^{N+1}$ désigne le vecteur tangent unitaire induit par la jacobienne H' de H évaluée en $\mathbf{u}(s)$.

Prédiction. Idéalement, l'ensemble des schémas 1D (en temps) sont utilisables pour résoudre le problème (3.47a)-(3.47b). Par exemple, pour le schéma d'Euler Explicite,

$$\mathbf{u}^n = \mathbf{u}^{n-1} + \delta s \vec{t}(H'(\mathbf{u}^{n-1})), \quad (3.48)$$

avec $\mathbf{u}^0 = \mathbf{u}_0$, et δs le pas d'avancement. Cette étape est communément appelée la prédiction puisque, numériquement, le point \mathbf{u}^n trouvé ne respecte que rarement le critère $H(\mathbf{u}^n) = 0$. Il constitue donc uniquement une prédiction et il nécessite d'être corrigé. Par la suite, nous noterons $\mathbf{u}^{n,0}$ cette prédiction, qui dans le cas d'un schéma EE, est donnée par $\mathbf{u}^{n,0} = \mathbf{u}^{n-1} + \delta s \vec{t}(H'(\mathbf{u}^{n-1}))$.

Correction. C'est dans ce but que l'étape de correction est utilisée. Partons de la prédiction $\mathbf{u}^{n,0}$ donnée par l'étape ci-dessus. Il faut alors projeter, idéalement dans la direction de la normale, $\mathbf{u}^{n,0}$ sur la courbe $\mathbf{u}(s)$. Le problème à résoudre est donc donné par,

$$\begin{cases} H(\mathbf{u}^n) = 0, & (3.49a) \\ \vec{t}(H'(\mathbf{u}^n)) \cdot (\mathbf{u}^n - \mathbf{u}^{n,0}) = 0, & (3.49b) \end{cases}$$

où \mathbf{u}^n est le point cible après correction, et où les équations (3.49a) et (3.49b) sont respectivement la condition de correction souhaitée et l'obligation de la projection en direction normale à la courbe.

De plus, un développement de Taylor peut être appliqué sur ces deux équations, de sorte que

$$\begin{cases} H(\mathbf{u}^n) = H(\mathbf{u}^{n,0}) + H'(\mathbf{u}^{n,0})(\mathbf{u}^n - \mathbf{u}^{n,0}) + \mathcal{O}(\|\mathbf{u}^n - \mathbf{u}^{n,0}\|^2), & (3.50a) \\ \vec{t}(H'(\mathbf{u}^n)) \cdot (\mathbf{u}^n - \mathbf{u}^{n,0}) = \vec{t}(H'(\mathbf{u}^{n,0})) \cdot (\mathbf{u}^n - \mathbf{u}^{n,0}) + \mathcal{O}(\|\mathbf{u}^n - \mathbf{u}^{n,0}\|^2), & (3.50b) \end{cases}$$

donnant alors le système continu rectangulaire sous-déterminé $N \times (N + 1)$ de correction suivant,

$$[H'(\mathbf{u}^{n,0})](\mathbf{u}^n - \mathbf{u}^{n,0}) = -H(\mathbf{u}^{n,0}). \quad (3.51)$$

Sous forme itérative, ce système est un problème de moindres carrés. Il peut donc être réécrit sous la forme suivante, pour $k > 1$,

$$[H'(\mathbf{u}^{n,k-1})]^T [H'(\mathbf{u}^{n,k-1})](\mathbf{u}^{n,k} - \mathbf{u}^{n,k-1}) = -[H'(\mathbf{u}^{n,k-1})]^T H(\mathbf{u}^{n,k-1}), \quad (3.52)$$

et est donc équivalent à la méthode itérative de Newton suivante,

$$\mathbf{u}^{n,k} = \mathbf{u}^{n,k-1} - [H'(\mathbf{u}^{n,k-1})]^+ H(\mathbf{u}^{n,k-1}), \quad (3.53)$$

où $[H'(\mathbf{u}^{n,k-1})]^+$ désigne l'inverse à droite de Moore-Penrose défini pour une matrice réelle \mathbf{A} comme $\mathbf{A}^+ := \mathbf{A}^T (\mathbf{A}\mathbf{A}^T)^{-1}$ [6, 112].

Pas d'avancement adaptatif. Nous n'avons pas discuté précisément du pas d'avancement δs . Ce pas est essentiel durant l'étape de prédiction et c'est lui qui, globalement, dicte le nombre de points qu'il y aura sur la courbe tracée numériquement. Il est assez clair qu'un choix judicieux de δs doit être fait selon les variations de H , en particulier sur la courbure dans les directions normales et tangente à la courbe $H(\mathbf{u})$. En effet, une courbure normale faible impliquera théoriquement plus d'itérations durant l'étape de correction, car la méthode de Newton aura du mal à converger, tandis qu'une courbure forte dans la direction tangentielle impliquera des variations de direction forte de la courbe $H(\mathbf{u})$. Plusieurs critères ont donc été proposés par Allgower et Georg [5], concernant la courbure, la distance à la courbe et l'angle formé entre deux tangentes successives.

3.1.2 Calcul de la tangente et de l'inverse de Moore-Penrose

Formellement, le concept de tangente à la courbe $\mathbf{u}(s)$ consiste à trouver un vecteur unitaire \vec{t} dans \mathbb{R}^{N+1} qui est orthogonal à toutes les lignes de la matrice $\mathbf{A} := H'(\mathbf{u}(s))$, de sorte qu'ensemble, ils engendrent l'espace \mathbb{R}^{N+1} . Autrement dit, nous cherchons un vecteur \vec{t} tel que,

$$\begin{cases} \|\vec{t}\| = 1, & (3.54a) \\ \text{vect} \left(L_1^\top, \dots, L_N^\top, \vec{t} \right) = \mathbb{R}^{N+1}, & (3.54b) \\ \vec{t} \perp L_i, \quad \text{pour } i = 1, \dots, N, & (3.54c) \end{cases}$$

où les lignes $L_i^\top = (\mathbf{A}_{i,1}, \dots, \mathbf{A}_{i,N+1}) = H'_i(\mathbf{u}(s)) \in \mathbb{R}^{N+1}$, pour $i = 1, \dots, N$, sont linéairement indépendantes, conformément à l'hypothèse de rang maximal de H' (c'est-à-dire $\text{rg}(H') = N$). Le vecteur vérifiant ces trois propriétés est défini de manière unique et est appelé vecteur tangent à la courbe (lemme 2.6.1 de Allgower et Georg [5]).

La matrice rectangulaire \mathbf{A} étant de rang maximal, alors il existe une décomposition QR de \mathbf{A}^\top telle que,

$$\mathbf{A}^\top = \mathbf{Q} \begin{bmatrix} \mathbf{R} \\ 0_{\mathbb{R}^N}^\top \end{bmatrix}, \quad (3.55)$$

avec \mathbf{Q} une matrice carrée orthogonale de taille $(N+1) \times (N+1)$ et \mathbf{R} une matrice triangulaire supérieure inversible et carrée de taille $N \times N$. Si nous notons z la dernière colonne de \mathbf{Q} , alors $\mathbf{A}z = 0$ et $\|z\| = 1$ [6]. Ainsi, le vecteur tangent est donné par $\vec{t} = \pm z$. Ce signe peut être choisi en fonction du sens de parcours sur la courbe.

La matrice inverse à droite de Moore-Penrose \mathbf{A}^+ peut être obtenue à partir de (3.55) et de sa version transposée,

$$\mathbf{A} = [\mathbf{R}^\top, 0_{\mathbb{R}^N}] \mathbf{Q}^\top. \quad (3.56)$$

Ainsi, \mathbf{A}^+ vérifie

$$\mathbf{A}^+ = \mathbf{A}^\top (\mathbf{A}\mathbf{A}^\top)^{-1} = \mathbf{Q} \begin{bmatrix} \mathbf{R} \\ 0_{\mathbb{R}^N}^\top \end{bmatrix} (\mathbf{R}^\top \mathbf{R})^{-1} = \mathbf{Q} \begin{bmatrix} \mathbf{R}\mathbf{R}^{-1}\mathbf{R}^{-\top} \\ 0_{\mathbb{R}^N}^\top \end{bmatrix} = \mathbf{Q} \begin{bmatrix} \mathbf{R}^{-\top} \\ 0_{\mathbb{R}^N}^\top \end{bmatrix}, \quad (3.57)$$

car \mathbf{Q} est orthogonale (c'est-à-dire que $\mathbf{Q}^\top \mathbf{Q} = \mathbf{I}$). Le calcul de $\mathbf{R}^{-\top}$ est simplifié par la nature triangulaire supérieure de \mathbf{R} [67].

3.1.3 Méthode d'approche du point initial

Un des points cruciaux qui n'a pas été abordé est l'initialisation de l'algorithme de continuation PC, en effet nous avons supposés l'existence d'un point initial \mathbf{u}_0 , qui demande une connaissance fine de H pour être déterminé. Dans le cas où ce point n'est pas connu, il est possible de l'approcher numériquement à l'aide des méthodes détaillées ci-après. Plusieurs types d'algorithmes existent. La première catégorie que nous présentons ici repose sur la division d'un segment encadrant le zéro recherché, tandis que la deuxième catégorie utilise la jacobienne de la fonction dont nous souhaitons trouver le zéro.

Méthode de division d'intervalle. La méthode la plus simple est celle de la dichotomie. Elle est utilisée pour approcher le zéro d'une fonction $f : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}$ sur un intervalle qui n'en contient qu'un seul. Cette méthode s'appuie sur le théorème des valeurs intermédiaires.

Partant de deux points a^0 et b^0 de \mathbb{R}^M , tels que $f(a^0) f(b^0) < 0$, c'est-à-dire que a^0 et b^0 encadrent le zéro de f recherché, alors la méthode consiste à diviser l'intervalle de recherche par

deux, et à prendre celui qui contient le zéro pour l'itération suivante. L'algorithme peut être résumé comme suit, pour $n > 1$,

$$[a^n, b^n] = \begin{cases} [a^{n-1}, c^{n-1}] & \text{si } f(a^{n-1}) f(c^{n-1}) < 0, \\ [c^{n-1}, b^{n-1}] & \text{sinon,} \end{cases} \quad (3.58)$$

avec $c^{n-1} = \frac{1}{2}(a^{n-1} + b^{n-1})$, et cela jusqu'à convergence, la convergence étant définie selon un critère sur $f(c^n)$ ou sur la distance $\|a^n - b^n\|$. Cette méthode converge linéairement. Par ailleurs, à chaque itération, elle ne demande qu'une seule évaluation de f supplémentaire.

Des algorithmes dérivés existent en prenant un autre point que le point milieu entre a^n et b^n . Dans le cas général, pour tout $\alpha \in]0, 1[$, alors le point de séparation est donné comme $c^n = (1 - \alpha)a^n + \alpha b^n$ (voir le tableau 3.4).

Nom	α
Méthode de la dichotomie	1/2
Golden-section search	1/ φ
Méthode de la fausse position	$f(a^n) / (f(a^n) - f(b^n))$

TABLE 3.4 – Exemples de méthodes basées sur la division d'intervalle données par des coefficients α . Le nombre φ désigne ici le nombre d'or ($\varphi = \frac{1}{2}(1 + \sqrt{5}) \approx 1.61803399$).

Méthodes basées sur la jacobienne. La méthode de base est celle de **Newton-Raphson** qui, pour une fonction $f : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}$, s'écrit sous la forme itérative,

$$J_f(x^{n-1})(x^n - x^{n-1}) = -f(x^{n-1}), \quad (3.59)$$

où $J_f(x^{n-1})$ est la jacobienne de f évaluée en x^{n-1} . Or dans le cas où $M = 1$, ce problème est sous déterminé, car la jacobienne n'est pas carrée. Il est alors possible d'approcher la dérivée f' de f à l'aide des différences finies 1D, de sorte que pour deux points x^{n-1} et x^{n-2} consécutifs nous ayons,

$$f'(x^{n-1}) \approx \frac{f(x^{n-1}) - f(x^{n-2})}{x^{n-1} - x^{n-2}}. \quad (3.60)$$

Ainsi, nous obtenons la **méthode de la sécante**,

$$x^n = x^{n-1} - \frac{x^{n-1} - x^{n-2}}{f(x^{n-1}) - f(x^{n-2})} f(x^{n-1}). \quad (3.61)$$

À la différence de la méthode de Newton-Raphson classique, cette méthode est d'ordre inférieur à 2 (1.62) du fait de l'approximation de la jacobienne, mais elle ne nécessite pas la formule explicite de la dérivée f' et constitue donc une bonne alternative.

La méthode de Brent, une méthode mixte. La méthode de Brent est une technique hybride robuste et efficace combinant les avantages des méthodes de la sécante, de la fausse position et de la dichotomie [29, 49]. Elle commence par appliquer la méthode de la dichotomie pour garantir la convergence, et utilise ensuite une interpolation inverse quadratique ou la méthode la sécante pour accélérer le processus. Plus précisément, considérant trois points ordonnés x^0, x^1 et x^2 tels que $y^0 = f(x^0), y^1 = f(x^1)$ et $y^2 = f(x^2)$ soient connus.

Dans le cas où $y^0 \neq y^2, y^0 \neq y^1$ et $y^1 \neq y^2$, la méthode de Brent utilise une parabole passant par ces trois points pour trouver une meilleure approximation de la racine. Cette interpolation

inverse quadratique donne une estimation de la racine s comme,

$$s = \frac{y^1 y^2}{(y^0 - y^1)(y^0 - y^2)} x_0 + \frac{y^0 y^2}{(y^1 - y^0)(y^1 - y^2)} x_1 + \frac{y^0 y^1}{(y^2 - y^0)(y^2 - y^1)} x_2. \quad (3.62)$$

Dans le cas contraire, c'est la méthode de la sécante qui est utilisée,

$$s = x_2 - \frac{x^2 - x^0}{y^2 - y^0} y^2. \quad (3.63)$$

Ensuite, si un certain nombre de conditions ne sont pas satisfaites [29], alors s est remplacée par le point milieu (dichotomie),

$$s = \frac{x^0 + x^2}{2}. \quad (3.64)$$

En alternant entre ces méthodes et en vérifiant les conditions de convergence et la taille des intervalles, la méthode de Brent assure une convergence rapide utilisant au mieux les avantages de chacune des méthodes [29, 49].

3.1.4 Suivi numérique de la jacobienne

Nous supposons maintenant que nous avons un point initial \mathbf{u}^0 pour commencer le suivi de la courbe $H(\mathbf{u}) = 0$. L'un des aspects qui n'a pas encore été abordé est la manière donc la jacobienne H' est obtenue. Dans le cas où H est donnée par une formule analytique, alors il est simple de déduire la formule analytique de H' . Cependant, si ce n'est pas le cas, il faut une autre méthode numérique pour estimer cette matrice.

Le livre de Allgower et Georg [5] introduit une adaptation de la formule de Broyden [30] pour le suivi numérique de la jacobienne H' le long de la courbe $H(\mathbf{u}) = 0$.

Partant du point \mathbf{u}^{n-1} , l'approximation de la jacobienne $\mathbf{A}^{n-1} \approx H'(\mathbf{u}^{n-1})$ est mise à jour une première fois durant l'étape de prédiction comme,

$$\mathbf{A}^{n,0} = \mathbf{A}^{n-1} + \frac{\delta H^{n,0} (\delta \mathbf{u}^{n,0})^\top}{\|\delta \mathbf{u}^{n,0}\|^2}, \quad (3.65)$$

avec $\delta \mathbf{u}^{n,0} := \mathbf{u}^{n,0} - \mathbf{u}^{n-1}$ et $\delta H^{n,0} := H(\mathbf{u}^{n,0}) - H(\mathbf{u}^{n-1})$. Cette formule peut être réécrite en fonction du pas δ_s et de la tangente \vec{t} en remarquant que $\|\delta \mathbf{u}^{n,0}\| = \delta_s$ et $\delta \mathbf{u}^{n,0} = \delta_s \vec{t} (A^{n-1})$. De plus, à chaque étape $k > 1$ de la correction, cette matrice est modifiée,

$$\mathbf{A}^{n,k} = \mathbf{A}^{n,k-1} + \frac{\delta H^{n,k} (\delta \mathbf{u}^{n,k})^\top}{\|\delta \mathbf{u}^{n,k}\|^2}, \quad (3.66)$$

avec $\delta \mathbf{u}^{n,k} := \mathbf{u}^{n,k} - \mathbf{u}^{n,k-1}$ et $\delta H^{n,k} := H(\mathbf{u}^{n,k}) - H(\mathbf{u}^{n,k-1})$.

3.2 Méthode de raffinement récursif

La méthode qui va suivre est une formalisation en N dimensions de la recherche de zéros par raffinement récursif inspirée de la méthode de la dichotomie en 1 dimension. Cette méthode utilise sur une grille structurée comportant un nombre maximal de raffinement noté L . Nous cherchons à approcher les zéros de la fonction $H: \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}$ à l'aide de cette grille. Nous supposons par ailleurs que cette fonction change de signe autour des zéros recherchés, de sorte à être localement strictement monotone dans la direction normale à l'isosurface $\mathcal{I} \in \mathbb{R}^{N-1}$ recherchée.

3.2.1 Pavés droits en N dimensions

Considérons un pavé droit $\Omega \subset \mathbb{R}^N$ complètement défini par deux points de \mathbb{R}^N , $a := (a_1, \dots, a_N)$ et $b := (b_1, \dots, b_N)$, tels que $\Omega := [a_1, b_1] \times \dots \times [a_N, b_N]$, où le symbole \times désigne le produit cartésien. Le pavé Ω constitue le niveau 0 de raffinement de la grille hiérarchique. À chacun des L niveaux, les pavés sont divisibles en pavés plus petits. Plus précisément, nous supposons que chacune des directions est divisée en D morceaux pour former les pavés du niveau suivant. Ainsi, partant du pavé initial Ω , celui-ci est divisible en D^N sous-pavés $\Omega_{(j_1, \dots, j_N)}$ pour $j_1, \dots, j_N \in \{1, \dots, D\}$, de sorte que,

$$\Omega = \bigcup_{j_1=1}^D \dots \bigcup_{j_N=1}^D \Omega_{(j_1, \dots, j_N)} = \bigcup_{\alpha \in \mathbb{D}} \Omega_\alpha, \tag{3.67}$$

où α est un multi-indice dans l'ensemble $\mathbb{D} = \{1, \dots, D\}^N$. L'ensemble de ces sous-pavés forme un pavage de Ω et constitue le niveau 1 de raffinement. Itérativement, chacun d'entre eux admet une subdivision constituant le niveau 2. Ainsi, le pavé $\Omega_{\alpha_1, \dots, \alpha_\ell}$ du niveau $\ell \in \{0, \dots, L-1\}$ admet une subdivision au niveau $\ell+1$,

$$\Omega_{\alpha_1, \dots, \alpha_\ell} = \bigcup_{\alpha_{\ell+1} \in \mathbb{D}} \Omega_{\alpha_1, \dots, \alpha_\ell, \alpha_{\ell+1}}. \tag{3.68}$$

Une illustration de ces sous-pavés est donnée dans la figure 3.9.

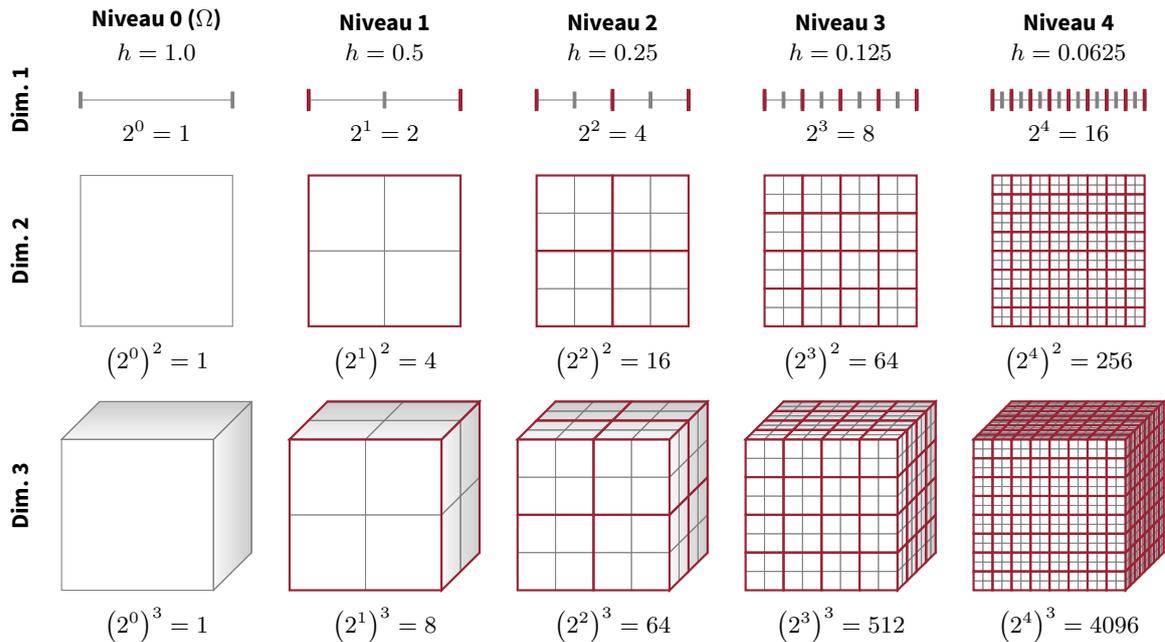


FIGURE 3.9 – Exemple de grille structurée en dimensions 1, 2 et 3, pour des niveaux de raffinement allant de 0 à 4, et pour un nombre de divisions $D = 2$. La grille courante est donnée en gris et le niveau précédent de grille est symbolisé par des lignes rouges.

3.2.2 Condition de subdivision

Chacun des pavés droits $\Omega_{\alpha_1, \dots, \alpha_\ell}$ du niveau ℓ est défini par deux points et est formé de 2^N sommets que nous notons $\mathcal{S}_{\alpha_1, \dots, \alpha_\ell}$. Pour chacun des sommets $s_i \in \mathcal{S}_{\alpha_1, \dots, \alpha_\ell}$, une unique valeur $H(s_i)$ est associée. Détecter si l'isosurface \mathcal{I} passe dans ce pavé est tout l'enjeu de cet algorithme.

L'une des manières de faire cela est d'observer les valeurs $H(s_i)$ et de détecter les changements de signe sur ces valeurs. Cette méthode est cependant partielle (voir la remarque suivante).

Remarque 3.3. Si le pavé encadre l'isosurface \mathcal{I} , mais qu'aucun des sommets ne change de signe, alors l'isosurface ne peut pas être détectée. L'exemple le plus parlant est de considérer l'isosurface $a \in \mathbb{R}$ de la fonction distance euclidienne $H(\mathbf{u}) = \|\mathbf{u}\|$ dans \mathbb{R}^N . Cette dernière est une boule de centre $\mathbf{0} \in \mathbb{R}^N$ et de rayon a . Ainsi, tous les cubes centrés en $\mathbf{0}$, et dont la longueur caractéristique est comprise dans les intervalles $]0, \sqrt{2}a[$ et $]2a, +\infty[$, ne peuvent pas détecter la surface, car les valeurs aux sommets ne changent pas de signe.

3.2.3 Algorithme

Une présentation de l'algorithme récursif en deux dimensions est donnée dans la figure 3.10. Une implémentation judicieuse permet de réduire au maximum le nombre d'évaluations de H en réutilisant les valeurs des sommets du niveau précédent. Bien que l'algorithme soit présenté sous une forme récursive, chaque point étant indépendant des autres, il peut également être reformulé comme une boucle de collecte sur les niveaux de raffinement. La collecte consiste à subdiviser les pavés valides, c'est-à-dire ceux contenant l'isosurface recherchée, et à identifier les points où une évaluation de H est nécessaire pour le niveau courant. Une fois le niveau de raffinement maximal L atteint, l'ensemble des pavés valides forme un encadrement de l'isosurface. Une étape supplémentaire peut être effectuée pour placer des points par interpolation, comme l'interpolation volumique, par face de pavé, ou par segment. La figure 3.10 illustre une interpolation par segment.

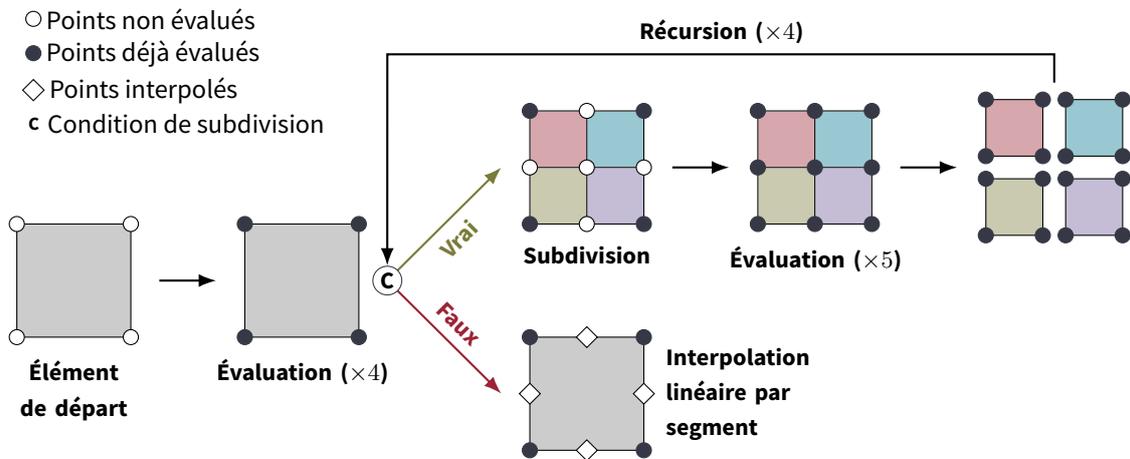


FIGURE 3.10 – Illustration de l'algorithme récursif en deux dimensions pour la détection d'isosurfaces. Les cercles vides représentent les points non évalués, les cercles remplis les points déjà évalués et les losanges les points interpolés. Le pavé de départ subit une évaluation initiale (×4), suivie d'une condition de subdivision (C). Si la condition est vraie, le pavé est subdivisé et réévalué (×5) de manière récursive. Si la condition est fautive, une interpolation linéaire par segment est réalisée.

Illustration. Deux exemples sont illustrés dans les figures 3.11 et 3.12, respectivement en dimensions 2 et 3. Dans l'exemple en dimension 2, nous utilisons la même fonction f que celle montrée dans la figure 3.8, étendue à la troisième dimension par la fonction $\arctan(y - f(x))$. La figure montre les points de calcul représentés par des nœuds blancs et, à droite, les rectangles formant la grille hiérarchique utilisée. L'exemple en dimension 3 utilise la forme implicite d'une fonction

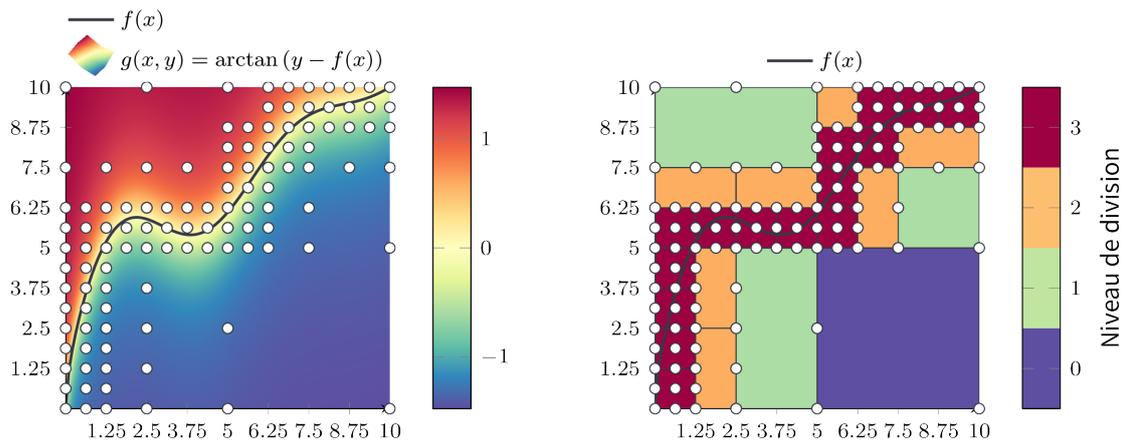


FIGURE 3.11 – Exemple en 2D de l’algorithme récursif pour la détection d’isosurfaces. À gauche, la fonction f , présentée dans la figure 3.8, est étendue au 3D. Les nœuds blancs indiquent les points de calcul. À droite, les rectangles représentent la grille hiérarchique utilisée pour la discrétisation spatiale. Un total de 112 évaluations de g a été effectué, avec une erreur relative L^2 de 4,3%, représentant la différence entre y_i et $f(x_i)$ pour chaque couple (x_i, y_i) obtenu par l’algorithme.

définissant une bouteille de Klein ¹⁴.

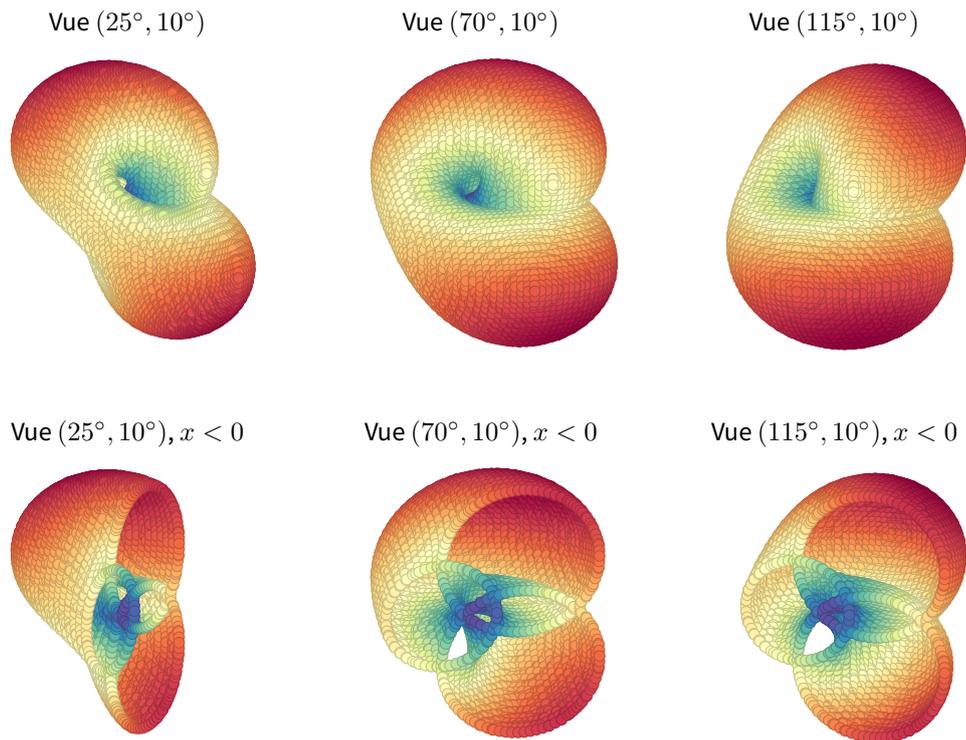


FIGURE 3.12 – Exemple 3D de l’algorithme récursif appliqué à la forme implicite pour obtenir une bouteille de Klein. Les nœuds sont interpolés linéairement sur les arêtes au niveau L , et colorés par leur norme dans \mathbb{R}^3 . La surface obtenue est illustrée selon trois vues différentes pour les angles d’azimut 25° , 70° et 115° pour une altitude de 10° . La deuxième ligne de figures illustre des coupes pour $x < 0$.

14. Source www-sop.inria.fr/galaad/surface/

CONFRONTATION ENTRE EXPÉRIMENTATIONS ET SIMULATIONS NUMÉRIQUES

4

Replacement is always a satisfactory answer, but Reduction and Refinement should, whenever possible, be used in combination.

– The Principles of Humane Experimental Technique, (1959), de Russell, W.M.S. et Burch, R.L.

1 Expérimentations	131
1.1 Expérience de sonde cardiaque immergée dans un bain salin	131
1.2 Expérimentations animales	133
1.2.1 Préparation du tissu.	134
1.2.2 Recherche de seuils, cartographie optique et IRM	136
1.2.3 Quelques résultats expérimentaux	138
2 Modèle spatial	142
2.1 Système d'équations	142
2.2 Construction des géométries	143
2.3 Simulations numériques	144
2.3.1 Axe de lecture des résultats	147
2.3.2 Cas de conductivité (1).	148
2.3.3 Cas de conductivité (2).	151
3 Modèles OD	158
3.1 Résultats numériques pour le modèle à 1 membrane (OD-1MEMB).	158
3.1.1 Calibration de paramètres.	159
3.1.2 Influence sur la courbe de Lopicque	163
3.2 Résultats numériques pour le modèle à 2 membranes (OD-2MEMB).	169
3.2.1 Marqueurs temporels.	169
3.2.2 Exemple de comparaison, et première analyse	172
3.2.3 Courbes de Lopicque	174
3.2.4 Analyse de sensibilité globale	178
3.2.5 Hystérésis dans le modèle	182
4 Conclusions sur les résultats numériques	189

Ce chapitre se concentre sur les données expérimentales que nous avons obtenues ainsi que sur les simulations numériques réalisées au cours de cette thèse. En effet, dans le cadre du projet SimCardioTest¹, plusieurs types d'expériences physiques ont pu être mis en place. Les nombreuses données récupérées doivent servir à établir un cadre de comparaison entre la simulation numérique et les expériences, dans l'objectif de calibrer et valider les modèles développés.

Dans la section 1, nous nous concentrons sur plusieurs séries d'expérimentations sur banc d'essai et animales. Dans la première sous-section (1.1), nous décrivons des expérimentations faites en majeure partie dans les locaux de MicroPort[®]CRM, sur la caractérisation des sondes de stimulation dans une solution saline (liquide de Ringer). Ces expériences ont pour but de récolter des mesures temporelles de tension et de courant lors d'une stimulation délivrée par le dispositif dans une solution essentiellement résistive. Dans la deuxième sous-section (1.2), nous présentons les expérimentations animales conduites à l'IHU-Liryc de Bordeaux, sur des cœurs de brebis. Au cours de ces expériences, plusieurs types de données ont été récoltés : des mesures de tension aux bornes du stimulateur, des enregistrements de fluorescence par caméra optique (*optical mapping*) et des images par résonance magnétique (*magnetic resonance imaging*) de la structure des tissus après leur fixation.

Les deux sections suivantes sont consacrées aux résultats numériques, comparés entre eux ou avec les données expérimentales. Plus précisément, dans la section 2, nous nous concentrons sur le modèle spatial bidomaine étendu couplé à un stimulateur cardiaque grâce à des modèles de contact R//C (sous-section 1.5 du chapitre 2). Ce modèle permet une reproduction géométrique fidèle des expérimentations, mais ne permet pas numériquement, à ce jour, de couvrir la durée réelle des expérimentations animales de par sa complexité. Dans la section 3, nous utilisons les modèles 0D sans propagation spatiale comme première approche. Ces modèles ont la particularité d'être bien moins coûteux en temps et en ressources de calcul, et ils fournissent une bonne base pour nos études. Grâce à eux, nous abordons la problématique de calibration vis-à-vis des données et celle de l'influence des paramètres sur les courbes de Lopicque.

1 Expérimentations

1.1 Expérience de sonde cardiaque immergée dans un bain salin

Dans le chapitre 1, nous avons présenté plusieurs modèles spatiaux et 0D couplant un stimulateur cardiaque à divers environnements à l'aide de modèles d'interface pour les électrodes. Chacun de ces trois blocs repose sur des paramètres biochimiques et physiques pour lesquels il n'existe pas toujours de valeurs *a priori*. Afin de déterminer certains de ces paramètres manquants, les expériences suivantes ont été menées.

Nous nous sommes appuyés sur des expériences réalisées par MicroPort[®] CRM pour caractériser les sondes de stimulation. Ces sondes sont immergées dans une solution saline contenue dans un réservoir de taille suffisante et plusieurs séries de mesures sont effectuées. Une illustration est donnée dans la figure 4.1. Ces essais, réalisés sous forme de banc d'essai, permettent de comparer différentes sondes de divers modèles ou conceptions. L'avantage de ces expériences réside dans le fait que les sondes sont plongées dans un liquide présentant uniquement des propriétés passives, c'est-à-dire qu'il ne produit pas d'énergie, contrairement au tissu cardiaque par exemple. Cela simplifie l'analyse des résultats et permet de s'affranchir des non-linéarités. Une liste exhaustive de toutes les expériences est donnée dans le tableau 4.1, et des photographies de certaines d'entre elles sont données dans la figure 4.2.

1. simcardiotest.eu

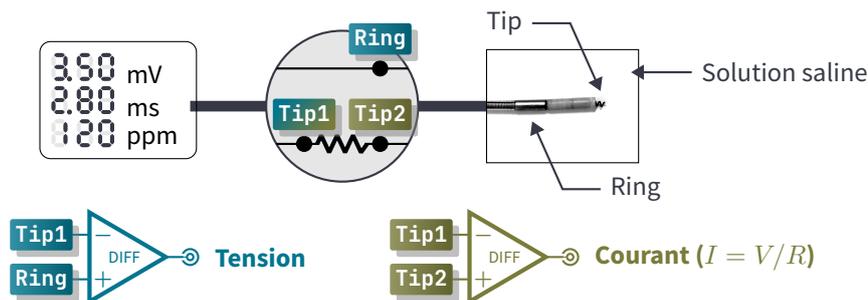


FIGURE 4.1 – Illustration de l’expérimentation dans un bain salin pour une sonde Vega™. En haut à gauche, le stimulateur paramétrable, et en haut à droite, le bain salin avec la sonde immergée. Les mesures expérimentales de tension et de courant sont symbolisées par les dipôles (DIFF) en bas de l’image, raccordés en trois points (*Ring*, *Tip1*, *Tip2*) aux câbles reliant les électrodes au boîtier (zone zoomée centrale).

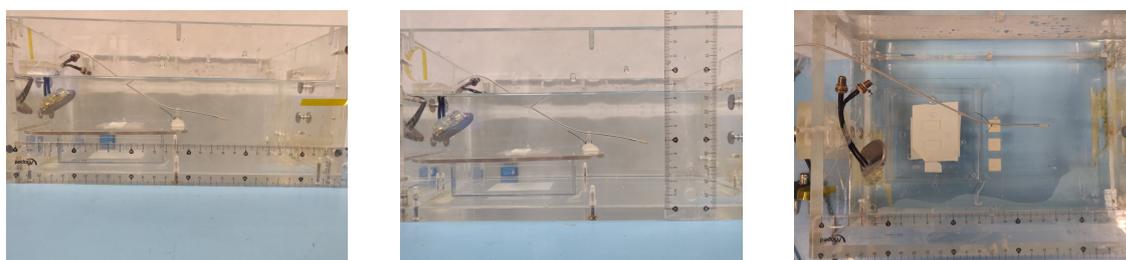


FIGURE 4.2 – Photographies prises durant les expérimentations dans le bain salin faites à MicroPort® CRM.

Au cours de cette thèse, plusieurs séries de mesures ont été recueillies. L’une des premières séries est présentée à titre d’exemple dans la figure 4.3. Pour chaque mesure, la conductivité du bain (en mS/cm) a également été relevée, ainsi que l’impédance mesurée par le stimulateur. Au fil de nos travaux, nous avons constaté que le stimulateur Borea™ ne permettait pas de tester des amplitudes ou des durées avec une grille suffisamment fine. C’est pourquoi nous avons opté pour un autre stimulateur, doté d’une liste d’amplitudes et de durées plus précises, que nous appellerons PSA par la suite. Il convient de noter que cet appareil, réservé à un usage expérimental, n’est pas homologué comme dispositif médical, et que notre connaissance de son circuit interne est limitée. Les données ont été collectées à différentes fréquences d’échantillonnage, variant de 100 kHz à 200 kHz, correspondant à des périodes de 10 μ s et 5 μ s respectivement.

Date	Nombre	Tension [V]	Durée [ms]	Matériels
02/2022 ^a	11	2, 4	0.5, 1	Vega™ +Borea™
04/2022 ^a	27	1, 2, 4	0.25, 0.5, 1	2×Vega™ & Solia™ +Borea™
06/2024 ^b	26×24	[0.1, 6.0]	[0.06, 2.0]	Vega™ +PSA
06/2024 ^b	15×24	[0.1, 2.0]	[0.06, 2.0]	Solia™ +PSA
06/2024 ^b	24×24	[0.1, 5.0]	[0.06, 2.0]	Vega™ +PSA +Résistance

^a D. Amaro MicroPort® CRM, utilisées pour [115].

^b G. Fauré MicroPort® CRM & V. Pannetier, IHU-LIRYC.

TABLE 4.1 – Liste des expériences de bain salin/résistance faites au cours de la thèse.

Par ailleurs, en raison de l’incertitude inhérente aux valeurs des dipôles physiques constituant les circuits des stimulateurs (variabilité constructeur de 10%), des mesures supplémentaires ont été effectuées en utilisant une résistance à la place du bain salin. La résistance a été soudée sur un

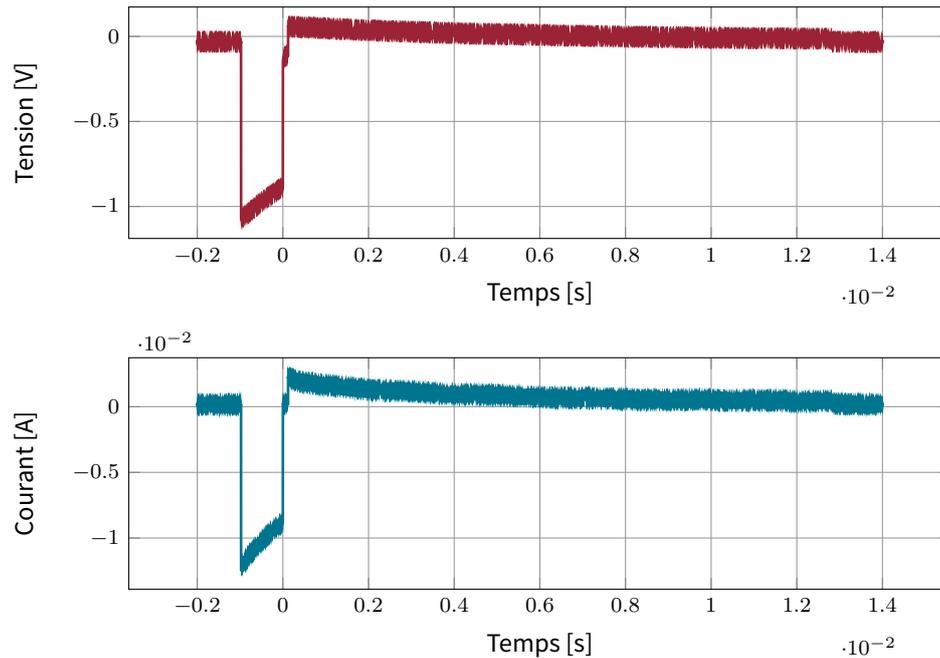


FIGURE 4.3 – Exemple de série de mesures tension-courant obtenue dans le bain salin pour une sonde Vega™ et un stimulateur Borea™ réglé pour une impulsion de 1 V à une durée d’impulsion de 1 ms (date 08/04/2022).

support directement connecté aux sorties du stimulateur, et la tension a été mesurée aux bornes de ce dipôle. Dans cette configuration, aucune sonde de stimulation ni électrodes ne sont incluses dans le montage final. Ces mesures permettent de caractériser le comportement du stimulateur seul, sans interaction avec son environnement. Elles ont été utilisées pour calibrer le modèle du stimulateur dans nos travaux [115] (voir la section sur les simulations 0D).

1.2 Expérimentations animales

Dans cette section nous présentons les expérimentations animales faites au cours de cette thèse dans le cadre du projet SimCardioTest. Les expérimentations ont été réalisées à l’IHU-Liryc par le physiopathologiste Dr. R. D. Walton avec des sondes et stimulateurs de l’industriel MicroPort® CRM.

Animaux. Sept cœurs de brebis *ex vivo* (*Ovis aries*, voir [50]) ont été étudiés au cours du projet. Cinq présentant des tissus sains et deux présentant des cicatrices résultant d’une pathologie provoquée. Ces sept animaux nous ont permis d’acquérir de multiples données en vue de la comparaison aux modèles numériques. Les expériences ont été conduites selon des protocoles de préparation déjà utilisés et éprouvés au sein de l’IHU-LIRYC. Les données récoltées servent en premier lieu au projet SimCardioTest mais il n’est pas à exclure qu’elles servent aussi à l’avenir pour d’autres modèles existants ou à établir.

Remarque 4.1. Les cœurs ont été prélevés sur des brebis, conformément aux directives **2010/63/UE** du Parlement européen relatives à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.

Le protocole expérimental complet est détaillé ci-après. Les modèles animaux d’infarctus du myocarde sont soumis à une procédure préliminaire six semaines avant l’expérimentation proprement dite, afin d’induire des lésions permanentes de type cicatriciel sur le tissu myocardique. Une liste exhaustive est donnée dans le tableau 4.2, et des photographies de plusieurs expérimentations

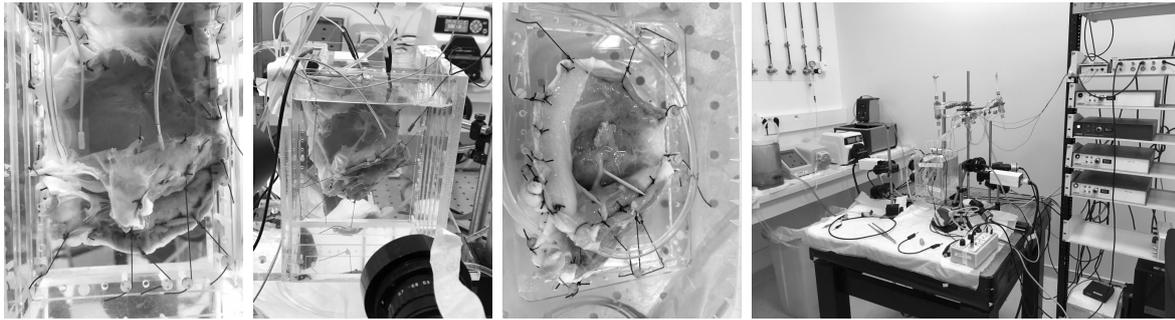


FIGURE 4.4 – Photographies prises durant les expérimentations animales. De gauche à droite : brebis 1 saine, brebis 2 saine, brebis 7 infarctée (zone blanchâtre au niveau de l’apex, à la droite de l’image), salle de cartographie optique.

sont données dans la figure 4.4.

L’élément central de ce protocole est la détermination des seuils de stimulation (courbe de Lapique), réalisée en parallèle de la cartographie optique. Pour cela, la préparation tissulaire est immergée dans un bain salin (voir les détails plus loin) et maintenue sur un cadre d’observation devant deux caméras optiques hautement sensibles aux variations de luminescence (une côté épicarde, l’autre côté endocarde). Ces variations sont directement corrélées aux fluctuations de la tension transmembranaire, détectées à l’aide d’une sonde de fluorescence optique (voir la thèse de Ravon [127] pour une description plus détaillée).

La figure 4.5 illustre le dispositif de mesure. Au centre de la figure, le tissu myocardique est représenté par un rectangle rose, immergé dans un bain salin et positionné devant deux caméras (en violet), qui observent respectivement les faces épicarde et endocardique de la préparation. Le bain est éclairé par quatre sources lumineuses filtrées (en vert), permettant aux caméras de capturer les variations lumineuses associées aux fluctuations de la tension transmembranaire. Les caméras enregistrent des images de 100×100 pixels ou 250×250 pixels, selon le modèle utilisé, à une fréquence d’échantillonnage de 1 kHz (correspondant à une période de 1 ms).

Un stimulateur cardiaque est connecté au tissu via une sonde de stimulation implantée dans différents sites d’intérêt sélectionnés précédemment (la sonde est indiquée comme *Lead* sur l’illustration). La tension entre les électrodes est mesurée directement entre les deux fils reliant le stimulateur aux électrodes (nœuds rouges sur l’illustration). Un dispositif de stimulation annexe est également intégré au montage pour maintenir un rythme constant de dépolarisation du tissu en dehors des phases où le stimulateur principal est actif (nœuds gris sur l’illustration). De plus, un pseudo-ECG est enregistré à l’aide de trois électrodes aiguilles, avec une électrode de référence placée directement dans le bain salin.

Les sorties obtenues comprennent ainsi deux types de données : des mesures temporelles 1D du pseudo-ECG, du dispositif de stimulation annexe et de la tension aux bornes du stimulateur principal, ainsi que des images spatio-temporelles des surfaces épicarde et endocardique.

1.2.1 Préparation du tissu

La préparation des tissus a été effectuée par le physiopathologiste R. D. Walton, suivant les méthodes décrites par Walton et al. [157]. Le cœur est extrait de l’animal euthanasié, puis préparé selon le protocole expérimental. Les ventricules et le septum sont découpés de sorte à obtenir une préparation tissulaire exposant l’endocarde et l’épicarde (*wedge preparation*). Le tissu est perfusé par les coronaires, puis les fuites de perfusion observées le long des surfaces coupées sont soigneusement obturées, assurant ainsi une résistance homogène à la perfusion dans toute la

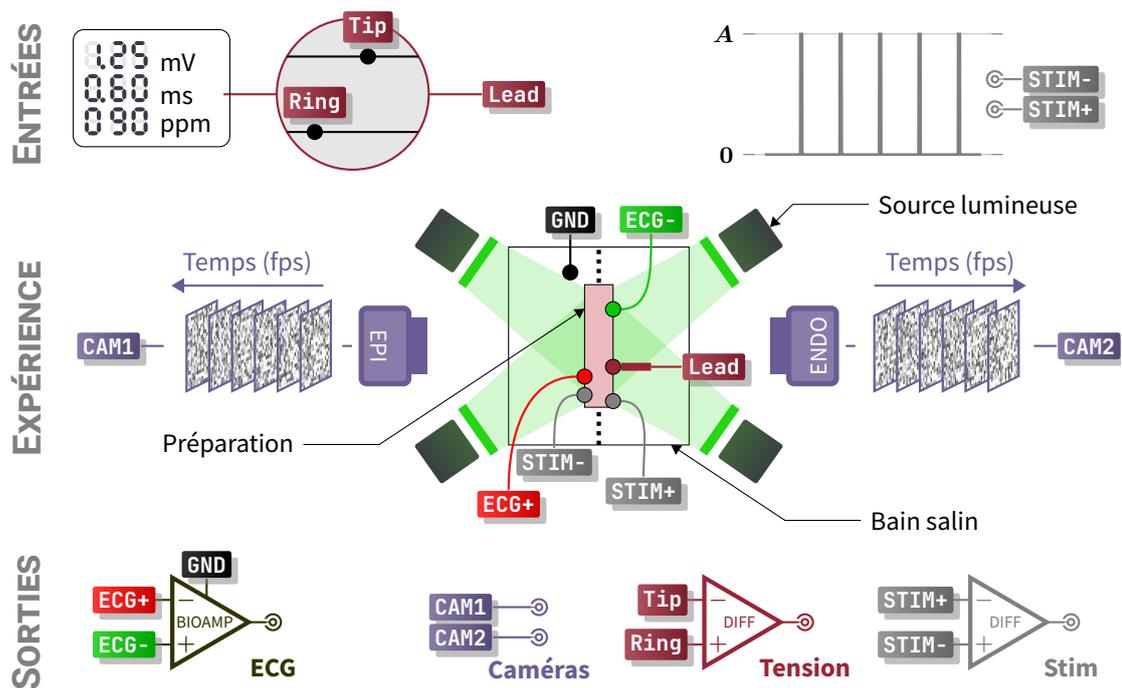


FIGURE 4.5 - Illustration de l'expérimentation animale. En haut, les deux entrées : à gauche, le stimulateur raccordé à une sonde ; à droite, la stimulation continue (par un dispositif annexe, voir le détail dans le texte). Au centre du graphique, la préparation tissulaire est plongée dans un bain salin éclairé par quatre lampes, et située face à deux caméras optiques enregistrant des images temporelles de fluorescence. En bas, les différentes sorties sont raccordées aux dispositifs d'acquisition, sous forme de dipôles (DIFF) connectés aux labels colorés indiqués (enregistrement d'un pseudo ECG, des deux caméras, de la tension mesurée et de la stimulation annexe).

préparation. Celle-ci est ensuite tendue sur un cadre pour l'immobiliser dans un bain de solution saline. Ensuite, une solution de *blebbistatin* est injectée dans la perfusion pour découpler les mouvements cardiaques de l'activité électrique, et ainsi permettre au tissu d'être le plus immobile possible face aux deux caméras.

1.2.2 Recherche de seuils, cartographie optique et IRM

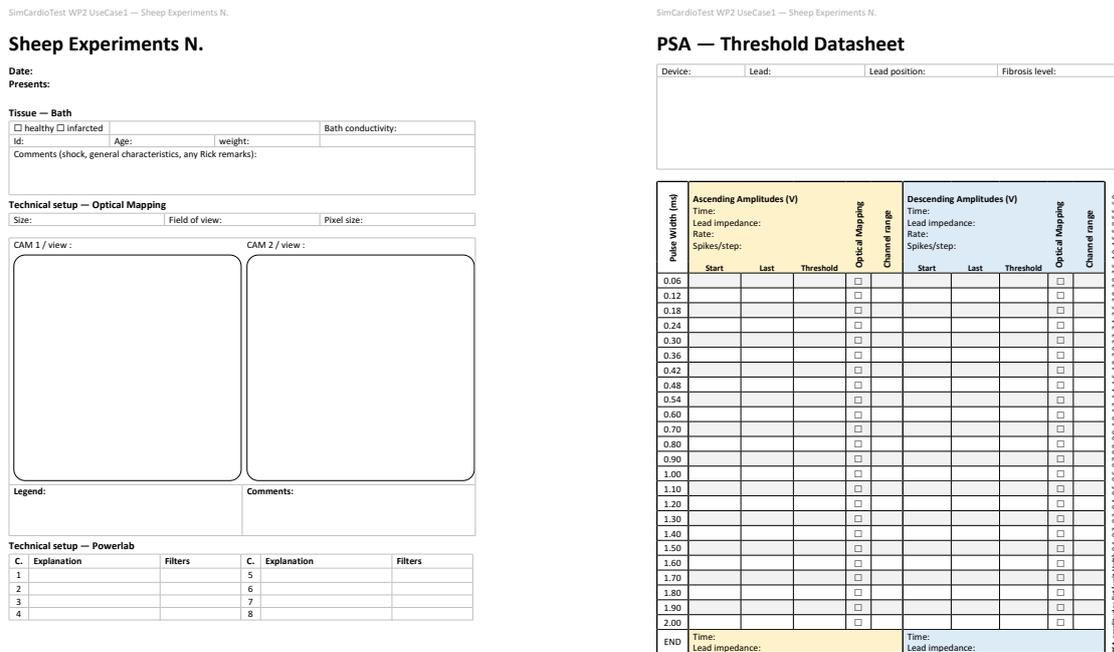


FIGURE 4.6 – Pages principales du rapport d'expérimentation. À gauche, la page avec les informations générales; à droite, la page relative aux recherches de seuil.

Choix des sites d'implantation. En premier lieu, les sites d'implantation ont été choisis en fonction de l'état du tissu cardiaque (sain ou infarci) et des objectifs expérimentaux.

- Pour les tissus sains, les sites d'implantation sont l'apex, la base et le septum lorsqu'une seule sonde a été testée. Lorsque deux sondes ont été testées simultanément, le nombre de sites d'implantation a été réduit.
- Pour les tissus infarcis, trois sites distincts sont considérés : la cicatrice, ses limites et le tissu sain adjacent.

Système de mesure et d'enregistrement PowerLab. Le dispositif PowerLab est ensuite réglé pour assurer un échantillonnage à 100 kHz (0.01 ms), et ses canaux sont configurés de la manière suivante :

1. activation de la caméra,
2. stimuli en courant, assurant un cycle électrique régulier pendant les phases sans manipulation expérimentale,
3. pseudo ECG à 3 électrodes, le neutre étant plongé dans la solution saline,
4. tension mesurée aux bornes du stimulateur.

Avant le début des mesures, le niveau de bruit est vérifié afin d'assurer une qualité de signal optimale. De plus, la configuration et la vérification du dispositif de cartographie optique sont réalisées par l'expérimentateur, pour notamment régler les fenêtres optiques.

La page principale du document de rapport (partie gauche de la figure 4.6) est ensuite complétée, et des photos de la configuration sont prises pour identifier les repères anatomiques. L'ordre et la configuration numérique (filtres, fréquence d'échantillonnage, etc) des canaux sont reportés dans la tableau correspondant.

Pour chaque site d'implantation et chaque sonde testée, une page de recherche de seuil (partie droite de la figure 4.6) est remplie. Dans un premier temps, la sonde est plongée dans la solution saline, et l'absence de bulles d'air autour de la vis est vérifiée. Dans un second temps, elle est vissée au site d'implantation puis fixée à la cuve avec du ruban adhésif. Les caractéristiques du tissu et du couple sonde-stimulateur sont reportées sur la page de recherche de seuil.

Recherche de seuils. Le stimulateur est réglé à la largeur d'impulsion et à l'amplitude minimales avant de commencer les recherches du seuil. Ensuite nous faisons les recherches de seuil suivantes,

- pour chaque durée, en partant d'une *amplitude non capturante*, une recherche ascendante est faite : l'amplitude est progressivement augmentée jusqu'à ce que 100% des impulsions *soient capturantes*.
- pour chaque durée, en partant d'une *amplitude capturante*, une recherche descendante est faite : l'amplitude est progressivement diminuée jusqu'à ce que 100% des impulsions *ne soient plus capturantes*.

À chaque couple amplitude-durée, huit impulsions sont faites pour laisser au tissu le temps de réagir au changement d'amplitude. De plus, une cartographie optique est réalisée pour la plupart des recherches de seuil, permettant ainsi l'étude des cartes d'activation.

Définition 4.1 Seuil de capture. Nous définissons deux notions de seuil de capture selon la recherche effectuée,

- en recherche ascendante, c'est la première amplitude dont toutes les impulsions capturent,
- en recherche descendante, c'est la dernière amplitude dont toutes les impulsions capturent.

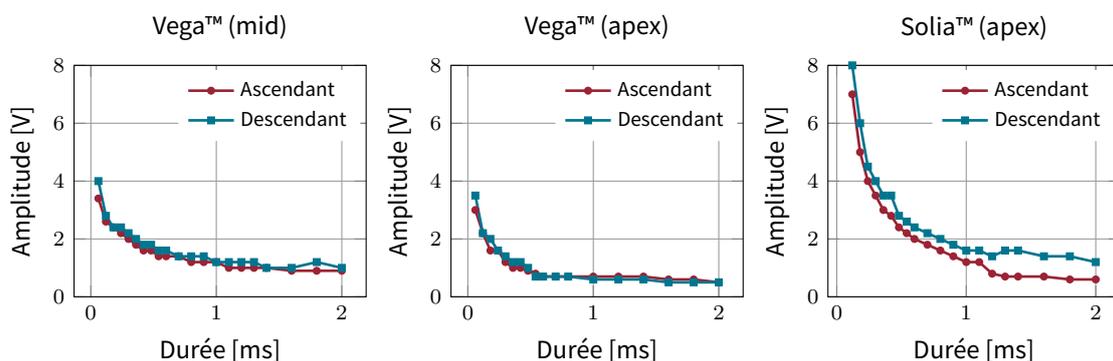


FIGURE 4.7 – Courbes de Lapicque expérimentales pour la brebis 5 selon deux sites d'implantation et pour deux sondes différentes.

Images par résonance magnétique (IRM). Après avoir testé tous les sites d'implantation, ou réalisé le maximum de mesures possibles, la fenêtre optique est marquée sur la préparation à l'aide

de cure-dents. Cette étape permet de conserver une délimitation claire de la fenêtre enregistrée, même après le retrait du cadre et malgré une éventuelle déformation du tissu. Quatre cure-dents au minimum sont insérés de part en part du tissu pour garantir cette délimitation. La préparation est ensuite immergée dans du formol, assurant ainsi la préservation de sa structure tissulaire au fil du temps, jusqu'à son passage dans l'IRM 9.4 T. Plusieurs séquences IRM sont effectuées, certaines concernant les graisses, le collagène ou les tenseurs de diffusion (DTI, *diffusion tensor images*).

Remarque 4.2. Le temps estimé pour la totalité de ces recherches est de 3 heures, pour des trains de 8 impulsions, avec 30 durées et 10 amplitudes différentes, en ascendant puis en descendant, et ce pour 3 sites d'implantation, soit un total d'environ 15 000 impulsions.

Remarque 4.3. Ce protocole est la version employée sur les brebis 4 à 7. Il a été établi et raffiné à partir des résultats en partie insatisfaisants des brebis 1 à 3.

Remarque 4.4 Données IRM non utilisées. Bien que plusieurs séquences IRM aient été programmées et réalisées pour chaque expérimentation animale, les données qui en sont issues n'ont pas été utilisées au cours de cette thèse, et cela pour plusieurs raisons. Dans l'expérimentation pilote (numéro 1) le tissu s'est replié sur lui-même lors du passage à l'IRM, ce qui complique beaucoup sa segmentation et son utilisation dans notre cas. Le tissu de l'expérimentation numéro 2 a été égaré et n'est jamais passé par l'IRM. Les expérimentations suivantes sont en train ou vont être traitées dans les mois qui viennent. Les premières données récupérées n'ont pas encore pu être utilisées dans le modèle spatial même si c'était l'objectif premier. Les premières calibrations des paramètres ioniques du modèle BR77, effectuées par Dr. Gwladys Ravon à partir des données acquises avec la brebis 3, ne semblent pas compatibles avec une simulation spatiale (absence de propagation même pour des amplitudes de stimulation déraisonnables). Par ailleurs, un travail conséquent reste à faire pour fusionner les maillages de sondes cardiaques présentés dans la section suivante, avec des géométries cardiaques réalistes.

1.2.3 Quelques résultats expérimentaux

Nous présentons ci-après quelques résultats expérimentaux obtenus grâce à l'expérimentation sur la brebis numéro 3 (18/10/2023, saine).

Dans la figure 4.9, nous montrons les mesures expérimentales temporelles obtenues pour différentes recherches de seuil (ascendant et descendant) pour des durées d'impulsion fixées à 0.54 ms, 0.8 ms, 1.0 ms et 2.0 ms.

Dans la figure 4.10, nous présentons des zooms sur les parties impulsion des tensions mesurées aux bornes du stimulateur cardiaque. Les seuils détectés selon la définition 4.1 sont : en ascendant, (0.54 ms, 0.6 V) et (0.8 ms, 0.5 V), et en descendant, (1.0 ms, 0.5 V) et (2.0 ms, 0.4 V).

Finalement, dans les figures 4.11 et 4.12, nous présentons deux séries de mesures par cartographie optique pour une même recherche de seuil ascendante. La première série (figure 4.11) correspond à une stimulation non capturante au début de la recherche, qui est en réalité due à un battement ectopique (battement cardiaque spontané), tandis que la deuxième correspond à une stimulation capturante (battement cardiaque provoqué) à la fin de la recherche. Cette identification est compliquée par la présence de battements cardiaques spontanés, et n'est possible qu'en croisant les informations de la carte d'activation et du délai entre le début de la stimulation et le début de la dépolarisation.

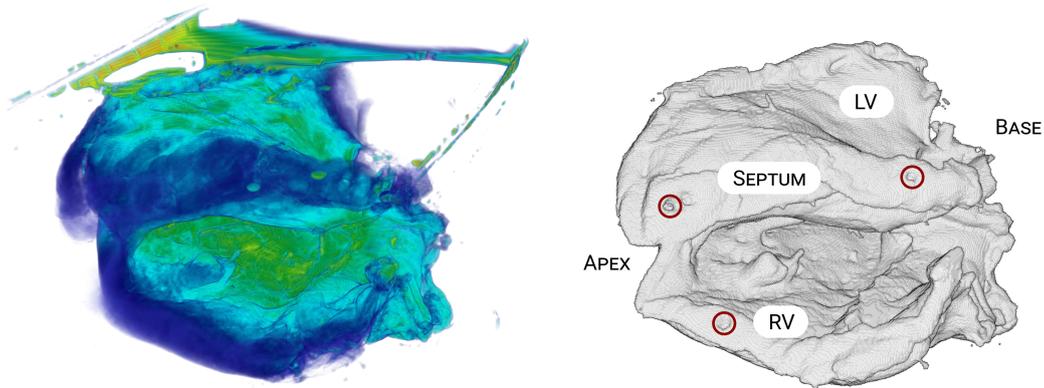


FIGURE 4.8 – Exemple de résultat IRM issu de l'expérimentation sur la brebis 5. À gauche l'image IRM volumique avec semi-transparence, à droite la segmentation (masque 3D sur les voxels de l'image) du tissu cardiaque. L'IRM et la segmentation ont respectivement été traitées par Dr. Julie Magat (ingénieure IRM à IHU-Liryc) et Dr. Gwladys Ravon (ingénieure de recherche SED INRIA). RV et LV désignent respectivement les ventricules droit et gauche, et les cercles colorés désignent les emplacements où les cure-dents ont été implantés.

N.	Date	Type	Sites	Matériels	Pixels	PPM	#spikes
1	07/06/2022 ^a	sain	apex	Vega™ + Borea™	100	90	~100
	<i>Expérimentation pilote. Présence de bruit électrique dans les mesures. La géométrie obtenue est difficilement utilisable car le ventricule droit s'est replié sur lui-même lors du passage à l'IRM.</i>						
2	08/11/2022 ^a	sain	apex, base, septum	Vega™ + Borea™	256	90	~320
	<i>Absence d'images IRM.</i>						
3	18/10/2023 ^b	sain	apex, septum	Vega™ + Borea™	256	90	~1500
	<i>Battements ectopiques à une fréquence supérieure à 90bpm.</i>						
4	04/06/2024 ^b	infarcté	apex [†] , mid	Vega™ + PSA	256	120	~1500
	<i>Petite cicatrice, bande modératrice large.</i>						
5	05/06/2024 ^b	sain	apex, mid	Vega™, Solia™ + PSA	192	120	~2000
	<i>Problèmes de RAM, fenêtre de cartographie optique réduite. À cause de la fatigue du cœur, la sonde Solia™ n'a pu être testée dans la zone mid.</i>						
6	06/06/2024 ^b	sain	mid	Vega™, Solia™ + PSA	192	120	~1000
	<i>Deux muscles papillaires.</i>						
7	07/06/2024 ^b	infarcté	apex [†] , mid	Vega™ + PSA	256	120	~1500
	<i>Tachycardie ventriculaire récidivante et morphologie ECG très atténuée. Cœur avec beaucoup de graisse.</i>						

^a R. D. Walton, D. Feuerstein & V. Pannetier

^b R. D. Walton, G. Fauré & V. Pannetier

[†] zone des tissus cicatriciels

TABLE 4.2 – Liste des expérimentations animales menées au cours de la thèse. Le nombre d'impulsions est donné à titre indicatif, car l'ensemble des données n'a pas encore été traité.

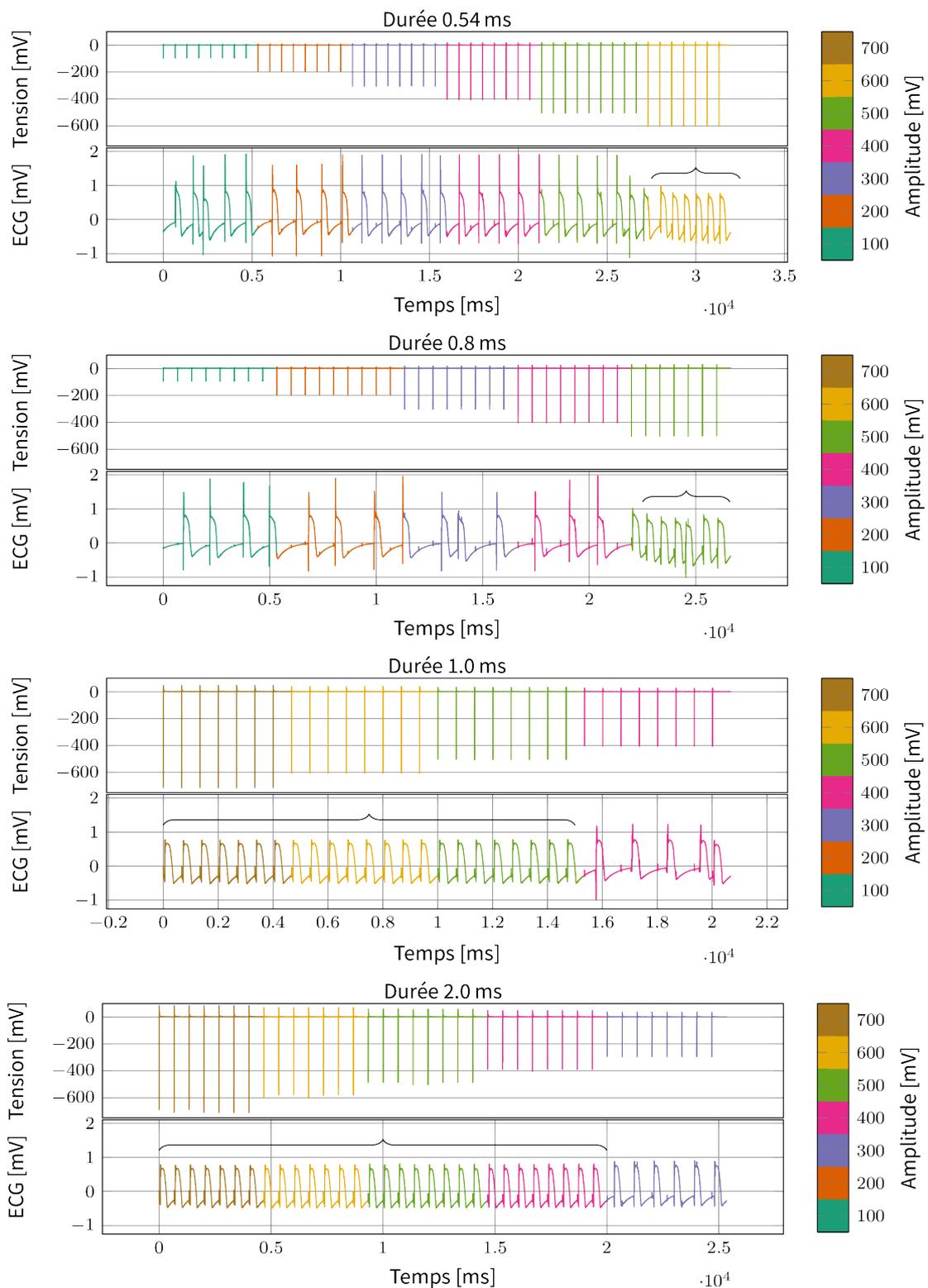


FIGURE 4.9 – Comparaison entre différentes durées de stimulations pour identifier les seuils ascendants et descendants obtenus pour la brebis numéro 3. De haut en bas : stimulations avec amplitude croissante pour des durées d’impulsion de 0.54 ms et 0.8 ms, puis avec amplitude décroissante pour des durées d’impulsion de 1.0 ms et 2.0 ms. Les mesures incluent la tension aux bornes du stimulateur et le pseudo-ECG. Recherches numéros 11, 14, 33, et 36 de l’expérimentation. Les stimulations qui capturent sont sous les accolades horizontales.

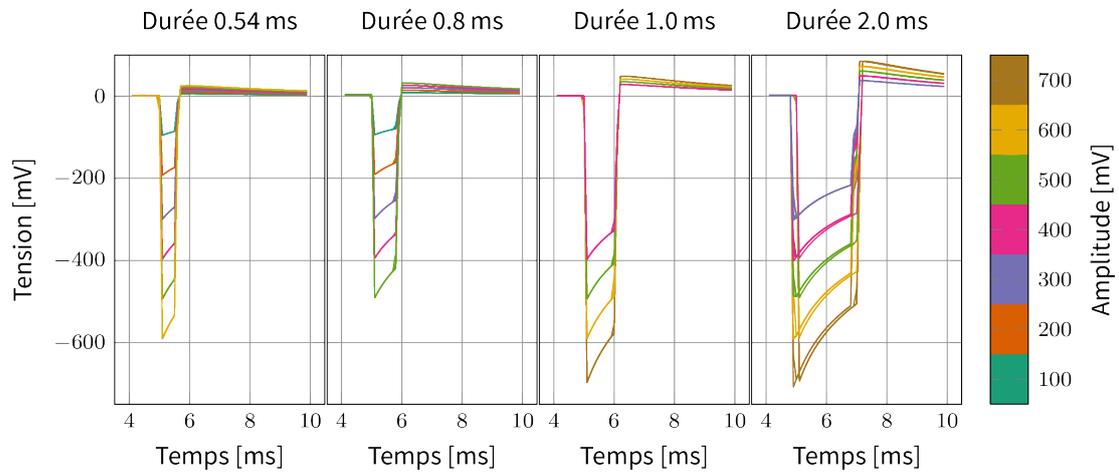


FIGURE 4.10 – Zoom superposé des impulsions de chaque stimulation pour les quatre durées 0.54 ms, 0.8 ms, 1.0 ms et 2.0 ms. Les données sont échantillonnées à 100 kHz (soit une période de 0.01 ms).

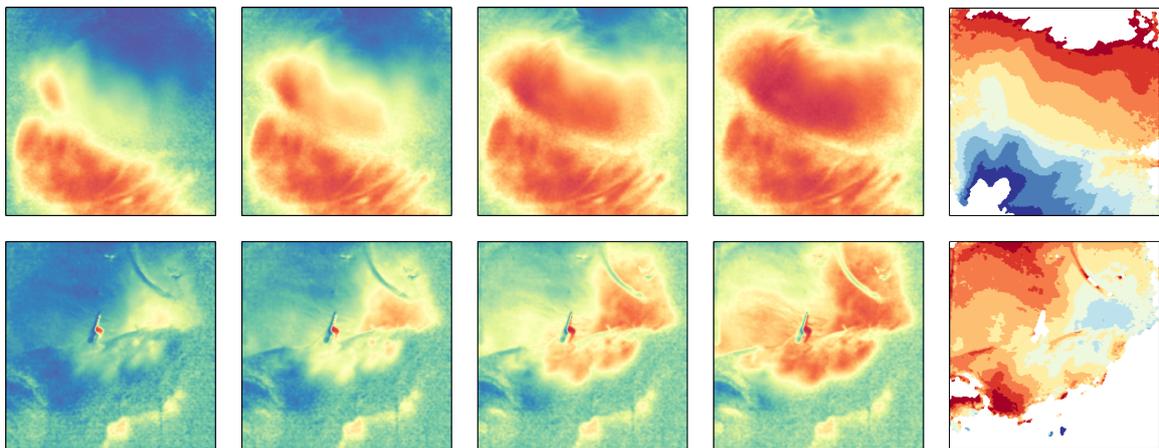


FIGURE 4.11 – Exemple d'images de cartographie optique, après renormalisation et filtrage FIR d'ordre 50 et fréquence de coupure de 30 Hz. En ligne : vue épicaudique et vue endocardiode. En colonne : 445 ms, 450 ms, 455 ms et 460 ms après la dernière stimulation (relativement au début d'impulsion) puis, en dernière colonne, la carte d'activation détectée selon le maximum de la dérivée sur la fenêtre [0 ms, 666 ms] (pour des stimulations à une fréquence de 90 ppm). Les zones de couleurs sont distinctes de 4 ms. Stimulation numéro 47 de la recherche numéro 2 de l'expérimentation brebis numéro 3.

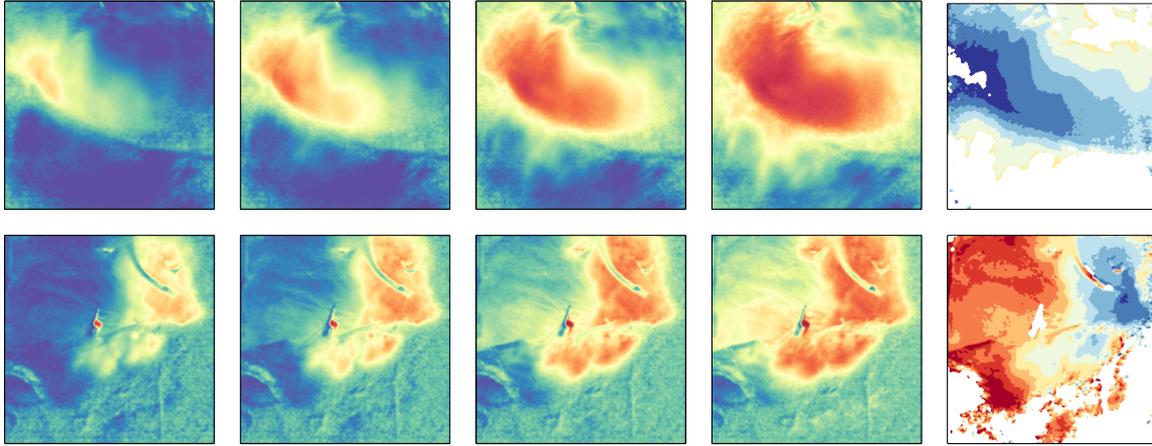


FIGURE 4.12 – Exemple d’images de cartographie optique, après renormalisation et filtrage FIR d’ordre 50 et fréquence de coupure de 30 Hz. En ligne : vue épicaudique et vue endocaudique. En colonne : 40 ms, 45 ms, 50 ms et 55 ms après la dernière stimulation (relativement au début d’impulsion) puis, en dernière colonne, la carte d’activation détectée selon le maximum de la dérivée sur la fenêtre [0 ms, 666 ms] (pour des stimulations à une fréquence de 90 ppm). Les zones de couleurs sont distinctes de 4 ms. Stimulation numéro 47 de la recherche numéro 2 de l’expérimentation brebis numéro 3.

2 Modèle spatial

Nous présentons dans cette section des simulations du modèle spatial repris de l’exemple dans la sous-section 1.5 du chapitre 2. C’est cette version qui est implémentée dans le solveur cardiaque Éléments Finis CEPS (sous-section 2.1). Une coupe 2D schématique du domaine est donnée dans la figure 4.13.

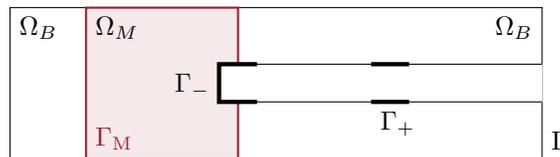


FIGURE 4.13 – Schéma d’une coupe du domaine de calcul 3D avec une sonde implantée dans un pavé de tissu noté Ω_M et entouré d’un milieu sanguin Ω_B . La sonde comporte deux électrodes dont les surfaces sont désignées par Γ_- et Γ_+ .

2.1 Système d’équations

Nous rappelons le système d’équations correspondant à un modèle bidomaine couplé à un stimulateur cardiaque par des modèles de contact R//C. Soient Ω_M et Ω_B deux domaines de \mathbb{R}^3 , représentant respectivement les milieux cardiaque et extracardiaque, alors les champs de potentiel u_i et u_e vérifient le système d’équations de réaction diffusion suivant,

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i) = -\chi I_m(u_i - u_e), & \text{dans } \Omega_M \times [0, T], & (4.1a) \\ -\operatorname{div}(\sigma_e \nabla u_e) = \chi I_m(u_i - u_e), & \text{dans } \Omega_M \times [0, T], & (4.1b) \\ -\operatorname{div}(\sigma_t \nabla u_e) = 0, & \text{dans } \Omega_B \times [0, T], & (4.1c) \end{cases}$$

où σ_i et σ_e sont les tenseurs de conductivité respectivement intracellulaire et extracellulaire, et χ le ratio de surface membranaire par unité de volume de tissu. Ce système est couplé spatialement au

modèle de membrane suivant,

$$\begin{cases} I_m(v_m) := c_m \frac{\partial v_m}{\partial t} + I_{\text{ion}}(v_m, w, \eta) & \text{dans } \Omega \times [0, T], & (4.2a) \\ \frac{\partial w}{\partial t} = \alpha w + \beta, & & (4.2b) \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} = f(t, \eta, w), & & (4.2c) \end{cases}$$

avec c_m la capacité membranaire surfacique, $v_m := u_i - u_e$, et $(\alpha, \beta, f, I_{\text{ion}})$ donnés par le modèle ionique BR77. Les conditions aux limites sur les deux champs de potentiel sont données par le modèle de contacts équivalents simplifiés (équation (1.52)), et par les équations (2.3a) et (2.3b),

$$\begin{cases} -\sigma_i \nabla u_i \cdot \mathbf{n}(x) = \mu_i(x) u_i & \text{sur } \Gamma_M \times [0, T], & (4.3a) \\ -\sigma \nabla u_e \cdot \mathbf{n}(x) = \mu(x) u_e & \text{sur } \Gamma \times [0, T], & (4.3b) \\ -\sigma \nabla u_e \cdot \mathbf{n} = c_- \frac{\partial}{\partial t} (u_e - U_-) + g_- (u_e - U_-) & \text{sur } \Gamma_- \times [0, T], & (4.3c) \\ -\sigma \nabla u_e \cdot \mathbf{n} = c_+ \frac{\partial}{\partial t} (u_e - U_+) + g_+ (u_e - U_+) & \text{sur } \Gamma_+ \times [0, T], & (4.3d) \end{cases}$$

avec $\mu(x)$ et μ_i deux paramètres décrivant les conditions de transmission sur les bords extérieurs du domaine de calcul, et c_+ , c_- , g_+ et g_- les paramètres des modèles de contact R//C. Le système est fermé par l'équation (2.33) décrivant un modèle de stimulateur simplifié,

$$C \frac{dU_-}{dt} + \frac{U_+}{R} = 0, \quad (4.4)$$

où $R = R_k$ et $C = C_k$ sont respectivement les valeurs de résistance et de capacité du stimulateur dépendantes de la phase de la stimulation ($k = \text{impulsion, transition, OCD, ou attente}$).

2.2 Construction des géométries

La construction des géométries est une étape importante du processus de simulation, car elle permet de justifier la comparaison entre les résultats numériques et expérimentaux. Sans géométrie réaliste, il n'est pas possible d'assurer la crédibilité de cette comparaison. Néanmoins, il est nécessaire de simplifier les géométries trop complexes, car, des géométries précises physiquement accroissent fortement le nombre d'éléments dans les maillages et donc le coût de calcul nécessaire à la résolution du problème.

Le code de création de maillages est écrit en Python en utilisant l'API de la bibliothèque Gmsh² de maillage (volumique ou surfacique, tétraèdres, triangles, lignes, quadrilatéral, etc). La géométrie construite s'appuie sur une géométrie réaliste de la sonde cardiaque Vega™ fournie par l'entreprise MicroPort® CRM. Par ailleurs, ce script prend plusieurs paramètres en entrée pour décrire la géométrie de la sonde, du *ring* et du *tip*. Ce paramétrage permet de créer des géométries variables, et il est utilisé sur la plateforme déployée par InSilicoTrials dans le cadre du projet SimCardioTest. Un exemple est donné dans la figure 4.14. La construction de la géométrie complète passe par de multiples extrusions, opérations booléennes, de chanfreins et de réorientations successives. Une liste non exhaustive des paramètres d'entrée est donnée ci-dessous.

- **Sonde de stimulation** : rayon du corps (mm), distance *tip-ring* (mm), espacement tissu-sonde (mm), vecteur d'altitude et d'azimut d'implantation (mm), nombre d'éléments par 2π .

2. gmsh.info

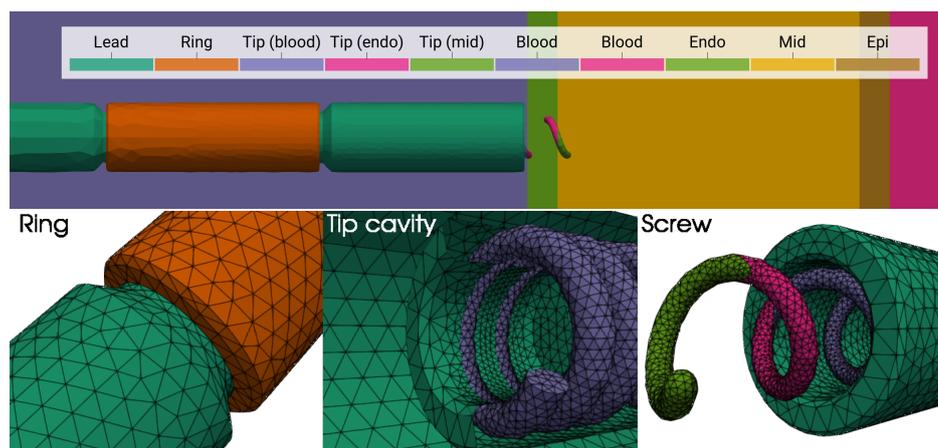


FIGURE 4.14 – Exemple de géométrie de sonde composée du corps de la sonde (vert émeraude), du *ring* (orange) et du *tip* (violet, rose, et vert). Le *ring* est espacé de la sonde et biseauté sur les angles. La vis est sortie à 29% et est en contact avec le sang, l'endocarde et le myocarde. La partie intracavitaire de la vis est fixée sur un support solidaire avec le corps de la sonde.

- **Électrode proximale (*ring*)** : hauteur (mm) et épaisseur (mm), nombre d'éléments par 2π .
- **Électrode distale (*tip*)** : pourcentage hors de la cavité (%), hauteur (mm), rayon d'hélice (mm), rayon de vis (mm), nombre de rotations, hauteur du support de fixation (mm), nombre d'éléments par 2π .
- **Couches volumiques** : forme du domaine (boîte ou cylindre) et largeur/longueur/rayon (mm), métrique des différentes couches (nombre d'éléments dans la direction axiale).

Remarque 4.5 Champs de tailles caractéristiques de mailles. En raison de la complexité inhérente à la géométrie d'une sonde cardiaque, plusieurs ajustements de la taille des mailles sont nécessaires. Nous avons mentionné les différentes métriques utilisées, telles que le nombre de mailles dans les directions radiale et angulaire. Cependant, d'autres champs de contrôle de la taille des mailles sont générés automatiquement. Un champ de mesure minimale basé sur une ellipsoïde dont les deux foyers sont situés sur les deux électrodes, ainsi qu'une distance minimale par rapport à la vis, sont aussi utilisés pour restreindre la taille des mailles. Cela influence la taille minimale des mailles proches de la vis, tout en affectant également les mailles faisant partie du corps de la sonde.

Remarque 4.6 Unité de mesure pour les cathéters, le « French » (Charrière). Le système de mesure Charrière est utilisé pour déterminer le diamètre extérieur et la taille générale des instruments urologiques, des endoscopes et des cathéters pour diverses applications (1 Charrière = 1 mm de circonférence extérieure, soit environ 1/3 mm de diamètre extérieur). Dans les pays anglophones, le terme Charrière était jugé difficile à prononcer, ce qui a conduit à l'adoption rapide du terme French en remplacement. Aujourd'hui, ce terme est couramment utilisé comme unité de mesure pour les cathéters et introducteurs médicaux (1 French = 1/3 mm, source [wikipedia.com](https://fr.wikipedia.org/wiki/Charri%C3%A8re)).

2.3 Simulations numériques

Nous illustrons dans cette sous-section une série comparative de résolutions numériques du problème mathématique rappelé en début de section. Nous cherchons à étudier l'impact du pourcentage de sortie de vis sur la capture à travers plusieurs simulations sur des courtes durées.

Géométries. Nous avons généré six géométries distinctes, correspondant à des pourcentages de sortie de la vis allant de 0% à 100%, avec un incrément de 20%. Tous les autres paramètres géométriques sont maintenus constants. Les maillages obtenus sont illustrés à la figure 4.15, sans inclure les différents domaines de propagation, et avec les domaines à la figure 4.16 dans le cas 60%. Les paramètres sont détaillés dans le tableau 4.3, avec une analyse succincte du nombre de mailles et des tailles d'arête (h_{\min} et h_{\max}). Il est intéressant de noter que le nombre de triangles dans le maillage, définissant les surfaces 3D de bord, reste relativement constant, alors que le nombre de tétraèdres est doublé entre les configurations où la vis est totalement rentrée et totalement sortie. Ce phénomène s'explique par l'utilisation combinée de contraintes de taille selon une ellipsoïde et d'une métrique imposée dans le tissu. La taille minimale (h_{\min}) oscille autour de 10^{-3} mm (1 μm) selon les configurations, tandis que la taille maximale (h_{\max}) diminue à mesure que la vis sort de sa cavité.

Simulations pour des courtes durées. En dehors des résultats présentés dans la suite, la partie simulation spatiale n'est pas plus développée dans ce manuscrit, car le ratio temps de calcul versus résultats n'est pas intéressant par rapport à ceux d'une résolution d'un modèle 0D. Aussi, il est à ce jour inenvisageable d'utiliser le modèle spatial pour simuler des battements cardiaques complets (estimé à près de 110 h pour 1 battement de 666 ms simulé pour une charge de 50 000 tétraèdres par processeurs et sur 10 processeurs pour un pas de temps de 10^{-2} ms)³. C'est la raison pour laquelle nous nous concentrons uniquement sur des durées simulées relativement courtes, d'au maximum 20 ms.

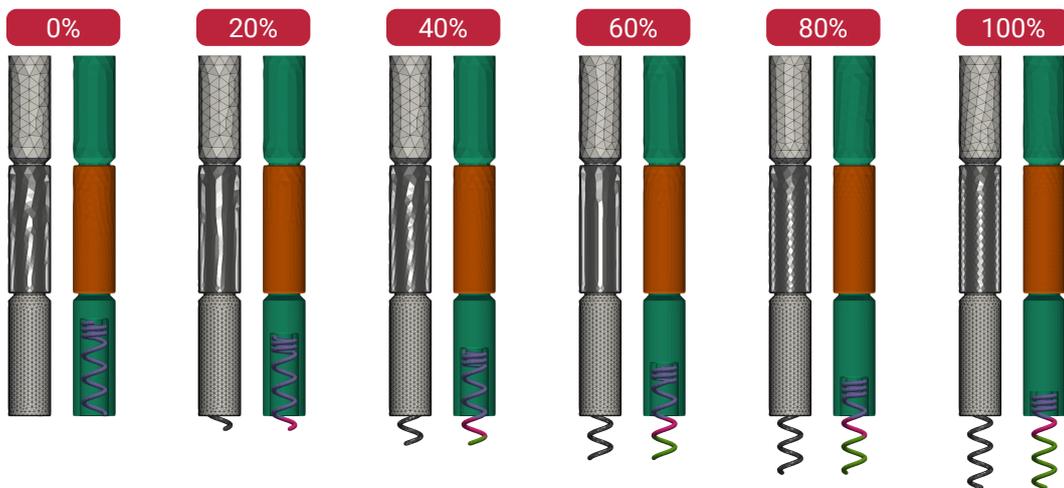


FIGURE 4.15 – Géométries pour différents pourcentages de sortie de la vis (0% à 100%, avec un pas de 20%). L'ensemble des autres paramètres de construction ne change pas entre les différents maillages. Le script de génération de maillage adapte les tailles d'éléments selon plusieurs critères.

Paramètres physiques. Pour l'ensemble des simulations présentées, nous utilisons les paramètres physiques et numériques répertoriés dans le tableau 4.4. Les durées indiquées correspondent à celles du stimulateur cardiaque utilisé lors des expériences. Les caractéristiques des modèles de circuits équivalents (contacts et stimulateur) sont calibrées dans le cadre du modèle 0D à 1 membrane, comme décrit dans la section suivante. Les valeurs c_{\pm} et g_{\pm} sont supposées uniformes sur les électrodes, et ne sont donc pas exprimées en termes surfaciques, mais plutôt normalisées

3. Ce nombre d'heures est calculé approximativement à partir de 2.5 h/10 processeurs /15 ms/500 000 tétraèdres.

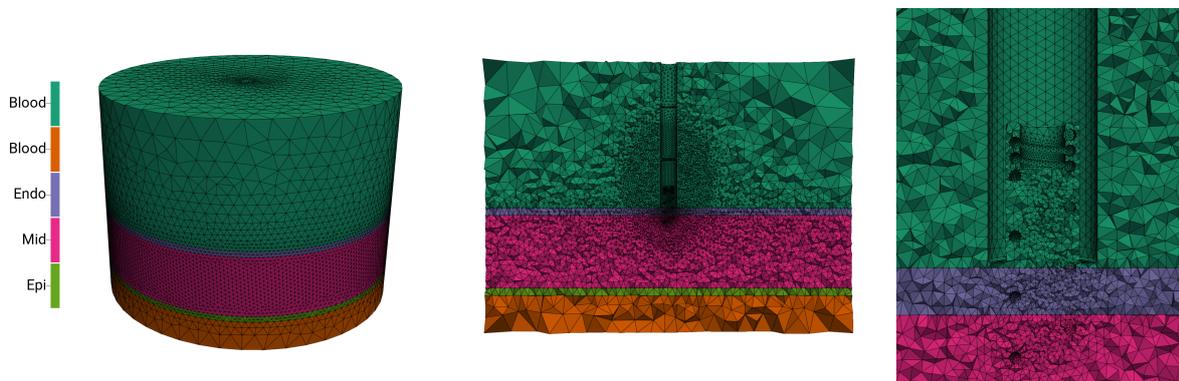


FIGURE 4.16 – Maillage complet dans le cas 60% selon différentes vues. De gauche à droite : vue d'ensemble illustrant les différences de tailles entre les domaines intracardiaque et extracardiaque; coupe illustrant l'ellipsoïde imposée; zoom sur la vis sortie à 60%, montrant les mailles avec des ratios de tailles très différents.

Paramètre	Valeur	Unité	Domaine	#	Direction	
Rayon de la sonde	1.16	mm	Sonde	7	radiale	
Rayon d'hélice du tip	0.3866	mm	Tip	10	radiale	
Distance tip-ring	6.38	mm	Ring	15	radiale	
Rayon de la vis	0.1266	mm	Endocarde	30	axiale	
Épaisseur du ring	0.3	mm	Midmyocarde	80	axiale	
Hauteur du ring	7.07	mm	Épicarde	30	axiale	
Épaisseur endocarde	1.0	mm	Sang dessous	5	axiale	
Épaisseur midmyocarde	10.0	mm	Sang dessus	5	axiale	
Épaisseur épicarde	1.0	mm				
Épaisseur sang dessous	20.0	mm				
Épaisseur sang dessus	5.0	mm				
Rayon du domaine	25.0	mm				
	0%	20%	40%	60%	80%	100%
Triangles	29 314	29 950	30 246	30 428	30 688	31 110
Tétraèdres	737 513	925 039	1 204 748	1 301 848	1 421 059	1 564 303
h _{min} (mm)	5.16×10^{-3}	6.16×10^{-3}	5.75×10^{-4}	4.53×10^{-3}	8.85×10^{-4}	2.74×10^{-3}
h _{max} (mm)	7.31	6.82	6.45	6.11	6.06	5.79

TABLE 4.3 – Tableaux récapitulants les principaux paramètres géométriques utilisés pour générer les différentes configurations de la géométrie pour des vis sorties de 0% à 100%, ainsi que le nombre d'éléments imposé (colonne '#') selon les directions radiales et axiales). Il inclut les longueurs d'arête minimale (h_{min}) et maximale (h_{max}), ainsi que le nombre de cellules (triangles et tétraèdres).

par la surface de l'électrode dans le code de calcul.

Paramètre	Valeur	Unité	R/C	Valeur	Unité
Durée d'offset	0.1	ms	C_{ets}	9.3639	μF
Durée de stimulation	1	ms	C_{ts}	10.6248	μF
Durée de transition	0.122	ms	$R_{w,ring}$	0.080	k Ω
OCD	12.2	ms	R_{pulse}	0.007	k Ω
χ	500	1/cm	$R_{w,tip}$	0.20	k Ω
c_m	1	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$	R_{rec}	0.005	k Ω
μ_i	0	mS/cm ²	R_{block}	80.0	k Ω
μ	0	mS/cm ²	c_-	0.03	μF
			g_-	0.5	mS
			c_+	18.74	μF
			g_+	33.33	mS
Paramètre	Valeur	Unité			
Δt	10^{-2}	ms			
Solveur linéaire	BiCGStab				
Schéma en temps	SBDF2 + RL2				

TABLE 4.4 – Paramètres physiques et numériques utilisés pour les simulations. À gauche, les paramètres de durées et certains coefficients physiques du modèle, ainsi que le pas de temps utilisé, solveur linéaire et schémas en temps. À droite, les paramètres physiques des circuits électriques équivalents.

Conductivités variables. Nous présentons ci-après plusieurs résultats numériques dans les figures 4.18 à 4.22 pour une stimulation de 1 ms avec des amplitudes variant entre 500 mV et 1000 mV (0.5 V à 1 V). Deux cas de conductivités distinctes sont étudiés, dont les valeurs sont répertoriées dans le tableau 4.5.

Dans le cas (1), les ratios d'anisotropie sont de 8.75 pour σ_i et de 2 pour σ_e , tandis que dans le cas (2), ils sont respectivement de 1.2 pour σ_i et (4.0, 5.0) pour σ_e . Le ratio entre les conductivités extracellulaire et extracardiaque diffère également entre les deux cas : pour le cas (1), il est de $\sigma_b/\sigma_e = (1.625, 3.25, 3.25)$, alors que pour le cas (2), ce ratio est approximativement de $\sigma_b/\sigma_e \approx (1.739, 6.957, 8.696)$.

Paramètre	Valeur	Unité	Paramètre	Valeur	Unité
diag (σ_i)	3.5, 0.4, 0.4	mS/cm	diag (σ_i)	1.5, 1.25, 1.25	mS/cm
diag (σ_e)	8, 4, 4	mS/cm	diag (σ_e)	2.3, 0.575, 0.46	mS/cm
σ_b	13.0	mS/cm	σ_b	4.0	mS/cm

Cas de conductivité (1)

Cas de conductivité (2)

TABLE 4.5 – Deux cas de conductivités intracellulaire σ_i , extracellulaire σ_e et extracardiaque σ_b .

Modèle ionique. Dans les deux cas, le modèle ionique utilisé dans le domaine tissulaire est BR77 avec les paramètres standards.

2.3.1 Axe de lecture des résultats

Nous présentons dans la suite plusieurs résultats répartis sur plusieurs graphiques liés entre eux, donc nous donnons ici quelques indications sur l'axe de lecture de ceux-ci.

Dans un premier temps, nous montrerons des images illustrant le phénomène temporel qu'est la propagation d'un potentiel d'action (évolution de la tension transmembranaire) à deux instants bien

choisis sur une fenêtre très courte. Cette vague d'activation (dépolariation du tissu) est essentielle pour la contraction cardiaque. Dans la suite, nous parlerons indistinctement de dépolariation, d'activation ou de propagation pour designer le phénomène. Plus précisément, nous parlerons de capture quand cette propagation est induite par une stimulation délivrée par un stimulateur cardiaque. En cas d'absence de propagation induite nous parlerons d'absence de capture.

Dans un second temps, nous illustrons des densités de courant sur les électrodes et sur leur voisinage. Ces dernières fournissent un bon indicateur quant à la répartition du courant passant du stimulateur au tissu.

Dans un troisième temps, nous donnons aussi quelques quantités additionnelles disponibles soit dans le système d'équations résolu, soit en post-traitement des résultats. Il est bien connu qu'un potentiel électrique seul n'est que difficilement interprétable par rapport à une tension électrique, et c'est d'autant plus vrai dans notre modèle puisque le phénomène que nous étudions est régi par une multitude de paramètres.

2.3.2 Cas de conductivité (1)

Nous nous plaçons dans le premier cas, avec les paramètres donnés dans le tableau 4.4 et dans le premier tableau 4.5. Nous commençons par donner la remarque suivante, sur une intuition que nous avons par rapport aux résultats. Cette remarque donne essentiellement le postulat initial que nous avons et qui a guidé les tests numériques envisagés. Elle illustre aussi la complexité à laquelle nous devons faire face lorsque nous nous confrontons à des résultats numériques théoriquement réalistes.

Remarque 4.7. Intuitivement, nous anticipons que le pourcentage de sortie de la vis influence significativement le processus de capture. En particulier, nous nous attendions à ce que la configuration avec une vis complètement rentrée (0%) soit moins efficace pour capturer, et que l'augmentation progressive du pourcentage de sortie améliore ce seuil de capture. Autrement dit, l'amplitude nécessaire pour déclencher la propagation d'un potentiel d'action devrait être inversement proportionnelle au pourcentage de sortie. Cette relation s'expliquerait par le fait que sortir la vis augmente la surface de contact entre l'électrode *tip* (la vis) et le tissu, rendant ainsi le tissu plus sensible à la stimulation lorsque la vis est totalement sortie par rapport à une vis complètement rentrée.

Résultats sur la tension transmembranaire. La figure 4.18 présente l'évolution de la tension transmembranaire aux instants $t = 2$ ms et $t = 8$ ms, soit respectivement 0.9 ms et 6.9 ms après la fin de la stimulation.

En premier lieu, à partir des volumes colorés de tension transmembranaire à $t = 8$ ms, il est important de noter que l'amplitude nécessaire pour déclencher la propagation du potentiel d'action diminue avec le pourcentage de sortie de la vis, mais seulement pour les configurations où la vis est sortie à 0%, 20%, et 40%. Cette tendance est intuitive (remarque 4.7). Toutefois, les résultats pour des pourcentages de sortie plus élevés contredisent cette intuition. Par exemple, bien que la sortie de vis à 40% permette de déclencher la propagation avec une amplitude de 700 mV, cette propagation n'est pas observée à 60%, du moins numériquement.

En outre, toujours au regard du volume coloré représentant la tension transmembranaire à $t = 8$ ms, il est surprenant de constater que sortir la vis à 100% retarde la propagation par rapport à la configuration 0%, puisque le volume à 0% est plus important qu'à 100%. Cette observation est contre-intuitive (remarque 4.7).

Résultats sur la répartition du courant. Pour expliquer ces comportements, nous avons examiné la répartition du courant sur et autour de la vis. La figure 4.19 illustre la norme du gradient du potentiel extracellulaire/extracardiaque u_e ainsi que la densité de courant à la surface de la vis et dans la zone d'implantation à trois instants de la phase d'impulsion (0.1 ms, 0.6 ms, 1.1 ms) pour une stimulation de 1000 mV. Les pourcentages de volume de tissu ayant passé le seuil $v_m > -40$ mV sont aussi reportés dans le graphique **A** de la figure 4.17, représentés par un trait plein, où sont également illustrés les extrema de la densité de courant.

Origine de l'activation. Il semble que l'activation se produise systématiquement à la base de la sonde, quel que soit le pourcentage de sortie. Les résultats montrent aussi que, conformément à la forme du signal d'impulsion, le courant passant de la vis vers le tissu est maximal au début de l'impulsion et diminue progressivement vers la fin de celle-ci. De plus, bien que le volume de tissu où $\|\nabla u_e\|_2 > 50$ mV/cm augmente avec la sortie de la vis au début de l'impulsion, ce n'est plus le cas au milieu et à la fin de celle-ci. Cela suggère que, pour des sorties de vis supérieures à 40%, le courant se disperse trop rapidement dans le tissu, ne permettant donc pas l'activation des cellules. Il faut en réalité une énergie suffisante pendant une durée suffisante.

Extrema de la densité de courant. La figure 4.17 montre également que les extrema de densité de courant décroissent à mesure que la vis est sortie (graphiques **B** et **C**). En particulier, le maximum de la densité de courant à 20% de sortie est nettement supérieur aux autres configurations, indiquant que le courant se concentre moins à mesure que la vis sort. Cela entraîne une diminution du volume de tissu dépolarisé avec l'augmentation du pourcentage de sortie.

Différences entre les configurations 0% et 100%. Nous avons ensuite étudié les différences entre les configurations de vis totalement rentrée (0%) et totalement sortie (100%), notamment en terme de retard de propagation.

Malgré un seuil de stimulation similaire entre les deux configurations (entre 800 mV et 1000 mV), un retard dans la dépolarisation est observé dans le cas où la vis est totalement sortie. Cela peut s'expliquer par la figure 4.17, où nous constatons que, bien que les maxima de densité de courant soient proches ($2291 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ à 0% contre $2168 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ à 100%), le minimum est presque doublé pour la configuration 100% au début de l'impulsion ($-354 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ à 0% contre $-675 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ à 100%). Ce minimum, localisé à l'interface sang/tissu, indique une plus grande fuite de courant dans le sang lorsque la vis est totalement sortie, ce qui réduit le courant effectivement délivré au tissu.

Résultats sur des quantités temporelles. Nous avons ensuite décidé d'étudier plus en détails les autres quantités disponibles directement dans le modèle ou en post-traitement. Ainsi, la figure 4.20 présente plusieurs quantités temporelles calculées pour une stimulation de 1000 mV sur une durée de 1 ms. Ces quantités incluent la tension entre les électrodes ($V = U_- - U_+$) (**A**), le courant électrique circulant dans le circuit (**B**), la tension du condensateur principal (V_{ets}) (**C**), la moyenne de u_e sur la vis *tip* (**D**), le potentiel de la cathode (U_-) (**E**), ainsi que le volume de tissu dépolarisé (**F**).

Impact du pourcentage de sortie de vis. L'analyse montre que l'augmentation du pourcentage de sortie de la vis provoque des variations marquées dans la tension mesurée (**A**), le courant (**B**) et la vitesse de décharge du condensateur C_{ets} (**C**). En particulier, la tension mesurée au début de l'impulsion (**A**, $t = 0.1$ ms) entre les deux électrodes varie légèrement avec la sortie de vis (-975 mV à 0% et -1000 mV à 100%), tandis que le courant augmente fortement de $-1100 \mu\text{A}$ à $-2250 \mu\text{A}$ entre les configurations 0% et 100% (**B**). La tension du condensateur principal C_{ets} diminue aussi entre les configurations 0% et 100%, puisqu'une perte de 50 mV y est constatée (**C**, $t = 1.1$ ms). La moyenne

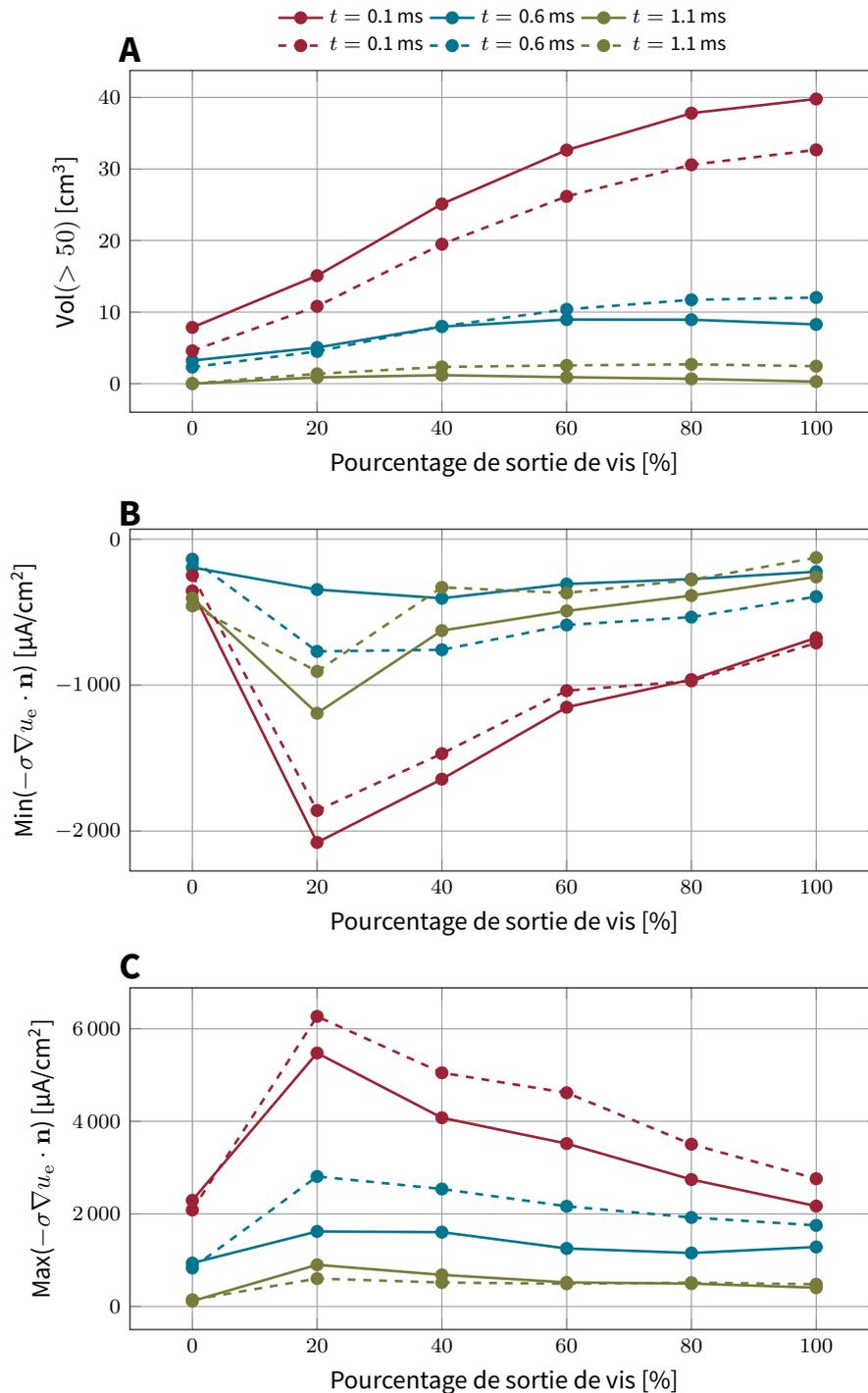


FIGURE 4.17 – (A) Évolution de volume tissulaire avec $\|\nabla u_e\|_2 > 50 \text{ mV/cm}$, (B) du minimum et (C) du maximum de la densité de courant sur et autour de la vis $(-\sigma \nabla u_e \cdot \mathbf{n})$, en fonction du pourcentage de sortie de la vis. Le cas (1) est donné en trait plein et le cas (2) est donné en pointillé. Stimulation de 1 ms et de 500 mV (cas (2)) et de 1000 mV (cas (1)). Les quantités sont données pour 3 instants différents : 0.1 ms (début de l'impulsion), 0.6 ms (milieu de l'impulsion) et 1.1 ms (fin de l'impulsion).

du potentiel extracellulaire/extracardiaque u_e (**D**), ainsi que le potentiel interne au stimulateur associé à la vis (**E**) sont aussi très largement impactés par le pourcentage de sortie de la vis. Il reste cependant compliqué de tirer une conclusion de ces graphiques.

Seuillage sur la tension transmembranaire. La figure 4.20 montre également que le volume de tissu où v_m a passé le seuil de -40 mV varie en fonction de la sortie de la vis. Cependant, cette mesure ne peut pas être interprétée comme un pourcentage de tissu dépolarisé, car elle repose uniquement sur un seuil de tension transmembranaire ($v_m > -40$ mV). Et, du fait de la courte fenêtre d'étude (1 ms) par rapport à la durée réelle d'un potentiel d'action complet (300 ms à 400 ms), elle ne reflète pas nécessairement une propagation dans tout le tissu.

Conclusion sur le cas de conductivité (1). Les observations et analyses effectuées soulignent l'importance cruciale de la géométrie dans le processus de capture. De nombreux paramètres influencent ce phénomène et, bien que nous n'ayons pas examiné l'impact des composants électriques du stimulateur ou des autres paramètres physiques du modèle dans cette étude (hors conductivités), les résultats obtenus démontrent une grande complexité. L'analyse de la capture nécessite des indicateurs précis capables de refléter des dynamiques avec des échelles temporelles très différentes, telles que celles de la stimulation et du potentiel d'action. De plus, ces résultats mettent en lumière les futurs défis liés à la calibration fine de ce modèle spatial, en raison de la sensibilité des paramètres géométriques et des comportements électrophysiologiques observés.

2.3.3 Cas de conductivité (2)

Après les observations précédentes sur le cas (1), nous nous sommes interrogés sur le rôle que pouvait jouer la conductivité dans la répartition du courant. Nous avons donc décidé de modifier les conductivités du modèle (cas (2), tableau 4.5).

Résultats sur la tension transmembranaire. Il est bien établi qu'une conductivité plus élevée favorise la propagation du courant dans un milieu purement résistif. Il paraît donc naturel de s'attendre à un comportement similaire dans un milieu réactif, même en présence de non-linéarités. Nous pouvions donc conjecturer que l'amplitude de stimulation nécessaire pour déclencher un potentiel d'action cardiaque augmenterait à mesure que les conductivités diminueraient. Cependant, comme l'illustre la figure 4.21, ce n'est pas le cas dans notre étude. En effet, l'amplitude nécessaire diminue au lieu d'augmenter (les graphiques sont donnés pour des amplitudes de stimulation entre 200 mV et 500 mV).

Cette contradiction apparente peut être expliquée par la complexité du milieu biologique, qui se retrouve dans le lien complexe entre le champ de potentiel u_e et la tension transmembranaire v_m . Contrairement à un milieu purement résistif, les tissus cardiaques (réactifs) présentent des comportements non linéaires, où la propagation du potentiel d'action dépend non seulement des conductivités intracellulaire, extracellulaire et extracardiaque, mais également des propriétés capacitatives et ioniques des membranes cellulaires. Ainsi, l'influence des conductivités sur le seuil de stimulation n'est pas forcément intuitive.

Une autre explication réside dans la distribution du courant à l'échelle locale. Bien que la conductivité dicte la facilité avec laquelle le courant traverse le tissu, la géométrie du système joue un rôle important dans la manière dont ce courant se concentre et se répartit autour de l'électrode (illustré en partie dans le cas précédent). Dans ce cas particulier, nous observons que le volume de tissu dépolarisé devient plus cohérent avec la forme géométrique de la vis, contrairement au cas (1). L'activation initiale, plutôt que de se produire à l'interface sang/tissu comme précédemment,

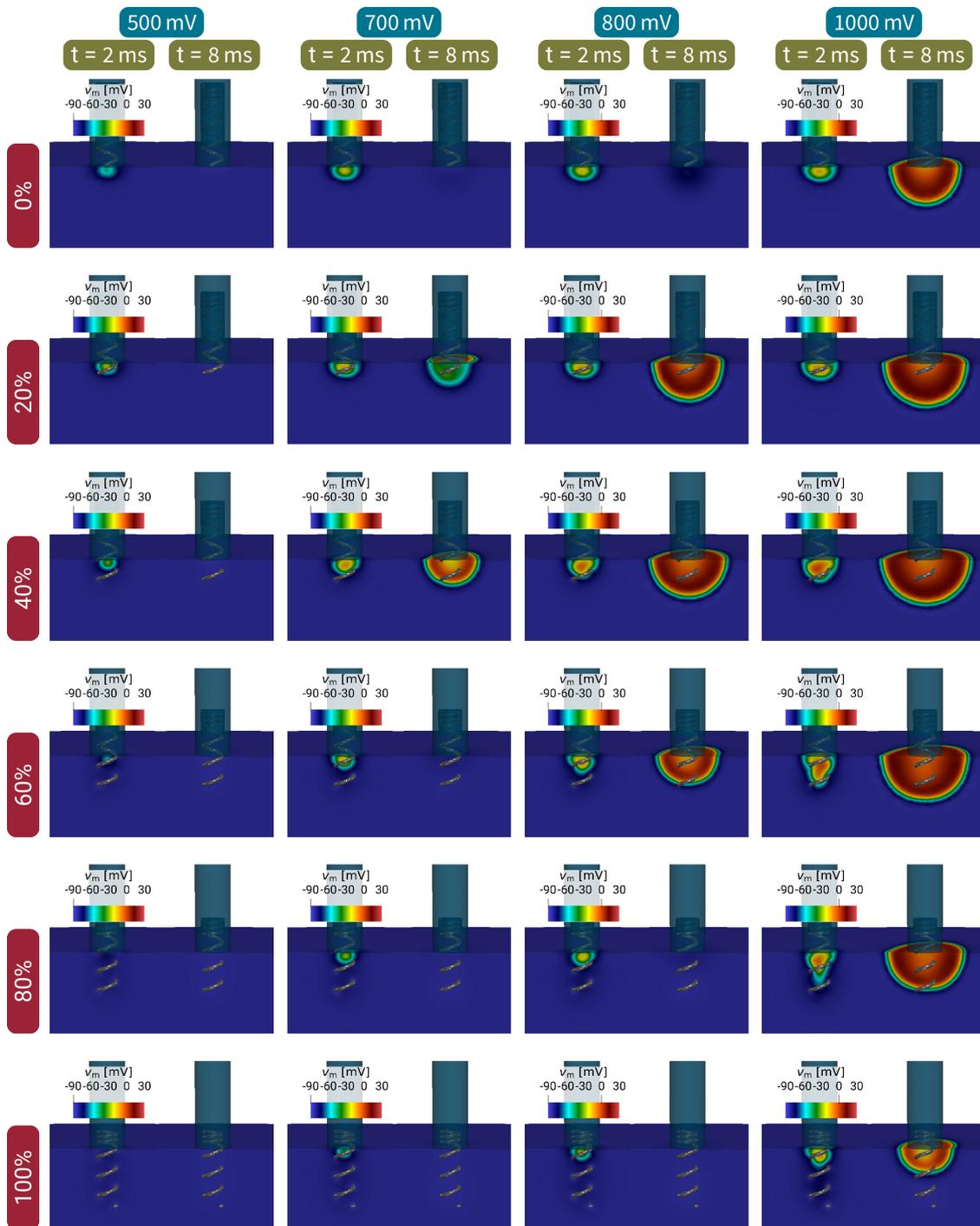


FIGURE 4.18 – Cas de conductivité (1). Comparaisons de la tension transmembranaire à $t = 2$ ms et $t = 8$ ms, soit 0.9 ms et 6.9 ms après la fin de la stimulation, pour des amplitudes de 500 mV, 700 mV, 800 mV et 1000 mV, pour les différentes géométries de sonde avec la vis plus ou moins sortie (0 % à 100 %).

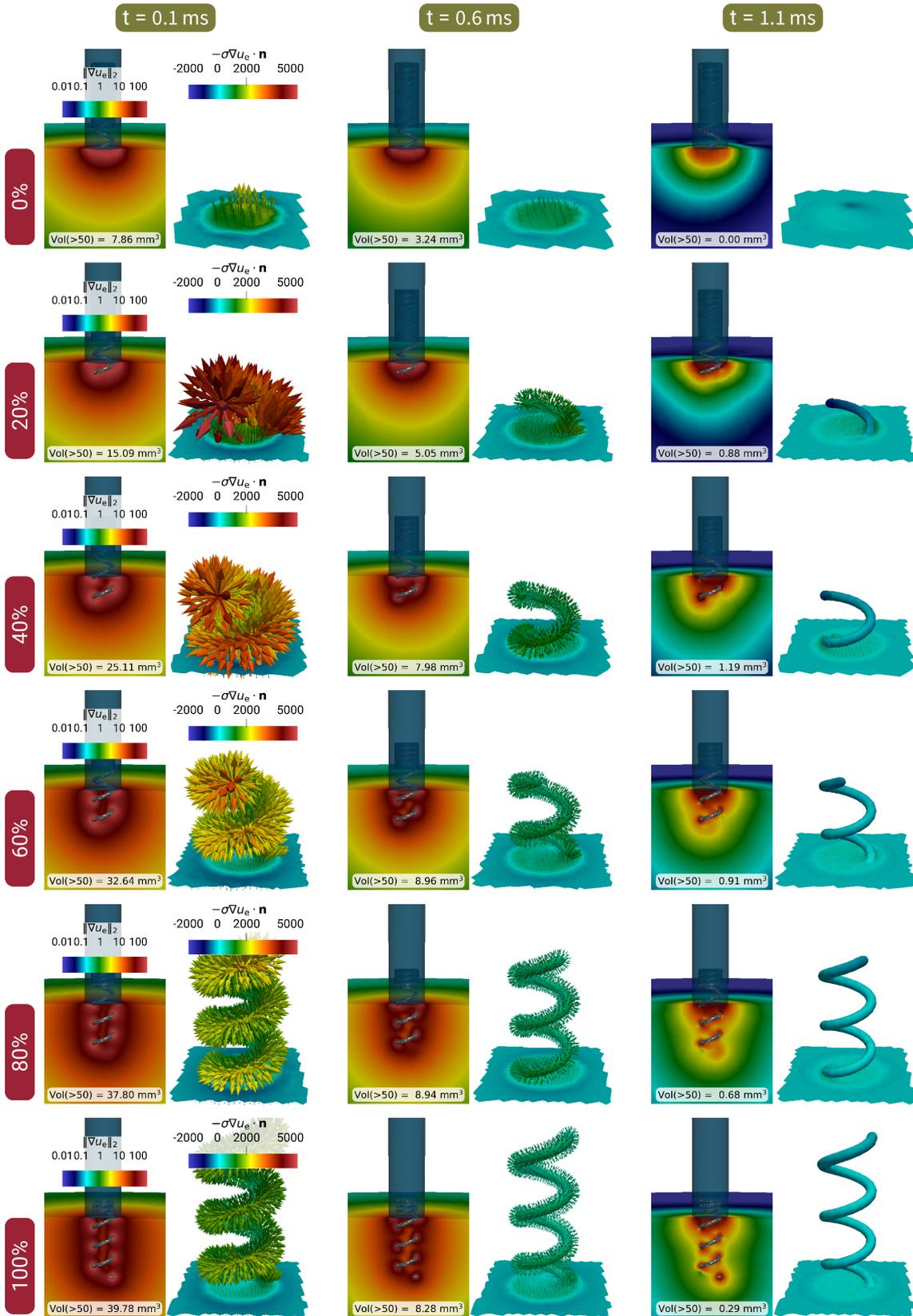


FIGURE 4.19 – Cas de conductivité (1). Comparaison de la norme du gradient de u_e et du flux normal autour de la vis, aux temps $t = 0.1$ ms, $t = 0.6$ ms et $t = 1.1$ ms (début, milieu et fin de la stimulation de 1 ms, amplitude de 1000 mV), pour des géométries avec des pourcentages de sortie de vis différents (0 % à 100 %).

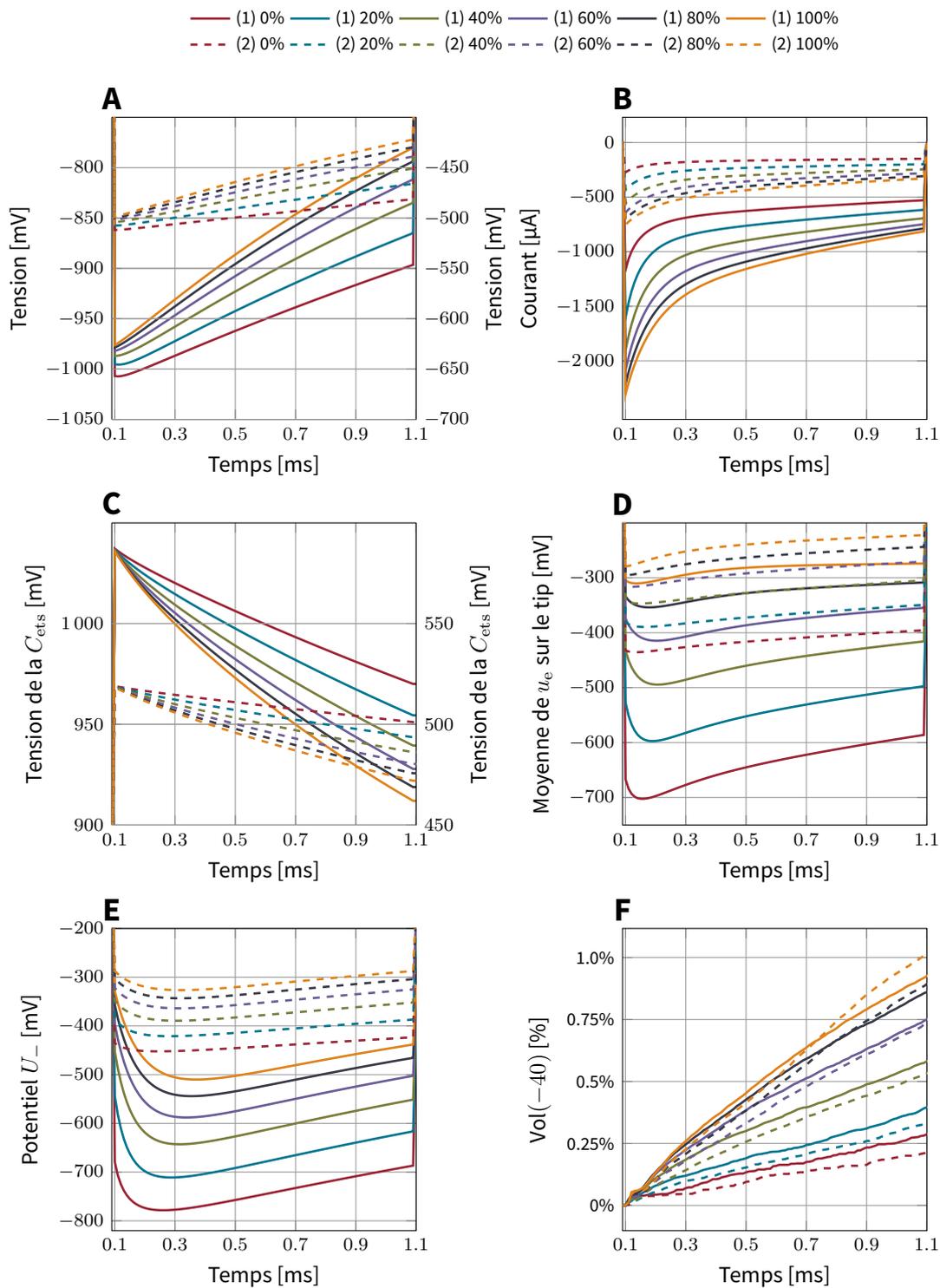


FIGURE 4.20 – Comparaison de plusieurs quantités lors de l’impulsion d’une stimulation de 1 ms et d’amplitude 1000 mV (cas (1)) et 500 mV (cas (2)), pour différentes géométries de sonde avec la vis plus ou moins sortie (0 % à 100 %). De haut en bas et de gauche à droite : (A) tension mesurée aux bornes du stimulateur, (B) courant électrique dans le stimulateur, (C) tension associée au condensateur C_{ets} , (D) moyenne du potentiel extracellulaire/extracardiaque sur la vis, (E) potentiel électrique associé au *tip* (potentiel interne côté circuit électrique du stimulateur), et (F) pourcentage de volume de tissu ayant passé le seuil $v_m > -40$ mV.

se produit maintenant à l'intérieur de l'hélice formée par la vis. Cette différence montre à quel point la géométrie influence la localisation et le seuil de capture.

Enfin, bien que les remarques faites dans le cas (1) sur la relation entre le pourcentage de sortie de vis et le seuil de stimulation puissent de nouveau s'appliquer ici, il est important de noter que les effets observés ne sont pas toujours prévisibles. De nombreux facteurs, tels que les ratios d'anisotropie, les ratios de conductivités entre les milieux extracellulaire et extracardiaque, la répartition du courant sur les électrodes, la forme du champ électrique créé, et la manière dont l'énergie se dissipe dans le modèle de tissu, jouent un rôle important dans le processus de capture.

Résultats sur la répartition du courant. Nous avons également analysé la répartition du courant sur et autour de la vis dans le cas (2). Visuellement, il n'y a pas de différences significatives avec le cas (1), tant en ce qui concerne les amplitudes que la forme du volume où $\|\nabla u_e\|_2 > 50$ mV/cm. La figure 4.17 illustre en pointillé ce volume (**A**), ainsi que les extrema de la densité de courant (exprimée en $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, graphiques **B** et **C**). Un pic similaire de densité de courant est observé pour une sortie de vis à 20%. Notons que les valeurs obtenues numériquement sont comparables à celles du cas (1), malgré une amplitude de stimulation divisée par 2 (1000 mV dans le cas (1) contre 500 mV dans le cas (2)).

Cette observation suggère que la répartition du courant est fortement influencée par la géométrie de la vis et par les conductivités des milieux, indépendamment de l'amplitude de stimulation. Ce constat renforce l'idée que, bien que la conductivité soit un paramètre crucial pour la propagation du courant, la géométrie du système joue un rôle important dans la répartition et l'intensité du courant dans le tissu.

Résultats sur des quantités temporelles. L'analyse des différentes sorties temporelles dans le cas (2) n'apporte pas de remarques supplémentaires par rapport à celles données dans le cas (1). Toutefois, nous pouvons remarquer que la figure 4.20 illustre des similitudes dans les comportements temporels entre le cas (1) et le cas (2), notamment en ce qui concerne la moyenne du potentiel extracellulaire/extracardiaque sur la vis (**D** en pointillé).

La tension mesurée aux bornes des électrodes est cohérente avec l'amplitude de stimulation appliquée, se situant autour de -500 mV (axe à droite, **A**), en accord avec l'amplitude de stimulation plus faible dans le cas (2). Le courant traversant le stimulateur est également fortement influencé par cette réduction d'amplitude et par les variations de conductivités (**B**). Ainsi, les variations temporelles des courants et tensions montrent des profils similaires au cas (1).

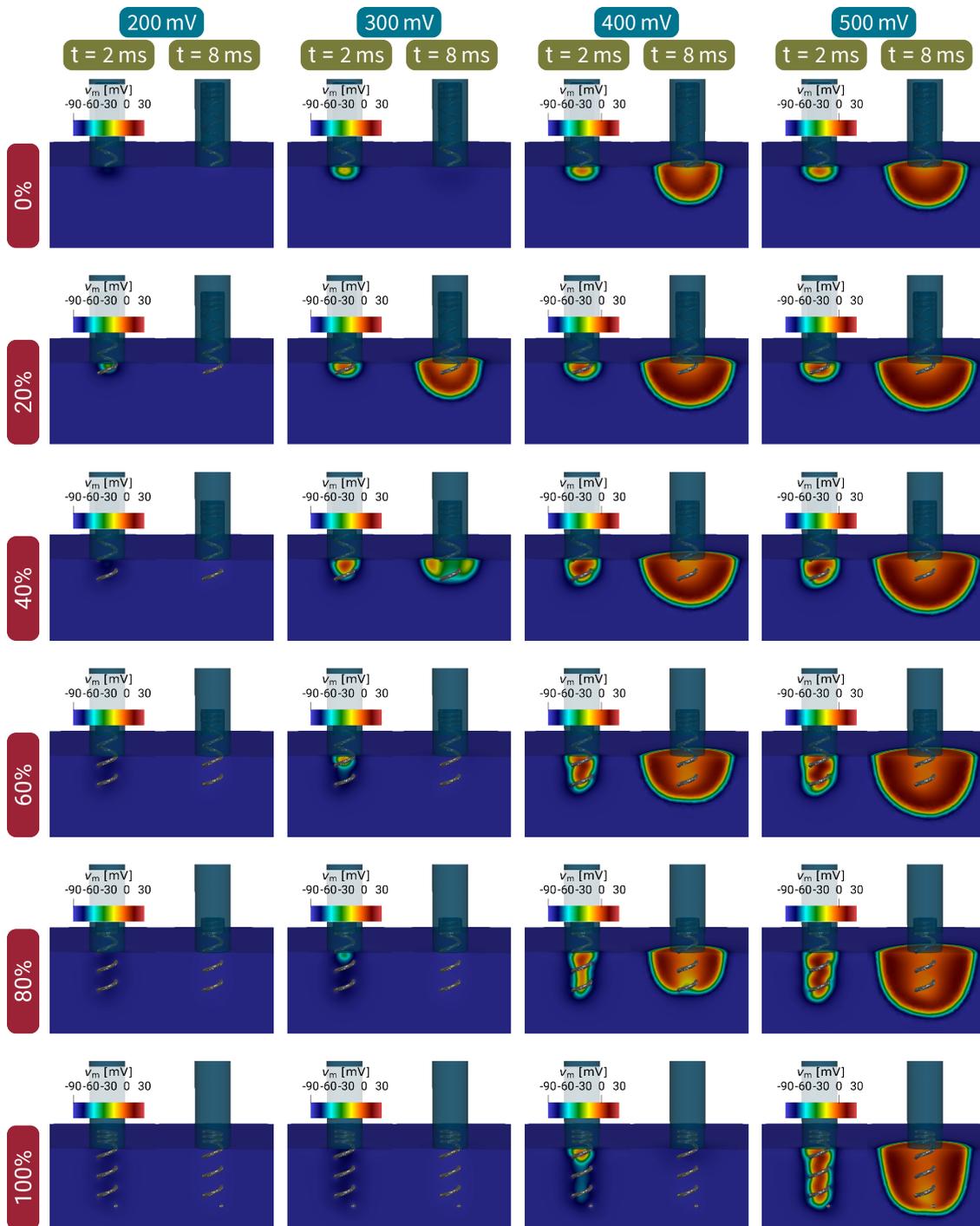


FIGURE 4.21 – Cas de conductivité (2). Comparaison de la tension transmembranaire à $t = 2$ ms et $t = 8$ ms, soit 0.9 ms et 6.9 ms après la fin de la stimulation, pour des amplitudes de 200 mV, 300 mV, 400 mV et 500 mV, pour les différents géométries de sonde avec la vis plus ou moins sortie (0 % à 100 %).

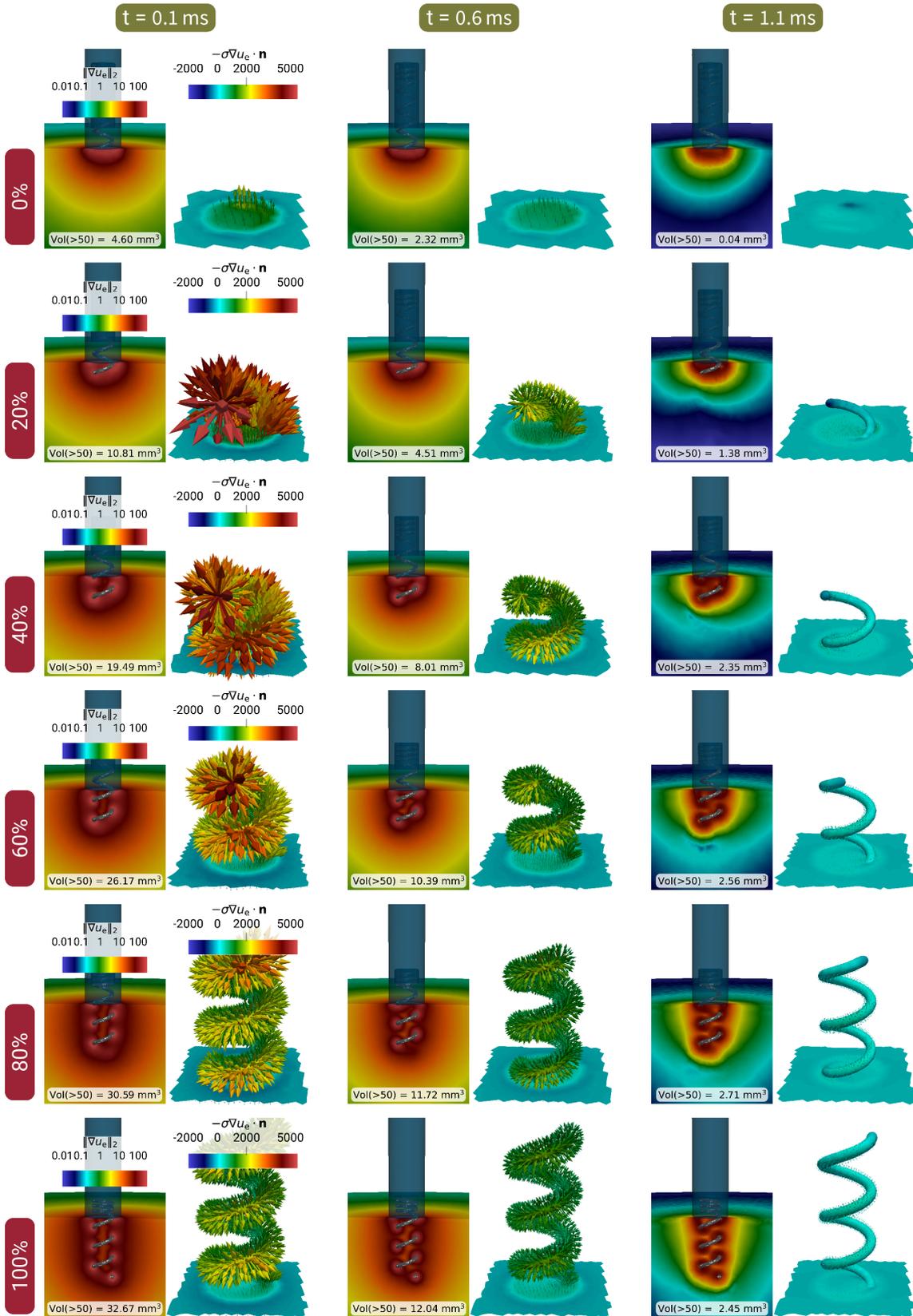


FIGURE 4.22 – Cas de conductivité (2). Comparaison de la norme du gradient de u_e et du flux normal autour de la vis aux temps $t = 0.1$ ms, $t = 0.6$ ms et $t = 1.1$ ms (début, milieu et fin de la stimulation de 1 ms, amplitude de 500 mV) pour des géométries avec des pourcentages de sortie de vis différents (0 % à 100 %).

3 Modèles 0D

CETTE section est consacrée aux résultats numériques des modèles 0D-1MEMB et 0D-2MEMB. Nous présentons dans un premier temps des résultats de calibration du modèle 0D-1MEMB, adaptés de l'acte de conférence suivant,

Valentin Pannetier et al. « Modeling cardiac stimulation by a pacemaker, with accurate tissue-electrode interface ». Dans : *Functional Imaging and Modeling of the Heart*. Sous la direction d'Olivier Bernard et al. Tome 13958. Springer International Publishing, juin 2023, pages 194-203.

Dans un second temps, des résultats préliminaires à une future calibration du modèle 0D-2MEMB sont exposés sous la forme d'une étude de sensibilité globale à l'aide de la méthode de Sobol. Ces résultats ont été publiés dans l'acte de conférence suivant,

Valentin Pannetier et al. « Sensitivity Analysis in a Rescaled 0D Pacemaker-Bimembrane Model ». Dans : *Computing in Cardiology*. Sept. 2024.

Absence de résultats avec la méthode de continuation type prédiction-correction. Bien que cette méthode ait été présentée dans le chapitre 3, aucun résultat avec cette méthode ne figure dans la suite de ce manuscrit, et cela pour une raison simple. La méthode fonctionne très bien numériquement (convergence vers une solution analytique pour plusieurs raideurs d'un problème jouet), mais elle ne fonctionne pas dans le cadre des courbes de Lapique. Cette piste est pourtant prometteuse au regard du coût de calcul engendré par la méthode de recherche par raffinement récursif, mais elle souffre actuellement du manque de régularité et de la non-monotonie des marqueurs présentés plus loin dans la section. Néanmoins, cette approche mérite d'être étudiée plus en profondeur dans de futurs travaux, et une exploration plus détaillée de la définition de capture semble nécessaire, ainsi que l'établissement de marqueurs clairs et rigoureux pour la définir.

3.1 Résultats numériques pour le modèle à 1 membrane (0D-1MEMB)

Dans cette sous-section, nous présentons les résultats numériques obtenus avec le modèle 0D-1MEMB. Ce modèle constitue la première version des modèles 0D que nous avons développés, comme décrit dans le chapitre 1.

Pour rappel, ce modèle combine un circuit électrique simplifié de stimulateur cardiaque, un modèle décrivant la dynamique membranaire à l'aide d'un modèle ionique, ainsi que des modèles équivalents d'électrodes représentant l'interface électrode-tissu. Le modèle ionique est mis à l'échelle grâce à un coefficient de surface noté S_m . Une illustration de ce circuit est rappelée dans la figure 4.23 (identique à la figure 1.27).

L'ensemble des résultats numériques obtenus ci-après provient d'un code Python dédié. Ce code résout le système d'équations différentielles ordinaires associé au modèle 0D-1MEMB à l'aide du schéma en temps LSODA de la bibliothèque ODEPACK, empaquetée dans la bibliothèque Python SciPy⁴. Lorsque le modèle ne contient pas de parties non-linéaires, nous avons opté pour la méthode semi-analytique décrite à la sous-section 1.3, privilégiant ainsi la rapidité de calcul.

4. LSODA, ODEPACK, SciPy

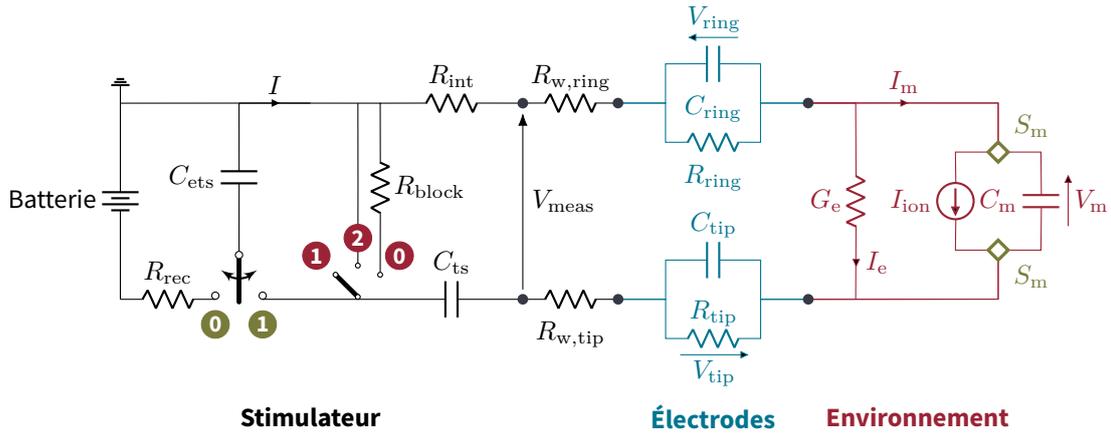


FIGURE 4.23 – Circuit électrique pour le modèle 0D à 1 membrane pour un stimulateur bipolaire à deux électrodes. La partie stimulateur, en **noir** à gauche, est représentée avec les deux interrupteurs principaux, les modèles de contacts équivalents sont au centre en **bleu** et le modèle d'environnement à 1 membrane est à droite en **rouge**. Les nœuds de remise à l'échelle membranaire sont symbolisés par des carrés **verts**.

3.1.1 Calibration de paramètres

Le modèle 0D-1MEMB inclut plusieurs paramètres physiques, tels que des conductances, résistances ou capacités. La partie stimulateur du circuit est principalement influencée par les capacités C_{ets} et C_{ts} , ainsi que par plusieurs résistances en série (en fonction de la phase de stimulation). Ces résistances étant en série, elles ne peuvent pas être identifiées séparément. Nous considérons donc quatre dipôles calibrables dans le stimulateur : les deux capacités C_{ets} et C_{ts} (en μF), ainsi que deux résistances R_{pulse} et R_{ocd} (en $\text{k}\Omega$). Les modèles de contact, quant à eux, sont des circuits équivalents R/C parallèles, chacun dépendant d'une capacité et d'une résistance. Le modèle simplifié de tissu à 1 membrane dépend de deux paramètres : une conductance extracellulaire G_e (en mS) et un paramètre de remise à l'échelle S_m (en cm^2). Au total, 10 paramètres sont calibrables : C_{ets} , C_{ts} , R_{pulse} , R_{ocd} , R_{tip} , C_{tip} , R_{ring} , C_{ring} , G_e et S_m . Il est cependant envisageable de calibrer ces paramètres en deux temps : d'abord les paramètres relatifs au fonctionnement interne du stimulateur, puis ceux en lien avec les électrodes et l'environnement.

Erreurs relatives pondérées par rapport aux données. La méthode de calibration utilisée repose sur la minimisation de l'erreur entre les mesures expérimentales de tension et de courant, et les sorties numériques du modèle. Pour un jeu de paramètres θ donné, le système d'EDO est résolu, et l'erreur relative combinée est calculée selon l'expression suivante,

$$E(\theta) = \frac{1}{2}E_V(\theta; \omega) + \frac{1}{2}E_I(\theta; \omega), \quad (4.5)$$

où $E_V(\cdot; \omega)$ et $E_I(\cdot; \omega)$ représentent respectivement les erreurs relatives pondérées pour la tension et le courant, en fonction des phases et des poids normalisés $\omega := (\omega_{pulse}, \omega_{switch}, \omega_{ocd})$, avec,

$$E_V(\theta; \omega) := \omega_{pulse} \frac{\|V_{pulse} - \bar{V}_{pulse}\|_2}{\|\bar{V}_{pulse}\|_2} + \omega_{switch} \frac{\|V_{switch} - \bar{V}_{switch}\|_2}{\|\bar{V}_{switch}\|_2} + \omega_{ocd} \frac{\|V_{ocd} - \bar{V}_{ocd}\|_2}{\|\bar{V}_{ocd}\|_2}, \quad (4.6)$$

$$E_I(\theta; \omega) := \omega_{pulse} \frac{\|I_{pulse} - \bar{I}_{pulse}\|_2}{\|\bar{I}_{pulse}\|_2} + \omega_{switch} \frac{\|I_{switch} - \bar{I}_{switch}\|_2}{\|\bar{I}_{switch}\|_2} + \omega_{ocd} \frac{\|I_{ocd} - \bar{I}_{ocd}\|_2}{\|\bar{I}_{ocd}\|_2}. \quad (4.7)$$

Dans les formules précédentes, V_{pulse} , V_{switch} et V_{ocd} désignent les solutions numériques de la tension mesurée V_{meas} (figure 4.23) sur chacune des phases indicées, et calculées comme,

$$V_{\text{meas}} := V_{\text{ring}} + V_{\text{m}} + V_{\text{tip}} + (R_{\text{w,ring}} + R_{\text{w,tip}}) I. \quad (4.8)$$

Par ailleurs, \bar{V}_{pulse} , \bar{V}_{switch} et \bar{V}_{ocd} désignent les mesures expérimentales associées à chacune des phases. Une notation similaire est utilisée pour le courant I et \bar{I} . La norme $\|\cdot\|_2$ représente la norme discrète $L^2(0, T)$.

Pré-calibration de certains paramètres du stimulateur. Étant donné le nombre élevé de paramètres calibrables dans le modèle, nous avons d'abord fixé les valeurs des capacités C_{ets} et C_{ts} . Ces capacités correspondent à des dipôles physiques, théoriquement calibrables avec précision. Pour cela, une série de mesures de tension avec un stimulateur directement relié à une résistance a été réalisée par MicroPort® CRM, permettant ainsi, à partir du modèle OD-RES, de calibrer les capacités par rapport à celles théoriques indiquées sur les composants (10 μF chacune). Cette étape de pré-calibration n'est pas illustrée dans ce manuscrit, mais elle suppose par ailleurs, que toutes les résistances du circuit du stimulateur sont également parfaitement connues, avec $R_{\text{w,ring}} = 0.080 \text{ k}\Omega$, $R_{\text{w,tip}} = 0.028 \text{ k}\Omega$, $R_{\text{pulse}} = 0.025 \text{ k}\Omega$, et $R_{\text{ocd}} = 0.018 \text{ k}\Omega$. Aussi, dans la suite, nous considérons que les valeurs de C_{ets} et C_{ts} sont parfaitement connues, avec $C_{\text{ets}} = 9.3639 \mu\text{F}$ et $C_{\text{ts}} = 10.6248 \mu\text{F}$.

Calibration des paramètres de contact dans un bain salin. Après avoir fixé les paramètres du stimulateur, seuls les quatre paramètres des modèles de contact et ceux décrivant le tissu restent à calibrer.

Données expérimentales. Les données expérimentales obtenues lors des expériences animales n'étaient pas échantillonnées à une fréquence suffisante pour permettre la calibration des six paramètres restants. Par conséquent, une série de mesures complémentaires a été réalisée dans un bain salin. Dans ces expériences, la sonde est immergée dans une solution saline à propriétés résistives connues. Le stimulateur Borea™ et la sonde de stimulation Vega™ ont été utilisés, et la conductivité de la solution saline mesurée à 2.85 mS. Neuf jeux de données de courants et tensions ont été recueillis pour des amplitudes de stimulation de 1 V, 2 V et 4 V, et des durées d'impulsion de 0.25 ms, 0.5 ms et 1 ms.

Modification du modèle en OD-BATH. Le modèle a été modifié en conséquence pour donner lieu au modèle OD-BATH, dans lequel la partie tissu est remplacée par une résistance équivalente unique R_{env} . Ce modèle linéaire peut être résolu par la méthode semi-analytique décrite au chapitre 3.

De plus, nous avons supposé que tous les condensateurs du modèle étaient déchargés au début de la simulation, ce qui permet d'évaluer directement la résistance R_{env} à partir des mesures expérimentales de tension et de courant en utilisant la relation suivante,

$$\bar{V}_{\text{pulse}}(0) = (R_{\text{w,ring}} + R_{\text{w,tip}} + R_{\text{env}}) \bar{I}_{\text{pulse}}(0). \quad (4.9)$$

La calibration a donc été restreinte aux quatre paramètres de contact : R_{tip} , C_{tip} , R_{ring} , et C_{ring} . Compte tenu de la nature analytique des solutions associées aux circuits RC, nous avons calibré non pas R et C directement, mais les résistances R_{tip} , R_{ring} ainsi que les constantes de temps $\tau_{\text{tip}} = R_{\text{tip}}C_{\text{tip}}$ et $\tau_{\text{ring}} = R_{\text{ring}}C_{\text{ring}}$.

Monte-Carlo et L-BFGS-B. Cette calibration a été effectuée en minimisant l'erreur relative pondérée $E(\theta)$, avec différentes répartitions de poids entre les trois phases. Pour chaque calibration,

Paramètre	Min	Max	Unité
$R_{\text{tip}}, R_{\text{ring}}$	10^{-2}	10^3	k Ω
$\tau_{\text{tip}}, \tau_{\text{ring}}$	10^{-3}	10^3	ms

TABLE 4.6 – Espace de paramètres utilisé pour la calibration des modèles de contact R//C dans un bain salin.

10 000 jeux de paramètres ont été tirés aléatoirement dans l'espace de paramètres défini au tableau 4.6. Ensuite, le jeu de paramètres avec le $E(\theta)$ minimal est sélectionné comme point de départ, puis une minimisation est effectuée à l'aide de l'algorithme de minimisation L-BFGS-B (*Limited-memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno algorithm* avec bornes [90]), disponible dans la bibliothèque SciPy.

Les résultats de la calibration sont présentés dans le tableau 4.7, et les erreurs relatives $L^2(0, T)$ associées sont indiquées dans le tableau 4.8, avec des poids $\omega = (0.45, 0.45, 0.1)$. La première ligne grisée correspond à une calibration effectuée sur les neuf jeux de données, en supposant que les paramètres de contact sont indépendants de l'amplitude ou de la durée de la stimulation. Les lignes suivantes correspondent à des calibrations réalisées individuellement sur chaque jeu de données.

Remarque 4.8 Choix des poids ω . Les poids ω servent à pondérer les phases entre elles, en fonction de l'importance souhaitée. Ils ont été déterminés après de multiples essais, et leur choix a été guidé par la confiance dans la modélisation du système complet, le modèle mathématique de l'OCD étant moins certain par rapport aux résultats obtenus.

Paramètres calibrés. Les résultats du tableau 4.7 montrent que la résistance du bain R_{env} , estimée à partir des mesures, reste à peu près constante entre les différentes calibrations, avec $R_{\text{env}} = 8.38 \pm 0.04 \text{ k}\Omega$. C'est également le cas pour la résistance $R_{\text{tip}} = 0.25 \pm 0.024 \text{ k}\Omega$ et la constante de temps associée $\tau_{\text{tip}} = 0.055 \pm 0.011 \text{ ms}$. Cependant, les valeurs pour $R_{\text{ring}} = 41.51 \pm 17.54 \text{ k}\Omega$ et $\tau_{\text{ring}} = 47.79 \pm 20.93 \text{ ms}$ varient beaucoup plus.

Plusieurs minima locaux. En outre, l'algorithme semble avoir des difficultés à converger correctement pour les paramètres associés à la série de mesures (1 V, 0.25 ms), où les calibrations successives alternent entre deux minima locaux (non illustré ici).

Résistance du ring qui dépasse l'impédance mesurée. Un autre point à noter concerne les valeurs estimées de R_{ring} , qui dépassent l'impédance mesurée par le stimulateur, laquelle se situe autour de 9 k Ω . Cela suggère un problème potentiel dans le modèle, soit au niveau du circuit du stimulateur lui-même, soit au niveau de la complexité des modèles de contact. En effet, le choix de minimalisme des modèles de contact R//C pourrait ne pas être suffisant pour reproduire l'ensemble des phénomènes électrochimiques se produisant à la surface des électrodes. Le tableau 4.7 montre également les écarts de calibration (en %) entre les résultats obtenus avec l'ensemble des jeux de données (ligne grisée) et ceux obtenus avec un seul jeu (lignes suivantes). Nous observons que la calibration avec tous les jeux de données aboutit systématiquement à des paramètres sous-estimés par rapport aux calibrations individuelles. Cela peut s'expliquer par la complexité de la fonction d'erreur $E(\theta)$, qui dans ce cas est donnée par,

$$E(\theta) = \frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N \left(E_V^{(i)}(\theta) + E_I^{(i)}(\theta) \right), \quad (4.10)$$

où N désigne le nombre de jeux de données et (i) désigne le jeu de données numéroté i .

Stim		R_{env}		R_{tip}		R_{ring}		τ_{tip}		τ_{ring}		C_-^a		C_+^a	
V	ms	k Ω	%	k Ω	%	k Ω	%	ms	%	ms	%	μ F	%	μ F	%
-	-	8.37	-	0.309	-	63.1	-	0.1	-	88	-	0.32	-	1.39	-
1	0.25	8.36	-0.1	0.259	-16.2	77.4	22.7	0.0739	-26.1	87.6	-0.5	0.29	-11.8	1.13	-18.8
1	0.5	8.41	0.5	0.255	-17.5	53.8	-14.7	0.0622	-37.8	59.6	-32.3	0.24	-24.6	1.11	-20.6
1	1	8.37	0.0	0.299	-3.2	31.4	-50.2	0.0531	-46.9	40.6	-53.9	0.18	-45.1	1.29	-7.3
2	0.25	8.34	-0.4	0.208	-32.7	19.6	-68.9	0.0371	-62.9	17.4	-80.2	0.18	-44.9	0.89	-36.3
2	0.5	8.38	0.1	0.257	-16.8	45.5	-27.9	0.0579	-42.1	50.1	-43.1	0.23	-30.4	1.10	-21.0
2	1	8.36	-0.1	0.263	-14.9	39.4	-37.6	0.052	-48.0	49.2	-44.1	0.20	-38.9	1.25	-10.5
4	0.25	8.35	-0.2	0.241	-22.0	22.4	-64.5	0.0652	-34.8	24.4	-72.3	0.27	-16.4	1.09	-21.9
4	0.5	8.35	-0.2	0.243	-21.4	36.9	-41.5	0.0472	-52.8	39.8	-54.8	0.19	-40.0	1.08	-22.7
4	1	8.48	1.3	0.262	-15.2	47.2	-25.2	0.0453	-54.7	61.4	-30.2	0.17	-46.6	1.30	-6.7

$$^a C := \tau/R$$

TABLE 4.7 – Paramètres du modèle OD-1MEMB calibrés à partir des jeux de données du 04/2022. La ligne grise donne les paramètres calibrés sur les neuf jeux de données, tandis que les lignes suivantes donnent ceux calibrés sur un seul jeu de données. Les colonnes % de ces lignes-ci donnent les différences relatives de calibration avec la ligne grisée. Uniquement R_{env} , R_{tip} , R_{ring} , τ_{tip} et τ_{ring} sont calibrés, les autres paramètres sont fixés.

Erreurs relatives. Le tableau 4.8 présente les erreurs relatives sur chacune des phases en pourcentage, à la fois pour la tension et pour le courant. Nous remarquons que la tension mesurée est globalement bien reproduite par le modèle, notamment durant la phase d'impulsion, avec une erreur relative $L^2(0, T)$ ne dépassant pas 0.6 %. Le courant est également bien reproduit durant cette même phase, avec une erreur relative maximale de 0.6 %.

Incompatibilité entre le modèle et les données. La phase de transition (phase (2) dans le tableau 4.8) montre cependant des erreurs relatives plus élevées pour la tension, atteignant environ 3 %. Il est important de relativiser cette erreur, car les données expérimentales correspondant à cette courte portion du signal (environ 122 μ s) ne sont pas parfaitement découpées.

OCD. La phase OCD est en revanche moins bien reproduite, aussi bien pour la tension que pour le courant, avec une erreur relative avoisinant les 20 % pour le courant. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces écarts : une mauvaise calibration des paramètres du stimulateur (C_{ets} , C_{ts} ou des résistances du stimulateur), ce qui affecte fortement l'état du circuit au début de la phase OCD, ou bien un problème lié aux constantes de temps du modèle global, que ce soit en termes de nombre, de valeurs ou d'interactions entre elles. Ces résultats suggèrent donc que le modèle nécessite un ajustement.

Signaux en temps. Dans un but qualitatif, les figures 4.24 et 4.25 présentent les tracés de la tension et du courant pour les trois phases, ainsi que pour tous les couples amplitude-durée disponibles expérimentalement. Visuellement, nous observons que les phases d'impulsion sont bien reproduites, tant pour la tension que pour le courant. Les phases de transition sont également bien reproduites pour la tension, bien qu'un décalage soit visible entre les mesures expérimentales et numériques pour le courant durant cette phase. Ce décalage s'explique par le fait que, dans le modèle, la seule réponse possible pour le courant est $I(t) = 0$, en raison des résistances infinies supposées dans le circuit du stimulateur pendant cette phase. Dans nos travaux [115], l'erreur

Stimulation		Erreur relative $L^2(0, T)$ en %					
V	ms	sur la tension			sur le courant		
		(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
-	-	0.5	4.0	6.0	0.4	0.0	15.1
1	0.25	0.4	4.9	10.8	0.3	0.0	16.4
1	0.5	0.2	2.5	7.1	0.7	0.0	20.3
1	1	0.4	1.6	3.5	0.4	0.0	13.5
2	0.25	0.2	2.5	9.3	0.1	0.0	23.9
2	0.5	0.4	1.8	4.0	0.5	0.0	16.9
2	1	0.6	0.9	3.3	0.3	0.0	16.1
4	0.25	0.3	3.1	4.5	0.2	0.0	17.3
4	0.5	0.4	1.1	2.8	0.3	0.0	19.1
4	1	0.5	0.7	1.5	0.3	0.0	16.8

TABLE 4.8 – Erreurs relatives $L^2(0, T)$ sur la tension et le courant dans le modèle 0D-1MEMB à partir de paramètres calibrés sur des jeux de données du 04/2022. La ligne grise donne les erreurs relatives avec des paramètres calibrés sur les 9 jeux de données, tandis que les lignes suivantes donnent celles avec une calibration sur un seul jeu de données. Les colonnes numérotées (1), (2) et (3) désignent respectivement les phase d'impulsion, de transition et d'OCD de la stimulation.

relative sur le courant au cours de cette phase n'est pas prise en compte pour la calibration, car jugée incalibrable. Par ailleurs, la phase OCD montre que la dynamique calibrée ne correspond pas parfaitement aux mesures expérimentales de courant.

3.1.2 Influence sur la courbe de Lapique

Après détermination des paramètres régissant le stimulateur puis calibration de ceux décrivant les modèles équivalents de contact, nous avons étudié la sensibilité locale de la courbe de Lapique obtenue avec le modèle 0D-1MEMB. Pour cela, nous avons pris les paramètres donnés dans le tableau 4.9, et étudié la variation de la courbe de Lapique selon les variations d'un seul paramètre à la fois.

Remarque 4.9 Pas de temps variable. Le tableau 4.9 ne donne pas explicitement le pas de temps utilisé pour résoudre numériquement le système 0D-1MEMB. Ceci est normal car le système d'équations est résolu phase par phase dans le code Python, avec un nombre minimal de points numériques à avoir dans chacune des phases. Le raccordement entre les différents sous-systèmes est assuré par la continuité des tensions des condensateurs, ainsi que par le calcul explicite des courant initiaux.

Méthode de calcul de la courbe de Lapique numérique. Pour déterminer les courbes de Lapique numériques, nous avons utilisé la méthode de raffinement récursif présentée dans le chapitre 3 dans la sous-section 3.2. Cette méthode, ici appliquée en 2 dimensions, part d'une fenêtre fixée (A, d) amplitude-durée et, à l'aide de subdivisions, encadre une série de points définissant la courbe de Lapique numérique. Pour chaque couple (A, d) , une simulation indépendante est faite. Pour déterminer si le couple est capturant ou non, un critère simple a été mis en place : nous regardons si la tension transmembranaire sur les dernières stimulations paramétrées par ce couple ont, en moyenne, dépassé le seuil de -40 mV.

Ensuite, cette liste de points est utilisée pour estimer les deux paramètres de chronaxie et de

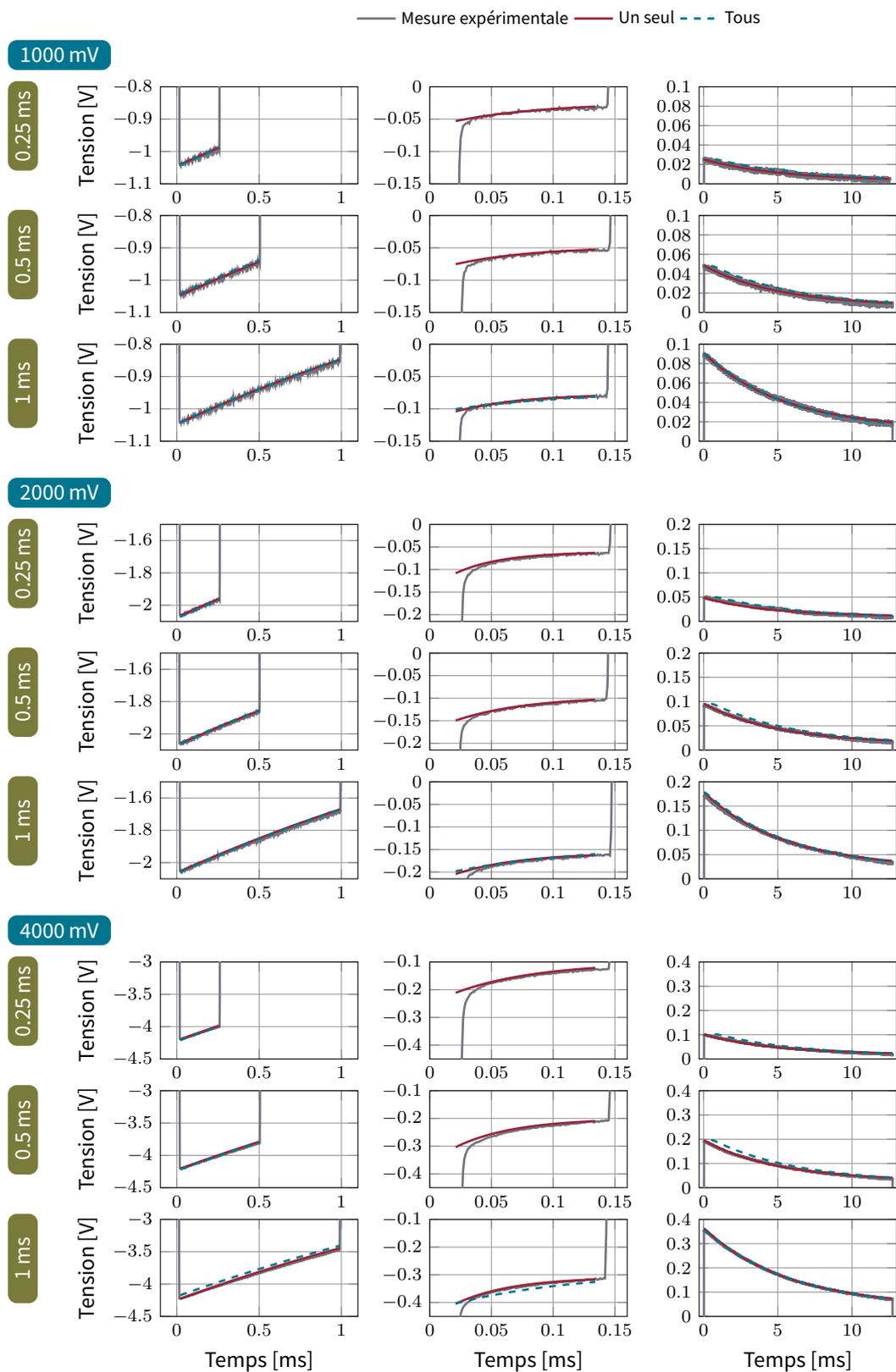


FIGURE 4.24 – Comparaisons qualitatives entre les tensions expérimentales mesurées dans un bain salin et après calibration des paramètres, pour différentes amplitudes et durées de stimulation. En **noir** le signal expérimental, en **rouge** le signal obtenu après calibration sur le signal expérimental uniquement, et en **bleu** le signal obtenu après calibration sur les 9 signaux expérimentaux.

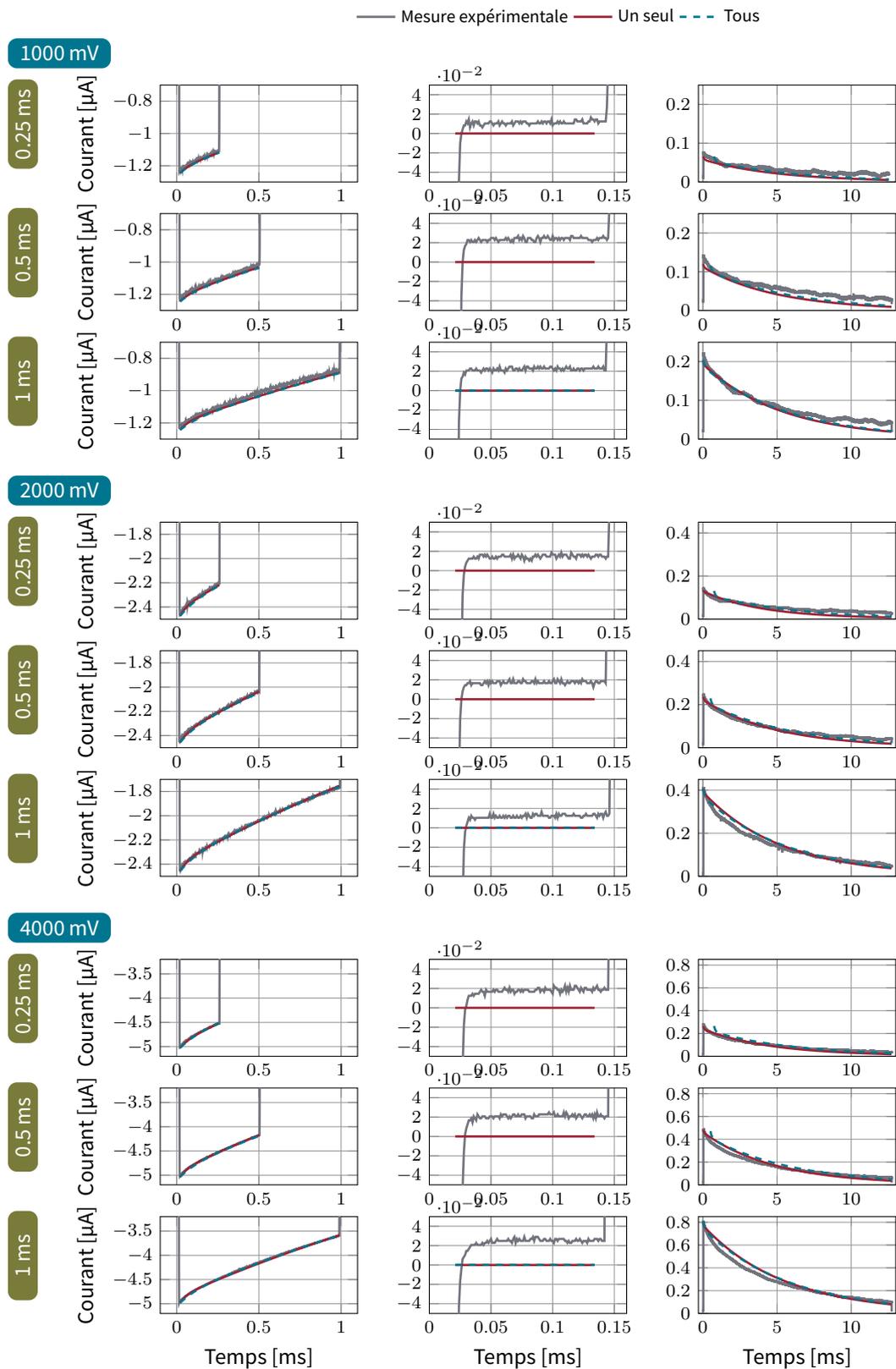


FIGURE 4.25 – Comparaisons qualitatives entre les courants expérimentaux mesurés dans un bain salin et après calibration des paramètres, pour différentes amplitudes et durées de stimulation. En **noir** le signal expérimental, en **rouge** le signal obtenu après calibration sur le signal expérimental uniquement, et en **bleu** le signal obtenu après calibration sur les 9 signaux expérimentaux.

rhéobase de la loi de Lapicque suivante

$$A_{th}(d) = I_{rh} \left(1 + \frac{d_{ch}}{d} \right), \quad (4.11)$$

avec A_{th} l'amplitude seuil (fonction de Lapicque) en mV, I_{rh} l'intensité de rhéobase en mV, d_{ch} la durée de chronaxie en ms et d la variable symbolisant la durée de stimulation en ms. Le script Python nous servant à déterminer les deux paramètres I_{rh} et d_{ch} utilise la méthode `curve_fit` de SciPy (moindres carrés non linéaires).

Paramètre	Valeur	Unité	R/C	Valeur	Unité
Durée d'offset	4000.0	ms	C_{ets}	9.3639	μF
Durée de transition	0.122	ms	C_{ts}	10.6248	μF
OCD	12.2	ms	$R_{w,ring}$	0.080	$\text{k}\Omega$
Période	666 ^a	ms	R_{pulse}	0.007	$\text{k}\Omega$
Nombre de stimulations	5		$R_{w,tip}$	0.20	$\text{k}\Omega$
c_m	1	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$	R_{rec}	5.0	$\text{k}\Omega$
Δt	variable ^b	ms	R_{block}	80.0	$\text{k}\Omega$
			C_-	5.55	μF
			R_-	0.03	$\text{k}\Omega$
			C_+	18.74	μF
			R_+	2.0	$\text{k}\Omega$
			G_e	0.01	mS
			S_m	50	cm^2

^a 666 ms équivaut à 90 *pulse per minute* (ppm)

^b voir la remarque 4.9.

TABLE 4.9 – Paramètres physiques et numériques utilisés pour les simulations du modèle OD-1MEMB. À gauche, les paramètres de durée et certains coefficients physiques du modèle, ainsi que le pas de temps utilisé. À droite, les paramètres physiques des circuits électriques équivalents.

Échantillonnage des paramètres. Nous avons choisi de faire varier les paramètres de contact du *tip* R_- , C_- et ceux du *ring* R_+ , C_+ , ainsi que le paramètre de remise à l'échelle S_m (en cm^2) et la conductance équivalente extracellulaire G_e (en mS). Nous avons aussi décidé d'étudier le comportement de la courbe de seuil selon le nombre de stimulations effectuées dans le modèle. Pour savoir si le couple (A, d) capture ou non, nous calculons le pourcentage de stimulations dont la tension membranaire dépasse le seuil de -40 mV.

Pour chacun de ces paramètres, les valeurs minimales et maximales, ainsi que la méthode d'échantillonnage, sont données dans le tableau 4.10. Le choix de l'échantillonnage a essentiellement été guidé par des tests empiriques et sur la variabilité observée durant ces tests.

Résultats numériques. La figure 4.26 illustre les variations de la courbe de Lapicque numérique en fonction des paramètres donnés précédemment. Les différents graphiques donnent aussi deux zones expérimentales qui encadrent le seuil de capture obtenu avec l'expérimentation animale numéro 2 (sonde implantée dans le ventricule droit au niveau de l'apex et dans le septum). Ces zones sont assez larges car le stimulateur cardiaque utilisé (Borea™) ne disposait pas de pas de tension et de durée suffisamment fins. La figure permet d'affirmer que le paramètre de remise à l'échelle S_m est important dans le modèle et qu'il impacte grandement la position du seuil. Ceci était prévisible,

Paramètre	Min	Max	Nombre de valeurs	Échelle	Unité
S_m	10	150	15	uniforme	cm ²
R_+	10 ⁻³	5.0	10	logarithmique	kΩ
R_-	10 ⁻³	5.0	10	logarithmique	kΩ
C_+	1	50	10	uniforme	μF
C_-	1	50	10	uniforme	μF
G_e	10 ⁻⁸	10 ⁻¹	10	logarithmique	mS
n_{stims}	1	10	10	uniforme	

TABLE 4.10 – Échantillonnage des paramètres pour étudier la variation de la courbe de Lapcique pour le modèle à 1 membrane.

puisque c'est ce paramètre qui détermine la quantité de membrane cellulaire prise en compte dans le modèle. Au contraire, le paramètre de conductance extracellulaire G_e n'a que peu d'impact sur le seuil, du moins pour la plage fixée et aux valeurs fixées pour les autres paramètres (sensibilité locale). C'est aussi le cas pour la capacité équivalente du *ring* C_+ et le nombre de stimulation n_{stims} . Les paramètres C_- , R_+ et R_- ont légèrement plus d'influence, mais cela reste négligeable par rapport au facteur S_m .

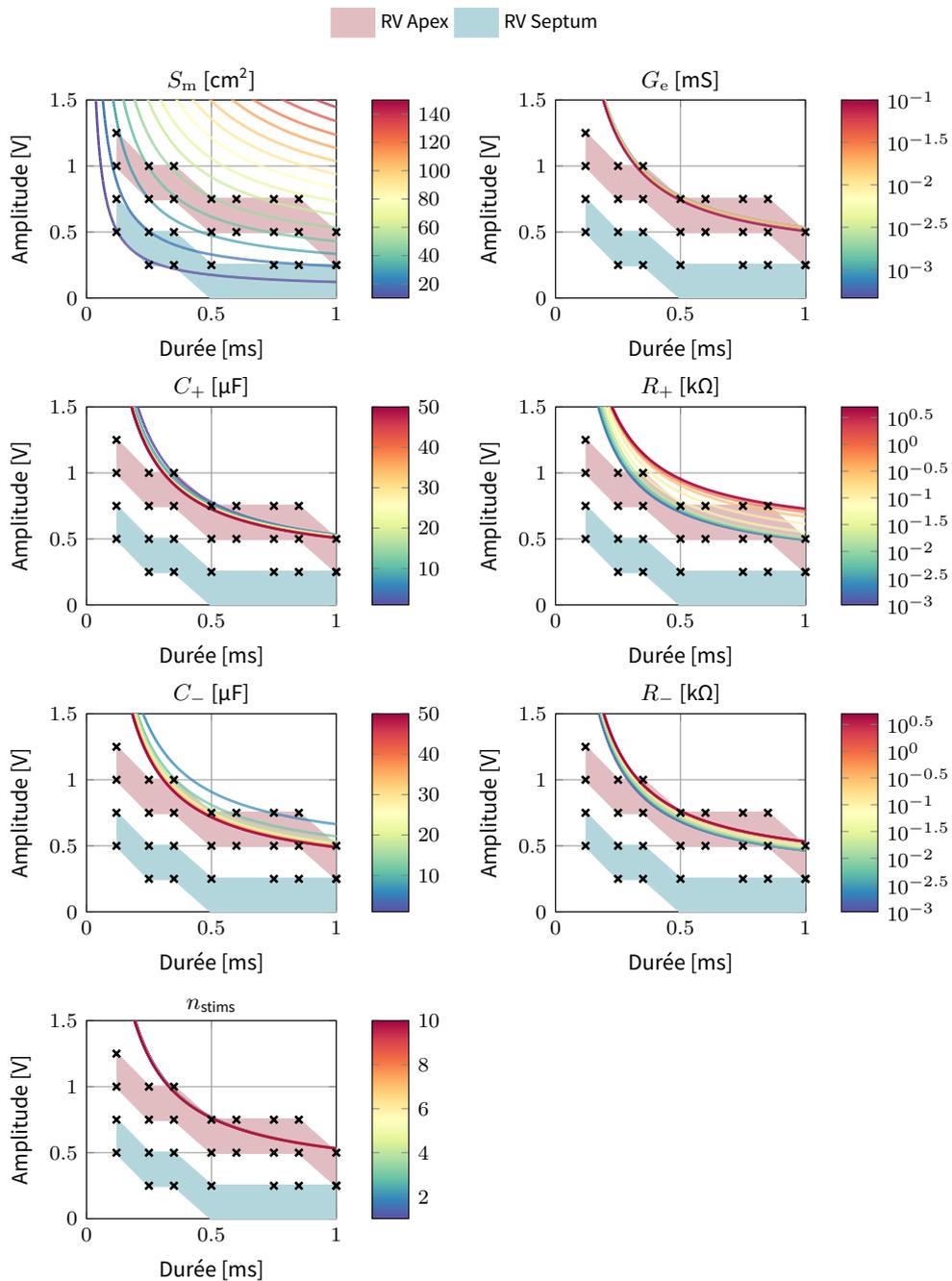


FIGURE 4.26 – Illustration de l’influence locale d’un seul paramètre sur la courbe de Lapicque dans le plan amplitude-durée, pour le modèle 0D-1MEMB. Les zones colorées encadrent les courbes de Lapicque expérimentales trouvées lors de l’expérimentation sur la brebis 2 pour différents sites d’implantation de sonde : ventricule droit en position apicale (RV Apex, en rose) et ventricule droit en position septale (RV Septum, en bleu).

3.2 Résultats numériques pour le modèle à 2 membranes (0D-2MEMB)

Dans cette sous-section, nous présentons les résultats obtenus avec le modèle 0D-2MEMB, qui intègre deux membranes. Ce modèle reprend la structure du précédent, tout en ajoutant une seconde membrane connectée en série avec la première, ainsi qu'une conductance équivalente G_i , pour représenter le milieu intracellulaire dans le modèle simplifié du tissu. Le schéma électrique du modèle est rappelé à la figure 4.27 (issu de la figure 1.28).

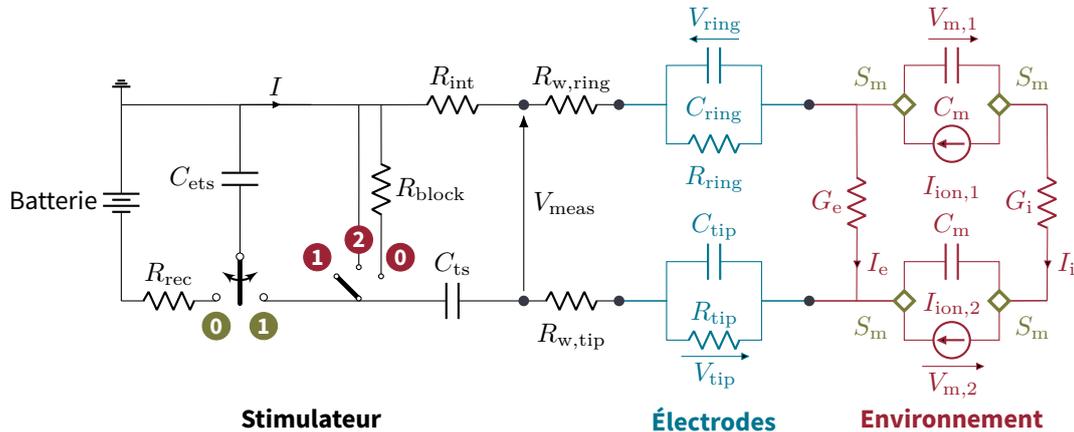


FIGURE 4.27 – Circuit électrique pour le modèle 0D à 2 membranes pour un stimulateur bipolaire à deux électrodes. La partie stimulateur, en **noir** à gauche, est représentée avec les deux interrupteurs principaux, les modèles de contacts équivalents sont au centre en **bleu**, et le modèle d'environnement à 2 membranes est à droite en **rouge**. Les nœuds de remise à l'échelle membranaire sont symbolisés par des carreaux **verts**.

Contrairement au modèle précédent, ce modèle n'a pas encore été calibré. Les données expérimentales provenant du bain salin avec un PSA devaient initialement servir à cette calibration, mais des incertitudes subsistent quant au schéma électrique réel du stimulateur utilisé. Ainsi, et compte tenu de l'ajout d'un paramètre dans ce modèle, nous avons choisi de l'aborder sous un angle différent.

Nous commencerons par définir un certain nombre de marqueurs sur les tensions, avant de présenter trois exemples succincts de stimulation. Ensuite, nous réaliserons une étude numérique de la courbe de Lapique dans l'espace amplitude-durée, ainsi que dans le plan des paramètres du tissu (S_m , G_e et G_i), en analysant plusieurs grandeurs issues du post-traitement des solutions numériques. Une analyse de sensibilité globale, basée sur la méthode de Sobol telle que présentée dans nos travaux [114], sera ensuite réalisée, avant d'illustrer le phénomène d'hystérésis observé dans ce modèle.

Tous les résultats présentés dans cette sous-section ont été obtenus grâce au code C++ CirCE. Une description détaillée de ce code est disponible au chapitre 3, dans la sous-section 2.2.

3.2.1 Marqueurs temporels

Nous commençons par définir plusieurs marqueurs sur les tensions transmembranaires, la tension mesurée, et leurs dérivées. Les marqueurs sur la tension transmembranaire sont couramment utilisés en électrophysiologie cardiaque pour caractériser un potentiel d'action (PA) avec des marqueurs plus simples que le signal temporel complet. Ils fournissent des informations utiles sur la forme et la durée du PA.

Définition de marqueurs. Pour cette étude, nous souhaitons caractériser indépendamment chaque stimulation. Ainsi, nous considérons une fenêtre temporelle $\mathcal{T}_i = [t_{s_i} - h, t_{s_i} - h + P]$, où t_{s_i} correspond au début de l'impulsion, h est un décalage temporel avant l'impulsion, et P est la période de stimulation (généralement donnée en bpm ou ppm). Cette fenêtre \mathcal{T}_i encadre donc une stimulation unique et sert à calculer les marqueurs suivants :

- L'intégrale moyennée de la tension, définie par,

$$\text{Mean}(V) := \frac{1}{|\mathcal{T}_i|} \int_{\mathcal{T}_i} V(t) dt. \quad (4.12a)$$

- Le minimum et le maximum de la tension, définis par,

$$\text{Min}(V) := \min_{t \in \mathcal{T}_i} V(t), \quad \text{Max}(V) := \max_{t \in \mathcal{T}_i} V(t). \quad (4.12b)$$

- La dernière valeur de la tension sur la fenêtre,

$$\text{Last}(V) := V(t_{s_i} - h + P). \quad (4.12c)$$

- Le minimum et le maximum de la dérivée temporelle de la tension,

$$\text{Min } \partial_t(V) := \min_{t \in \mathcal{T}_i} \partial_t V(t), \quad \text{Max } \partial_t(V) := \max_{t \in \mathcal{T}_i} \partial_t V(t). \quad (4.12d)$$

- Les durées caractéristiques D20, D50 et D90, définies comme,

$$\text{D20}(V) := \arg \min_{t > t_{\text{peak}}} |V(t) - V_{20\%}| - t_{\text{peak}}, \quad V_{20\%} := \text{Max}(V) - 0.2\Delta V, \quad (4.12e)$$

$$\text{D50}(V) := \arg \min_{t > t_{\text{peak}}} |V(t) - V_{50\%}| - t_{\text{peak}}, \quad V_{50\%} := \text{Max}(V) - 0.5\Delta V, \quad (4.12f)$$

$$\text{D90}(V) := \arg \min_{t > t_{\text{peak}}} |V(t) - V_{90\%}| - t_{\text{peak}}, \quad V_{90\%} := \text{Max}(V) - 0.9\Delta V, \quad (4.12g)$$

où t_{peak} correspond au temps du maximum $\text{Max}(V)$ et avec $\Delta V = \text{Max}(V) - V(t_{s_i} - h)$. Dans le cas où V est une tension transmembranaire correspondant à un PA, ces définitions coïncident avec les durées de potentiel d'action APD_{20} , APD_{50} et APD_{90} , indiquant les durées nécessaires pour atteindre respectivement 20%, 50% et 90% de repolarisation de la membrane.

- Les dérivées moyennes calculées sur les intervalles définis par le pic à t_{peak} et les durées D20, D50 et D90.

Exemple d'extraction des marqueurs à partir d'une simulation. Pour illustrer l'utilisation de ces marqueurs, nous considérons un modèle de membrane composé de trois dipôles en parallèle : un modèle ionique BR77 avec ses paramètres standards, un condensateur membranaire de capacité $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, et un générateur de courant en μA (sous forme de créneaux de 1 ms). Ce modèle correspond à celui présenté dans le chapitre 1 à la sous-sous-section 3.2.1. Deux stimulations successives sont appliquées, en partant de l'état initial standard rappelé dans le tableau 1.2 du chapitre 1.

La figure 4.28 montre les variations de la tension transmembranaire en réponse à des amplitudes de stimulation légèrement différentes (espacées de $5 \times 10^{-5} \mu\text{A}$), entre $25.16 \mu\text{A}$ et $25.17 \mu\text{A}$. Les quantités mesurées associées à ces stimulations sont fournies à la figure 4.29.

Sensibilité à l'amplitude de stimulation. Le modèle ionique montre une grande sensibilité aux variations d'amplitude de stimulation : une différence de $0.01 \mu\text{A}$ sépare un potentiel d'action pleinement développé d'une réponse partielle.

Absence de périodicité dans les réponses. Les résultats des deux stimulations ne sont pas identiques malgré des amplitudes très proches. Cela est à la fois dû à la dépendance du modèle à l'état initial, même si les conditions de stimulation sont presque similaires, et aux dynamiques lentes du modèle ionique (BR77). Par exemple, la tension maximale atteinte n'est pas la même entre les deux stimulations.

Transition rapide mais continue. Bien que la transition entre les deux régimes de réponse (PA pleinement développé ou non) soit rapide, elle reste continue. Les différences observées dans les résultats des deux stimulations mettent en évidence la nécessité d'utiliser des marqueurs spécifiques pour caractériser ces transitions, car la classification d'un potentiel d'action comme pleinement développé ou non dépend du critère choisi. De plus, la rapidité de cette transition doit être remise en perspective avec les pas de tension délivrés par les stimulateurs. En effet, les pas d'amplitude d'un stimulateur sont de l'ordre de 0.1 mV , tandis que nous parlons ici de $5 \times 10^{-5} \mu\text{A}$ (50 pA). Bien que ces deux types de stimulation (courant ionique et tension dans le milieu extracellulaire/extracardiaque) ne soient pas équivalents, la différence d'échelle est significative et doit être considérée. Par ailleurs, il est probable que la raideur de cette transition explique également pourquoi la méthode de continuation testée n'a pas donné de résultats satisfaisants.

Importance des marqueurs. La figure 4.29 montre que les marqueurs temporels permettent d'analyser cette transition selon différentes grandeurs. Il est notable que la première stimulation influence la seconde, avec un seuil de réponse plus bas pour cette dernière. Parmi les marqueurs, le marqueur Last (correspondant à la dernière valeur dans la fenêtre d'observation) semble présenter une régularité mathématique supérieure, ce qui le rend potentiellement plus approprié pour caractériser les transitions entre les différentes catégories de PA.

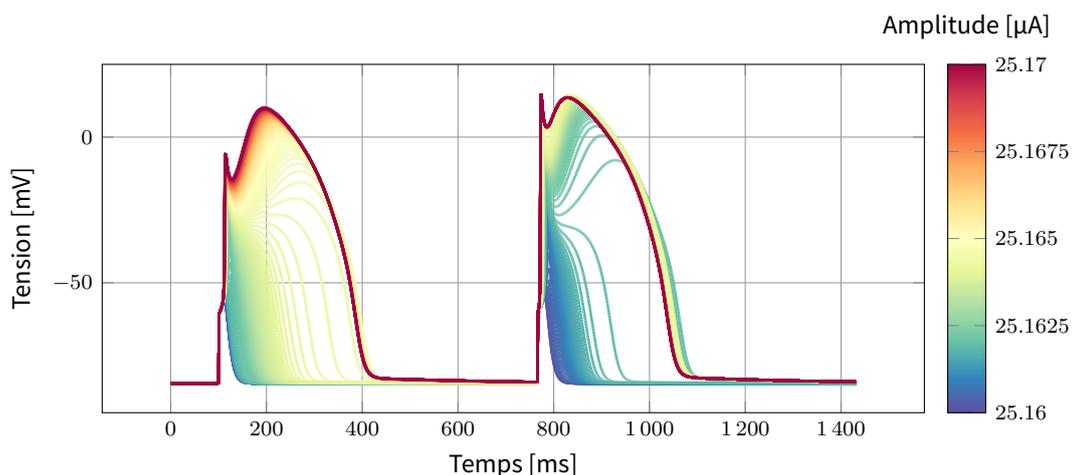


FIGURE 4.28 – Évolution de la tension transmembranaire dans un modèle ionique BR77 stimulé grâce à un générateur de courant branché en parallèle de la cellule.

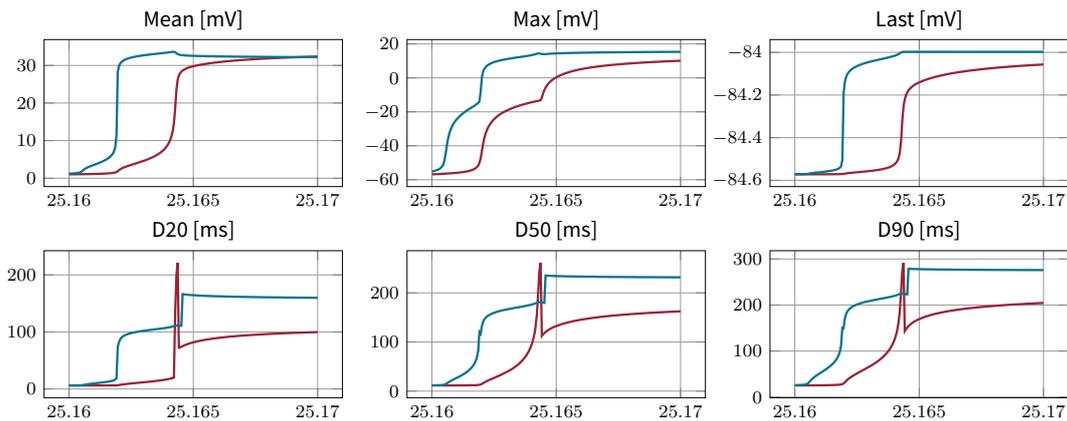


FIGURE 4.29 – Marqueurs standards dans le cas d’un modèle ionique BR77 stimulé grâce à un générateur de courant branché en parallèle de la cellule. En rouge la première stimulation, en bleu la seconde.

3.2.2 Exemple de comparaison, et première analyse

Dans cette sous-section, nous revenons au modèle 0D-2MEMB pour étudier l’impact de la variation des paramètres sur les tensions transmembranaires du modèle, et plus globalement sur le phénomène de capture dans le modèle 0D.

La figure 4.30 présente trois simulations obtenues avec les paramètres listés dans le tableau 4.11. Le graphique **A** montre les tensions transmembranaires sans modification des paramètres de référence. Le graphique **B** illustre l’effet d’une réduction de la conductance extracellulaire à $G_e = 0.015$ mS (au lieu de 0.5 mS), tandis que le graphique **C** présente les résultats d’une augmentation du facteur de remise à l’échelle de la membrane à $S_m = 60$ cm² (au lieu de 40 cm²).

Pic négatif sur $V_{m,2}$. Nous pouvons noter que la tension transmembranaire $V_{m,2}$ présente un pic négatif (jusqu’à -110 mV) au début de la stimulation. Ce phénomène n’est pas habituel dans les modèles de membrane 0D classiques, où un tel comportement est rarement observé (au moins dans le cas d’une simulation de type *patch-clamp*). Ce pic se produit ici en raison du sens du courant traversant la membrane durant l’impulsion. En effet, il est dans le sens opposé à celui du générateur de courant ionique numéro 2, conséquence de la structure du modèle à deux membranes. Ce modèle est construit avec deux membranes dans des directions opposées pour assurer la bonne séparation entre les milieux intracellulaire et extracellulaire. Bien que ce pic soit issu de la modélisation, sa validité physiologique reste à confirmer. Il est fréquent, notamment dans le cadre du modèle MS03, d’introduire des modifications pour gérer les tensions transmembranaires dépassant les seuils physiologiques usuels (compris entre -90 mV et 50 mV). Ces ajustements n’ont pas été appliqués dans le cas du modèle BR77 utilisé ici, ce qui peut représenter une limitation pour les futures simulations numériques.

Importance des paramètres. Il apparaît aussi que, comme dans le modèle précédent 0D-1MEMB, le facteur de remise à l’échelle S_m joue un rôle déterminant dans la capture. En effet, la variation de S_m de 40 cm² à 60 cm² (entre les graphiques **A** et **C**) suffit à supprimer les potentiels d’action. La conductance extracellulaire G_e semble également avoir un impact significatif : sa réduction de 0.5 mS à 0.015 mS raccourcit considérablement la durée du potentiel d’action pour la première membrane $V_{m,1}$ et supprime le potentiel d’action de la deuxième membrane $V_{m,2}$.

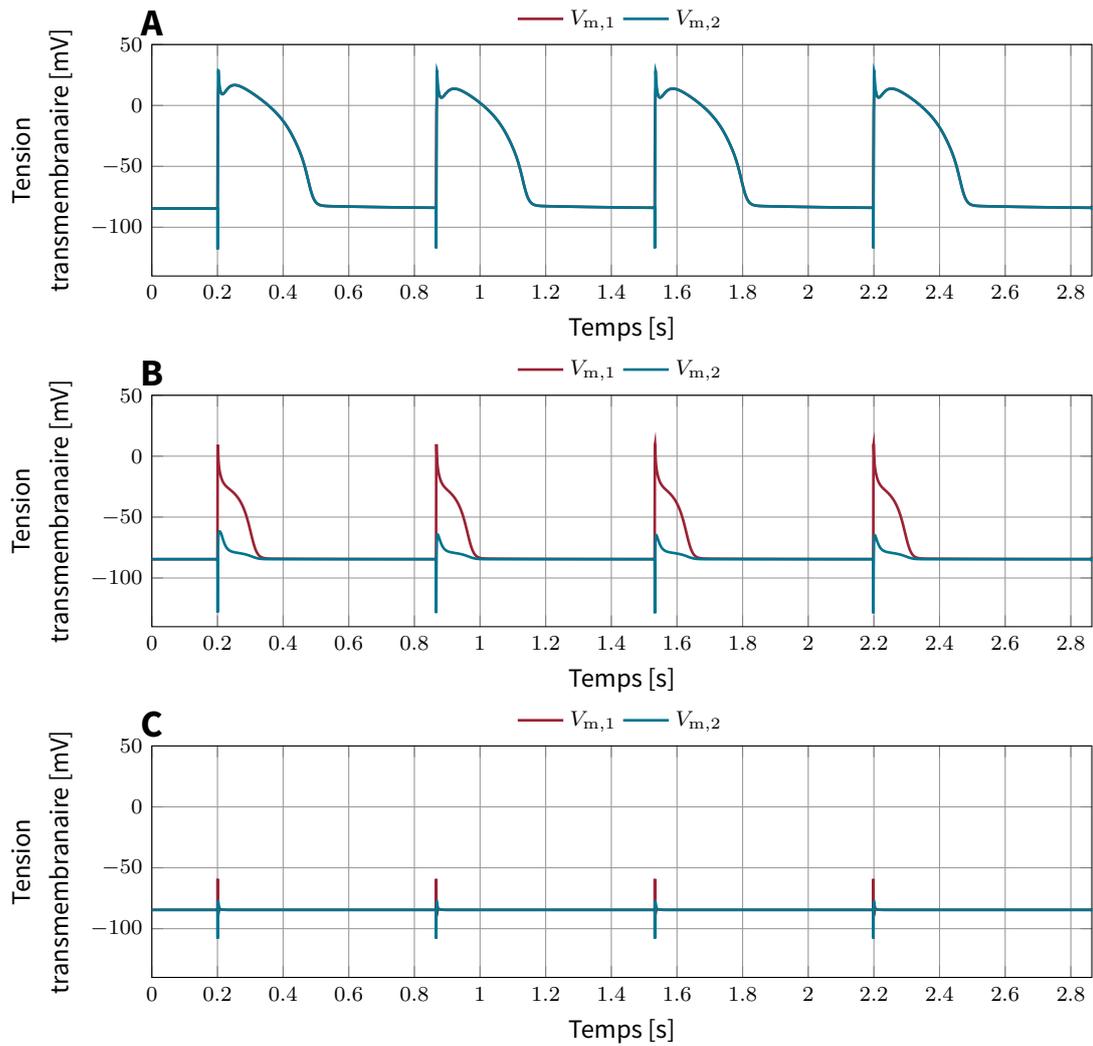


FIGURE 4.30 – Comparaisons des tensions transmembranaires dans le modèle 0D-2MEMB pour 3 cas différents. De haut en bas : cas de base avec $S_m = 40 \text{ cm}^2$ et $G_e = 0.5 \text{ mS}$ (A), cas avec $G_e = 0.015 \text{ mS}$ (B), et cas avec $S_m = 60 \text{ cm}^2$ (C).

Paramètre	Valeur	Unité	R/C	Valeur	Unité
Durée d'offset	4000.0	ms	C_{ets}	9.3639	μF
Durée de transition	0.122	ms	C_{ts}	10.6248	μF
OCD	12.2	ms	$R_{w,ring}$	0.080	$\text{k}\Omega$
Période	666 ^a	ms	R_{pulse}	0.007	$\text{k}\Omega$
Nombre de stimulations	5		$R_{w,tip}$	0.20	$\text{k}\Omega$
c_m	1	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$	R_{rec}	5.0	$\text{k}\Omega$
Δt	10^{-2}	ms	R_{block}	80.0	$\text{k}\Omega$
			C_-	5.55	μF
			R_-	0.03	$\text{k}\Omega$
			C_+	18.74	μF
			R_+	2.0	$\text{k}\Omega$
			G_e	0.5	mS
			G_i	500	mS
			S_m	40	cm^2

^a 666 ms équivaut à 90 *pulse per minute* (ppm)

TABLE 4.11 – Paramètres physiques et numériques utilisés pour les simulations du modèle OD-2MEMB. À gauche les paramètres de durées et certains coefficients physiques du modèle, ainsi que le pas de temps utilisé, et à droite, les paramètres physiques des circuits électriques équivalents.

3.2.3 Courbes de Lapicque

Dans un second temps, nous analysons le comportement des marqueurs introduits précédemment dans le modèle OD-2MEMB, en les appliquant à l'étude de la courbe de Lapicque. Pour cela, plusieurs simulations ont été effectuées, dont les résultats sont présentés dans les figures 4.31 à 4.33.

Marqueurs dans le plan amplitude-durée. La figure 4.31 illustre les variations des marqueurs dans l'espace de Lapicque amplitude-durée, en utilisant les paramètres définis dans le tableau 4.11. Quatre stimulations identiques en amplitude et durée sont réalisées, bien que seules les trois dernières soient représentées, car la première stimulation présente des différences notables, comme vu précédemment dans la figure 4.28. Ici, nous nous concentrons uniquement sur les marqueurs associés aux deux membranes, $V_{m,1}$ et $V_{m,2}$, afin de mettre en évidence la difficulté à établir la courbe de Lapicque en fonction de ces critères, notamment en raison de leur non-périodicité.

Comparaisons inter-membranes et inter-stimulations. Il apparaît que les deux membranes présentent globalement des valeurs de marqueurs conduisant à des conclusions similaires, bien que les valeurs maximales, dans la zone des stimulations capturantes, diffèrent. Par exemple, le marqueur D50 présente des différences entre $V_{m,1}$ et $V_{m,2}$. De plus, nous pouvons remarquer que les marqueurs varient entre les stimulations successives, ce qui indique une potentielle non-périodicité de la tension transmembranaire pour ces trois stimulations. Par ailleurs, il est visuellement difficile de tracer une courbe de Lapicque précise en s'appuyant uniquement sur le marqueur D20. En effet, seule une région en forme de croissant au centre du plan amplitude-durée dépasse le seuil de 80 ms. Cette complexité est en partie due à la forme du potentiel d'action dans le modèle ionique BR77 ainsi qu'au choix du critère. Plus la stimulation est intense (en termes de durée ou d'amplitude), plus la valeur maximale de la tension transmembranaire augmente, tandis que le modèle ramène la valeur moyenne plateau du potentiel d'action autour de 20 mV. Cela entraîne une diminution

progressive de la durée D20 à mesure que la valeur maximale de la tension s'éloigne de la valeur plateau.

Seuillage sur la tension transmembranaire. Le seul critère qui présente une certaine stabilité, à la fois en termes de périodicité et de cohérence entre les deux membranes, est le critère de seuil représenté sur la dernière ligne de la figure. Ce critère se révèle robuste dans notre cas d'étude, mais n'est pas forcément idéal d'un point de vue mathématique selon l'application. En effet, il s'agit d'une valeur booléenne qui présente une discontinuité au niveau du seuil, ce qui peut poser des problèmes en termes d'analyse fine.

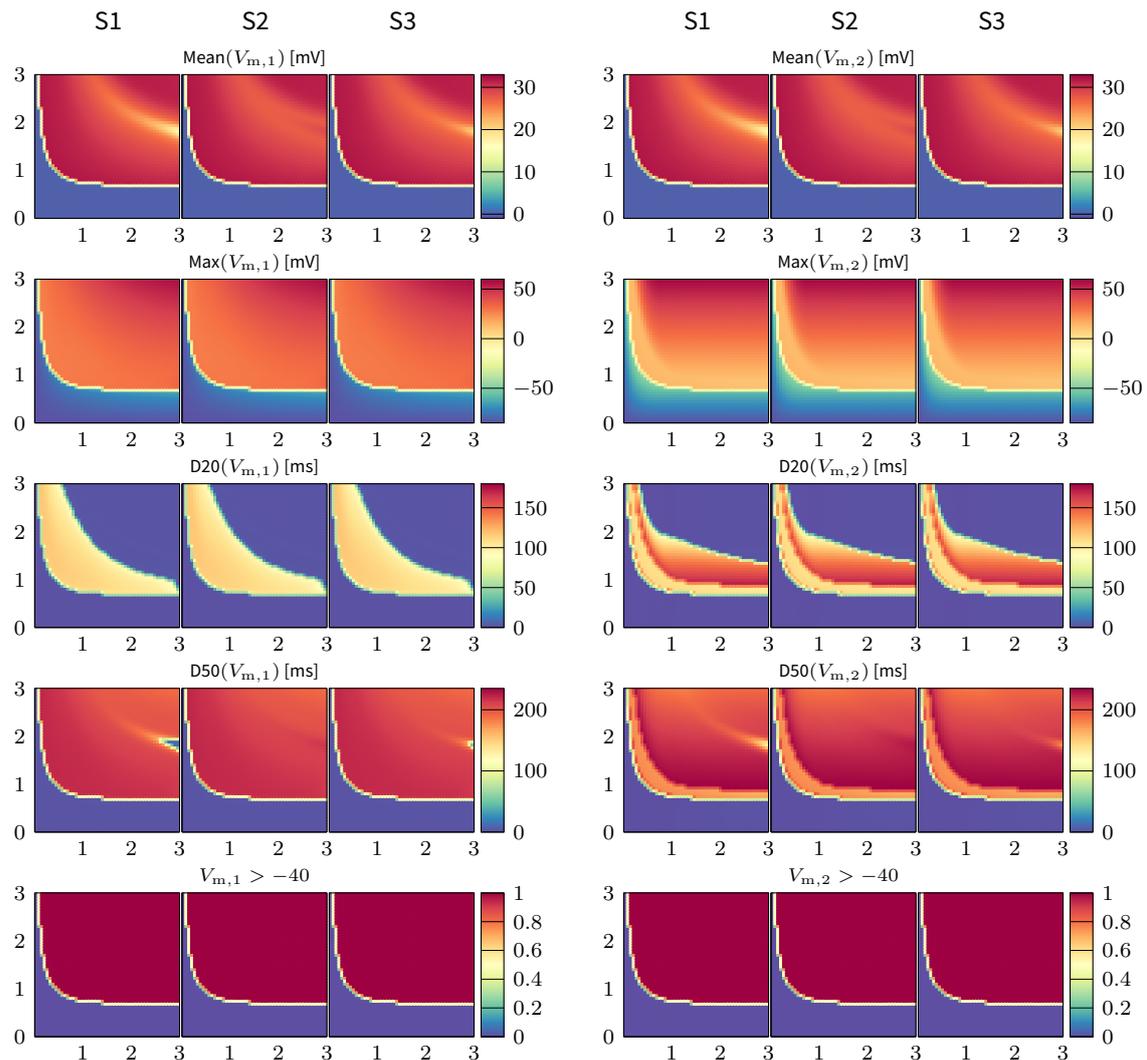


FIGURE 4.31 – Comparaisons numériques de plusieurs quantités dans le plan de Lapique amplitude-durée de stimulation pour le modèle 0D-2MEMB, et pour 3 stimulations successives. À gauche, les quantités relatives à la première membrane, et à droite celles relatives à la seconde.

Variabilité de la courbe de Lapique. Dans le plan amplitude-durée, nous souhaitons illustrer l'effet des paramètres du modèle sur la courbe de Lapique à critère fixé, comme cela a été réalisé pour le modèle 0D-1MEMB à la figure 4.26. Les courbes de Lapique présentées ici reposent sur le

critère suivant,

$$L(A, d) = \frac{1}{2} (\text{Last}(V_{m,1}) + \text{Last}(V_{m,2})) + 84.41413, \quad (4.13)$$

où -84.41413 mV correspond à la valeur moyenne empirique du critère Last, obtenue en considérant la moyenne entre capture et non-capture. L'algorithme de subdivisions récursives est paramétré avec 4^2 subdivisions par cellule, jusqu'au niveau de raffinement numéro 4.

La figure 4.32 illustre les variations de la courbe de Lopicque numérique en fonction des paramètres donnés précédemment. Comme dans la figure 4.26, les graphiques montrent deux zones qui délimitent le seuil de capture expérimental, obtenu lors de l'expérimentation animale numéro 2 (sonde implantée dans le ventricule droit, au niveau de l'apex et dans le septum).

Influence des paramètres. Il est important de noter que le paramètre de remise à l'échelle S_m joue de nouveau un rôle important dans le modèle, et qu'il impacte significativement la position du seuil. Cependant, les valeurs de S_m doivent être presque divisées par trois pour obtenir des résultats similaires à ceux du modèle précédent. De plus, les paramètres C_+ , R_- , et n_{stim} semblent avoir peu ou pas d'influence sur la courbe, tandis que l'effet de C_- et de R_+ est comparable à celui observé dans le modèle précédent.

Conductances intracellulaire et extracellulaire. Par ailleurs, le nouveau paramètre de conductance intracellulaire G_i a un impact relativement faible sur la courbe de Lopicque, similaire à celui de R_+ , au moins dans la plage de valeurs testées. En revanche, le paramètre de conductance extracellulaire G_e est plus complexe à interpréter, car il est le seul paramètre où les courbes de Lopicque se croisent. Une exploration plus approfondie des résultats (non illustrée ici) permet de mieux comprendre ce phénomène. Dans la plage de valeurs testées, G_e prend des valeurs de l'ordre de 10^{-2} mS. Ces valeurs semblent poser des problèmes dans le modèle. Nous ne sommes pas encore en mesure de déterminer si cela est dû à des valeurs non physiologiques affectant les modèles ioniques, ou si cela provient d'un problème dans la résolution numérique du système d'EDO, comme un choix de pas de temps inapproprié.

Variabilité dans l'espace de paramètres tissulaires. Nous nous sommes ensuite intéressés à l'évolution des marqueurs présentés en début de sous-section, mais dans un plan différent de celui utilisé précédemment. Pour cela, nous avons fixé tous les paramètres à ceux indiqués dans le tableau 4.11, avec une stimulation à une amplitude de 1000 mV et une durée de 0.5 ms. Nous avons ensuite fait varier les paramètres décrivant le tissu (S_m , G_e , G_i) deux à deux, et étudié les différents marqueurs.

Résultats. Les résultats sont présentés dans la figure 4.33 pour les trois dernières stimulations d'une série de quatre. Dans les trois premières colonnes, nous avons fixé G_i à 50 mS et exploré le plan ($x = S_m, y = G_e$). Dans les trois colonnes suivantes, G_e est fixé à 0.1 mS, et nous avons étudié le plan ($x = S_m, y = G_i$). Enfin, dans les trois dernières colonnes, nous avons fixé S_m à 40 cm² et analysé le plan ($x = G_e, y = G_i$). Les lignes de la figure concernent alternativement $V_{m,1}$ et $V_{m,2}$, et les deux dernières sont consacrées à deux critères sur la tension mesurée V_{meas} (Mean et Max). De plus, un certain nombre de stimulations n'a pas abouti, soit à cause de valeurs non physiologiques ou de problèmes de pas de temps; ces valeurs ne sont pas affichées et apparaissent donc en blanc sur les graphiques.

Profil des courbes de Lopicque. Nous n'observons plus le profil en $1/x$ décrivant la courbe de Lopicque comme dans les plans amplitude-durée précédents. Les lignes de seuil sont différentes

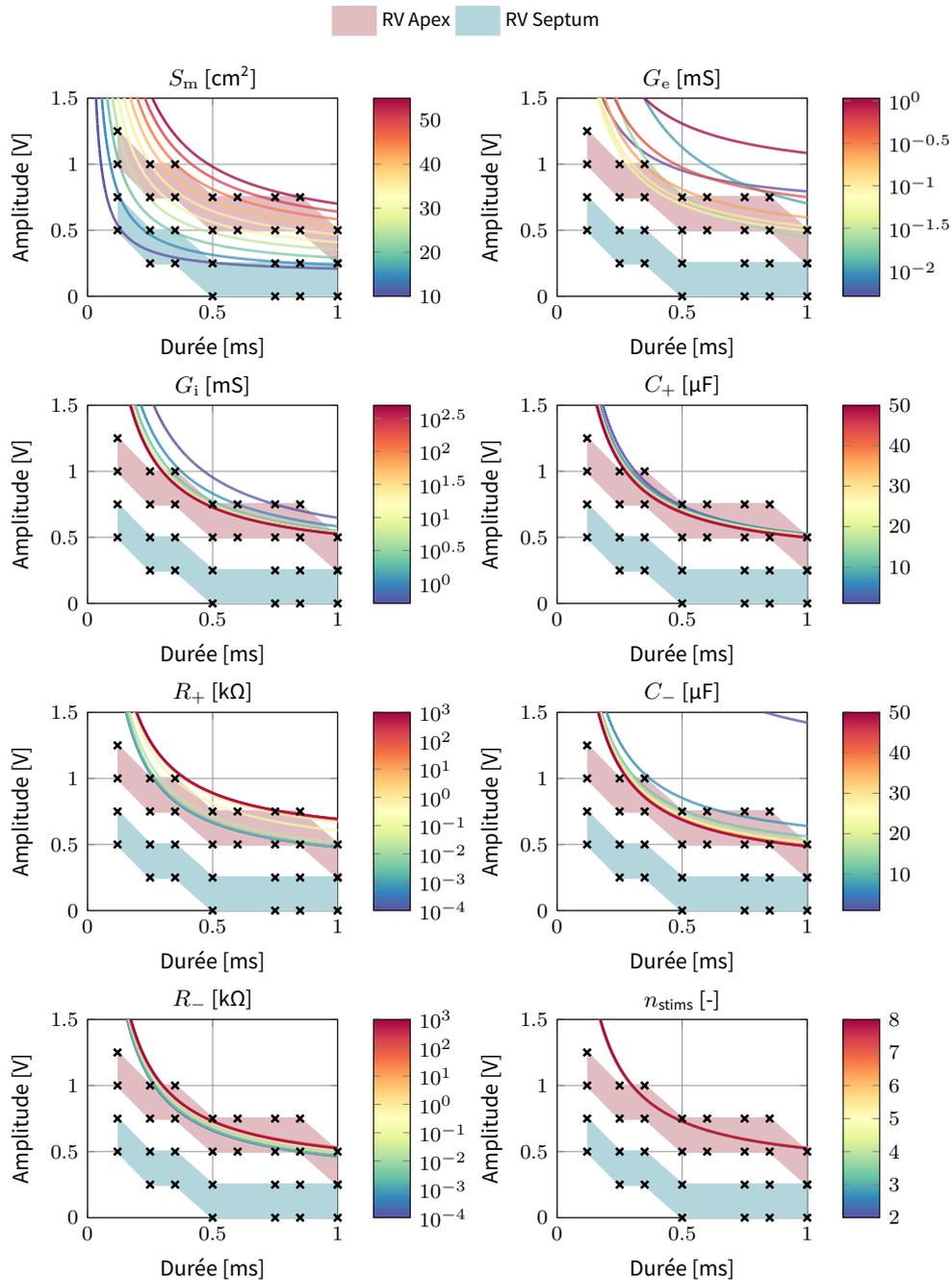


FIGURE 4.32 – Illustration de l’influence locale d’un seul paramètre sur la courbe de Lippman dans le plan amplitude-durée, pour le modèle 0D-2MEMB. Les zones colorées encadrent les courbes de Lippman expérimentales trouvées lors de l’expérimentation sur la brebis 2 pour différents sites d’implantation de sonde : ventricule droit en position apicale (RV Apex, en rose) et ventricule droit en position septale (RV Septum, en bleu).

d'un plan à un autre, d'autant plus que les graphiques sont donnés avec certains axes en échelle logarithmique. Les différents graphiques mettent aussi en lumière la forte variabilité que le modèle peut fournir, en fonction de paramètres variables dans des coupes 2D simples.

Asymétrie entre les deux membranes. Il existe des zones où seule la première membrane $V_{\text{memb},1}$ capture, tandis que la deuxième membrane $V_{\text{memb},2}$ ne capture pas. Cela se produit dans le plan (S_{memb}, G_e) pour le critère Max, où nous observons une zone asymétrique entre les deux critères : $S_{\text{memb}} > 40 \text{ cm}^2$ et $G_e < 10^{-2} \text{ mS}$.

Plan des conductances tissulaires. Les colonnes dans le plan $(x = G_e, y = G_i)$ fournissent une zone de paramètres, $0.1 \text{ mS} < G_e < 1.0 \text{ mS}$ et $G_i > 1.0 \text{ mS}$, menant à un potentiel d'action sur les deux membranes dans la coupe proposée avec $S_m = 40 \text{ cm}^2$.

3.2.4 Analyse de sensibilité globale

Les sous-sections précédentes ont mis en évidence plusieurs variabilités locales de la courbe de Lapicque en fonction des paramètres du modèle. Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence globale des paramètres sur les marqueurs à l'aide d'une étude de sensibilité basée sur la méthode de Sobol. Cette analyse poursuit deux objectifs principaux :

1. Identifier les paramètres influençant les sorties du modèle numérique, à travers l'étude de certains marqueurs temporels spécifiques plutôt que sur l'ensemble des résultats temporels.
2. Étudier la sensibilité d'une métrique de comparaison entre les données expérimentales et les simulations.

Méthode de sensibilité globale de Sobol avec échantillonnage de Saltelli. La méthode de Sobol [142] est une approche de sensibilité globale qui quantifie l'influence des paramètres d'entrée d'un modèle sur les variations de ses résultats. Cette méthode repose sur la décomposition de la variance de la sortie du modèle, en attribuant des contributions distinctes à chaque paramètre ainsi qu'à leurs interactions.

Modèle et variance. Considérons un modèle mathématique f dépendant de N variables d'entrée notées $(x_i)_{i=1}^N$, et produisant une sortie réelle $y \in \mathbb{R}$, exprimée comme,

$$y = f(x_1, x_2, \dots, x_N). \quad (4.14)$$

La variance totale de la sortie y , notée $\mathbb{V}(y)$, peut être décomposée de la manière suivante,

$$\mathbb{V}(y) = \sum_{i=1}^N V_i + \sum_{i < j}^N V_{i,j} + \dots + V_{1,2,\dots,N}, \quad (4.15)$$

où V_i représente l'effet de premier ordre, c'est-à-dire la part de la variance attribuée à la variable x_i seule, $V_{i,j}$ représente l'effet de second ordre, soit la part de la variance due à l'interaction entre x_i et x_j , tandis que $V_{1,2,\dots}$ représente les interactions d'ordre supérieur. Ces coefficients sont calculés à l'aide des formules suivantes,

$$V_i := \mathbb{V}_{x_i} (\mathbb{E}_{x_{\sim i}} (y | x_i)) \quad \text{et} \quad V_{i,j} := \mathbb{V}_{x_i, x_j} (\mathbb{E}_{x_{\sim i, j}} (y | x_i, x_j)) - V_i - V_j, \quad (4.16)$$

où \mathbb{V}_Z et \mathbb{E}_Z désignent respectivement la variance et l'espérance conditionnelle par rapport à une variable aléatoire Z , et $x_{\sim i}$ représente l'ensemble des paramètres d'entrée à l'exception de x_i . Par exemple, l'expression $\mathbb{V}_{x_i} (\mathbb{E}_{x_{\sim i}} (y | x_i))$ désigne la variance de l'espérance conditionnelle de la sortie y , en fonction de x_i , en prenant en compte toutes les autres variables $x_{\sim i}$.

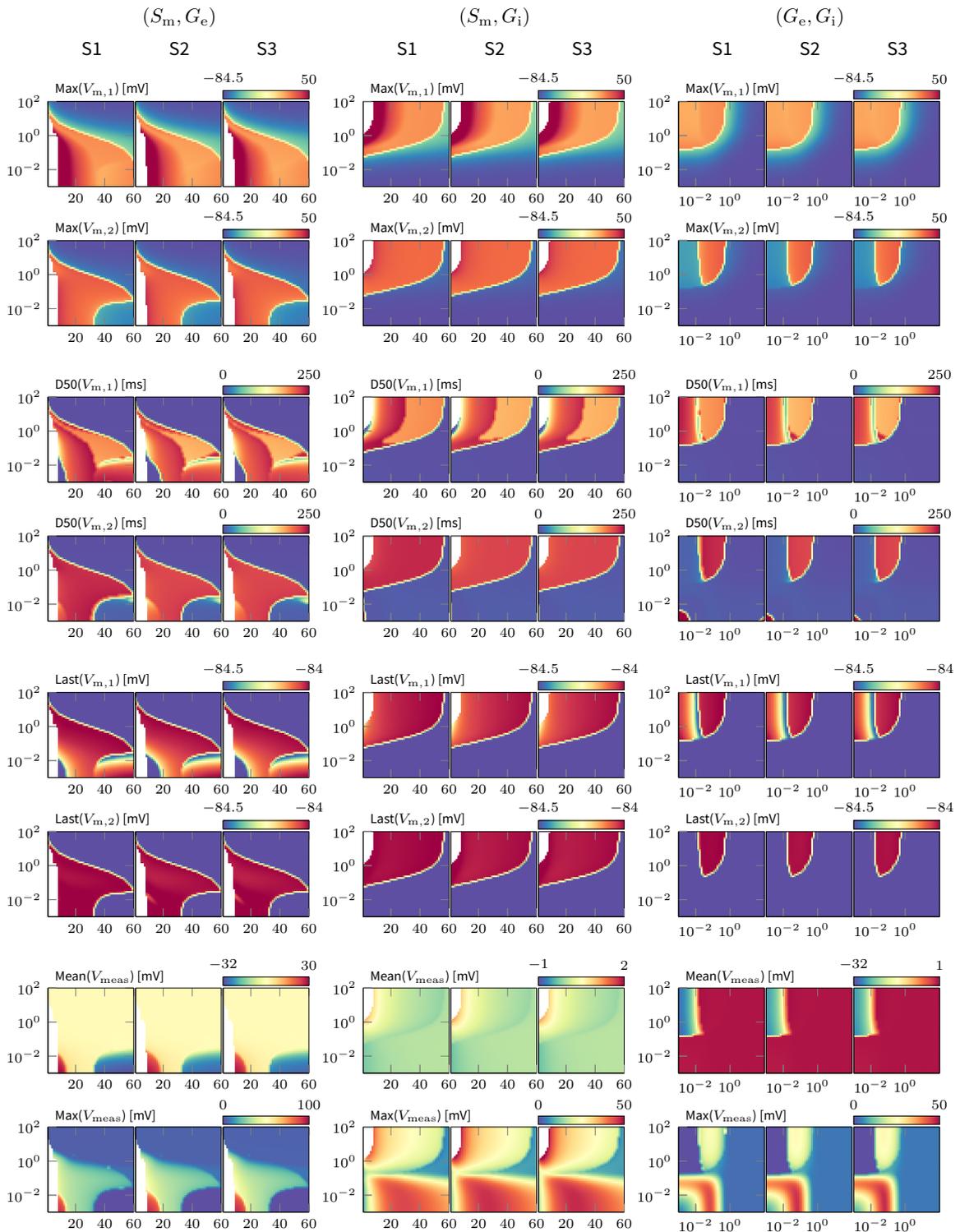


FIGURE 4.33 – Courbes de Lapicque dans des coupes de l'espace de paramètres (S_m, G_e, G_i) , à durée et amplitude de stimulation fixées.

Indices de Sobol. Les indices de Sobol sont calculés à partir des variances V_i , $V_{i,j}$, etc. Les indices de premier ordre, notés S_i , sont définis comme suit,

$$S_i := \frac{V_i}{\mathbb{V}(y)}, \quad (4.17)$$

ce qui représente le ratio entre V_i et la variance totale de la sortie. Les indices S_i donnent une mesure quantitative de l'influence individuelle de la variable x_i sur la sortie y . De la même manière, les indices de second ordre, $S_{i,j}$, qui mesurent l'influence combinée de deux variables x_i et x_j , sont définis par,

$$S_{i,j} := \frac{V_{i,j}}{\mathbb{V}(y)}. \quad (4.18)$$

Enfin, les indices totaux de Sobol, notés S_{T_i} , prennent en compte l'influence totale du paramètre x_i , y compris ses interactions avec tous les autres paramètres. Ils sont donnés par la formule,

$$S_{T_i} := \frac{\mathbb{E}_{x_{\sim i}}(\mathbb{V}_{x_i}(y | x_{\sim i}))}{\mathbb{V}(y)} = 1 - \frac{\mathbb{V}_{x_{\sim i}}(\mathbb{E}_{x_i}(y | x_{\sim i}))}{\mathbb{V}(y)}. \quad (4.19)$$

Méthode d'échantillonnage. Pour estimer les indices de Sobol (S_i , $S_{i,j}$, et S_{T_i}), l'une des méthodes les plus utilisées est l'échantillonnage de Saltelli [136, 137]. Cette technique repose sur la génération de deux matrices d'échantillons, notées A et B , chacune de taille $M \times N$, où M représente le nombre d'échantillons et N le nombre de paramètres d'entrée du modèle. Ensuite, des matrices intermédiaires sont construites en combinant les lignes de A et B , ce qui permet de calculer les termes nécessaires pour estimer les indices de Sobol avec une bonne précision statistique et un coût de calcul raisonnable (nombre d'évaluations). Le nombre total d'évaluations du modèle requis est $M(2N + 2)$.

Paramètres et marqueurs. Dans notre cas, la fonction f décrivant le modèle n'est pas analytique. En effet, elle résulte de la résolution numérique du système défini par le modèle 0D-2MEMB, complétée par un post-traitement pour obtenir les marqueurs. Plus précisément, chaque quantité dont nous souhaitons évaluer la sensibilité s'exprime sous la forme d'une fonction f_i telle que,

$$y_i = f_i(\theta), \quad (4.20)$$

où θ représente l'ensemble des paramètres. En pratique, les fonctions f_i combinent une fonction de post-traitement et une méthode de résolution du système différentiel. Cette méthode dépend elle-même de paramètres tels que le choix du schéma temporel, du pas de temps ou des différents ϵ utilisés dans la résolution. Cependant, nous avons choisi de ne pas étudier l'influence de ces paramètres numériques ici. L'analyse a été restreinte aux paramètres physiques du modèle, à savoir les coefficients de capacité, de résistance, de conductance et de remise à l'échelle,

$$\theta = \{C_{ets}, C_{ts}, R_{pulse}, R_{int}, R_-, \tau_-, R_+, \tau_+, S_m, G_e, G_i\} \in \mathbb{R}^{11}. \quad (4.21)$$

Résultats numériques. Nous présentons ci-après les résultats d'une analyse de sensibilité globale de Sobol appliquée au modèle 0D-2MEMB. Tous les paramètres, à l'exception de ceux étudiés (θ), ont été fixés aux valeurs données dans le tableau 4.12. Ces valeurs sont différentes de celles données précédemment puisqu'elles concernent cette fois-ci le second stimulateur utilisé durant les expérimentations, le *Pulse System Analyzer* (PSA). Les paramètres θ ont été échantillonnés selon les bornes spécifiées dans le tableau 4.13.

Paramètre	Valeur	Unité	R/C	Valeur	Unité
Durée d'offset	100.0	ms	$R_{w,ring}$	0.080	k Ω
Durée de transition	0.122	ms	$R_{w,tip}$	0.028	k Ω
OCD	58.5	ms	R_{rec}	0.05	k Ω
c_m	1	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$	R_{block}	0.499	k Ω
Δt	10^{-2}	ms			

TABLE 4.12 – Paramètres physiques et numériques fixés utilisés pour les l'étude de sensibilité globale du modèle 0D-2MEMB. À gauche les paramètres de durées et certains coefficients physiques du modèle, ainsi que le pas de temps utilisé. À droite, les paramètres physiques des circuits électriques équivalents fixés.

L'analyse de sensibilité a été effectuée avec un total de 786 432 jeux de paramètres⁵. Les indices de Sobol de premier et de second ordre (ceux-ci ne sont pas présentés ici) ainsi que les indices totaux ont été calculés à l'aide de la bibliothèque SALib⁶ (Python), en association avec le code CirCE. L'ensemble des simulations a été réalisé sur la plateforme de calcul PlaFRIM⁷ en environ 85.33 heures et en utilisant 8 nœuds à 48 processeurs chacun⁸.

Paramètre	Min	Max	Échelle	Unité
C_{ets}	10^{-2}	10^3	logarithmique	μF
C_{ts}	10^{-2}	10^3	logarithmique	μF
R_{pulse}	10^{-4}	10^1	logarithmique	k Ω
R_{int}	10^{-4}	10^1	logarithmique	k Ω
R_-	10^{-4}	10^3	logarithmique	k Ω
τ_-	10^{-3}	10^2	logarithmique	ms
R_+	10^{-4}	10^3	logarithmique	k Ω
τ_+	10^{-3}	10^2	logarithmique	ms
S_m	10^{-1}	10^3	logarithmique	cm^2
G_e	10^{-4}	10^2	logarithmique	mS
G_i	10^{-4}	10^2	logarithmique	mS

TABLE 4.13 – Échantillonnage des paramètres pour étudier la sensibilité globale des marqueurs dans le modèle à 2 membranes.

Explication des tableaux. Les figures 4.34 et 4.35 présentent respectivement les indices de premier ordre et les indices totaux issus de l'analyse de Sobol pour différents marqueurs, notamment sur les tensions transmembranaires $V_{m,1}$ (premier bloc en haut) et $V_{m,2}$ (bloc central), ainsi que sur la tension mesurée aux bornes du stimulateur V_{meas} . L'analyse inclut également des erreurs relatives discrètes $L^2(0, T)$ par rapport aux données expérimentales obtenues lors des expérimentations animales sur la brebis numéro 4. Ces données ont été obtenues avec un PSA, et concernent la tension V_{meas} pour plusieurs recherches de seuil. Nous ne considérons qu'une série de 6 impulsions de durée fixe (0.54 ms) et d'amplitudes de 900 mV puis 800 mV (trois impulsions à chaque amplitude), à une fréquence de 90 bpm. Les données ont été découpées selon les différentes phases de stimulation : impulsion, transition, et OCD.

5. Bien que ce nombre de jeux de paramètres peut paraître conséquent, il ne correspond pourtant qu'à une grille de 3.43^{11} points dans \mathbb{R}^{11} .

6. salib.readthedocs.io

7. plafrim.fr

8. À raison de 2.5 min par simulation sur 384 processeurs (1 simulation = 2100 ms = 2 100 000 pas de temps de 10^{-3} ms).

Indices de premier ordre. La figure 4.34 présente les effets des paramètres pris individuellement sur les différents marqueurs. Premièrement, aucun indice S_i ne dépasse la valeur de 0.3, à l'exception du maximum de V_{meas} dans la colonne associée à la capacité C_{ts} . Cette valeur non négligeable est compréhensible, car C_{ts} correspond au condensateur qui se décharge durant la phase OCD, permettant ainsi au courant de parcourir le circuit dans le sens inverse de celui durant l'impulsion. Deuxièmement, la plupart des marqueurs de $V_{\text{m},1}$ et $V_{\text{m},2}$ ne semblent pas être affectés par les variations des paramètres du stimulateur ou des contacts pris isolément, ceci suggère que leur influence, si elle existe, se manifeste seulement en combinaison avec d'autres paramètres. Troisièmement, la phase de repolarisation de $V_{\text{m},1}$ semble davantage influencée par le paramètre extracellulaire G_e , contrairement à celle de $V_{\text{m},2}$ qui n'est pas affectée de la même manière. Cela reflète une différence dans la dynamique de repolarisation des deux membranes dépendamment du paramètre G_e . Enfin, les résistances des contacts (R_+ , R_-) ont un effet au premier ordre plus important que les autres paramètres sur l'erreur $L^2(0, T)$ durant l'impulsion (blocs inférieurs, lignes d'erreurs).

Indices totaux. La figure 4.35 montre les effets totaux des paramètres sur les différents marqueurs. Premièrement, il est surprenant de constater que le principal condensateur, C_{ets} , présente une influence relativement faible sur les marqueurs et les erreurs par rapport aux autres paramètres, malgré son rôle central dans la stimulation (en se déchargeant). En revanche, le second condensateur, C_{ts} , montre une influence significative, confirmée par les indices de Sobol de premier ordre (figure 4.34). Ce dernier a un impact manifeste sur les marqueurs de durée D20, D50 et D80 de la seconde membrane, bien que son effet soit plus limité sur la première membrane. Deuxièmement, C_{ts} influence également de manière importante l'erreur relative durant la phase d'OCD, ce qui est encourageant pour de futures calibrations. En comparaison, les autres paramètres du stimulateur semblent jouer un rôle moindre. Néanmoins, parmi eux, les paramètres de contact exercent une influence modeste sur les marqueurs associés à la tension mesurée V_{meas} . Troisièmement, les paramètres du tissu (S_m , G_e , G_i) ont une influence significative sur les deux membranes, comme le montrent les zones colorées de la figure (zones où $S_{T_i} > 0.5$). Toutefois, l'influence de la conductance extracellulaire G_e est asymétrique entre les deux membranes. Cette asymétrie pourrait s'expliquer par la disposition des membranes dans le modèle, ainsi que par le fait que la source ionique de courant se situe dans un sens opposé au courant traversant le stimulateur pendant la phase d'impulsion, ce qui influence particulièrement le marqueur $\text{Min}(V_{\text{m},1})$. Enfin, conformément à l'étude de sensibilité locale réalisée précédemment sur la courbe de Lapique, le paramètre de remise à l'échelle se révèle être le plus influent dans le modèle, notamment en ce qui concerne les critères étudiés. Ce paramètre a également un impact notable sur l'erreur relative $L^2(0, T)$ durant l'OCD, ce qui justifie une future calibration. À l'exception du condensateur C_{ts} , la majorité des autres paramètres du stimulateur et des contacts semblent avoir un effet plus limité.

3.2.5 Hystérésis dans le modèle

Le phénomène d'hystérésis désigne la propriété d'un système à avoir un comportement différent selon qu'une cause extérieure augmente ou diminue; ici, l'utilisation d'amplitudes croissantes ou décroissantes pendant une recherche de seuil. Cette étude s'inspire d'un constat expérimental et clinique bien connu : la courbe de Lapique ne se positionne pas nécessairement au même endroit selon que le tissu a été précédemment stimulé, entraînant ou non la propagation d'un potentiel d'action. Ce phénomène a été partiellement illustré à la fois dans les données expérimentales de la figure 4.7, et avec les résultats numériques des figures 4.28 et 4.29. Nous y avons constaté l'impact de l'état initial du modèle ionique sur la réponse à une stimulation qui suit.

Dans les figures 4.36 et 4.37, nous illustrons le phénomène d'hystérésis pour des amplitudes

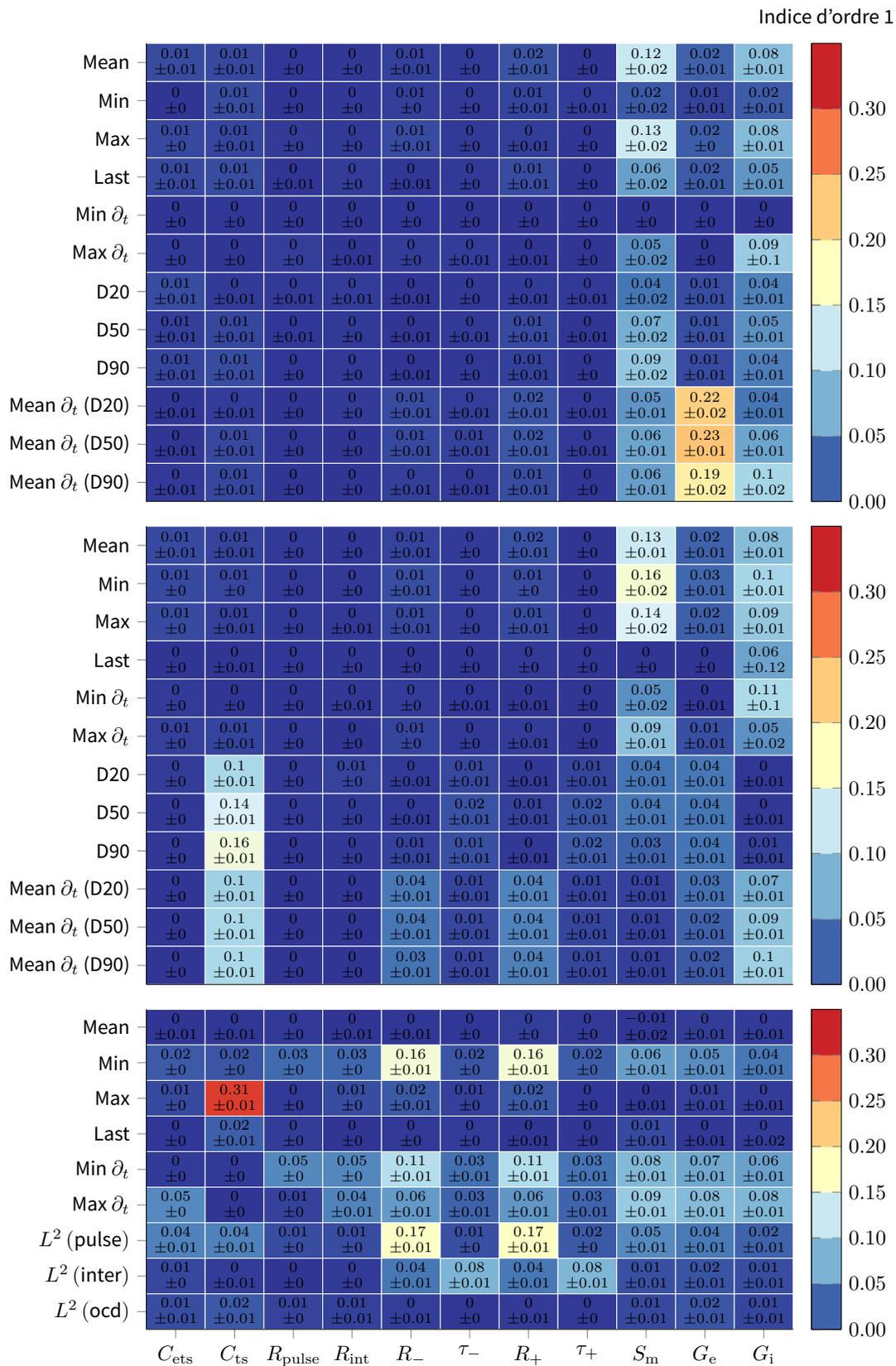


FIGURE 4.34 – Indices de Sobol de premier ordre dans le modèle 0D-2MEMB, selon les paramètres θ . Le tableau est divisé en trois blocs : en haut, des marqueurs sur la première membrane $V_{m,1}$; au milieu, sur la seconde membrane $V_{m,2}$; et en bas, ceux sur la tension mesurée V_{meas} .

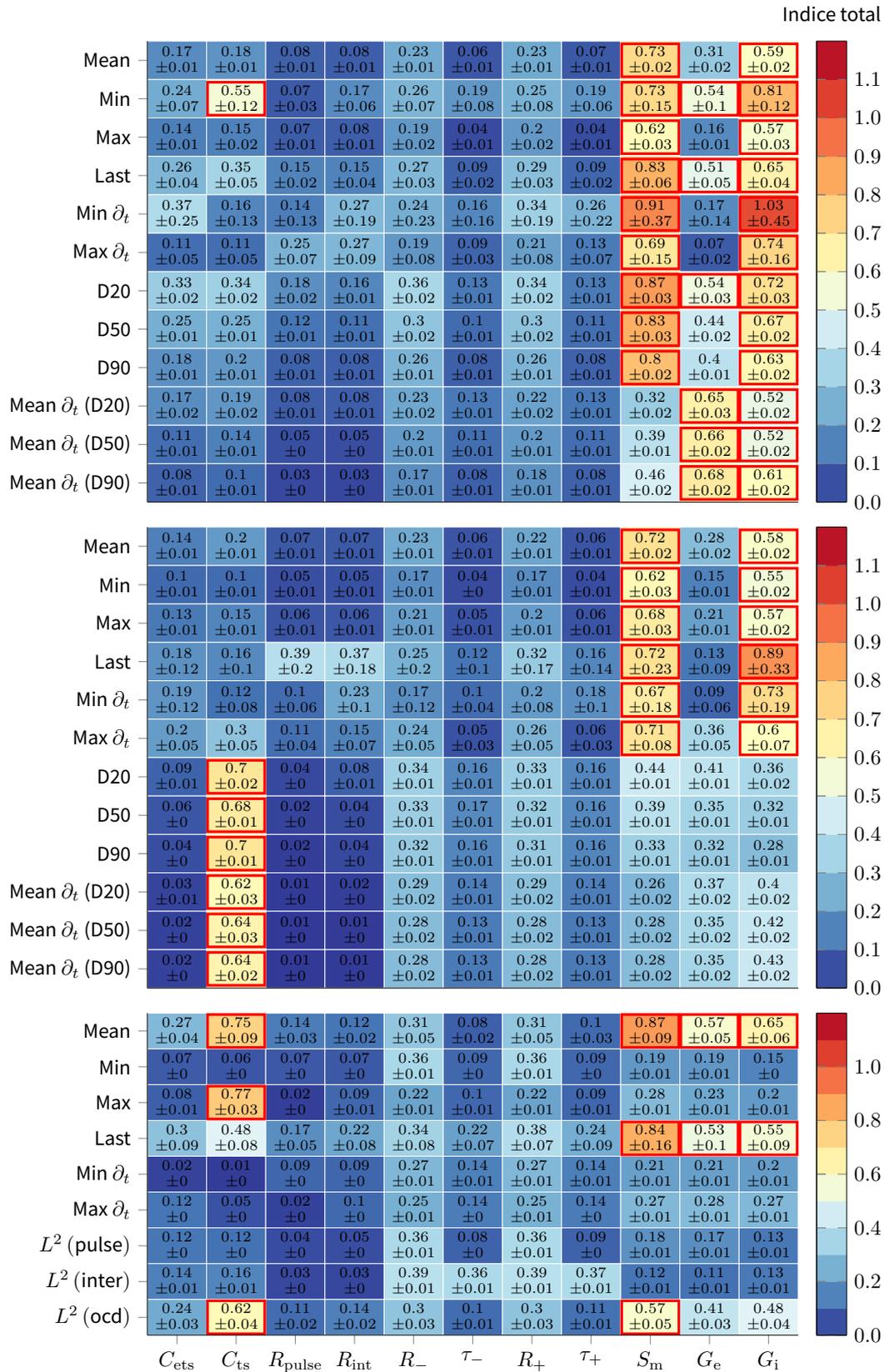


FIGURE 4.35 – Indices totaux de Sobol dans le modèle 0D-2MEMB, selon les paramètres θ . Le tableau est divisé en trois blocs : en haut, des marqueurs sur la première membrane $V_{m,1}$; au milieu, sur la seconde membrane $V_{m,2}$; et en bas, ceux sur la tension mesurée V_{meas} . Les S_{T_i} supérieurs à 0.5 sont encadrés en rouge.

variant entre 1400 mV et 1500 mV. Cet intervalle est divisé en 50 amplitudes, et 5 stimulations successives sont effectuées à chaque amplitude. Les paramètres physiques et temporels du modèle sont donnés dans le tableau 4.14. Ces paramètres sont ceux fixés dans le tableau 4.12 et ceux minimisant l'erreur relative pondérée, issue de l'analyse de sensibilité de Sobol sur les 786 432 jeux de paramètres,

$$0.45 \times L^2 (\text{pulse}) + 0.45 \times L^2 (\text{inter}) + 0.1 \times L^2 (\text{ocd}). \quad (4.22)$$

Il est important de rappeler que le circuit électrique interne du PSA n'est pas bien connu et que, bien que le circuit qui nous a été fourni présente les mêmes composants électriques que celui du Borea™, leurs valeurs sont complètement différentes.

Paramètre	Valeur	Unité	R/C	Valeur	Unité
Durée d'offset	100.0	ms	C_{ets}	0.1878	μF
Durée de transition	0.122	ms	C_{ts}	0.1847	μF
OCD	58.5	ms	$R_{w,ring}$	0.028	k Ω
Période	500 ^a	ms	R_{pulse}	0.000 13	k Ω
Nombre de stimulations	5		$R_{w,tip}$	0.08	k Ω
c_m	1	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$	R_{rec}	0.05	k Ω
Δt	10^{-2}	ms	R_{block}	0.499	k Ω
			τ_-	0.0103	ms
			R_-	156.6938	k Ω
			τ_+	33.2105	mS
			R_+	54.1674	k Ω
			G_e	0.2080	mS
			G_i	2.0574	mS
			S_m	0.2117	cm ²

^a 500 ms équivaut à 120 *pulse per minute* (ppm)

TABLE 4.14 – Paramètres physiques et numériques utilisés pour les simulations du modèle OD-2MEMB. À gauche les paramètres de durée et certains coefficients physiques du modèle, ainsi que le pas de temps utilisé. À droite, les paramètres physiques des circuits électriques équivalents.

Hystérésis sur les tensions transmembranaires. La figure 4.36 illustre les variations des marqueurs sur les deux tensions transmembranaires, $V_{m,1}$ et $V_{m,2}$. Leur analyse met en évidence la présence d'hystérésis sur l'ensemble des marqueurs.

Cas particulier de la membrane $V_{m,1}$ sur D20, D50 et D90 (deuxième ligne de la figure 4.36). Le seuil pour des amplitudes descendantes sur ces marqueurs est particulier, puisqu'un double seuil est visible. Les marqueurs diminuent une première fois, puis à nouveau, pour finalement retourner à leur valeur de non-capture. Ce phénomène est inattendu et n'est pas observable sur la deuxième membrane, $V_{m,2}$. Nous pouvons supposer que cela est dû à des interactions complexes entre les modèles ioniques et les conductances tissulaires, G_e et G_i (comme illustré à la figure 4.33). Par ailleurs, nous notons que la forme du seuil ascendant diffère entre les deux membranes, sans doute pour les mêmes raisons.

Position de la courbe de Lapique. Certains marqueurs montrent de grandes variations rapides entre les stimulations qui ne capturent pas et celles qui capturent (comme Mean, Last, et $\text{Min}\partial_t$). Deux courbes de Lapique pourraient être tracées en fonction de ces marqueurs : l'une pour les

amplitudes croissantes, et l'autre pour les amplitudes décroissantes, avec une différence d'environ 50 mV. Cependant, cela ne semble pas aussi clair pour d'autres marqueurs qui présentent des comportements inattendus (par exemple D20, D50 ou D90 sur $V_{m,2}$), ou des variations plus progressives sur la même plage de 50 mV (comme $\text{Min}\partial_t$ sur D20, D50 et D90 pour $V_{m,1}$ en ascendant).

Propriétés mathématiques. Aucun critère ne semble posséder de bonnes propriétés mathématiques en termes de régularité, ce qui pourrait compliquer l'utilisation directe de ces critères dans des méthodes basées sur les gradients pour localiser précisément le seuil (comme les méthodes de continuation de type prédiction-correction).

Hystérésis sur la tension mesurée. La figure 4.37 illustre les variations des marqueurs sur la tension mesurée aux bornes du stimulateur, V_{meas} . Pour rappel, cette tension est la seule qu'il est possible de mesurer expérimentalement, et donc la seule qui puisse être comparée entre simulation et expérimentation. La colonne de gauche présente les marqueurs bruts (sans modifications), tandis que la colonne de droite présente les marqueurs après modification,

$$[\text{Min (modifié)}] (A) := [\text{Min}] (A) + 0.997A, \quad (4.23a)$$

$$[\text{Max (modifié)}] (A) := [\text{Max}] (A) - 0.032A, \quad (4.23b)$$

$$[\text{Min } \partial_t \text{ (modifié)}] (A) := [\text{Min } \partial_t] (A) + 99.727A, \quad (4.23c)$$

$$[\text{Max } \partial_t \text{ (modifié)}] (A) := [\text{Max } \partial_t] (A) - 44.870A, \quad (4.23d)$$

où A désigne l'amplitude de stimulation. Les coefficients ont été déterminés à la main à partir des marqueurs eux-mêmes, de sorte à leur retirer leur composante principale par rapport à l'amplitude de stimulation.

Hystérésis parfois invisible. La première colonne de la figure 4.37 montre la difficulté à observer clairement un phénomène d'hystérésis sur la tension mesurée V_{meas} . Les deux premiers graphiques (marqueurs Mean et Last dans la colonne de gauche) sont les seuls à montrer des variations claires autour du seuil. Cependant, les valeurs du marqueur Mean avant et après les seuils (pour $A = 1400$ mV et $A = 1500$ mV) varient peu entre elles et, pire encore, elles semblent décroître vers le seuil en dehors de la fenêtre observée. Cela complique la distinction entre capture et non-capture. Le marqueur Last n'est guère mieux car, même si la différence autour du seuil est visible et peut être associée à un phénomène d'hystérésis, la différence relative entre les deux extrema reste minimale comparée à l'amplitude totale de V_{meas} . Ce seuil n'est pas vérifiable dans les données expérimentales, et il est probable qu'il soit dû à des artefacts numériques (choix du schéma en temps, pas de temps, instabilité numérique).

Hystérésis avec des marqueurs modifiés. Nous avons ensuite modifié les marqueurs qui ne semblaient pas montrer d'hystérésis (Min, Max, $\text{Min}\partial_t$ et $\text{Max}\partial_t$). En étudiant les versions modifiées, nous avons constaté que les marqueurs Max et $\text{Max}\partial_t$ présentent effectivement une hystérésis. Cependant, le marqueur Min, bien qu'il montre une légère hystérésis, souffre d'oscillations parasites qui le rendent inutilisable en pratique. Enfin, le marqueur $\text{Min}\partial_t$ semble simplement proportionnel à l'amplitude de stimulation, sans lien avec la réaction du tissu, ce qui indique que l'hystérésis n'est pas observable avec ce marqueur.

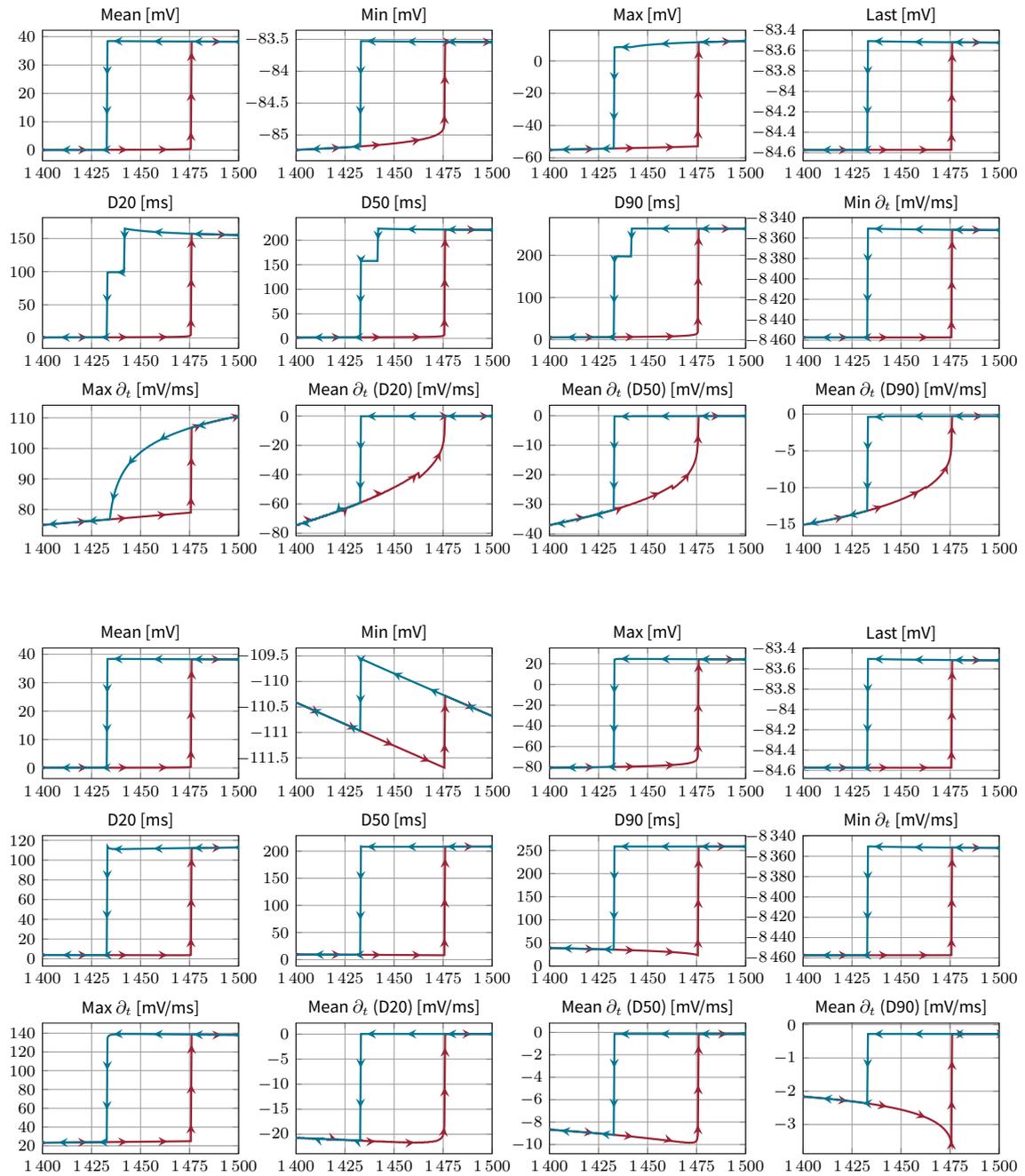


FIGURE 4.36 – Illustration du phénomène d’hystérésis dans le modèle 0D-2MEMB pour plusieurs marqueurs sur les deux tensions membranaires : en haut $V_{m,1}$, en bas $V_{m,2}$. Les amplitudes croissantes sont représentées en rouge, tandis que les amplitudes décroissantes sont illustrées en bleu.

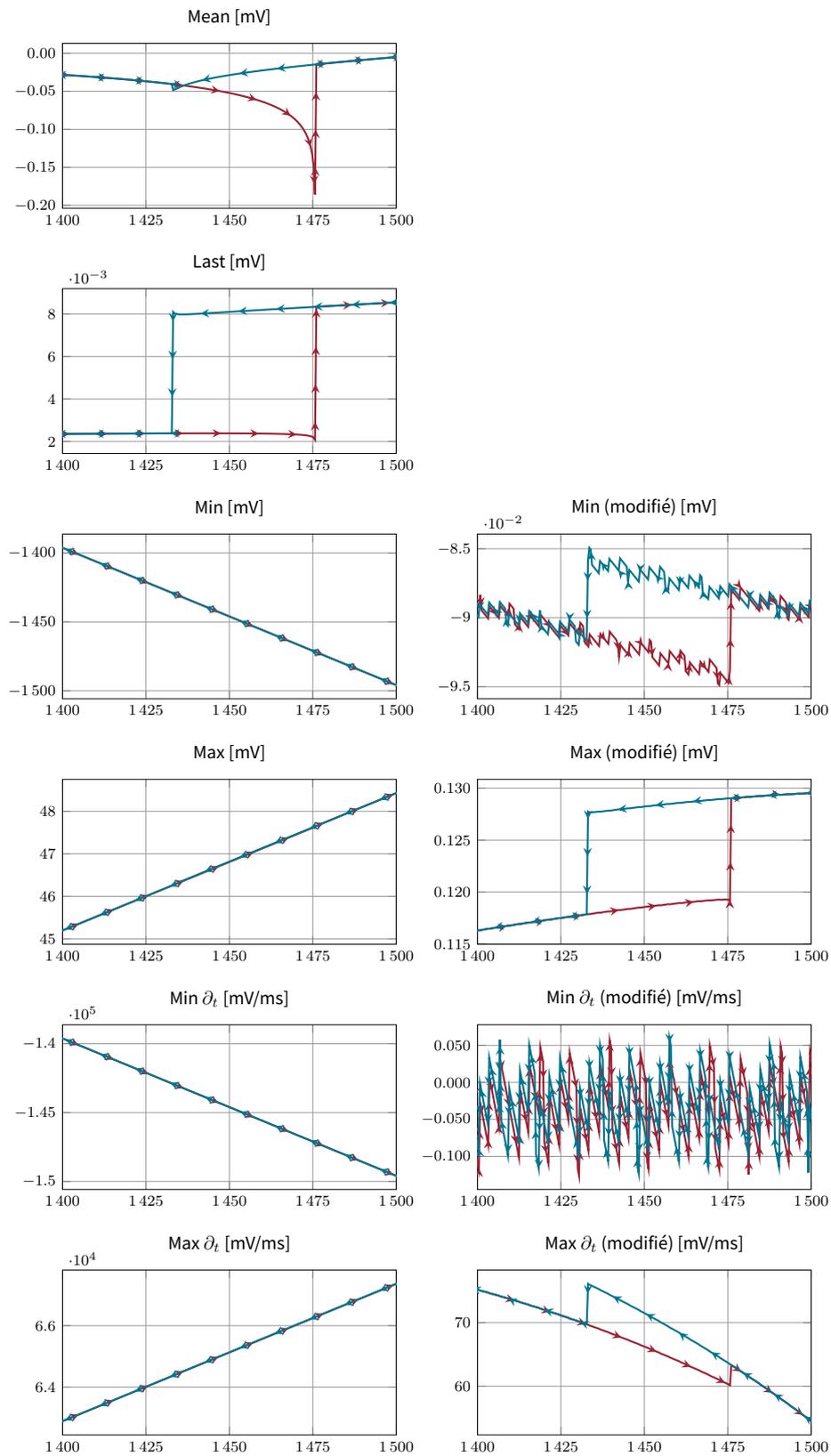


FIGURE 4.37 – Illustration du phénomène d’hystérésis dans le modèle 0D-2MEMB pour plusieurs marqueurs sur la tension mesurée V_{meas} . Les amplitudes croissantes sont représentées en rouge, et les amplitudes décroissantes en bleu. À gauche les marqueurs bruts, et à droite les marqueurs modifiés.

4 Conclusions sur les résultats numériques

Modèle spatial. Les études numériques sur le modèle spatial mettent en lumière la complexité des interactions entre les paramètres géométriques, électriques et physiques dans le phénomène de capture suite à une stimulation délivrée par un stimulateur. Elles soulignent en particulier l'importance de la géométrie dans celle-ci. L'analyse démontre aussi que des variations de conductivités peuvent réduire l'amplitude de stimulation nécessaire pour déclencher un potentiel d'action, et souligne ainsi la non-linéarité des membranes cellulaires et la complexité du modèle. De plus, les résultats montrent que la géométrie de la vis et les conductivités influencent fortement la répartition du courant, indépendamment des variations d'amplitude de stimulation.

Modèles 0D. Les études des modèles 0D, à une membrane et à deux membranes, ont permis d'illustrer les variations de tension transmembranaire et d'analyser la sensibilité locale et globale des modèles aux variations d'amplitude de stimulation et de paramètres. Les réponses des modèles varient significativement entre les stimulations, mettant ainsi en évidence l'importance de l'état des variables pré-stimulation. Nous avons également introduit un certain nombre de marqueurs pour caractériser les différentes tensions du modèle, afin d'étudier de manière plus approfondie le phénomène de capture. Les études illustrent également la variabilité de la courbe de Lapique, influencée par les paramètres du modèle, notamment la surface membranaire et les conductances, suggérant ainsi que le paramètre de remise à l'échelle est celui qui a le plus grand impact sur le potentiel d'action. Toutefois, ce paramètre est uniquement dû au recours au modèle 0D. Ce dernier nous permet de nous affranchir de la complexité géométrique coûteuse en calcul, au prix de l'introduction de ce nouveau paramètre, dont la valeur reste incertaine et qui semble avoir un impact considérable sur les résultats.

Hystérésis. Enfin, le phénomène d'hystérésis, illustré à travers les marqueurs sur les tensions transmembranaires et la tension mesurée, a montré des comportements complexes. Certains marqueurs spécifiques, ayant des variations notables autour du seuil, permettent d'illustrer la double position de la courbe de Lapique, dépendamment du sens de variation des amplitudes dans la recherche de seuil numérique. De plus, l'étude a permis de mettre en évidence des limitations liées aux marqueurs et à leurs différentes caractéristiques, permettant ou non de définir une courbe de Lapique claire. Il est par ailleurs important de noter que V_{meas} ne reflète pas, ou très mal, l'hystérésis du modèle. L'étude souligne donc aussi l'importance d'une analyse approfondie des paramètres et de leur variabilité pour établir une définition claire du phénomène de capture.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le travail effectué dans le cadre de cette thèse, et présenté dans ce manuscrit, explore de nouvelles approches pour modéliser les stimulations délivrées par des stimulateurs cardiaques implantables. Les modèles développés, spatiaux et 0D, intègrent à la fois le stimulateur sous la forme d'un circuit électrique réaliste mais aussi des modèles électriques équivalents reproduisant les couches ioniques qui se forment sur les électrodes. Ces deux aspects permettent ainsi de simuler des interactions réalistes entre les électrodes et le tissu. Les modèles permettent d'obtenir des résultats numériques interprétables et comparables aux expérimentations menées, ce qui d'une part permet l'étude de leur crédibilité, et d'autre part, permettent aussi d'étudier *in silico* l'influence de modifications géométriques, de paramètres ou d'environnement sur la courbe de Lapicque.

Modèles. Les différents modèles du chapitre 1 ont été présentés sous la forme de blocs pouvant être raccordés entre eux. Nous avons ainsi abordé les modèles spatiaux, tels que les modèles bidomaine et monodomaine déjà présents dans la littérature, puis des modèles de circuits électriques, tels que celui inspiré d'un stimulateur cardiaque commercial à quatre phases (impulsion, transition, décharge des contacts et attente). Pour coupler ces deux types modèles, nous avons introduit des circuits électriques équivalents reproduisant la couche ionique formée à la surface des électrodes. Ce couplage des flux de courant est représenté par des équations différentielles ordinaires définies spatialement sur les électrodes dans les modèles de propagation. Le modèle complet est d'ailleurs présenté de manière générique dans le chapitre 2, où une preuve d'existence est faite.

Complexité des modèles. La complexité du modèle spatial nous a conduits à en proposer des versions simplifiées, sans propagation spatiale, où le tissu est réduit à un simple dipôle réactif (membrane-résistance). Ces modèles, appelés 0D en raison de leur nature non spatiale, conservent néanmoins toutes les composantes essentielles du modèle spatial, incluant un circuit représentant le stimulateur, des modèles de contact électrode-tissu, et une représentation simplifiée du tissu. Ces modèles ont l'avantage d'avoir des coûts de calcul réduits par rapport au modèle spatial. En particulier, nous avons proposé deux modèles distincts : le premier avec une unique membrane cellulaire, et le second avec deux membranes accompagnées de deux conductances équivalentes représentant respectivement les milieux extracellulaire et intracellulaire. Le passage du modèle 0D-1MEMB au modèle 0D-2MEMB a accru la crédibilité physique de notre travail. Cependant, des limitations techniques ont été identifiées, notamment en ce qui concerne la paramétrisation des modèles de contact, pour le moment cantonnés aux modèles équivalents R//C dans les simulations. En effet, le nombre de paramètres et la complexité des circuits rendent difficile l'identification précise de ces paramètres avec les données à notre disposition. Par exemple, la calibration de modèles de contact plus sophistiqués que le simple circuit équivalent R//C semble impossible dans le cadre de cette thèse, car la réaction individuelle des dipôles n'est pas toujours distinguable dans les mesures de tension aux bornes du stimulateur (principe des dipôles équivalents). Cette difficulté pourrait cependant être contournée en adoptant une approche fréquentielle [69] à la place de l'approche temporelle pure, mais cela impliquerait entre autres de ne pas utiliser les stimulateurs considérés ici, car le signal qu'ils délivrent est discontinu.

Un autre point à explorer est l'ajout de l'électrode de masse du stimulateur dans les modèles 0D. Cette électrode est actuellement absente des modèles, ce qui pourrait, par exemple, expliquer pourquoi nous ne parvenons pas à reproduire la phase de *sensing* (détection électrique de dépolarisation) effectuée par le stimulateur.

Généricité de la preuve d'existence. Dans le chapitre 2, nous avons présenté une preuve d'existence pour le problème générique sous la forme d'un modèle bidomaine étendu. Ce modèle couple un stimulateur abstrait, composé de condensateurs, de résistances et de sources de tension, avec des modèles d'interfaces électrode-tissu abstraits, qui incluent également des condensateurs et des résistances. Malgré la généricité avancée, il est probable que cette preuve ne suffise pas pour des modèles de contacts plus complexes. Nous avons en effet considéré des circuits équivalents linéaires sur les électrodes, ce qui diffère de ce qui est proposé dans la sous-section 4.1 du chapitre 1. Bien que l'ajout de nouveaux types de dipôles simples dans le circuit du stimulateur (comme des bobines ou des sources de courant) ne pose pas de problèmes techniques dans la preuve (voir [55] pour les équations supplémentaires), l'introduction de nouveaux types de dipôles dans les circuits de contact, tels que des sources de tension (par exemple, des batteries ioniques), semble plus complexe. Dans ce dernier cas, la seconde équation du système, qui impose une contrainte sur les potentiels u , n'est plus en dimension finie, ce qui pourrait nécessiter l'utilisation d'outils théoriques supplémentaires, comme ceux utilisés dans le cadre du problème de Stokes, par exemple. Néanmoins, la généricité de ce modèle est suffisante dans nos cas applicatifs, puisque nous nous sommes restreint à un modèle de contact de type R//C.

Validité des schémas dans les cas discontinus, conservativité des flux. Dans le chapitre 3, nous avons abordé les schémas en espace et en temps utilisés dans cette thèse. Cependant, une étude approfondie de la convergence des schémas en temps pour des stimulations discontinues, comme celles de nos modèles de stimulateurs, n'a pas encore été réalisée. Ce point mérite une attention particulière en raison de la sensibilité des résultats numériques vu au chapitre 4. Ce travail est en cours dans le cadre de la vérification et validation (V&V) pour CEPS ([10]), bien que de nombreuses questions demeurent, comme par exemple les questions de convergences en temps et en espace. Par ailleurs, nous avons utilisé la Méthode des Éléments Finis pour résoudre les problèmes spatiaux, car elle était déjà implémentée dans le logiciel CEPS. Ce choix pourrait toutefois être discuté, étant donné l'importance de la répartition des densités de courant sur les électrodes, comme illustré dans le chapitre 4. Étant donné que nos travaux portent principalement sur la prise en compte de stimulations réalistes dans des modèles mathématiques, il pourrait être plus pertinent d'utiliser une méthode basée sur des Volumes Finis, qui serait conservatrice et donc mieux adaptée aux conditions aux limites de type flux imposées. Cependant, cela nécessiterait un important travail d'ingénierie pour adapter le logiciel CEPS à cette méthode.

Coût de calcul du modèle spatial. Dans le cas des modèles spatiaux, un autre point à considérer est la durée réellement importante des calculs. Dans le chapitre 4, nous avons souligné cet aspect, qui nous a conduits à utiliser des modèles 0D, plus simples et moins coûteux. En effet, nous avons estimé le temps de calcul à environ 110 h pour simuler un battement de 666 ms, avec une charge de 50 000 tétraèdres par processeur et sur 10 processeurs, avec un pas de temps de 10^{-2} ms. Néanmoins, les expérimentations numériques initialement menées dans ce même chapitre visaient à comparer les seuils expérimentaux observés lors des expérimentations animales, qui durent en moyenne 20 fois plus longtemps que ces 666 ms. De plus, obtenir des courbes complètes de Lapicque par l'algorithme de subdivision présenté dans le chapitre 3, demande encore plus de ressources, car

des centaines de simulations doivent être réalisées pour les tracer. Il semble donc particulièrement nécessaire de trouver des moyens d'accélérer ces calculs. Plusieurs pistes sont envisagées, comme utiliser des schémas à pas de temps adaptatifs pour les phases à dynamiques plus lentes ou développer des modèles mixtes couplant le modèle bidomaine avec stimulateur pour les phases critiques et le modèle monodomaine, moins coûteux, ailleurs. Ces pistes nécessitent toutefois un travail supplémentaire de recherche et d'ingénierie. Par ailleurs, réduire la complexité de la géométrie, en particulier en simplifiant la forme de la vis, pourrait aussi être une piste envisageable. En effet, cela réduirait le nombre de mailles et donc la taille des systèmes à résoudre. Cependant, les résultats des simulations numériques diffèrent selon le pourcentage de sortie de la vis (sensibilité locale élevée).

Méthodes de continuation. Bien que la méthode de continuation testée pour calculer la courbe de Lapique n'ait pas donné de résultats satisfaisants pour les modèles 0D au cours de cette thèse, elle reste pourtant une piste intéressante. En effet, d'autres méthodes de continuation existent, autre que celle proposée, comme par exemple celles utilisant des points de collocation. Cette méthode a d'ailleurs donné des résultats préliminaires satisfaisants dans le cadre du modèle 0D-2MEMB (testé avec le logiciel AUTO-07P⁹ par Dr. P. Langfield).

Interactions, sensibilité et hystérésis. Les résultats obtenus dans le chapitre 4 à partir des modèles spatial et 0D mettent en lumière la complexité des interactions entre la géométrie et les propriétés électriques et physiques lors de stimulations cardiaques. Les études numériques montrent l'importance de la géométrie, de la position des électrodes et des tenseurs de conductivité dans la distribution du courant et le phénomène de capture. Ces résultats illustrent bien les non-linéarités des modèles, ainsi que la complexité de leur réponse.

Bien que les modèles 0D soient géométriquement simplifiés, ils ont permis d'examiner la sensibilité du modèle aux paramètres et d'étudier la variabilité du phénomène de capture. L'introduction de marqueurs pour caractériser les tensions transmembranaires a révélé des comportements distincts influencés par les variations des paramètres. En particulier, le paramètre de remise à l'échelle S_m a un impact significatif sur les résultats, bien que sa valeur réelle physique reste incertaine. De plus, même si nous avons volontairement divisé les paramètres à calibrer en plusieurs groupes (stimulateur seul, contacts dans un bain salin et tissu), cela soulève une limite importante de nos simulations. Nous avons en effet supposé que les modèles de contacts restaient identiques entre la situation où la sonde est plongée dans un bain salin et celle où elle est implantée dans un tissu cardiaque. Cette hypothèse est cependant contraignante uniquement pour les paramètres de l'électrode *tip*, puisque l'électrode *ring* est normalement toujours flottante dans l'environnement extracardiaque, une solution saline dans nos deux expérimentations (bain salin et animale).

Le phénomène d'hystérésis a également mis en lumière des comportements complexes autour du seuil de stimulation, montrant une double position de la courbe de Lapique selon la direction des variations d'amplitude de stimulation pendant une recherche de seuil. Ces résultats soulignent en particulier la nécessité d'établir une définition précise du phénomène, autant en expérimentale qu'en numérique, pour pouvoir affiner les comparaisons entre résultats numériques et expérimentaux. Une future piste d'exploration pourrait donc se concentrer sur l'amélioration des marqueurs, en terme de spécificité et de propriétés mathématiques.

Lien entre les modèles spatiaux et 0D. Il serait également intéressant d'approfondir le lien entre les modèles 0D et le modèle spatial. Actuellement, la conceptualisation des modèles 0D repose

9. [auto-07p.github.io](https://github.com/07p)

sur des considérations géométriques simples (voir le chapitre 1). Il est par ailleurs important de souligner que les paramètres du tissu (S_m , G_i , G_e) n'ont actuellement pas d'équivalents précis avec des paramètres géométriques ou de conductivité dans le modèle spatial. Une approche possible consisterait à établir une correspondance de ces paramètres dans une situation géométrique figée entre les deux modèles, afin de considérer le modèle 0D comme un méta-modèle pour le modèle spatial, et ainsi apporter une justification supplémentaire à nos travaux en les reliant entre eux.

Utilisation des données expérimentales. Il est par ailleurs primordial que de futurs travaux cherchent à utiliser exhaustivement les données expérimentales récoltées, tant celles issues des mesures dans le bain salin que celles obtenues au cours des sept expérimentations animales. Bien que la gestion de ces données demeure relativement complexe en raison de leur volume et des découpages nécessaires pour les comparer aux résultats numériques, les données électriques issues des expérimentations sont d'un volume et d'une qualité suffisants pour permettre des comparaisons exhaustives (échantillonnage à 100 kHz, toutes les amplitudes et durées disponibles sur les stimulateurs). En revanche, l'exploitation des autres données collectées, telles que la cartographie optique et les images IRM, restent pour le moment inférieure à celles des données électriques. Il serait en effet pertinent de les intégrer pour calibrer les vitesses de conduction, la géométrie du tissu et les orientations des fibres, dans le but d'augmenter la crédibilité du modèle spatial.

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont le fruit de trois années de collaboration dans le cadre du projet SimCardioTest, réunissant l'industriel MicroPort® CRM, l'IHU Liryc, le SED Inria et l'équipe CARMEN. Ils ont posé les bases des modèles et affiné notre compréhension des enjeux liés aux stimulateurs cardiaques. Ces travaux s'inscrivent également dans la dynamique plus large du projet, illustrant la valeur du numérique sur les questions de santé. Au-delà de la réponse à des problématiques spécifiques, ils ont permis d'identifier des points cruciaux concernant les stimulateurs cardiaques, et la nécessité de cadres réglementaires et normés pour la vérification et la validation des modèles, ces aspects étant essentiels pour garantir la crédibilité et la pertinence des résultats.

En conclusion, cette thèse a ouvert de nouvelles perspectives dans la modélisation des stimulations cardiaques, en explorant des modèles de complexité croissante. Des avancées significatives ont été réalisées, telles que le développement d'un modèle spatial générique, la diversification du code CEPS, et la création du code CirCE dédié aux modèles 0D. L'introduction des modèles 0D a marqué une étape stratégique importante en réduisant considérablement le coût de calcul des simulations, tout en fournissant une approche préliminaire efficace des phénomènes électriques impliqués dans les stimulations.

Dans le futur, l'exploration des liens paramétriques entre les modèles 0D et spatiaux pourrait enrichir ces travaux, en ouvrant la voie à des modèles intermédiaires au modèle spatial, avec différents niveaux de fidélité. Toutefois, la quantification précise du phénomène de capture demeure une question centrale. Elle nécessite l'élaboration d'un critère mathématique robuste, applicable aux expérimentations, et idéalement inspiré des méthodes de détection utilisées dans les dispositifs médicaux.

Ainsi, malgré les défis techniques et scientifiques rencontrés, ces travaux ont abouti à des avancées significatives. Cependant, des améliorations et des approfondissements sont encore nécessaires pour affiner notre compréhension des mécanismes sous-jacents à la stimulation cardiaque et optimiser l'applicabilité des modèles dans des contextes cliniques ou industriels réels.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] William T Abraham, Westby G Fisher, Andrew L Smith, David B Delurgio, Angel R Leon, Evan Loh, Dusan Z Kocovic, Milton Packer, Alfredo L Clavell, David L Hayes et al. « Cardiac resynchronization in chronic heart failure ». Dans : *New England Journal of Medicine* 346.24 (juin 2002), pages 1845-1853 (cf. page 2).
- [2] Weiwei Ai, Nitish D Patel, Partha S Roop, Avinash Malik et Mark L Trew. « Cardiac electrical modeling for closed-loop validation of implantable devices ». Dans : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 67.2 (2019), pages 536-544 (cf. page 3).
- [3] Roger Alexander. « Diagonally implicit Runge–Kutta methods for stiff ODE's ». Dans : *SIAM Journal on Numerical Analysis* 14.6 (1977), pages 1006-1021 (cf. page 108).
- [4] Grégoire Allaire. « Homogenization and two-scale convergence ». Dans : *SIAM Journal on Mathematical Analysis* 23.6 (nov. 1992), pages 1482-1518 (cf. page 23).
- [5] Eugene L Allgower et Kurt Georg. *Introduction to numerical continuation methods*. SIAM, jan. 2003 (cf. pages 121, 122, 124).
- [6] Eugene L Allgower et Kurt Georg. *Numerical continuation methods : an introduction*. Tome 13. Springer Science & Business Media, 2012 (cf. pages 99, 120-122).
- [7] William F Ames. *Numerical methods for partial differential equations*. Academic press, 2014 (cf. page 91).
- [8] Edward Anderson, Zhaojun Bai, Christian Bischof, L Susan Blackford, James Demmel, Jack Dongarra, Jeremy Du Croz, Anne Greenbaum, Sven Hammarling, Alan McKenney et al. *LAPACK users' guide*. SIAM, jan. 1999 (cf. page 109).
- [9] Fred C Anson. « Patterns of ionic and molecular adsorption at electrodes ». Dans : *Accounts of Chemical Research* 8.12 (déc. 1975), pages 400-407 (cf. page 35).
- [10] ASME. *VV40 - Assessing Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation : Application to Medical Devices*. ASME International, 2018 (cf. pages 4, 192).
- [11] Kendall Atkinson, Weimin Han et David E Stewart. *Numerical solution of ordinary differential equations*. Tome 81. John Wiley & Sons, jan. 2009 (cf. page 105).
- [12] Fakhrieddine Bader. « Multi-scale unfolding homogenization method applied to bidomain and tridomain electrocardiology models ». Thèse de doctorat. Ecole centrale de Nantes, nov. 2021 (cf. page 11).
- [13] Fakhrieddine Bader, Mostafa Bendahmane, Mazen Saad et Raafat Talhouk. « Three scale unfolding homogenization method applied to cardiac bidomain model ». Dans : *Acta Applicandae Mathematicae* 176.1 (déc. 2021), pages 1-37 (cf. page 23).
- [14] Zhaojun Bai, James Demmel, Jack Dongarra, Axel Ruhe et Henk van der Vorst. *Templates for the solution of algebraic eigenvalue problems : a practical guide*. SIAM, 2000 (cf. page 109).

- [15] Satish Balay, Shrirang Abhyankar, Mark Adams, Jed Brown, Peter Brune, Kris Buschelman, Lisandro Dalcin, Alp Dener, Victor Eijkhout, William Gropp et al. « PETSc users manual ». Dans : (2019) (cf. page 110).
- [16] Manish Bansal. « Cardiovascular disease and COVID-19 ». Dans : *Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews* 14.3 (2020), pages 247-250 (cf. page 1).
- [17] JB Bates et YT Chu. « Electrode-electrolyte interface impedance : Experiments and model ». Dans : *Annals of biomedical engineering* 20.3 (mai 1992), pages 349-362 (cf. page 35).
- [18] Kateryna Bazaka et Mohan V Jacob. « Implantable devices : issues and challenges ». Dans : *Electronics* 2.1 (déc. 2012), pages 1-34 (cf. page 2).
- [19] Pierre-Elliott Becue. « Modélisation et simulation de l'électrophysiologie cardiaque à l'échelle microscopique. » Theses. Université de Bordeaux, déc. 2018 (cf. page 22).
- [20] Pierre-Elliott Bécue, Mark Potse et Yves Coudière. « Microscopic simulation of the cardiac electrophysiology : A study of the influence of different gap junctions models ». Dans : *2018 computing in cardiology conference (CinC)*. Tome 45. IEEE. Computing in Cardiology, déc. 2018, pages 1-4 (cf. page 22).
- [21] George W Beeler et Harald Reuter. « Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres ». Dans : *The Journal of physiology* 268.1 (juin 1977), pages 177-210 (cf. pages 12, 16).
- [22] B Blad, L Bertenstam, S Rehncrona, H Bjartmarz et A-L Törnqvist. « Measurement of contact impedance of electrodes used for deep brain stimulation ». Dans : *ITBM-RBM* 26.5-6 (oct. 2005), pages 344-346 (cf. page 35).
- [23] Henry A Blair. « On the intensity-time relations for stimulation by electric currents. I ». Dans : *The Journal of general physiology* 15.6 (1932), pages 709-729 (cf. pages 5, 6).
- [24] Yves Bourgault, Yves Coudiere et Charles Pierre. « Existence and uniqueness of the solution for the bidomain model used in cardiac electrophysiology ». Dans : *Nonlinear analysis : Real world applications* 10.1 (fév. 2009), pages 458-482 (cf. page 11).
- [25] Jean Bragard, Aparna C Sankarankutty et Frank B Sachse. « Extended bidomain modeling of defibrillation : quantifying virtual electrode strengths in fibrotic myocardium ». Dans : *Frontiers in Physiology* 10 (avr. 2019), page 337 (cf. page 60).
- [26] Francesco Maria Angelo Brasca, Roberto Menè et Giovanni Battista Perego. « Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Structural Heart Disease : A Review ». Dans : *Journal of Clinical Medicine* 12.4 (2023), page 1431 (cf. page 1).
- [27] Manfred Breiter, Marcos Kleinerman et Paul Delahay. « Structure of the double layer and electrode Processes1 ». Dans : *Journal of the American Chemical Society* 80.19 (1958), pages 5111-5117 (cf. page 35).
- [28] Kathryn Eleda Brenan, Stephen L Campbell et Linda Ruth Petzold. *Numerical solution of initial-value problems in differential-algebraic equations*. Tome 14. SIAM, jan. 1995, pages I-X, 1-256 (cf. page 103).
- [29] Richard P. Brent. « An algorithm with guaranteed convergence for finding a zero of a function ». Dans : *The computer journal* 14.4 (avr. 1971), pages 422-425 (cf. pages 123, 124).
- [30] Charles G Broyden. « A class of methods for solving nonlinear simultaneous equations ». Dans : *Mathematics of computation* 19.92 (1965), pages 577-593 (cf. page 124).
- [31] John C Butcher. « Coefficients for the study of Runge-Kutta integration processes ». Dans : *Journal of the Australian Mathematical Society* 3.2 (mai 1963), pages 185-201 (cf. page 107).

- [32] John Charles Butcher. « A history of Runge-Kutta methods ». Dans : *Applied numerical mathematics* 20.3 (mars 1996), pages 247-260 (cf. page 107).
- [33] Christopher M Celano et Jeff C Huffman. « Depression and cardiac disease : a review ». Dans : *Cardiology in review* 19.3 (2011), pages 130-142 (cf. page 1).
- [34] François E Cellier et Jurgen Greifeneder. *Continuous system modeling*. Springer Science & Business Media, 2013 (cf. page 103).
- [35] Zeina Chehade et Yves Coudière. « The Two-Point Finite Volume Scheme for the Microscopic Bidomain Model of Electrocardiology ». Dans : *International Conference on Finite Volumes for Complex Applications*. Springer. Springer Nature Switzerland, 2023, pages 235-243 (cf. pages 22, 99).
- [36] Myoung Hwan Choi, Tzu-Jen Kao, David Isaacson, Gary J Saulnier et Jonathan C Newell. « A reconstruction algorithm for breast cancer imaging with electrical impedance tomography in mammography geometry ». Dans : *IEEE transactions on biomedical engineering* 54.4 (avr. 2007), pages 700-710 (cf. page 28).
- [37] Marco Cisternino et Lisl Weynans. « A parallel second order cartesian method for elliptic interface problems ». Dans : *Communications in Computational Physics* 12.5 (nov. 2012), pages 1562-1587 (cf. page 99).
- [38] Annabelle Collin et Sébastien Imperiale. « Mathematical analysis and 2-scale convergence of a heterogeneous microscopic bidomain model ». Dans : *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* 28.05 (mai 2018), pages 979-1035 (cf. page 23).
- [39] Yves Coudiere, Charles Pierre, Olivier Rousseau et Rodolphe Turpault. « A 2D/3D discrete duality finite volume scheme. Application to ECG simulation ». Dans : *International Journal on Finite Volumes* 6.1 (2009), pages 1-24 (cf. page 99).
- [40] Yves Coudiere et Myriam Rioux. « Virtual electrode polarization and current activation with monodomain equations ». Dans : *HAL (Le Centre pour la Communication Scientifique Directe)* (mai 2014) (cf. pages 11, 25, 111).
- [41] Yves Coudière, Yves Bourgault et Myriam Rioux. « Optimal monodomain approximations of the bidomain equations used in cardiac electrophysiology ». Dans : *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* 24.06 (mars 2014), pages 1115-1140 (cf. pages 11, 24, 25).
- [42] Yves Coudière, Michael Leguèbe, Irene Balelli, Guilhem Faure, Delphine Feuerstein et Alessia Baretta. *Report on the in-silico trial of pacing leads & catheters*. Technical Report D5.1. Work Package 5 (WP5) : In-silico trials & data science. UBx, INRIA, MPC, IST, 2024 (cf. page 3).
- [43] Yves Coudière, Michael Leguèbe et Valentin Pannetier. « Bidomain model coupled to a realistic multi-electrode device in cardiac electrophysiology ». Mai 2024 (cf. page 57).
- [44] Yves Coudière, Charlie Douanla Lontsi et Charles Pierre. « Rush-Larsen time-stepping methods of high order for stiff problems in cardiac electrophysiology ». Dans : *arXiv preprint arXiv:1712.02260* (déc. 2017) (cf. page 106).
- [45] Ellen Covey et Matt Carter. *Basic electrophysiological methods*. Oxford University Press, 2015 (cf. page 27).
- [46] Germund Dahlquist. « Convergence and stability in the numerical integration of ordinary differential equations ». Dans : *Mathematica Scandinavica* 4 (déc. 1956), pages 33-53 (cf. page 105).
- [47] Jérémi Dardé, Niami Nasr et Lisl Weynans. « Immersed boundary method for the complete electrode model in electrical impedance tomography ». Dans : *Journal of Computational Physics* 487 (août 2023), page 112150 (cf. page 99).

- [48] Andjela Davidović. « Multiscale mathematical modelling of structural heterogeneities in cardiac electrophysiology ». Thèse de doctorat. Université de Bordeaux, déc. 2016 (cf. page 23).
- [49] Theodorus Jozef Dekker. « Finding a zero by means of successive linear interpolation ». Dans : *Constructive aspects of the fundamental theorem of algebra* 1 (1969) (cf. pages 123, 124).
- [50] Louis DiVincenti Jr, Robin Westcott, Candice Lee et al. « Sheep (*Ovis aries*) as a model for cardiovascular surgery and management before, during, and after cardiopulmonary bypass ». Dans : *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 53.5 (2014), pages 439-448 (cf. page 133).
- [51] John R Dormand et Peter J Prince. « A family of embedded Runge-Kutta formulae ». Dans : *Journal of computational and applied mathematics* 6.1 (mars 1980), pages 19-26 (cf. page 108).
- [52] Rahul N Doshi, Emile G Daoud, Christopher Fellows, Kyong Turk, Aurelio Duran, Mohamed H Hamdan, Luis A Pires et PAVE Study Group. « Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (The PAVE Study) ». Dans : *Journal of cardiovascular electrophysiology* 16.11 (2005), pages 1160-1165 (cf. page 1).
- [53] Charlie Douanla Lontsi. « Schémas d'ordre élevé pour des simulations réalistes en électrophysiologie cardiaque ». Theses. Université de Bordeaux, nov. 2017 (cf. page 106).
- [54] Jean Claude Dupont. « Autour d'une controverse sur l'excitabilité : Louis Lapicque et l'École de Cambridge ». Dans : *Les sciences biologiques et médicales en France 1950* (1920), pages 83-97 (cf. page 6).
- [55] Diana Estévez Schwarz et Caren Tischendorf. « Structural analysis of electric circuits and consequences for MNA ». Dans : *International Journal of Circuit Theory and Applications* 28.2 (mars 2000), pages 131-162 (cf. pages 60, 71-73, 99, 109, 116, 192).
- [56] Marc Ethier et Yves Bourgault. « Semi-implicit time-discretization schemes for the bidomain model ». Dans : *SIAM Journal on Numerical Analysis* 46.5 (jan. 2008), pages 2443-2468 (cf. pages 105, 106).
- [57] Jerome L Fleg, Wilbert S Aronow et William H Frishman. « Cardiovascular drug therapy in the elderly : benefits and challenges ». Dans : *Nature Reviews Cardiology* 8.1 (2011), pages 13-28 (cf. page 1).
- [58] John GF Francis. « The QR transformation—part 2 ». Dans : *The Computer Journal* 4.4 (1962), pages 332-345 (cf. page 109).
- [59] Robert K Franklin. *In vivo electrochemical sensors*. University of Michigan, 2010 (cf. page 35).
- [60] Camelia Gabriel, Azadeh Peyman et Edwin H Grant. « Electrical conductivity of tissue at frequencies below 1 MHz ». Dans : *Physics in medicine & biology* 54.16 (juill. 2009), page 4863 (cf. page 22).
- [61] T. Gallouët et J.-C. Latché. « Compactness of discrete approximate solutions to parabolic PDEs - Application to a turbulence model ». Dans : *Communications on Pure and Applied Analysis* 11.6 (avr. 2012), pages 2371-2391 (cf. pages 88, 89).
- [62] Francisco Javier García-Fernández, Joaquín Osca Asensi, Rafael Romero, Ignacio Fernández Lozano, José María Larrazabal, José Martínez Ferrer, Raquel Ortiz, Marta Pombo, Francisco José Tornés et Mehrard Moradi Kolbolandi. « Safety and efficiency of a common and simplified protocol for pacemaker and defibrillator surveillance based on remote monitoring only : a long-term randomized trial (RM-ALONE) ». Dans : *European heart journal* 40.23 (2019), pages 1837-1846 (cf. page 2).
- [63] Narimane Gassa. « Numerical methods for solving clinical problems in cardiac electrophysiology ». Theses. Université de Bordeaux, mars 2024 (cf. page 57).
- [64] C William Gear. « Numerical initial value problems in ordinary differential equations ». Dans : *Prentice-Hall series in automatic computation* (1971) (cf. page 105).

- [65] Michael Glikson, Jens Cosedis Nielsen, Mads Brix Kronborg, Yoav Michowitz, Angelo Auricchio, Israel Moshe Barbash, José A Barrabés, Giuseppe Boriani, Frieder Braunschweig, Michele Brignole, Haran Burri, Andrew J S Coats, Jean-Claude Deharo, Victoria Delgado, Gerhard-Paul Diller, Carsten W Israel, Andre Keren, Reinoud E Knops, Dipak Kotecha, Christophe Leclercq, Béla Merkely, Christoph Starck, Ingela Thylén, José Maria Tolosana et ESC Scientific Document Group. « 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy : Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) ». Dans : *European Heart Journal* 42.35 (août 2021), pages 3427-3520 (cf. page 2).
- [66] Biana Godin, Jason H Sakamoto, Rita E Serda, Alessandro Grattoni, Ali Bouamrani et Mauro Ferrari. « Emerging applications of nanomedicine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases ». Dans : *Trends in pharmacological sciences* 31.5 (2010), pages 199-205 (cf. page 1).
- [67] Gene H Golub et Charles F Van Loan. *Matrix computations*. JHU press, 2013 (cf. page 122).
- [68] David Francis Griffiths et Desmond J Higham. *Numerical methods for ordinary differential equations : initial value problems*. Tome 5. Springer, déc. 2010, pages I-XIV, 1-271 (cf. page 105).
- [69] Sverre Grimnes et Ørjan G. Martinsen. *Bioimpedance and Bioelectricity Basics – Third Edition*. Elsevier, 2015 (cf. page 191).
- [70] Thomas Heimburg. *Thermal biophysics of membranes*. John Wiley & Sons, 2008 (cf. page 12).
- [71] Tom Herrmann, Logan Leavitt et Sandeep Sharma. « Physiology, Membrane ». Dans : (2019) (cf. page 12).
- [72] Alan L Hodgkin et Andrew F Huxley. « A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve ». Dans : *The Journal of physiology* 117.4 (août 1952), page 500 (cf. page 12).
- [73] JA Hopps et WG Bigelow. « Electrical treatment of cardiac arrest : a cardiac stimulator-defibrillator ». Dans : *Surgery* 36.4 (1954), pages 833-849 (cf. page 1).
- [74] Allen A Hughes. « Identifying incremental costs for successive generations of implantable cardiac pacemakers ». Dans : *Health Care Technology Policy I : The Role of Technology in the Cost of Health Care*. IEEE. 1994, pages 94-107 (cf. page 2).
- [75] Arieh Iserles. *A first course in the numerical analysis of differential equations*. 44. Cambridge university press, 2009 (cf. page 105).
- [76] George A Kaplan et Julian E Keil. « Socioeconomic factors and cardiovascular disease : a review of the literature. » Dans : *Circulation* 88.4 (1993), pages 1973-1998 (cf. page 1).
- [77] Panagiotis Kassanos. « Bioimpedance sensors : A tutorial ». Dans : *IEEE Sensors Journal* 21.20 (oct. 2021), pages 22190-22219 (cf. page 35).
- [78] Sami F Khalil, Mas S Mohktar et Fatimah Ibrahim. « The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases ». Dans : *Sensors* 14.6 (juin 2014), pages 10895-10928 (cf. page 35).
- [79] Bernd Krauskopf, Hinke M Osinga et Jorge Galán-Vioque. *Numerical continuation methods for dynamical systems*. Tome 2. Springer, 2007 (cf. page 99).
- [80] Ronny JD Kuang, Janu Pirakalathanan, Theodore Lau, Daniel Koh, Emily Kotschet, Brian Ko et Kenneth K Lau. « An up-to-date review of cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators ». Dans : *Journal of medical imaging and radiation oncology* 65.7 (sept. 2021), pages 896-903 (cf. page 2).

- [81] Wilhelm Kutta. *Beitrag zur näherungsweise Integration totaler Differentialgleichungen*. Tome 46. Teubner, 1901, pages 435-453 (cf. page 107).
- [82] JAMES L. COX. « Cardiac surgery for arrhythmias ». Dans : *Journal of cardiovascular electrophysiology* 15.2 (2004), pages 250-262 (cf. page 1).
- [83] Emma Lagrécie, Lisl Weynans et Yves Coudière. « Comparison of Two Formulations for Computing Body Surface Potential Maps ». Dans : *2023 Computing in Cardiology (CinC)*. Tome 50. IEEE. Computing in Cardiology, nov. 2023, pages 1-4 (cf. page 57).
- [84] Peter Langfield, Bernd Krauskopf et Hinke M Osinga. « Solving Winfree's puzzle : The isochrons in the FitzHugh-Nagumo model ». Dans : *Chaos : An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* 24.1 (mars 2014), page 013131 (cf. page 99).
- [85] Louis Lapicque. *L'excitabilité en fonction du temps : la chronaxie, sa signification et sa mesure*. Tome 4. Les presses universitaires de France, 1926 (cf. pages 5, 6, 118).
- [86] Louis Lapicque. « Has the muscular substance a longer chronaxie than the nervous substance? » Dans : *The Journal of physiology* 73.2 (1931), page 189 (cf. pages 5, 118).
- [87] LJ Leon et FA Roberge. « A model study of extracellular stimulation of cardiac cells ». Dans : *IEEE transactions on biomedical engineering* 40.12 (1993), pages 1307-1319 (cf. page 3).
- [88] Randall J LeVeque. *Finite difference methods for ordinary and partial differential equations : steady-state and time-dependent problems*. SIAM, juill. 2007, pages I-XV, 1-341 (cf. pages 105, 106).
- [89] Cecilia Linde, Christophe Leclercq, Steve Rex, Stephane Garrigue, Thomas Lavergne, Serge Cazeau, William McKenna, Melissa Fitzgerald, Jean-Claude Deharo, Christine Alonso et al. « Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure : results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study ». Dans : *Journal of the American College of Cardiology* 40.1 (juill. 2002), pages 111-118 (cf. page 2).
- [90] Dong C Liu et Jorge Nocedal. « On the limited memory BFGS method for large scale optimization ». Dans : *Mathematical programming* 45.1 (1989), pages 503-528 (cf. page 161).
- [91] Philippe Mabo, Frederic Victor, Patrick Bazin, Saïd Ahres, Dominique Babuty, Antoine Da Costa, Didier Binet et Jean-Claude Daubert. « A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial) ». Dans : *European heart journal* 33.9 (mai 2012), pages 1105-1111 (cf. page 2).
- [92] Ratko Magjarević et Božidar Ferek-Petrić. « Implantable cardiac pacemakers–50 years from the first implantation ». Dans : *Slovenian Medical Journal* 79.1 (2010), pages 55-67 (cf. page 1).
- [93] Rudolph A Marcus. « On the theory of electron-transfer reactions. VI. Unified treatment for homogeneous and electrode reactions ». Dans : *The Journal of Chemical Physics* 43.2 (juill. 1965), pages 679-701 (cf. page 35).
- [94] Magdalena Marczak, Ewa Świerżyńska, Mateusz Śpiewak, Dawid Bodusz, Aneta Klotzka, Przemysław Mitkowski, Mateusz Tajstra, Tomasz Hryniewiecki, Zbigniew Serafin, Maciej Sterliński et al. « Magnetic resonance imaging in patients with implanted cardiac electrotherapy devices : a statement from experts of the Polish Medical Society of Radiology, the Polish Society of Cardiology, and the Polish Society of Electroradiology ». Dans : *Polish Journal of Radiology* 89.1 (jan. 2024), e1 (cf. page 2).
- [95] Orjan G Martinsen et Arto Heiskanen. *Bioimpedance and bioelectricity basics*. Elsevier, 2023 (cf. pages 35, 36).
- [96] James R Matthie. « Bioimpedance measurements of human body composition : critical analysis and outlook ». Dans : *Expert review of medical devices* 5.2 (mars 2008), pages 239-261 (cf. page 35).

- [97] Suzan Meijs, Morten Fjorback, Carina Jensen, Søren Sørensen, Kristian Rechendorff et Nico JM Rijkhoff. « Electrochemical properties of titanium nitride nerve stimulation electrodes : an in vitro and in vivo study ». Dans : *Frontiers in neuroscience* 9 (août 2015), page 268 (cf. page 35).
- [98] Committee Members, Gabriel Gregoratos, Jonathan Abrams, Andrew E Epstein, Roger A Freedman, David L Hayes, Mark A Hlatky, Richard E Kerber, Gerald V Naccarelli, Mark H Schoenfeld et al. « ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices : summary article : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines) ». Dans : *Circulation* 106.16 (2002), pages 2145-2161 (cf. page 2).
- [99] Walter T Miller et David B Geselowitz. « Simulation studies of the electrocardiogram. I. The normal heart. » Dans : *Circulation Research* 43.2 (août 1978), pages 301-315 (cf. page 21).
- [100] Colleen C Mitchell et David G Schaeffer. « A two-current model for the dynamics of cardiac membrane ». Dans : *Bulletin of mathematical biology* 65.5 (sept. 2003), pages 767-793 (cf. pages 12, 14).
- [101] Caroline Moerke, Anne Wolff, Hüseyin Ince, Jasmin Ortak et Alper Öner. « New strategies for energy supply of cardiac implantable devices ». Dans : *Herzschrittmachertherapie+ Elektrophysiologie* 33.2 (avr. 2022), pages 224-231 (cf. page 2).
- [102] Fred Morady. « Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias ». Dans : *New England Journal of Medicine* 340.7 (1999), pages 534-544 (cf. page 1).
- [103] Fadl Moukalled, Luca Mangani, Marwan Darwish, F Moukalled, L Mangani et M Darwish. *The finite volume method*. Springer, 2016, pages 103-135 (cf. page 99).
- [104] Siva K Mulpuru, Malini Madhavan, Christopher J McLeod, Yong-Mei Cha et Paul A Friedman. « Cardiac pacemakers : function, troubleshooting, and management : part 1 of a 2-part series ». Dans : *Journal of the American College of Cardiology* 69.2 (2017), pages 189-210 (cf. page 1).
- [105] David Naranjo-Hernández, Javier Reina-Tosina et Mart Min. « Fundamentals, recent advances, and future challenges in bioimpedance devices for healthcare applications ». Dans : *Journal of Sensors* 2019.1 (juill. 2019), page 9210258 (cf. page 35).
- [106] Saman Nazarian, Rozann Hansford, Amir A Rahsepar, Valeria Weltin, Diana McVeigh, Esra Gucuk Ipek, Alan Kwan, Ronald D Berger, Hugh Calkins, Albert C Lardo et al. « Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices ». Dans : *New England Journal of Medicine* 377.26 (déc. 2017), pages 2555-2564 (cf. page 2).
- [107] Saman Nazarian, Rozann Hansford, Ariel Roguin, Dorith Goldsher, Menekhem M Zviman, Albert C Lardo, Brian S Caffo, Kevin D Frick, Michael A Kraut, Ihab R Kamel et al. « A prospective evaluation of a protocol for magnetic resonance imaging of patients with implanted cardiac devices ». Dans : *Annals of internal medicine* 155.7 (oct. 2011), pages 415-424 (cf. page 2).
- [108] Andrew R Ness et John W Powles. « Fruit and vegetables, and cardiovascular disease : a review. » Dans : *International Journal of epidemiology* 26.1 (1997), pages 1-13 (cf. page 1).
- [109] Christine I Nichols, Joshua G Vose et Suneet Mittal. « Incidence and costs related to lead damage occurring within the first year after a cardiac implantable electronic device replacement procedure ». Dans : *Journal of the American Heart Association* 5.2 (fév. 2016), e002813 (cf. page 2).
- [110] Bjørn Fredrik Nielsen, Tomas Syrstad Ruud, Glenn Terje Lines et Aslak Tveito. « Optimal monodomain approximations of the bidomain equations ». Dans : *Applied Mathematics and Computation* 184.2 (jan. 2007), pages 276-290 (cf. page 24).

- [111] Anna Norlin. « Investigation of electrochemical properties and performance of stimulation/sensing electrodes for pacemaker applications ». Thèse de doctorat. KTH, 2005 (cf. page 35).
- [112] James M Ortega et Werner C Rheinboldt. *Iterative solution of nonlinear equations in several variables*. SIAM, 2000, pages I-XV, 1-572 (cf. page 121).
- [113] AD Padsalgikar. « Cardiovascular system : structure, assessment, and diseases ». Dans : *Plastics in medical devices for cardiovascular applications* (2017), pages 103-132 (cf. page 5).
- [114] Valentin Pannetier, Michael Leguèbe, Yves Coudière, Gwladys Ravon, Delphine Feuerstein, Guilhem Fauré et Richard Walton. « Sensitivity Analysis in a Rescaled 0D Pacemaker-Bimembrane Model ». Dans : *Computing in Cardiology*. Sept. 2024 (cf. pages 158, 169).
- [115] Valentin Pannetier, Michael Leguèbe, Yves Coudière, Richard Walton, Delphine Feuerstein et Diego Amaro. « Modeling cardiac stimulation by a pacemaker, with accurate tissue-electrode interface ». Dans : *Functional Imaging and Modeling of the Heart*. Sous la direction d'Olivier Bernard, Patrick Clarysse, Nicolas Duchateau, Jacques Ohayon et Magalie Viallon. Tome 13958. Springer International Publishing, juin 2023, pages 194-203 (cf. pages 132, 133, 158, 162).
- [116] Constantinos C Pantelides. « The consistent initialization of differential-algebraic systems ». Dans : *SIAM Journal on scientific and statistical computing* 9.2 (mars 1988), pages 213-231 (cf. page 103).
- [117] Victor Parsonnet, Seymour Furman et Nicholas PD Smyth. « Implantable cardiac pacemakers status report and resource guideline : Pacemaker study group ». Dans : *Circulation* 50.4 (oct. 1974), page 5-A (cf. page 2).
- [118] Joaquim Peiró et Spencer Sherwin. « Finite difference, finite element and finite volume methods for partial differential equations ». Dans : *Handbook of Materials Modeling : Methods*. Springer, 2005, pages 2415-2446 (cf. page 99).
- [119] Mauro Perego et Alessandro Veneziani. « An efficient generalization of the Rush-Larsen method for solving electro-physiology membrane equations ». Dans : *Electronic Transactions on Numerical Analysis* 35 (2009), pages 234-256 (cf. page 106).
- [120] Charles S Peskin. « The immersed boundary method ». Dans : *Acta numerica* 11 (jan. 2002), pages 479-517 (cf. page 99).
- [121] Charles Pierre. *Preconditioning the coupled heart and torso bidomain model with an almost linear complexity*. Rapport technique. HAL Preprint, 2010 (cf. page 103).
- [122] Gernot Plank, Axel Loewe, Aurel Neic, Christoph Augustin, Yung-Lin Huang, Matthias AF Gsell, Elias Karabelas, Mark Nothstein, Anton J Prassl, Jorge Sánchez et al. « The openCARP simulation environment for cardiac electrophysiology ». Dans : *Computer methods and Programs in Biomedicine* 208 (2021), page 106223 (cf. page 3).
- [123] Mark Potse, Bruno Dubé, Jacques Richer, Alain Vinet et Ramesh M Gulrajani. « A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart ». Dans : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53.12 (déc. 2006), pages 2425-2435 (cf. pages 11, 24).
- [124] Andrew J Pullan, Leo K Cheng et Martin L Buist. *Mathematically modelling the electrical activity of the heart : from cell to body surface and back again*. World scientific, sept. 2005 (cf. page 21).
- [125] Andrew J Pullan, Leo K Cheng, Martyn Nash, Alireza Ghodrati, Rob MacLeod, Dana H Brooks et al. « The inverse problem of electrocardiography ». Dans : *Comprehensive electrocardiology* 1 (2010), pages 299-344 (cf. page 57).

- [126] A Rabinovitch, D Braunstein, Y Biton, M Friedman et I Aviram. « The Weiss–Lapicque and the Lapicque–Blair strength—duration curves revisited ». Dans : *Biomedical Physics & Engineering Express* 2.1 (2016), page 015019 (cf. page 6).
- [127] Gwladys Ravon. « Problemes inverses pour la cartographie optique cardiaque ». Thèse de doctorat. Université de Bordeaux, 2015 (cf. page 134).
- [128] Gwladys Ravon, Rémi Dubois, Yves Coudière et Mark Potse. « A parameter optimization to solve the inverse problem in electrocardiography ». Dans : *International Conference on Functional Imaging and Modeling of the Heart*. Sous la direction de Mihaela Pop et Graham A. Wright. Tome 10263. Springer. Springer Science+Business Media, juin 2017, pages 219-229 (cf. page 57).
- [129] Sebastian Reich. « On an existence and uniqueness theory for nonlinear differential-algebraic equations ». Dans : *Circuits, Systems and Signal Processing* 10.3 (sept. 1991), pages 343-359 (cf. page 103).
- [130] Karel Rektorys. « The Friedrichs Inequality. The Poincaré Inequality ». Dans : *Variational Methods in Mathematics, Science and Engineering*. Dordrecht : Springer Netherlands, 1977, pages 188-198 (cf. page 72).
- [131] David E Roberts, Lawrence T Hersh et Allen M Scher. « Influence of cardiac fiber orientation on wavefront voltage, conduction velocity, and tissue resistivity in the dog. » Dans : *Circulation research* 44.5 (mai 1979), pages 701-712 (cf. page 22).
- [132] Bradley J Roth. « How the anisotropy of the intracellular and extracellular conductivities influences stimulation of cardiac muscle ». Dans : *Journal of mathematical biology* 30.6 (1992), pages 633-646 (cf. page 22).
- [133] Carl Runge. « Über die numerische Auflösung von Differentialgleichungen ». Dans : *Mathematische Annalen* 46.2 (1895), pages 167-178 (cf. page 107).
- [134] Stanley Rush et Hugh Larsen. « A practical algorithm for solving dynamic membrane equations ». Dans : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-25.4 (juill. 1978), pages 389-392 (cf. page 106).
- [135] WAH Rushton. « Excitable substances in the nerve-muscle complex ». Dans : *The Journal of Physiology* 70.4 (1930), page 317 (cf. page 5).
- [136] Andrea Saltelli. « Making best use of model evaluations to compute sensitivity indices ». Dans : *Computer physics communications* 145.2 (2002), pages 280-297 (cf. page 180).
- [137] Andrea Saltelli, Paola Annoni, Ivano Azzini, Francesca Campolongo, Marco Ratto et Stefano Tarantola. « Variance based sensitivity analysis of model output. Design and estimator for the total sensitivity index ». Dans : *Computer physics communications* 181.2 (2010), pages 259-270 (cf. page 180).
- [138] Massimo Santini, Renato P Ricci, Maurizio Lunati, Maurizio Landolina, Giovanni B Perego, Maurizio Marzegalli, Milena Schirru, Chiara Belvito, Roberto Brambilla, Giuseppe Guenzati et al. « Remote monitoring of patients with biventricular defibrillators through the CareLink system improves clinical management of arrhythmias and heart failure episodes ». Dans : *Journal of interventional cardiac electrophysiology* 24 (jan. 2009), pages 53-61 (cf. page 2).
- [139] Otto H Schmitt. « Biological information processing using the concept of interpenetrating domains ». Dans : *Information Processing in The Nervous System : Proceedings of a Symposium held at the State University of New York at Buffalo 21st–24th October, 1968*. Springer. Springer Berlin Heidelberg, 1969, pages 325-331 (cf. page 21).
- [140] Harris B Shumacker. *The evolution of cardiac surgery*. Indiana University Press, 1992 (cf. page 1).
- [141] Sunjeet Sidhu et Joseph E Marine. « Evaluating and managing bradycardia ». Dans : *Trends in cardiovascular medicine* 30.5 (2020), pages 265-272 (cf. page 1).

- [142] Ilya M Sobol. « Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates ». Dans : *Mathematics and computers in simulation* 55.1-3 (2001), pages 271-280 (cf. page 178).
- [143] Erkki Somersalo, Margaret Cheney et David Isaacson. « Existence and Uniqueness for Electrode Models for Electric Current Computed Tomography ». Dans : *SIAM Journal on Applied Mathematics* 52.4 (août 1992), pages 1023-1040 (cf. pages 28, 38, 65).
- [144] Murray R Spiegel. *Laplace transforms*. McGraw-Hill New York, 1965 (cf. page 108).
- [145] Raymond J Spiteri et Ryan C Dean. « On the performance of an implicit–explicit Runge–Kutta method in models of cardiac electrical activity ». Dans : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55.5 (mai 2008), pages 1488-1495 (cf. page 107).
- [146] Jeroen G Stinstra, Bruce Hopenfeld et Rob S MacLeod. « On the passive cardiac conductivity ». Dans : *Annals of biomedical engineering* 33.12 (déc. 2005), pages 1743-1751 (cf. page 22).
- [147] Endre Süli et David F Mayers. *An introduction to numerical analysis*. Cambridge university press, août 2003 (cf. page 105).
- [148] Lichao Tang, Jiyuan Yang, Yuxi Wang et Ruijie Deng. « Recent advances in cardiovascular disease biosensors and monitoring technologies ». Dans : *ACS sensors* 8.3 (2023), pages 956-973 (cf. page 1).
- [149] Jean-Eric Tarride, Morgan Lim, Marie DesMeules, Wei Luo, Natasha Burke, Daria O'Reilly, James Bowen et Ron Goeree. « A review of the cost of cardiovascular disease ». Dans : *Canadian Journal of Cardiology* 25.6 (2009), e195-e202 (cf. page 1).
- [150] Fleur VY Tjong et Vivek Y Reddy. « Permanent leadless cardiac pacemaker therapy : a comprehensive review ». Dans : *Circulation* 135.15 (2017), pages 1458-1470 (cf. page 2).
- [151] Beatriz Trenor, Karen Cardona, Lucia Romero, Juan F Gomez, Javier Saiz, Sridharan Rajamani, Luiz Belardinelli et Wayne Giles. « Pro-arrhythmic effects of low plasma [K⁺] in human ventricle : an illustrated review ». Dans : *Trends in Cardiovascular Medicine* 28.4 (2018), pages 233-242 (cf. page 1).
- [152] Mark Trew, Ian Le Grice, Bruce Smaill et Andrew Pullan. « A finite volume method for modeling discontinuous electrical activation in cardiac tissue ». Dans : *Annals of biomedical engineering* 33.5 (mai 2005), pages 590-602 (cf. page 99).
- [153] L Tung. « A bi-domain model for describing ischemic myocardial DC currents ». Thèse de doctorat. PhD thesis MIT Cambridge MA, 1978 (cf. page 21).
- [154] Kirsten HWJ ten Tusscher, Denis Noble, Peter-John Noble et Alexander V Panfilov. « A model for human ventricular tissue ». Dans : *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 286.4 (avr. 2004), H1573-H1589 (cf. pages 12, 17, 20).
- [155] Burak Ulgut et Hector D Abruna. « Electron transfer through molecules and assemblies at electrode surfaces ». Dans : *Chemical reviews* 108.7 (juill. 2008), pages 2721-2736 (cf. page 35).
- [156] EJ Vigmond, R Weber Dos Santos, AJ Prassl, M Deo et G Plank. « Solvers for the cardiac bidomain equations ». Dans : *Progress in biophysics and molecular biology* 96.1-3 (jan. 2008), pages 3-18 (cf. page 11).
- [157] Richard D Walton, Ali Pashaei, Marine E Martinez, Marion Constantin, Josselin Duchateau, Laura Bear, Caroline Cros, Caroline Pascarel-Auclerc, Yunbo Guo, David Benoist et al. « Compartmentalized structure of the moderator band provides a unique substrate for macroreentrant ventricular tachycardia ». Dans : *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology* 11.8 (2018), e005913 (cf. page 134).
- [158] Gerhard Wanner et Ernst Hairer. *Solving ordinary differential equations II*. Tome 375. Springer Berlin Heidelberg New York, 1996 (cf. page 103).

- [159] Myron L Weisfeldt et Susan J Zieman. « Advances in the prevention and treatment of cardiovascular disease ». Dans : *Health affairs* 26.1 (2007), pages 25-37 (cf. page 1).
- [160] Georges Weiss. « Sur la possibilite de rendre comparables entre eux les appareils servant a l'excitation electrique. » Dans : *Archives Italiennes de Biologie* 35.1 (1901), pages 413-445 (cf. pages 5, 6).
- [161] Lisl Weynans. *Convergence of a cartesian method for elliptic problems with immersed interfaces*. Research Report RR-8872. INRIA Bordeaux; Univ. Bordeaux, 2017, page 24 (cf. page 99).
- [162] John H Williamson. « Low-storage runge-kutta schemes ». Dans : *Journal of computational physics* 35.1 (mars 1980), pages 48-56 (cf. page 108).
- [163] Dirk L Ypey et Louis J DeFelice. « The patch-clamp technique explained and exercised with the use of simple electrical equivalent circuits ». Dans : *Electrical Properties of Cells; Springer : Boston, MA, USA* (2000), page 7 (cf. page 27).
- [164] Nejib Zemzemi, Yves Coudiere, Florian Caro et Marc Fuentes. « Overview on the Cardiac ElectroPhysiology Simulator (CEPS) ». Dans : *Meeting at the Lyric*. Centre National de la Recherche Scientifique, juin 2015 (cf. page 99).
- [165] Qili Zhao, Jinyu Qiu, Yu Han, Yiqing Jia, Yue Du, Huiying Gong, Minghui Li, Ruimin Li, Mingzhu Sun et Xin Zhao. « Robotic patch clamp based on noninvasive 3-D cell morphology measurement for higher success rate ». Dans : *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* 71 (2022), pages 1-12 (cf. page 27).